

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ HỆ VI TỤ NHỮ CHỨA MELOXICAM VÀ ỨNG DỤNG ĐIỀU CHẾ VIÊN NÉN MELOXICAM 7,5 MG

Nguyễn Thiện Hải¹, Nguyễn Thị Đức Hạnh¹, Võ Đắc Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng công thức hệ vi tụ nhũ (SMEDDS) chứa meloxicam (MLC) và ứng dụng điều chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao so với viên Mobic® 7,5 mg.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: SMEDDS MLC được thành lập dựa trên phương pháp giản đồ pha, sau đó hóa rắn bằng chất hấp phụ và ứng dụng điều chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao so với viên Mobic® 7,5 mg. Lượng MLC trong các thử nghiệm được xác định bằng phương pháp UV-Vis và HPLC.

Kết quả: Công thức (%) SMEDDS MLC gồm MLC (2,5), NaOH (0,29), nước (0,58), Labrafil M 1944 CS (38,652), Kolliphor RH 40 (38,652), Transcutol HP (19,326), cho kích thước giọt $26,12 \pm 0,15$ nm, thế zeta $-4,85 \pm 0,88$ mV, độ hòa tan $99,89 \pm 0,72\%$ sau 45 phút. SMEDDS MLC hóa rắn bằng Florite R (1/2) và bào chế viên MLC 7,5 mg bằng tạo hạt khô qui mô 1000 viên. Viên nghiên cứu có độ hòa tan cao hơn viên đối chiếu ($99,60 \pm 0,87\%$ và $87,08 \pm 3,06\%$).

Kết luận: CT SMEDDS MLC được xác định và ứng dụng bào chế thành công viên nén MLC 7,5 mg quy mô 1000 viên, có độ hòa tan cao cho thấy có nhiều triển vọng áp dụng vào thực tiễn.

Từ khóa: meloxicam (MLC), Florite R, SMEDDS, sinh khả dụng, độ hòa tan cao

ABSTRACT

FORMULATION OF MELOXICAM SMEDDS AND APPLICATION TO PREPARE MELOXICAM 7.5 MG TABLETS

Nguyen Thien Hai, Nguyen Thi Duc Hanh, Vo Duc Toan

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No. 2 - 2022: 25 - 36

Objectives: Formulation of MLC SMEDDS and application to preparation of meloxicam 7.5 mg tablets with high dissolution compared to the reference product - Mobic® 7.5 mg.

Methods: MLC SMEDDS were formulated by using phase diagram, then solidification and application to preparation of meloxicam 7.5 mg tablets with high dissolution compared to Mobic® 7.5 mg tablets. The amount of MLC in experiments was determined by UV-Vis and HPLC method.

Results: The MLC SMEDDS formula (%) includes MLC (2.5), NaOH (0.29), water (0.58), Labrafil M 1944 CS (38.652), Kolliphor RH 40 (38.652) and Transcutol HP (19.326), having average droplet size 26.12 ± 0.15 nm, zeta potential -4.85 ± 0.88 mV, drug release after 45 minutes $99.89 \pm 0.72\%$. SMEDDS was solidified with Florite R in ratio 1 : 2 from which MLC 7.5 mg tablets were prepared by dry granulation method in scale of 1000 units. The products showed the dissolution profile higher than that of the reference product ($99.60 \pm 0.87\%$ and $87.08 \pm 3.06\%$).

Conclusion: The MLC SMEDDS formula was established from which MLC 7.5 mg tablets were successfully prepared in the scale of 1000 units, having high dissolution, can apply in practical.

Keywords: meloxicam, Florite R, SMEDSS, bioavailability, high dissolution

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp là một dạng rối loạn liên quan

đến viêm một hoặc nhiều khớp. Bệnh phổ biến nhất trong các dạng viêm khớp là viêm khớp

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Nguyễn Thiện Hải

ĐT: 0905352679

Email: nthai@ump.edu.vn

dạng thấp và thoái hóa khớp⁽¹⁾. Việc sử dụng thuốc để điều trị viêm khớp chủ yếu nhằm làm giảm các triệu chứng này một cách nhanh chóng. Meloxicam (MLC) là thuốc kháng viêm không steroid, được biết đến là thuốc ức chế COX-2 ưu thế hơn so với COX-1, với hoạt tính chống viêm khớp mạnh và phổ kháng viêm rộng và có đặc tính ít gây kích ứng dạ dày⁽²⁾ và các mô như da, ruột, mắt. MLC thuộc nhóm II theo hệ thống phân loại sinh dược học nên độ tan và tốc độ hòa tan của MLC là yếu tố quan trọng, quyết định tốc độ và mức độ hấp thu dược chất từ dạng thuốc⁽³⁾. Vì vậy, vấn đề cải thiện độ tan, nâng cao sinh khả dụng và khả năng điều trị của MLC là vấn đề quan tâm hiện nay. Có nhiều kỹ thuật cải thiện độ tan của các dược chất nhóm II BCS nói chung và của MLC nói riêng như tạo hệ phân tán rắn⁽⁴⁾, tạo phức bao với cyclodextrin và dẫn chất⁽⁵⁾, công nghệ nano⁽⁶⁾, vi nhũ tương⁽⁷⁾, hệ tự nhũ^(1,3,8) trong đó hệ vi tự nhũ cho thấy có nhiều ưu điểm như thành phần đơn giản, dễ bào chế và nâng cỡ lô, áp dụng được cho cả dược chất thuộc nhóm II và IV theo BCS. Ngoài ra có thể sử dụng cả dạng vi tự nhũ lỏng hoặc hóa rắn hệ vi tự nhũ lỏng để đóng nang hay dập viên và đã có nhiều sản phẩm dạng này trên thị trường. Đến nay, chỉ có một vài nghiên cứu sử dụng hệ tự nhũ để cải thiện độ tan, độ hòa tan của MLC tuy nhiên chỉ dừng ở mức độ SMEDDS lỏng với kích thước giọt khá lớn (152,5 nm)⁽¹⁾, tỷ lệ tải thấp (0,75%)⁽³⁾. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu bào chế SMEDDS MLC với tỷ lệ tải hoạt chất cao, kích thước giọt nhỏ và ứng dụng điều chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao so với viên Mobic® 7,5 mg.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên vật liệu

Meloxicam (Ấn độ – EP 9.0), Capryol 90, Transcutol HP, Labrasol, Labrafac lipophil WL1349, Labrafil (M1944CS; 2125CS), Maisine 35-1, Plurol oleic CC497, Lauroglycol, (Gattefosse - Pháp), Kolliphor (RH40; EL; HS15 - BASF - Đức), Tween 20, Tween 80 (Singapore), Florite R (Kobo - Nhật), Capmul MCM (Abitec - Mỹ).

Các tá dược trên cùng dung môi, hóa chất cần thiết khác dùng trong các thử nghiệm đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất, dược dụng hay phân tích.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu bào chế hệ vi tự nhũ MLC

Khảo sát độ tan của MLC trong các tá dược tiềm năng tạo hệ vi tự nhũ

Độ tan của MLC trong các tá dược tiềm năng tạo hệ vi tự nhũ (pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt) được xác định bằng phương pháp bão hòa từ đó làm cơ sở để lựa chọn các tá dược tiềm năng cho điều chế hệ vi tự nhũ nên (không chứa dược chất) – SMEDDS. Cho một lượng thừa MLC vào eppendorf có sẵn 1 g từng loại tá dược tiềm năng khảo sát. Lắc xoáy 5 phút (LABNET VX100 - Mỹ), siêu âm 15 phút (SONOREX RK 510H - Đức), cho vào bể đun cách thủy có bộ phận lắc (Grant - Anh) và lắc ở nhiệt độ phòng với tốc độ 100 vòng/phút trong 48 giờ. Hỗn hợp sau khi lắc được để ổn định khoảng 30 phút, sau đó ly tâm tốc 10000 vòng/phút trong 10 phút (EPPENDORF MINISPIN - Đức), thu dịch, lọc qua màng lọc 0,45 µm, pha loãng bằng methanol đến nồng độ thích hợp và xác định độ tan của MLC trong các tá dược khảo sát bằng phương pháp UV⁽⁵⁾ ở bước sóng 362 nm, mẫu trắng là tá dược khảo sát pha loãng cùng điều kiện trong methanol. Thực nghiệm tiến hành 3 lần, lấy kết quả trung bình.

Khảo sát hệ tá dược dùng để điều chế SMEDDS nên

Việc sàng lọc chọn pha dầu dựa vào độ tan của MLC trong các pha dầu khảo sát trong khi sàng lọc chất diện hoạt dựa vào hiệu quả nhũ hóa của chất diện hoạt với pha dầu. Với chất đồng diện hoạt việc sàng lọc dựa vào hiệu quả cải thiện khả năng nhũ hóa của chất đồng diện hoạt với pha dầu hơn khả năng hòa tan đối với dược chất^(9,10). Hiệu quả nhũ hóa được đánh giá thông qua độ truyền qua (%T), thời gian hình thành vi nhũ tương. Hệ tạo được vi nhũ tương nếu độ truyền qua (T%) được đo ở bước sóng 638,2 nm cao (> 99%)⁽⁹⁾. Chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt có độ tan hoạt chất cao và T%

cao sẽ được chọn. Cân 300 mg từng chất điện hoạt khảo sát cho vào từng eppendorf có sẵn 300 mg pha dầu được chọn. Tương tự, cân 100 mg từng chất đồng điện hoạt khảo sát cho vào từng eppendorf có sẵn 200 mg chất điện hoạt và 300 mg pha dầu được chọn. Các hỗn hợp khảo sát được đun cách thủy ở nhiệt độ 45 - 60 °C trong 10 phút, vortex 2 phút. Cân 50 mg từng hỗn hợp cho vào bình định mức 50 ml. Bổ sung nước cất hai lần vừa đủ 50 ml, lắc kỹ, để ổn định 2 giờ. Đo độ truyền qua (%T), sử dụng nước cất hai lần làm mẫu trắng. Thực nghiệm tiến hành 3 lần, lấy kết quả trung bình.

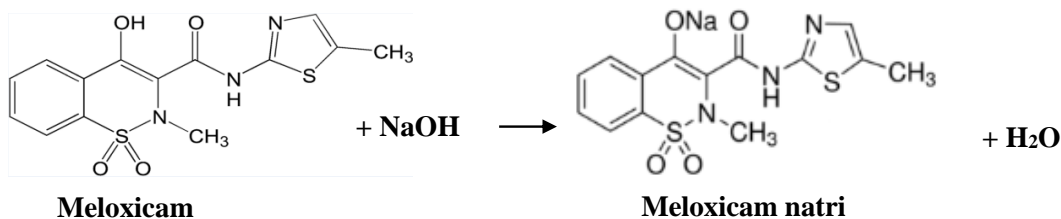
Xây dựng giản đồ pha

Pha dầu, chất điện hoạt, chất đồng điện hoạt được chọn sẽ dùng để xây dựng giản đồ pha theo phương pháp pha loãng (100 lần trong nước cất) với tỷ lệ mỗi thành phần pha dầu, chất điện hoạt, chất đồng điện hoạt từ 10% đến 80% (kl/kl). Mỗi bước nhảy là 10%. Tổng tỷ lệ của ba thành phần luôn là 100%⁽¹¹⁾. Các hỗn hợp gồm pha dầu, chất điện hoạt, chất đồng điện hoạt với tỷ lệ khác nhau được cho vào eppendorf. Sau đó, hỗn hợp đem đun cách thủy ở 45 - 60 °C trong 5 phút và vortex để được hỗn hợp đồng nhất. Để yên trong 24 giờ. Các hỗn hợp được pha loãng 100 lần với nước cất. Để yên trong

24 giờ. Nhũ tương hình thành được đánh giá theo cảm quan với 5 mức là nhũ tương trong suốt, trong mờ, đục mờ, đục, rất đục. Vùng tạo được nhũ tương trong suốt và trong mờ là vùng tạo vi nhũ tương. Các CT với tỷ lệ pha dầu, chất điện hoạt, chất đồng điện hoạt khác nhau nằm trong vùng tạo vi nhũ tương sẽ được chọn như là SMEDDS tiềm năng để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

Khảo sát khả năng tải MLC của SMEDDS tiềm năng

Để cải thiện khả năng tải MLC (dạng acid kém tan trong nước) trong các SMEDDS tiềm năng, NaOH khan được sử dụng để hóa muối toàn phần MLC^(12,13). MLC được hóa muối bằng dung dịch NaOH (X %). Cần xác định lượng nước tối thiểu vừa đủ hòa tan NaOH. Thêm từ từ từng giọt nước (khoảng 50 mg - 100 mg/giọt) vào cốc thủy tinh 100 ml đã cho sẵn khoảng 10 g NaOH, khuấy bằng đũa thủy tinh cho đến khi NaOH tan hết tạo thành dung dịch. Xác định lượng nước đã thêm vào, tính tỷ lệ giữa lượng nước và NaOH khan đã dùng. Xác định lượng dung dịch NaOH X% cần dùng cho SMEDDS tiềm năng dựa trên lượng tải MLC của các SMEDDS tiềm năng, tính lượng dùng vừa đủ dung dịch NaOH X% theo phương trình phản ứng như Hình 1.



Hình 1. Phương trình phản ứng giữa meloxicam và NaOH tạo muối natri meloxicam

Những CT SMEDDS tiềm năng chọn được từ giản đồ pha sẽ được khảo sát khả năng tải MLC ở các tỷ lệ 2,5%, 5 %, 7,5% (kl/kl) với sự hỗ trợ của dung dịch NaOH X%.

Tiến hành pha chế 1 g SMEDDS MLC bằng cách cho a (mg) chất đồng điện hoạt và b (mg) dung dịch NaOH X% (lượng vừa đủ để hóa muối hoàn toàn MLC ở tỷ lệ tải) vào eppendorf, thêm lượng MLC tương ứng, vortex 5 phút, siêu âm trong 15 phút. Cho tiếp lần lượt c (mg) pha

dầu và d (mg) chất điện hoạt vào, vortex 5 phút, siêu âm 15 phút đến khi hỗn hợp đồng nhất, để yên trong 24 giờ. Ly tâm tốc độ 10.000 vòng/phút trong 10 phút. CT đạt khi không có tủa hay tách pha. Các CT đạt thử nghiệm ly tâm được để yên trong 24 giờ, sau đó pha loãng 100 lần với nước cất. Đánh giá bằng cảm quan. Các CT tải MLC đạt là những CT tạo được vi nhũ tương trong suốt hoặc trong mờ, không tủa hoạt chất ngay sau khi pha loãng và sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Đánh giá các CT SMEDDS tải MLC tiêm năng

Độ ổn định trong các môi trường pH

Các CT đặt trong thử nghiệm tải MLC sẽ được dùng để đánh giá độ ổn định trong các môi trường pH bằng cách pha loãng 100 lần trong các môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8. Đánh giá bằng cảm quan (yêu cầu phải trong suốt hoặc trong mờ, không đục, không tủa hoạt chất ngay sau khi pha loãng và sau 8 giờ pha loãng tại các thời điểm mỗi 15 phút trong giờ đầu tiên, mỗi 30 phút trong giờ thứ 2 và mỗi 1 giờ trong 6 giờ tiếp theo). Ghi nhận thời gian ổn định.

Độ bền nhiệt động

Các CT đạt ổn định trong cả ba môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 sẽ được lựa chọn để đánh giá độ bền nhiệt động thực hiện theo các chu kỳ nóng-lạnh (thực hiện 6 chu kỳ giữa nhiệt độ 4 °C và 45 °C. Lưu trữ ở mỗi nhiệt độ không ít hơn 48 giờ), ly tâm (ở 5000 vòng/phút trong 30 phút) và chu kỳ đông-rã đông khảo sát 3 chu kỳ đông-rã đông giữa nhiệt độ -21 °C và +25 °C. Lưu trữ ở mỗi nhiệt độ không ít hơn 48 giờ). Đánh giá bằng cảm quan. CT đạt là công thức không có hiện tượng đục, kết tủa hay tách pha.

Độ truyền qua, sự phân bố kích thước giọt và thế zeta

Các CT ổn định trong các môi trường pH, đạt độ bền nhiệt động và có khả năng tải hoạt chất cao nhất sẽ được chọn để xác định độ truyền qua, phân bố kích thước giọt và thế zeta của vi nhũ tương hình thành bằng cách pha loãng 100 lần với nước cất (cho 0,5 ml SMEDDS MLC vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến vừa đủ 50 ml, lắc ngược bình định mức), để yên khoảng 2 giờ. Đo độ truyền qua (SHIMADZU UV-1800 - Nhật), đo thế zeta và phân bố kích thước giọt (Zetasizer Nano ZSP - Anh) vi nhũ tương (n = 3), nhiệt độ đo mẫu là 25 °C, góc đo 173°. CT có độ truyền qua cao, phân bố kích thước giọt tốt (nằm trong vùng < 100 nm), giá trị tuyệt đối của thế zeta lớn sẽ được chọn là công thức tối ưu.

Đánh giá độ lặp lại của công thức tối ưu

Xây dựng CT và qui trình pha chế 20 g/mẫu SMEDDS MLC theo công thức tối ưu đạt được. Đánh giá độ lặp lại của các thử nghiệm của CT tối ưu này về khả năng tải MLC, độ ổn định trong các môi trường pH, độ bền nhiệt động, độ truyền qua, thế zeta và phân bố kích thước giọt vi nhũ tương. Mỗi thử nghiệm được lặp lại 3 lần. Kết quả trung bình của ba lần thử và kết quả ban đầu (sàng lọc) của CT tối ưu phải khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Hóa rắn SMEDDS MLC

SMEDDS MLC được hóa rắn bằng phương pháp hấp phụ lên chất mang rắn Florite R.

Cân khoảng 5 g Florite R cho vào thau inox. Điều chế 25 g SMEDDS MLC theo qui trình thiết lập. Cho từ từ SMEDDS MLC vào Florite R, trộn đều, đến khi hỗn hợp bột vẫn còn khô toi. Cân lượng SMEDDS MLC còn lại. Xác định tỷ lệ tối đa mà 1g Florite R có thể hấp phụ được.

Dựa vào khả năng hấp phụ, chọn tỷ lệ Florite R / SMEDDS MLC phù hợp, đánh giá tính chất (tỷ trọng gô, tỷ trọng khối, tỷ số Hausner, chỉ số Carr, độ hòa tan) của bột SMEDDS MLC được chọn. SMEDDS MLC (lỏng và rắn) được đóng nang số 0 tương đương lượng MLC 7,5 mg, tiến hành đánh giá độ hòa tan (ERWEKA - Đức) theo Dược Điển Việt Nam V⁽¹⁴⁾. Sử dụng cánh khuấy tốc độ 50 vòng/ phút. Môi trường 1000 ml đệm phosphate pH 7,5. Thời điểm 45 phút. Mẫu được lọc qua màng lọc 0,45 µm rồi đo UV ở bước sóng 362 nm. Yêu cầu không ít hơn 70% (Q) MLC phóng thích sau 45 phút. Khảo sát động học, lấy mẫu ở các thời điểm 5, 10, 15, 30, 45 và 60 phút.

Ứng dụng bào chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao

Xây dựng CT và qui trình bào chế viên nén MLC 7,5 mg từ SMEDDS MLC

Thành phần CT khảo sát gồm SMEDDS MLC, Florite R, microcrystalline cellulose 112 (MCC 112), Di-tab, Starch 1500, natri

croscarmellose, DST, Aerosil 200, magesi stearat. Viên được điều chế bằng phương pháp tạo hạt khô với cỡ lô 200 viên.

Tiến hành: Rây các thành phần trong CT qua rây 0,5 mm. Trộn đều SMEDDS MLC với Florite R trong thau inox, tạo thành hỗn hợp đồng nhất khô toi (S-SMEDDS MLC), rây hỗn hợp qua rây 0,5 mm. Trộn đều S-SMEDDS MLC với các thành phần còn lại trong thau inox theo nguyên tắc đồng lượng (magesi stearat chỉ trộn một nửa), cho vào túi PE trộn đều trong 2 phút. Dập viên thô khối lượng viên 750 mg, độ cứng 1,8 - 5 kp. Sửa hạt qua lưới 1,2 mm. Trộn đều cốm sau khi sửa hạt với lượng magesi stearat còn lại theo nguyên tắc đồng lượng trong thau inox, cho vào túi PE trộn đều trong 2 phút. Dập viên trên máy xoay tròn (ZP-7A Shang Hai - Trung Quốc) thu sản phẩm. Đánh giá tính chất của cốm (góc nghỉ, tỷ số Haussner, chỉ số Carr) và (cảm quan, độ cứng, độ rã, mài mòn, đồng đều khối lượng, hàm lượng (phương pháp HPLC), độ hòa tan (Dược điển Việt Nam V)), đo

phân bố kích thước giọt trong thử nghiệm độ hòa tan.

Kiểm chứng CT chọn trên cỡ lô 1000 viên và đánh giá tương đương hòa tan

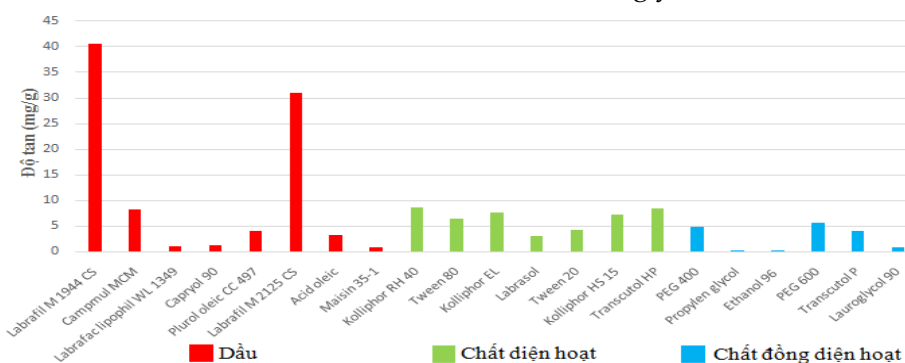
Tiến hành trên 2 lô, cỡ lô 1000 viên. Khảo sát các thông số trộn (trộn khô và trộn hoàn tất) của qui trình, tính chất cốm, viên và đánh giá tương đương hòa tan so với viên đối chiếu.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu bào chế hệ vi tự nhũ MLC

Khảo sát độ tan của MLC trong các tá dược tiềm năng tạo hệ vi tự nhũ

Kết quả từ Hình 2 cho thấy với pha dầu, Labrafil M 1944 CS hòa tan MLC cao nhất ($40,51 \pm 0,61$ mg/g) nên được chọn. Với chất diện hoạt, MLC tan trong Kolliphor RH 40 > Kolliphor HS 15 > Kolliphor EL > Tween 80 > Tween 20 > Labrasol và với chất đồng diện hoạt thì Transcutol HP > PEG 600 > PEG 400 > Transcutol P > Lauroglycol 90 > ethanol 96⁰ > propylen glycol.



Hình 2. Kết quả khảo sát độ tan của MLC trong các tá dược tiềm năng tạo hệ vi tự nhũ

Khảo sát hệ tá dược dùng để điều chế SMEDDS nền

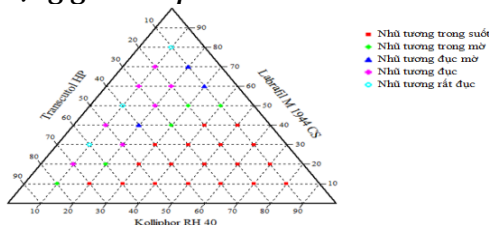
Bảng 1. Độ truyền qua (T%) giữa các chất diện hoạt với pha dầu Labrafil M 1944 CS, các chất đồng diện hoạt với pha dầu Labrafil M 1944 CS và chất diện hoạt Kolliphor RH40 (n = 3)

Chất diện hoạt	T (%) ^(a)	t ^(*) (phút) ^(b)	Chất đồng diện hoạt	T (%) ^(a)	t ^(*) (phút) ^(b)
Kolliphor RH 40	99,62 ± 0,14	3,93 ± 0,17	Transcutol HP	99,77 ± 0,17	3,57 ± 0,13
Labrasol	21,76 ± 0,39	3,50 ± 0,14	PEG 400	98,25 ± 0,05	5,45 ± 0,06
Kolliphor EL	99,51 ± 0,31	5,27 ± 0,09	Propylen glycol	96,02 ± 0,62	5,75 ± 0,03
Tween 80	19,90 ± 0,47	5,97 ± 0,03	Ethanol 96 ⁰	98,67 ± 0,18	5,72 ± 0,04
Tween 20	88,31 ± 0,74	6,25 ± 0,01	PEG 600	98,50 ± 0,13	5,38 ± 0,07
Kolliphor HS 15	98,77 ± 0,25	5,50 ± 0,07	Transcutol P	98,58 ± 0,17	4,20 ± 0,11
			Lauroglycol 90	89,79 ± 0,16	5,85 ± 0,01

(*): thời gian hình thành vi nhũ tương; (a), (b): $X_{TB} \pm SD$

Việc lựa chọn chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt phụ thuộc chính vào khả năng nhũ hóa và cả khả năng hòa tan MLC của chúng trong hệ tự nhũ. Kết quả từ *Bảng 1* cho thấy Kolliphore RH 40 và Transcutol HP cho độ truyền qua (T%) và thời gian hình thành vi nhũ tương ngắn nhất nên được chọn làm thành phần CT cho hệ vi tự nhũ nền.

Xây dựng giản đồ pha



Hình 3. Giản đồ pha của Labrafil M 1944 CS, Kolliphor RH40, Transcutol HP

Giản đồ pha với pha dầu (Labrafil M 1944 CS), chất diện hoạt (Kolliphor RH40), chất đồng diện hoạt (Transcutol HP) từ *Hình 3* cho thấy khi tỷ lệ pha dầu 60 – 80%, không có sự hình thành vi nhũ tương (các CT khảo sát đều đục) trong khi với tỷ lệ pha dầu 10 – 50%, ngoại trừ 7 hệ với tỷ lệ pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt tương ứng (20/10/70), (30/10/60), (30/20/50), (40/10/50), (40/20/40), (50/10/40) và (50/20/30), các hệ còn lại đều hình thành vi nhũ tương (trong suốt đến trong mờ). Các CT với tỷ lệ Labrafil M 1944 CS, Kolliphor RH 40 và Transcutol HP tạo được vi nhũ tương khi pha loãng với nước là các CT SMEDDS tiềm năng, sẽ được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

Khảo sát khả năng tải MLC của SMEDDS tiềm năng

Bảng 2. Khả năng tải hoạt chất MLC ở các tỷ lệ 2,5; 5,0 và 7,5% của các CT SMEDDS tiềm năng với sự hỗ trợ của dung dịch NaOH X (%)

CT – Tỷ lệ (%) D/DH/ĐDH	Tải 2,5 % MLC ^(a) (SMEDDS: 96,63%, NaOH: 0,29%, nước: 0,58%)		Tải 5,0 % MLC ^(a) (SMEDDS: 93,29%, NaOH: 0,57%, nước: 1,14%)		Tải 7,5% MLC ^(a) (SMEDDS: 89,92%, NaOH: 0,86%, nước: 1,72%)	
	Pha Loãng/ nước cất		Pha Loãng/ nước cất		Pha Loãng/ nước cất	
	0 (h)	24 (h)	0 (h)	24 (h)	0 (h)	24 (h)
F01 _(10/10/80)	ĐM	ĐM	-	-	-	-
F02 _(10/20/70)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F03 _(10/30/60)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F04 _(10/40/50)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F05 _(10/50/40)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F06 _(10/60/30)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F07 _(10/70/20)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F08 _(10/80/10)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F09 _(20/20/60)	TM	TM	TM	TM	TM	TM
F10 _(20/30/50)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F11 _(20/40/40)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F12 _(20/50/30)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F13 _(20/60/20)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F14 _(20/70/10)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F15 _(30/30/40)	TS	TS	TS	TS	TM	TM
F16 _(30/40/30)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F17 _(30/50/20)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F18 _(30/60/10)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F19 _(40/30/30)	TM	TM	TM	TM	TM	TM
F20 _(40/40/20)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F21 _(40/50/10)	TS	TS	TS	TS	TS	TS
F22 _(50/30/20)	TM	TM	TM	TM	TM	TM
F23 _(50/40/10)	TM	TM	TM	TM	TM	TM

CT: Công thức; D/DH/ĐDH: Dầu/ Diện hoạt/ Đồng diện hoạt; TS: Trong suốt; TM: Trong mờ; ĐM: Đục mờ

(a): Tất cả các công thức đều trong suốt sau khi pha chế từ 0 đến 24 giờ, tất cả đều trong suốt, đồng nhất sau ly tâm

Kết quả từ *Bảng 2* cho thấy, ngoại trừ CT F01_(10/10/80), các CT còn lại khi pha loãng 100 lần trong nước cất đều cho vi nhũ tương trong suốt đến trong mờ, trong và đồng nhất sau khi ly tâm cũng như ổn định trong 24 giờ. Việc hóa muối

cho thấy có hiệu quả trong việc cải thiện độ tan. Các CT đạt yêu cầu được tiếp tục đánh giá độ ổn định trong các môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8, độ bền nhiệt động, độ truyền qua, phân bố kích thước giọt và thế zeta.

Đánh giá các CT SMEDDS tải MLC tiềm năng

Bảng 3. Độ ổn định các CT SMEDDS tải MLC trong môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8.

CT-Tỷ lệ (%) D/DH/ĐDH	Tải 2,5 % MLC						Tải 5,0 % MLC						Tải 7,5% MLC					
	pH 1,2		pH4,5		pH 6,8		pH 1,2		pH4,5		pH 6,8		pH 1,2		pH4,5		pH 6,8	
	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ	0 (h)	OĐ
F02 _(10/20/70)	Đ	-	Đ	-	TS	> 8	Đ	-	Đ	-	TS	> 8	Đ	-	Đ	-	TS	> 8
F03 _(10/30/60)	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8
F04 _(10/40/50)	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8
F05 _(10/50/40)	TM	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TM	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TM	0,25	TS	0,5	TS	> 8
F06 _(10/60/30)	ĐM	-	TS	0,5	TS	> 8	ĐM	-	TS	0,5	TS	> 8	ĐM	-	TS	0,5	TS	> 8
F07 _(10/70/20)	TM	0,5	TM	0,5	TS	> 8	ĐM	-	TM	0,25	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8
F08 _(10/80/10)	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8
F09 _(20/20/60)	ĐM	-	ĐM	-	TM	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TM	> 8	Đ	-	ĐM	-	TM	> 8
F10 _(20/30/50)	TM	0,25	TM	0,25	TS	> 8	TM	0,25	TM	0,25	TS	> 8	ĐM	-	TM	0,25	TS	> 8
F11 _(20/40/40)	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8	ĐM	-	TS	0,25	TS	> 8
F12 _(20/50/30)	TM	0,25	TS	0,25	TS	> 8	TM	0,25	TS	0,25	TS	> 8	ĐM	-	TS	0,25	TS	> 8
F13 _(20/60/20)	TM	0,25	TS	0,25	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8	Đ	-	Đ	-	TS	> 8
F14 _(20/70/10)	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8
F15 _(30/30/40)	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8	TM	0,25	TM	0,25	TM	> 8	TM	0,25	TM	0,25	TS	> 8
F16 _(30/40/30)	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8	TS	0,25	TS	0,25	TS	> 8
F17 _(30/50/20)	TS	0,25	TS	0,5	TS	> 8	TM	0,25	TM	0,25	TS	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TS	> 8
F18 _(30/60/10)	TS	1	TS	4	TS	> 8	TM	0,75	TM	3	TS	> 8	TM	0,5	TM	2	TS	> 8
F19 _(40/30/30)	TM	0,75	TM	3	TM	> 8	TM	0,5	TM	2	TM	> 8	TM	0,5	TM	2	TM	> 8
F20 _(40/40/20)	TS	3,5	TS	5,5	TS	> 8	TS	1,25	TS	4	TS	> 8	TS	1	TS	3	TS	> 8
F21 _(40/50/10)	TS	3	TS	4,75	TS	> 8	TS	1	TS	3,5	TS	> 8	TS	0,75	TS	2,5	TS	> 8
F22 _(50/30/20)	ĐM	-	ĐM	-	TM	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TM	> 8	ĐM	-	ĐM	-	TM	> 8
F23 _(50/40/10)	ĐM	-	TM	0,25	TM	> 8	ĐM	-	TM	0,25	TM	> 8	ĐM	-	TM	0,25	TM	> 8

CT: Công thức; D/DH/ĐDH: Dầu/ Điện hoạt/ Đông điện hoạt; TS: Trong suốt; TM: Trong mờ; ĐM: Đục mờ; Đ: Đục; OĐ: Thời gian ổn định (giờ) kể từ ngay sau khi pha loãng (thời điểm 0 giờ) cho đến khi xuất hiện tủa đục

Bảng 4. Độ bền nhiệt động, độ truyền qua, phân bố kích thước giọt và thế zeta của các CT SMEDDS tải MLC (n = 3)

Công Thức	Ly Tâm	Chu kỳ		Độ Truyền qua T (%)	KT giọt TB (*) (nm)	PDI	Thế zeta
		N-L	Đ-RĐ				
F20-2.5	TS	TS	TS	99,48 ± 0,12	26,12 ± 0,15	0,048 ± 0,007	- 4,85 ± 0,88
F21-2.5	TS	TS	TS	99,02 ± 0,23	29,29 ± 0,27	0,162 ± 0,006	- 4,03 ± 0,99

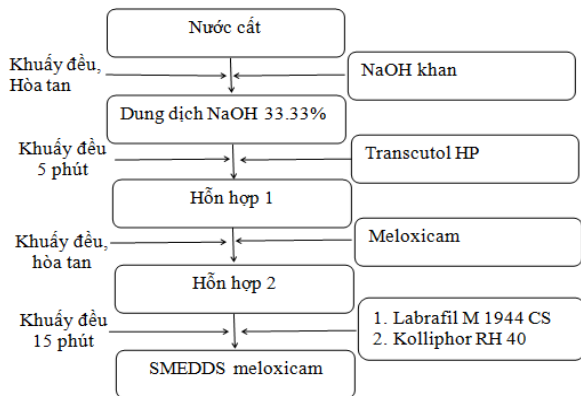
(*): Cả 2 CT đều cho kiểu phân bố một đỉnh

Kết quả đánh giá độ ổn định trong các môi trường, độ bền nhiệt động, độ truyền qua, phân bố kích thước giọt, thế zeta của các CT SMEDDS tải MLC được trình bày trong *Bảng 3* và *Bảng 4*. Khi pha loãng trong môi trường pH 6,8 tất cả các CT với các tỷ lệ tải 2,5; 5 và 7,5 % MLC đều đạt yêu cầu cho vi nhũ tương trong suốt, bền trên 8

giờ khác hẳn với trong môi trường pH 1,2 và pH 4,5 là do ở pH 6,8 là pH gần kiềm, khả năng hòa tan của MLC cao hơn, giúp hệ ổn định. Với pH 1,2 và pH 4,5 có sự khác biệt, các CT sau khi pha loãng, đều không bền ngoài trừ 2 CT F20_(40/40/20) và F21_(40/50/10) ở tỷ lệ tải 2,5% cho độ bền vi nhũ tương với thời gian 3 – 5 giờ, đủ thời gian để thuốc đi

qua dạ dày pH 1,2 (khoảng 2 giờ) để chuyển xuống đến ruột (pH 6,8) nên được lựa chọn đánh giá các tính chất về độ bền nhiệt động, độ truyền qua, phân bố kích thước giọt và thế zeta. Kết quả từ *Bảng 4*, CT F20-2,5 cho phân bố kích thước giọt trung bình nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) trong khi thế zeta lớn hơn nhưng khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, ANOVA một yếu tố) so với CT F21-2,5. Thế zeta có giá trị tuyệt đối đều thấp hơn 25 mV, được xem là chưa đủ để tạo ra hiệu ứng ổn định nhờ tương tác tĩnh điện học⁽⁸⁾. Tuy nhiên, chất diện hoạt sử dụng trong các CT này là Kolliphor RH 40, đây là chất diện hoạt có gắn các chuỗi PEG trong cấu trúc, các gốc này có thể tạo ra hiệu ứng ổn định nhờ tương tác cản trở cấu trúc không gian để đảm bảo khả năng phân tán tốt trong nước. Vì vậy, CT F20-2,5 được chọn là CT tối ưu với thành phần như sau: MLC (2,5%), Transcutol HP (19,326%), NaOH khan (0,29%), nước cất (0,58%), Labrafil M 1944 CS (38,652%) và Kolliphor RH 40 (38,652%).

Đánh giá độ lặp lại của công thức tối ưu



Hình 4. Quy trình điều chế SMEDDS tải 2,5% MLC qui mô 20 g

Quy trình điều chế CT tối ưu F20-2.5 nâng qui mô 20 g và kết quả đánh giá độ lặp lại được trình bày trong *Hình 4* và *Bảng 5* cho thấy CT đạt độ lặp lại về khả năng tải hoạt chất, độ ổn định trong các môi trường pH, độ bền nhiệt động, kiểu phân bố kích thước giọt như ở quy mô thí nghiệm 1 g/mẫu. Các kết quả về độ truyền qua, kích thước giọt trung bình, PDI và thế zeta của viên nhũ tương ở quy mô 20 g/mẫu và 1 g/mẫu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$,

ANOVA một yếu tố). Quy trình pha chế chỉ là hòa tan đơn giản nên ít ảnh hưởng đến thông số nâng lên.

Bảng 5. Đánh giá độ lặp lại của công thức tối ưu F20-2.5 (20 g/mẫu, n =3)

Các thử nghiệm		Kết quả	
Khả năng tải hoạt chất	Pha chế	0 giờ	Trong
		24 giờ	Trong
	Ly tâm		Trong - đồng nhất
	Pha loãng	0 giờ	Trong suốt
24 giờ		Trong suốt	
Độ ổn định trong các môi trường pH	pH 1,2	0 giờ	Trong suốt
		Độ ổn định	3 giờ 30 phút - 3 giờ 45 phút (Đạt)
	pH 4,5	0 giờ	Trong suốt
		Độ ổn định	5 giờ 30 phút (Đạt)
	pH 6,8	0 giờ	Trong suốt
		Độ ổn định	> 8 giờ (Đạt)
Độ bền nhiệt động	Chu kỳ nóng lạnh		Trong
	Ly tâm		Trong - đồng nhất
	Chu kỳ rã đông		Trong
Độ truyền qua		99,39 ± 0,14 %	
Phân bố kích thước giọt	Kích thước giọt trung bình		26,23 ± 0,18 nm
	PDI		0,045 ± 0,009
	Kiểu phân bố		1 đỉnh
Thế zeta		- 4,41 ± 0,16 mV	

Hóa rắn SMEDDS MLC

Kết quả cho thấy 1 g Florite R hấp phụ được 3,2 g SMEDDS MLC tạo thành S-SMEDDS MLC (SMEDDS MLC dạng rắn). Tuy nhiên, để đảm bảo cho S-SMEDDS MLC luôn khô toi, thuận lợi cho việc trộn, tạo hạt khô và dập viên sau này chọn tỷ lệ Florite R : SMEDDS MLC là 1 : 2. Với tỷ lệ này, S-SMEDDS MLC có tỷ trọng khối 0,263 ± 0,004 g/cm³, tỷ trọng gỗ 0,376 ± 0,005 g/cm³, tỷ số Hausner: 1,430 ± 0,003 và Chỉ số Carr's: 30,05 ± 0,13%. Kết quả đánh giá độ hòa tan của SMEDDS MLC, S-SMEDDS MLC và viên đối chiếu trình bày trong *Bảng 6* cho thấy độ hòa tan của SMEDDS MLC và S-SMEDDS MLC là tương tự nhau và đều cao hơn viên đối chiếu. Sau 5 phút đều phóng thích trên 93% MLC. Điều này cho thấy, việc hóa rắn bằng phương pháp hấp phụ lên Florite R ảnh hưởng không đáng kể đến độ hòa tan của SMEDDS MLC. Đây là cơ sở để hóa rắn SMEDDS MLC bằng Florite R và bào chế viên nén MLC 7,5 mg trong nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 6. Độ hòa tan của SMEDDS MLC, S-SMEDDS MLC và viên đôi chiều

Thời gian (phút)	Trung bình (%) MLC phóng thích (n = 6)			
	S-SMEDDS MLC	SMEDDS MLC	F05-MEL	Viên đôi chiều
5	93,51 ± 1,14	96,64 ± 1,03	73,61 ± 1,54	32,52 ± 1,12
10	95,02 ± 1,24	97,86 ± 1,11	86,43 ± 1,83	64,74 ± 1,43
15	98,89 ± 1,01	99,08 ± 0,97	93,93 ± 1,62	74,67 ± 2,10
30	99,42 ± 0,91	99,61 ± 0,85	98,11 ± 1,13	79,03 ± 1,74
45	99,81 ± 0,86	99,89 ± 0,72	99,60 ± 0,87	87,08 ± 3,06
60	99,95 ± 0,81	99,97 ± 0,79	99,90 ± 0,82	89,83 ± 2,64

Ứng dụng bào chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao

Xây dựng CT và qui trình bào chế viên nén MLC 7,5 mg từ SMEDDS MLC

Kết quả từ *Bảng 7* và *Bảng 8* cho thấy CT F05-MEL đạt yêu về tính chất của cốm, viên, độ hòa tan và phân bố kích thước giọt trong thử nghiệm độ hòa tan nên được chọn nâng lô qui mô 1000 viên.

Kiểm chứng CT chọn trên cỡ lô 1000 viên và đánh giá tương đương hòa tan

Tiến hành trên 2 lô, cỡ lô 1000 viên (F05-MEL01 và F05-MEL02). Các thông số khảo sát

được trình bày trong *Bảng 9*, *Bảng 10* và *Bảng 11*. Kết quả khảo sát ảnh hưởng thời gian trộn đến độ đồng đều hàm lượng MLC trong cốm từ *Bảng 9* cho thấy thời gian trộn thích hợp giai đoạn 1 và 2 lần lượt là 10 phút (CV 1,74% và 5 phút (CV 1,5%). Bên cạnh đó tính chất của cốm và viên (*Bảng 10*) của 3 lô F05-MEL01, F05-MEL02 và F05-MEL khác nhau không có ý nghĩa thống kê (phân tích ANOVA, $p > 0,05$). Kết quả đánh giá độ hòa tan của viên nghiên cứu và viên đối chiếu trong ba môi trường đệm pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8 cho thấy viên nghiên cứu giải phóng hoạt chất nhanh và cao hơn viên đối chiếu.

Bảng 7. Thành phần các công thức khảo sát của viên nén MLC 7,5 mg qui mô 200 viên

TT	Thành phần	Khối lượng/1 viên (mg)				
		F01-MEL	F02-MEL	F03-MEL	F04-MEL	F05-MEL
1	SMEDDS MLC ^(*)	300	300	300	300	300
2	Florite R	150	150	150	150	150
3	Di-tab	105	149,60			
4	MCC 112	108,75	144	170,40	194	183,60
5	Starch 1500			132	184	96
6	Plasdone S-630	37,50	52,80	44		
7	DST				73,60	67,20
8	Polyplasdone XL	45	70,40	70,40		
9	Crosscarmellose Na					144
10	Magie stearat		8,80	8,80	9,20	9,60
11	Aerosil 200	3,75	4,40	4,40	9,20	9,60

(*): Tương đương 7,5 mg MLC

Bảng 8. Tính chất của cốm và viên MLC 7,5 mg từ các công thức khảo sát qui mô 200 viên

Tính chất	Thông số	F01-MEL	F02-MEL	F03-MEL	F04-MEL	F05-MEL
Cốm	Góc nghiêng (°)	38,21 ± 0,57	36,53 ± 0,46	35,48 ± 0,51	33,29 ± 0,61	34,36 ± 0,42
	Tỷ số Hausner	1,22 ± 0,02	1,20 ± 0,01	1,18 ± 0,02	1,14 ± 0,01	1,16 ± 0,02
	Chỉ số Carr (%)	19,13 ± 0,38	17,07 ± 0,21	15,56 ± 0,27	12,34 ± 0,29	14,27 ± 0,19
Viên	Cảm quan	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
	Độ ĐDKL (mg) (n = 20)	750,90 ± 2,14	880,18 ± 1,87	879,21 ± 2,02	920,15 ± 1,19	960,88 ± 1,71
	Độ cứng (kp) (n = 10)	2,29 ± 0,14	3,06 ± 0,17	3,59 ± 0,19	3,23 ± 0,12	4,23 ± 0,13
	Độ rã (phút) (n = 6)	21,21 ± 0,48	23,25 ± 0,31	20,18 ± 0,34	17,21 ± 0,41	4,24 ± 0,24
	Độ mài mòn (%) (n = 3)	-	-	-	-	0,12 ± 0,01
	Định lượng (%) (n = 3)	-	-	-	-	99,96 ± 0,20
	Độ hòa tan (%) (n = 6)	-	-	-	-	Đạt (> 70%) 99,60 ± 0,87
	KT giọt (n = 3) nm	-	-	-	-	93,52 ± 2,33
	PDI (n = 3)	-	-	-	-	0,273 ± 0,023
	Kiểu đỉnh	-	-	-	-	1 đỉnh

Bảng 9. Kết quả thời gian trộn cốm viên nghiên cứu qui mô 1000 viên

Vị trí lấy mẫu	% MLC trong cốm				
	Trộn lần 1			Trộn lần 2	
	8 phút	10 phút	12 phút	5 phút	7 phút
1	0,78	0,79	0,79	0,76	0,78
2	0,79	0,78	0,78	0,78	0,77
3	0,80	0,81	0,77	0,79	0,76
4	0,77	0,77	0,80	0,78	0,79
5	0,82	0,79	0,79	0,79	0,80
6	0,78	0,78	0,76	0,77	0,78
Trung bình	0,790	0,787	0,782	0,778	0,780
CV (%)	2,26	1,74	1,88	1,50	1,81

Bảng 10. Tính chất viên của 2 lô nâng cấp qui mô 1000 viên so với lô 200 viên và viên đối chiếu

Tính chất	F05-MEL01	F05-MEL02	F05-MEL	Viên đối chiếu
Góc nghỉ (°)	34,27 ± 0,38	34,01 ± 0,52	34,36 ± 0,42	
Tỷ số Hausner	1,16 ± 0,01	1,15 ± 0,01	1,16 ± 0,02	
Chỉ số Carr (%)	14,17 ± 0,18	14,03 ± 0,22	14,27 ± 0,19	
Cảm quan	Đạt	Đạt	Đạt	
Độ ĐĐKL (mg) (n=20)	Đạt 961,18 ± 1,80	Đạt 960,98 ± 1,59	Đạt 960,88 ± 1,71	
Độ cứng (kp) (n = 10)	4,19 ± 0,17	4,24 ± 0,11	4,23 ± 0,13	
Độ rã (phút) (n = 6)	4,28 ± 0,21	4,41 ± 0,22	4,24 ± 0,24	
Độ mài mòn (%) (n = 3)	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,01	
Định lượng (%) (n = 3)	99,97 ± 0,19	99,94 ± 0,22	99,96 ± 0,20	
Độ hòa tan (%) (n = 6)				
5 phút	74,04 ± 1,12	73,52 ± 1,61	73,61 ± 1,54	32,52 ± 1,12
10 phút	87,38 ± 1,38	87,74 ± 1,60	86,43 ± 1,83	64,74 ± 1,43
15 phút	93,96 ± 1,21	94,02 ± 1,17	93,93 ± 1,62	74,67 ± 2,10
30 phút	98,32 ± 1,06	98,27 ± 0,98	98,11 ± 1,13	79,03 ± 1,74
45 phút	99,78 ± 0,78	99,67 ± 0,84	99,60 ± 0,87	87,08 ± 3,06
60 phút	99,98 ± 0,69	99,96 ± 0,76	99,90 ± 0,82	89,83 ± 2,64

Bảng 11. Kết quả tương đương hòa tan của viên nghiên cứu (F05-MEL01) và viên đối chiếu

Thời gian (phút)	Trung bình (%) MLC phóng thích (n =12)					
	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
	V _{nc}	V _{đc}	V _{nc}	V _{đc}	V _{nc}	V _{đc}
5	33,50 ± 1,87	11,66 ± 0,98	59,12 ± 1,76	10,74 ± 1,31	64,66 ± 2,01	45,19 ± 1,31
10	61,80 ± 1,78	12,55 ± 1,17	84,75 ± 1,34	13,78 ± 1,21	84,68 ± 1,85	58,11 ± 1,75
15	68,75 ± 1,11	13,12 ± 0,85	86,37 ± 1,18	15,45 ± 1,08	95,51 ± 1,27	70,12 ± 1,31
30	70,09 ± 1,13	15,93 ± 1,01	88,35 ± 1,42	20,08 ± 1,62	98,73 ± 1,13	75,24 ± 1,16
45	73,27 ± 0,98	17,28 ± 0,76	89,29 ± 1,12	27,15 ± 1,74	99,39 ± 1,05	77,01 ± 1,56
60	76,10 ± 1,02	18,45 ± 0,89	89,79 ± 0,95	30,02 ± 1,06	99,63 ± 1,17	84,80 ± 1,28
Hệ số f ₂	15,11		10,81		33,96	

Về định lượng, lượng MLC trong các thử về nghiệm SMEDDS MLC và độ hòa tan của viên nén MLC 7,5 mg được xác định bằng phương pháp UV ở bước sóng 362 nm trong khi hàm lượng MLC trong viên nghiên cứu được xác định bằng phương pháp HPLC theo dược điển Việt Nam V chuyên luận viên nén MLC⁽¹⁴⁾. Cả

hai qui trình được thẩm định và đạt yêu cầu qui trình phân tích (không trình bày dữ liệu) có thể dùng định lượng MLC trong các thử nghiệm.

BÀN LUẬN

MLC là hoạt chất thuộc nhóm II theo BCS, nên có độ tan và sinh khả dụng thấp. Trong nghiên cứu này, SMEDDS MLC được nghiên

cứu và ứng dụng điều chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao, cải thiện sinh khả dụng Với SMEDDS MLC, kết quả nghiên cứu đã chọn được pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt lần lượt là Labrafil M 1944 CS, Kolliphor RH 40 và Transcutol HP. Tuy nhiên khả năng tải MLC của các SMEDDS này rất thấp (< 1%). Vì vậy, sử dụng phương pháp tạo muối Na MLC bằng NaOH cho thấy có sự cải thiện, tải lên đến 7,5% cao hơn nhiều so với nghiên cứu đã công bố 2,5%⁽¹⁾ và 0,75%⁽³⁾. Phương pháp hóa muối thường dùng để cải thiện độ tan của dược chất có dạng acid yếu như MLC^(12,13). Theo US FDA, lượng NaOH khan có thể sử dụng tối đa đối với dạng bào chế viên nén là 7 mg⁽¹⁵⁾. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ NaOH trong SMEDDS MLC là 0,29%, tương đương với 0,87 mg (có trong 300 mg SMEDDS MLC). Với tỷ lệ tải 7,5%, hệ tạo vi nhũ tương bền khi pha loãng trong nước cất tuy nhiên khi pha loãng trong các môi trường pH dịch cơ thể, hệ chỉ bền ở pH 6,8 trong khi ở pH 1,2 và pH 4,5 hệ không bền do pH môi trường có thể phá sự tạo muối của MLC gây tủa. Khi hạ tỷ lệ tải xuống 2,5%, CT F20_(40/40/20) cho thấy đạt yêu cầu tính chất của SMEDDS, cải thiện tỷ lệ tải, bền trong các môi trường pH, bền về nhiệt động, có độ truyền qua, kích thước giọt và thế zeta phù hợp. Về qui trình bào chế SMEDDS MLC, việc sử dụng dung dịch NaOH có thể gây phản ứng xà phòng hóa với acid béo ở pha dầu labrafil M1944 CS hoặc các ester của các acid béo trong chất diện hoạt Kolliphor RH 40. Do đó, qui trình bào chế SMEDDS MLC được thực hiện theo trình tự cho Transcutol HP vào dung dịch NaOH tạo thành hỗn hợp đồng nhất giữa hai thành phần này nhằm góp phần làm giảm nhiệt độ sinh ra trong quá trình hóa muối, sau đó cho MLC vào để hóa muối, hòa tan, và cuối cùng là thêm pha dầu, chất diện hoạt để đồng nhất hỗn hợp. Qui trình bào chế chỉ là hòa tan đơn giản, việc nâng lô ít bị ảnh hưởng. Việc hóa rắn SMEDDS MLC là cần thiết để ứng dụng điều chế các chế phẩm rắn phân liều. SMEDDS MLC được hóa rắn bằng Florite R theo cơ chế hấp phụ

do ưu điểm đơn giản, dễ thực hiện và có thể ứng dụng cho quy mô lớn. SMEDDS MLC rắn thu được có độ hòa tan cao, không khác biệt so với SMEDDS MLC lỏng và cao hơn viên đối chiếu từ đó ứng dụng điều chế viên nén MLC 7,5 mg có độ hòa tan cao với phương pháp bào chế tạo hạt khô nhằm tránh ảnh hưởng của dung môi xát hạt lên cấu trúc SMEDDS. Kết quả chọn được CT F05-MEL (qui mô 200 viên) cho sản phẩm viên nén đạt yêu cầu đề ra. Nâng lô lên qui mô 1000 viên trên 2 lô liên tiếp, kết quả cho thấy viên nghiên cứu giải phóng hoạt chất nhanh, có độ hòa tan trong 3 môi trường pH cao hơn viên đối chiếu chứng tỏ SMEDDS đã cải thiện hiệu quả độ tan và tốc độ tan của MLC. Qui trình bào chế có sự lặp lại và có nhiều triển vọng ứng dụng vào thực tiễn.

KẾT LUẬN

Công thức và qui trình bào chế SMEDDS MLC được xác định và ứng dụng bào chế thành công viên MLC 7,5 mg quy mô 1000 viên, có độ hòa tan cao, nhiều triển vọng áp dụng vào thực tiễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Parekh VJ, Desai ND, Shaikh MS, et al (2017). Self nanoemulsifying granules (SNEGs) of meloxicam: preparation, characterization, molecular modeling and evaluation of *in vivo* anti-inflammatory activity. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(4):600-610.
2. Dược thư Quốc gia Việt Nam (2018). *Nhà Xuất Bản Hà Nội*, Hà Nội.
3. Taha EI, Ak-Suwayeh SA, Tayel MM, Badran MM (2015). Fast ultra-fine self-nanoemulsifying drug delivery system for improving *in vitro* gastric dissolution of poor water soluble drug. *Acta Pol Pharm*, 72(1):171-178.
4. Kumar SGV, Mishra DN (2006). Preparation, characterization and *in vitro* dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 126(8):657-664.
5. Baboota S, Agarwal SP (2002). Inclusion complexation of meloxicam with β -cyclodextrin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(4):408 - 411.
6. Ochi M, Kawachi T, Toita E, et al (2014). Development of nanocrystal formulation of meloxicam with improved dissolution and pharmacokinetic behaviors. *International Journal of Pharmaceutics*, 474(1-2):151-156.
7. Yuan Y, Li S, Mo F, Zhong D (2006). Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1-2):117-123.
8. Sapra K, Singh SK (2013). Formulation development and optimization of self emulsifying drug delivery system (SEDDS)

- of meloxicam. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2):524-530.
9. Date AA, Nagarsenker MS (2007). Design and evaluation of self nano emulsifying drug delivery systems for cefpodoxime proxetil. *Int J of Pharmaceutics*, 329:166-172.
 10. Khutle NM, Kelan D (2016). Formulation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of cefpodoxime proxetil. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 3(3):491-499.
 11. Heba FS, Rasha MK, Abdel KAH, et al (2018). Preparation and optimization of tablets containing a self nano-emulsifying drug delivery system loaded with rosuvastatin. *Journal of Liposome Research*, 28(2):1-27.
 12. Makary P (2014). Principles of salt formation. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 2(4):1-4.
 13. Serajuddin ATM (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59:603 – 616.
 14. Bộ Y Tế (2017). Dược điển Việt Nam V. pp.615-617. *Nhà Xuất Bản Hà Nội*, Hà Nội.
 15. US Food and Drug Administration (2022). Inactive ingredient search for approved drug products. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=browseByLetter.page&Letter=S> (access on 20/2/2022).

Ngày nhận bài báo:	10/03/2022
Ngày phản biện nhận xét bài báo:	18/03/2022
Ngày bài báo được đăng:	07/04/2022