



Original Article

Formulating Methyl Salicylate Microemulsion

Tran Thi Hai Yen*, Hoang Thuc Oanh, Vu Thi Thu Giang

Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 04 February 2020

Revised 20 February 2020; Accepted 20 March 2020

Abstract: Methyl salicylate (MS) is an active pharmaceutical ingredient of NSAIDS group, often used in topical dosage forms such as ointments, gels, patches, etc. to treat and relieve muscle and joint diseases. Microemulsion is a potential drug delivery system thanks to its various advantages: oil droplet size of only several nanometres, good appearance, transparency, simple methods of preparation and simple application in manufacturing. This study aims to formulate a phase diagram to identify the area of methylsalicylate microemulsion formation and formulate MS microemulsion 1% and 5%. The water titration method was used to build the phase diagram. MS microemulsions were evaluated for their appearance, thermodynamic stability, particle size and stability after storage. The study results show that the using of isopropyl mirystate as the oil phase, Tween 80 as a surfactant and Transcutol P auxiliary surfactant resulted in a larger microemulsion formation area than the using of coconut oil as the oil phase and polyethylene glycol 200 as an auxiliary surfactant. MS microemulsion 5% and 1% had a droplet size of about 20 nm and thermodynamical stability. As MS microemulsion 5% was stable by particle size, its change was not statistically significant after a three-week storage.

Keywords: Methyl salicylate, microemulsion, phase diagram.

* Corresponding author.

E-mail address: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4201>



Nghiên cứu xây dựng công thức vi nhũ tương methyl salicylat

Trần Thị Hải Yến*, Hoàng Thục Oanh, Vũ Thị Thu Giang

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 04 tháng 02 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 20 tháng 02 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 03 năm 2020

Tóm tắt: Methyl salicylat (MS) là hoạt chất thuộc nhóm giảm đau không steroid, thường được đưa vào các dạng thuốc dùng ngoài da như thuốc mỡ, gel, miếng dán,... để điều trị, giảm đau các bệnh về cơ, khớp. Vi nhũ tương là một trong những hệ mang thuốc tiềm năng do có nhiều ưu điểm như kích thước tiểu phân nhỏ khoảng vài chục nano, có thể chất đẹp, trong suốt, phương pháp bào chế đơn giản, dễ áp dụng trong sản xuất. Mục đích của nghiên cứu là xây dựng gián đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương methyl salicylat và xây dựng công thức vi nhũ tương methyl salicylat 1% và 5%. Phương pháp chuẩn độ nước được sử dụng để xây dựng gián đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương. Vi nhũ tương MS được đánh giá về hình thức, độ ổn định nhiệt động học, kích thước tiểu phân và độ ổn định sau bảo quản. Kết quả cho thấy sử dụng isopropyl mirystat làm pha dầu, Tween 80, Transcutol P làm chất diện hoạt và chất đồng diện tích vùng hình thành vi nhũ tương lớn hơn việc sử dụng dầu dừa làm pha dầu và polyethylene glycol 200 làm chất đồng diện hoạt. Vi nhũ tương methyl salicylat 5% và 1% có kích thước giọt khoảng 20 nm, ổn định về nhiệt động học. Tuy nhiên chỉ vi nhũ tương MS 5% có kích thước tiểu phân ổn định, thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 3 tuần bảo quản.

Từ khóa: Methyl salicylat, vi nhũ tương, gián đồ pha.

1. Đặt vấn đề

Methyl salicylat (MS) là hoạt chất thuộc nhóm NSAIDS, thường được đưa vào các dạng thuốc dùng ngoài da như thuốc mỡ, gel, miếng dán... để điều trị, giảm đau các bệnh về cơ, khớp. Để tăng hiệu quả điều trị các trường hợp đau cấp

tính, cần thiết sử dụng các biện pháp cải thiện thẩm qua da cho dược chất. Vi nhũ tương là một trong những hệ mang thuốc tiềm năng do có nhiều ưu điểm như kích thước tiểu phân của hệ chỉ cỡ vài chục nano, có thể chất đẹp, trong suốt, phương pháp bào chế đơn giản, dễ áp dụng trong sản xuất. Vi nhũ tương có thành phần chính gồm

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tranyendhd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4201>

pha dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt và pha nước. Bản chất và tỉ lệ các thành phần trong công thức có ảnh hưởng lớn tới đặc tính của hệ như kích thước tiểu phân của giọt, độ ổn định của hệ. Có nhiều nghiên cứu sử dụng vi nhũ tương là hệ mang thuốc như methyl salicylat [1], cyclosporine [2], naproxen [3]. Trong nghiên cứu này, nghiên cứu xây dựng giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương methylsalicylat và xây dựng công thức vi nhũ tương methyl salicylat 1% và 5%.

2. Nguyên liệu và phương pháp

Nguyên liệu: Methyl salicylat, isopropyl myristat (IPM) có nguồn gốc Trung Quốc; Transcutol P, Polyethylen glycol 200 (PEG200) có nguồn gốc Hàn Quốc; ethanol tuyệt đối xuất xứ từ công ty hóa chất Đức Giang, Việt Nam; dầu dừa (CO) có nguồn gốc từ công ty CP tinh dầu thiên nhiên, Việt nam; nước thẩm thấu ngược được điều chế ở phòng thí nghiệm, Việt Nam.

Thiết bị: máy gia nhiệt khuấy từ MSH 20A (Hàn Quốc), Buret, thiết bị Zetasizer ZS90 (Malvern, Anh), máy ly tâm Supra 22 (Haniil, Hàn Quốc).

Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp xây dựng giản đồ pha: giản đồ pha được xây dựng bằng phương pháp chuẩn độ nước ở nhiệt độ phòng. Methyl salicylat và dung môi thân dầu được trộn lẫn với tỉ lệ khối lượng methyl salicylat:dung môi là 1:2 tạo hỗn hợp pha dầu trong suốt đồng nhất. Tween 80 và chất đồng diện hoạt được trộn lẫn theo các tỉ lệ khối lượng 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 tạo thành các hỗn hợp Smix tương ứng. Pha dầu và từng hỗn hợp Smix được tiếp tục trộn lẫn dưới tác dụng của khuấy từ theo các tỉ lệ khối lượng Smix: pha dầu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Với mỗi tỉ lệ Smix:pha dầu, sử dụng buret nhỏ từ từ nước vào hỗn hợp, vừa nhỏ vừa khuấy đều bằng máy khuấy từ và ghi lại sự thay đổi tính chất của hệ tạo thành: hệ trong suốt và độ nhớt thấp là vi nhũ tương hoặc dung dịch micel, hệ trong suốt và có độ nhớt cao là gel, hệ đục như sữa là nhũ tương [2,4]. Ghi lại lượng các

thành phần và tiến hành vẽ giản đồ pha bằng phần mềm Chemix.

Phương pháp bào chế vi nhũ tương MS: Chuẩn bị pha dầu bằng cách hòa tan MS trong dung môi dầu theo tỉ lệ MS: dung môi dầu =1:2 (kl/kl) lắc xoáy tạo thành pha dầu đồng nhất. Chuẩn bị hỗn hợp Smix bằng cách trộn lẫn chất diện hoạt (Tween 80) và chất đồng diện hoạt theo tỉ lệ (kl/kl) xác định, lắc xoáy tạo hỗn hợp đồng nhất. Phối hợp Smix vào pha dầu lắc xoáy hoặc khuấy từ tạo hỗn hợp đồng nhất (hỗn hợp A). Thêm nước vào hỗn hợp A và khuấy từ để tạo vi nhũ tương [3].

Phương pháp đánh giá vi nhũ tương

Đánh giá hình thức: quan sát màu sắc, mức độ trong, sự tách lớp, kết tủa của các mẫu sau bào chế và trong thời gian bảo quản 3 tuần ở điều kiện phòng thí nghiệm (nhiệt độ 20°C – 30°C, độ ẩm 70% - 90%).

Đánh giá mức độ ổn định nhiệt động học: các mẫu được ly tâm với tốc độ 10000 vòng/phút trong 30 phút sau đó quan sát hình thái của các mẫu [3]. Yêu cầu, mẫu không được tách lớp.

Đánh giá kích thước tiểu phân trung bình (KTTP), phân bố kích thước tiểu phân (PDI): Kích thước tiểu phân được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động. Sử dụng thiết bị phân tích kích thước hạt Zetasizer ZS90 đo KTTP trong khoảng 0,01 – 2000 nm và PDI [2]. Mỗi mẫu được đo trong điều kiện pha loãng 10 lần.

Phương pháp phân tích dữ liệu: kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình \pm SD. Sự khác biệt giữa các nhóm mẫu được phân tích sử dụng phần mềm SPSS 16.0 test T-Student với 2 biến phụ thuộc, hai giá trị được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả và bàn luận

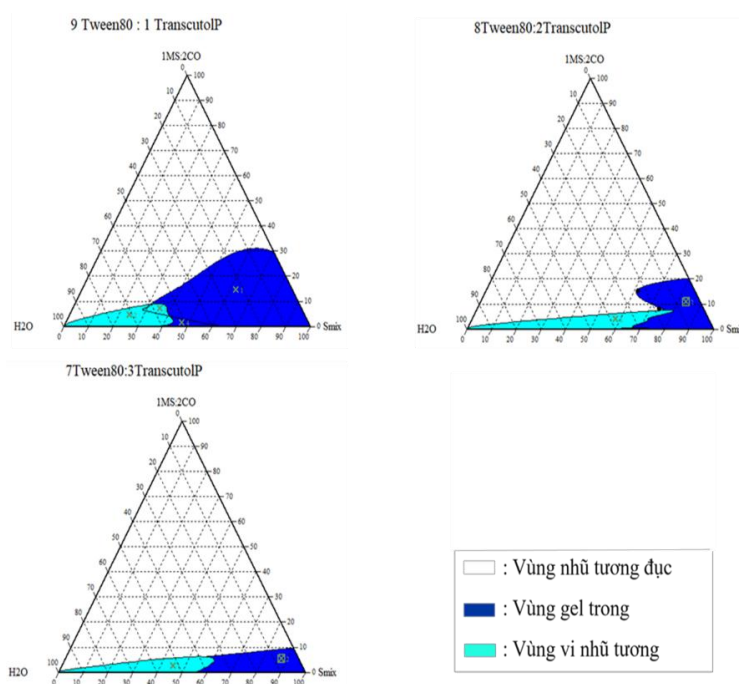
3.1. Ảnh hưởng của dung môi dầu đến vùng hình thành vi nhũ tương MS

Vi nhũ tương được bào chế sử dụng dung môi dầu là dầu dừa hoặc isopropyl myristate để hòa tan MS, Smix gồm hỗn hợp chất diện hoạt Tween 80 và chất đồng diện hoạt Transcutol P có tỉ lệ dao động từ 9:1 đến 1:9 (kl/kl). Giản đồ

pha biểu diễn vùng hình thành vi nhũ tương khi sử dụng dầu dừa làm dung môi ở Hình 1 và giản đồ pha khi sử dụng IPM làm dung môi ở Hình 2.

Khi sử dụng CO làm dung môi pha dầu, ở các tỉ lệ Smix Tween 80: Transcutol P từ 6:4 đến 1:9 mẫu luôn đục như sữa khi nhỏ thêm nước, không tạo được vi nhũ tương ở bất kì tỉ lệ Smix:pha dầu nào nên không vẽ được giản đồ pha. Ở các tỉ lệ Smix Tween 80: Transcutol P từ

9:1 đến 7:3, vi nhũ tương có được tạo thành khi tỉ lệ Smix: pha dầu đủ lớn, giản đồ pha được thể hiện ở Hình 1. Nhìn chung khi sử dụng CO làm dung môi pha dầu diện tích tạo thành vi nhũ tương rất nhỏ, nhỏ hơn nhiều so với diện tích vùng tạo thành gel (hệ gel (tạo thành ở tỉ lệ nước thấp) quan sát được có hình thức trong suốt, đồng nhất và độ nhớt lớn).



Hình 1. Giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương MS sử dụng pha dầu gồm MS:CO ở tỉ lệ 1:2 (kl/kl), chất đồng diện hoạt là Transcutol P.

Khi sử dụng IPM làm dung môi pha dầu, ở hỗn hợp Smix Tween 80: Transcutol P tỉ lệ 2:8 và 1:9, mẫu luôn đục như sữa khi nhỏ thêm nước, không tạo được vi nhũ tương ở bất kì tỉ lệ Smix:pha dầu nào Ở tỉ lệ Tween 80 : Transcutol P từ 9:1 đến 3:7 vi nhũ tương có được tạo thành khi tỉ lệ Smix:pha dầu đủ lớn, giản đồ pha được thể hiện ở Hình 2. Trong đó, ở tỉ lệ Smix Tween 80: Transcutol 6:4 và 5:5, diện tích vùng hình thành nhũ tương là lớn nhất. Như vậy, khi sử dụng IPM làm pha dầu vi nhũ tương hình thành ở nhiều tỉ lệ Smix, diện tích vùng hình thành vi nhũ tương lớn hơn dầu dừa, nên IPM là dung

môi thích hợp hơn được lựa chọn để tiếp tục nghiên cứu.

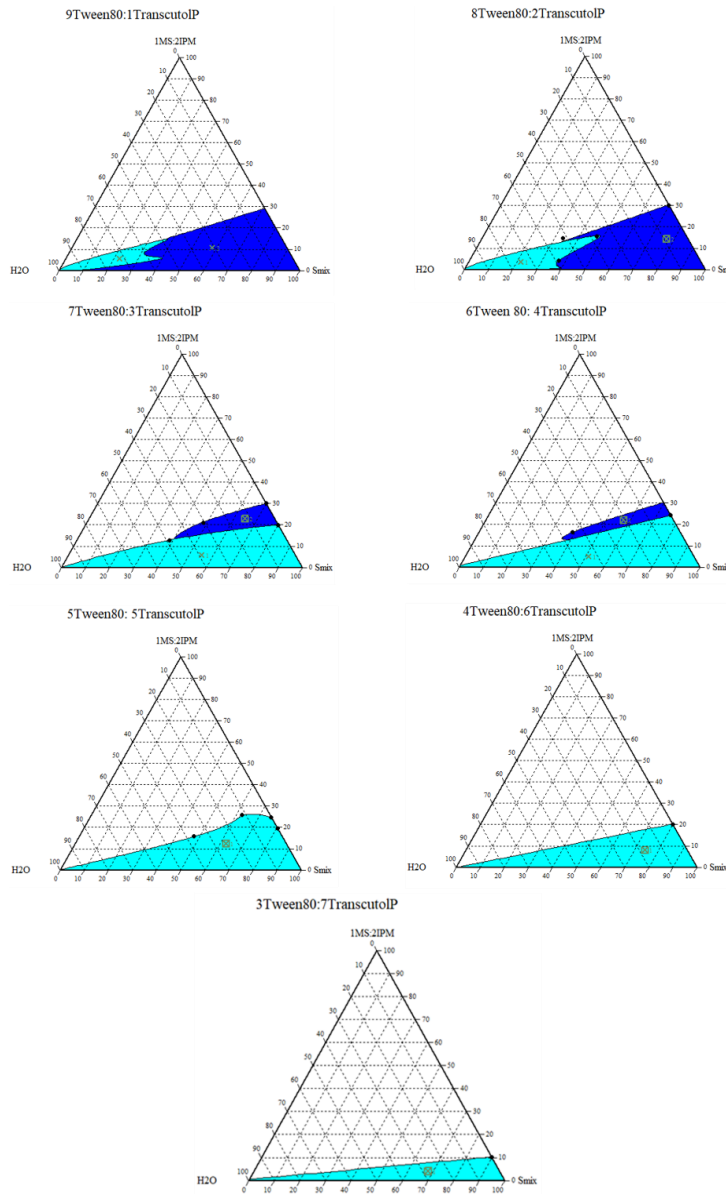
3.2. Ảnh hưởng của chất đồng diện hoạt đến vùng hình thành vi nhũ tương

Giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương MS khi sử dụng Transcutol P làm chất đồng diện hoạt được thể hiện ở Hình 2 và giản đồ pha khi sử dụng PEG 200 làm chất đồng diện hoạt được thể hiện trên Hình 3.

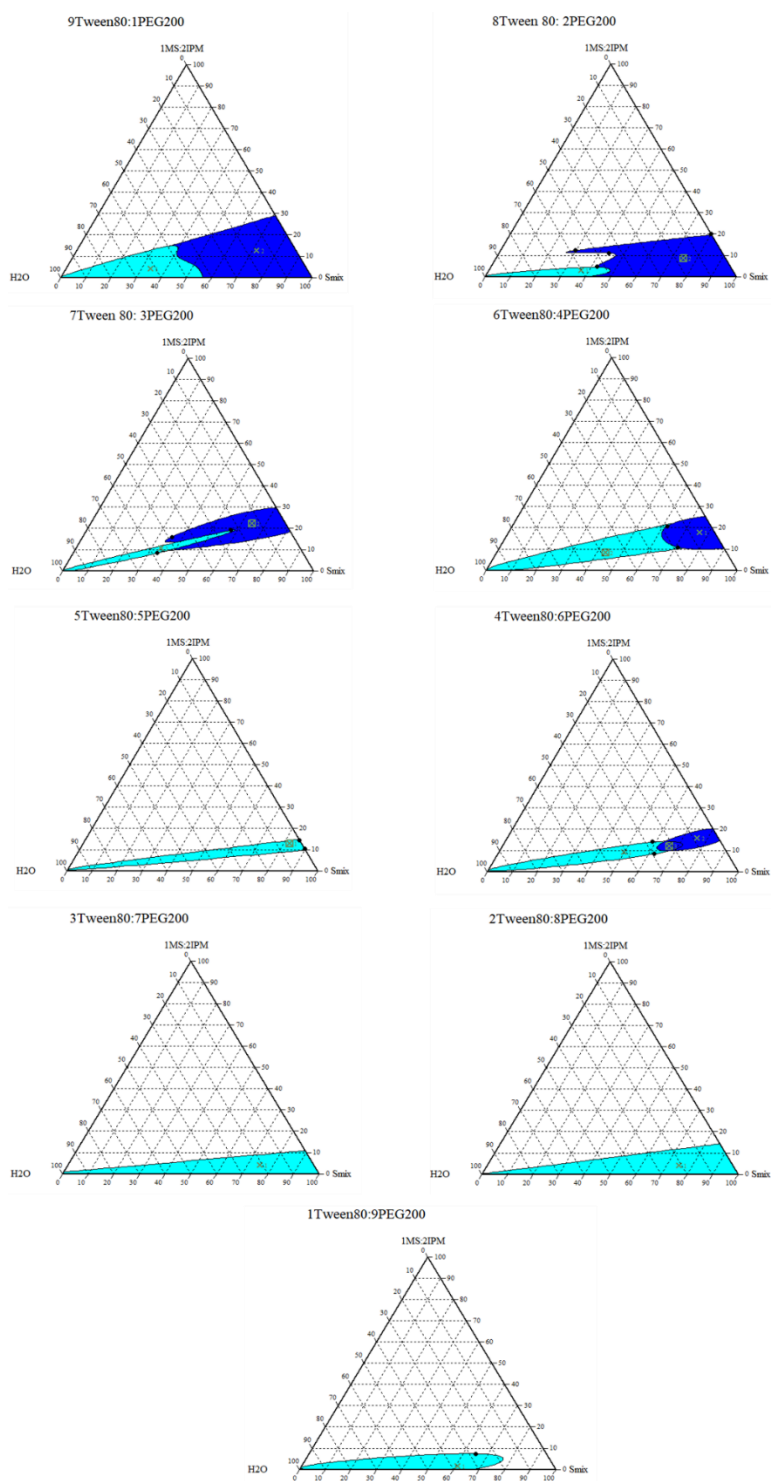
Kết quả ở Hình 3 cho thấy, khi sử dụng PEG 200 làm chất đồng diện hoạt, Smix tỉ lệ từ 9:1

đến 1:9 đều có thể tạo thành vi nhũ tương khi tỉ lệ Smix:pha dầu đủ lớn, tuy nhiên diện tích vùng gel lớn hơn so với khi dùng Transcutol P, điều này có thể giải thích do độ nhớt của PEG 200 lớn hơn Transcutol P. Khi sử dụng Transcutol P làm chất đồng diện hoạt, diện tích vùng hình thành vi nhũ tương đều lớn hơn PEG 200 ở các tỉ lệ Smix từ 9:1 đến 3:7. Smix ở tỉ lệ 6:4 và 5:5 cho diện

tích vùng hình thành vi nhũ tương lớn nhất. Ở các tỉ lệ Smix có nồng độ chất diện hoạt cao như 9:1; 8:2 và 7:3 xuất hiện vùng tạo gel tương đối lớn. Từ các kết quả trên lựa chọn pha dầu IPM, Smix gồm Tween 80 và Transcutol P ở tỉ lệ 6:4 và 5:5 để tiếp tục khảo sát xây dựng công thức vi nhũ tương Methyl salicylat.



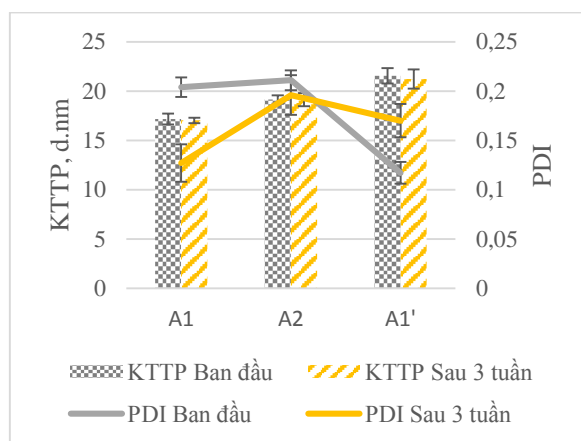
Hình 2. Giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương MS với pha dầu gồm MS : IPM ở tỉ lệ 1:2 (kl,kl), chất đồng diện hoạt Transcutol P.



Hình 3. Giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương MS sử dụng pha dầu có tỉ lệ MS:IPM là 1:2, chất đồng diện hoạt là PEG 200.

Bảng 1. Thành phần các công thức vi nhũ tương MS 5%

Thành phần	A1	A2	A3	A1'	A2'	A3'
	Ti lệ % về khối lượng					
MS	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
IPM	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Tween 80	36,0	30,0	27,0	30,0	25,0	22,5
Transcutol P	24,0	20,0	18,0	30,0	25,0	22,5
Nước tinh khiết	25,0	35,0	40,0	25,0	35,0	40,0
Smix	6:4			5:5		



Hình 4. Kích thước tiểu phân (KTTP) và chỉ số đa phân tán (PDI) của các mẫu vi nhũ tương MS 5%.

3.3. Xây dựng công thức vi nhũ tương MS 5%

Các công thức vi nhũ tương MS 5% sử dụng tỉ lệ Smix 6:4 và 5:5 được trình bày ở Bảng 1.

Kết quả đánh giá về hình thức cho thấy các mẫu A1, A2 và A1' giữ nguyên hình thức sau thời gian bảo quản 3 tuần và không bị tách lớp khi ly tâm trong khi các mẫu còn lại đều bị tách lớp khi ly tâm hoặc bị đục sau 3 tuần bảo quản. Điều này có thể giải thích như sau: mẫu A1 và A2 có tổng tỉ lệ Smix trong vi nhũ tương là 60% và 50 % lớn hơn so với mẫu A3 có tổng tỉ lệ Smix

45%. Tương tự mẫu A1' có tổng tỉ lệ Smix là 60% lớn hơn so với mẫu A2' và A3' có tổng tỉ lệ Smix trong công thức là 50% và 45%. Như vậy khi tỉ lệ Smix trong công thức cao, vi nhũ tương bền vững hơn.

KTTP và PDI của các mẫu vi nhũ tương A1, A2 và A1' đánh giá được ngay sau khi bào chế và sau 3 tuần bảo quản thể hiện trên Hình 4. Kết quả cho thấy KTTP và PDI của các mẫu A1, A2 và A1' không thay đổi có ý nghĩa thống kê sau 3 tuần bảo quản ($p > 0,05$) so với thời điểm ban đầu.

Bảng 2. Thành phần công thức vi nhũ tương MS 1%

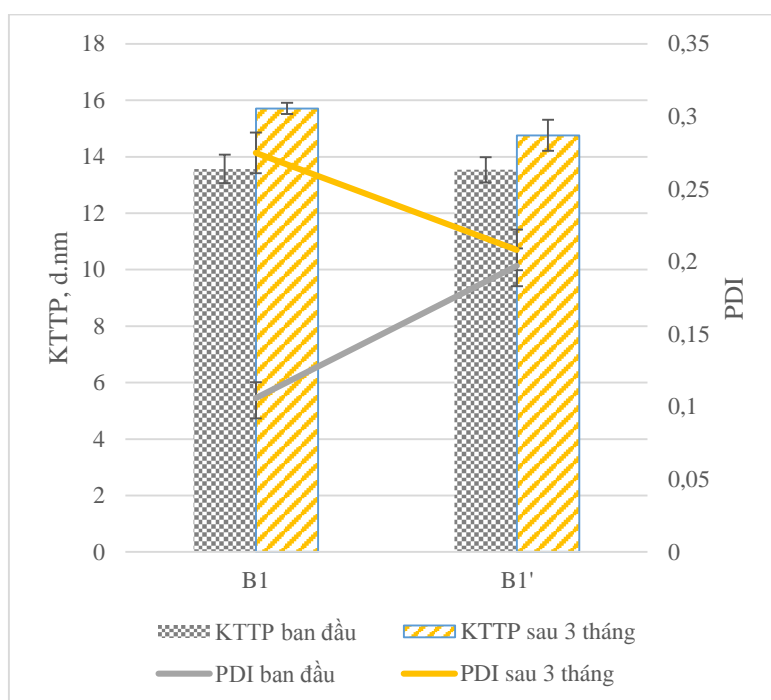
Thành phần	B1	B2	B3	B1'	B2'	B3'
	Ti lệ % về khối lượng					
MS	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
IPM	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Tween 80	12,0	9,0	6,0	12,0	10,0	7,5
Transcutol P	8,0	6,0	4,0	12,0	10,0	7,5
Nước tinh khiết	77,0	82,0	87,0	73,0	77,0	82,0
Smix	6:4			5:5		

3.4. Xây dựng công thức vi nhũ tương MS 1%

Các công thức vi nhũ tương MS 1% có công thức như ở Bảng 2.

Kết quả nghiên cứu hình thức cho thấy chỉ có mẫu B4, B4' giữ nguyên hình thức trong suốt

sau 3 tuần bảo quản. Các mẫu còn lại bị đục và tách lớp khi ly tâm. Tương tự như các công thức vi nhũ tương 5%, các mẫu B1 và B1' có tổng tỉ lệ Smix lớn hơn cả so với các mẫu B2, B3 và B2', B3'.



Hình 5. Kích thước tiểu phân (KTTP) và chỉ số đa phân tán (PDI) của các mẫu vi nhũ tương MS 1%.

So sánh các mẫu vi nhũ tương MS 1%, B (cùng sử dụng Smix 64) hay B' (cùng sử dụng Smix55) ta thấy, khi tăng nồng độ Smix độ ổn định của mẫu bền hơn. So sánh giữa mẫu B và B' có cùng tỉ lệ Smix (B1 và B2' cùng chứa 20% Smix) ta thấy, công thức B1 có tỉ lệ Tween 80 chiếm 12% (Smix6:4) tạo vi nhũ tương ổn định hơn công thức B2' có tỉ lệ Tween 80 chiếm 10% (Smix5:5). Hơn nữa, mẫu B1 và B1' cùng chứa 12% Tween 80 nhưng tỉ lệ Transcutol P trong B1 (8,0%) nhỏ hơn B1' (12,0%). Như vậy vai trò của Tween 80 quan trọng hơn Transcutol P trong việc giữ cấu trúc vi nhũ tương ổn định. KTTP và phân bố KTTP của giọt nhũ tương được thể hiện ở Hình 5. Kết quả phân tích thống kê cho thấy, kích thước tiểu phân trung bình của mẫu B1 và

B1' sau 3 tuần bảo quản có xu hướng tăng so với ban đầu với mức ý nghĩa lần lượt 0,009 và 0,036.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương methyl salicylat với các tá dược pha dầu IPM, chất diện hoạt Tween 80, chất đồng diện hoạt Transcutol P. Ở tỉ lệ Smix Tween 80: Transcutol 6:4 và 5:5 cho vùng hình thành vi nhũ tương lớn nhất. Đã xây dựng được công thức vi nhũ tương MS 5% và 1% có kích thước tiểu phân khoảng 20 nm, trong đó kích thước của vi nhũ tương MS 5% thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 3 tuần bảo quản. Tiếp tục đánh giá một số đặc tính vật

lý hóa lý của vi nhũ tương và đặc tính thẩm qua da của các công thức vi nhũ tương nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] Warunee Leesajakul, Sunee Channarong, Pathamaporn Chuetee. Stability determination of an alternative approach to use of liquid drug substance as oil phase in microemulsion formulations: methyl salicylate, Thai journal of pharmaceutical science 4 (2017) 157-165.
- [2] Zhong-Gao Gao, Han-Gon Choi, Hee-Jong Shin et al. Physicochemical characterization and evaluation of a microemulsion system for oral delivery of cyclosporin A, International Journal of Pharmaceutics 1 (1997) 75-86. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00325-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00325-6).
- [3] Eskandar Moghimipour, Anayatollah Salimi, Soroosh Eftekhari. Design and Characterization of Microemulsion Systems for Naproxen. Advanced Pharmaceutical Bulletin 1 (2013) 63-71.
- [4] Nidhi Aggarwal, Shishu Goindi, Ranjit Khurana. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 105 (2013) 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.01.004>.