



Original Article
Preparation and Characterization of
Flurbiprofen/ β -Cyclodextrin Inclusion Complex

Nguyen Thi Thanh Binh*, Ho Thi Quynh Xuan, Nguyen Thi Hai Yen

VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 08 July 2020

Revised 14 July 2020; Accepted 15 July 2020

Abstract: This study aims to ameliorate the water solubility of flurbiprofen by using β -cyclodextrin (β -CD). The drug/ligand 1:1 (M/M) stoichiometry was determined based on the effect of β -CD on the solubility of flurbiprofen. Several methods of preparing flurbiprofen/ β -CD inclusion complex were investigated and a solvent method using hot water to dissolve the starting materials was selected. The selected method showed a lot of advantages such as high complexing ability, good product yield, simple and eco-friendly process. The obtained product was characterized using various analytical techniques such as high-performance liquid chromatography, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffraction and scanning electron microscopy. The product had a predominantly amorphous form with clathrate particles of about 2-7 μm in size, irregular edges and rough surfaces. The study results show that in the complexing process, flurbiprofen replaced water molecules located in the conical cavity of β -CD. The complex contained 19.91% flurbiprofen by mass with water solubility at 37°C was 1,100 $\mu\text{g/ml}$. The results also show that the complexing with β -CD significantly improved the water solubility of flurbiprofen by both speed and level.

Keywords: Flurbiprofen, β -cyclodextrin, inclusion complex, water solubility, preparation, characterization.

* Corresponding author.

E-mail address: binhnguyen@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4259>

Điều chế và mô tả một số đặc tính của phức hợp bao phân tử flurbiprofen/ β -cyclodextrin

Nguyễn Thị Thanh Bình*, Hồ Thị Quỳnh Xuân, Nguyễn Thị Hải Yên

Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 08 tháng 7 năm 2020

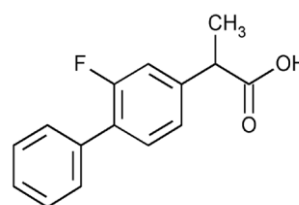
Chỉnh sửa ngày 14 tháng 7 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 7 năm 2020

Tóm tắt: Nghiên cứu được tiến hành nhằm cải thiện độ tan trong nước của flurbiprofen bằng cách sử dụng β -cyclodextrin (β -CD) để tạo phức hợp bao phân tử. Căn cứ vào ảnh hưởng của β -CD đến độ tan của flurbiprofen đã xác định được tỷ lệ mol tạo phức giữa hai chất này là 1:1. Qua khảo sát đã lựa chọn được phương pháp điều chế phức hợp flurbiprofen/ β -CD với nhiều ưu điểm như khả năng tạo phức cao, hiệu suất thu sản phẩm tốt, quy trình đơn giản, thân thiện với môi trường. Các kỹ thuật phân tích như sắc ký lỏng hiệu năng cao, nhiệt quét vi sai, phổ hồng ngoại biến đổi Fourier, nhiễu xạ tia X và kính hiển vi điện tử quét đã được sử dụng để mô tả các đặc tính của phức hợp. Nghiên cứu đã chứng tỏ trong quá trình tạo phức, các phân tử flurbiprofen thay thế các phân tử nước nằm trong khoang nội phân tử của β -CD. Phức hợp thu được chứa 19,91% flurbiprofen theo khối lượng, độ tan trong nước ở 37°C là 1100 $\mu\text{g/ml}$. Chất rắn thu được sau khi sấy khô có dạng chủ yếu là vô định hình với những tiểu phân hình khối bờ không đều, bề mặt thô, kích thước khoảng 2-7 μm . Kết quả thực nghiệm cũng cho thấy việc tạo phức với β -CD đã làm gia tăng cả tốc độ và mức độ hòa tan của flurbiprofen trong nước.

Từ khóa: Flurbiprofen, β -cyclodextrin, phức hợp bao phân tử, độ tan trong nước, điều chế, mô tả.

1. Mở đầu

Flurbiprofen là một thuốc kháng viêm không steroid. Nhờ khả năng ức chế không chọn lọc enzyme cyclooxygenase, flurbiprofen ngăn cản quá trình tổng hợp prostaglandin G2 và H2 từ axit arachidonic. Thuốc có tác dụng cải thiện tình trạng viêm, đau, sưng và sốt [1]. Flurbiprofen cũng được chứng minh là có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu rất mạnh [2], làm giảm nguy cơ và trì hoãn sự xuất hiện của bệnh Alzheimer [3-6]. Công thức cấu tạo của của hợp chất này được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Công thức cấu tạo của flurbiprofen.

Flurbiprofen kém tan trong nước, điều này ảnh hưởng không nhỏ đến tốc độ hấp thu cũng như sinh khả dụng và hiệu quả điều trị của thuốc. Bên cạnh các biện pháp như bào chế thuốc dưới dạng elixir [7], hệ phân tán rắn [8,9], đưa về dạng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: binhnguyen@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4259>

muối [10], hệ vi nhũ tương [11], tạo phức với cyclodextrin [12],... việc sử dụng β -cyclodextrin (β -CD) để bao lấy các phân tử dược chất cũng đã được chứng minh là có tác dụng cải thiện độ hòa tan và sinh khả dụng của flurbiprofen [13-15]. Đáng chú ý là β -CD có tính tương thích sinh học cao, việc sử dụng oligosaccharide dạng vòng này theo đường uống hoàn toàn không gây độc. Mặt khác, β -CD còn giúp làm giảm một số tác dụng phụ của thuốc nhờ vào việc giảm liều dùng cũng như hạn chế được chất tiếp xúc trực tiếp với màng sinh học [16].

Trên thế giới đã có những công bố liên quan đến một số công thức bào chế dựa trên sự tạo phức giữa flurbiprofen và β -CD [17,18]. Tuy vậy, trong các nghiên cứu này, hỗn hợp flurbiprofen, β -CD và các thành phần khác (nếu có) đều được khảo sát ở dạng hòa tan hoặc phân tán trong dung môi, không được tách riêng, các đặc tính lý hóa của hệ cũng chưa được mô tả đầy đủ vì vậy hướng ứng dụng còn hạn chế. Từ thực tế đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm điều chế phức hợp bao phân tử flurbiprofen/ β -CD ở trạng thái độc lập và mô tả một số đặc tính của sản phẩm thu được. Về lâu dài, đây sẽ là nguyên liệu ban đầu để bào chế các chế phẩm chứa flurbiprofen dưới nhiều dạng khác nhau.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Hóa chất, dung môi

Flurbiprofen (Hangzhou Dingyan Chem) và β -CD (Roquette; mẫu được tặng bởi Brenntag Việt Nam) đạt tiêu chuẩn dược dụng được nghiên cứu trong cối sứ và rây qua rây số 150. Ethanol (Đức Giang, Việt Nam) và acid acetic băng (Merck) đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích. Acetonitrile (Merck) đạt tiêu chuẩn HPLC. Nước được tinh chế bằng máy Barnstead™ GenPure (Thermo Scientific) đạt điện trở suất 18,2 M Ω .m.

2.2. Thiết bị, dụng cụ

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) ghép bộ phận phát hiện đa sóng (DAD) Ultimate

3000 - Dionex (Thermo Scientific), điều khiển bằng phần mềm Chromeleon Dionex phiên bản 7.1.2.1478. Cột silica gel pha đảo Thermo Scientific Acclaim C8 có kích thước hạt 5 μ m, 120 Å, đường kính 4,6 mm, chiều dài 150 mm. Máy quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) Agilent Cary 630 FTIR (Agilent Technologies). Máy phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) Linseis DSC PT1000 (Linseis). Máy thử độ hòa tan Agilent 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies). Máy đo nhiễu xạ tia X (XRD) D8 Advance (Bruker). Kính hiển vi điện tử quét (SEM) Nova NanoSem FEI 450 (FEI). Màng lọc cellulose tái sinh (RC) Minisart® 0,45 μ m (Sartorius).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Xác định tỷ lệ tạo phức giữa flurbiprofen và β -cyclodextrin

Tỷ lệ tạo phức giữa flurbiprofen và β -CD được xác định bằng cách khảo sát sự thay đổi độ tan của flurbiprofen theo lượng β -CD sử dụng, theo quy trình được mô tả bởi Tirunagari và cộng sự [19], có điều chỉnh để phù hợp với điều kiện thực tế. Cho vào 7 ống nghiệm, mỗi ống 50 mg (0,20 mmol) flurbiprofen và 10 ml nước. Thêm 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 7 mmol β -CD vào từng ống, khuấy với tốc độ 300 vòng/phút ở 37°C trong 72 giờ, lọc qua màng RC 0,45 μ m rồi định lượng flurbiprofen trong các dung dịch thu được. Vẽ giản đồ độ tan pha (phase-solubility diagram) biểu diễn ảnh hưởng của lượng β -CD sử dụng (mmol/ml) đến độ tan của flurbiprofen trong nước (mmol/ml). Xác định hệ số góc của phần tuyến tính trong đồ thị, từ đó suy ra tỷ lệ tạo phức [20].

2.3.2. Bào chế phức hợp flurbiprofen/ β -cyclodextrin

Phức hợp flurbiprofen/ β -CD được bào chế bằng bốn phương pháp khác nhau theo tỷ lệ tạo phức đã xác định được:

- Phương pháp trộn vật lý (mẫu M1): Flurbiprofen và β -CD được trộn theo nguyên tắc đồng lượng bằng chày cối mã não trong 30 phút [21].

- Phương pháp nghiền (mẫu M2): Flurbiprofen và β -CD được trộn đồng lượng bằng chày cối mã nã trong 5 phút. Thêm dung dịch ethanol – nước (1:1, tt/tt) theo tỷ lệ so với khối bột là 1,5:1 (tt/kl), tiếp tục nhào trộn trong 30 phút rồi sấy ở 50°C đến khối lượng không đổi [21].

- Phương pháp dung môi 1 (mẫu M3): β -CD được hòa tan trong nước ở 100°C theo tỷ lệ 20:1 (tt/kl). Thêm flurbiprofen vào, tiếp tục đun và khuấy với tốc độ 300 vòng/phút trong 30 phút. Để nguội về nhiệt độ phòng rồi làm lạnh qua đêm ở 4-8°C. Lọc thu tủa bằng phễu Buchner, sấy ở 50°C đến khối lượng không đổi [17].

- Phương pháp dung môi 2 (mẫu M4): Tiến hành tương tự như phương pháp dung môi 1, để tránh sự kết tủa của flurbiprofen trong hỗn hợp phản ứng, chất này được hòa tan trước trong một lượng ethanol tối thiểu rồi thêm từ từ vào dung dịch β -CD [21].

2.3.3. Định lượng flurbiprofen

Flurbiprofen được định lượng bằng phương pháp HPLC-DAD trong các điều kiện đã được công bố [22], cách xử lý mẫu như sau:

- Các mẫu ở dạng rắn được phân tán trong hỗn hợp acetonitrile – nước (2:1, tt/tt), sử dụng 50 ml dung môi cho lượng bột chứa tương đương 10 mg flurbiprofen. Siêu âm trong 10 phút, để lắng rồi lọc qua màng RC 0,45 μ m. Pha loãng 20 lần với cùng dung môi thu được dung dịch có nồng độ flurbiprofen lý thuyết là 10 μ g/ml.

- Các mẫu ở dạng lỏng được lọc qua màng RC 0,45 μ m để loại chất rắn không tan, pha loãng 3 lần bằng acetonitrile. Nếu xuất hiện kết tủa do sự có mặt của β -CD thì siêu âm 10 phút, để lắng rồi lọc qua màng RC 0,45 μ m. Tiếp tục pha loãng dịch lọc đến tỷ lệ thích hợp bằng hỗn hợp dung môi acetonitrile – nước (2:1, tt/tt).

2.3.4. Mô tả một số đặc tính của phức hợp

- Phổ FTIR của các mẫu trong vùng 4000-650 cm^{-1} được đo bằng cách cho trực tiếp một lượng rất nhỏ chất khảo sát lên đầu dò kim cương của thiết bị, nén bằng vít đến khi thu được các tín hiệu rõ nét nhất.

- Phân tích DSC được tiến hành với lượng mẫu khoảng 5 mg, tốc độ gia nhiệt 10°C/phút từ 35 đến 300°C.

- Hình dạng tiêu phân được chụp qua SEM với thế gia tốc 5 kV.

- Phân tích XRD được tiến hành ở 25°C, sử dụng ống phát CuK-alpha, điện thế 40 kV, dòng điện 40 mA, ghi nhận các tín hiệu ở góc tán xạ 2 theta từ 2-60°, tốc độ góc 1°/phút.

- Độ tan của phức hợp flurbiprofen/ β -CD ở 37°C được xác định như sau: cho vào ống nghiệm một lượng phức chứa tương đương khoảng 50 mg flurbiprofen và 10 ml nước, khuấy với tốc độ 300 vòng/phút ở 37°C trong 72 giờ rồi lọc qua màng RC 0,45 μ m. Hút chính xác 1 ml dung dịch đem sấy ở 50°C đến khối lượng không đổi. Xác định khối lượng chất rắn thu được m (g) bằng cân phân tích. Độ tan của phức hợp flurbiprofen/ β -CD ở 37°C là $m \times 10^6$ (μ g/ml).

- Khả năng hòa tan của flurbiprofen từ phức hợp được đánh giá bằng thí nghiệm *in vitro* trong môi trường nước ở 37°C, so sánh với flurbiprofen nguyên liệu, sử dụng thiết bị đo độ hòa tan kiểu cánh khuấy [12]. 100 mg flurbiprofen hoặc một lượng phức hợp chứa tương đương 100 mg flurbiprofen được cho vào bể thử nghiệm chứa 300 ml nước ở $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$, khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút. Hút chính xác 3 ml dịch thử nghiệm tại các thời điểm 5, 10, 20, 30, 60, 120 phút để định lượng flurbiprofen. Sau mỗi lần lấy mẫu, bổ sung ngay một lượng nước tương đương vào bể. Gọi C_n (μ g/ml) là nồng độ flurbiprofen trong dung dịch tại lần lấy mẫu thứ n, lượng flurbiprofen hòa tan tích lũy Q_n (mg) tại thời điểm ứng với n được tính bằng công thức:

$$Q_n = (300 \times C_n + 3 \times \sum_{i=1}^n C_{i-1}) \times 10^{-3}$$

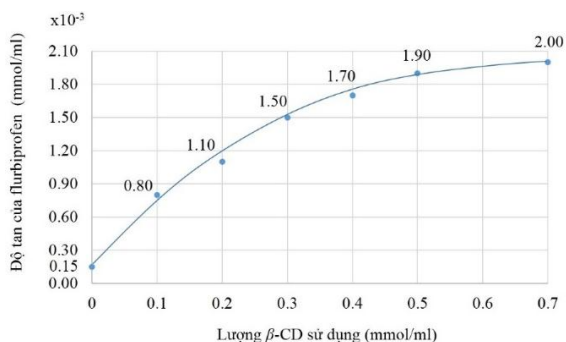
Vẽ đồ thị biểu diễn lượng flurbiprofen hòa tan tích lũy theo thời gian.

3. Kết quả

3.1. Tỷ lệ tạo phức giữa flurbiprofen và β -cyclodextrin

Từ thực nghiệm đã xác định được độ tan của flurbiprofen trong nước ở 37°C là 37,650 μ g/ml ($0,15 \times 10^{-3}$ mmol/ml). Độ tan của chất này tăng lên khi có mặt β -CD. Giảm độ tan pha có dạng

A_N theo Higuchi và Connors [23] (Hình 2) chứng tỏ phức hợp tạo thành có độ tan trong nước tốt hơn so với flurbiprofen.



Hình 2. Ảnh hưởng của β -cyclodextrin đến độ tan của flurbiprofen trong nước ở 37°C.

Giản đồ dạng A_N có thể là phần đầu của giản đồ dạng B_s . Tuy vậy trong nghiên cứu chỉ khảo sát đến lượng β -CD tối đa là 0,7 mmol/ml dung môi, vì khi vượt quá tỷ lệ này, hỗn hợp khảo sát có thể chất quá đặc, gây khó khăn cho quá trình khuấy trộn.

Phương trình đường thẳng đi qua các điểm tuyến tính ở phần đầu của đồ thị có hệ số góc nhỏ hơn 1 cho biết một phân tử thuốc tham gia tạo phức với một phân tử chất mang [20]. Như vậy tỷ mol lệ tạo phức giữa flurbiprofen và β -CD là 1:1.

3.2. Điều chế phức hợp flurbiprofen/ β -cyclodextrin

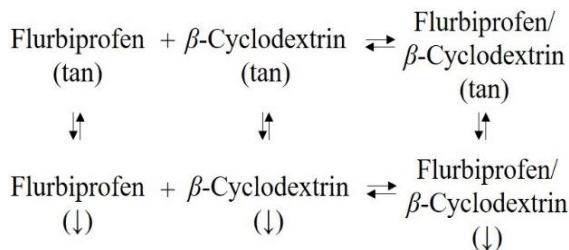
Điều chế phức hợp flurbiprofen/ β -CD bằng bốn phương pháp khác nhau theo tỷ lệ mol tạo phức 1:1 vừa xác định được ở trên. Lượng flurbiprofen và β -CD sử dụng là 1 mmol mỗi chất. Kết quả được trình bày trong Bảng 1.

Về hiệu suất thu sản phẩm, phương pháp trộn vật lý cho hiệu suất cao nhất (98,60%). Phương pháp nghiền chỉ cho hiệu suất khoảng 76% do khó khăn trong quá trình chuyển khối bột nhào từ cối sang dụng cụ sấy. Phương pháp dung môi 2 cũng cho hiệu suất thu sản phẩm khoảng 76%, có thể là do ethanol sử dụng trong quá trình điều chế đã làm tăng độ tan của các chất trong dung môi và ảnh hưởng đến hiệu suất kết tinh.

Bảng 1. Kết quả điều chế phức hợp flurbiprofen/ β -cyclodextrin bằng một số phương pháp

Phương pháp		Trộn vật lý	Nghiền	Dung môi 1	Dung môi 2
Ký hiệu mẫu		M1	M2	M3	M4
Thành phần	Flurbiprofen (g)	0,2452	0,2452	0,2450	0,2457
	β -CD (g)	1,1337	1,1352	1,1377	1,1360
	Nước (ml)	-	1,00	22,70	22,70
	Ethanol (ml)	-	1,00	-	2,00
Hiệu suất thu sản phẩm (%)		98,60	76,19	86,43	76,18
Hàm lượng flurbiprofen (%)	Lý thuyết	17,78	17,76	17,72	17,78
	Thực nghiệm	17,75	17,66	19,91	19,82

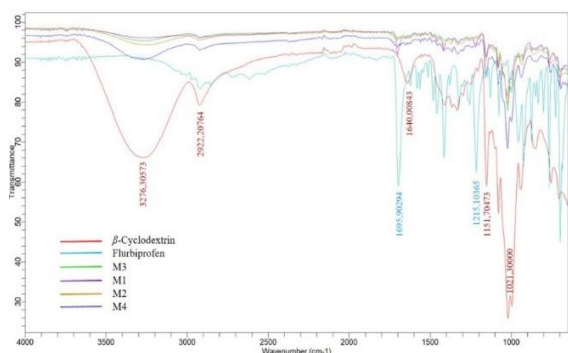
Ở các mẫu M1 và M2, hàm lượng flurbiprofen thực tế và lý thuyết không khác nhau. Trong khi đó, hàm lượng chất này trong các mẫu M3 và M4 xác định được từ thực nghiệm cao hơn khoảng 2% so với giá trị tính được theo lý thuyết. Điều này có thể là do khi có mặt dung môi, ngoài cân bằng giữa các chất ở dạng tự do và dạng tạo phức còn có cân bằng giữa dạng hòa tan và dạng kết tủa của cùng một chất (hình 3). β -CD tan trong dung môi tốt hơn flurbiprofen nên đã bị mất đi nhiều hơn trong quá trình lọc thu sản phẩm.



Hình 3. Các cân bằng trong quá trình điều chế phức hợp flurbiprofen/ β -cyclodextrin bằng phương pháp dung môi.

3.3. Phân tích phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Tương tác tạo phức giữa các chất được đánh giá một cách sơ bộ bằng phương pháp FTIR (Hình 4). Phổ FTIR của flurbiprofen được đặc trưng bởi các đỉnh ở số sóng 1215 cm^{-1} (C-F), 1696 cm^{-1} (C=O) và 2500-3300 cm^{-1} (liên kết hydro). Phổ FTIR của β -CD có các đỉnh đặc trưng tại 1021 cm^{-1} (O-H uốn), 1152 cm^{-1} (C-O-C), 1640 cm^{-1} (H-O-H trong β -CD), 2922 (C-H) và 3276 cm^{-1} (O-H kéo dẫn). Các đỉnh này đều được tìm thấy trên phổ FTIR của mẫu M1. Trong khi đó phổ FTIR của các mẫu M2-M4 có dạng tương tự như của β -CD, các đỉnh đặc trưng của flurbiprofen gần như biến mất. Điều này cho thấy đã xảy ra tương tác tạo phức, các nhóm chức của phân tử flurbiprofen bị che phủ bởi β -CD.



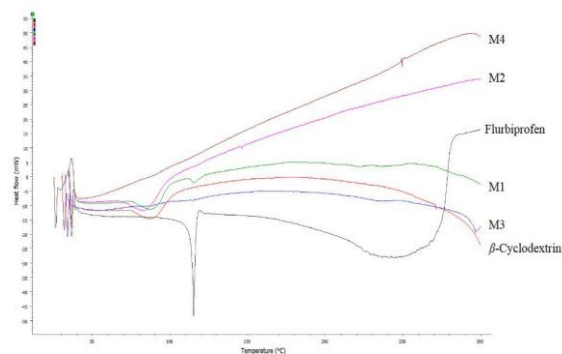
Hình 4. Phổ FTIR của các mẫu.

3.4. Phân tích nhiệt quét vi sai

Trên giản đồ DSC của flurbiprofen (Hình 5) có một cực tiểu nhọn, rõ nét tại 112°C tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của chất này. Đường cong dòng nhiệt của β -CD được đặc trưng bởi một đỉnh thu nhiệt rộng nằm trong khoảng 75-105°C biểu thị quá trình giải phóng nước từ mạng tinh thể khi được gia nhiệt. Cường độ của các đỉnh này trên giản đồ DSC của mẫu M1 đều bị giảm đáng kể. Trên giản đồ của mẫu M2 chỉ còn một đỉnh tương ứng với quá trình giải phóng nước nằm trong khoảng 70-100°C, giảm 5°C so với β -CD. Đối với các mẫu M3 và M4, các đỉnh này gần như không còn nhận thấy.

Như vậy trong quá trình tạo phức, các phân tử flurbiprofen đã thay thế dần các phân tử nước

trong khoang nội phân tử của β -CD. Khả năng tạo phức thay đổi tùy theo phương pháp bào chế. Ở các mẫu M1 và M2 sự tạo phức chỉ diễn ra một phần trong khi đó ở các mẫu M3 và M4 sự tạo phức diễn ra gần như hoàn toàn.



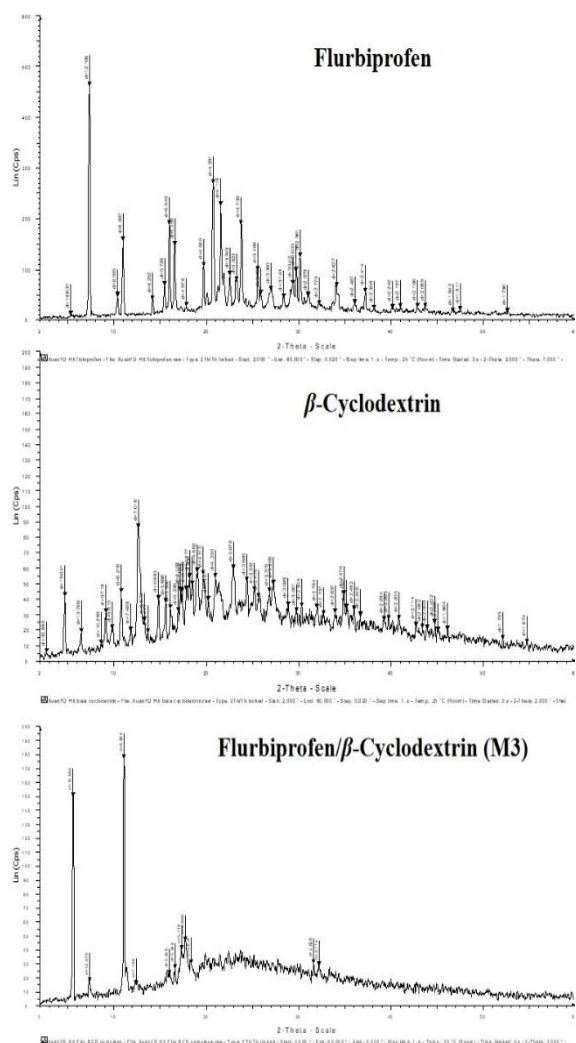
Hình 5. Giản đồ DSC của các mẫu.

Kết quả thực nghiệm cho thấy hai phương pháp dung môi có khả năng tạo phức tương đương nhau. Tuy vậy, phương pháp dung môi 1 cho hiệu suất thu sản phẩm cao hơn khoảng 10% lại có ưu điểm là quy trình đơn giản, không cần sử dụng dung môi hữu cơ. Từ đó, mẫu M3 được lựa chọn để tiến hành các phân tích tiếp theo như XRD, SEM, độ tan trong nước, khả năng hòa tan của dược chất *in vitro*.

3.5. Phân tích nhiễu xạ tia X

Phương pháp XRD được sử dụng để khảo sát vi cấu trúc của các mẫu. Trên giản đồ XRD ghi nhận được (Hình 6), cấu trúc tinh thể của của flurbiprofen được khẳng định bằng những đỉnh đặc trưng nhọn và rõ nét. Phân tích cũng cho thấy cấu trúc đa tinh thể của β -CD.

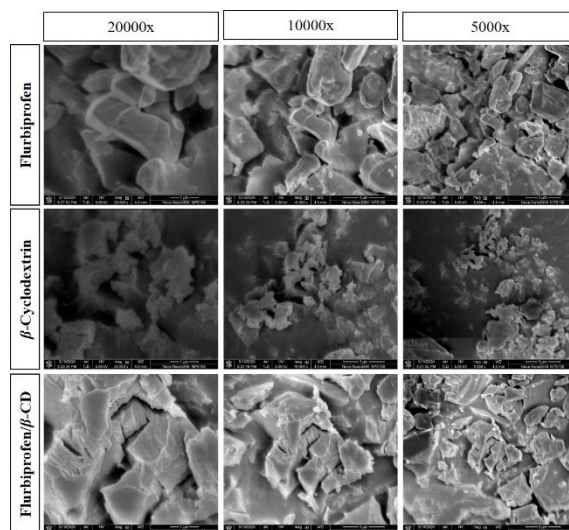
Sự thay đổi về vị trí góc tán xạ, cường độ đỉnh cũng như giá trị của d cho thấy đã có sự thay đổi về cấu trúc của sản phẩm thu được so với các nguyên liệu ban đầu. Giản đồ của phức hợp flurbiprofen/ β -CD (M3) với đỉnh cường độ thấp và trải rộng chứng tỏ dạng vô định hình chiếm ưu thế. Trong khi đó, sự hiện diện của một số đỉnh nhọn tương ứng với vị trí vài đỉnh đặc trưng của flurbiprofen biểu thị sự tồn tại của một lượng nhỏ chất này dưới dạng tinh thể trong sản phẩm thu được.



Hình 6. Giải đồ nhiễu xạ tia X của các mẫu.

3.6. Ảnh chụp dưới kính hiển vi điện tử quét

Ảnh chụp SEM ở các độ phóng đại 5000, 10000 và 20000 lần cho phép xác định hình dạng, kích thước và bề mặt tiêu phân của các mẫu (Hình 7). Các tiểu phân flurbiprofen có dạng gần như hình trụ, kích thước khoảng 2-10 μm với bề mặt nhẵn. Các tiểu phân β -CD có dạng khối bờ không đều, kích thước khoảng 1-5 μm , bề mặt thô. Các tiểu phân phức hợp flurbiprofen/ β -CD (M3) có dạng gần giống như tiểu phân β -CD nhưng ít góc cạnh hơn đồng thời kích thước cũng lớn hơn (khoảng 2-7 μm).



Hình 7. Ảnh chụp SEM của các mẫu.

3.7. Độ tan trong nước của phức hợp flurbiprofen/beta-cyclodextrin

Cân 0,2503 g phức hợp flurbiprofen/ β -CD (M3) để tiến hành xác định độ tan trong nước theo phương pháp được mô tả trong mục 2.3.4. Sau khi sấy ở 50°C đến khối không đổi, làm nguội trong bình hút ẩm, thu được 0,0011 g chất rắn màu trắng. Như vậy, độ tan của phức hợp M3 ở 37°C là 1100 ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

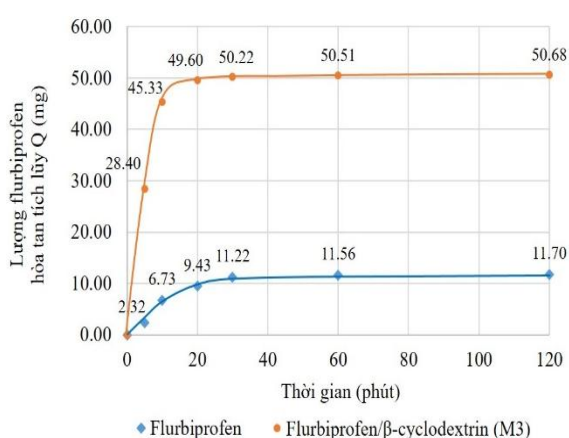
3.8. Độ tan trong nước của phức hợp flurbiprofen/beta-cyclodextrin

Thử nghiệm đánh giá khả năng hòa tan trong nước của flurbiprofen từ phức hợp flurbiprofen/ β -CD (M3) được tiến hành với 0,5000 g sản phẩm. Kết quả được trình bày trong Bảng 2 và Hình 8.

Trong môi trường nước ở 37°C, tốc độ hòa tan của dược chất từ phức hợp M3 tăng nhanh trong 10 phút đầu sau đó chậm dần. Dung dịch đạt nồng độ bão hòa sau khoảng 20 phút, chỉ bằng 2/3 thời gian so với flurbiprofen nguyên liệu. Độ tan của flurbiprofen khi tạo phức với β -CD cao gấp 4,4 lần so với khi không tạo phức. Như vậy, việc tạo phức với β -CD đã làm gia tăng đáng kể cả tốc độ và mức độ hòa tan của flurbiprofen.

Bảng 2. Nồng độ flurbiprofen trong dung dịch thử nghiệm tại các thời điểm khác nhau

Thời gian (phút)	Nồng độ C (µg/ml)	
	Flurbiprofen nguyên liệu	Flurbiprofen/ β -CD (M3)
0	0,00	0,00
5	7,75	94,68
10	22,37	148,68
20	31,13	162,24
30	36,78	164,15
60	37,57	165,06
120	37,65	165,62



Hình 8. Lượng hoạt chất hòa tan tích lũy theo thời gian của phức hợp flurbiprofen/ β -cyclodextrin (M3) so với flurbiprofen nguyên liệu.

4. Kết luận

Từ thực nghiệm đã xác định được tỷ lệ mol tạo phức giữa flurbiprofen và β -CD là 1:1. Trong các phương pháp điều chế được khảo sát, phương pháp dung môi 1 có nhiều ưu điểm như khả năng tạo phức cao, hiệu suất thu sản phẩm tốt, quy trình đơn giản, thân thiện với môi trường. Phức hợp thu được từ quy trình này chứa 19,91% flurbiprofen theo khối lượng, có độ tan trong nước ở 37°C là 1100 µg/ml. Các đặc tính khác của sản phẩm như tương tác tạo phức, cấu trúc vi mô và hình dạng tiểu phân đã được mô tả bằng các kỹ thuật DSC, FTIR, XRD và SEM. Nghiên cứu đã góp phần chứng tỏ việc tạo phức với β -CD là một giải pháp cho phép cải thiện khả năng hòa tan của flurbiprofen trong nước.

Từ các kết quả khả quan thu được, nghiên cứu sẽ tiếp tục được phát triển theo hướng tạo phức hợp bao phân tử giữa flurbiprofen với các dẫn chất của β -CD có độ tan trong nước cao hơn như 2-hydroxypropyl- β -CD, hydroxyethyl- β -CD, natri sulfobutylether- β -CD,... để mở rộng khả năng ứng dụng trong các dạng thuốc tiêm, tiêm truyền. Bên cạnh đó, khả năng bảo vệ phân tử được bao của các cyclodextrin cũng sẽ được đánh giá nhằm mục đích gia tăng độ ổn định của các dược chất kém bền, đặc biệt là các thuốc loại peptid.

Lời cảm ơn

Các tác giả xin cảm ơn Khoa Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu (đề tài mã số CS.19.05).

Tài liệu tham khảo

- [1] K. Maroof, F. Zafar, H. Ali, S. Naveed, Flurbiprofen: a potent pain reliever, J. Bioequiv. Availab. 7(1) (2015) 056-058. <https://doi.org/10.4172/jbb.1000214>.
- [2] J.J. Thebault, G. Lagrue, C.E. Blatrix, L. Cheynier, R. Cluzan, Clinical pharmacology of flurbiprofen: a novel inhibitor of platelet aggregation, Curr. Med. Res. Opin. 5(1) (1977) 130-134. <https://doi.org/10.1185/03007997709108990>.
- [3] H. Geerts, Drug evaluation: (R)-flurbiprofen - an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease, Idrugs. 10(2) (2007) 121-133.
- [4] P.L. McGeer, M. Schulzer, E.G. McGeer, Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies, Neurology. 47(2) (1996) 425-432. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.2.425>.
- [5] S. Meister, I. Zlatev, J. Stab, D. Docter, S. Baches, et al., Nanoparticulate flurbiprofen reduces amyloid- β 42 generation in an in vitro blood-brain barrier model, Alzheimers Res. Ther. 5(6) (2013) 51-63. <https://doi.org/10.1186/alzrt225>.
- [6] K.P. Townsend, D. Praticò, Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, FASEB J. 19(12) (2005) 1592-1601. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3620rev>.

- [7] C.K. Kim, Y.S. Yoon, J.Y. Kong, Preparation and evaluation of flurbiprofen dry elixir as a novel dosage form using a spray-drying technique, *Int. J. Pharm.* 120 (1995) 21-31.
[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00375-F](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00375-F).
- [8] M.J. Habib, M.T. Phan, G. Owusu-Ababio, Dissolution profiles of flurbiprofen in phospholipid solid dispersions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998) 1077-1082.
<https://doi.org/10.3109/03639049809089952>.
- [9] D.H. Oh, Y.J. Park, J.H. Kang, C.S. Yong, H.G. Choi, Physicochemical characterization and *in vivo* evaluation of flurbiprofen-loaded solid dispersion without crystalline change, *Drug. Deliv.* 18 (2010) 46-53.
<https://doi.org/10.3109/10717544.2010.509365>.
- [10] G.D. Gupta, S. Jain, N.K. Jain, Formulation of an aqueous injection of flurbiprofen, *Pharmazie.* 52 (1997) 709-712.
<https://doi.org/10.1080/10826079708005547>.
- [11] K.W. Ambade, S.L. Jadhav, M.N. Gambhire, S.D. Kurmi, V.J. Kadam, K.R. Jadhav, Formulation and evaluation of flurbiprofen microemulsion, *Curr. Drug Deliv.* 5 (2008) 32-41
- [12] H.H. Baek, S.Y. Kwon, S.J. Rho, W.S. Lee, H.J. Yang, J.M. Hah, H.G. Choi, Y.R. Kim, C.S. Yong, Enhanced solubility and bioavailability of flurbiprofen by cycloamylose, *Arch. Pharm. Res.* 34 (2011) 391-397.
<https://doi.org/10.1007/s12272-011-0306-x>.
- [13] A. Muraoka, T. Tokumura, Y. Machida, Evaluation of the bioavailability of flurbiprofen and its β -cyclodextrin inclusion complex in four different doses upon oral administration to rats, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58(3) (2004) 667-671.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.030>.
- [14] T. Tokumura, A. Muraoka, Y. Machida, Improvement of oral bioavailability of flurbiprofen from flurbiprofen/ β -cyclodextrin inclusion complex by action of cinnarizine, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73 (2009) 202-204.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.04.018>.
- [15] D. Li, M. Han, P. Balakrishnan, Y. Yan, D. Oh, *et al.*, Enhanced oral bioavailability of flurbiprofen by combined use of micelle solution and inclusion compound, *Arch. Pharm. Res.* 33(1) (2010) 95-101.
<https://doi.org/10.1007/s12272-010-2231-9>.
- [16] H. Arima, K. Motoyama, T. Irie, Recent findings on safety profiles of cyclodextrins, cyclodextrin conjugates, and polypseudorotaxanes, in: E. Bilensoy (Ed.), *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2011, pp. 91-122.
<https://doi.org/10.1002/9780470926819.ch5>.
- [17] T.J. Grattan, Inclusion complexes of β -cyclodextrin with flurbiprofen, ketoprofen and naproxen, International patent WO1995007104A1, March 16, 1995.
- [18] M. Cirri, C. Rangoni, F. Maestrelli, G. Corti, P. Mura, Development of fast-dissolving tablets of flurbiprofen-cyclodextrin complexes, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 31(7) (2005) 697-707.
<https://doi.org/10.1080/03639040500253694>.
- [19] M. Tirunagari, N. Mehveen, M.F. Qureshi, J.P. Sultana, V. Tirunagari (2012), Solubility Enhancement of Flurbiprofen using Different Solubilization Techniques, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4(4) (2012) 97-100.
- [20] P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, T. Loftsson, Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes, *Molecules.* 23(5) (2018) 1161-1175.
<https://doi.org/10.3390/molecules23051161>.
- [21] S. Pereva, T. Sarafska, S. Bogdanova, T. Spassov, Efficiency of "cyclodextrin-ibuprofen" inclusion complex formation, *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 35 (2016) 34-39.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.04.006>.
- [22] T.T.B. Nguyen, N.A. Dang, M.A. Tran, T.H. Nguyen, Validation of a high-performance liquid chromatographic method with diode array detection for the quantification of flurbiprofen in 100 mg film-coated tablet, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences.* 33(2) (2017) 41-49.
<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4085>.
- [23] T. Higuchi, K.A. Connors, Phase-solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 4 (1965) 117-122.