



Review Article

Microsponges-application in Pharmaceutics

Duong Thi Hong Anh*

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

Received 26th February 2025

Revised 24th May 2025; Accepted 16th June 2025

Abstract: Microsponges are spherical particle systems with many channels and pores on the surface and inside, typically measuring less than 300 μm in diameter. Compared to conventional dosage forms, microsponges offer controlled drug release, improved bioavailability, reduced side effects, and enhanced solubility of poorly water-soluble drugs. Their porous structure enables high drug-loading capacity for both hydrophobic and hydrophilic drugs. This article provides an overview of microsponges, including an introduction and composition of microsponges, methods of microsponges preparation (liquid-liquid suspension polymerization and quasi-emulsion solvent diffusion method), and potential applications of microsponges in pharmaceutics. This information is expected to contribute effectively to the research and development of advanced drug delivery systems.

Keywords: Microsponges, polymers, quasi-emulsion solvent diffusion.

* Corresponding author.

E-mail address: anhdth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4757>

Vi cầu xốp - Ứng dụng trong bào chế thuốc

Dương Thị Hồng Anh*

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

Nhận ngày 26 tháng 02 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 24 tháng 5 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 6 năm 2025

Tóm tắt: Vi cầu xốp là các hệ tiểu phân hình cầu có cấu trúc xốp, kích thước nhỏ, thường dưới 300 μm . So với các dạng bào chế quy ước, vi cầu xốp có thể giải phóng dược chất kiểm soát, tăng sinh khả dụng, giảm tác dụng không mong muốn hoặc làm tăng độ tan của dược chất. Vi cầu xốp có thể mang được cả dược chất kỵ nước và thân nước. Bài viết này trình bày tổng quan về hệ vi cầu xốp, bao gồm giới thiệu về vi cầu xốp, các thành phần cơ bản của vi cầu xốp. Bài viết cũng mô tả hai phương pháp bào chế vi cầu xốp (phương pháp polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng và khuếch tán dung môi từ nhũ tương) và đưa ra một số nghiên cứu ứng dụng của hệ vi cầu xốp trong bào chế thuốc. Thông tin bài viết cung cấp sẽ đóng góp hữu ích vào việc nghiên cứu và phát triển các dạng thuốc.

Từ khóa: Vi cầu xốp, polyme, khuếch tán dung môi từ nhũ tương.

1. Giới thiệu

Vi cầu xốp (microsponges) là một trong những hệ đưa thuốc tiên tiến có thể ứng dụng vào đường dùng thuốc qua da, đường uống và một số đường dùng khác. Đó là các vi cầu kích thước nhỏ dưới 300 μm , có nhiều kênh và lỗ tạo thành cấu trúc xốp giống như bọt biển khô [1, 2].

Vi cầu xốp giống vi cầu nói chung ở chỗ đều cấu tạo từ polyme tạo cấu trúc đồng nhất nhưng vi cầu thường không xốp và dược chất trong vi cầu phân tán trong toàn bộ khối polyme. Vi cầu xốp có cấu trúc xốp trong đó dược chất phân tán trong mạng lưới xốp. So với vi nang, vi cầu xốp không có cấu trúc lõi-vỏ và dược chất không tập trung trong phần lõi. Còn so với vi bột, vi cầu xốp không có cấu trúc lớp ngoài và lõi khí phía trong. Phần lõi xốp của vi cầu xốp khác với phần lõi khí của vi bột do phần lõi xốp không chứa khí còn lõi khí của hệ vi bột có thể chứa một hoặc hỗn hợp khí. Vi cầu xốp bền vững hơn so với vi bột.

Vi cầu xốp thường được bào chế bằng phương pháp như: khuếch tán dung môi từ nhũ tương và polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng [1, 2]. Vi cầu xốp có nhiều ưu điểm như: giải phóng thuốc kéo dài, khả năng mang dược chất cao, tăng khả năng hòa tan, tăng độ ổn định của dược chất và tăng sinh khả dụng. Nhờ đó, bào chế thuốc dạng vi cầu xốp giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Vi cầu xốp có thể mang cả dược chất thân nước và kỵ nước. Với những ưu điểm trên, vi cầu xốp có nhiều triển vọng ứng dụng trong nghiên cứu phát triển các dạng thuốc. Bên cạnh đó, vi cầu xốp cũng có nhược điểm như dung môi sử dụng trong quá trình bào chế có thể gây hại môi trường và gây cháy, một số ít vết monome độc tính và có hại cho sức khỏe con người [1-3]. Trong bài tổng quan này, thành phần chính của vi cầu xốp, phương pháp bào chế và ứng dụng của vi cầu xốp trong bào chế thuốc được hệ thống hóa. Bài tổng quan cũng đề cập tới một dạng cải tiến của vi cầu xốp - hệ nano xốp.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: anhdth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4757>

2. Thành phần

Dược chất: Dược chất dùng trong bào chế vi cầu xốp có thể là các nhóm dược chất chống nấm, diệt khuẩn, chống viêm không steroid, kháng histamin, chẹn kênh calci,...

Polyme: Polyme là thành phần chính cấu tạo nên vi cầu xốp. Polyme được sử dụng với vai trò giúp hình thành một “lồng” bọt siêu nhỏ. Các loại polyme được sử dụng có thể là polyme tự nhiên hoặc tổng hợp bao gồm: Eudragit (Eudragit RS100, Eudragit RSPO, Eudragit S100, Eudragit EPO, Eudragit RL100, Eudragit L100), acid polylactid-co-glycolic, acid polylactic, polydivinyl benzen, polyhydroxy butyrat, β -cyclodextrin, cellulose vi tinh thể và ethyl cellulose,... [1-3].

Chất hóa dẻo: có vai trò cải thiện tính chất cơ học của polyme, ổn định cấu trúc lỗ xốp. Điều này đặc biệt quan trọng với các vi cầu xốp sử dụng polyme ethyl cellulose hoặc Eudragit. Các chất hóa dẻo được sử dụng bao gồm: triethyl citrat, dibutyl phthalat, diethyl phthalate,... [1, 2].

Monome: Trong phương pháp bào chế vi cầu xốp bằng cách polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng, monome có vai trò giúp hình thành cấu trúc vi cầu xốp do có khả năng liên kết với nhau tạo polyme qua phản ứng trùng hợp. Một số monome thường dùng là styren, acid methacrylic, methyl methacrylate,... [1, 2, 4].

Chất tạo liên kết chéo: trong quá trình tạo vi cầu xốp bằng phương pháp polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng, chất tạo liên kết chéo đóng vai trò quan trọng. Các chất này giúp các monome liên kết với nhau để hình thành cấu trúc vi cầu. Chất tạo liên kết chéo là divinylbenzen, ethylen glycol dimethacrylat, glutaraldehyd,... [2, 4].

Chất tạo xốp: Chất tạo xốp được thêm vào sẽ tạo ra các lỗ xốp phân bố đều và liên kết với nhau, làm cho diện tích bề mặt lớn hơn để mang được chất. Cơ chế của chất tạo xốp có thể là:

Cơ chế bay hơi: Khi dung môi bay hơi trong quá trình bào chế, để lại các lỗ xốp. Ví dụ: dicloromethan, ethyl acetat, chloroform,...

Cơ chế sinh khí: tạo khí carbonic hoặc oxygen. Ví dụ: hydro peroxyd hoặc natri hydrocarbonat,...

Cơ chế hòa tan-khuếch tán: Chất tạo xốp là các chất tan trong nước. Sau khi vi cầu hình thành, chất tạo xốp hòa tan vào môi trường phân tán (thường là nước), để lại lỗ rỗng bên trong. Ví dụ: manitol, natri clorid,... [1, 2, 4, 5].

Dung môi hữu cơ: dung môi có vai trò hòa tan dược chất và các chất khác trong thành phần vi cầu xốp. Yêu cầu của dung môi là phải bay hơi dễ dàng để tạo cấu trúc xốp. Các dung môi hữu cơ phổ biến trong bào chế vi cầu xốp như dicloromethan, ethyl acetat, chloroform, aceton, ethanol, isopropanol,... [1, 4, 5].

Chất diện hoạt: chất diện hoạt được sử dụng trong thành phần vi cầu xốp với vai trò hình thành và ổn định nhũ tương, làm giảm kích thước hạt. Ngoài ra, chất diện hoạt còn ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất từ hệ vi cầu xốp. Các chất diện hoạt được sử dụng bao gồm: Tween 80, alcol polyvinyllic, natri laurylsulfat,... [4-6].

3. Phương pháp bào chế

Vi cầu xốp có thể được bào chế bằng nhiều phương pháp như khuếch tán dung môi từ nhũ tương, polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng, khuếch tán dung môi từ nhũ tương kép nước/dầu/nước, đông khô hoặc dùng chất tạo xốp,... [1, 2]. Hai phương pháp chính được áp dụng chủ yếu là:

3.1. Phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương

Phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương là phương pháp phổ biến, chiếm tới 90% các nghiên cứu bào chế vi cầu xốp. Theo phương pháp này, vi cầu xốp được bào chế bằng cách hòa tan polyme và dược chất trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi thích hợp để tạo thành pha nội. Pha ngoại được bào chế bằng cách hòa tan chất diện hoạt trong nước tinh khiết ở nhiệt độ phòng. Sau đó, pha nội được kết hợp với pha ngoại ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy liên tục trong một khoảng thời gian nhất định với tốc độ phù hợp. Sự tương tác giữa dung môi và dược chất mạnh hơn tương tác giữa dung môi hai pha, do đó pha nội được phân tán vào pha ngoại dưới dạng gần giống nhũ tương. Ngay sau khi hình thành nhũ tương, dung môi pha nội và pha ngoại

khuyết tán theo hướng ngược chiều nhau. Pha nước khuếch tán vào các giọt nhũ tương làm giảm độ tan của dược chất, dẫn đến sự kết tinh dược chất [2]. Lọc để thu được vi cầu xốp. Sấy khô.

Ưu điểm của phương pháp này là đơn giản, có độ lặp lại, khả năng mang dược chất cao, kích thước vi cầu xốp phụ thuộc tốc độ khuấy, có thể dễ dàng thu được vi cầu xốp hình cầu. Tuy nhiên, phương pháp này không thích hợp với dược chất tan trong nước [2, 4].

3.2. Polyme hóa hỗn dịch lỏng-lỏng

Vi cầu xốp có thể được bào chế theo phương pháp một bước hoặc hai bước. Cụ thể như sau:

3.2.1. Phương pháp một bước

Trong phương pháp này, các monome, chất tạo liên kết chéo và dược chất được hòa tan dung môi phù hợp. Sau đó, hỗn hợp thu được được phân tán trong pha nước, có mặt chất diện hoạt, chất gây phân tán, kết hợp với quá trình khuấy để tạo thành hỗn dịch. Quá trình polyme hóa được khởi đầu bằng cách thêm chất xúc tác hoặc tăng nhiệt độ. Quá trình polyme hóa tạo ra hệ “bình chứa” có các lỗ rỗng ở bề mặt. Vi cầu xốp được tạo thành chứa dược chất. Lọc, rửa và sấy khô vi cầu thu được.

Phương pháp này đơn giản, tiết kiệm thời gian, phù hợp với dược chất bền với nhiệt và môi trường phản ứng. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là hiệu suất mang dược chất có thể thấp nếu dược chất không bền trong điều kiện phản ứng hoặc bị giải phóng sớm trong quá trình tạo vi cầu xốp.

3.2.2. Phương pháp hai bước

Nếu dược chất không phù hợp với điều kiện polyme hóa (nhiệt độ, chất xúc tác), có thể sử dụng phương pháp hai bước. Phương pháp này tương tự phương pháp một bước nhưng không đưa dược chất vào quá trình polyme hóa. Sau khi thu được vi cầu, tiến hành đưa dược chất vào vi cầu bằng cách khuếch tán dược chất từ dung môi phù hợp. Lọc và sấy khô vi cầu thu được.

Phương pháp này phù hợp với dược chất kém bền với nhiệt. Nhược điểm là quy trình bào chế phức tạp hơn phương pháp một bước [1, 4].

4. Ứng dụng của vi cầu xốp trong bào chế thuốc

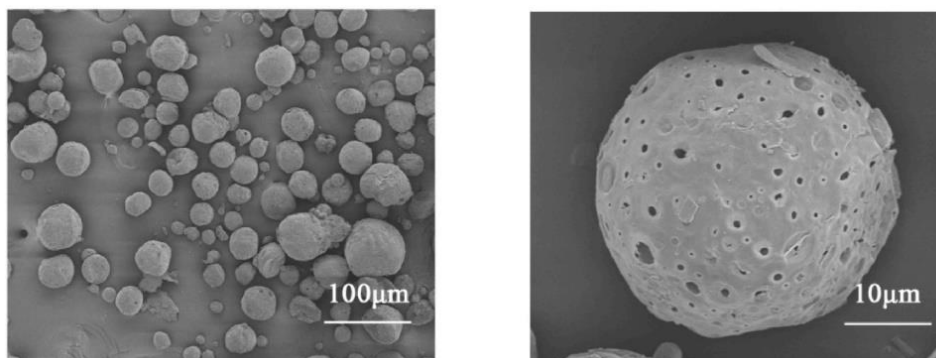
Vi cầu xốp ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong các dạng bào chế do có thể mang dược chất dễ tan và ít tan trong nước như các nhóm dược chất chống nấm, diệt khuẩn, chống viêm không steroid, kháng histamin, chẹn kênh calci,... Vi cầu xốp có thể đưa vào các dạng bào chế kem, mỡ, gel, emulgel, viên nén, viên nang, hệ nổi ở dạ dày,... [2].

4.1. Thuốc dùng qua da

Với ưu điểm giải phóng dược chất dần dần, vi cầu xốp được ứng dụng rộng rãi trong các dạng thuốc dùng qua da. Đặc điểm này của vi cầu xốp sẽ hạn chế hiện tượng giải phóng dược chất quá nhanh, dẫn đến lớp hạ bì và biểu bì bị tích tụ dược chất quá mức có thể gây kích ứng [2, 3].

M. Li và cộng sự đã bào chế vi cầu xốp baicalin-một flavonoid chiết xuất từ dược liệu với hoạt tính chống viêm. Vi cầu xốp được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương. Công thức được lựa chọn sử dụng polyme ethyl cellulose với tỷ lệ tỷ lệ 2,61:1 so với dược chất. Vi cầu xốp bào chế được có khả năng mang dược chất khoảng $54,06 \pm 3,02\%$ và hiệu suất $70,37 \pm 2,41\%$. Hình ảnh chụp vi cầu xốp quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét được thể hiện ở Hình 1. Kết quả đánh giá khả năng chống viêm *in vitro* từ vi cầu xốp baicalin trên các đại thực bào chuột cho thấy phản ứng viêm giảm đáng kể [6].

Loại polyme sử dụng ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính vi cầu xốp. Với sự kết hợp của các polyme, M. V. Junquera và cộng sự đã nghiên cứu bào chế vi cầu xốp xanh methylen sử dụng polyme ethyl cellulose và Eudragit RS100 hoặc HPMC phthalat bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương. Vi cầu xốp thu được có hình cầu và cấu trúc xốp. Vi cầu xốp bào chế với tá dược Eudragit RS100 và ethyl cellulose có kích thước lớn hơn ($8-13 \mu\text{m}$) và hiệu suất tạo vi cầu cao hơn ($62,0-77,0\%$) trong khi đó vi cầu xốp bào chế với tá dược ethyl cellulose và HPMC phthalat có khả năng mang dược chất cao hơn và giải phóng dược chất kéo dài tới 24 giờ [6].



Hình 1. Hình ảnh vi cầu xốp baicalin quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền qua với độ phóng đại lần lượt 100 và 1000 lần.

Sự có mặt của các chất diện hoạt trong thành phần vi cầu ảnh hưởng đến một số đặc tính vi cầu. Y. He và cộng sự bào chế gel chứa vi cầu xốp lornoxicam dùng trong điều trị viêm khớp. Vi cầu xốp được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương với các chất diện hoạt khác nhau bao gồm: alcol polyvinyl, Tween 80, Gelucire 48/16 và Gelucire 50/13. Kết quả cho thấy các mẫu vi cầu xốp có khả năng mang dược chất từ 68,3-85,5%, hiệu suất đạt 65,0-77,0%. Về khả năng giải phóng dược chất, trừ mẫu vi cầu xốp bào chế với chất diện hoạt Tween 80, các mẫu còn lại đều giải phóng theo động học bậc không [7].

Vi cầu xốp có khả năng mang dược chất cao do dược chất được phân bố trong cấu trúc mạng lưới xốp. Trong nghiên cứu của J. Zheng và cộng sự, vi cầu xốp chứa acid salicylic được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ

tương. Kết quả cho thấy vi cầu xốp được tạo thành với hiệu suất 84,9% và khả năng mang dược chất 68,7%. Vi cầu xốp có cấu trúc hình cầu xốp, khả năng giải phóng kéo dài tới 72 giờ [8]. N. Devi và cộng sự đã nghiên cứu bào chế vi cầu xốp chứa clobetasol propionat. Vi cầu xốp được bào chế với polyme Eudragit RS100 bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương. Vi cầu xốp bào chế có kích thước khoảng 12,2 - 45,8 µm, khả năng mang dược chất khoảng 60,0 - 96,4% và giải phóng dược chất tới 92,0%. Tiểu phân clobetasol được đưa vào gel Carbopol và đánh giá các đặc tính của gel. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng cho thấy dược chất giải phóng từ gel tuân theo động học bậc không và không có pha giải phóng đột ngột ban đầu [9].

Bảng 1 trình bày một số polyme sử dụng bào chế vi cầu xốp dùng qua da bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương.

Bảng 1. Một số polyme sử dụng bào chế vi cầu xốp dùng qua da bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương

STT	Dược chất	Polyme sử dụng	Tài liệu tham khảo
1	Tazarotene	Ethyl cellulose	[10]
2	Resveratrol	Eudragit RL100	[11]
3	Clindamycin	Ethyl cellulose	[12]
4	Benzoyl peroxyd	Acid poly lactic-co-glycolic	[13]
5	Mupirocin	Gôm dammar ethyl cellulose tổng hợp	[14]
6	Silymarin	Ethyl cellulose	[15]

4.2. Thuốc dùng đường uống

Dạng thuốc uống được sử dụng phổ biến do chi phí thấp, dễ bảo quản-vận chuyển, dễ sử dụng

và nhận được sự tuân thủ cao của bệnh nhân. Tuy nhiên, dạng thuốc này có nhược điểm là sinh khả dụng thấp với một số dược chất và nồng độ trong máu dao động lớn. Bên cạnh đó, thuốc dùng

đường uống có thể giải phóng dược chất không hoàn toàn, giảm hiệu quả của thuốc và phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Một trong những biện pháp khắc phục những hạn chế đó là bào chế thuốc dưới dạng hệ phân phối có kiểm soát, trong đó hệ vi cầu xốp là một giải pháp có tiềm năng. Vi cầu xốp cũng có thể kéo dài thời gian lưu thuốc tại dạ dày hoặc làm tăng độ tan của dược chất ít tan [2].

Vi cầu xốp được ứng dụng trong một số hệ lưu thuốc tại dạ dày dưới dạng hệ nổi trên dịch vị. Hệ nổi trên dịch vị là hệ có khả năng bị giữ lại trong dạ dày trong thời gian dài mà không bị ảnh hưởng bởi quá trình tháo rỗng của dạ dày. Điều này giúp tăng thời gian lưu thuốc tại dạ dày hoặc kiểm soát giải phóng tại vị trí dạ dày trong nhiều giờ. M. Jafar và cộng sự đã nghiên cứu bào chế vi cầu xốp apigenin có thời gian lưu lâu tại dạ dày với tác dụng kháng vi khuẩn *H. pylori*. Vi cầu xốp được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương, sử dụng polyme Eudragit RS100. Hệ vi cầu xốp bào chế được đánh giá các đặc tính lý hóa, khả năng lưu giữ trong dạ dày *in vivo* và nghiên cứu khả năng kháng *H. pylori in vitro*. Kết quả cho thấy vi cầu xốp bào chế được có hiệu suất tạo vi cầu tốt ($76,2\% \pm 0,8$), khả năng mang dược chất cao ($97,8\% \pm 0,8$), thời gian giữ lại dạ dày *in vitro* kéo dài và giải phóng dược chất từ từ. Hình ảnh chụp kính hiển vi điện tử quét cho thấy vi cầu xốp có hình cầu, bề mặt xốp và các lỗ xốp liên kết với nhau. Hình ảnh phổ hồng ngoại gần không phát hiện thấy tương tác dược chất và polyme. Hơn nữa, theo hình ảnh siêu âm trên chuột, vi cầu xốp có khả năng nổi trong 4 giờ trong dạ dày chuột. So sánh với apigenin nguyên liệu, hoạt động kháng khuẩn của apigenin đối với *H. pylori* cao hơn gần gấp đôi và thời gian giải phóng kéo dài hơn. Như vậy, vi cầu xốp chứa apigenin được coi là một giải pháp thay thế khả thi có thể ứng dụng trong điều trị vi khuẩn *H. pylori* [16].

Vi cầu xốp được ứng dụng trong các dạng thuốc giải phóng kéo dài. Carbamazepine là dược chất có tác dụng chống động kinh được sử dụng trong điều trị chứng đau dây thần kinh sinh ba, động kinh và rối loạn lưỡng cực. Vi cầu xốp

carbamazepine được chế tạo bằng phương pháp khuếch tán dung môi với tỷ lệ các thành phần khác nhau của ethyl cellulose và alcol polyvinyllic. Kết quả nghiên cứu cho thấy nếu tăng độ nhớt của pha nội làm tăng khả năng mang dược chất vào các vi cầu xốp, tăng nồng độ ethyl cellulose làm tăng kích thước vi cầu xốp và tăng khả năng mang dược chất, đồng thời tốc độ giải phóng dược chất giảm. Công thức tối ưu vi cầu xốp được lựa chọn và nghiên cứu sinh khả dụng đường uống trên thỏ bạch tạng. Diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian tăng gấp 2,6 lần so với carbamazepin nguyên liệu. Nghiên cứu này cho thấy vi cầu xốp có triển vọng trong dạng thuốc dùng đường uống giải phóng kéo dài [17].

Bằng cách đưa dược chất vào vi cầu xốp, các nhà nghiên cứu bào chế có thể làm chậm quá trình giải phóng dược chất, giảm nồng độ đỉnh trong máu, từ đó giảm tích lũy dược chất trong các mô, giảm tác dụng không mong muốn. A.U. Ali và cộng sự đã nghiên cứu bào chế vi cầu xốp simvastatin dùng đường uống có khả năng giảm thiểu độc tính trên cơ. Vi cầu xốp được chế tạo bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương, sử dụng polyme Eudragit RS100. Kết quả cho thấy vi cầu xốp bào chế được với hiệu suất mang dược chất đạt tới $82,5 \pm 1,3\%$, kích thước hạt trung bình của vi cầu xốp từ $53,8 \pm 6,4$ đến $86,0 \pm 4,8$ μm và phần trăm giải phóng dược chất từ vi cầu xốp cao hơn đáng kể so với từ hỗn dịch thuốc. Diện tích bề mặt riêng của vi cầu xốp tối ưu được lựa chọn là $16,6 \text{ m}^2/\text{g}$ cho thấy vi cầu xốp có độ xốp nhất định. Các nghiên cứu mô học và mô hóa học glycogen trong cơ xương của chuột bạch đực cho thấy rằng vi cầu xốp an toàn hơn simvastatin tự do trong việc giảm thiểu độc tính trên cơ [18].

Không chỉ kéo dài giải phóng dược chất, bào chế dưới dạng vi cầu xốp cũng là một trong những biện pháp làm tăng độ tan của dược chất, từ đó tăng sinh khả dụng đường uống. Sirolimus là một chất ức chế miễn dịch mạnh, đã được chứng minh là có hoạt tính trong việc ức chế sự đào thải ghép trong quá trình cấy ghép. Y. Mehmood và cộng sự đã nghiên cứu bào chế viên nén mini chứa vi cầu xốp nhằm cải thiện độ hòa

tan, độ ổn định của dược chất và sinh khả dụng. Polyme được lựa chọn là β -cyclodextrin và NEOCEL C91 (hỗn hợp cellulose vi tinh thể và natri croscarmellose). Vi cầu xốp được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương và được đưa vào viên nén mini có đường kính 4 mm. Kết quả phân tích phổ nhiễu xạ tia X và quét nhiệt vi sai cho thấy, ở dạng vi cầu xốp, dược chất đã thay đổi từ trạng thái tinh thể sang trạng thái vô định hình. Dược chất ở dạng tinh khiết vẫn không hòa tan ở cả môi trường pH 1,2 và pH 7,4, trong khi đó, vi cầu xốp giải phóng được hơn 75,0% dược chất sau 20 phút trong cả

hai môi trường đệm có pH khác nhau. Sau 60 phút, vi cầu xốp giải phóng hơn 94,0% ở pH 1,2 và 92,0% giải phóng ở pH 7,4. Kết quả đánh giá sinh khả dụng của viên nén mini trên người tình nguyện cho thấy các giá trị C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ tăng gấp 2 lần so với dạng dược chất kết tinh ban đầu. Như vậy, viên nén mini được bào chế với vi cầu xốp sử dụng polyme β -cyclodextrin và NEOCEL C91 có thể tăng sinh khả dụng của sirolimus [19]. Bảng 2 trình bày một số polyme sử dụng bào chế vi cầu xốp đường uống bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương.

Bảng 2. Một số polyme sử dụng bào chế vi cầu xốp đường uống bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương

STT	Dược chất	Polyme sử dụng	Tài liệu tham khảo
1	Luteolin	Eudragit RS, ethyl cellulose	[20]
2	Tolterodine tartrat	Eudragit RSPO, hydroxypropyl methyl cellulose K4M	[21]
3	Fexofenadin	Eudragit EPO	[22]
4	Dicyclomine hydroclorid	Hydroxypropyl methyl cellulose	[23]
5	Erlotinib hydroclorid	Ethyl cellulose, pectin	[24]
6	Mitiglinid	Ethyl cellulose, alcol polyvinyllic	[25]
7	Pentoxifylline	Eudragit E100	[26]
8	Flurbiprofen	Eudragit RS100	[27]
9	Orlistat	Eudragit RS100, ethyl cellulose	[28]
10	Sirolimus	B-cyclodextrin, NEOCEL C91 (hỗn hợp cellulose vi tinh thể và natri croscarmellose)	[19]

4.3. Một số đường dùng khác

Ngoài đường uống và dùng qua da, vi cầu xốp cũng được ứng dụng trong các dạng bào chế dùng theo các đường dùng khác như dùng tại mắt, màng phim đặt âm đạo,... M. M. Obiedallah đã bào chế gel chứa vi cầu xốp acetazolamid tại chỗ để đưa thuốc vào mắt nhằm mục đích cải thiện hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn toàn thân. Các vi cầu xốp được bào chế bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương. Công thức được lựa chọn với tỷ lệ dược chất: polyme là 2:1 cho thấy hiệu suất mang dược chất khoảng 82,0% và kích thước hạt trung bình khoảng 10 μ m với chỉ số đa phân tán là 0,22, đây là những đặc điểm phù hợp với đường dùng đưa thuốc vào mắt. Các gel *in*

situ chứa vi cầu xốp bào chế được đánh giá về các tính chất lý hóa (pH, khả năng tạo gel, thời gian tạo gel và tính chất lưu biến) và các nghiên cứu *in vivo*. Khi nghiên cứu trên mắt thỏ, công thức được lựa chọn có hiệu quả điều trị cao hơn so với gel chứa hỗn dịch tiểu phân dược chất. Gel chứa vi cầu xốp acetazolamid không gây kích ứng cho mắt thỏ. Những kết quả này chỉ ra rằng gel vi cầu xốp acetazolamid *in situ* có thể sử dụng trong các hệ đưa thuốc vào mắt [29].

P. L. Mandlik và cộng sự đã nghiên cứu bào chế màng kết dính sinh học chứa vi cầu xốp fluconazole. Vi cầu xốp được chế tạo bằng phương pháp khuếch tán dung môi từ nhũ tương, trong đó, tỷ lệ fluconazol: ethyl cellulose được khảo sát với các tỷ lệ khác nhau 1:2,5, 1:3 và 1:3,5. Vi cầu xốp bào chế được đánh giá các đặc

tính về khả năng mang dược chất, khả năng giải phóng thuốc và khả năng kháng khuẩn. Sau đó, vi cầu xốp được đưa vào màng phim, sử dụng polyme pectin và gôm xanthan. Vi cầu xốp thu được có khả năng mang dược chất cao (94,2%), kích thước 14,7 μm và giải phóng dược chất 91,1 $\pm$ 1,5% trong vòng 10 giờ. Hơn nữa, màng phim có độ dày 92 μm , hàm ẩm 5,6 $\pm$ 0,5% kl/kl và

độ bền kéo tốt, thích hợp dùng cho đường âm đạo [30].

Với ứng dụng phong phú, phù hợp với nhiều dược chất, dạng bào chế vi cầu xốp đã được nghiên cứu rộng rãi. Hiện nay, trên thị trường có khá nhiều chế phẩm thương mại được bào chế dưới dạng vi cầu xốp (Bảng 3).

Bảng 3. Một số chế phẩm chứa vi cầu xốp trên thị trường

STT	Tên sản phẩm	Dược chất	Nhà sản xuất
1	Carac Cream	Fluorouracil	Dermik Laboratories, Mỹ
2	Retin-A-Micro	Tretinoin	Ortho-McNeil Pharmaceutical, Mỹ
3	Salicylic Peel 20 & 30	Acid salicylic	Biophora, Canada
4	Line Eliminator Dual Retinol Facial Treatment	Retinol	Avon, Mỹ
5	Micro Peel Plus/Acne Peel	Acid salicylic	Biomedic, Pháp
6	EpiQuin Micro	Hydroquinon, retinol	Skin Medica Pharmaceutical, Mỹ
7	Neobenz ^R Micro	Benzoyl peroxid	Intendis, Đức

Gần đây, các nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới đề cập đến các hạt nano xốp - một dạng cải tiến của vi cầu xốp. Hạt nano xốp là hệ tiểu phân sử dụng polyme liên kết chéo tạo ra các hạt nano rắn có các khoang kích thước nhỏ. Khác với các vi cầu xốp, vi cầu xốp thường sử dụng các polyme tạo cấu trúc hạt xốp hình cầu còn nano xốp chủ yếu được bào chế bằng cách sử dụng polyme tạo liên kết chéo. Polyme thường được sử dụng là cyclodextrin liên kết chéo. Về khả năng giải phóng dược chất, vi cầu xốp thường giải phóng chậm và kéo dài, còn nano xốp giải phóng kiểm soát hoặc giải phóng hướng đích. Ngoài ra, hệ nano xốp sử dụng β -cyclodextrin còn làm tăng độ tan và tăng độ ổn định của dược chất. F. Amani và cộng sự đã bào chế nano xốp acid ferulic sử dụng polyme cyclodextrin để tăng độ hòa tan trong nước. Kết quả cho thấy độ hòa tan của acid ferulic tăng đáng kể sau khi mang dược chất vào các nano xốp do cấu trúc xốp của polyme cyclodextrin [31]. L. Lamy và cộng sự đã nghiên cứu bào chế các nano xốp chứa temoporfin dùng trong điều trị ung thư. Các nano xốp được bào chế bằng cách sử dụng polyme β -cyclodextrin siêu liên kết chéo. Việc sử dụng polyme β -cyclodextrin liên

kết chéo làm tăng khả năng thấm của dược chất [32]. D. Desai và cộng sự đã bào chế các nano xốp liên kết chéo chứa neuropeptid Y bằng cách sử dụng β -cyclodextrin. Các nano xốp liên kết chéo β -cyclodextrin làm tăng khả năng giải phóng thuốc và độ ổn định [33].

5. Kết luận

Hệ vi cầu xốp là một hệ đưa thuốc tiềm năng nhưng cũng đầy thách thức, đòi hỏi sự am hiểu sâu của các nhà nghiên cứu về đặc điểm cũng như thành phần. Trong số các phương pháp bào chế vi cầu xốp, khuếch tán dung môi từ nhũ tương được xem là phương pháp chủ yếu và hiệu quả. Các nghiên cứu hiện tại đã cho thấy với những ưu điểm nổi trội, vi cầu xốp có khả năng ứng dụng rộng rãi trong các dạng bào chế như thuốc dùng qua da, đường uống và một số đường dùng khác. Đặc biệt, hệ nano xốp - một dạng cải tiến của hệ vi cầu xốp - đang mở ra hướng nghiên cứu đầy tiềm năng, thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới. Những thông tin tổng hợp trong bài viết cho thấy triển vọng ứng dụng đầy hứa hẹn của hệ đưa thuốc vi cầu xốp trong công nghệ bào chế thuốc.

Tài liệu tham khảo

- [1] S. Mandal, K. Bhumika, M. Kumar, J. Hak, P. Vishvakarma, U. K. Sharma, A Novel Approach on Microsponges Drug Delivery System: Method of Preparation, Application and Its Future Prospective, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, Vol. 58, No. 1, 2024, pp. 45-63.
- [2] M. V. Junqueira, M. L. Bruschi, A Review about the Drug Delivery from Microsponges, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 19, 2028, pp. 1501-1511, <https://doi.org/10.1208/s12249-018-0976-5>.
- [3] S. Mahant, S. Kumar, S. Nanda, R. Rao, Microsponges for Dermatological Applications: Perspectives and Challenges, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 15, No. 3, 2020, pp. 273-291, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.05.004>.
- [4] P. Vishwakarma, R. Choudhary, Microsponges: A Novel Strategy to Control the Delivery Rate of Active Agents with Reduced Skin Irritancy, *Journal of Drug Delivery and Therapeutic*, Vol. 9, No. 6, 2019, pp. 238-247.
- [5] M. V. Junqueira, S. C. Calsado, L. V. Hoshino, M. L. Baesso, A. S. Jankowska, R. A. Velty, M. L. Bruschi, Influence of the Ethanol/Dichloromethane Ratio on the Preparation of Microsponges Composed of Ethylcellulose and Eudragit of HPMC Phthalate for Hydrophilic Drug Delivery, *Journal of Molecular Liquids*, Vol. 303, 2020, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112633>.
- [6] M. Li, J. Gan, X. Xu, S. Zhang, Y. Li, L. Bian, Z. Dong, Preparation, Characterisation and *In Vitro* Anti-Inflammatory Activity of Baicalin Microsponges, *Heliyon*, Vol. 10, No. 7, 2024, pp. 1-13, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29151>.
- [7] Y. He, K. Majid, M. Maqbool, T. Hussain, A. M. Yousaf, I. U. Khan, Y. Mehmood, A. Aleem, Formulation and Characterization of Lornoxicam-Loaded Cellulosic-Microsponge Gel for Possible Application in Arthritis, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 28, No. 8, 2020, pp. 994-1003, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.021>.
- [8] J. Zheng, J. Su, H. Luo, W. Yang, T. Yu, Innovative Salicylic Acid Microsponges for Sustained Drug Release, *Materials Letters*, Vol. 382, 2025, pp 1-4, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2024.137875>.
- [9] N. Devi, S. Kumar, M. Prasad, R. Rao, Eudragit RS100-Based Microsponges for Dermal Delivery of Clobetasol Propionate in Psoriasis Management, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 55, 2020, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101347>.
- [10] A. Khattab, A. Nattouf, Microsponge-Based Gel as a Simple and Valuable Strategy for Formulating and Releasing Tazarotene in a Controlled Manner, *Scientific Reports*, Vol. 12, No. 1, 2022, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15655-z>.
- [11] V. C. Patole, D. Awari, S. Chaudhari, Resveratrol-loaded Microsponge Gel for Wound Healing: *In Vitro* and *In Vivo* Characterization, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 20, No. 1, 2023, pp. 23-34.
- [12] A. Khattab, A. Nattouf, Optimization of Entrapment Efficiency and Release of Clindamycin in Microsponge-Based Gel, *Scientific Report*, Vol. 11, No. 1, 2021, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02826-7>.
- [13] A. Roshini, R. J. Kumar, S. Varshini, S. Manikandan, S. Nagalakshmi, Design, Development and Evaluation of Microsponge Loaded Topical Gel Using Design Expert with Benzoyl Peroxide for the Treatment of Acne Vulgaris, *Journal of Cosmetic Science*, Vol. 73, No. 5, 2022, pp. 314-324.
- [14] G. S. Ramesh, N. Hussain, S. Roy, S. Kaity, Composite Polymeric Microsponge-based Long-acting Gel Formulation for Topical Delivery of Mupirocin, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 141, No. 8, 2024, <https://doi.org/10.1002/app.54975>.
- [15] A. V. Anil, R. Mathew, Gel Formulation of Silymarin Loaded Microsponge: Development and Evaluation, *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, Vol. 11, No. 4, 2021, pp. 2593-2600.
- [16] M. Jafar, M. S. A. Khan, Development of Apigenin-Loaded Gastroretentive Microsponge for the Targeting of Helicobacter Pylori, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 31, 2023, pp. 659-668, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.006>.
- [17] K. F. Abdalla, M. A. Osman, A. T. Nouh, G. M. E. Maghraby, Microsponges for Controlled Release and Enhanced Oral Bioavailability of Carbamazepine, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 65, 2021, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102683>.
- [18] A. U. Ali, M. AbdElkareem, A. A. Kamel, N. S. A. Khalil, D. Hamad, Impact of Porous Microsponges in Minimizing Myotoxic Side Effects of Simvastatin, *Scientific Report*, 2023, pp. 1-14.

- [19] Y. Mehmood, H. Shahid, M. Abbas, U. Farooq, S. Ali, M. Kazi, Microsponge-derived Mini Tablets Loaded with Immunosuppressive Agents: Pharmacokinetic Investigation in Human Volunteers, Cell Viability and IVIVC Correlation, Saudi Pharmaceutical Journal, Vol. 31, No. 11, 2023, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101799>.
- [20] M. Jafar, M. Salahuddin, M. S. A. Khan, Y. Alshehry, N. R. Alrwaili, Y. A. Alzahrani, Preparation and *In Vitro-In Vivo* Evaluation of Luteolin Loaded Gastroretentive Micro- Sponge for the Eradication of Helicobacter Pylori Infections, Pharmaceutics, Vol. 13, No. 12, 2021, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122094>, PMID 34959375.
- [21] R. Gade, S. Nama, P. R. Avula, Formulation Development and Evaluation of Modified Oral Drug Delivery System of Tolterodine Tartrate Microsponge, Journal of Research in Pharmacy, Vol. 26, No. 5, 2022, pp. 1138-1155, <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.209>.
- [22] R. Gade, S. Nama, P. R. Avula, Formulation Development and Evaluation of Once Daily Fexofenadine Hydrochloride Microsponge Tablets, Trends in Sciences, Vol. 20, No. 1, 2023, pp. 4271-4271, <https://doi.org/10.48048/tis.2023.4271>.
- [23] M. Sher, R. M. Sarfaraz, Formulation and Evaluation of Hydroxypropylmethylcellulose-Dicyclomine Microsponges for Colon Targeted Drug Delivery: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation, Current Drug Delivery, Vol. 19, No. 6, 2022, pp. 686-696.
- [24] A. K. Kar, B. Mahanti, B. Kar, A. Jana, S. Chakrabarty, S. Singh, S. Majumdar, Development, Optimization and *In-Vivo* Bioavailability Study of Erlotinib Hydrochloride Loaded Microsponge for Colon Targeting, Intelligent Pharmacy, Vol. 3, No. 1, 2024, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.07.002>.
- [25] M. Patel, S. Shelke, F. Shaikh, N. Surti, Gastroretentive Floating Microsponges of Mitiglinide: Design, Preparation, and Pharmacokinetic Evaluation, Journal of Pharmaceutical Innovation, Vol. 18, pp. 1500-1514.
- [26] A. R. Pawar, N. A. Shete, P. V. Jadhav, V. K. Deshmukh, J. S. Mehrete, Enhancement of Aqueous Solubility, Dissolution Profile and Oral Bioavailability of Pentoxifylline by Microsponges, Pharmaceutical Fronts, Vol. 3, No. 4, 2021, pp. 200-207, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740242>. ISSN 2628-5088.
- [27] M. R. Reddy, M. L. Samala, K. V. Narahari, J. K. Shyamala, P. Kulkarni, B. Gunnepalii, P. Boddu, T. N. Aparna, Formulation Development, Optimization and Evaluation of Flurbiprofen Microsponge Tablet for the Treatment of Rheumatoid Arthritis by Using Box-Behnken Design, Chinese Journal of Applied Physiology, 2024, pp. 1-10.
- [28] R. Vishvakarma, A. Majumdar, N. Malviya, M. Dhare, Formulation and Evaluation of Orlistat Loaded Microsponges for the Treatment of Obesity, Research Journal of Pharmacy and Technology, Vol. 15, No. 7, 2022; pp. 3221-3225.
- [29] M. M. Obiedallah, A. M. A. Mageed, T. H. Elfaham, Ocular Administration of Acetazolamide Microsponges *In Situ* Gel Formulations, Saudi Pharmaceutical Journal, Vol. 26, 2018, pp. 909-920, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.01.005>.
- [30] P. L. Mandlik, P. R. Lad, A. P. Pandit, Fluconazole Microsponges Loaded Bioadhesive Vaginal Film to Treat Vulvovaginal Candidiasis, Journal of Pharmaceutical Innovation, Vol. 19, No. 2, 2024, pp. 1-10.
- [31] F. Amani, A. Rezaei, M. S. Kharazmi, S. M. Jafari, Loading Ferulic Acid into β -Cyclodextrin Nanosponges; Antibacterial Activity, Controlled Release and Application in Pomegranate Juice as a Copigment Agent, Colloids Surf. A Physicochem, Eng. Asp, Vol. 649, 2022, pp. 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129454>.
- [32] L. Lamy, M. François, L. Bezdetnaya, I. Yakavets, Phototoxicity of Temoporfin-Loaded Cyclodextrin Nanosponges in Stroma-Rich Three-Dimensional Models of Head and Neck Cancer, Eur. J. Pharm, Biopharm. Vol. 184, 2023, pp. 1-6.
- [33] D. Desai, P. Shende, β -Cyclodextrin-crosslinked Synthetic Neuropeptide Y-Based Nanosponges in Epilepsy by Contributing Gabaergic Signal, Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med, Vol. 45, 2022, pp. 1-13, <https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102594>.