

Xây dựng công thức điều chế nhũ tương dầu Thầu dầu để hướng dẫn sinh viên thực tập dạng bào chế dị thể lỏng

Võ Thế Anh Tài*, Lôi Thông Liêm

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành
vtatai@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Trên thị trường thuốc nhuận tràng hiện nay, các chế phẩm có nguồn gốc thiên nhiên rất hạn chế. Ở Việt Nam, dầu Thầu dầu có tác dụng điều trị táo bón nhờ khả năng kích thích nhu động ruột. Do là một loại dầu béo, dầu Thầu dầu có mùi gây cảm giác khó chịu cho người uống. Có thể khắc phục nhược điểm này bằng cách điều chế thành dạng nhũ tương kiểu dầu/nước. Nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu ở quy mô phòng thí nghiệm với các thiết bị sẵn có. Nghiên cứu đã tiến hành khảo sát vùng tạo nhũ tương dầu Thầu dầu với 3 nhóm chất nhũ hoá: Tween 80, Tween 80 - Span 80, Tween 20 - Span 80). Kết quả cho thấy chất nhũ hoá phù hợp nhất là hỗn hợp Tween 80:Span 80 (90,65:9,35). Đã xây dựng được vùng tạo nhũ tương dầu Thầu dầu ổn định. Đưa ra công thức tối ưu để xây dựng bài giảng thực hành dựa trên khảo sát 10 công thức phù hợp với các tiêu chí của một nhũ tương dùng theo đường uống như: thể chất lỏng, tỉ lệ hoạt chất cao nhất và chất nhũ hoá thấp nhất.

Nhận 13.05.2021
Được duyệt 16.06.2021
Công bố 16.07.2021

Từ khóa
dầu Thầu dầu, nhũ tương, nhũ tương dầu Thầu dầu

© 2021 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Nhịp sống bận rộn trong một xã hội công nghiệp hóa thường dẫn đến chế độ ăn uống không hợp lý và thói quen ít vận động. Đây cũng là nguyên nhân chính dẫn đến chứng táo bón, mà nếu không có biện pháp chữa trị sẽ dễ dàng dẫn đến bệnh trĩ hoặc các bệnh lý nguy hiểm liên quan đến đường tiêu hóa [1]. Một trong các phương pháp điều trị táo bón là sử dụng các thuốc nhuận tràng. Tuy nhiên, các thuốc nhuận tràng trên thị trường hiện nay đa số thuộc nhóm tổng hợp hoặc bán tổng hợp, còn các chế phẩm có nguồn gốc thiên nhiên lại rất hạn chế. Từ xa xưa, ông bà ta đã sử dụng các loại cây cỏ, dược liệu sẵn có ở vườn để điều trị các bệnh lý này. Trong số các dược liệu sẵn có ngay tại Việt Nam, dầu Thầu dầu được biết đến như là một vị thuốc có tác dụng điều trị táo bón nhờ khả năng kích thích nhu động ruột để điều trị táo bón.

Khi sử dụng qua đường uống, dầu Thầu dầu gây cảm giác rất khó chịu cho người sử dụng do nguyên liệu này có bản chất là một loại dầu béo [2]. Mùi và vị không mong muốn của dầu được che giấu khi điều chế thành dạng nhũ tương kiểu dầu/nước (D/N), khi đó dầu được phân tán thành các vi hạt trong môi trường nước. Vì thế lựa chọn sản phẩm với thiết kế là nhũ tương kiểu D/N là dạng bào chế thích hợp cho hoạt chất dầu Thầu dầu đã chọn. Bên cạnh đó, nhũ tương còn làm cho dược chất phát huy tốt hơn tác dụng điều trị vì dược chất thường đạt độ phân tán cao và đồng nhất nên khi sử dụng sẽ có diện tích tiếp xúc lớn với các tổ chức của cơ thể[3]. Nhũ tương thuốc thuộc hệ phân tán dị thể, dạng bào chế này tuy đã có nhiều nghiên cứu nhưng về nhũ tương dầu Thầu dầu được biết chưa có công bố chính thức. Dầu Thầu dầu là thuộc loại dầu béo có mùi hơi khó chịu, vị lợm, khó uống

Nghiên cứu này khảo sát vùng tạo nhũ tương dầu Thầu dầu ổn định với các chất nhũ hóa khác nhau, xây dựng công thức điều chế nhũ tương dầu Thầu dầu với tỉ lệ dầu/nước/tá được phù hợp để dễ uống. Kết quả nghiên cứu góp phần hoàn thiện môn học “Thực hành bào chế và sinh dược học 2”, chương trình đào tạo Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành.

2 Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và thiết bị

Nguyên liệu: Aceton (Trung Quốc – TCCS), Benzalkonium clorid (Trung Quốc – TCCS), dầu Thầu dầu (Ấn Độ – TCCS), nước cất (Việt Nam – TCCS), Sudan III (Trung Quốc – TCCS), Span 80 (Trung Quốc – TCCS), Tween 80 (Trung Quốc – TCCS), Tween 20 (Trung Quốc – TCCS).

Thiết bị: bếp đun cách thủy điều nhiệt Memmert WB 14 (Đức), cân kỹ thuật Kern KB (Trung Quốc), máy đo pH Mettler Toledo S220-K - Đầu dò InLab Science (Thụy Sĩ), máy khuấy đĩa - Ika RW 20 digital (Đức), kính hiển vi quang học Carl Zeis Primo Star (Đức), tủ ấm Memmert IN30 (Đức).

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp xây dựng giản đồ pha

Xây dựng giản đồ ba pha gồm 3 thành phần tạo nhũ tương dầu Thầu dầu. Mỗi cạnh của giản đồ thể hiện tỉ lệ của 2 pha trong nhũ tương: dầu Thầu dầu, nước cất hoặc chất nhũ hóa. Tỉ lệ được chia theo mức tăng dần: (10, 20, 30,... và 100) %

Mỗi giao điểm tạo ra từ các tỉ lệ của 3 thành phần đại diện cho một công thức nhũ tương cần khảo sát. Tổng cộng có 36 công thức cần khảo sát ứng với một loại chất nhũ hóa.

Phương pháp bào chế: nhũ tương được bào chế theo phương pháp keo ướt (thêm pha nội vào pha ngoại). Chất nhũ hoá được hòa tan trong lượng lớn pha ngoại, sau đó thêm từ từ pha nội vào, vừa thêm vừa phân tán đến khi hết pha nội và tiếp tục phân tán cho đến khi nhũ tương đạt yêu cầu.

Tiến hành bào chế 100 g hỗn hợp bằng phương pháp keo ướt với pha dầu sử dụng dầu Thầu dầu (xuất xứ Ấn Độ), pha nước dùng nước cất, chất nhũ hoá được thay đổi trong các khảo sát khác nhau (Tween 80, hỗn hợp Tween 20 và Span 80, Tween 80 và Span 80,...) sao cho HLB của chất nhũ hóa/hỗn hợp chất nhũ hóa tương đương với RHLB_{DTD}.

Kỹ thuật bào chế: cân/đong nguyên liệu theo lượng được thiết kế. Khởi động máy khuấy đĩa để trộn đều chất nhũ hóa và nước cất ở tốc độ 300 rpm. Cho dần lượng dầu Thầu dầu đã chuẩn bị vào hỗn hợp và tăng tốc độ khuấy dần dần đến 1 300 rpm, khuấy hỗn hợp này trong 4 phút. Bảo quản hỗn hợp thu được trong các chai thủy tinh có nắp đậy và đánh dấu mẫu.

Tiến hành đọc kết quả sau 1 giờ và sau 7 ngày sau khi bào chế, từ đó xác định được vùng tạo nhũ tương lỏng và ổn định trên giản đồ pha.

Mở rộng khảo sát xung quanh các điểm đã được ghi nhận để xác định chi tiết hơn ranh giới của vùng tạo nhũ tương lỏng bằng cách xây dựng thêm các công thức với các tỉ lệ pha cách 5 %.

Thực hiện 3 lần để chứng minh tính ổn định và lặp lại của khảo sát. Từ đó, lựa chọn được chất nhũ hoá hoặc hỗn hợp chất nhũ hoá thích hợp có khả năng tạo được vùng nhũ tương rộng và ổn định nhất.

2.2.2 Xây dựng công thức bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu.

Sau khi lựa chọn được chất nhũ hóa/hỗn hợp chất nhũ hóa phù hợp, nghiên cứu tiếp tục khảo sát để xây dựng được công thức bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu dùng theo đường uống thỏa mãn các tiêu chí sau:

- Thầu dầu càng lỏng càng tốt (tốc độ chảy lớn): để bệnh nhân dễ uống.
- Tỉ lệ chất nhũ hóa càng thấp càng tốt: để tránh các phản ứng hoặc tác dụng dược lí không mong muốn khác từ tá dược đem lại, đặc biệt là Tween 80 có thể tạo bọt khi khuấy và có vị đắng khó chịu khi uống.
- Tỉ lệ dầu Thầu dầu cao nhất: nhằm mục đích giảm cỡ liều (lượng nhũ tương trong 1 lần uống thấp nhất đạt hiệu quả)

Bào chế 100 g nhũ tương dầu Thầu dầu bằng phương pháp keo ướt với chất nhũ hoá sử dụng từ kết quả khảo sát chất nhũ hoá ở Mục 2.3.1. đã lựa chọn được chất nhũ hoá hoặc hỗn hợp chất nhũ hoá (gọi chung là chất nhũ hoá) với tỉ lệ thích hợp. Ngoài ra lựa chọn tá dược điều hương, điều vị cần phù hợp với môi trường nước nhằm cải thiện mùi vị của chế phẩm dùng theo đường uống.

Kỹ thuật bào chế: cân/đong nguyên liệu theo lượng được thiết kế. Khởi động máy khuấy đĩa để trộn đều chất nhũ hóa và nước cất ở tốc độ 300 rpm, cho tá dược điều hương, điều vị để hòa tan trong môi trường phân tán. Trộn đều hỗn hợp, cho từ từ lượng dầu Thầu dầu đã chuẩn bị vào hỗn hợp và tăng tốc độ khuấy dần dần

1 300 rpm, khuấy hỗn hợp này trong 4 phút. Sản phẩm thu được bảo quản trong các chai thủy tinh có nắp, đánh dấu mẫu trong quá trình lưu giữ.

Đánh giá mẫu nhũ tương sau bào chế theo các chỉ tiêu: tinh chất, cảm quan, kiểu nhũ tương, độ ổn định, độ pH và tốc độ chảy; từ đó, chọn được công thức tối ưu.

2.2.3 Khảo sát ảnh hưởng của các thông số thiết bị đến chất lượng nhũ tương.

Sử dụng công thức từ Mục 2.3.2, tiến hành khảo sát các thông số của thiết bị ảnh hưởng đến chất lượng nhũ tương.

Phương pháp bào chế: sử dụng phương pháp keo ướt để điều chế một nhũ tương đạt yêu cầu, cần lưu ý thiết bị tạo lực gây phân tán phải phù hợp với phương pháp điều chế nhũ tương. Do đó, cần khảo sát và thiết lập các thông số để tạo nhũ tương hoàn chỉnh. Thông số cụ thể như thời gian phân tán và cường độ phân tán (thể hiện qua tốc độ khuấy của máy khuấy đĩa).

Theo các nghiên cứu đã có, thời gian tối ưu cho quá trình nhũ hóa là trong khoảng (1 – 5) phút và tốc độ khuấy là từ (1 000 - 1 600) rpm [4]. Trong giai đoạn này sự phân tán chiếm ưu thế, sau đó là giai đoạn cân bằng giữa quá trình phân tán và quá trình ngưng tụ diễn ra. Nếu vượt quá thời gian tối ưu thì chất lượng nhũ tương cũng không tăng thêm.

Mục Khảo sát ảnh hưởng của thông số công nghệ đến chất lượng nhũ tương

Khảo sát ảnh hưởng của thời gian khuấy

Thời gian khuấy ở 3 mức: 3 phút, 4 phút và 5 phút. Sau đó, đo độ ổn định của các mẫu, chọn ra thời gian phân tán tạo mẫu bền nhất.

Khảo sát ảnh hưởng của tốc độ khuấy

Chọn tốc độ khuấy: (1 000, 1 300 và 1 600) rpm
 Mỗi thí nghiệm được lặp 3 lần, để chọn thông số công nghệ phù hợp.

2.2.4 Các chỉ tiêu xác định chất lượng sản phẩm

Tính chất và cảm quan

Nhũ tương đạt yêu cầu khi mẫu nhũ tương đồng nhất, trắng đục như sữa. Mùi thơm tạo cảm giác dễ chịu khi uống.

Dạng nhũ tương

Sử dụng phương pháp nhuộm màu: dựa vào tính tan trong nước hay trong dầu của các chất màu. Chẳng hạn, xanh methylen, erythrosin tan trong nước [3]; sudan III tan trong dầu. Trong thí nghiệm này, dùng sudan III cho vào nhũ tương và quan sát dưới kính hiển vi, nếu xuất

hiện những hạt màu cam/cam đỏ thì nhũ tương đó là D/N.

Độ ổn định

Cân 10 g nhũ tương cho vào ống nghiệm có nắp đậy. Đặt ống nghiệm này lần lượt ở nhiệt độ 4 °C trong 24 giờ, tiếp theo ở nhiệt độ 50 °C trong 24 giờ, sau đó đặt ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Các chu kì được tiến hành liên tục, thực hiện 6 chu kì. Sau mỗi chu kì, mẫu thử được kiểm tra về cảm quan. Mẫu nhũ tương được công nhận đạt độ ổn định khi không có thay đổi nào về cảm quan sau 6 chu kì [3]

Độ pH

Sử dụng máy đo pH với đầu dò InLab® Science của hãng Mettler Toledo đo các mẫu. pH = (6,0 - 8,0) đạt yêu cầu chế phẩm dùng đường uống.

Tốc độ chảy

Tốc độ chảy thể hiện độ nhớt tương đối của nhũ tương. Đo tốc độ chảy, ở nhiệt độ phòng để xác định độ nhớt của nhũ tương: hút nhũ tương bằng pipet, để pipet thẳng đứng, ghi khoảng thời gian từ khi nhũ tương bắt đầu chảy cho đến hết 10 mL [5]

Tính tốc độ chảy:

$$v = \frac{V}{t}$$

Trong đó:

v: tốc độ chảy (mL/s)

t: thời gian chảy hết 10 mL nhũ tương (s)

V: thể tích nhũ tương chảy qua pipet (mL)

Sản phẩm dùng đường uống nên ưu tiên chọn mẫu có tốc độ chảy càng cao càng tốt.

3 Kết quả và bàn luận

3.1 Kết quả vùng tạo nhũ tương của các chất nhũ hoá khảo sát

Sử dụng chất nhũ hoá là Tween 80 (HLB_{T20} = 15,0) và hỗn hợp chất nhũ hoá gồm Tween 80 (HLB_{T80} = 15,0) kết hợp Span 80 (HLB_{S80} = 4,3) và hỗn hợp gồm Tween 20 (HLB_{T20} = 16,7) kết hợp Span 80 (HLB_{S80} = 4,3) kết hợp với nhau tạo ra nhằm tạo ra hỗn hợp có giá trị HLB 14 bằng giá trị RHLB_{DTD}.

Tỉ lệ kết hợp của hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 80 cùng Span 80 và Tween 20 cùng Span 80 được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1 Thành phần chất nhũ hoá khảo sát

STT	Chất nhũ hoá	Tỉ lệ (%)	HLB
1	Hỗn hợp Tween 80	90,65	14,0

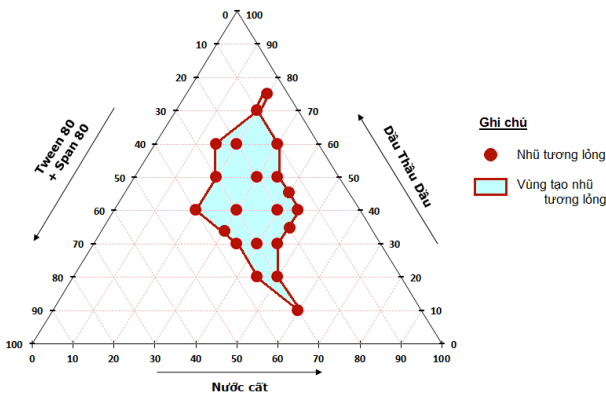


		Span 80	9,35	
2	Hỗn hợp	Tween 20	78,23	
		Span 80	21,77	
3	Tween 80		100	15,0

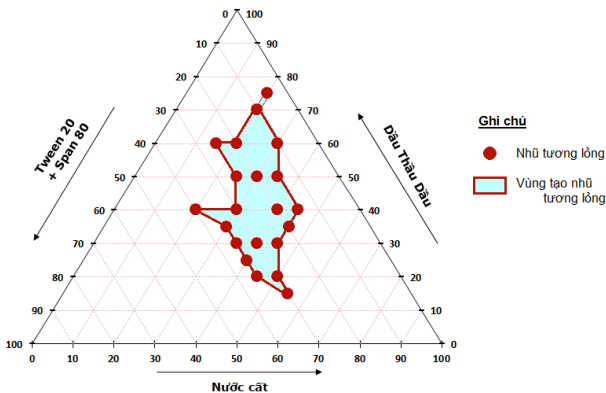
Bào chế 1 000 g hỗn hợp mỗi công thức, khảo sát 36 công thức bằng phương pháp keo rút, sau 1 giờ các mẫu tạo được nhũ tương lỏng trắng đục như sữa.

Tiếp tục khảo sát thêm các tỉ lệ lân cận cách 5 % để xác định ranh giới vùng một cách chi tiết hơn.

Kết quả xác định được vùng nhũ tương lỏng sau khi khảo sát 3 thành phần với chất nhũ hoá sử dụng là hỗn hợp Tween 80 và Span 80 được thể hiện trên giản đồ pha trong Hình 1. Ghi nhận được công thức có hàm lượng pha dầu từ 10 % và cao nhất lên đến 75 %, hàm lượng pha nước từ (15 - 60) %, hàm lượng hỗn hợp chất nhũ hoá từ (5 - 40) %.

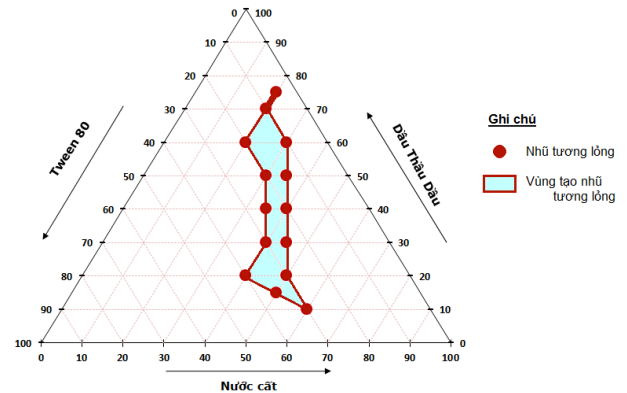


Hình 1. Giản đồ pha vùng tạo nhũ tương lỏng sau pha chế 1 giờ khi sử dụng hỗn hợp chất nhũ hóa Tween 80 và Span 80



Hình 2 Giản đồ pha vùng tạo nhũ tương lỏng sau pha chế 1 giờ khi sử dụng hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 20 và Span 80

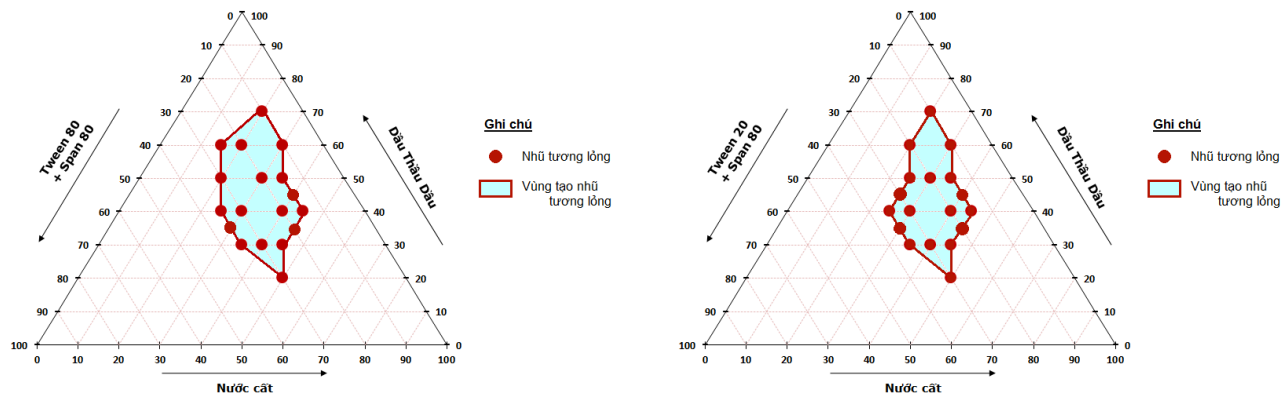
Kết quả xác định được vùng nhũ tương lỏng sau khi khảo sát 3 thành phần với chất nhũ hoá sử dụng là hỗn hợp Tween 20 và Span 80 được thể hiện trên giản đồ pha trong Hình 2. Ghi nhận được công thức có hàm lượng pha dầu từ 15 % và cao nhất lên đến 75 %, hàm lượng pha nước từ (15 - 55) %, hàm lượng hỗn hợp chất nhũ hoá từ (5 - 40) %.



Hình 3 Giản đồ pha vùng tạo nhũ tương lỏng sau pha chế 1 giờ khi sử dụng hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 80

Kết quả xác định được vùng nhũ tương lỏng sau khi khảo sát 3 thành phần với chất nhũ hoá sử dụng là Tween 80 được thể hiện trên giản đồ pha Hình 3. Ghi nhận được công thức có hàm lượng pha dầu từ 10 % và cao nhất lên đến 75 %, hàm lượng pha nước từ (20 - 60) %, hàm lượng hỗn hợp nhũ hoá từ (5 - 40) %.

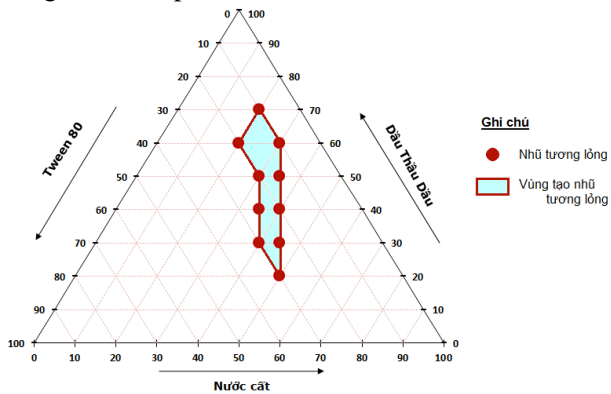
Tiếp tục theo dõi và ghi nhận kết quả sau 7 ngày ở nhiệt độ phòng, vùng tạo nhũ tương lỏng ban đầu có xu hướng thu hẹp lại do một số công thức khảo sát có dấu hiệu không bền vững – các pha bắt đầu tách lớp.



Hình 4 Giản đồ pha thể hiện vùng tạo nhũ tương lỏng sau 7 ngày theo dõi khi sử dụng hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 80 + Span 80 và hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 20 và Span 80

Đối với hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 80 và Span 80. Vùng tạo nhũ tương lỏng mới này được mô tả trong Hình 4. Ghi nhận lại được các công thức có hàm lượng pha dầu giảm xuống nên còn lại từ 20 % và cao nhất đến 70 %, hàm lượng pha nước từ (15 - 50) %, hàm lượng hỗn hợp chất nhũ hoá từ (10 - 35) %.

Đối với hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 20 và Span 80. Vùng tạo nhũ tương lỏng mới này được mô tả trong Hình 5. Ghi nhận lại được các công thức có hàm lượng pha dầu giảm xuống nên còn lại từ 20 % và cao nhất đến 70 %, hàm lượng pha nước từ (20 - 50) %, hàm lượng hỗn hợp chất nhũ hoá từ (10 - 35) %.



Hình 5 Giản đồ pha thể hiện vùng tạo nhũ tương lỏng sau 7 ngày theo dõi khi sử dụng chất nhũ hoá Tween 80

Đối với chất nhũ hoá Tween 80. Vùng tạo nhũ tương lỏng mới này được mô tả trong Hình 6. Ghi nhận lại được các công thức có hàm lượng pha dầu giảm xuống nên còn lại từ 20 % và cao nhất đến 70 %, hàm lượng pha nước từ (20 - 50) %, hàm lượng hỗn hợp chất nhũ hoá từ (10 - 30) %.

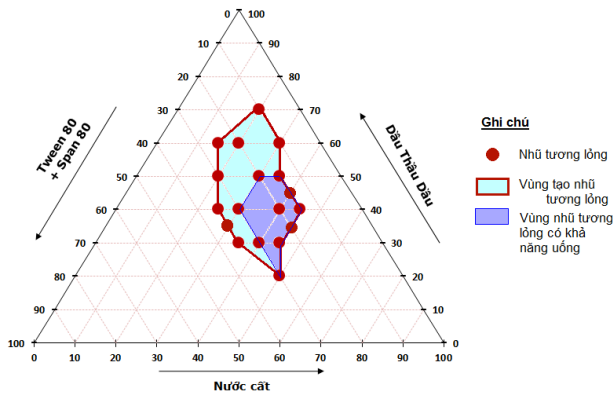
Nhận xét:
Có thể nhận thấy rõ độ ổn định của các công thức thay đổi theo thời gian. Xét về phương diện vật lí, một nhũ tương thường có khuynh hướng trở về trạng thái ban đầu, nghĩa là tách thành 2 pha riêng biệt. Chính vì thế, các công thức nhũ tương đều yêu cầu đảm bảo tính ổn định trong suốt thời gian bảo quản.

Kết quả khảo sát cũng cho thấy các công thức có hàm lượng pha dầu lớn hơn so với pha nước có xu hướng không bền vững khi tạo nhũ tương kiểu D/N. Điều này hoàn toàn phù hợp với lí thuyết về tính bền của nhũ tương phụ thuộc vào nồng độ pha phân tán: nhũ tương càng bền khi nồng độ pha phân tán càng nhỏ.

Sau thời gian theo dõi, mặc dù Tween 80 tạo được vùng nhũ tương lỏng nhưng so với vùng tạo nhũ tương lỏng của hỗn hợp chất nhũ hoá có sự khác biệt đáng kể nên không sử dụng để nghiên cứu ở phần sau. Đối với hỗn hợp chất nhũ hoá gồm Tween 80 kết hợp Span 80 và hỗn hợp gồm Tween 20 kết hợp Span 80 đều tạo ra hỗn hợp có giá trị HLB = 14 bằng giá trị RHLB_{DTĐ} nhưng diện tích vùng tạo nhũ tương của hỗn hợp chất nhũ hoá gồm Tween 80 kết hợp Span 80 rộng hơn và ổn định hơn so với hỗn hợp chất nhũ hoá gồm Tween 20 kết hợp Span 80.

Kết luận:
Chọn hỗn hợp chất nhũ hoá gồm Tween 80 kết hợp Span 80 với tỉ lệ 90,65 : 9,35 để tạo ra giá trị HLB = 14 là tốt nhất trong quá trình khảo sát trên.

3.2 Xây dựng công thức bào chế nhũ tương dầu Thầu Dầu.



Hình 6 Biểu đồ pha vùng tạo nhũ tương lỏng ổn định khi sử dụng hỗn hợp chất nhũ hoá Tween 80 và Span 80.

Trong quá trình khảo sát tại Mục 2.1. mặc dù vùng này tạo nhũ tương lỏng và nhận thấy vùng tạo nhũ tương lỏng có khả năng uống được chỉ khu trú ở một vùng như Hình 7. vì theo quan sát, thể chất của các công thức trong vùng này tương đối lỏng, lắc nhẹ các mẫu thấy chất lỏng di chuyển linh hoạt hơn nên lựa chọn để tiếp tục nghiên cứu và khảo sát.

Tiến hành bào chế các công thức trên bằng phương pháp keo ướt. Với kỹ thuật bào chế được mô tả trong phần phương pháp nghiên cứu. Sử dụng tá dược điều hương là 0,5 mL cồn vanilin và tá dược điều vị là 5 g siro đơn tạo vị ngọt cho chế phẩm.

Bảng 2 là kết quả khảo sát các công thức bào chế.

Bảng 2 Khảo sát các công thức bào chế

STT	Công thức	Dầu Thầu dầu (g)	Nước cất (mL)	Chất nhũ hoá	
				Tween 80 (g)	Span 80 (g)
1	F1	50	30	13,60	1,40
2	F2	50	25	18,13	1,87
3	F3	45	35	13,60	1,40
4	F4	45	30	18,13	1,87
5	F5	40	40	13,60	1,40
6	F6	40	35	18,13	1,87
7	F7	35	40	18,13	1,87
8	F8	35	35	22,66	2,34
9	F9	30	40	27,20	2,80
10	F10	30	35	31,73	3,27

Sau khi tạo sản phẩm của các công thức khảo sát. Tiến hành ghi nhận kết quả như sau:

Tính chất và cảm quan:

Nhận xét: sản phẩm của tất cả các thí nghiệm đều có dạng lỏng, đồng nhất, màu trắng đục như sữa. Các mẫu khảo sát đều đạt yêu cầu của một nhũ tương thuốc.

Dạng nhũ tương

Tất cả mẫu khảo sát đạt yêu cầu dạng nhũ tương D/N như thiết kế.

Độ pH

Các mẫu khảo sát đều đạt yêu cầu về độ pH trong khoảng (6,8 - 7,4).

Độ ổn định

Sau 6 chu kỳ thử nghiệm. riêng công thức F9 có tỉ lệ dầu Thầu dầu:nước:chất nhũ hoá tương ứng 30:40:30 xuất hiện lớp dầu mỏng trên bề mặt sản phẩm. Các công thức còn lại không phát hiện sự thay đổi trạng thái so với ban đầu. Vì thế, công thức F9 nên loại bỏ.

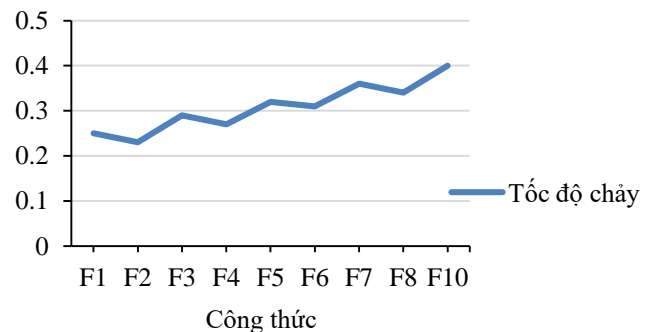
Tốc độ chảy (Bảng 3)

Bảng 3 Tốc độ chảy theo các công thức bào chế (V = 10 mL)

Công thức	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F10
Thời gian (s)	40	43	35	37	31	32	28	29	25
Tốc độ chảy (mL/s)	0,25	0,23	0,29	0,27	0,32	0,31	0,36	0,34	0,40

Nhận xét: Các mẫu thuộc công thức F1, F2, F3 và F4 có tốc độ chảy thấp. Các mẫu thuộc công thức F5, F6, F7, F8 và F10 có tốc độ chảy cao hơn (Hình 8). Tốc độ chảy càng chậm thì độ nhớt của công thức càng tăng. Độ nhớt cao làm chế phẩm khó uống đồng thời sẽ khó rót sản phẩm khỏi chai đựng.

Tốc độ chảy (ml/s)



Hình 7 Tốc độ chảy của các mẫu công thức khảo sát

Kết luận: chọn các mẫu thuộc công thức F5, F6, F7, F8 và F10 tiếp tục khảo sát để xây dựng công thức bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu.

Nhận xét chung: chọn các mẫu thuộc công thức F5, F6, F7, F8 và F10 đều đạt các chỉ tiêu về yêu cầu chất lượng của một nhũ tương thuốc. Đối với các sản phẩm nhũ tương này có công dụng điều trị bệnh do đó ưu tiên lựa chọn mẫu khảo sát có công thức pha dầu Thầu dầu là cao nhất và lượng chất nhũ hoá tương ứng là thấp nhất vì nâng cao được hàm lượng hoạt chất trong trong một liều sử dụng và giảm được lượng chất phụ (chất nhũ

hoá) tránh các phản ứng hoặc tác dụng dược lí không mong muốn khác từ tá dược đem lại.

Kết luận chung: chọn công thức F5 đáp ứng các yêu cầu chất lượng và đảm bảo tỉ lệ các thành phần trong công thức là tối ưu nhất trong các mẫu khảo sát.

Công thức có các thành phần như sau:

Dầu Thầu dầu	40,00 g
Tween 80	13,60 g
Span 80	1,40 g
Cồn vanilin	0,50 mL
Siro đơn	5,00 g
Nước cất	40,00 g

3.3 Khảo sát ảnh hưởng của các thông số kĩ thuật của trang thiết bị máy móc đến chất lượng nhũ tương

Để khảo sát ảnh hưởng của tốc độ và thời gian khuấy, tiến hành bào chế các mẫu nhũ tương theo công thức tối ưu đã lựa chọn.

Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phân tán

Sử dụng tốc độ khuấy 1 300 rpm để khảo sát thời gian khuấy ở cả 3 mức: mẫu 1 (3 phút), mẫu 2 (4 phút), mẫu 3 (5 phút).

Sau 3 lần thử nghiệm đều cho kết quả không nhận thấy có sự khác biệt.

Nhận xét:

Mẫu 1: cả 3 lần khảo sát, mẫu nhũ tương này đều có khiếm khuyết trong quá trình bào chế. Cụ thể, các thành phần trong công thức chưa được phân tán hết nên lắng xuống đáy tạo thành các khối mềm dễ nhận diện.

Mẫu 2 và mẫu 3: đều tạo được nhũ tương lỏng, riêng mẫu 3 (khuấy trong 5 phút) có các bọt nhỏ trong sản phẩm.

Về độ ổn định

Sau 6 chu kì nhiệt, chỉ có mẫu 2 (khuấy trong 4 phút) không thay đổi so với ban đầu. mẫu 1 tách pha hoàn toàn, mẫu 3 bắt đầu có dấu hiệu sự tách pha

Kết luận: chọn thông số có thời gian phân tán trong 4 phút để tiếp tục nghiên cứu.

Khảo sát ảnh hưởng của tốc độ phân tán

Cố định thời gian khuấy 4 phút, tiếp tục khảo sát ảnh hưởng của tốc độ khuấy: 1 000, 1 300 và 1 600 rpm. Khảo sát 3 lần để chứng minh độ lặp lại của thí nghiệm và có kết quả như sau:

Cường độ phân tán với tốc độ vòng khuấy 1 000 rpm: Mẫu khảo sát cơ bản hình thành được nhũ tương nhưng các thành phần trong công thức chưa được phân tán hết. Đối với tốc độ 1 600 rpm mẫu nhũ tương tạo thành đạt yêu cầu về mặt cảm quan, nhưng khi máy hoạt động

phát ra âm thanh lớn, máy rung lắc và phát ra nhiệt nên sản phẩm nóng hơn các mẫu khảo sát khác. Sản phẩm tạo thành có mùi gắt khó chịu do tăng tốc độ vòng khuấy lên cao với loại dầu này trong thời gian lâu sẽ tạo nhiệt gây ôi khét dầu – làm chế phẩm này có mùi khó chịu này. Đáng chú ý, loại sản phẩm này dùng đường uống nên dễ phát hiện mùi lạ khi dùng nếu có sự biến đổi mùi vị. Bên cạnh đó, khi sử dụng tốc độ khuấy 1 600 rpm sản phẩm có rất nhiều bọt tạo thành trong chế phẩm. Với tốc độ vòng khuấy 1 300 rpm, mẫu nhũ tương tạo thành đạt yêu cầu về mặt cảm quan, mùi vị gần như không thay đổi so với mùi vị gốc của dầu ban đầu; thiết bị sử dụng hoạt động êm, không có các âm thanh lạ như thí nghiệm khảo sát trên.

Như vậy có thể kết luận: Sử dụng máy khuấy đĩa với thông số thời gian phân tán 4 phút và cường độ phân tán 1 300 rpm là hiệu quả và đảm bảo an toàn khi vận hành.

3.4 Đánh giá chất lượng chế phẩm

3.4.1 Điều chế nhũ tương dầu Thầu dầu

Dựa vào các kết quả khảo sát trên, công thức tạo nhũ tương dầu Thầu dầu được bổ sung thêm chất bảo quản benzalkonium clorid ở nồng độ 0,02 %.

Công thức hoàn chỉnh bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4 Công thức hoàn chỉnh bào chế nhũ tương dầu Thầu dầu

Công thức	Lượng	Tỉ lệ (%)
Dầu Thầu dầu	100,00 g	40,00
Tween 80	34,00 g	13,60
Span 80	13,50 g	1,40
Cồn vanilin	1,25 mL	0,70
Siro đơn	12,50 g	5,00
Benzalkonium clorid	0,05 g	0,02
Nước cất	89,95 g	100 %

Nhũ tương dầu Thầu dầu được bào chế theo qui trình cụ thể như sau:

- Xử lí dụng cụ: các dụng cụ được rửa sạch, làm khô; sau đó tiệt khuẩn bằng cồn cao độ.
- Cân đong các nguyên liệu đã được thiết kế.
- Trộn lẫn Tween 80 và Span 80 để tạo hỗn hợp chất nhũ hoá
- Hòa tan Benzalkonium clorid vào hỗn hợp chất nhũ hoá (1)
- Hòa tan cồn vanilin vào nước cất (2)
- Thêm (2) vào (1), khuấy 300 rpm trong 1 phút (3)

- Thêm dầu Thầu dầu vào (3), khuấy bằng máy khuấy đũa với tốc độ 1 300 rpm trong 4 phút (4)
- Đóng chai thành phẩm và bảo quản nơi khô, mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

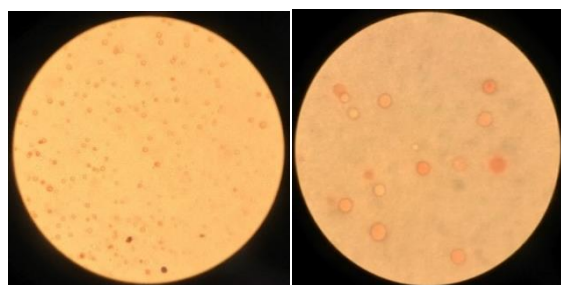
3.4.2 Đánh giá chất lượng chế phẩm

Tính chất và cảm quan

Chế phẩm nhũ tương đồng nhất, trắng đục như sữa. Mùi thơm dễ chịu, tạo cảm giác dễ uống.

Kiểu nhũ tương

Sử dụng phẩm nhuộm Sudan III để nhuộm pha dầu. Kết quả cho thấy, có những giọt màu cam đỏ trên nền không màu khi soi dưới kính hiển vi nên đây là kiểu nhũ tương D/N.



Hình 8 Nhũ tương dầu Thầu dầu nhuộm bằng Soudan III nhìn qua kính hiển vi với vật kính 10x và 40x

Độ ổn định

Sau 6 chu kỳ thay đổi nhiệt, sản phẩm không bị tách lớp và không ghi nhận sự thay đổi về cảm quan so với ban đầu. Có thể sơ bộ công nhận chế phẩm nhũ tương dầu Thầu dầu đạt độ ổn định.

Độ pH

Bảng 5 Kết quả đo pH của chế phẩm nhũ tương dầu Thầu dầu

Lần đo	pH
1	7,309
2	7,309
3	7,308
Trung bình	7,309

Đo pH 3 lần lấy giá trị trung bình. Kết quả đo cho trong Bảng 5.

Giá trị pH trung bình của chế phẩm nhũ tương là 7,309; giá trị này thuộc khoảng 6,0 – 8,0 nên đạt yêu cầu chế phẩm dùng đường uống.

Tốc độ chảy

Thực hiện đo tốc độ chảy 3 lần lấy giá trị trung bình. Kết quả đo trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6 Tốc độ chảy của nhũ tương dầu Thầu dầu

Lần đo	1	2	3
Thể tích (mL)	10		
Thời gian (giây)	31	31	31
Tốc độ chảy (mL/s)	0,32	0,32	0,32

Tốc độ chảy trung bình của chế phẩm nhũ tương là 0,32 mL/s. Có thể công nhận chế phẩm nhũ tương dầu Thầu dầu đạt độ nhớt phù hợp để uống dễ dàng.

4 Kết luận

Nghiên cứu đã khảo sát được vùng tạo nhũ tương dầu Thầu dầu với 3 nhóm chất nhũ hoá khác nhau (Tween 80, Tween 80 – Span 80, Tween 20 – Span 80). Từ đó, lựa chọn được chất nhũ hoá phù hợp nhất là hỗn hợp Tween 80 : Span 80 (90,65 : 9,35); xây dựng vùng tạo nhũ tương lỏng ổn định của dầu Thầu dầu.

Nghiên cứu đã tiến hành khảo sát trên 10 công thức phù hợp với các tiêu chí của một nhũ tương dùng theo đường uống như thể chất lỏng, tỉ lệ hoạt chất cao nhất và chất nhũ hoá thấp nhất. Từ đó lựa chọn được công thức tối ưu có thành phần như sau: Dầu Thầu dầu - 40,00 g, Tween 80 - 13,60 g, Span 80 - 1,40 g, Cồn vanillin - 0,50 mL, Siro đơn - 5,00 g và Nước cất - 40,00 g

Đã xây dựng được công thức nhũ tương dầu Thầu dầu và tiến hành đánh giá được một số chỉ tiêu chất lượng của chế phẩm như cảm quan, kiểu nhũ tương, pH, tốc độ chảy và đảm bảo độ ổn định

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ - Đại học Nguyễn Tất Thành, mã đề tài 2020.01.090/HĐ-KHCN.

Tài liệu tham khảo

1. Bharucha, AE, et al, *American Gastroenterological Association medical position statement on constipation, Gastroenterology (Review)*, 114, January 2013, 211-217.
2. Đỗ Tất Lợi, *Những Cây Thuốc Và Vị Thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, 2004.
3. Nghiệm Lê Quan, Huỳnh Văn Hoá, *Bào Chế Và Sinh Dược Học*. Nhà xuất bản Y học, 2011, 5-12
4. Võ Xuân Minh, Phạm Văn Bùng, *Kỹ thuật Bào chế và Sinh Dược học các dạng thuốc*, Nhà Xuất bản Y học, 2013.
5. Sarfaraz K. Niazi, *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid Products - Second Edition*, CRC Press, USA, 2009, p.170.

Development a formula of Castor Oil Emulsion to guide students to practice liquid heterogeneous dosage forms

Vo The Anh Tai^{1*}, Loi Thong Liem¹

¹ Faculty of Pharmacy – Nguyen Tat Thanh University

*vtatai@ntt.edu.vn

Abstract Natural-based laxative drugs on the market nowadays are significantly rare. In Vietnam, castor oil has the effect of treating constipation due to its ability to stimulate intestinal peristalsis. Being an oil, it has an unpleasant odor. This disadvantage can be masked when prepared as an Oil / Water type emulsion. This research was conducted with the aim of developing a formulation for the preparation of castor oil emulsion that can be carried out on a laboratory scale in accordance with the equipments available in the Department of Pharmaceutical industry. The research has examined the castor oil emulsion zone with 3 different emulsifying groups (Tween 80, Tween 80 - Span 80, Tween 20 - Span 80). The most suitable emulsifier is a mixture of Tween 80:Span 80 (90,65:9,35). A stable liquid emulsion zone of castor oil has been established. Research has conducted over 10 formulas that match the criteria of an emulsion used by drinking, using the highest active ingredient ratio and lowest emulsifier.

Keywords Castor oil, emulsion, Castor oil emulsion.