

# Nghiên cứu công thức bào chế vi cầu tải Ibuprofen

Nguyễn Huệ Minh, Nguyễn Thị Ánh Nguyệt\* và Nguyễn Hữu Phúc

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

## TÓM TẮT

Mở đầu: Ibuprofen được sử dụng đường uống để điều trị giảm đau, kháng viêm trong viêm đau cơ, khớp, thấp khớp. Ibuprofen hấp thu và chuyển hóa nhanh, thời gian bán hủy ngắn, tốc độ hòa tan hạn chế tốc độ hấp thu. Mục tiêu: Điều chế được vi cầu tải ibuprofen, làm sản phẩm trung gian điều chế các dạng thuốc làm thay đổi sự phóng thích. Phương pháp nghiên cứu: Vi cầu điều chế bằng phương pháp nhũ hóa dung môi bay hơi. Khảo sát các yếu tố của quá trình tạo cầu: nồng độ polymer, chất chống dính, loại chất nhũ hóa, tỷ lệ dược chất/polymer và tốc độ khuấy. Tính chất vi cầu thu được đánh giá bằng cảm quan, hình thể học, phân bố kích thước hạt, hiệu suất tải và khả năng giải phóng hoạt chất. Kết quả: Công thức điều chế với 0.6 g ibuprofen, 1.2 g ethyl cellulose, 0.1 g chất chống dính talc và chất nhũ hóa lecithin 1% cho hiệu suất tải đạt khoảng 9.56%. Vi cầu ibuprofen có hình cầu, trơn chảy tốt, kích thước khoảng 180  $\mu$ m, phóng thích hoạt chất có kiểm soát, tăng dần theo vị trí hấp thu của thuốc trong đường tiêu hóa ở các môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8. Kết luận: Bước đầu đã xây dựng được công thức vi cầu tải ibuprofen, phù hợp và có thể ứng dụng trong thực tiễn sản xuất ở Việt Nam.

**Từ khóa:** vi cầu, ibuprofen microsphere, bay hơi dung môi, polymer

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh mạn tính, quá trình điều trị thường kéo dài, nồng độ dược chất cần duy trì hằng định trong máu, đảm bảo yêu cầu điều trị, giảm nguy cơ tích lũy. Ibuprofen thường được chỉ định trong liệu trình trên, ngoài ra còn làm dịu cơn đau nửa đầu, đau sau phẫu thuật, đau và viêm do thấp khớp, viêm cơ. Ibuprofen hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh đạt được sau 1-2 giờ. Tuy nhiên, Ibuprofen cũng chuyển hóa nhanh qua gan, thải trừ qua thận, thời gian bán hủy ngắn (khoảng 2 giờ). Ibuprofen thuộc nhóm II trong bảng phân loại sinh dược học, tính thấm tốt nhưng độ tan kém. Khi sử dụng đường uống, tốc độ hòa tan là bước hạn chế tốc độ hấp thu.

Để khắc phục các hạn chế trên, hướng nghiên cứu nhiều triển vọng là sử dụng hệ thống phân phối thuốc dạng vi cầu (microsphere) để tải Ibuprofen [1]. Vi cầu là tiểu phân micro có dạng hình cầu, đường kính 1-1000  $\mu$ m, cấu trúc chính là khung polymer với hoạt chất được phân tán đồng đều trong khung [2]. Với cấu trúc này, microsphere có khả năng làm thay đổi sự phóng thích hoạt chất; tăng độ ổn định của hoạt chất nhờ lớp bao cách ly dược chất với những điều kiện bất lợi của môi

trường; giảm tính kích ứng của một vài dược chất dùng đường uống [3, 4]. Thị trường dược phẩm nước ta, phần lớn những chế phẩm làm thay đổi phóng thích chủ yếu là nhập từ nước ngoài. Vì thế, đề tài hướng đến nghiên cứu bào chế được vi cầu tải được tỷ lệ đáng kể ibuprofen, làm sản phẩm trung gian điều chế các dạng thuốc làm thay đổi sự phóng thích: phóng thích nhanh, phóng thích chậm hoặc kéo dài và giảm tác dụng phụ. Nghiên cứu thành công sẽ cung cấp nguồn nguyên liệu có chất lượng với giá rẻ, giúp giảm thiểu chi phí sản xuất, hạ giá thành sản phẩm và tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân.

## 2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên vật liệu

Ibuprofen (99.4%) được cung cấp từ IOL chemicals & pharmaceuticals, Ấn Độ; Ethyl cellulose được cung cấp từ Colorcon, Singapore; Lecithin được cung cấp từ Oxford, Ấn Độ và các dung môi, hóa chất khác đều đạt tiêu chuẩn dược dụng của nhà sản xuất.

### 2.2. Thiết bị

Máy quang phổ UV - Vis Shimadzu UV-1800, Máy quang phổ hồng ngoại, Máy khuấy đĩa IKA

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ánh Nguyệt

Email: [nguyetnta@hiu.vn](mailto:nguyetnta@hiu.vn)

Eurostar 60, Máy khuấy từ Stuart CB162, Bể siêu âm Elmasonic S100H, Kính hiển vi quang học Optika Microscope, Kính hiển vi điện tử quét Hitachi S-4800, Máy phân tích nhiệt vi sai DSC 25 - TA Instruments, Máy đo pH Inolab PH 7110, Cân phân tích Ohaus, micropipet 1000 $\mu$ L, 100  $\mu$ L và các dụng cụ thủy tinh khác.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Điều chế vi cầu ibuprofen

Phương pháp nhũ hóa bay hơi dung môi được áp dụng điều chế vi cầu qua các bước [5]: (1) Cân và hòa tan EC (ethyl cellulose) trong 30 ml dung môi acetone để tạo thành dung dịch polymer, (2) Cân một lượng dược chất tương ứng tỷ lệ 2:3, 1:3, 1:2 và 1:1 so với polymer, hòa tan dược chất và phân tán đồng thời talc (nếu có) vào dung dịch polymer, (3) Nhũ hóa hỗn hợp trên vào 150 mL dung dịch parafin lỏng chứa 1% (kl/tt) chất ổn định nhũ tương trong ly thủy tinh 250 mL được khuấy bằng thiết bị IKA Eurostar 60 với tốc độ phù hợp trong vòng 2 giờ, (4) Vi cầu tạo thành được thu bằng cách gạn bỏ dầu parafin và rửa nhiều lần với 30 ml *n*-hexan cho vào bình thu hồi để xử lý thích hợp. Sấy hạt ở nhiệt độ 50 °C trong vòng 4 giờ, bảo quản trong bình kín cho thử nghiệm tiếp theo.

Khảo sát các yếu tố của quá trình tạo cầu bao gồm: nồng độ polymer, loại chất nhũ hóa, tỷ lệ chất chống dính, tỷ lệ dược chất/polymer và tốc độ khuấy [6-8].

*- Ảnh hưởng của chất nhũ hóa và nồng độ polymer:* Vi cầu được điều chế theo quy trình đã được mô tả với thể tích pha nội (polymer) là 30 mL, pha ngoại (dầu) là 150 mL. Chất ổn định được thay đổi là span 80 (HLB = 4.3) hoặc lecithin (HLB = 7). Nồng độ polymer khảo sát là 2% hoặc 4%. Tiến hành rây các vi cầu qua rây 710  $\mu$ m, cân lượng hạt còn lại để đánh giá sơ bộ kích thước vi cầu.

*Đánh giá lựa chọn:* Khả năng tạo nhũ tương được đánh giá bằng cảm quan. Đối với các công thức có thể thu được vi cầu, các vi cầu được quan sát dưới kính hiển vi để đánh giá mức độ dính đôi. Công thức được chọn là công thức có tỉ lệ hạt nhỏ và tỉ lệ hạt dính thấp.

+ Khối lượng hạt thu được sau sấy: < 0.5 g (+), 0.5 – 0.8 g (++) , > 0.8 g (+++)

+ Phân loại cỡ hạt: lượng hạt > 710  $\mu$ m chiếm: > 10% (+), 5-10% (++) , < 5% (+++) theo khối lượng

hạt thu được.

*- Ảnh hưởng của talc đến độ dính của vi cầu tạo thành:* Vi cầu được điều chế theo quy trình đã mô tả với nồng độ polymer và chất ổn định nhũ tương đã lựa chọn, trong đó talc được thay đổi với nồng độ 0 và 3.3 mg/mL trong 30 mL dung môi hữu cơ. Tiến hành rây các vi cầu thu được qua rây 1000  $\mu$ m và rây 710  $\mu$ m.

*Đánh giá lựa chọn:* Công thức được chọn là công thức không có hạt dính.

+ Mức độ dính hạt sau khi sấy: 10% hạt dính khối to  $\geq$  1000  $\mu$ m (+), 10% hạt dính khối vừa  $\geq$  710  $\mu$ m (++) , không có hạt dính khối (+++).

+ Quan sát kính hiển vi: xuất hiện > 5/10 hạt dính đôi/ không cầu (+), 3-5/10 hạt dính đôi/ không cầu, 0-2/10 dính đôi/ không cầu (+++).

*- Ảnh hưởng của tốc độ khuấy, tỷ lệ dược chất/polymer:*

Vi cầu được điều chế theo quy trình đã mô tả với nồng độ polymer, chất ổn định nhũ tương và nồng độ talc đã lựa chọn, trong đó lượng ibuprofen sẽ thay đổi tỉ lệ tương ứng với polymer 1:3, 1:2 hoặc 1:1, tốc độ khuấy 400 rpm/phút hoặc 600 rpm/phút

*Đánh giá lựa chọn:* Công thức được chọn là công thức cho vi cầu có hiệu suất tải ổn định và khả năng phóng thích chậm trong môi trường pH 6.8.

+ Hiệu suất tải (phần trăm hàm lượng dược chất chứa trong vi cầu): được thực hiện theo phương pháp định lượng đã xây dựng

+ Phân bố kích thước hạt: Sử dụng máy đo phân bố kích thước hạt Mastersizer 3000 nhằm đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố trên đến kích thước vi cầu.

Mỗi thử nghiệm khảo sát được lặp lại 3 lần, kết quả được trình bày theo kết quả trung bình của mỗi thí nghiệm.

#### 2.3.2. Định lượng ibuprofen bằng phương pháp UV

Hàm lượng ibuprofen trong vi cầu thu được và dịch thử hòa tan được xác định bằng phương pháp UV. Các mẫu phân tích được pha trong dung dịch đệm phosphate pH 6.8, độ hấp thụ được đo tại bước sóng  $\lambda = 264$  nm. Quy trình định lượng được thẩm định về tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác và độ đúng.

#### 2.3.3. Phân tích tính chất vi cầu ibuprofen tạo thành

Vi cầu ibuprofen tạo thành được phân tích các chỉ

tiêu: tính chất cảm quan; quan sát dưới kính hiển vi quang học (Optika Microscope, Italia); đo kích thước hạt bằng thiết bị phân tích kích cỡ hạt (Mastersizer 3000, Malvern, Pháp); quan sát hình thể học dưới kính hiển vi quét SEM (Hitachi S-4800, Nhật); xác định khả năng tương tác giữa các thành phần công thức bằng quang phổ IR và máy phân tích nhiệt vi sai (DSC 25 - TA Instruments, Mỹ); xác định hiệu suất tải theo phương pháp định lượng đã xây dựng và khảo sát khả năng giải phóng hoạt chất *in vitro* của vi cầu trong các môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8. Định lượng hàm lượng ibuprofen phóng thích theo thời gian bằng phương pháp quang phổ

hấp thu UV ở bước sóng 264 nm.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Xây dựng công thức và điều chế hệ vi cầu ibuprofen

##### 3.1.1. Khảo sát lựa chọn chất nhũ hóa và nồng độ polymer

Tiến hành điều chế 3 loại vi cầu theo các thông số quá trình đã mô tả với nồng độ dược chất cố định là 13.33 mg/ml, tốc độ nhũ hóa 400 rpm/phút x 2 giờ. Các biến thay đổi gồm loại chất nhũ hóa và nồng độ polymer. Kết quả khảo sát được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát công thức điều chế vi cầu khác nhau về loại chất ổn định nhũ tương và nồng độ polymer

Công thức	Nồng độ polymer (mg/ml)	Nồng độ dược chất (mg/ml)	HLB chất diện hoạt (1%)	Hiệu suất thu hạt	Phân loại cỡ hạt
1	40	13.33	4.3	+	+
2	40	13.33	7	+++	++
3	20	13.33	7	+++	+++

Nhận xét: Chất diện hoạt có HLB = 7 sẽ tạo được nhũ tương bền hơn dẫn đến ít xuất hiện hạt có kích thước lớn, các hạt dính nhau cũng ít hơn so với sử dụng chất diện hoạt có HLB = 4.3. Trong khi đó, nồng độ polymer 20 mg/ml tạo dung dịch có độ nhớt thấp sẽ cho hạt nhũ chia cắt tốt khi vừa nhỏ vào, nên ít xuất hiện các hạt nhũ to hơn nồng độ polymer 40 mg/ml. Tuy nhiên lượng polymer thấp có thể không đủ bao bọc lượng chất rắn trong môi trường phân tán nên hạt tạo ra có lớp màng mỏng, bề mặt sần sùi, các hạt có xu hướng kết dính với nhau. Trong khi hiệu suất thu hạt ở 2 nồng độ là

tương đương nhau. Từ kết quả trên, chọn chất ổn định nhũ tương lecithin với HLB 7 để tiến hành các thử nghiệm tiếp theo và cần cải thiện độ dính hạt của nồng độ polymer 40 mg/mL.

##### 3.1.2. Khảo sát lựa chọn nồng độ talc

Tiến hành điều chế 3 loại vi cầu theo các thông số quá trình đã mô tả với nồng độ dược chất cố định là 13.33 mg/ml, chất diện hoạt lecithin với tỷ lệ 1%, tốc độ nhũ hóa 400 rpm/phút x 2 giờ. Các biến thay đổi gồm nồng độ polymer và nồng độ talc. Kết quả khảo sát được trình bày trong Bảng 2 và Hình 1.

**Bảng 2.** Kết quả khảo sát công thức điều chế vi cầu với lượng talc khác nhau

Công thức	Nồng độ polymer mg/ml	Nồng độ dược chất (mg/ml)	Talc (mg/ml)	Độ dính	Độ cầu, trơn chảy
4	20	13.33	0	+	+
5	20	13.33	3.3	+++	+++
6	40	13.33	3.3	+++	+++



**Hình 1.** Hình ảnh quan sát vi cầu qua kính hiển vi vật kính 10x lần lượt CT 4, 5, 6

Nhận xét: CT5 và CT6 với sự có mặt của talc đã giúp cho vi cầu có hình dạng cầu hơn và các hạt cầu tách rời nhau, không có hiện tượng dính, vón. CT 6 với sự có mặt của talc cũng giúp cho nồng độ cao polymer tách hạt tốt. Từ kết quả trên cho thấy talc ở nồng độ sử dụng là 3.3 mg/ml thêm vào có vai trò chống kết tụ các hạt vi cầu, đồng thời tạo môi trường kiềm có

thể giúp tăng hiệu suất tải dược chất.

### 3.1.3. Khảo sát tốc độ khuấy và tỷ lệ polymer/dược chất

Tiến hành điều chế các loại vi cầu theo các thông số quá trình đã mô tả với chất diện hoạt lecithin tỷ lệ 1%, lượng talc là 3.3 mg/mL. Các biến thay đổi gồm tỷ lệ polymer/dược chất và tốc độ khuấy. Kết quả khảo sát được trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 3.** Kết quả khảo sát công thức điều chế vi cầu khác nhau tốc độ và tỷ lệ polymer/dược chất

Công thức	Nồng độ polymer (mg/mL)	Nồng độ dược chất (mg/mL)	Tỷ lệ polymer: dược chất	Tốc độ khuấy (rpm/phút)	Hàm lượng trung bình (%)	RSD (%)
7	20	13.33	3:2	400	5.24 ± 0.11	1.92
8	20	13.33	3:2	600	3.72 ± 0.07	1.64
9	40	13.33	3:1	400	7.18 ± 0.10	1.15
10	40	13.33	3:1	600	5.76 ± 0.06	0.98
11	40	20	2:1	400	9.56 ± 0.05	0.45
12	40	40	1:1	400	10.26 ± 0.18	1.50

Nhận xét: về hiệu suất tải: Cao nhất ở CT 11 và 12 lần lượt là 9.56% và 10.26% (2 số liệu khác nhau không ý nghĩa  $p > 0.05$ ). Khi tăng nồng độ dược chất, hiệu suất tải không tăng đáng kể, nên tỷ lệ dược chất và polymer lựa chọn là 1:1. Trong cùng tỷ lệ polymer: dược chất thì tốc độ khuấy nhỏ cho hiệu suất tải cao hơn tốc độ khuấy lớn (CT7 > CT8;

CT9 > CT10). Trong cùng tốc độ khuấy nồng độ polymer cao thì hiệu suất tải cao.

Kết quả phân bố kích thước hạt được trình bày trong Bảng 4. Kích thước hạt trung bình của CT10, CT11 lần lượt là 120, 180  $\mu\text{m}$ . Tốc độ khuấy cao cho kích thước hạt nhỏ hơn.

**Bảng 4.** Giá trị kích thước hạt trung bình của các công thức vi cầu ibuprofen

Công thức	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )
10	72.4	110	182
11	90.7	180	224

Kết luận: CT11 cho tỷ lệ tải cao, các đặc tính cảm quan và phân bố kích thước hạt nhỏ và đồng đều. Quy trình điều chế vi cầu ibuprofen đã được xây dựng theo phương pháp nhũ hóa bay hơi dung môi, thực hiện qua các bước sau:

- Hòa tan 1.2 g EC trong 30 ml dung môi aceton tạo dung dịch polymer.
- Hòa tan 0.6 g ibuprofen và phân tán đồng thời 0.1 g talc vào dung dịch polymer.
- Nhũ hóa hỗn hợp trên vào 150 mL dung dịch parafin lỏng chứa 1% (kl/tt) lecithin trong becher 250 mL, khuấy với tốc độ 400 rpm trong vòng 2 giờ.
- Vi cầu tạo thành được thu bằng cách gạn bỏ dầu parafin và rửa nhiều lần với 30 mL *n*-hexan cho vào bình thu hồi để xử lý thích hợp. Sấy hạt ở nhiệt độ 50°C trong vòng 4 giờ.
- Vi cầu được bảo quản trong bình kín ở nhiệt độ

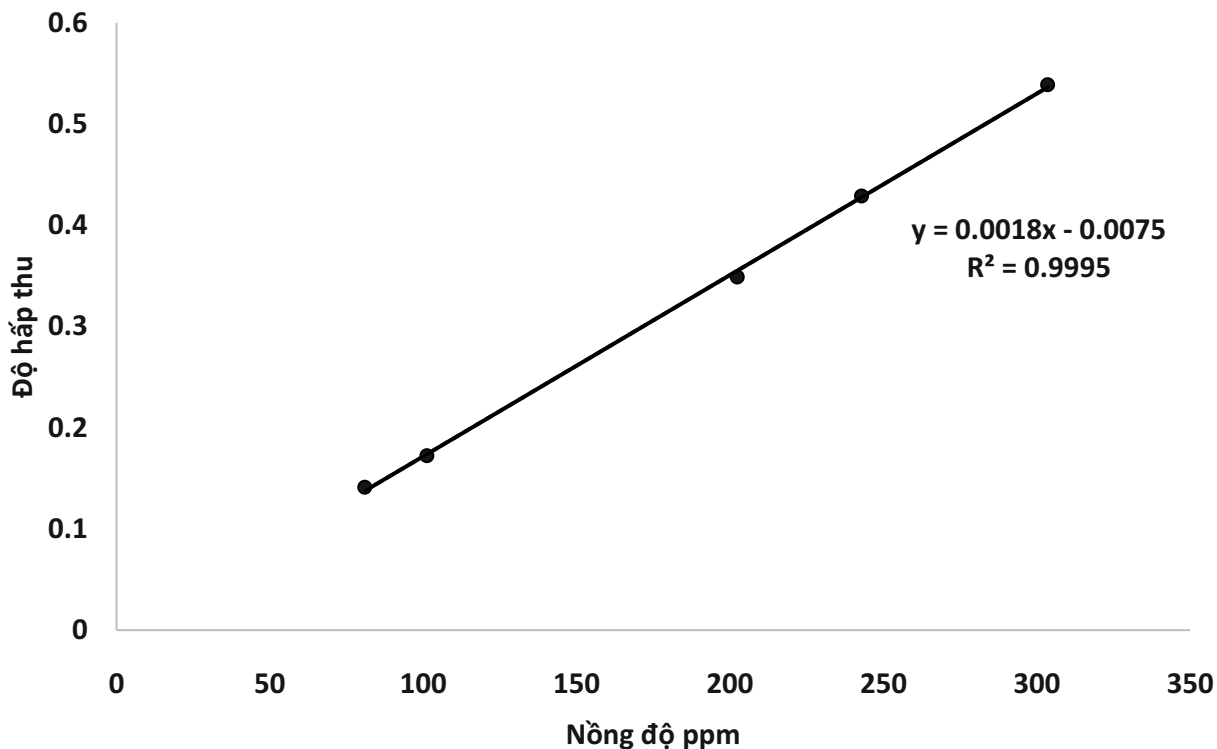
phòng, sử dụng để đánh giá các đặc tính lý hóa và thử nghiệm giải phóng hoạt chất *in vitro*.

### 3.2. Thẩm định quy trình định lượng ibuprofen bằng phương pháp UV

Phổ UV của mẫu thử từ vi cầu có định hấp thu tại bước sóng 264 nm tương tự mẫu chuẩn, độ hấp thu của mẫu placebo tại bước sóng 264 nm không đáng kể (< 2% so với mẫu thử). Do đó, quy trình định lượng ibuprofen trong chế phẩm và dịch thử hòa tan bằng phương pháp UV đạt tính đặc hiệu. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thu của các mẫu chuẩn có dạng  $y = 0.0018x$  với khoảng nồng độ tuyến tính từ 80.96 – 303.6  $\mu\text{g/ml}$  và  $R^2 = 0.9995$  (Bảng 5, Hình 2). Quy trình định lượng ibuprofen đạt yêu cầu về độ chính xác với RSD% = 1.98%. Phương pháp phân tích đạt yêu cầu về độ đúng với tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 98 - 102%.

**Bảng 5.** Tương quan giữa nồng độ và độ hấp thu trong môi trường pH 6.8

Dung dịch	1	2	3	4	5	6
Nồng độ (ppm)	80.96	101.2	161.92	202.4	242.88	303.6
Độ hấp thu	0.1412	0.1725	0.2802	0.3490	0.4289	0.5389



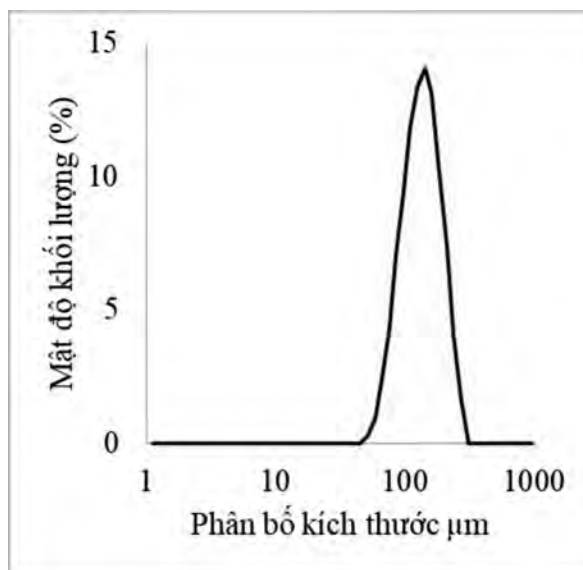
**Hình 2.** Đồ thị biểu diễn tương quan nồng độ ibuprofen và độ hấp thu ở pH 6.8

**3.3. Phân tích tính chất vi cầu ibuprofen**

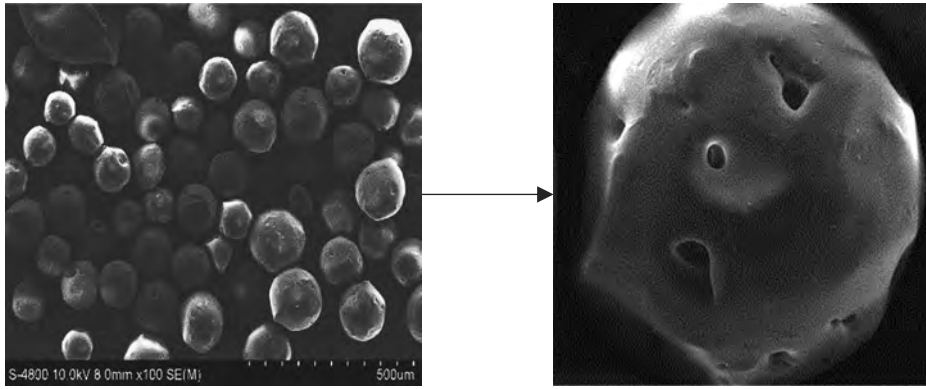
*Cảm quan:* Vi cầu ibuprofen có màu ngà vàng, có độ trơn chảy tốt.

*Hình thể học và kích thước tiểu phân:* Vi cầu có kích

thước trung bình khoảng 180 μm (Hình 3). Quan sát dưới SEM (Hình 4), vi cầu có hình dạng hạt hình cầu, bề mặt trơn nhẵn, không kín, có các lỗ nhỏ rải rác.



**Hình 3.** Kích thước và phân bố kích cỡ vi cầu ibuprofen



Hình ảnh phóng đại tiểu phân

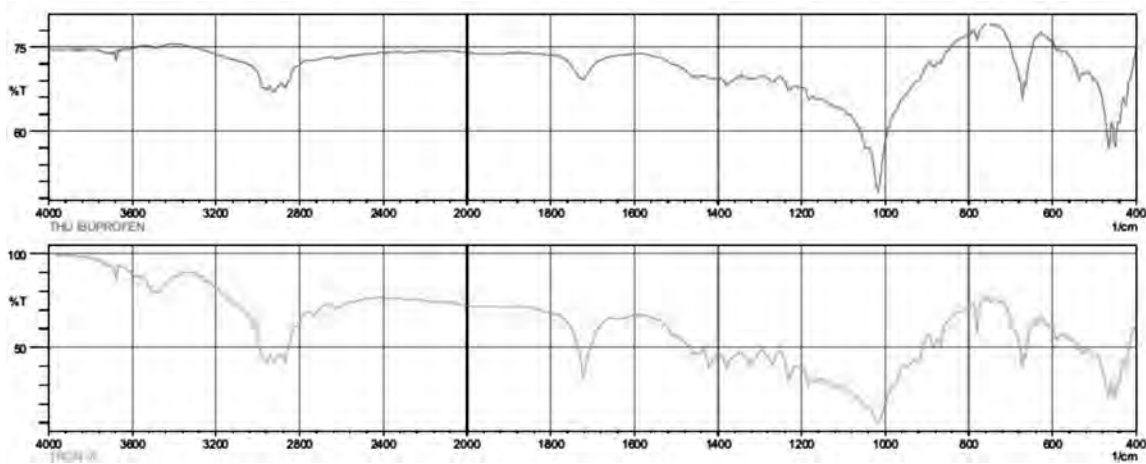
**Hình 4.** Hình ảnh quan sát dưới SEM của vi cầu

*Phổ hồng ngoại IR:* Ibuprofen và các polymer tạo vi cầu không có tương tác về mặt hóa học chứng tỏ dược chất vẫn ổn định trong vi cầu (Hình 5).

đỉnh tương ứng ở mẫu trộn vật lý.

*Phân tích nhiệt vi sai DSC:* Vi cầu ibuprofen có 4 đỉnh thu nhiệt khác biệt không đáng kể so với 4

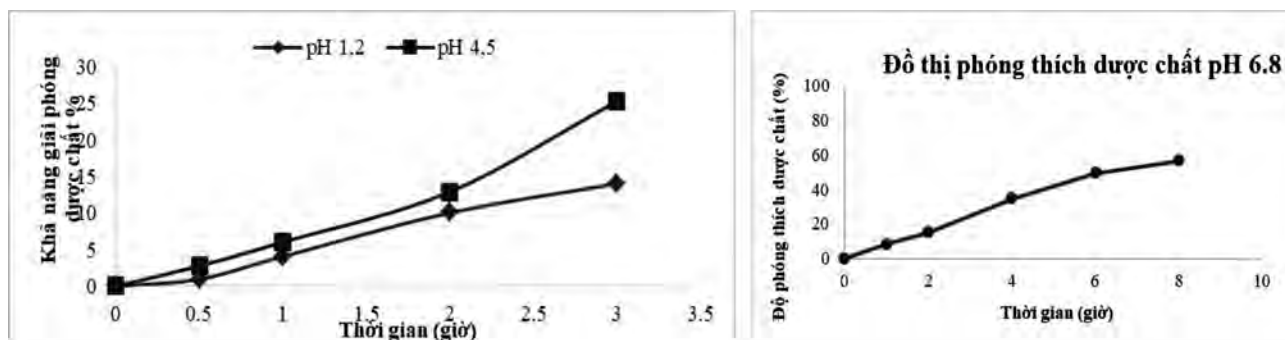
*Hiệu suất tải hoạt chất:* Định lượng ibuprofen trong vi cầu thu được sau khi hòa tan, siêu âm và lọc qua màng 0.45  $\mu\text{m}$ . Xác định được hiệu suất tải hoạt chất trung bình là  $9.58 \pm 0.05\%$  với RSD là 0.45%.



**Hình 5.** Phổ IR lần lượt của CT11 và mẫu trộn vật lý cùng tỷ lệ

*Thử nghiệm giải phóng hoạt chất:* Sự phóng thích hoạt chất của vi cầu được khảo sát trong các môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8. Quá trình giải phóng hoạt chất không xảy ra hiện tượng phóng thích ào ạt (burst-effect) trong thời gian đầu mà có dấu hiệu chậm phóng thích (lag-time). Sau 3 giờ, khả năng

phóng thích hoạt chất trong môi trường pH 1.2 không quá 15% và trong môi trường pH 4.5 là 25.33%. Ở môi trường pH 6.8, trong vòng 8 giờ, sự giải phóng hoạt chất gần như tuyến tính ( $R^2 = 0.983$ ) thể hiện quá trình phóng thích có kiểm soát (Hình 6).



**Hình 6.** Sự giải phóng hoạt chất của vi cầu ở các môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8

#### 4. KẾT LUẬN

Công thức vi cầu ibuprofen với 0.6 g ibuprofen, 1.2 g ethyl cellulose, 0.1 g talc và chất nhũ hóa lecithin 1% được điều chế bằng phương pháp nhũ hóa dung môi bay hơi và giảm kích thước bằng khuấy ở tốc độ cao. Vi cầu thu được có màu ngà vàng, độ trơn chảy tốt, kích thước trung bình dưới 200 µm với dãy phân bố kích thước hẹp. Vi cầu có thể tải được khoảng 9.56% lượng ibuprofen. Bước đầu

khảo sát cho thấy vi cầu ibuprofen có kiểm soát quá trình giải phóng hoạt chất. Khả năng giải phóng hoạt chất thay đổi ở các môi trường pH khác nhau, tăng dần theo vị trí hấp thu của thuốc trong đường tiêu hóa ở các pH 1.2, 4.5 và 6.8.

#### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC17.10.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A. Khan, M. Bodhankar, & N. Pal, "Applications of Microparticles: A Review", *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 14(1), p. 51–56, 2023.
- [2] Sahil K. et al., "Microsphere: A review", *Int. J. Res. Pharm. Chem*, Vol 1 (4), pp. 1184-1198, 2011.
- [3] R.S. Kooij, R. Steendam, H.W. Frijlink, W. L J Hinrichs, "An overview of the production methods for core-shell microspheres for parenteral controlled drug delivery", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 170, p.24-42, 2022.
- [4] Q. Wei, H. Yuanzhi, G. Zhen, Z. Liu, ..., Z. Jiwen, "Optimization of taste-masking on Ibuprofen microspheres with selected structure features", *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 14 (2), p. 174-182, 2019.
- [5] Neeta M. M. et al., "Solvent evaporation technique: An innovative approach to increase gastric retention", *International Journal of Advanced Scientific Research*, Vol 1 (4), pp. 60-67, 2016
- [6] Murtaza G., "Ethylcellulose microparticles: a review", *Acta Pol Pharm*, Vol 69 (1), pp. 11-22, 2012.
- [7] Li M. et al., "Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches", *International journal of pharmaceutics*, Vol 363 (1-2), pp. 26-39, 2008.
- [8] N. Bolourtchian, K. Karimi, R. Aboofazeli, "Preparation and characterization of Ibuprofen microspheres", *Journal of microencapsulation*, Vol. 22 (5), pp. 529-538, 2005.

## Formulation and preparation of Ibuprofen-loaded microsphere

Nguyen Hue Minh, Nguyen Thi Anh Nguyet and Nguyen Huu Phuc

#### ABSTRACT

*Introduction: Ibuprofen is administered orally for analgesic, anti-inflammatory treatment in myalgia, joint inflammation and rheumatism. Ibuprofen is rapidly absorbed and metabolized, its half-life is short and its rate of dissolution limits the rate of absorption. Objectives: Modulation of ibuprofen-loading microspheres, which serve as intermediates in the preparation of drug that change release. Method: Ibuprofen microspheres were prepared using emulsification of evaporative solvents. Investigate the factors of forming process: polymer concentration, non-stick ratio, type of emulsifier, pharmaceutical/polymer ratio and stirring rate. Microsphere properties were analyzed regarding morphology, size analysis, drug payload and active substance release. Result: Formulated with 0.6 g of ibuprofen, 1.2 g of ethyl cellulose, 0.1 g of talc and 1% lecithin for load efficiency of approx. 9.56%. The ibuprofen microsphere is spherical, smooth, about 180 µm in size, controlled release of the active substance, gradually increasing to the absorption site of the drug in the gastrointestinal tract at pH 1.2,*

4.5 and 6.8. Conclusion: Initially, the ibuprofen-loaded microspherical formula has been developed, which is suitable and can be applied in production practice in Vietnam.

**Keywords:** *microsphere, ibuprofen microsphere, solvent evaporation, polymer*

---

Received: 13/06/2024

Revised: 22/07/2024

Accepted for publication: 23/07/2024