

# Điều chế và đánh giá hệ phân phối thuốc vi tự nhũ rắn chứa fexofenadin hydroclorid

Trần Văn Thành<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Đức Khải<sup>1</sup>, Phan Thanh Dũng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Trường Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Trung tâm Khoa học Công nghệ UMP, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 14/7/2025; ngày chuyển phản biện 16/7/2025; ngày nhận phản biện 11/8/2025; ngày chấp nhận đăng 18/8/2025

## **Tóm tắt:**

Fexofenadin hydroclorid (FH) là thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai, đối kháng chọn lọc thụ thể  $H_1$  ngoại vi, sử dụng trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa và mày đay tự phát mạn tính. FH thuộc nhóm IV theo Hệ thống phân loại sinh dược học nên có độ tan và tính thấm hạn chế. FH là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) góp phần làm giảm hấp thu và sinh khả dụng đường uống của FH (33%). Hệ vi tự nhũ (SMEDDS) được chọn nhằm khắc phục các nhược điểm của FH. Mục tiêu của nghiên cứu là điều chế công thức (CT) SMEDDS nhằm cải thiện độ hòa tan của FH. CT SMEDDS chứa FH (SMEDDS-FH) bao gồm Dubcare GPE 810, Tween 20, Transcutol HP với tỷ lệ 20:20:60 (kl/kl) và tải được 12,28% FH. CT có độ bền trong các môi trường phân tán, độ bền nhiệt động và đạt kích thước giọt trung bình và thế zeta lần lượt là 47,17 nm và +19,6 mV. SMEDDS-FH được hóa rắn (S-SMEDDS-FH) bằng cách hấp phụ lên Florite R. SMEDDS-FH, S-SMEDDS-FH và viên nén đối chiếu đều giải phóng hoạt chất trên 85% sau 10 phút. CT SMEDDS-FH và S-SMEDDS-FH đạt các tiêu chuẩn về SMEDDS, thể hiện tiềm năng cải thiện sinh khả dụng đường uống của FH.

**Từ khóa:** Fexofenadin hydroclorid, hệ vi tự nhũ, sinh khả dụng.

**Chỉ số phân loại:** 2.4, 2.6, 3.4

## Preparation and characterisation of a solid self-microemulsifying drug delivery system containing fexofenadine hydrochloride

Van Thanh Tran<sup>1,2\*</sup>, Duc Khai Nguyen<sup>1</sup>, Thanh Dung Phan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41 Dinh Tien Hoang Street, Sai Gon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>2</sup>Science and Technology Centre, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41 Dinh Tien Hoang Street, Sai Gon Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 14 July 2025; revised 11 August 2025; accepted 18 August 2025

## **Abstract:**

Fexofenadine hydrochloride (FH) is a second-generation antihistamine that selectively antagonizes peripheral  $H_1$  receptors and is used in the treatment of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. FH belongs to the BCS Class IV, characterized by poor solubility and limited permeability. As a substrate of P-glycoprotein, FH undergoes efflux in the intestinal lumen, further reducing its absorption and oral bioavailability (33%). A self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) was selected to overcome these limitations. The aim of this study was to develop a SMEDDS formulation to enhance the solubility of FH. SMEDDS containing fexofenadine hydrochloride (SMEDDS-FH) employed Dubcare GPE 810, Tween 20, and Transcutol HP at a ratio of 20:20:60 (w/w), containing 12.28% FH. The formulation exhibited stability in various dispersion media, thermodynamic stability, and achieved a mean droplet size and zeta potential of 47.17 nm and +19.6 mV. SMEDDS-FH was solidified (S-SMEDDS-FH) by adsorption onto Florite R. SMEDDS-FH, S-SMEDDS-FH, and the reference tablet all exhibited drug release above 85% within 10 minutes. The SMEDDS-FH and S-SMEDDS-FH formulations met the criteria of SMEDDS, demonstrating potential for improving the oral bioavailability of fexofenadine hydrochloride.

**Keywords:** bioavailability, fexofenadine hydrochloride, self-microemulsifying drug delivery system.

**Classification numbers:** 2.4, 2.6, 3.4

\*Tác giả liên hệ: Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

## 1. Đặt vấn đề

Fexofenadin hydroclorid (FH) là thuốc kháng histamin thế hệ thứ hai, đối kháng chọn lọc thụ thể  $H_1$  ngoại vi, được sử dụng trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa và mày đay tự phát mạn tính [1]. FH được đánh giá an toàn, hiệu quả cao và không gây buồn ngủ [2]. Tuy nhiên, FH là một thuốc thuộc nhóm IV theo Hệ thống phân loại sinh dược học, với độ tan và tính thấm đều hạn chế [3]. Bên cạnh đó, FH là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp), điều này góp phần làm giảm hấp thu và sinh khả dụng đường uống (33%) [4, 5].

Thực tế, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm mục đích cải thiện độ tan, tính thấm và ức chế P-gp như hệ vi tự nhũ [6], hệ tự nhũ [7], hệ phân tán rắn [4], cubosome [8]... Mỗi phương pháp đều có ưu điểm, nhưng việc cải thiện độ tan vẫn được xem là yếu tố cốt lõi để đảm bảo lượng hoạt chất sẵn sàng cho quá trình hấp thu. Trong đó, hệ vi tự nhũ (Self-Microemulsifying Drug Delivery System - SMEDDS) là hệ phân phối thuốc dạng lỏng hoặc bán rắn có khả năng tự nhũ hóa trong môi trường nước, giúp cải thiện độ hòa tan và tăng tính thấm của hoạt chất, kết hợp độ bền nhiệt động, dễ bào chế và dễ mở rộng quy mô sản xuất [9, 10]. Đặc biệt, một số tá dược trong SMEDDS đã chứng minh có khả năng ức chế P-gp và cải thiện tính thấm của thuốc [11-13]. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, nghiên cứu này tập trung cải thiện độ hòa tan của FH bằng cách phát triển SMEDDS phù hợp với khả năng tải FH cao, bền và ổn định.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Hệ vi tự nhũ chứa FH và hệ vi tự nhũ rắn chứa FH.

### 2.2. Nguyên vật liệu

Fexofenadin hydroclorid (EP/USP, Ấn Độ), Transcutol HP, Maisine CC, Peceol (Gattefossé, Pháp), Dubcare GPE 810, Stelliesters G810, Stelliesters MCT 5545, Stelliesters MCT 7030, Stelliesters GPE AB (Stearinerie Dubois, Pháp), Cremophor RH40 (BASF, Đức), Tween 20, Tween 80, PEG 400, PEG 600, propylen glycol (Trung Quốc), Florite R (Nhật Bản). Các tá dược trên cùng hoá chất, dung môi cần thiết khác cho thí nghiệm đạt tiêu chuẩn dược dụng hoặc tiêu chuẩn phân tích.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế SMEDDS-FH

*Khảo sát độ tan của FH trong các tá dược:* Độ tan của FH trong các loại dầu, chất diện hoạt (CDH) và chất đồng diện hoạt (CDDH) được xác định bằng phương pháp bão hòa. Kết quả độ tan sẽ là cơ sở để lựa chọn các tá dược tiềm năng cho điều chế SMEDDS nền. Lấy một lượng dư FH cho vào eppendorf loại 2,5 ml có chứa 1 ml từng loại pha dầu, CDH, CDDH. Lắc xoáy 5 phút, siêu âm 30 phút và để ổn định tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Mẫu được ly tâm 10.000 vòng/phút trong 15 phút, lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m, pha loãng bằng methanol đến nồng độ thích hợp. Xác định độ tan của FH trong các tá dược khảo sát bằng quang phổ UV-Vis ở bước sóng 220 nm [14], mẫu trắng là tá dược khảo sát được pha loãng cùng điều kiện và quy trình như mẫu thử.

*Khảo sát tá dược nền điều chế SMEDDS:* Pha dầu có khả năng hòa tan FH cao sẽ được lựa chọn. Lựa chọn CDH và CDDH dựa trên hiệu quả nhũ hóa pha dầu và khả năng hòa tan FH. Hiệu quả nhũ hóa được đánh giá thông qua độ truyền qua (T%) [10], yêu cầu độ truyền qua từ 80% trở lên. Các bước thực hiện như sau: Cân 200 mg từng CDH vào eppendorf 2,5 ml có chứa 200 mg dầu được chọn và lắc xoáy 5 phút. Hút 10  $\mu$ l hỗn hợp bằng micropipet cho vào ống nghiệm khắc vạch, bổ sung vừa đủ đến vạch 10 ml bằng dung môi khảo sát (nước cất, đệm pH 1,2) và để ổn định ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Đo độ truyền qua (T%) tại bước sóng 650 nm [10]. Lựa chọn CDH đạt yêu cầu. Cân 100 mg từng CDDH vào eppendorf loại 2,5 ml có chứa sẵn 300 mg pha dầu và 200 mg CDH đã được chọn. Lặp lại thao tác pha loãng, đo độ truyền qua và chọn CDDH đạt yêu cầu.

*Xây dựng giản đồ pha:* Pha dầu, CDH, và CDDH được chọn sẽ được sử dụng để xây dựng giản đồ pha theo phương pháp pha loãng. Phối hợp pha dầu, CDH và CDDH với tỷ lệ từng thành phần từ 10 đến 80% (kl/kl). Bước nhảy giữa các tỷ lệ là 10% và tổng tỷ lệ của ba thành phần luôn duy trì ở mức 100%. Cho các CT vào mỗi eppendorf 2,5 ml, lắc xoáy 5 phút đến đồng nhất và để ổn định tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hút 10  $\mu$ l hỗn hợp bằng micropipet cho vào ống nghiệm khắc vạch, bổ sung vừa đủ nước cất đến vạch 10 ml. Để yên trong 2 giờ tại nhiệt độ phòng và đánh giá cảm quan. Các CT tạo vi nhũ tương loại A và B sẽ được chọn khảo sát khả năng tải FH.

**Khảo sát khả năng tải FH của SMEDDS:** Các CT SMEDDS tiềm năng đã chọn ở giản đồ pha sẽ được khảo sát khả năng tải FH với các tỷ lệ tăng dần. Các thử nghiệm lặp lại 3 lần. Chuẩn bị 1 g SMEDDS nền. Thêm FH với từng tỷ lệ khảo sát, lắc xoáy hỗn hợp 15 phút đến đồng nhất và siêu âm 30 phút. Hỗn hợp được ly tâm 15 phút với tốc độ 10000 vòng/phút. Hỗn hợp được đánh giá cảm quan sau quá trình lắc xoáy, ly tâm (không tủa, tách pha) và pha loãng với nước cất sau khi ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng cách hút 10  $\mu$ l hỗn hợp bằng micropipet cho vào ống nghiệm khắc vạch, bổ sung vừa đủ nước cất đến vạch 10 ml. CT đạt là những CT tạo vi nhũ tương trong suốt, trong ánh xanh hoặc trong mờ, không đục, không tủa hoạt chất ngay sau khi pha loãng và sau 2; 4; 8 giờ ở nhiệt độ phòng.

**Cải thiện tỷ lệ tải FH:** Các CT có khả năng tải FH cao được cải thiện khả năng tải FH nhờ vào chất đồng dung môi ethanol 99,7%. Các thử nghiệm lặp lại 3 lần. Pha dung dịch FH/ethanol 99,7% với nồng độ 70 mg/ml. Hút một lượng thể tích tương đương với tỷ lệ FH khảo sát bằng micropipet và cho vào cốc thủy tinh 10 ml có chứa 1 g SMEDDS nền. Hỗn hợp được khuấy từ có gia nhiệt ở 45°C trong 45 phút bằng phương pháp đun cách thủy nhằm đảm bảo mẫu đồng nhất và bay hơi hoàn toàn ethanol. Sau khi khuấy, mẫu được ổn định trong điều kiện nhiệt độ phòng trong 24 giờ để đánh giá sơ bộ (không tủa, tách pha). CT đạt yêu cầu là những CT tạo vi nhũ tương trong suốt, trong ánh xanh hoặc trong mờ, không đục, không tủa hoạt chất ngay sau khi pha loãng và sau 2; 4; 8 giờ ở nhiệt độ phòng (phương pháp pha loãng như trên). Những CT đạt với tỷ lệ tải FH cao sẽ được lựa chọn để thực hiện các đánh giá tiếp theo.

**Độ bền trong các môi trường phân tán:** Khảo sát độ bền của các CT đạt thử nghiệm tải FH bằng cách hút 10  $\mu$ l từng hỗn hợp bằng micropipet cho vào ống nghiệm khắc vạch, bổ sung vừa đủ đến vạch 10 ml bằng dung môi khảo sát (đệm pH 1,2; 4,5; 6,8 và HCl 0,001 N). Đánh giá bằng cảm quan: trong suốt hoặc trong mờ, không đục, không tủa hoạt chất ngay sau pha loãng và sau 2; 4; 8 giờ pha loãng ở nhiệt độ phòng. Các thử nghiệm lặp lại 3 lần.

**Độ bền nhiệt động:** Xác định độ bền nhiệt động của vi nhũ tương đạt nồng độ đỉnh ở các đệm pH 1,2; 4,5; 6,8 và HCl 0,001 N với chỉ tiêu cơ lý: nóng - lạnh, ly tâm, đông - rã đông. Chu kỳ nóng - lạnh: tiến hành 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ kéo dài 24 giờ, bao gồm 16 giờ ở 4°C và 8 giờ ở 45°C. Các CT không có hiện tượng tách pha sau chu kỳ này sẽ được tiếp tục đánh giá bằng phép thử ly tâm. Ly

tâm: Các CT đạt chu kỳ nóng - lạnh sẽ được ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong 30 phút. Những CT không xảy ra hiện tượng tách pha được đánh giá bằng chu kỳ đông - rã đông. Chu kỳ đông - rã đông: tiến hành 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ kéo dài 24 giờ, bao gồm 16 giờ ở - 5°C và 8 giờ ở 25°C. Chọn các CT không có hiện tượng tách pha. Các thử nghiệm lặp lại 3 lần.

**Sự phân bố kích thước giọt và thế zeta:** Các CT đạt độ bền nhiệt động sẽ được đo kích thước giọt và thế zeta. Các CT được pha loãng trong các môi trường phân tán khác nhau ở tỷ lệ thích hợp. Kích thước giọt được xác định bằng tán xạ ánh sáng động và thế zeta được xác định bằng tán xạ điện di. CT được chọn là CT có kích thước dưới 250 nm, phân bố đồng nhất và thế zeta cao. Phép đo được lặp lại 3 lần.

**Đánh giá tính lặp lại của CT SMEDDS-FH lựa chọn với khối lượng 10 g:** CT có tỷ lệ tải cao nhất và đạt các thử nghiệm độ bền nhiệt động, độ bền trong các môi trường phân tán và có dải phân bố kích thước giọt nằm trong vùng vi nhũ tương được chọn để điều chế 10 g SMEDDS-FH và đánh giá lại các chỉ tiêu trên.

### 2.3.2. Hóa rắn SMEDDS-FH và đánh giá một số tính chất của S-SMEDDS-FH

**Khảo sát khả năng hấp phụ của các chất mang rắn:** SMEDDS-FH được hóa rắn bằng phương pháp hấp phụ lên chất mang rắn. Cân chính xác 1 g SMEDDS-FH, cho vào đĩa petri. Tiếp theo, thêm từ từ một lượng chất mang rắn vào hỗn hợp, vừa thêm vừa trộn đến khi thu được khối bột khô, xốp và không còn vết dầu trên bề mặt đĩa. Ghi nhận chính xác khối lượng chất mang rắn đã sử dụng để đạt trạng thái hấp phụ hoàn toàn.

**Đánh giá hình thái của S-SMEDDS-FH:** Quan sát hình ảnh được thực hiện bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM, Hitachi S-4800, Nhật Bản). Phân tích SEM được thực hiện nhằm quan sát hình thái bề mặt của S-SMEDDS-FH với độ phóng đại 10.000x.

**Xác định trạng thái vật lý của FH trong S-SMEDDS-FH:** Nhiệt quét vi sai (DSC - Differential scanning calorimetry, DSC 204 F1 Phoenix NETZSCH, Đức) và nhiễu xạ tia X (XRD - X-ray diffraction, Bruker D8 Diffractometer, Đức) được sử dụng nhằm xác định trạng thái vật lý của FH. Việc không xuất hiện các đỉnh đặc hiệu của FH trên phổ DSC và XRD của S-SMEDDS-FH được xem là bằng chứng cho thấy, hoạt chất đã được chuyển gần như hoàn toàn sang trạng thái vô định hình.

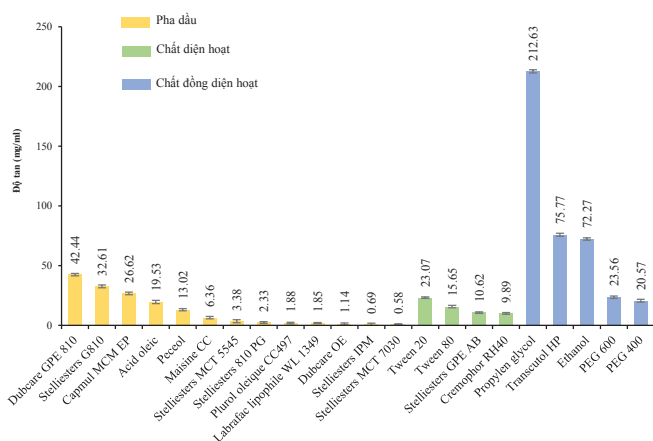
### 2.3.3. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất

Đánh giá độ hòa tan của FH nguyên liệu và khả năng giải phóng hoạt chất (GPHC) của SMEDDS-FH, S-SMEDDS-FH (600 mg) so với chế phẩm đối chiếu (Telfast 60 mg, Sanofi-Aventis) theo phương pháp thử nghiệm GPHC của USP 48. Sử dụng môi trường hòa tan là 900 ml HCl 0,001 N, thiết bị cánh khuấy với tốc độ quay 50 vòng/phút, nhiệt độ môi trường  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Khảo sát động học phóng thích lấy mẫu ở thời điểm 5; 10; 20; 30 và 45 phút (lọc qua tiền lọc 0,45  $\mu\text{m}$ ) và bổ sung môi trường với lượng tương đương mẫu lấy ra. Định lượng FH trong dịch lọc bằng quang phổ UV-Vis ở bước sóng 220 nm [14]. Mỗi mẫu thực hiện 6 lần.

## 3. Kết quả và bàn luận

### 3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế SMEDDS-FH

Kết quả khảo sát độ tan của FH trong các tá dược được trình bày trong hình 1. FH tan tốt nhất trong dầu GPE 810 (Dubcare GPE 810) và G810 (Stelliesters G810), nên hai dầu này được chọn để khảo sát tiếp. Trong số các CDH, độ tan giảm dần theo thứ tự Tween 20, Tween 80, GPE AB (Stelliesters GPE AB) và RH40 (Cremophor RH40). Đối với CDDH, độ tan giảm dần theo thứ tự propylen glycol, Transcutol HP, ethanol, PEG 600 và PEG 400. Tuy nhiên, việc lựa chọn CDH và CDDH còn dựa vào khả năng nhũ hóa với pha dầu. Qua khảo sát khả năng nhũ hóa của CDH được trình bày ở bảng 1, GPE 810 và Tween 20 được chọn để tiếp tục khảo sát lựa chọn CDDH. Hệ tá dược gồm GPE 810, Tween 20 và Transcutol HP cho kết quả nhũ hóa tốt nhất (bảng 2) nên được chọn để xây dựng giản đồ pha như hình 2.



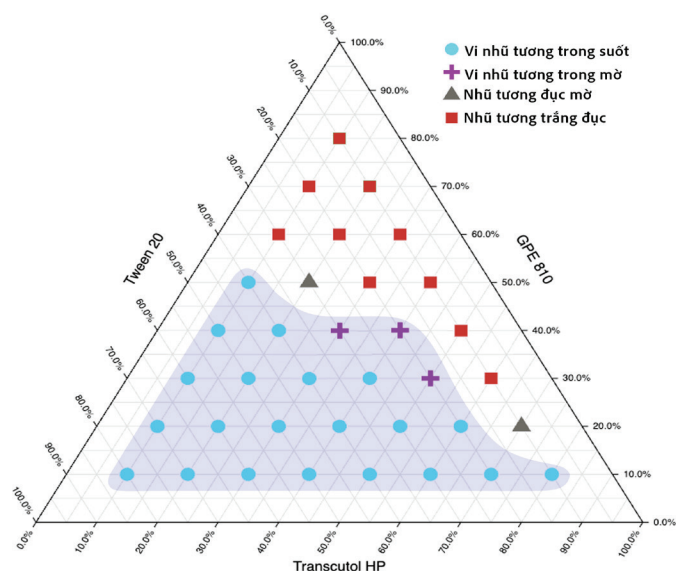
Hình 1. Kết quả khảo sát độ tan của FH trong các tá dược (n=3).

Bảng 1. Khảo sát khả năng nhũ hóa của chất diện hoạt.

| Pha dầu | Chất diện hoạt | Độ truyền qua (T%) |             | Cấp độ |            |
|---------|----------------|--------------------|-------------|--------|------------|
|         |                | Nước               | Đệm pH 1,2  | Nước   | Đệm pH 1,2 |
| GPE 810 | RH40           | 101,08±0,13        | 101,03±0,07 | A      | A          |
|         | Tween 80       | 100,88±0,06        | 100,92±0,12 | A      | A          |
|         | Tween 20       | 100,92±0,10        | 100,72±0,14 | A      | A          |
|         | GPE AB         | 23,10±0,05         | 30,11±0,10  | D      | D          |
| G810    | RH40           | 96,32±1,01         | 98,51±1,11  | A      | A          |
|         | Tween 80       | 82,81±2,66         | 81,80±0,68  | B      | B          |
|         | Tween 20       | 83,89±0,21         | 80,65±1,34  | B      | B          |
|         | GPE AB         | 93,54±0,24         | 94,8±1,74   | A      | A          |

Bảng 2. Khảo sát khả năng nhũ hóa của chất đồng diện hoạt.

| Pha dầu + Chất diện hoạt | Chất đồng diện hoạt | Độ truyền qua (T%) |            | Cấp độ |            |
|--------------------------|---------------------|--------------------|------------|--------|------------|
|                          |                     | Nước               | Đệm pH 1,2 | Nước   | Đệm pH 1,2 |
| GPE 810 + Tween 20       | Transcutol HP       | 98,81±0,13         | 84,7±0,11  | A      | B          |
|                          | Propylen glycol     | 100,12±0,21        | 77,3±0,03  | A      | C          |
|                          | PEG 600             | 99,45±0,15         | 74,7±0,23  | A      | C          |
|                          | PEG 400             | 99,40±0,04         | 75,6±0,17  | A      | C          |



Hình 2. Giản đồ pha của hệ GPE 810 - Tween 20 - Transcutol HP.

Nghiên cứu lựa chọn các CT nằm trong vùng tạo vi nhũ tương để khảo sát khả năng tải hoạt chất với kết quả được trình bày tại bảng 3 và 4. Các CT F1, F2, F10 cho khả năng tải tối đa 12,28% và được tiến hành khảo sát độ bền trong các môi trường phân tán như bảng 5. CT F10 tạo hệ trong suốt sau 8 giờ pha loãng ở các môi trường khảo sát, CT F1 và F2 xuất hiện kết tủa ngay thời điểm pha loãng trong đệm pH 1,2 và pH 6,8. Vì vậy, CT F10 tiếp tục khảo sát độ bền nhiệt động như bảng 6.

**Bảng 3. Khả năng tải FH của các công thức (n=3).**

| Công thức | Tỷ lệ* (kl/kl) | Tỷ lệ tải fexofenadin hydroclorid |    |    |    |       |     |    |    |       |    |     |    |    |    |    |  |
|-----------|----------------|-----------------------------------|----|----|----|-------|-----|----|----|-------|----|-----|----|----|----|----|--|
|           |                | 3,84%                             |    |    |    | 5,66% |     |    |    | 7,40% |    |     |    |    |    |    |  |
|           |                | LT                                | 0h | 2h | 4h | 8h    | LT  | 0h | 2h | 4h    | 8h | LT  | 0h | 2h | 4h | 8h |  |
| F1        | 10:10:80       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +   | +  | +  | +     | +  | +++ | -  | -  | -  | -  |  |
| F2        | 10:20:70       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +   | +  | +  | +     | +  | +++ | -  | -  | -  | -  |  |
| F3        | 10:30:60       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +++ | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F4        | 10:40:50       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +++ | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F5        | 10:50:40       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F6        | 10:60:30       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F7        | 10:70:20       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F8        | 10:80:10       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F10       | 20:20:60       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +   | +  | +  | +     | +  | +++ | -  | -  | -  | -  |  |
| F11       | 20:30:50       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +++ | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F12       | 20:40:40       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +++ | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F13       | 20:50:30       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F14       | 20:60:20       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F15       | 20:70:10       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F17       | 30:20:50       | +                                 | +  | +  | +  | +     | +++ | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F18       | 30:30:40       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F19       | 30:40:30       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F20       | 30:50:20       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F21       | 30:60:10       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F23       | 40:20:40       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F24       | 40:30:30       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F25       | 40:40:20       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F26       | 40:50:10       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |
| F30       | 50:40:10       | +++                               | -  | -  | -  | -     | -   | -  | -  | -     | -  | -   | -  | -  | -  | -  |  |

LT: ly tâm; +: trong suốt; +++: đục/kết tủa; \*: tỷ lệ dầu: CDH:CĐDH; -: không thực hiện.

**Bảng 4. Khả năng tải FH của các CT với quy trình sử dụng ethanol (n=3).**

| Công thức | Tỷ lệ tải fexofenadin hydroclorid |    |    |    |        |    |    |    |        |    |    |    |
|-----------|-----------------------------------|----|----|----|--------|----|----|----|--------|----|----|----|
|           | 10,71%                            |    |    |    | 12,28% |    |    |    | 15,25% |    |    |    |
|           | 0h                                | 2h | 4h | 8h | 0h     | 2h | 4h | 8h | 0h     | 2h | 4h | 8h |
| F1        | +                                 | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  |
| F2        | +                                 | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  |
| F10       | +                                 | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  |

+: trong suốt; +++: đục/kết tủa; -: không thực hiện.

**Bảng 5. Kết quả khảo sát độ bền trong các môi trường phân tán (n=3).**

| CT  | Môi trường phân tán |    |    |    |        |    |    |    |        |    |    |    |        |    |    |    |
|-----|---------------------|----|----|----|--------|----|----|----|--------|----|----|----|--------|----|----|----|
|     | HCl 0,001 N         |    |    |    | pH 1,2 |    |    |    | pH 4,5 |    |    |    | pH 6,8 |    |    |    |
|     | 0h                  | 2h | 4h | 8h | 0h     | 2h | 4h | 8h | 0h     | 2h | 4h | 8h | 0h     | 2h | 4h | 8h |
| F1  | +                   | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  | +      | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  |
| F2  | +                   | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  | +      | +  | +  | +  | +++    | -  | -  | -  |
| F10 | +                   | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  | +      | +  | +  | +  |

+: trong suốt; +++: đục/kết tủa; -: không thực hiện.

**Bảng 6. Kết quả khảo sát độ bền nhiệt động của CT F10 (n=3).**

| Thử nghiệm | Chu kỳ nóng - lạnh | Ly tâm            | Chu kỳ đông - rã đông |
|------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Cảm quan   | Trong              | Trong - đồng nhất | Trong                 |

Sau khi tiến hành các thử nghiệm chu kỳ nóng - lạnh, ly tâm và chu kỳ đông - rã đông, CT F10 không có hiện tượng tách pha, kết tủa. CT này tiếp tục tiến hành đánh giá kích thước giọt và thể zeta, kết quả được trình bày trong bảng 7.

**Bảng 7. Kết quả phân bố kích thước giọt và thể zeta CT F10 (n=3).**

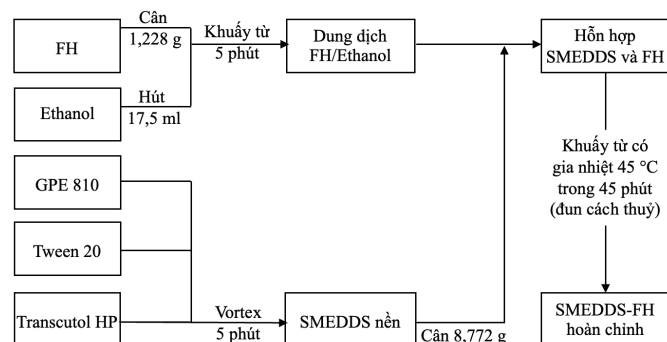
| Công thức    | Môi trường  | Kích thước giọt trung bình (nm) | PDI   | Thể zeta (mV) (NaCl 1 mM) |
|--------------|-------------|---------------------------------|-------|---------------------------|
| F10 - 12,28% | pH 1,2      | 50,23                           | 0,215 | +17,6 mV                  |
|              | pH 4,5      | 45,64                           | 0,173 |                           |
|              | pH 6,8      | 51,22                           | 0,233 |                           |
|              | HCl 0,001 N | 51,99                           | 0,248 |                           |

Trong các môi trường phân tán, kích thước giọt của CT F10 dưới 250 nm, kiểu phân bố 1 đỉnh, có PDI nhỏ. Thể zeta có giá trị +17,6±0,2 mV không vượt ngưỡng ±30 mV (ngưỡng đánh giá sự ổn định của vi nhũ tương theo cơ chế tĩnh điện) nhưng trong CT có GPE 810 và Tween 20 là thành phần có cấu trúc PEG, có thể tạo ra hiệu ứng ổn định không gian, ngăn sự kết tụ giữa các giọt và đảm bảo quá trình phân tán tốt.

CT F10 với tỷ lệ tải 12,28% đạt các chỉ tiêu cơ bản về SMEDDS, do đó tiến hành điều chế 10 g CT F10 và được đánh giá lặp lại các chỉ tiêu với tỷ lệ các thành phần như bảng 8 và quy trình thực hiện như hình 3, kết quả được trình bày trong bảng 9. Kết quả đánh giá lặp lại cho thấy, hệ không bị ảnh hưởng đáng kể khi tăng khối lượng mẫu. Những kết quả này khẳng định độ ổn định của CT F10, cho thấy tính khả thi và tiềm năng ứng dụng của nghiên cứu.

**Bảng 8. Công thức SMEDDS-FH tải 12,28% FH với khối lượng 10 g.**

| Thành phần    | Tỷ lệ (%) | Khối lượng (g) hoặc thể tích (ml) |
|---------------|-----------|-----------------------------------|
| FH            | 12,28     | 1,228 g                           |
| GPE 810       | 17,54     | 1,754 g                           |
| Tween 20      | 17,54     | 1,754 g                           |
| Transcutol HP | 52,64     | 5,264 g                           |
| Ethanol 99,7% | -         | 17,5 ml                           |



**Hình 3. Quy trình điều chế 10 g SMEDDS-FH.**

**Bảng 9. Kết quả lặp lại thử nghiệm đánh giá công thức F10 với tỷ lệ tải 12,28% FH.**

| Các thử nghiệm                   | Kết quả           |             |
|----------------------------------|-------------------|-------------|
| Độ bền trong môi trường phân tán | Trong             |             |
| Độ bền nhiệt động                | Trong - đồng nhất |             |
| Kích thước giọt (nm)<br>- PDI    | pH 1,2            | 47,17-0,157 |
|                                  | pH 4,5            | 42,80-0,223 |
|                                  | pH 6,8            | 48,74-0,172 |
|                                  | HCl 0,001 N       | 48,40-0,148 |
| Thế zeta (mV)                    | NaCl 1 mM         | +19,6       |

Định lượng FH trong SMEDDS-FH với lượng tương đương 60 mg FH bằng phương pháp quang phổ UV-Vis. Kết quả % hàm lượng FH trong SMEDDS-FH so với lý thuyết khi định lượng trong methanol và HCl 0,001 N lần lượt là 103,1% và 100,5%. Quy trình định lượng FH bằng quang phổ UV-Vis tại bước sóng  $\lambda_{\max}$  220 nm đã được thẩm định và đạt yêu cầu của quy trình phân tích (không trình bày dữ liệu).

### 3.2. Hóa rắn SMEDDS-FH và đánh giá một số tính chất của S-SMEDDS-FH

**Xây dựng quy trình hóa rắn SMEDDS-FH:** Kết quả khảo sát khả năng hấp phụ của các chất mang rắn được trình bày trong bảng 10. Trong đó, Florite R cần lượng

nhỏ nhất để hấp phụ SMEDDS-FH, giúp giảm khối lượng tá dược rắn cần thiết cho CT. Vì vậy, đề tài chọn Florite R để hóa rắn 10 g SMEDDS-FH. CT S-SMEDDS-FH được trình bày trong bảng 11. Với quy trình như sau: Cho 2,289 g Florite R vào cốc thủy tinh 100 ml. Thêm từ từ 10 g SMEDDS-FH vào cốc thủy tinh, vừa thêm vừa trộn đến khi thu được khối bột khô, xốp và không còn vết dầu trên bề mặt cốc thủy tinh.

**Bảng 10. Kết quả khảo sát sơ bộ khả năng hấp phụ của các chất mang rắn.**

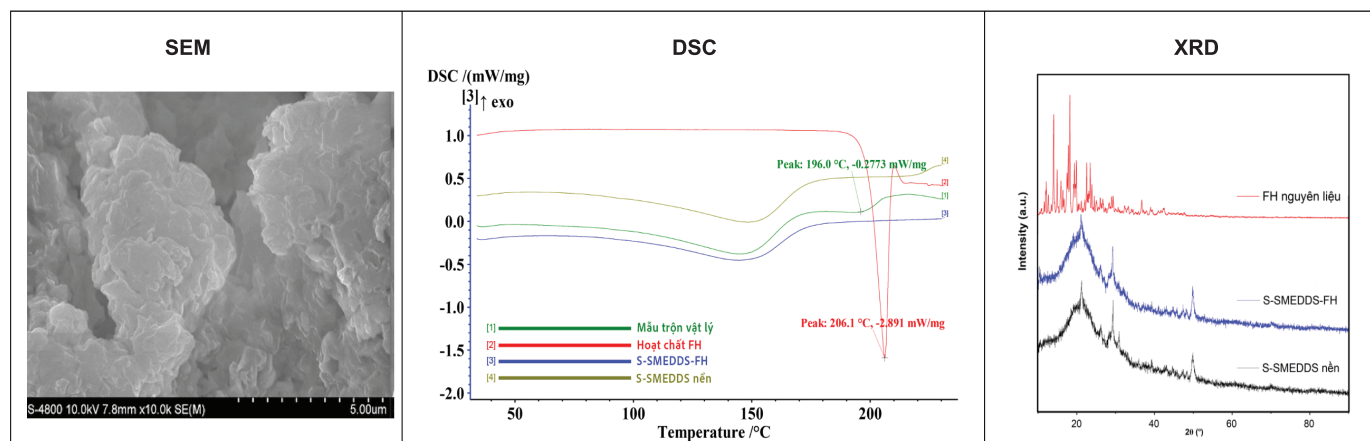
| STT | Chất mang rắn   | Lượng chất mang (g)/1 g SMEDDS-FH |
|-----|-----------------|-----------------------------------|
| 1   | Florite R       | 0,2289                            |
| 2   | Aerosil         | 0,3448                            |
| 3   | Neusilin UFL2   | 0,3855                            |
| 4   | Syloid XDP 3105 | 0,5712                            |
| 5   | Avicel PH-101   | 1,3728                            |
| 6   | Maize starch    | 2,1022                            |

**Bảng 11. Tỷ lệ thành phần công thức S-SMEDDS-FH.**

| Thành phần    | Tỷ lệ (%) | Khối lượng (g) |
|---------------|-----------|----------------|
| FH            | 9,99      | 1,228          |
| GPE 810       | 14,27     | 1,754          |
| Tween 20      | 14,27     | 1,754          |
| Transcutol HP | 42,84     | 5,264          |
| Florite R     | 18,63     | 2,289          |
| Tổng cộng     | 100       | 12,289         |

**Đánh giá hình thái của S-SMEDDS-FH:** Kết quả SEM của S-SMEDDS-FH như hình 4. Hình ảnh cho thấy bề mặt khô, không quan sát thấy màng dầu phủ hoặc vết bóng loáng bất thường. Cấu trúc bề mặt xốp đặc trưng với các lỗ nhỏ của Florite R vẫn được bảo tồn. Điều này cho thấy, SMEDDS đã được hấp phụ hoàn toàn lên chất mang rắn, không có hiện tượng rò rỉ.

**Xác định trạng thái vật lý của FH trong S-SMEDDS-FH:** Kết quả DSC và XRD (hình 4) không ghi nhận các đỉnh đặc trưng của FH trong S-SMEDDS-FH, cho thấy FH hầu như đã chuyển hoàn toàn từ dạng tinh thể sang dạng vô định hình hoặc ở trạng thái phân tán phân tử trong hệ. Điều này có thể góp phần làm tăng khả năng GPHC của FH.

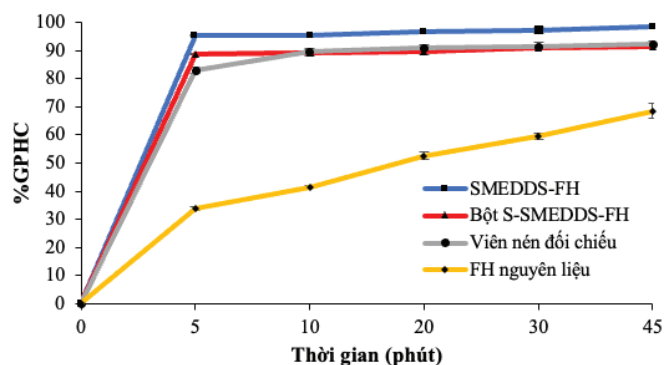


Hình 4. Kết quả SEM ở độ phóng đại 10.000x, DSC và XRD.

Bảng 12. Phần trăm giải phóng hoạt chất của SMEDDS-FH và S-SMEDDS-FH so với chế phẩm đối chiếu trong môi trường HCl 0,001 N (n=6).

| Mẫu thử | Thời gian (phút) |            |            |            |            |
|---------|------------------|------------|------------|------------|------------|
|         | 5                | 10         | 20         | 30         | 45         |
| 1       | 33,97±0,70       | 41,59±0,41 | 52,62±1,31 | 59,48±0,95 | 68,53±2,75 |
| 2       | 82,93±1,22       | 89,53±1,08 | 91,02±0,87 | 91,54±1,20 | 92,30±0,99 |
| 3       | 95,34±0,38       | 95,45±0,64 | 96,53±0,45 | 97,34±1,12 | 98,66±0,26 |
| 4       | 88,91±0,16       | 89,01±1,10 | 89,78±1,27 | 91,02±0,46 | 91,25±0,16 |

1: FH nguyên liệu; 2: viên nén đối chiếu; 3: SMEDDS-FH; 4: bột S-SMEDDS-FH.



Hình 5. Phần trăm giải phóng hoạt chất của các chế phẩm trong HCl 0,001 N (n=6).

### 3.3. Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất

Khả năng GPHC được trình bày trong bảng 12 và hình 5. Kết quả cho thấy, cả ba CT SMEDDS-FH, S-SMEDDS-FH và chế phẩm đối chiếu đều đạt tỷ lệ giải phóng  $\geq 85\%$  hoạt chất trong vòng 10 phút cho thấy tương đương về GPHC. Cụ thể, SMEDDS-FH đạt 95,45%, S-SMEDDS-FH đạt 89,01% và chế phẩm đối chiếu đạt 89,53% tại thời

điểm 10 phút. So với FH nguyên liệu, các CT SMEDDS-FH và S-SMEDDS-FH cho thấy sự cải thiện rõ rệt về tốc độ và mức độ hòa tan của hoạt chất. Cần lưu ý thêm, do các tiểu phân nano có kích thước nhỏ hơn kích thước màng lọc, do đó, để đánh giá khả năng hấp thu tương đương khi thực tế sử dụng, cần thêm các thử nghiệm *in vivo*.

## 4. Kết luận

Nghiên cứu này đã xây dựng được CT và quy trình điều chế SMEDDS chứa FH. Hệ tá dược nền gồm GPE 810 - Tween 20 - Transcutol HP theo tỷ lệ 20:20:60 với hàm lượng FH đạt 12,28% (kl/kl). CT đạt yêu cầu về cảm quan, độ bền trong các môi trường phân tán và độ bền nhiệt động. CT có kích thước giọt trong môi trường đệm pH 1,2 là 47,17 nm với PDI 0,157 và thế zeta là +19,6 mV khi phân tán trong dung dịch NaCl 1 mM. Đã tiến hành hóa rắn SMEDDS-FH bằng Florite R, đánh giá khả năng GPHC của SMEDDS-FH và S-SMEDDS-FH so với Telfast 60 mg. Kết quả đánh giá GPHC cho thấy, SMEDDS-FH và S-SMEDDS-FH tương đương GPHC với Telfast 60 mg trong điều kiện khảo sát và cải thiện độ hòa tan rõ rệt so với hoạt chất, điều này cho thấy ứng dụng hệ vi tự nhũ là giải pháp khả thi và có tiềm năng trong việc cải thiện độ hòa tan của FH.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] American Hospital Formulary Service (2024), "Fexofenadine monograph for professionals", <https://www.drugs.com/monograph/fexofenadine.html>, accessed 7 March 2025.
- [2] K. Simpson, B. Jarvis (2000), "Fexofenadine: A review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria", *Drugs*, **59**(2), pp.301-321, DOI: 10.2165/00003495-200059020-00020.

- [3] N.A. Charoo, N. Selvasudha, Z.N. Kath, et al. (2024), "Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Fexofenadine", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **113**(9), pp.2981-2993, DOI: 10.1016/j.xphs.2024.06.002.
- [4] B.B. Eedara, D. Nyavanandi, S. Narala, et al. (2021), "Improved dissolution rate and intestinal absorption of fexofenadine hydrochloride by the preparation of solid dispersions: *In vitro* and *in situ* evaluation", *Pharmaceutics*, **13**(3), pp.1-15, DOI: 10.3390/pharmaceutics13030310.
- [5] S.M. Smith, J.G. Gums (2009), "Fexofenadine: Biochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its unique role in allergic disorders", *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **5**(7), pp.813-822, DOI: 10.1517/17425250903044967.
- [6] Z. Islambulchilar, A. Barfar, S. Mirzaeei (2024), "Development of fexofenadine self-microemulsifying delivery systems: An efficient way to improve intestinal permeability", *Therapeutic Delivery*, **15**(8), pp.593-604, DOI: 10.1080/20415990.2024.2363635.
- [7] K. Trivedi, P.V. Patel, Z. Pujara (2013), "Development and characterization of liquid and solid self-emulsifying drug delivery system of fexofenadine", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **43**(5), pp.385-394, DOI: 10.1007/s40005-013-0083-2.
- [8] A.A. Sultan, N.F.E. Nashar, S.M. Ashmawy, et al. (2022), "Cubosomes for enhancing intestinal absorption of fexofenadine hydrochloride: *In situ* and *in vivo* investigation", *International Journal of Nanomedicine*, **17**, pp.3543-3560, DOI: 10.2147/IJN.S370235.
- [9] S. Dokania, A.K. Joshi (2015), "Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) - challenges and road ahead", *Drug Delivery*, **22**(6), pp.675-690, DOI: 10.3109/10717544.2014.896058.
- [10] V. Visetvichaporn, K.H. Kim, K. Jung, et al. (2020), "Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor (HL235)", *International Journal of Pharmaceutics*, **573**, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118772.
- [11] R. Ma, G. Li, X. Wang, et al. (2021), "Inhibitory effect of sixteen pharmaceutical excipients on six major organic cation and anion uptake transporters", *Xenobiotica*, **51**(1), pp.95-104, DOI: 10.1080/00498254.2020.1783720.
- [12] S.A. Helmy, H.M. El-Bedaiwy, S.M. El-Masry (2020), "Applying Biopharmaceutical Classification System criteria to predict the potential effect of Cremophor® RH 40 on fexofenadine bioavailability at higher doses", *Therapeutic Delivery*, **11**(7), pp.447-464, DOI: 10.4155/tde-2020-0042.
- [13] V. Ravichandran, M. Lee, C.T.G. Nguyen, et al. (2021), "Polysorbate-based drug formulations for brain-targeted drug delivery and anticancer therapy", *Applied Sciences*, **11**(19), DOI: 10.3390/app11199336.
- [14] A.R. Breier, M. Steppe, E.E.S. Schapoval (2007), "Validation of UV spectrophotometric method for fexofenadine hydrochloride in pharmaceutical formulations and comparison with HPLC", *Analytical Letters*, **40**(12), pp.2329-2337, DOI: 10.1080/00032710701576023.