

Gleason theo ISUP của ung thư tuyến tiền liệt trên giải phẫu bệnh có mối tương quan có ý nghĩa thống kê. Trong tương lai, chúng tôi sẽ thực hiện nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá đầy đủ, chi tiết hơn vai trò của cộng hưởng từ đa thông số trong phát hiện ung thư tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. (2020).** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*
2. **Peter R., J. Kellogg P., Geoffrey B., et al. (2021).** Prostate cancer early detection Version 1.2021. National Comprehensive Cancer Network. **68**, 7.
3. **European society of Urogenital Radiology. (2019).** Revisions in PI-RADS v2.1. American College of Radiology. 29.
4. **Tamada T. (2019).** Comparison of PI-RADS version 2 and PI-RADS version 2.1 for the detection of

- transition zone prostate cancer. *Eur J Radiol*, 6.
5. **Mythreyi C., Lauren H., Dipleen K., et al. (2019).** Prostate Imaging - Reporting and Data System 2019 Version 2.1. ACR-ESUR-AdMeTech 2019. 76.
  6. **Walker S.M., Mehralivand S., Harmon S.A., et al. (2020).** Prospective Evaluation of PI-RADS Version 2.1 for Prostate Cancer Detection. *Am J Roentgenol*, **215(5)**, 1098–1103.
  7. **Patel P., Wang S., and Siddiqui M.M. (2019).** The Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI) in the Detection, Evaluation, and Surveillance of Clinically Significant Prostate Cancer (csPCa). *Curr Urol Rep*, 9.
  8. **Katz A., Liu C., and Kosinski K.E. (2016).** Histopathologic correlation of PI-RADS V.2 lesions on 3T multiparametric prostate MRI. *J Clin Oncol*, **34(2)**, 10–10.
  9. **Alqahtani S., Wei C., Zhang Y., et al. (2020).** Prediction of prostate cancer Gleason score upgrading from biopsy to radical prostatectomy using pre-biopsy multiparametric MRI PIRADS scoring system. *Sci Rep*, **10(1)**, 7722.

## NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐẶC TÍNH VẬT LÝ VÀ KHẢ NĂNG GIẢI PHÓNG DƯỢC CHẤT QUA DA CHUỘT CỦA VI NHŨ TƯƠNG METHYL SALICYLAT

Trần Thị Hải Yến\*, Hoàng Thục Oanh\*

#### SALICYLATE MICROEMULSION

This study aims to characterize microemulsion loaded with methyl salicylate 5% for particles size and distribution, refractive index, morphology and released drug through the mouse skin. The results showed that the microemulsion has transparent, colorless appearance, the particles size were about 20 nm, the PDI was less than 0.2. The refractive index of methyl salicylate microemulsion ranged from 1.415 to 1.428. Percentage of released methyl salicylate through the mouse skin from A1 and A1' microemulsions increased rapidly in the first 6 hours and were higher than methyl salicylate ointment by 1.3 times. Methyl salicylate microemulsion is potential transdermal drug delivery system for use in acute pain relief.

**Keywords:** microemulsion, methyl salicylate, transdermal drug delivery,

#### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Methyl salicylat (MS) là hoạt chất thuộc nhóm NSAIDS, thường được đưa vào các dạng thuốc dùng ngoài da như thuốc mỡ, gel, miếng dán... để điều trị, giảm đau các bệnh về cơ, khớp. Vi nhũ tương (VNT) là một trong những hệ mang thuốc tiềm năng do có nhiều ưu điểm như kích thước tiểu phân của hệ chỉ cỡ vài chục nano, có thể chất đẹp, trong suốt, phương pháp bào chế đơn giản, dễ áp dụng trong sản xuất. Ở nghiên cứu trước nhóm tác giả đã khảo sát xây dựng công thức vi nhũ tương methyl salicylat 1% và

#### TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, vi nhũ tương methyl salicylat 5% tiếp tục được nghiên cứu và đánh giá về các tiêu chí như hình thức, kích thước tiểu phân và phân bố kích thước tiểu phân, chỉ số khúc xạ, hình thái và khả năng giải phóng dược chất qua da lưng chuột nhắt. Kết quả cho thấy, vi nhũ tương có hình thức đồng nhất, trong suốt, không màu, các giọt kích thước tiểu phân khoảng 20 nm, khoảng phân bố kích thước PDI nhỏ hơn 0,2. Chỉ số khúc xạ của các mẫu vi nhũ tương methyl salicylat nằm trong khoảng 1,415 – 1,428. Phần trăm methyl salicylat giải phóng qua da chuột từ mẫu vi nhũ tương A1 và A1' tăng nhanh trong 6h đầu và cao hơn 1,3 lần so với thuốc mỡ methyl salicylat. Như vậy vi nhũ tương methyl salicylat là hệ mang thuốc qua da tiềm năng sử dụng trong giảm đau cấp.

**Từ khóa:** vi nhũ tương, methyl salicylat, hệ đưa thuốc qua da, giải phóng dược chất

#### SUMMARY

##### CHARACTERIZATION AND DRUG RELEASE STUDY ON MOUSE SKIN OF METHYL

\*Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hải Yến

Email: tranwendhd@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 10.3.2021

Ngày duyệt bài: 18.3.2021

5% sử dụng pha đầu là isopropyl mirystat, chất diện hoạt (CDH) Tween80, chất đồng diện hoạt (CDDH) Transcutol P. Trong đó VNT methyl salicylat 5% có kích thước tiểu phân nhỏ và ổn định trong khoảng thời gian khảo sát [1]. Trong nghiên cứu này, một số đặc tính của VNT như hình thức, kích thước tiểu phân, chỉ số khúc xạ, hình thái cấu trúc và khả năng giải phóng của dược chất qua da chuột tiếp tục được nghiên cứu đánh giá.

## II. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Nguyên vật liệu:

*Nguyên liệu:* Methyl salicylat, isopropyl myristat (IPM); Tween 80 có nguồn gốc Trung Quốc; Transcutol P có xuất xứ Hàn Quốc; ethanol tuyệt đối được cung cấp từ công ty hóa chất Đức Giang, Việt Nam; nước thẩm thấu ngược được điều chế ở phòng thí nghiệm, Việt Nam.

*Thiết bị:* thiết bị phân tích kích thước Zetasizer ZS90 (Malvern, Anh), máy đo độ khúc xạ Kruss Optronic (Đức), thiết bị đánh giá giải phóng qua màng Hanson Research (Mỹ), kính hiển vi điện tử truyền qua Jeol (Nhật Bản).

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng, đực, khoẻ mạnh, cân nặng từ 25-30 g do Viện kiểm nghiệm thuốc trung ương cung cấp.

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1 Phương pháp bào chế vi nhũ tương methyl salicylat

Vi nhũ tương được bào chế bằng cách sau: hòa tan MS trong dung môi dầu theo tỉ lệ MS: dung môi dầu = 1:2 (kl/kl) lắc xoáy tạo thành pha dầu đồng nhất. Hỗn hợp Smix gồm chất diện hoạt (Tween 80) và chất đồng diện hoạt theo tỉ lệ (kl/kl) được trộn lẫn và lắc xoáy tạo hỗn hợp đồng nhất. Phối hợp Smix vào pha dầu lắc xoáy hoặc khuấy từ tạo hỗn hợp đồng nhất (hỗn hợp A). Thêm nước vào hỗn hợp A và khuấy từ để tạo vi nhũ tương [2].

**2.2.2 Bào chế thuốc mỡ methyl salicylat 5%.** Thuốc mỡ methyl salicylat 5% với vai trò là chế phẩm đối chiếu được bào chế theo công thức dưới đây:

Methyl salicylate	0,5g
Lanolin	2,5g
Vaselin	7g

Đun chảy hỗn hợp tá dược lanolin, vaselin trong lọ thủy tinh có nắp, đun chảy cách thủy, thêm methyl salicylat vào, đậy nắp và lắc đến đồng nhất, để nguội đến nhiệt độ phòng thu dược thuốc mỡ đồng nhất.

#### 2.2.3 Đánh giá một số đặc tính của vi nhũ tương methyl salicylat

Theo nghiên cứu trước [1], 3 công thức vi nhũ tương methyl salicylat 5% có thành phần như bảng 1 có hình thức, KTTTP và phân bố KTTTP ổn định trong thời gian nghiên cứu. Do đó được tiếp tục nghiên cứu đánh giá một số các đặc tính của vi nhũ tương.

**Bảng 1. Thành phần của công thức vi nhũ tương methyl salicylat 5%**

Công thức	A1	A2	A1'
MS (g)	5,0	5,0	5,0
IPM (g)	10,0	10,0	10,0
Tween 80 (g)	36,0	30,0	30,0
Transcutol P (g)	24,0	20,0	30,0
Nước tinh khiết (g)	25,0	35,0	25,0

**2.2.3.1. Hình thức.** Vi nhũ tương tạo thành sau bào chế trong suốt hoặc trong mờ, đồng nhất, không có tiểu phân quan sát được bằng mắt thường.

**2.2.3.2. Chỉ số khúc xạ (RI).** Chỉ số khúc xạ của các mẫu được đo 3 lần sử dụng máy đo độ khúc xạ tự động Kruss Optronic và lấy giá trị trung bình. Nhiệt độ đo  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

**2.2.3.3. Kích thước tiểu phân trung bình (KTTTP), phân bố kích thước tiểu phân.** Kích thước tiểu phân được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (Dynamic light scattering – DLS). Nguyên lý của phương pháp là khi chiếu chùm tia laser vào các hạt có kích thước khác nhau sẽ thu được mức độ tán xạ ánh sáng khác nhau. Dựa vào độ tán xạ của chùm tia sau khi va chạm vào hạt ta có thể tính được kích thước hạt theo thuyết Mie. Độ đồng nhất của phân bố KTTTP được biểu diễn bằng hệ số đa phân tán (Polydispersity Index – PDI). Giá trị PDI trong khoảng 0,1 – 0,25 chứng tỏ sự phân bố hẹp của KTTTP, trong khi giá trị PDI lớn hơn 0,5 thể hiện sự phân bố rộng của KTTTP. Sử dụng máy phân tích kích thước hạt Zetasizer Nano ZS90 đo KTTTP và PDI. Mỗi mẫu được đo trong điều kiện pha loãng 10 lần với nước cất, đo 3 lần sau đó tính trung bình và độ lệch chuẩn.

**2.2.3.4. Hình thái của vi nhũ tương.** Hình thái mẫu vi nhũ tương được chụp sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Các tia điện tử với năng lượng cao được truyền qua mẫu vật mỏng (dưới 200nm). Sau sự tương tác của điện tử truyền qua với mẫu vật, ảnh được hình thành, phóng đại và hội tụ trên các vật liệu mang ảnh hoặc được ghi lại bởi máy ghi hình. Ưu điểm của

phương pháp chụp TEM là độ phóng đại khá lớn và cung cấp đồng thời hình ảnh và thông tin nhiều xạ của mẫu vật. Mẫu vi nhũ tương được nhỏ lên lưới đồng bao cacbon và nhuộm bằng acid osmic nhằm tăng độ tương phản của mẫu.

**2.2.4. Đánh giá khả năng giải phóng dược chất qua da của VNT methyl salicylat 5% bằng thử nghiệm ex-vivo.** Lượng dược chất giải phóng qua da trong 24 giờ được đánh giá bằng sử dụng màng da lửng chuột nhắt để so sánh khả năng giải phóng dược chất qua da trong 24 giờ của thuốc mỡ methyl salicylat 5% và VNT methyl salicylat 5%.

Màng khuếch tán là da lửng chuột nhắt đực, khoẻ mạnh, khối lượng từ 25-30g được loại lông, tách riêng, làm sạch lớp mỡ dưới da bằng dao và kéo phẫu thuật, rửa bằng nước muối sinh lý để loại sạch lông và tạp bẩn, bảo quản ở 2-8<sup>o</sup>C trong 2 ngày. Trước khi thử, màng da lửng được hoạt hoá bằng dung dịch nước muối sinh lý trong 30 phút. Qua tham khảo tài liệu [6] thử nghiệm được tiến hành trên hệ thống thử giải phóng qua màng Hanson Research với các điều kiện như: môi trường khuếch tán là 7 ml dung dịch salin đệm phosphat pH 7,4; diện tích thử 1,767cm<sup>2</sup>; nhiệt độ thử: 32<sup>o</sup>C ± 0,5; tốc độ khuấy 400 vòng/phút; khối lượng mẫu thử khoảng 0,1g VNT

hoặc thuốc mỡ, tương đương 5mg dược chất.

Tại thời điểm t=0, cân 0,1g vi nhũ tương vào ngăn cho. Lấy mẫu ở các thời điểm t=1, 2, 4, 6, 8, 24 giờ. Thể tích mỗi lần lấy mẫu là 0,5 ml, sau đó thêm một thể tích môi trường giải phóng vào ngăn nhận bằng đúng thể tích đã lấy ra. Mẫu môi trường được lấy ra đem định lượng bằng phương pháp HPLC với các thông số như mô tả ở trên.

Công thức tính % lượng dược chất thấm qua da tại thời điểm t:

$$\%DC_{gp} = \frac{1}{m_t} \times \left( C_t \times 7 + v \times \sum_{i=1}^{t-1} C_i \right) \times 100\%$$

Trong đó: %DC<sub>gp</sub>: % dược chất giải phóng so với lượng dược chất trong VNT đem thử (%).

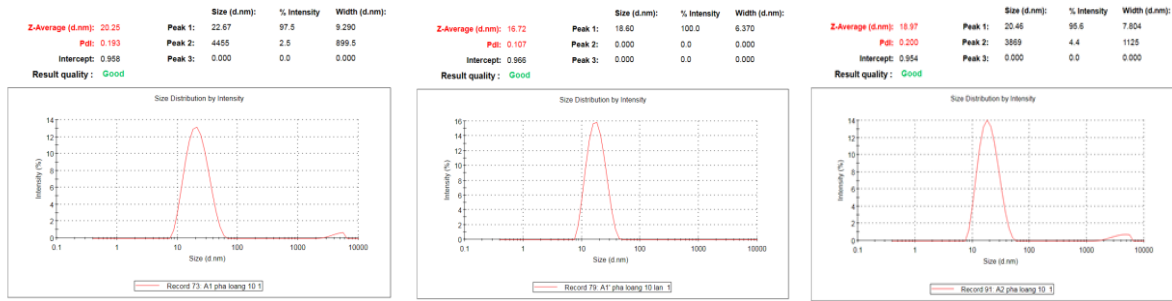
C<sub>t</sub>, C<sub>i</sub>: nồng độ dược chất trong môi trường khuếch tán tại thời điểm t và i (µg/ml).

v: thể tích mẫu lấy tại từng thời điểm (ml)

m<sub>t</sub>: lượng methyl salicylat có trong mẫu VNT đem thử (µg).

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

**3.1. Về Hình thức, KTTT trung bình và phân bố KTTT (PDI).** Các mẫu VNT 5% có hình thức trong suốt, nhót, đồng nhất; sau khi pha loãng 10 lần với nước các mẫu vẫn trong suốt, đồng nhất nhưng độ nhót giảm và có ánh xanh.

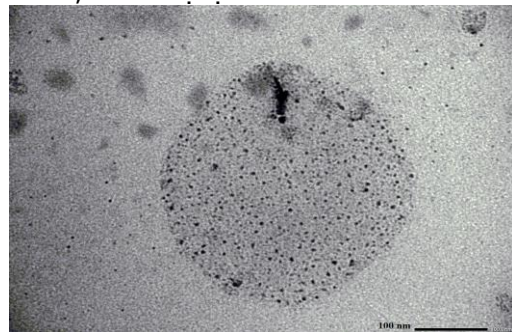


(A) (B) (C)  
Hình 1. KTTT, PDI của các mẫu A1 (hình A), A1' (hình B) và A2 (hình C)

Các đồ thị ở hình 1 cho thấy, KTTT của các mẫu VNT nhỏ, chỉ khoảng 20 nm. Đồ thị phân bố kích thước của các mẫu vi nhũ tương nghiên cứu đều có 1 peak chính khoảng 20 nm; PDI trong khoảng 0,1 – 0,2 cho thấy phân bố kích thước hẹp hay nói cách khác khoảng phân bố kích thước hẹp. Tuy nhiên trên đồ thị phân bố KTTT của mẫu A1 và A2 thấy xuất hiện thêm peak lớn khoảng vài nghìn nm là do có thể mẫu đo bị lẫn tạp chất ngoại lai.

**3.2. Hình thái cấu trúc.** Qua hình ảnh chụp TEM ở hình 2, quan sát thấy các tiểu phân đều có dạng hình cầu, kích thước khoảng 10

nanomet, có thể tụ lại với nhau thành đám.



Hình 2. Hình ảnh TEM mẫu VNT A2

**3.3. Chỉ số khúc xạ.** Chỉ số khúc xạ của các thành phần trong công thức và của 3 mẫu VNT methyl salicylat 5% được thể hiện ở bảng 2.

**Bảng 2. Kết quả chỉ số khúc xạ của các thành phần và VNT methyl salicylat 5%**

	MS	IPM	Tween 80	Transcutol P	H <sub>2</sub> O	A1	A2	A1'
RI	1,5327	1,4309	1,4699	1,4225	1,3308	1,4272	1,4152	1,4243

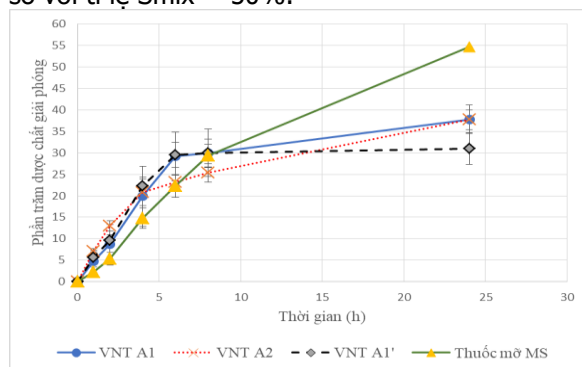
Kết quả cho thấy, các mẫu vi nhũ tương methyl salicylat có chỉ số khúc xạ nằm trong khoảng 1,415 – 1,427, lớn hơn chỉ số khúc xạ của nước và nhỏ hơn chỉ số khúc xạ của methyl salicylat, IPM và Tween 80.

**3.4. Khả năng giải phóng dược chất qua da chuột của VNT methyl salicylat 5% bằng thử nghiệm ex-vivo.** Mức độ giải phóng dược chất qua da chuột nhất của các công thức VNT A1, A2, A1' và thuốc mỡ methyl salicylat 5% được thể hiện ở bảng 3 và hình 3 dưới đây.

**Bảng 3. Phần trăm dược chất giải phóng của các mẫu VNT và thuốc mỡ methyl salicylat 5%**

Thời gian (h)	Phần trăm dược chất giải phóng % (TB±SD)			
	Mẫu A1	Mẫu A2	Mẫu A1'	Thuốc mỡ MS 5%
1	4,67±2,01	7,06 ± 0,12	5,57±2,11	2,22±0,49
2	8,75±4,60	12,96 ± 1,20	9,59±1,29	5,34±1,49
4	19,86±7,05	20,85 ± 3,12	22,28±2,14	14,75±2,41
6	29,19±5,72	23,23 ± 1,63	29,52±3,02	22,29±2,65
8	29,99±5,52	25,35 ± 2,12	29,97±3,28	29,31±2,69
24	37,82±3,36	37,72 ± 2,32	31,04±3,68	54,73±0,04

Các mẫu VNT A1, A1', A2 có đồ thị giải phóng dược chất qua da tương tự nhau. Mẫu VNT A1 và A1' cho lượng dược chất giải phóng cao hơn mẫu VNT A2, cụ thể tại thời điểm 6h phần trăm giải phóng dược chất từ A1 (29,19%) và A1' (29,52%) gấp khoảng 1,3 lần phần trăm giải phóng của A2. Như vậy, công thức có tỉ lệ Smix = 60% cho lượng dược chất giải phóng cao hơn so với tỉ lệ Smix = 50%.



**Hình 3. Khả năng giải phóng dược chất qua da của các công thức VNT methyl salicylat và thuốc mỡ methyl salicylat 5%.**

Các mẫu VNT cho phần trăm dược chất giải phóng cao hơn mẫu thuốc mỡ trong khoảng 6 giờ đầu. Tại thời điểm 4h, phần trăm dược chất giải phóng từ mẫu A1, A2, A1' lần lượt gấp 1,35; 1,41; 1,51 lần phần trăm dược chất giải phóng từ mẫu thuốc mỡ. Tại thời điểm 6h, phần trăm giải phóng của A1 (29,19%), A1' (29,52%) gấp 1,31 lần % giải phóng thuốc mỡ (22,29%), trong khi mẫu A2 cho lượng dược chất giải phóng

tương đương với mẫu thuốc mỡ. Tuy nhiên, từ 8h trở đi, lượng dược chất giải phóng từ các mẫu VNT thấp hơn mẫu thuốc mỡ, cụ thể sau 24h lượng dược chất giải phóng từ các mẫu VNT chỉ đạt khoảng 30% - 40%, trong khi mẫu thuốc mỡ cho lượng dược chất giải phóng đạt khoảng 54%.

#### IV. BÀN LUẬN

Vi nhũ tương MS thu được có hình thức đồng nhất, trong suốt, khi pha loãng 10 lần bằng nước tinh khiết thu được dịch đồng nhất có ánh xanh. Điều này có thể giải thích khi thêm nước, tạo các hạt dầu kích thước cỡ khoảng 20nm (được đo với máy Zetasizer, nhỏ hơn bước sóng ánh sáng khả kiến) với mật độ đủ lớn, khi ánh sáng trắng chiếu vào mẫu, ánh sáng xanh da trời có bước sóng ngắn, hệ số tán xạ cao (theo phương trình hệ số tán xạ Rayleigh), tán xạ theo nhiều hướng đến mắt người quan sát (tán xạ Rayleigh), do đó mẫu có ánh xanh sau khi pha loãng [3].

Việc pha loãng các mẫu VNT có thể làm thay đổi kích thước giọt VNT, hay cấu trúc của hệ VNT. Tuy nhiên, các mẫu VNT có nồng độ cao, khi tiến hành đo trực tiếp trên thiết bị xác định kích thước Zetasizer ZS90 sẽ gây sai số lớn. Do vậy, cần pha loãng các mẫu VNT để đạt count rate phù hợp từ 200 – 400 pcs. Đồng thời, do kích thước VNT trong khoảng từ 10 – 200nm nên cần pha loãng các mẫu đo để đạt được nồng độ khoảng từ 0,1 – 1g/l [4].

Ngoài ra, bằng cách sử dụng phương pháp chụp hiển vi điện tử truyền qua mẫu vi nhũ tương không pha loãng cho thấy kích thước giọt

của VNT không pha loãng khoảng 10nm có thể tụ với nhau. Kết quả đo bằng máy phân tích kích thước tiểu phân Zetasizer nano ZS90 bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động cho KTTT trung bình khoảng 20nm. Phổ đồ phân bố KTTT của các mẫu VNT đều nằm trong khoảng hẹp. Sự khác biệt về KTTT của vi nhũ tương xác định bằng hai phương pháp khác nhau không nhiều, có thể nằm trong khoảng sai số của phép đo.

Chỉ số khúc xạ của các mẫu VNT nằm trong khoảng 1,415 – 1,427, lớn hơn chỉ số khúc xạ của nước và nhỏ hơn chỉ số khúc xạ của methyl salicylat, IPM và Tween 80. Trong các thành phần cấu tạo nên vi nhũ tương thì nước có chỉ số khúc xạ thấp nhất là 1,33, tiếp theo là chỉ số khúc xạ của transcutol P (1,42); sau đó lần lượt là IPM (1,43) và Tween 80 (1,47) và cuối cùng là MS có chỉ số khúc xạ cao nhất (1,53). Các mẫu vi nhũ tương có phần trăm dược chất tương đương nhau là 5%, khác nhau về tỉ lệ CDH và CDDH do đó cũng khác nhau về chỉ số khúc xạ. Cụ thể, công thức A2 có tỉ lệ CDH và CDDH là 50% thấp hơn hai công thức A1 và A1' (60%), có tỉ lệ nước đạt 35% cao hơn 25% ở mẫu A1 và A1'. Do đó chỉ số khúc xạ của mẫu A2 thấp nhất trong 3 mẫu vi nhũ tương. Công thức A1 và A1' mặc dù có tỉ lệ nước như nhau (25%), nhưng công thức A1 có tỉ lệ Tween 80 cao hơn công thức A1' và tỉ lệ Transcotol P thấp hơn. Chính vì vậy, mẫu vi nhũ tương A1 có chỉ số khúc xạ cao hơn mẫu A1'. Chỉ số khúc xạ của nhũ tương dầu/nước thường nhỏ hơn chỉ số khúc xạ của vi nhũ tương nước/dầu vì tỷ lệ nước trong VNT dầu/nước thường lớn hơn. Trong nghiên cứu này, 3 mẫu VNT đều là kiểu dầu/nước nhưng tỉ lệ nước và các thành phần trong nhũ tương khác nhau nên chỉ số khúc xạ cũng thay đổi. Với mẫu có tỉ lệ nước lớn hơn cả thì chỉ số khúc xạ thấp nhất.

Các mẫu VNT A1 và A1' cho phần trăm dược chất giải phóng cao hơn mẫu thuốc mỡ trong 6 giờ đầu, hay tốc độ giải phóng dược chất qua da chuột nhất của VNT trong 6h đầu cao hơn so với thuốc mỡ methyl salicylat. Tuy nhiên, từ 8h trở đi, lượng dược chất giải phóng từ các mẫu VNT thấp hơn mẫu thuốc mỡ. Điều này có thể giải thích do mẫu VNT có thể chất lỏng dễ bay hơi hơn thuốc mỡ có thể chất bán rắn. Vi nhũ tương A2 có phần trăm giải phóng dược chất ở thời điểm 6 h thấp hơn hai mẫu vi nhũ tương A1, A1' và mẫu thuốc mỡ. Điều này có thể giải thích do tỉ lệ chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt của mẫu vi nhũ tương A2 chỉ là 50%, thấp hơn tỉ lệ này ở hai mẫu A1 và A1' là 60%. Mặc dù ở hai mẫu vi nhũ tương A1 và A1' có tỉ lệ CDH: CDDH

là khác nhau nhưng khả năng giải phóng dược chất qua da chuột không khác nhau đáng kể. Điều này cho thấy cả hai chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt ngoài tác dụng giúp vi nhũ tương hình thành và ổn định[1] chúng còn có khả năng cải thiện tốc độ giải phóng dược chất qua da. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trước đó của Surajit Das và cộng sự (2020) [4] và Neslihan Üstündağ Ökür và cộng sự (2011) [5] đều cho thấy các công thức VNT cho tốc độ giải phóng dược chất qua màng in vitro hay qua da chuột nhanh hơn so với chế phẩm đối chiếu trên thị trường chứa dược chất tương ứng. Từ kết quả trên có thể sơ bộ thấy rằng VNT MS có tác dụng nhanh hơn trong giảm đau cấp (6h đầu) so với công thức thuốc mỡ chứa hàm lượng dược chất tương đương. Do đó vi nhũ tương MS có tiềm năng ứng dụng trong dạng thuốc dùng qua da ứng dụng giảm đau cấp.

## V. KẾT LUẬN

Vi nhũ tương methyl salicylat 5% có hình thức đồng nhất, trong suốt, không màu, kích thước tiểu phân khoảng 20nm, khoảng phân bố kích thước - PDI khoảng 0,2. Chỉ số khúc xạ của các mẫu vi nhũ tương methyl salicylat nằm trong khoảng 1,415 – 1,428. Phần trăm methyl salicylat giải phóng qua da từ vi nhũ tương A1 và A1' tăng nhanh trong 6h đầu và cao hơn 1,3 lần so với thuốc mỡ methyl salicylat. Như vậy VNT methyl salicylat là hệ mang thuốc qua da tiềm năng sử dụng trong giảm đau cấp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Hải Yến, Hoàng Thục Oanh, Vũ Thị Thu Giang (2020)**, "Nghiên cứu xây dựng công thức vi nhũ tương methyl salicylat", Tạp chí khoa học Y Dược, 36(1), 30-38.
2. **Attwood D**, Microemulsions as drug delivery systems. 1994, Marcel Dekker, New York.
3. **Bucholtz Anthony (1995)**, "Rayleigh-scattering calculations for the terrestrial atmosphere", Applied Optics, 34(15), pp. 2765-2773.
4. **Das Surajit, Lee Sie Huey, et al. (2020)**, "Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Pre-formulation and formulation studies", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 189, pp. 110823.
5. **Okur Neslihan Üstündağ, Apaydın Şebnem, et al. (2011)**, "Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations", International journal of pharmaceutics, 416(1), pp. 136-144.
6. **Yen Tran Thi Hai, Giang Tran Ngoc et al. (2020)**, "Niosomes loaded with diclofenac for transdermal administration: physico-chemical characterization, ex-vivo and in-vivo skin permeation studies". Journal of applied pharmaceutical science, 10(12), pp.053-061.