

DOI: 10.58490/ctump.2025i88.4006

XÂY DỰNG CÔNG THỨC BẢO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ PHÒNG THÍCH DƯỠNG CHẤT CỦA GEL-SMEDDS BÔI DA CHỨA VITAMIN E

Nguyễn Văn Liệt*, Nguyễn Vĩnh Trí, Lê Văn Liên, Nguyễn Minh Ý,
Thôi Văn Lộc, Trần Phương Thúy, Nguyễn Ngọc Nhã Thảo

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: nvliet.ctump@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/5/2025

Ngày phản biện: 12/6/2025

Ngày duyệt đăng: 25/6/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vitamin E có khả năng chống oxy hóa, đã được ứng dụng trong sản xuất dược mỹ phẩm cho chăm sóc da. Tuy nhiên, Vitamin E khó thấm sâu qua da khi được sử dụng ở các dạng bào chế thông thường (dầu, kem, lotion), do hệ số phân bố dầu nước (log P) khá lớn nên được chất bị tích lũy ở lớp sừng khó khuếch tán đến được các lớp sâu của da dẫn đến sinh khả dụng thấp. Các hệ thống phân phối thuốc giúp cải thiện sinh khả dụng thông qua cải thiện tính thấm như kỹ thuật tạo hệ phân phối thuốc tự vi nhũ hóa (SMEDDS) đã được nghiên cứu, từ việc tạo hạt vi nhũ tương có kích thước nanomet, đã làm thay đổi đặc tính thấm qua màng cho các dược chất mang. **Mục tiêu nghiên cứu:** Ứng dụng SMEDDS để cải thiện khả năng thấm qua da giúp tăng sinh khả dụng của Vitamin E trong chế phẩm gel-SMEDDS. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tạo gel vi nhũ tương từ kỹ thuật SMEDDS bằng dầu MCT, chất diện hoạt Tween 80 và đồng dung môi Transcutol. Gel được thử nghiệm invitro đánh giá khả năng khuếch tán qua màng trong thử nghiệm Franz Diffusion Cell. **Kết quả:** Gel – SMEDDS có độ nhớt đạt bằng với gel chứng, kích thước hạt 188,9 nm, PDI = 0,272; khả năng khuếch tán đạt tối đa 34,6% sau 240 phút tiếp xúc; có sự khác biệt khi sử dụng gel – SMEDDS và gel chứng. **Kết luận:** Ứng dụng SMEDDS để sản xuất gel bôi da mới cho sinh khả dụng tốt hơn so với gel bôi dạng thông thường.

Từ khóa: SMEDDS, Vitamin E, Gel bôi da.

ABSTRACT

FORMULATION DEVELOPMENT AND DRUG RELEASE EVALUATION OF A TOPICAL GEL-SMEDDS CONTAINING VITAMIN E

Nguyen Van Liet*, Nguyen Vinh Tri, Le Van Lien, Nguyen Minh Y,
Thoi Van Loc, Tran Phuong Thuy, Nguyen Ngoc Nha Thao

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Vitamin E, a potent antioxidant in dermo-cosmetics, faces limited skin penetration in conventional formulations due to its high log P, leading to stratum corneum accumulation and poor bioavailability. Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS), forming nanometer-sized droplets, show promise in enhancing drug permeability. **Objective:** To improve Vitamin E's transdermal permeability and bioavailability using a SMEDDS gel formulation. **Materials and methods:** A SMEDDS gel was developed with MCT oil, Tween 80, and Transcutol. Its in vitro membrane permeation was assessed using a Franz Diffusion Cell. **Results:** The gel-SMEDDS had comparable viscosity to the control, with a particle size of 188.9 nm (PDI = 0.272). It achieved a maximum diffusion of 34.6% after 240 minutes, significantly outperforming the control. **Conclusion:** The SMEDDS technique successfully produced a novel topical Vitamin E gel with improved bioavailability compared to conventional formulations.

Keywords: SMEDDS, Vitamin E, Topical Gel.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vitamin E là một hợp chất tan tốt trong dầu, có đặc tính chống oxy hóa mạnh, đã được ứng dụng trong các sản phẩm dược mỹ phẩm [1]. Mặc dù có ái lực với lipid và dễ dàng thấm qua lớp sừng của da, Vitamin E vẫn gặp phải những hạn chế đáng kể về sinh khả dụng khi được bào chế dưới dạng truyền thống như dầu, kem hoặc lotion. Hệ số phân bố dầu – nước của Vitamin E khá cao ($\log P = 12,2$) cho thấy hoạt chất này có tính kỵ nước mạnh, tính chất này khiến Vitamin E có xu hướng tích lũy tại lớp sừng và thấm rất ít vào lớp biểu bì và trung bì [2], là nơi có vị trí tác dụng chính của Vitamin E. Để tối ưu hóa sự phân phối Vitamin E qua da, các hệ thống vận chuyển thuốc tiên tiến đã được nghiên cứu và phát triển [3]. Trong số chúng, hệ tự vi tự nhũ hóa (Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems - SMEDDS) được biết như một hướng tiếp cận đầy tiềm năng. SMEDDS có khả năng tự hình thành các vi nhũ tương với kích thước hạt nhỏ (thường từ 20 – 200 nm) khi tiếp xúc với môi trường nước. Kích thước hạt nano này giúp tăng cường khả năng hòa tan của hoạt chất, đồng thời cải thiện đáng kể tính thấm qua màng sinh học, từ đó nâng cao sinh khả dụng của dược chất. Do đó, việc áp dụng kỹ thuật hệ phân phối thuốc vi tự nhũ để điều chế gel chứa vitamin E được đưa ra với mục tiêu xây dựng công thức bào chế và tăng khả năng khuếch tán qua da của vitamin E [4], [5], [6].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hóa chất: Vitamin E, dầu MCT (Caprylic/Capric Triglyceride Oil từ dầu cọ), dầu Stellier 810, dầu Castor, Tween 80, Etocas 35, Transcutol, PEG 400, PG, CMC; Natri benzoat, nước cất.

Thiết bị sử dụng: Máy Electrolab Diffusion cell apparatus, da tai heo, máy vortex, khuấy từ, cân phân tích.

2.1. Sàng lọc tá dược

Cân 1 g mỗi loại tá dược vào các ống nghiệm riêng biệt, thêm từ từ 10 mg Vitamin E vào mỗi ống nghiệm, đồng thời vortex liên tục trong 2 phút cho đến khi không thể hòa tan thêm. Xác định chất nào hòa tan tốt nhất để chọn làm thành phần công thức.

2.2. Xây dựng giản đồ pha

Smix gồm Tween 80 và Transcutol (kl/kl) theo các tỷ lệ 2:1, 3:1 phối với dầu MCT theo tỷ lệ 1:9, 2:8, ..., 9:1 rồi chuẩn độ với nước. Vẽ giản đồ pha ba pha MCT:Smix:Nước bằng phần mềm Chemix school, xác định vùng hình thành vi nhũ tương và vùng nhũ tương thô.

2.3. Chọn hệ tự vi nhũ hóa

Cân 1 gram các công thức (bảng 1) nằm trong vùng vi nhũ tương có tỷ lệ dầu MCT < 20% và Tween < 60% rồi pha loãng 100 lần bằng nước, chọn ra một công thức đạt tiêu chí cảm quan ở mục 2.6 để tiếp tục thử nghiệm tải dược chất [4].

Bảng 1. Công thức hệ tự vi nhũ hóa

CT	Dầu MCT (mg)	Tween 80 (mg)	Transcutol (mg)	Nước (mg)
1	100	450	150	300
2	100	487,5	162,5	250
3	100	525	175	200
4	100	600	200	100
5	150	525	175	150
6	200	525	175	100

2.4. Thử nghiệm tải dược chất và bào chế gel

Các công thức với tỷ lệ Vitamin E lần lượt là 4%, 5%, 6% để hòa tan vào hệ, rồi pha loãng 100 lần, chọn công thức tải dược chất nhiều nhất và trong suốt để hóa gel.

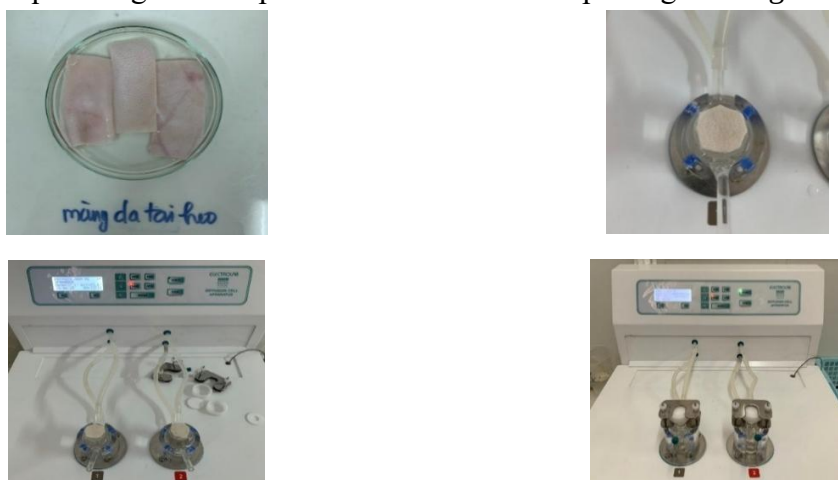
Sử dụng lượng 0,01%, 0,025%, 0,05% và 0,1% CMC hóa gel công thức. Chọn ra tỷ lệ tạo gel trong suốt và độ nhớt tương đương với sản phẩm gel thường.

Bảng 2. Thử nghiệm hóa gel

CT	α -tocopherol (mg)	Dầu MCT (mg)	Tween 80 (mg)	Transcutol (mg)	CMC (mg)	Nước vã (mg)
251	500	500	4875	1625	10	50000
252	500	500	4875	1625	25	50000
253	500	500	4875	1625	50	50000
254	500	500	4875	1625	100	50000

2.5. Thử nghiệm khả năng khuếch tán

Sử dụng mô hình thử nghiệm *in-vitro* dùng Franz Diffusion Cell (hình 1) đánh giá khả năng thấm qua màng của sản phẩm bào chế so với sản phẩm gel thông thường.



Hình 1. Thí nghiệm khuếch tán qua màng Franz cell.

Chuẩn bị: Da tai heo (giết mổ < 2h) làm màng khuếch tán, diện tích 1,767 cm², khoang nhận chứa 5 mL dung dịch đệm pH 7,4; hệ thống tuần hoàn bể điều nhiệt 37 ± 0,5°C, khoang nhận được khuấy liên tục ở tốc độ 350 vòng/phút [7], [8].

Mẫu thử: 50 mg gel-SMEDDS tương đương chứa 500 µg Vitamin E.

Mẫu chứng: 50 mg gel thường chứa 500 µg Vitamin E (ghi trên nhãn).

Công thức tính độ khuếch tán qua màng:

$$Q_n = VC_n + v \sum_{i=1}^{n-1} x C_i$$

V (cm³): thể tích dung dịch khoang nhận (5,00 mL); v (cm³): thể tích lấy mẫu (2,0 mL).

C_n (µg/cm³): nồng độ dung dịch nhận tại thời điểm t_n; C_i (µg/cm³): nồng độ dung dịch nhận tại thời điểm lấy mẫu t_i; n: lần lấy mẫu thứ n.

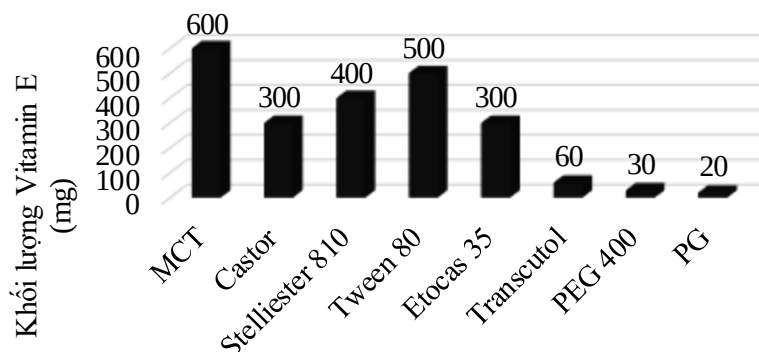
2.6. Thử nghiệm độ bền vi nhũ hóa tương

Ba tiêu chí sau: Cảm quan trong suốt sau chu kỳ shock nhiệt, đông – rã đông; Kích thước hạt trong khoảng 20 – 200 nm và PDI ≤ 0,3 [5], [6].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khả năng hòa tan

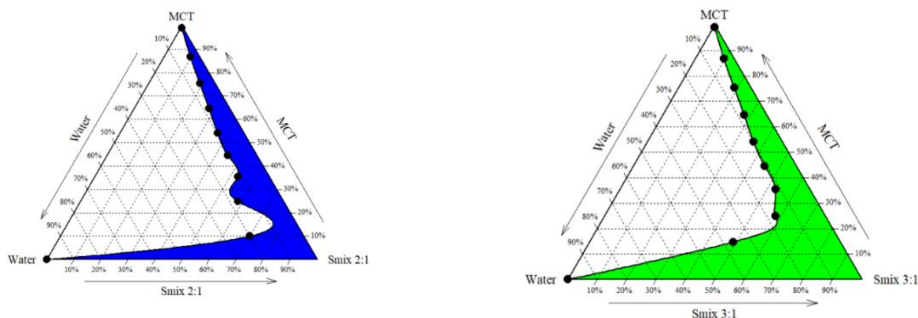
Dầu MCT, chất diện hoạt Tween 80, chất đồng diện hoạt Transcutol cho khả năng hòa tan nhiều Vitamin E nhất (biểu đồ 1); các tá dược này được chọn để thực hiện xây giàn đồ pha cho hệ SMEDDS.



Biểu đồ 1. Kết quả tính tan của Vitamin E trong tá dược.

3.2. Giản đồ pha

Ở tỷ lệ Smix 3:1 cho thấy vùng vi nhũ tương rộng hơn so với tỷ lệ 2:1 (Hình 2), gợi ý về khả năng nhũ hóa hiệu quả hơn. Tính phù hợp của tỷ lệ Smix trong việc hình thành hệ vi nhũ hóa được đánh giá gián tiếp thông qua các đặc tính của nhũ tương tạo thành, cụ thể là độ trong suốt và kích thước hạt đạt tiêu chuẩn.



Hình 2. Giản đồ pha của MCT:Smix:Nước.

3.3. Thử nghiệm bền vi nhũ tương

Kết quả công thức CT2, CT3 và CT4 đạt tất các yêu cầu cảm quan khi thực hiện các thử nghiệm độ bền vi nhũ tương.

Bảng 3. Kết quả thử nghiệm độ bền vi nhũ tương

CT	Dầu MCT (mg)	Tween 80 (mg)	Transcutol (mg)	Nước (mg)	Cảm quan		
					Shock nhiệt	Đông – rã đông	Bảo quản 24h
1	100	450	150	300	Đạt	Không	Đạt
2	100	487,5	162,5	250	Đạt	Đạt	Đạt

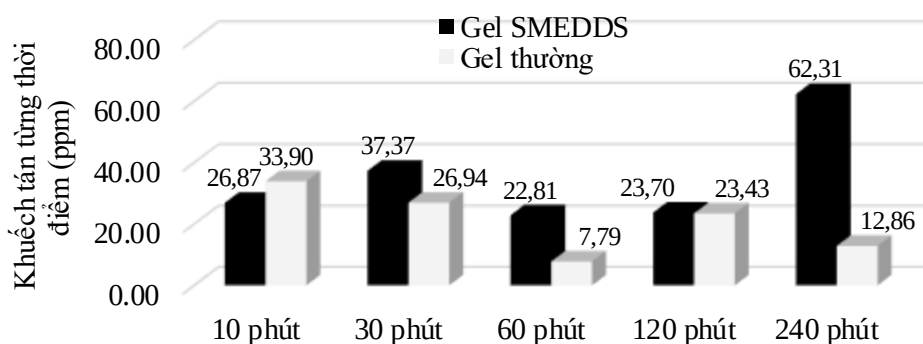
CT	Dầu MCT (mg)	Tween 80 (mg)	Transcutol (mg)	Nước (mg)	Cảm quan		
					Shock nhiệt	Đồng – ră đồng	Bảo quản 24h
3	100	525	175	200	Đạt	Đạt	Đạt
4	100	600	200	100	Đạt	Đạt	Đạt
5	150	525	175	150	Không	Không	Đạt
6	200	525	175	100	Không	Không	Đạt

3.4. Thử nghiệm tải dược chất và bào chế gel

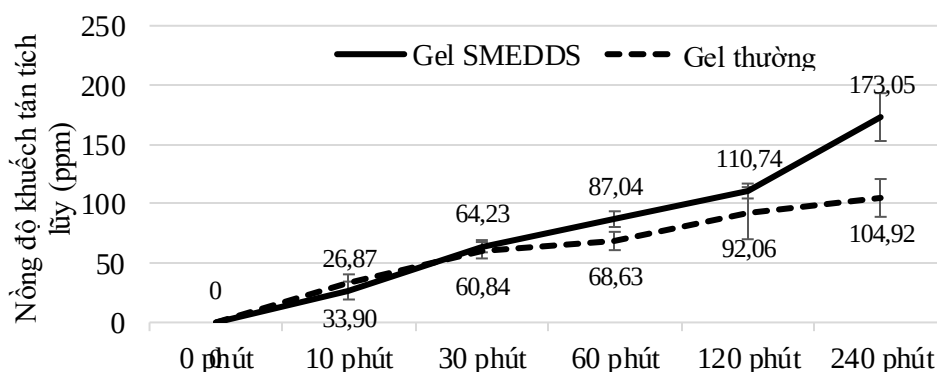
Công thức CT24 và CT25 trong suốt sau các thử nghiệm độ bền nhưng lượng dược chất tải được trong công thức CT24 thấp hơn CT25, nên công thức CT25 chứa 5% Vitamin E (kl/kl) được chọn để làm Gel – SMEDDS [5]. Công thức CT252 có tỷ lệ 0,025% CMC tạo gel có độ nhớt 9500 cP gần bằng với độ nhớt của gel chứng (9800cP). Khi thử tiêu chí cảm quan, kích thước hạt 188,9 nm và PDI = 0,272 đều đạt yêu cầu.

3.5. Thử nghiệm khả năng khuếch tán

Nồng độ Vitamin E khuếch tán theo thời gian giữa gel-SMEDDS và gel đối chứng (biểu đồ 1); trong 10 phút đầu, tốc độ thấm qua da của gel-SMEDDS thấp hơn so với gel đối chứng. Tuy nhiên, từ thời điểm sau, tốc độ nồng độ khuếch tán của Vitamin E trong gel-SMEDDS luôn duy trì ở mức cao hơn so với gel đối chứng, tại thời điểm 240 phút, sự khác biệt lớn nhất, với nồng độ Vitamin E từ gel-SMEDDS cao gấp xấp xỉ 4,85 lần (62,31 ppm so với 12,86 ppm) so với gel đối chứng.



Biểu đồ 2. Nồng độ khuếch tán tại từng thời điểm (ppm).



Biểu đồ 3. Nồng độ khuếch tán tích lũy.

Biểu đồ 3 biểu thị đường cong nồng độ khuếch tán tích lũy của Vitamin E theo thời gian đối với cả mẫu thử (gel-SMEDDS) và mẫu chứng (gel thông thường). Phân tích cho thấy nồng độ khuếch tán tích lũy tăng tuyến tính theo thời gian ở cả hai công thức. Tuy nhiên, gel thử nghiệm có tốc độ khuếch tán ban đầu cao hơn và tổng lượng Vitamin E thẩm qua mô hình da trong 240 phút cao hơn gel đối chứng (173 ppm so với 105 ppm).

IV. BÀN LUẬN

Dược chất Vitamin E có độ tan tốt trong nhiều loại dầu, việc lựa chọn dạng bào chế hệ tự vi nhũ hóa là phù hợp. Dầu MCT là loại dầu có độ dài mạch cacbon trung bình được chiết từ dầu cọ, loại dầu này đáp ứng nhiều tính chất phù hợp cho da như khả năng dưỡng ẩm, không gây nhờn và không gây kích ứng, đồng thời trong thử nghiệm độ tan bằng phương pháp lắc đã thể hiện khả năng hòa tan tốt dược chất.

Trên giản đồ pha, tỷ lệ Tween 80 và Transcutol là 3:1 tạo ra vùng vi nhũ tương rộng hơn so với tỷ lệ 2:1 (Hình 1). Giá trị HLB tổng hợp của Smix 3:1 gần bằng với giá trị rHLB của dầu MCT [9]. Điều kiện để hình thành nhũ tương là chỉ số HLB và rHLB tương đương nhau, đồng thời yêu cầu cần thiết để tạo ra công thức có kích thước hạt thuộc nhóm III theo phân loại công thức trên nền dầu (LFCS) [6].

Khi thử nghiệm tiêu chí cảm quan, các công thức đều đạt yêu cầu sau bảo quản 24h, nhưng ở các chỉ tiêu còn lại chỉ có công thức CT2, CT3 và CT4 còn trong suốt, ở các công thức có tỷ lệ chất diện hoạt và dầu nhỏ hơn 4,5 lần thường không bền khi thay đổi nhiệt độ bảo quản, có thể do ở nhiệt khắc nghiệt sự chuyển động nhiệt của các hạt tiểu phân đã là phá vỡ cân bằng nhiệt động học của hệ phân tán, bề mặt phân cách giữa các giọt vi nhũ bị phá vỡ dẫn đến tách lớp, nổi bông trong nhũ tương. Công thức CT2 có tỷ lệ chất diện hoạt ít nhất trong các công thức đã vượt qua các thử nghiệm cảm quan, lượng chất diện hoạt ít giúp hạn chế gây kích ứng da, hiện tượng tạo bọt, nên sẽ được lựa chọn để thử nghiệm tải dược chất.

Khi thử nghiệm khả năng tải dược chất vào hệ CT2, chúng tôi nhận thấy một sự khác biệt so với dự kiến ban đầu. Mặc dù dầu MCT có khả năng hòa tan tới 60% lượng Vitamin E, nhưng tỷ lệ này chỉ là 50% khi làm công thức. Vì có sự hiện diện của nhiều tá dược khác dẫn đến hiện tượng cạnh tranh dung môi hòa tan, làm giảm khả năng tải của Vitamin E trong toàn bộ hệ SMEDDS. Kết quả, lượng Vitamin E thực tế có thể tải được trong tổng công thức CT2 chỉ đạt 5%. Nếu một lượng quá nhiều dược chất tan trong chất diện hoạt, micell sẽ rất kém bền khi pha quá loãng.

Cuối cùng, quá trình tạo gel cho vi nhũ tương với tỷ lệ tá dược phù hợp để đạt được độ nhớt tương đương với gel chứng đã được thực hiện nhằm loại bỏ yếu tố độ nhớt gây nhiễu trong việc so sánh khả năng khuếch tán dược chất giữa các công thức, từ đó đảm bảo kết quả so sánh khách quan và chính xác hơn.

Phân tích động học khuếch tán *in vitro* cho thấy: Trong giai đoạn đầu (0 - 10 phút), tốc độ khuếch tán và nồng độ tích lũy Vitamin E trong gel-SMEDDS thấp hơn gel đối chứng. Điều này có thể được giải thích bằng cơ chế phân bố ban đầu của dược chất vào lớp sừng. Do Vitamin E là một hợp chất ưa dầu, khả năng hòa tan trực tiếp vào lớp sừng của gel thường làm cho tốc độ và mức độ khuếch tán mạnh hơn. Tuy nhiên, trong giai đoạn sau (10 – 240 phút), xu hướng này đảo ngược. Nồng độ khuếch tán từ gel đối chứng chậm lại, có thể là do phần lớn Vitamin E đã bị giữ lại trong lớp sừng và cản trở sự khuếch tán tiếp tục. Ngược lại, gel-SMEDDS chứa những hạt vi nhũ tương sẽ tương tác tốt hơn với môi trường phức tạp của da, thúc đẩy khuếch tán vào sâu hơn. Sự khác biệt khả năng khuếch tán giữa gel-SMEDDS và gel đối chứng đạt ý nghĩa thống kê tại thời điểm 60 phút và 240 phút ($p <$

0,05). Kết quả này cung cấp bằng chứng hệ thống phân tán SMEDDS có khả năng cải thiện đáng kể sự phóng thích của Vitamin E vào sâu trong da so với dạng gel thông thường có cùng điều kiện thử nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật tạo hệ tự vi nhũ hóa (SMEDDS) kết hợp với quá trình hóa gel vi nhũ tương một tiếp cận đầy tiềm năng trong công nghệ sản xuất dược mỹ phẩm chăm sóc da, hướng đến việc tối ưu hóa hiệu quả sử dụng. Nghiên cứu về Gel-SMEDDS chứa Vitamin E với kích thước hạt trung bình 188,9 nm và PDI = 0,272; được hóa gel bằng cellulose natri carboxymethyl (CMC), đã chứng minh khả năng khuếch tán 34,6% được chất qua màng da tai heo, cho thấy hiệu quả sinh khả dụng cao hơn so với gel thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eliza Wargala. Health effects of dyes, minerals, and vitamins used in cosmetics. *Women*. 2021. 1(4), 223–237, <http://doi.org/10.3390/women1040020>.
2. Xiaoyuan Wang, Peter J. Quinn. Vitamin E and its function in membranes. *Progress in lipid research*. 1999. 38(4), 309–336, doi: 10.1016/S0163-7827(99)00008-9.
3. Iw Sayad. Simplistic spectroscopic method for determination of α -Tocopheryl acetate in bulk and formulated microemulsion. *Int. J. Pharmaceut. Res. & Allied Sci.* 2013. 2, 64–67. <https://ijpras.com/storage/models/article/IHP9Jc2n2a95FHHWSHVRZW13pGV3fwYSpuwMOgiJ26GCNASZ6vjyUVgzyHFW/simplistic-spectroscopic-method-for-determination-of-alpha-tocopherylacetate-in-bulk-and-formulated-mi.pdf>.
4. Shambhu Dokania, Amita K Joshi. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)–challenges and road ahead. *Drug delivery*. 2015. 22(6), 675–690, doi: 10.3109/10717544.2014.896058.
5. Deepak Kaushik. Recent developments in self-microemulsifying drug delivery system: an overview. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*. 2019. 13(02), doi: 10.22377/ajp.v13i02.3101.
6. Ankith Kumar Pandey. Recent developments in self emulsifying drug delivery system. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2022. 75(2), 145–152, doi: 10.47583/ijpsr.2022.v75i02.023.
7. Łubkowska B, Hus M, Grobelna B, Maćkiewicz Z. Permeability testing of the vitamins A + E complex contained in emulsions using a Franz diffusion cell. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*. 2017. 1(64), 25–33, http://www.ujdvc.com.ua/en/arhiv_nomeriv.php?j=3.
8. Simon, Alice, Amaro, Maria Inês, Healy, *et al.* Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation 2. *International journal of pharmaceutics*. 2016. 512(1), 234–241, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.08.052.
9. Researchgate. Required HLB for Oil/Lipid. 2025. http://www.researchgate.net/Required_HLB.pdf.