

Nghiên cứu điều chế hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương (smedds) chứa atorvastatin

Nguyễn Thị Thùy Trang¹, Huỳnh Trúc Thanh Ngọc², Võ Phùng Nguyên²

¹Khoa Dược – Đại học Nguyễn Tất Thành

²Khoa Dược – Đại học Y Dược TP HCM

ntttrang@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Mở đầu: Atorvastatin (ATV) là nhóm thuốc đầu tay trong điều trị tăng lipid huyết. Tuy nhiên, tính chất kém tan trong nước của ATV ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Có nhiều phương pháp được thực hiện nhằm cải thiện độ tan của ATV. Trong đó, hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương (SMEDDS) là dạng bào chế có nhiều ưu điểm trong việc làm tăng độ tan, ổn định và phương pháp điều chế đơn giản được lựa chọn trong nghiên cứu này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng: ATV nguyên liệu (Ấn Độ) do công ty CP Dược Hậu Giang cung cấp. Phương pháp nghiên cứu: bào chế các công thức SMEDDS chứa ATV, khảo sát các chỉ tiêu của hệ SMEDDS về độ bền và độ ổn định trong các môi trường

Kết quả: CT3 (capryol 90 – 20%; Acrysol K-140 – 30%; transcutool HP – 50%) là công thức SMEDDS đáp ứng các thử nghiệm về độ bền trong các môi trường. Khả năng tải ATV của CT3 là 7,5% và ổn định trong 30 ngày bào chế.

Kết luận: CT3 là công thức có tiềm năng trong các công thức nghiên cứu hệ SMEDDS chứa ATV

Nhận 28.02.2019

Được duyệt 30.07.2019

Công bố 20.09.2019

Từ khóa

Atorvastatin, SMEDDS, capryol 90, transcutool HP

© 2019 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), bệnh tim mạch hiện đang là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người trên toàn thế giới. Atorvastatin thuộc nhóm ức chế HMG CoA reductase được xem là nhóm thuốc đầu tay trong điều trị rối loạn lipid huyết bởi nhiều ưu điểm trong phòng ngừa đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, tính chất kém tan trong nước của atorvastatin làm ảnh hưởng không nhỏ đến sinh khả dụng đường uống của thuốc.

Một số biện pháp được các nhà bào chế sử dụng để cải thiện độ tan của atorvastatin như kỹ thuật tạo phức bao với cyclodextrin, tạo hệ phân tán rắn, hệ tự nhũ[1-3,5-7,9]. Trong đó, hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương (SMEDDS) có nhiều ưu điểm như trong việc tăng khả năng hấp thu của hoạt chất, ổn định về mặt nhiệt động học, phương pháp bào chế không phức tạp hiện đang được quan tâm nghiên cứu.

2 Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Atorvastatin calci nguyên liệu: do Xí nghiệp Dược Hậu Giang cung cấp

Các tá dược: Capryol 90 (Gattefosse - Pháp), Transcutol HP (Gattefosse - Pháp), Acrysol K-140 (Corel Pharma Chem - Ấn Độ), Acrysol EL (Corel Pharma Chem - Ấn Độ)

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Khảo sát các công thức SMEDDS có tiềm năng

Cân các thành phần trong từng công thức tương ứng với 100g hệ SMEDDS cho vào từng lọ thủy tinh, đem vortex đến đồng nhất, để yên trong 24 giờ.

Đánh giá bằng phương pháp pha loãng.

Các công thức đạt độ pha loãng (hệ SMEDDS tiềm năng) sẽ được chọn để thử khả năng tải hoạt chất.

2.2.2 Khảo sát khả năng tải dược chất trên các SMEDDS tiềm năng

Cân chính xác 0,5g từng công thức hệ tá dược tiềm năng cho vào eppendorf. Cho vào eppendorf 1 lượng atorvastatin tương ứng theo từng tỉ lệ 7,5%, 10%. Đem vortex, siêu âm cho tan hết. Li tâm 10.000rpm để loại các hệ công thức chứa atorvastatin bị tủa. Để yên 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau đó đánh giá bằng cảm quan: Pha loãng 100 lần với nước cất, hệ phải trong suốt hoặc trong mờ.

2.2.3 Khảo sát, đánh giá SMEDDS chứa atorvastatin

Khảo sát độ bền của các công thức được chọn trong các môi trường:

Pha loãng các công thức bằng môi trường đệm ở pH 1,2; 4,5; 6,8. Quan sát trong 1, 2, 4, 8 giờ.

Đánh giá các hệ vi nhũ tương hình thành. Hệ phải không bị tủa hoặc bị đục.

Chọn các hệ đạt yêu cầu.

Xác định độ bền của vi nhũ tương hình thành:

Tiến hành pha loãng công thức 100 lần với nước cất. Sau đó tiến hành các thử nghiệm:

- Li tâm: đem li tâm 10.000rpm trong 10 phút.

- Đông - rã đông: thực hiện chu trình đông - rã đông với 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 4 giờ.

- Nóng lạnh: bảo quản mẫu ở 0°C và 45°C, mỗi chu kỳ 4 giờ.

Hệ đạt yêu cầu khi không xảy ra kết tủa, kết bông hay tách lớp.

Đo phân bố kích thước hạt và thế zeta của hệ vi nhũ tương tạo thành.

Hệ đạt yêu cầu khi cho dải phân bố kích thước hạt trong khoảng 10 – 150nm.

3 Kết quả - bàn luận

3.1 Khảo sát công thức có tiềm năng

Bảng 1 Tỷ lệ các thành phần của các mẫu khảo sát và kết quả pha loãng

CT	Capryol 90 (%)	Acrysol K-140 (%)	Acrysol EL (%)	Transcutol HP (%)	PEG 400 (%)	Pha loãng nước cất
CT1	20	40	-	40	-	Trong
CT2	20	20	-	60	-	Trong
CT3	20	30	-	50	-	Trong
CT4	20	-	40	40	-	Trong mờ
CT5	15	-	42,5	-	42,5	Trong mờ

Sau khi phối hợp các tá dược với nhau theo các tỉ lệ tương ứng với mỗi công thức đều tạo thành một dung dịch đồng nhất. Sau 24 giờ, các công thức vẫn đồng nhất, không tách lớp.

Khi pha loãng 100 lần với nước cất:

Các công thức khảo sát đều đạt yêu cầu về độ trong nên được chọn để thực hiện thử nghiệm tải atorvastatin

3.2 Kết quả khảo sát khả năng tải dược chất trên các SMEDDS tiềm năng

Bảng 2 Kết quả khả năng tải mẫu

CT	SMEDD Atorvastatin 7,5%	SMEDD Atorvastatin 10%
CT1	Không tan	Không tan
CT2	Tan-trong	Không tan

CT3	Tan-trong	Không tan
CT4	Tan-trong	Không tan
CT5	Tan-trong, tạo gel sau 24 giờ	Tan, tạo gel sau 1 giờ

Ghi chú:

Hệ đạt phép thử khả năng tải hoạt chất chỉ khi được đánh giá là tan – trong, không tạo gel.

Qua khảo sát tỉ lệ tải atorvastatin vào hệ tá dược, ta thấy rằng hệ vẫn có khả năng tải tới 10% atorvastatin. Tuy nhiên, với nồng độ atorvastatin quá cao như vậy làm cho vi nhũ tương tạo ra không ổn định. Còn ở nồng độ atorvastatin 7,5% thì các công thức CT 2, 3, 4 cho kết quả đạt.

Như vậy, ta lựa chọn các hệ CT 2, 3, 4 với khả năng tải atorvastatin 7,5% để thực hiện các đánh giá tiếp theo.

3.3 Kết quả khảo sát, đánh giá SMEDDS chứa atorvastatin

Bảng 3 Độ bền của các công thức trong môi trường nước cất và pH 1,2

CT	Nước cất (pha loãng 100 lần)				pH 1,2 (pha loãng 100 lần)			
	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ
CT2	Trong	Trong	Có kết	Có kết	Đục	Đục	Đục	Đục
CT3	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong
CT4	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong mờ	Trong mờ	Đục	Đục

Bảng 4 Độ bền của các công thức trong môi trường pH 4,5 và 6,8

CT	pH 4,5 (pha loãng 100 lần)				pH 6,8 (pha loãng 100 lần)			
	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ
CT2	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong



CT3	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong	Trong
CT4	Trong mờ AX	Trong mờ AX	Trong mờ AX	Trong mờ AX	Trong	Trong	Trong	Trong

AX: có ánh xanh

CT2 cho kết quả kém bền nhất trong 3 công thức khảo sát. Trong môi trường nước cất, dung dịch có hiện tượng kết bông nhẹ, lắng xuống đáy sau 4 giờ pha loãng. Trong môi trường khắc nghiệt pH 1,2 hệ nhanh chóng bị đục ngay khi pha loãng và các thời điểm khảo sát sau đó.

CT3 cho kết quả trong ở tất cả các thời điểm khảo sát và tất cả 4 môi trường thử nghiệm nước cất, pH 1,2; 4,5; 6,8

CT4 cho kết quả trong ở tất cả các thời điểm khảo sát trong môi trường nước cất và pH 6,8. Ở môi trường pH 4,5 xuất hiện hiện tượng trong mờ có ánh xanh. Ở môi trường pH 1,2 hệ có hiện tượng kết bông, đục sau 4 giờ pha loãng.

Vậy, công thức CT3 bền trong thử nghiệm pH Thử nghiệm sốc nhiệt và li tâm:

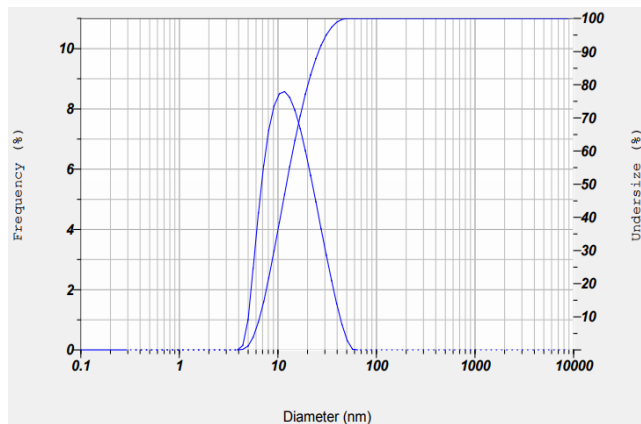
Bảng 5 Độ bền của các công thức trong môi trường thử nghiệm sốc nhiệt và li tâm

CT	Hệ SMEDDS			Hệ vi nhũ tương tạo thành		
	Nóng – lạnh	Đông - rã	Li tâm	Nóng – lạnh	Đông - rã	Li tâm
CT2	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt	Không đạt	Đạt
CT3	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
CT4	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt	Không đạt	Đạt

Các công thức CT 2, 3, 4 khi chứa tải atorvastatin đều bền trong các môi trường thử nghiệm sốc nhiệt là li tâm. Tuy nhiên, khi đã tải atorvastatin 7,5% vào các hệ thì các hệ có sự khác biệt nhau. Cụ thể là hệ SMEDDS chứa atorvastatin ở CT2 và CT4 bị kết bông trong thử nghiệm nóng – lạnh, đông – rã đông và lắng tủa khi li tâm. Trong khi CT3 vẫn đạt độ trong ở cả 03 thí nghiệm.

3.4 Kết quả khảo sát kích thước hạt

Sự phân bố kích cỡ giọt dầu của công thức CT3 sau khi pha loãng bằng nước cất được thể hiện trong Hình 1.

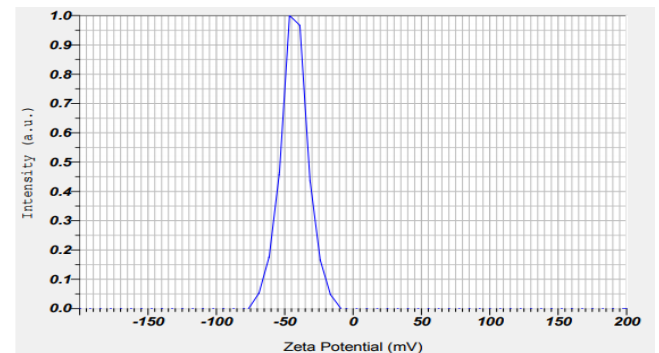


Hình 1 Kết quả khảo sát phân bố kích thước hạt

Kết quả khảo sát kích thước hạt cho thấy hệ SMEDDS chứa ATV bào chế được có kích thước giọt trung bình là 14,5 nm, thành phần hạt chiếm tỉ lệ cao nhất có kích thước khoảng 11 nm. Kết quả này đáp ứng yêu cầu kích thước hạt của hệ SMEDDS. Ngoài ra, chỉ số đa phân tán là 0,21 chứng tỏ hệ có tính đồng nhất.

Kết quả đo thể zeta:

Kết quả đo thể zeta của công thức CT3 sau khi pha loãng được thể hiện trong hình 2.

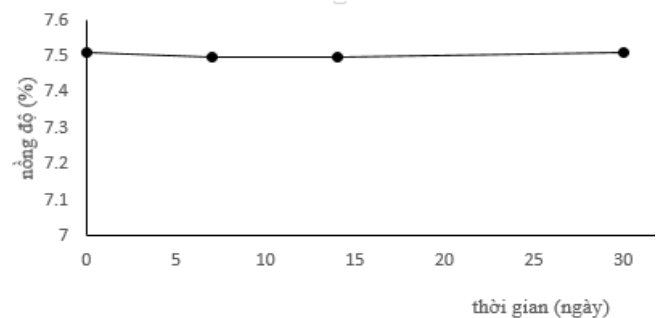


Hình 2 Kết quả đo thể zeta khi pha loãng hệ SMEDDS bằng NaCl

Thể zeta của hệ khoảng - 42,9mV chứng tỏ hệ bền vững trong môi trường.

Bàn luận chung: Từ các kết quả trên, công thức đạt được xác định là CT3. So sánh với các công trình đã công bố gần đây về vi nhũ tương chứa atorvastatin cho thấy hệ cho kích thước giọt đạt hệ SMEDDS, tương đồng với công bố trong nước của Hà Thanh Tú và công sự (2016)[4], nhỏ hơn kích thước hạt của các công thức trong các nghiên cứu của Fariba Khan (2012)[8], Nanda Kisshore (2015)[10].

Độ ổn định:



Hình 3 Nồng độ % của ATV trong SMEDDS sau 30 ngày bảo chế

Kết quả nồng độ của atorvastatin ở các thời điểm 7 ngày, 14 ngày, 30 ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa. Vậy hệ SMEDD chứa atorvastatin ổn định sau 30 ngày bảo chế.

4 Kết luận

CT3 (capryol 90 – 20%; Acrysol K-140 – 30%; transcutool HP – 50%) là công thức SMEDDS đáp ứng các thử nghiệm về độ bền trong các môi trường. Khả năng tải ATV của CT3 là 7,5% và ổn định trong 30 ngày bảo chế. Đây là công thức tiềm năng cho các thử nghiệm tiếp theo của SMEDDS chứa ATV

Tài liệu tham khảo

1. Ahjel, S.W. and D. Lupuleasa (2009), “Enhancement of solubility and dissolution rate of different forms of atorvastatin calcium in direct compression tablet formulas” *Farmacia*, 57(3): p. 290-300.
2. Chouksey, R., et al., (2011), “ Development and bioavailability studies of atorvastatin nanoemulsion”. *International journal of pharmacy & life sciences*, 2(8), p 982 - 988
3. Furquan Nazimuddin Khancorresponding author and Mohamed Hassan G. Dehghan, (2011). “Enhanced Bioavailability of Atorvastatin Calcium from Stabilized Gastric Resident Formulation”. *AAPS PharmSciTech*. 12(4), P. 1077–1086
4. Hà Thanh Tú, Nguyễn Thiện Hải (2016), "Nghiên cứu điều chế hệ vi tự nhũ chứa atorvastatin". *Tạp chí Y học TP.HCM*, tr 261-269
5. Hoàng Ngọc Hùng, Nguyễn Đăng Hòa, Nguyễn Thị Bình (2007), "Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén atorvastatin 10mg". *Tạp chí Dược học*, 379, tr. 33-36.
6. Hyma, P., L. Reddy, and D. Neelima, (2016), “Formulation and Evaluation of a Self Microemulsifying Drug Delivery System of Atorvastatin Calcium Trihydrate”. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9(7): p. 789-793.
7. Kadu, P.J., et al., (2011), “Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)”. *Pharmaceutical Development and Technology*, 16(1): p. 65-74.
8. Khan, F., et al., (2012), “Systematic development of self-emulsifying drug delivery systems of atorvastatin with improved bioavailability potential”, *Scientia pharmaceutica*, 80(4): p. 1027-1044.
9. Khan, F.N. and M.H.G. Dehghan, (2011), “Enhanced bioavailability and dissolution of atorvastatin calcium from floating microcapsules using minimum additives”. *Scientia pharmaceutica*, 80(1): p. 215-228.
10. Nanda Kishore, R., et al. (2015), "Solid self microemulsification of Atorvastatin using hydrophilic carriers: a design". *Drug development and industrial pharmacy*. 41(7): p. 1213-1222.

Study on preparation of self micro-emulsion system (smedds) containing atorvastatin

Nguyen Thi Thuy Trang¹, Huynh Trcc Thanh Ngoc², Vo Phung Nguyen²

¹ Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University

² Faculty of Pharmacy – University of medicine and pharmacy at HCMC
ntttrang@ntt.edu.vn

Abstract: Atorvastatin (ATV) is the first group of medicines to treat hyperlipidemia. However, ATV’s low solubility in water reduced bioavailability. There are many methods to improve ATV’s solubility. In particular, Self – microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), having many advantages in increasing solubility, stability and simple modulation methods, is selected in this study. Materials and methods: Materials: Raw ATV is imported from India by Hau Giang Pharmaceutical Joint Stock Company. Methods: Preparation of SMEDDS formulas with ATV, survey of SMEDDS criteria for durability and stability in different environments. Results: CT3 (capryol 90 - 20%; acrysol K-140 - 30%; transcutool HP - 50%) is the formula for endurance tests in those environments. The ATV's loading capacity of SMEDDS is 7.5% and it is stable for 30 days.

Conclusion: CT3 is a potent formula in research formulas of SMEDDS containing ATV.

Keywords Atorvastatin, SMEDDS, capryol, transcutool HP

