

TĂNG TỐC ĐỘ HÒA TAN CỦA MỘT THUỐC ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP BẰNG HỆ PHÂN TÁN RẮN

*Trần Hà Liên Phương, Trần Trương Đình Thảo, Lê Đỗ Thái Ngân,
Đặng Ngân Triệu Yên, Lý Thanh Thảo, Phạm Thị Thuỳ Dương, Võ Văn Tới
Đại học Quốc tế - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh*

Tóm tắt

Mục tiêu: Làm tăng tốc độ hòa tan của thuốc khó tan isradipine (IS) bằng hệ phân tán rắn với polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) và nghiên cứu giải thích cơ chế làm tăng tốc độ hòa tan của hệ phân tán rắn được bào chế. **Phương pháp nghiên cứu:** Hệ phân tán rắn được bào chế bằng phương pháp nóng chảy. Tốc độ giải phóng của hoạt chất được khảo sát trong môi trường thử pH 6,8. Phương pháp nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction) và phổ hồng ngoại (FTIR) được dùng để phân tích cấu trúc tinh thể của thuốc cũng như xác định sự tương tác của thuốc với polymer trong hệ phân tán rắn. **Kết quả:** Tốc độ giải phóng IS từ hệ phân tán rắn gia tăng đáng kể khi so sánh với tốc độ giải phóng của IS chưa được bào chế. Hệ phân tán rắn đã làm giảm cấu trúc tinh thể của IS. Phổ hồng ngoại cho thấy có sự tương tác giữa thuốc và polyme trong hệ phân tán rắn. **Kết luận:** PEG 6000 đã được sử dụng thành công trong việc tăng tốc độ hòa tan của thuốc khó tan IS bằng hệ phân tán rắn, đồng thời cơ chế làm tăng tốc độ giải phóng hoạt chất cũng được giải thích.

Từ khóa: thuốc khó tan trong nước, tốc độ hòa tan, hệ phân tán rắn.

Abstract

DISSOLUTION ENHANCEMENT OF AN ANTIHYPERTENSIVE AGENT BY SOLID DISPERSION

*Tran Ha Lien Phuong, Tran Truong Dinh Thao, Le Do Thai Ngan, Dang Ngan Trieu Yen,
Ly Thanh Thao, Pham Thi Thuy Duong, Vo Van Toi
International University – Vietnam National Universities, Ho Chi Minh City*

Purposes: To evaluate dissolution enhancement of IS, a poorly water-soluble drug, by PEG 6000-based solid dispersion and investigate mechanism of dissolution enhancement from the solid dispersion.

Methods: Solid dispersion was prepared by melting method. Dissolution test was performed at pH 6.8. Powder X-ray diffraction (PXRD) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) were used to investigate the drug crystallinity as well as the interaction between drug and polymer. **Results:** Dissolution rate of IS from the solid dispersion was significantly increased at pH 6.8 as compared to the pure drug. Drug crystallinity was reduced. FTIR showed the interaction between polymer and IS in the solid dispersion. **Conclusions:** PEG 6000 was successfully used to increase the dissolution of IS. Moreover, mechanism of the dissolution enhancement was fully explained in the study.

Key words: poorly water-soluble drug, dissolution, solid dispersion.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ phân tán rắn (HPTR) là một trong những phương pháp phổ biến gần đây được dùng để tăng tốc độ hòa tan của các thuốc khó tan. Thông thường, HPTR được bào chế bằng các chất mang thân nước. Một trong số các chất mang thân nước

thường được sử dụng là polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) vì có thể tăng được độ ổn định, độ tan và tốc độ hòa tan [1, 2].

IS là thuốc hạ huyết áp loại chẹn kênh calci [3]. Tuy nhiên đây là một hoạt chất rất khó tan trong nước (nhỏ hơn 10 µg/ml) [4]. Ngoài ra, sau khi

- Địa chỉ liên hệ: Trần Hà Liên Phương, email: thlphuong1601@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.5.3

- Ngày nhận bài: 13/7/2013 * Ngày đồng ý đăng: 23/10/2013 * Ngày xuất bản: 30/10/2013

90-95% thuốc được hấp thu, thuốc được chuyển hóa ở gan, do đó sinh khả dụng thấp vào khoảng 15 - 24 % [5, 6]. Trong nghiên cứu này HPTR của IS với PEG 6000 được bào chế bằng phương pháp nóng chảy nhằm làm tăng tốc độ hòa tan của IS, qua đó làm tăng sinh khả dụng, hiệu quả điều trị của thuốc này. Cơ chế giải phóng hoạt chất của HPTR này cũng được nghiên cứu giải thích.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu: Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) được mua từ công ty Sino-Japan Chemical Co., Ltd. (Đài Loan). KH_2PO_4 và NaOH được mua từ Xilong Group (Trung Quốc). Methanol và acetonitrile dùng cho HPLC được mua từ công ty Fisher Scientific (Mỹ).

2.2. Phương pháp

2.2.1 Điều kiện sắc ký lỏng hiệu năng cao

Nồng độ thuốc IS được xác định bằng phương pháp hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao dựa trên một nghiên cứu trước đó [7]. Hệ thống sắc ký Dionex (Mỹ) với cột phân tích Luna 5 μ C18 (150x4,6 mm) được sử dụng trong nghiên cứu này. Pha động là hỗn hợp methanol, nước cất và acetonitrile với tỉ lệ 7:3:5. Đầu dò UV được thiết lập ở bước sóng 325 nm. Tốc độ dòng được điều chỉnh với tốc độ 1ml/phút. Toàn bộ dung môi được được lọc qua màng lọc 0,45 μM và loại bột khí trước khi sử dụng. Trong mỗi đợt bơm mẫu, 20 μL mẫu cần phân tích được tiêm vào hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao.

2.2.2 Phương pháp thử tốc độ giải phóng hoạt chất

Một lượng bột hệ phân tán rắn tương đương với 5 mg IS cho vào môi trường thử tốc độ hòa tan. Máy thử độ hòa tan DT-70 (Pharmatest, Đức) được dùng để xác định tốc độ phóng thích của hoạt chất trong 900 ml môi trường pH 6,8 tại 37 °C dùng cánh khuấy ở tốc độ quay 50 vòng/phút. Tại các thời điểm 10, 20, 30, 60, 90 và 120 phút, 1 ml mẫu được rút ra và thay thế bằng một lượng dung dịch môi trường tương ứng. Mẫu rút ra được pha loãng và xác định tốc độ phóng thích của hoạt chất bằng phương pháp sắc ký lỏng HPLC được nêu ở trên.

2.2.3 Bào chế hệ phân tán rắn

Hệ phân tán rắn được bào chế bằng phương pháp dung môi (solvent method) và phương pháp nóng chảy (melting method). Đối với phương

pháp dung môi, PEG 6000 và IS được hòa tan trong ethanol. Sau đó dung dịch này được bay hơi trong tủ sấy ở 40 °C cho đến khi bay hơi hết dung môi. Trong khi đó đối với hệ phân tán bào chế bằng phương pháp nóng chảy, PEG 6000 trước tiên được làm tan chảy ở nhiệt độ 160 °C. Sau đó IS được phân tán vào polyme và khuấy cho đến khi tan hoàn toàn. Hỗn hợp này được làm lạnh nhanh ở nhiệt độ khoảng -20 °C trong 30 phút. Chất rắn đông cứng được làm nguội tại nhiệt độ phòng. Thành phần tỉ lệ polyme và thuốc được mô tả chi tiết trong **bảng 1**.

Bảng 1. Thành phần công thức của hệ phân tán rắn

IS	PEG 6000	Tỉ lệ	Phương pháp
5 mg	5 mg	1:1	Nóng chảy
5 mg	35 mg	1:7	Nóng chảy
5 mg	50 mg	1:10	Nóng chảy
5 mg	50 mg	1:10	Dung môi

2.2.4. Phương pháp nhiễu xạ bột tia X

IS nguyên liệu cũng như hệ phân tán rắn chứa IS được phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X để xác định cấu trúc tinh thể của thuốc. Các mẫu được quét trong các bước 0,02° trong khoảng từ 5° đến 60° (góc nhiễu xạ 2 θ) với tốc độ 1 giây/bước với máy nhiễu xạ (Bruker, Đức).

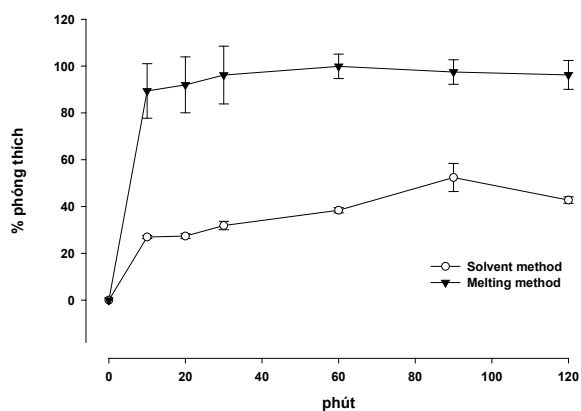
2.2.5. Phương pháp phổ hồng ngoại

Máy quang phổ hồng ngoại (Bruker Vertex, Đức) được dùng để phân tích phổ của thuốc IS, PEG 6000 và hệ phân tán rắn. Bước sóng được quét từ 500 đến 4000 cm^{-1} với độ phân giải 2 cm^{-1} . 1 mg mẫu được trộn với 200 mg KBr để tạo viên KBr.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

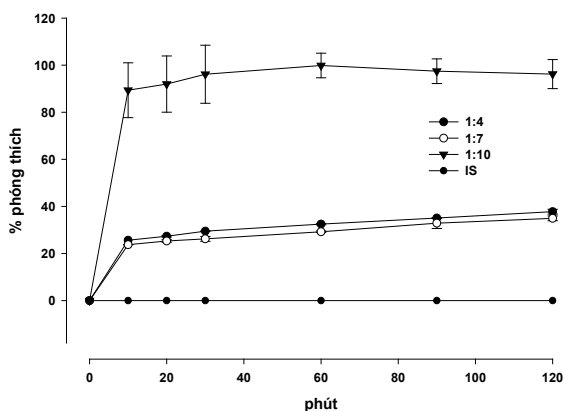
3.1. Nghiên cứu tốc độ hòa tan

HPTR với PEG 6000 được bào chế với tỉ lệ 1:10 bằng 2 phương pháp khác nhau là phương pháp nóng chảy (melting method) và phương pháp dung môi (solvent method) để tìm ra phương pháp tối ưu bào chế HPTR. Kết quả thử tốc độ hòa tan cho thấy tốc độ hòa tan của thuốc trong HPTR tăng một cách đáng kể (hình 1). Tuy nhiên, phương pháp nóng chảy cho thấy hiệu quả rõ rệt và tốc độ hòa tan gấp đôi so với phương pháp dung môi. Do đó, phương pháp nóng chảy được tiếp tục lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.



Hình 1. Tốc độ hòa tan của hệ phân tán rắn bằng phương pháp dung môi (solvent method) và phương pháp nóng chảy (melting method) trong môi trường thử pH 6,8.

Kết quả thử tốc độ hòa tan của các HPTR được bào chế với nhiều tỉ lệ polyme khác nhau cho thấy tốc độ hòa tan của thuốc tỉ lệ thuận với số lượng polyme được sử dụng và tỉ lệ 1:10 là tỉ lệ hiệu quả nhất có thể làm tăng tốc độ hòa tan của thuốc (hình 2). Cụ thể, tỉ lệ 1:4 và 1:7 cho thấy chỉ tăng được chưa tới 40% sau 2 giờ trong pH 6,8. Tuy nhiên tỉ lệ 1:10 cho thấy có thể tăng được phần trăm thuốc phóng thích gần 100%.

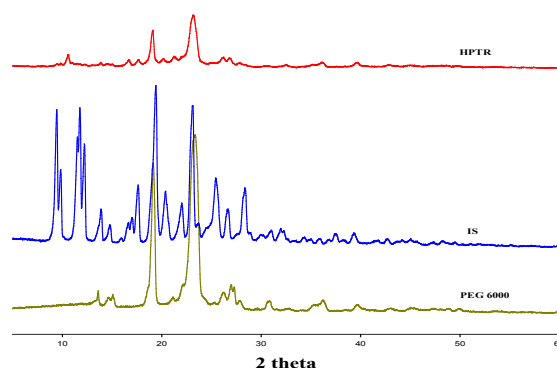


Hình 2. Tốc độ hòa tan của nguyên liệu thuốc (IS) và hệ phân tán rắn của IS và polyme với các tỉ lệ khác nhau trong môi trường thử pH 6,8 (1:4, 1:7 và 1:10).

3.2. Nghiên cứu cơ chế làm tăng tốc độ hòa tan của thuốc

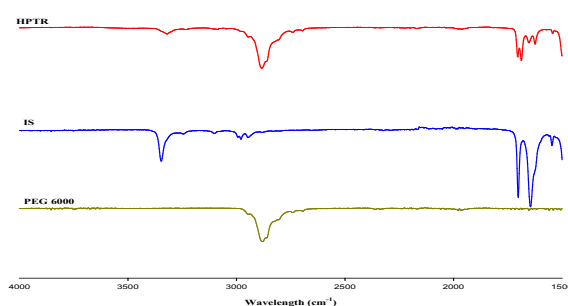
Phương pháp phân tích nhiễu xạ bột tia X cho thấy các peak của IS trong HPTR bị giảm cường độ hoặc biến mất khi so sánh với nguyên liệu IS chưa qua bào chế (hình 3). Điều này chứng minh phần cấu trúc tinh thể của thuốc đã được chuyển sang một phần dạng vô định hình. Nói một cách

khác, PEG 6000 trong HPTR làm giảm cấu trúc tinh thể của thuốc và do đó giúp làm tăng tốc độ hòa tan của thuốc.



Hình 3. Phân tích nhiễu xạ bột tia X của thuốc (IS), PEG 6000 và hệ phân tán rắn (HPTR).

Bên cạnh việc khảo sát cấu trúc tinh thể của thuốc, phổ hồng ngoại được dùng để khảo sát sự tương tác giữa polyme và thuốc (hình 4). Phân tích cho thấy peak đặc trưng của PEG 6000 gần vùng 2881 cm^{-1} được cho là của CH [8, 9] cũng đồng thời hiện diện trong HPTR, điều này chứng tỏ sự hiện diện của PEG 6000 trong công thức. Phổ hồng ngoại của IS cho thấy sự hiện diện của peak tại 3346 cm^{-1} được cho là của N-H. Tuy nhiên, peak này đã dịch chuyển sang phải tại 3321 cm^{-1} . Sự dịch chuyển peak này được cho có thể là xảy ra liên kết hydro giữa nguyên tử hydro của nhóm N-H trên IS với nguyên tử oxy trên PEG 6000 [10].



Hình 4. Phổ hồng ngoại của thuốc (IS), PEG 6000 và hệ phân tán rắn (HPTR).

4. KẾT LUẬN

HPTR của IS và PEG 6000 đã được bào chế thành công bằng phương pháp nóng chảy. Cấu trúc tinh thể của thuốc bị giảm trong HPTR và đã có sự tương tác xảy ra giữa thuốc và polyme được sử dụng, đây chính là cơ chế chính giúp cho IS phóng thích nhanh hơn trong HPTR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Desai, K.G.H., Park, H.J.; 2004, Solubility studies on valdecoxib in the presence of carriers, cosolvents, and surfactants; *Drug Dev. Res.*; 62; 41-48.
2. Law D., Krill S.L., Schmitt E.A., Fort J.J., Qiu Y., Wang W., Porter W.R.; 2001, Physicochemical considerations in the preparation of amorphous ritonavir-poly(ethylene glycol) 8000 solid dispersions; *J. Pharm. Sci.*; 90; 1015-1025.
3. Chrysant, S.G., Cohen, M.; 1997, Long-term antihypertensive effects with chronic administration of isradipine controlled release; *Curr. Ther. Res.*; 58; 1-9.
4. Verger, M.L.-L., Fluckiger, L., Kim, Y.-I., Hoffman, M., Maincent, P.; 1998, Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agent; *Eur. J. Pharm. Biopharm.*; 46; 137-143.
5. Bontha, V.K., Pabpu, B.B., Prasad, G., Rudrangi, S.R.S., Chilukala, S., Rudrangi, S.; 2012, Formulation and evaluation of isradipine buccal tablets; *Res. J. Pharm. Tech.*; 5; 1187-1196.
6. Walton, T., Symes, L.; 1993, Felodipine and isradipine: new calciumchannel-blocking agents for the treatment of hypertension; *Clin. Pharm.*; 12; 261-275.
7. Tran, TT-D., Tran, PH-L., Choi, H-G., Han, H-K., Lee, B-J.; 2010, The roles of acidifiers in solid dispersions and physical mixtures; *Int J Pharm.*; 384; 60-66.
8. Darío L., María G.B., María C.L., Claudio J.S.; 2007, Development of Prednisone: Polyethylene Glycol 6000 Fast-Release Tablets From Solid Dispersions: Solid-State Characterization, Dissolution Behavior, and Formulation Parameters; *AAPS PharmSciTech*; 8; E1-E8.
9. Moreshwar P.P., Naresh J.G.; 2011, Characterization of gliclazide-polyethylene glycol solid dispersion and its effect on dissolution; *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 47; 161-166
10. Biswal, S., Sahoo J., Murthy, P., Giradkar, R., Avari, J.; 2008, Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000; *AAPS PharmSciTech.*; 9, 563-570.