

NGHIÊN CỨU BAO CHẾ VIÊN SALBUTAMOL PHÒNG THÍCH KÉO DÀI

Lê Hậu¹, Lê Thị Thu Vân², Nguyễn Văn Quý³, Phùng Chất³

(1) Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

(2) Công ty Cổ phần Dược TW Medipharco- Tenamyl

(3) Công ty cổ phần Dược Danapha

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Salbutamol là thuốc chủ vận có tính đặc hiệu cao trên thụ thể beta 2 adrenergic có hiệu quả cao trong điều trị hen suyễn cấp và mạn tính. Salbutamol có thời gian bán thải ngắn, nên bệnh nhân phải dùng thuốc 4 lần trong ngày. Viên salbutamol phóng thích kéo dài giúp nâng cao hiệu quả điều trị bệnh hen suyễn. Mục tiêu của nghiên cứu này là chế tạo viên bao phim Salbutamol 4 mg phóng thích kéo dài (PTKD) có tác dụng trong 12 giờ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Viên salbutamol được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt gồm các thành phần: Salbutamol sulfat, kali clorid, lactose và polyvinyl pyrrolidon. Viên nhân được bao với hỗn hợp ethyl cellulose và hydroxylpropyl methyl cellulose để kiểm soát tốc độ phóng thích salbutamol. **Kết quả:** Đã thiết kế được 3 công thức viên nhân, các viên nhân đã được bao với các tỉ lệ khác nhau để kiểm soát tốc độ phóng thích salbutamol. Viên nhân chứa 68 mg kali clorid với màng bao có tỉ lệ 6% có độ phóng thích *in vitro* tương đương thuốc đối chiếu (Ventolin CR). Sự phóng thích salbutamol từ viên nghiên cứu phù hợp với động học bậc 0. Salbutamol được phóng thích ra khỏi viên nhờ vào màng bao có các kênh khuếch tán tạo ra khi viên tiếp xúc với môi trường thử. **Kết luận:** Đã ứng dụng kỹ thuật bao phim với chất bao gồm hỗn hợp EC và HPMC để thiết kế viên Salbutamol 4 mg phóng thích kéo dài có tốc độ phóng thích tương đương với sản phẩm Ventolin CR 4 mg. Sản phẩm sẵn sàng để được đánh giá độ ổn định và tương đương sinh học.

Asbtract

FOMULATION OF SALBUTAMOL SUSTAINED RELEASE TABLET

Le Hau, Le Thi Thu Van, Nguyen Van Quy, Phung Chat

Background: Salbutamol, a highly selective beta 2 adrenoceptor agonist with bronchodilating property, is widely used for the management of chronic and acute asthma. The biological half life of drug is about 4.5 hour, hence salbutamol is given orally four times daily to maintain a therapeutic blood level. The aim of recent study was to formulate film coated sustained release tablet for 12-hour duration of action. **Materials and methods:** The core tablet containing salbutamol sulphate, potassium chloride and lactose were prepared using wet granulation process. The resultant tablets were coated with mixtures of ethyl cellulose and hydroxylpropyl methyl cellulose to control the release of salbutamol. **Results:** Three formulations of the core were chosen to fabricate salbutamol tablets and the core tablets were coated with polymer at various ratio to core weight to control the drug release. It was found that the core containing

68 mg of potassium chloride and 6 % (W/W) of polymer possessed the drug release similar to that of reference product (Ventolin CR). The drug release kinetic of the experimental product was best fit to zero order. Active ingredient was released out of the coated tablet through pores formed by dissolving of hydrophilic one in mixture of polymer in contact with medium. **Conclusion:** The mixture of ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose could be used as coating to control the release of salbutamol. The dissolution of resultant coated tablet was similar to that of Ventolin CR 4 mg. The products were ready to be assessed further by conducting stability testing and bioequivalence evaluation in human volunteers.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Salbutamol là thuốc chủ vận có tính đặc hiệu cao trên thụ thể beta 2 adrenergic. Ở liều điều trị thuốc tác động chủ yếu trên thụ thể beta 2 adrenergic ở cơ trơn phế quản, nhưng tác động rất ít hoặc hầu như không tác động trên thụ thể beta 1 adrenergic ở tim. Do tác động chọn lọc này, salbutamol có hiệu quả và tính an toàn cao khi dùng điều trị hen suyễn cấp và mạn tính. Salbutamol được chỉ định điều trị các dạng tắc nghẽn đường hô hấp có hồi phục bao gồm hen phế quản, viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng. Các bệnh này luôn đòi hỏi phải có sự kiểm soát chặt chẽ, hợp lý mới đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Đa số bệnh nhân mắc phải bệnh lý về hen suyễn luôn luôn cần một chế độ điều trị duy trì dài ngày. Do đó bệnh nhân phải dùng thuốc thường xuyên, đúng giờ để duy trì được nồng độ thuốc ổn định trong máu thì mới duy trì hiệu quả trị liệu. Salbutamol có thời gian bán thải khoảng 4.5 giờ, nên bệnh nhân phải dùng thuốc 4 lần trong ngày. Do số lần dùng thuốc này, nhiều bệnh nhân đã không tuân thủ dẫn đến hiệu quả điều trị của thuốc không cao; đặc biệt là dễ tái lại các cơn suyễn về đêm.

Đã có nhiều nghiên cứu chế tạo các dạng thuốc phóng thích kéo dài, với nhiều kỹ thuật khác nhau để kiểm soát tốc độ phóng thích salbutamol từ dạng thuốc. Các dạng thuốc có cấu trúc khung matrix đã được chế tạo với các polymer thân nước như hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) [2]. Các dạng viên bao hoặc vi nang đã được chế tạo với các chất bao không

tan trong nước như ethyl cellulose (EC) [7], sáp ong hoặc sáp carnauba [3]. Công nghệ bao vi hạt đã được ứng dụng để bao vi hạt salbutamol phóng thích kéo dài (PTKD) với chất bao Eudragit RS30D [1]. Prabakaran và cộng sự đã nghiên cứu chế tạo dạng thuốc dùng áp suất thẩm thấu để kiểm soát tốc độ phóng thích hoạt chất từ viên chứa theophyllin và salbutamol cùng một lúc, để có thể ứng dụng trong điều trị hen suyễn phối hợp thuốc [5]. Kỹ thuật chế tạo viên PTKD chứa salbutamol bằng phương pháp bao dập cũng được Sirkia và cộng sự nghiên cứu [4].

Mục tiêu của nghiên cứu này là chế tạo viên bao phim Salbutamol 4 mg PTKD có tác dụng trong 12 giờ, sản phẩm đạt độ hòa tan tương đương viên Ventolin CR (Glaxo SmithKline, S.P.A- Italia).

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nghiên cứu xây dựng công thức viên nhân

Viên salbutamol được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt: Salbutamol sulfat, kali clorid, lactose và polyvinyl pyrrolidon được trộn đều trong máy trộn lập phương; hỗn hợp sau đó được xát hạt bằng hỗn hợp cồn-nước; thêm tá dược trơn và dập viên kích thước 5 mm, khối lượng 138–140 mg.

2.2. Nghiên cứu bao phim phóng thích kéo dài

Các viên nhân sẽ được bao để làm chậm tốc độ phóng thích thuốc với dịch bao gồm hỗn

hợp ethyl cellulose – hydroxylpropyl methyl cellulose với các tỉ lệ 5 %, 6% và 7% so với khối lượng viên nhân.

2.3. Phương pháp thử độ phóng thích hoạt chất

Các viên thử nghiệm và viên đối chiếu được thử độ phóng thích hoạt chất bằng thiết bị cánh khuấy, tốc độ quay của cánh khuấy 50 vòng/phút; môi trường thử là 500 ml nước cất được duy trì ở nhiệt độ 37 ± 0.5 °C. Mẫu thử được lấy vào các thời điểm 2, 4, 6, 8, 10 và 12 giờ. Lượng salbutamol phóng thích được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Hệ số f_2 được ứng dụng để so sánh độ phóng thích hoạt chất của thuốc thử nghiệm và thuốc đối chiếu [6], và được tính theo công thức:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

(*n*: số điểm lấy mẫu; *Rt*: trung bình phần trăm hoạt chất phóng thích từ thuốc đối chiếu tại thời điểm *t*; *Tt*: trung bình phần trăm hoạt chất phóng thích từ thuốc thử tại thời điểm *t*; *t*: thời điểm lấy mẫu).

Độ phóng thích hoạt chất giữa thuốc đối chiếu và thuốc thử nghiệm được xem là tương tự khi f_2 đạt giá trị lớn hoặc bằng 50.

2.4. Xây dựng phương pháp định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được dùng để định lượng salbutamol với các điều kiện như sau: Cột phân tích C18 (250 x 4.6 μ m, 5mm), pha động gồm hỗn hợp natri hexansulfonat - methanol (6:4), thể tích tiêm mẫu 100ml, tốc độ dòng 1 ml/phút, phát hiện bằng detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 276 nm. Quy trình định lượng đã được thẩm định đầy đủ về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác để có thể áp dụng định lượng salbutamol trong chế phẩm và lượng salbutamol giải phóng trong thử nghiệm phóng thích hoạt chất.

3. KẾT QUẢ

3.1. Nghiên cứu xây dựng công thức viên nhân

Qua các nghiên cứu sàng lọc, ba công thức viên nhân được thiết kế như trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Các công thức viên nhân trong nghiên cứu sàng lọc

Thành phần (mg)	VN 1	VN 2	VN 3
Salbutamol sulfat (mg)	4.8	4.8	4.8
Kali clorid (mg)	68	58	44
Lactose (mg)	62	72	86
PVP (mg)	2	2	2
Mg stearat (mg)	1.4	1.4	1.4
Tổng cộng (mg)	138.2	138.2	138.2

Trong thành phần đã chọn, kali clorid đóng vai trò tá dược tạo áp suất thẩm thấu, lactose có vai trò tá dược độn. Lượng kali clorid trong công thức được thay đổi ở các mức 68 mg, 58 mg và 44 mg (tương ứng với các công thức được ký hiệu là VN1, VN2 và VN3). Với các điều kiện đã chọn, các công thức đều cho viên đạt yêu cầu như dự kiến, các thông số kỹ thuật của viên được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Các thông số kỹ thuật của viên nhân salbutamol

Thông số	VN1	VN2	VN3
Độ cứng (Newton)	93.8	100.2	87.6
Độ mài mòn (%)	0.15	0.11	0.08
Thời gian rã (phút)	5	6	6
Khối lượng viên (mg)	140.2	139.4	138.5
Hàm lượng trung bình (mg)	3.982	4.015	3.991
Độ đồng đều hàm lượng	Đạt	Đạt	Đạt

Với tính chất cơ lý đã đạt được, các viên nhân có thể được ứng dụng vào giai đoạn nghiên cứu bao phim phóng thích kéo dài.

3.2. Nghiên cứu bao phim phóng thích kéo dài

Để kiểm soát tốc độ phóng thích salbutamol từ viên nhân, công thức dịch bao phim được thiết kế có tổng lượng chất rắn là 5%, gồm các thành phần sau:

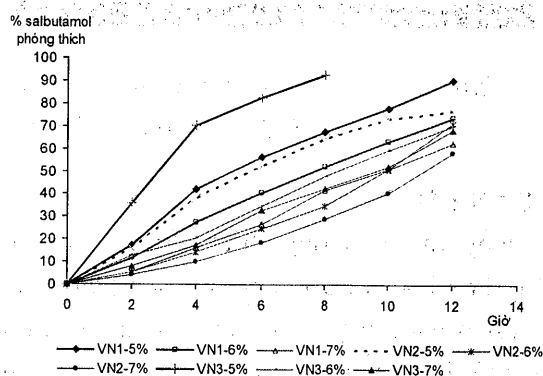
Ethyl cellulose	3.00 %
Hydroxylpropyl methyl cellulose	1.35 %
PEG 6000	0.65 %
Cồn 96% vừa đủ	100.00 %

Các viên nhân VN1, VN2 và VN3 được bao với các tỉ lệ 5 %, 6 % và 7 % so với khối lượng viên nhân.

Thử nghiệm độ phóng thích hoạt chất cho thấy màng bao có tác dụng kiểm soát tốc độ phóng thích salbutamol rõ rệt. Tốc độ phóng thích được chất tỉ lệ nghịch với độ dày màng bao.

Kết quả tính toán hệ số f_2 cho thấy có 4 sản phẩm VN1-6%, VN1-7%, VN3-6% và VN3-7% có hệ số f_2 so với độ phóng

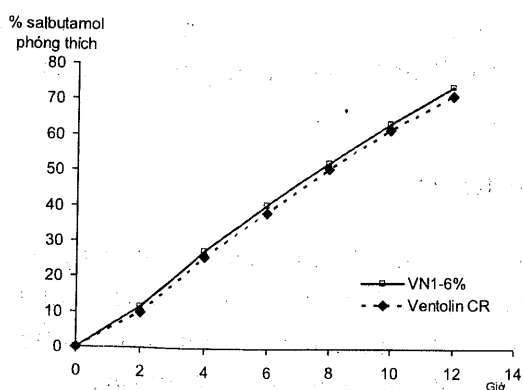
thích của viên Ventolin đạt hơn 50. Trong đó công thức viên nhân VN1 (chứa 68 mg kali clorid) với tỉ lệ chất bao là 6% đạt hệ số f_2 cao nhất lên đến 83.34 (bảng 3). Thử nghiệm độ phóng thích hoạt chất của sản phẩm này cho thấy đồ thị phóng thích salbutamol từ viên thử nghiệm gần như trùng khít với đồ thị phóng thích của viên Ventolin CR (hình 3).



Hình 2. Đồ thị phóng thích hoạt chất của các mẫu viên nghiên cứu.

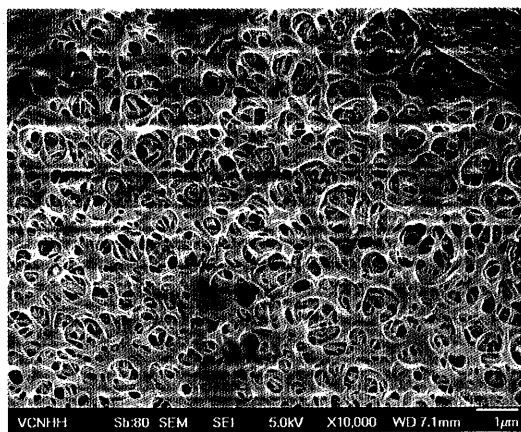
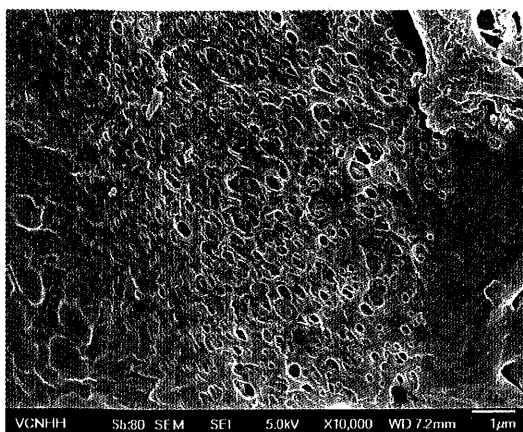
Bảng 3: Hệ số f_2 của các sản phẩm nghiên cứu so với viên Ventolin CR 4 mg.

	VN1-5%	VN1-6%	VN1-7%	VN2-5%	VN2-6%	VN2-7%	VN3-5%	VN3-6%	VN3-7%
f_2	41.09	83.84	53.35	49.08	48.20	39.98	25.94	73.88	60.08



Hình 3: Đồ thị phóng thích Sabutamol từ viên nhân VN1 với tỉ lệ lớp bao 6% so với viên Ventolin CR 4 mg

Phân tích động học phóng thích cho thấy salbutamol được phóng thích từ viên tuân theo động học bậc 0, tỉ lệ phần trăm salbutamol phóng thích (Q) theo thời gian (t) được xác định bởi phương trình $Q=6,2438t + 0,9518$ với $R^2=0,996$. Hình chụp qua kính hiển vi điện tử quét (Scanner Electric Microscope - SEM) ở độ phóng đại 10.000 lần cho thấy trước khi thử độ phóng thích viên có màng bao khá nhẵn, sau khi thử độ phóng thích hoạt chất trên màng bao đã hình thành các kênh khuếch tán giúp được chất phóng thích khỏi môi trường.



(a)

(b)

Hình 4. Ảnh chụp bề mặt viên Salbutamol PTKD. (a): trước khi thử độ phóng thích hoạt chất ($\times 10.000$) ; (b): sau khi thử độ phóng thích hoạt chất ($\times 10.000$).

4. BÀN LUẬN

Dạng thuốc phóng thích được chất theo động học bậc 0 được chế tạo bằng cách bao viên nén bằng một màng bán thấm và sau đó đục một lỗ có kích thước xác định trên màng bao bằng tia laser đã được ứng dụng với một số thuốc chứa các dược chất như nifedipine (Adalat LP), salbutamol (Ventolin CR). Tốc độ phóng thích thuốc ra khỏi viên được kiểm soát bằng chất tạo áp suất bên trong và kích thước lỗ phân phối thuốc. Công nghệ đục lỗ với tia laser khó thực hiện và cần có thiết bị chuyên dùng. Phương pháp sử dụng màng bao phối hợp giữa polymer không tan trong nước và polymer tan được trong nước đã được nghiên cứu để tạo màng bao kiểm soát tốc độ phóng thích thuốc. Khi tiếp xúc với môi trường dịch tiêu hóa, phần thân nước sẽ hòa tan nhanh chóng để lại các lỗ trên màng bao để cho dược chất khuếch tán ra. Trong nghiên cứu này, sự

phóng thích salbutamol được điều chỉnh bằng lượng chất tạo áp suất thẩm thấu (kali clorid) và tỉ lệ màng bao. Kết quả thử nghiệm hòa tan đã chứng tỏ viên nén chứa 68 mg và màng bao (phối hợp giữa EC và HPMC) với tỉ lệ 6% trên khối lượng viên có thể cho sản phẩm phóng thích salbutamol theo động học bậc 0.

5. KẾT LUẬN

Các kết quả của nghiên cứu đã chứng minh bằng cách sử dụng kỹ thuật bao phim với chất bao gồm hỗn hợp EC và HPMC có thể thiết kế được viên Salbutamol 4 mg phóng thích kéo dài có tốc độ phóng thích tương đương với sản phẩm Ventolin CR 4 mg. Với độ phóng thích đã đạt được, sản phẩm của nghiên cứu sẵn sàng để được đánh giá độ ổn định và đánh giá tương đương sinh học để đưa vào đăng ký sản xuất phục vụ điều trị bệnh nhân hen suyễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Govender T., Dangor C.M., Chetty D.; 1997, Microencapsulated Eudragit RS30D-coated controlled release pellets: the influence of dissolution variables and topographical evaluation; J. Microencapsul. ;14;1-13.
2. Lin S.Y., Tau J., Wu W.H., Chang H.N.;1992, Biopharmaceutic evaluation of controlled-release hydrophilic-matrix tablets containing encapsulated or unencapsulated salbutamol sulfate; Current. Therapeu. Res.; 2;486-492.
3. Raghuvanshi R.S., Tripathi K.P., Jayaswal S.B., Singh J.;1992, Release kinetics of salbutamol sulphate from wax coated microcapsules and tableted

- microcapsules; J. Microencapsul; 9;449-455.
4. Sirkia T., Makimartti M., Liukko-Sipi S., Marvola M.;1994, Development and biopharmaceutical evaluations of a new press-coated prolonged-release salbutamol sulphate tablet in man; Eur. J. Pharm. Sci.; 1;195-201.
 5. Prabakaran D., Singh P., Kanaujia P., Jaganathan K.S., Rawat A., Vyas S.P.;2004, Modified push-pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and *in-vitro* characterization; Int. J. Pharm.; 284;95-108.
 6. U.S. Department of Health and Human Services -Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER);1997, Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations; 1-27.
 7. Yazan Y., Demirel M., Guler E.;1995, Preparation and *in vitro* dissolution of salbutamol sulphate microcapsules and tableted microcapsules; J. Microencapsul.; 12;601-607.