

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ HỆ PHÂN TÁN RẮN CIPROFIBRATE BẰNG PHƯƠNG PHÁP BỐC HƠI DUNG MÔI

Lương Quang Anh¹, Ngô Thị Thùy², Nguyễn Trọng Điệp², Nguyễn Ngọc Chiến³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế được hệ phân tán rắn (HPTR) ciprofibrat (CIF) bằng phương pháp bốc hơi dung môi. **Đối tượng và phương pháp:** Các nguyên liệu và hóa chất đạt tiêu chuẩn dược dụng hoặc phân tích. Phương pháp bốc hơi dung môi được sử dụng để bào chế HPTR CIF. Định lượng CIF trong HPTR và trong môi trường hòa tan acid hydroclorid pH 1,2 bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại tại bước sóng 228 nm. Sử dụng phổ hồng ngoại và nhiệt vi sai để đánh giá các đặc tính vật lý của HPTR. **Kết quả:** HPTR CIF có khả năng giải phóng 100% dược chất sau 60 phút trong môi trường acid hydroclorid pH 1,2. HPTR CIF có độ tan trong nước cao gấp 4,89 lần so với nguyên liệu. Dược chất trong HPTR không tương tác với các tá dược sử dụng trong quá trình bào chế. **Kết luận:** Đã bào chế thành công HPTR của CIF ở quy mô phòng thí nghiệm.

* Từ khoá: Hệ phân tán rắn; Ciprofibrate; Bốc hơi dung môi.

Preparation of Ciprofibrate Solid Dispersion Using Solvent Evaporation Method

Summary

Objectives: To prepare ciprofibrate solid dispersion using the solvent evaporation method. **Subjects and methods:** The active pharmaceutical ingredient, excipients, and chemicals were of pharmaceutical or analytical grade. The solvent evaporation method was used to prepare the pharmaceutical formulation. The content of ciprofibrate was determined by ultraviolet spectrophotometry at 228 nm in solid dispersion formulation and in an acidic hydrochloride medium (pH 1.2). Infrared spectrum and differential scanning calorimetry were used to evaluate the physical properties of the chosen solid dispersion. **Results:** Ciprofibrate was released 100% from the selected formulation after 60 minutes in vitro dissolution. Solubility of ciprofibrate in the chosen solid dispersion formulation was increased 4.89 folds than that in raw material. It had been shown no interactions between the drug substances with other excipients used in the preparation. **Conclusions:** The solid dispersion containing ciprofibrate was prepared successfully in the laboratory.

* Keywords: Solid dispersion; Ciprofibrate; Solvent evaporation.

¹Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

³Trường Đại học Dược Hà Nội

Người phản hồi: Lương Quang Anh (luongquanganh@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 07/5/2021

Ngày bài báo được đăng: 21/6/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ciprofibrat là một dẫn chất của acid fibric có tác dụng hạ cholesterol và triglycerid máu, dùng để điều trị rối loạn lipid máu [2]. CIF thuộc phân nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học, có độ tan kém và tính thấm tốt [3]. Các tính chất này làm hạn chế khả năng giải phóng dược chất từ dạng thuốc và làm giảm sinh khả dụng của CIF. Hiện nay, HPTR được coi là hệ đưa thuốc vào cơ thể với nhiều ưu điểm như bào chế đơn giản, có hiệu quả kinh tế mà vẫn cải thiện được độ tan, tốc độ hòa tan do làm tăng diện tích tiếp xúc bề mặt giữa dược chất và môi trường hòa tan, giúp cải thiện sinh khả dụng của thuốc một cách đáng kể. Vì vậy, nghiên cứu bào chế HPTR của CIF được thực hiện nhằm: *Ứng dụng vào phát triển các dạng thuốc chứa CIF trong điều trị.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Đối tượng nghiên cứu**

* *Nguyên liệu:* CIF đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu (EP 90), CIF chuẩn (Sigma-Aldrich, Singapore), hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC E6), polyvinyl pyrrolidon K30 (PVP K30), polyetylen glycol 4000 (PEG 4000), Tween 80, poloxamer, natri lauryl sulfat (NaLS) đạt tiêu chuẩn dược dụng. Các dung môi, hoá chất khác đạt tiêu chuẩn phân tích.

* *Trang thiết bị:* Máy khuấy từ WiseStir® MSH 20A (Hàn Quốc), hệ thống thử độ hòa tan Pharmatest (Đức), máy quang phổ UV-Vis Optima SP-3000 và máy quang phổ hồng ngoại Jasco FT-IR (Nhật

Bản), máy phân tích nhiệt vi sai Mettler Toledo (Mỹ) và các trang thiết bị khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp bào chế HPTR của CIF:*

- Bào chế HPTR của CIF bằng phương pháp bốc hơi dung môi: Cân CIF và polymer theo các công thức khảo sát. Hòa tan polymer vào trong ethanol tuyệt đối (PEG, PVP K30) hoặc trong methanol (HPMC E6), thêm chất diện hoạt, khuấy trên máy khuấy từ cho tan hoàn toàn. Hòa tan CIF vào dung dịch trên, khuấy cho tan hoàn toàn tạo thành dung dịch trong suốt. Sấy hỗn hợp trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C (PVP K30 và HPMC E6) và ở 25°C (PEG) đến khi hàm ẩm < 2%. Để hệ ổn định trong bình hút ẩm khoảng 24 giờ. Nghiền mịn, rây qua rây 250 µm. Bảo quản trong lọ thủy tinh, nút kín.

- Bào chế hỗn hợp vật lý (HHVL) với thành phần tương tự như HPTR theo nguyên tắc trộn đồng lượng để so sánh khả năng giải phóng CIF từ HHVL với nguyên liệu và HPTR.

* *Phương pháp đánh giá HPTR của CIF:*

- Định lượng CIF trong HPTR và trong đánh giá khả năng giải phóng CIF từ nguyên liệu và HPTR theo phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 228 nm, mẫu chuẩn có nồng độ khoảng 8 µg/ml, dung môi là nước cất hoặc dung dịch acid hydroclorid pH 1,2. Phương pháp này có khoảng tuyến tính trong nồng độ từ 2 - 12 µg/ml theo phương trình $y = 0,0439x + 0,02$ (dung môi là nước cất), theo phương trình $y = 0,0406x + 0,0078$ (dung môi là môi trường acid) với cùng hệ số hồi quy tuyến tính $R^2 = 0,9998$.

- Đánh giá khả năng giải phóng CIF từ nguyên liệu và HPTR: Thiết bị cánh khuấy, tốc độ quay 50 vòng/phút. Môi trường thử là 900 ml dung dịch acid hydroclorid pH 1,2, nhiệt độ $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Thời gian thử là 60 phút. Mỗi cốc chứa lượng mẫu tương ứng với khoảng 100 mg CIF. Đo quang phổ hấp thụ tử ngoại 5 ml mẫu thử ở các thời điểm khác nhau (pha loãng nếu cần) tại bước sóng 228 nm, có so sánh với mẫu chuẩn ($n = 3$) [4].

- Đánh giá độ tan của CIF nguyên liệu và CIF trong HPTR: Phân tán mẫu tương ứng khoảng 200 mg CIF trong 50 ml nước, khuấy đều bằng máy khuấy có tốc độ 600 vòng/phút tại nhiệt độ 25°C . Sau 72 giờ, hút 15 ml dịch thử đem ly tâm với tốc độ 5.000 vòng/phút trong 30 phút thu được dịch trong. Lọc qua màng cellulose acetat 0,45 μm , định lượng CIF. Tiếp tục lặp lại các thao tác trên từ bước hút mẫu

(sau mỗi khoảng 12 giờ) cho đến khi nồng độ CIF không đổi. Mỗi mẫu thử làm 3 lần lấy giá trị trung bình [5].

- Đánh giá một số đặc tính vật lý của CIF trong HPTR:

+ Đánh giá tương tác giữa CIF và các tá dược trong HPTR: Lấy khoảng 0,5 - 1,0 mg chất rắn được trộn kỹ với 100 mg bột KBr khô. Hỗn hợp được ép với khuôn đặc biệt dưới áp suất 1,0 - 1,5 atm để tạo ra đĩa trong suốt. Tương tác được ghi trên máy quang phổ hồng ngoại Jasco FT-IR với dải bước sóng 4.000 - 400 cm^{-1} , so sánh với CIF nguyên liệu, HHVL và placebo.

+ Đánh giá dạng thù hình của CIF trong HPTR: Nghiền mịn mẫu phân tích, cho vào đĩa đo phân tích nhiệt vi sai, đo ở dải nhiệt độ 0 - 250°C , tốc độ gia nhiệt $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$, so sánh với CIF nguyên liệu, HHVL và placebo.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của loại polymer đến quá trình bào chế và khả năng giải phóng ciprofibrate

Bào chế HPTR với khối lượng CIF là 1,0g, thay đổi các polymer khác nhau, đánh giá quá trình bào chế và khả năng giải phóng CIF từ HPTR sau 60 phút, so sánh với công thức CT0 chỉ có CIF nguyên liệu. Kết quả thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Ảnh hưởng của loại polymer đến quá trình bào chế và khả năng giải phóng CIF.

Công thức và chỉ tiêu	CT0	CT1	CT2	CT3
CIF (g)	1,0	1,0	1,0	1,0
PEG 4000 (g)		3,0		
PVP K30 (g)			3,0	
HPMC E6 (g)				3,0
Hình thức bột HPTR		Không tạo bột	Bột mịn	Bột mịn
Quá trình bào chế		Hỗn hợp dẻo, không tạo bột được	Bột giòn, dễ nghiền	Bột cứng, khó nghiền
Tỷ lệ CIF giải phóng (%)	$7,44 \pm 0,76$	-	$24,77 \pm 0,99$	$17,37 \pm 0,61$

Với CT1, sau khi bốc hơi hết dung môi thu được một lớp màng dẻo quánh, khó lấy hỗn hợp HPTR. Nguyên nhân là do nhiệt độ nóng chảy của PEG 4000 thấp trong khoảng 55 - 63°C nên rất khó sấy khô hỗn hợp bột và nghiền thu lấy sản phẩm. Với CT2 và CT3 tạo được bột mịn nhưng bột CT3 tương đối khó nghiền, gây khó khăn cho quá trình bào chế so với CT2 (bột dễ nghiền hơn).

Độ hòa tan của CIF (CT0) là rất thấp xuất phát từ tính sơ nước của dược chất, các tiểu phân CIF nổi trên bề mặt và có xu hướng kết tụ với nhau làm giảm diện tích bề mặt tiếp xúc với môi trường hòa tan. HPTR cải thiện độ hòa tan của dược chất so với dạng nguyên liệu là do làm giảm kích thước tiểu phân, đồng thời làm tăng tính thấm bề mặt của dược chất [6]. Mức độ

cải thiện độ hòa tan dược chất của PVP K30 (CT2) và HPMC E6 (CT3) phụ thuộc vào tính chất lý hóa của polymer đóng vai trò là chất mang. Ở đây, khả năng giải phóng CIF trong HPTR với PVP K30 cao hơn trong HPTR với HPMC E6 có thể do HPMC E6 trương nở tạo gel sau khi tiếp xúc với môi trường hòa tan đã làm giảm sự giải phóng dược chất từ HPTR. Lựa chọn PVP K30 (CT2) để tiếp tục khảo sát.

2. Ảnh hưởng của tỷ lệ PVP K30 đến khả năng giải phóng ciprofibrate

Từ công thức CT2 có tỷ lệ CIF/PVP K30 là 1/3, tiến hành bào chế công thức CT4 và CT5 có tỷ lệ CIF/PVP K30 tương ứng là 1/1 và 1/5. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng CIF từ HPTR sau 60 phút (Bảng 2).

Bảng 2: Ảnh hưởng của tỷ lệ PVP K30 đến khả năng giải phóng CIF.

Công thức và chỉ tiêu	CT0	CT2	CT4	CT5
CIF (g)	1,0	1,0	1,0	1,0
PVP K30 (g)	-	3,0	1,0	5,0
Hình thức bột HPTR	-	Bột mịn	Bột mịn	Bột mịn
Quá trình bào chế	-	Bột giòn, dễ nghiền	Bột giòn, dễ nghiền	Bột giòn, dễ nghiền
Tỷ lệ CIF giải phóng (%)	7,44 ± 0,76	24,77 ± 0,99	14,80 ± 2,21	31,59 ± 0,47

Khả năng giải phóng CIF trong HPTR với các tỷ lệ chất mang khác nhau đều được cải thiện đáng kể so với nguyên liệu CIF (CT0), tỷ lệ thuận với nồng độ chất mang trong HPTR. CIF giải phóng cao nhất ở CT5 (31,59%) với tỷ lệ CIF/PVP K30 là 1/5, tiếp đó là CT2 (24,77%) và CT4 (14,80%). Kết quả trên tương đồng với nhận định của Hussain A.S. và CS [7] về vai trò của PVP K30 trong cải thiện độ

hòa tan của dược chất như ketoprofen từ HPTR. Các tác giả nhận thấy PVP K30 đã cải thiện đáng kể độ hòa tan và độ tan của ketoprofen từ HPTR. Khi tăng tỷ lệ PVP K30/dược chất trong HPTR từ 1/1 - 8/1 thì độ tan của ketoprofen tăng từ 2,5 - 3,5 lần so với nguyên liệu. Về độ hòa tan, khi tăng tỷ lệ PVP K30/dược chất từ 2/1 - 6/1 thì lượng ketoprofen giải phóng từ HPTR tăng từ 47,45 - 64,76%. Sự cải

thiện độ hòa tan dược chất từ HPTR của PVP K30 có thể được giải thích do PVP K30 là một polymer có tính thấm và tan tốt trong nước, khi chất mang này hòa tan vào nước sẽ kéo theo các phân tử dược chất hòa tan vào môi trường, dẫn đến độ hòa tan của các dược chất kém tan như CIF hay ketoprofen được cải thiện đáng kể.

Như vậy, HPTR bào chế với các tỷ lệ PVP K30 tăng lên đều giúp làm tăng đáng kể khả năng giải phóng CIF từ HPTR. Tuy nhiên, khi lượng PVP K30 sử dụng càng cao thì HPTR càng dễ hút ẩm và khó bảo quản, ảnh hưởng đến quá trình bào chế các dạng thuốc từ HPTR. Vì vậy, nghiên

cứu không tiếp tục tăng lượng PVP K30 lên và lựa chọn tỷ lệ CIF/PVP K30 là 1/5 (CT5) để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

3. Ảnh hưởng của loại và tỷ lệ chất diện hoạt đến khả năng giải phóng ciprofibrate

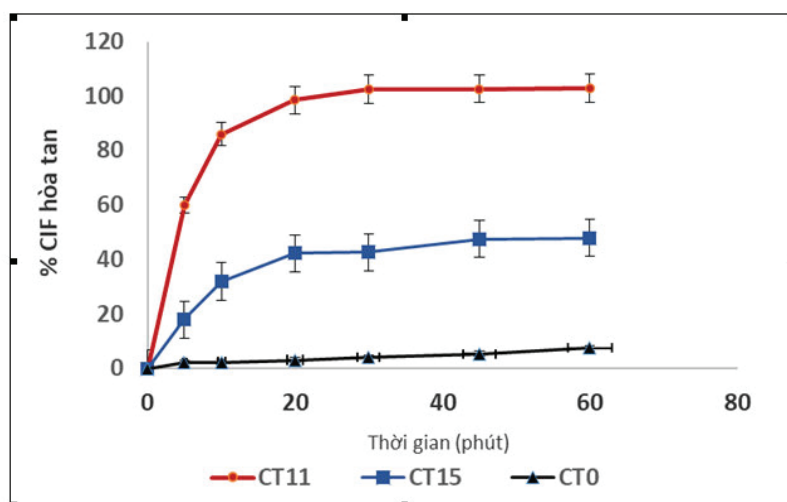
Chất diện hoạt được sử dụng với vai trò là tá dược làm tăng độ tan và tăng tính ổn định của dược chất ít tan trong HPTR [1]. Lựa chọn 3 chất diện hoạt là Tween 80, NaLS và poloxamer để bào chế HPTR từ công thức cơ bản là CT5. Thành phần công thức và kết quả đánh giá khả năng giải phóng CIF từ HPTR sau 60 phút (bảng 3).

Bảng 3: Ảnh hưởng của loại và tỷ lệ chất diện hoạt đến khả năng giải phóng CIF.

Công thức và chỉ tiêu	CT0	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13	CT14
CIF (g)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PVP K30 (g)		5,0	4,97	4,94	4,88	4,97	4,94	4,88	4,97	4,94	4,88
Tween 80 (g)			0,03	0,06	0,12						
NaLS (g)						0,03	0,06	0,12			
Poloxamer (g)									0,03	0,06	0,12
Tỷ lệ CIF giải phóng (%)	7,44 ± 0,76	31,59 ± 0,47	38,89 ± 0,88	62,11 ± 1,53	68,50 ± 0,84	35,30 ± 0,73	42,45 ± 0,88	102,91 ± 1,08	28,51 ± 0,77	61,38 ± 2,13	68,68 ± 1,08

Khi tăng tỷ lệ cả 3 chất diện hoạt trong HPTR của CIF thì khả năng giải phóng của CIF từ HPTR đều tăng lên, đạt cao nhất ở CT11 (đối với NaLS), tiếp theo là CT8 (đối với Tween 80) và CT14 (đối với poloxamer). Sự có mặt của NaLS trong HPTR (CT11) làm tăng nhanh nhất độ hòa tan của CIF, đạt 102,91% sau 60 phút. Đánh giá khả năng giải phóng CIF từ HPTR CT11 theo từng thời điểm cho thấy, sau 20 phút gần như giải phóng hoàn toàn CIF, đạt tới 98,48% (Hình 1). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Zhu W. và CS, các tác giả nhận thấy NaLS có khả năng tương tác với fenofibrat tốt hơn Tween 80, giúp cải thiện tốt nhất khả năng hòa tan fenofibrat từ HPTR [8]. Đồng thời, NaLS là chất gây thấm, chất diện hoạt có giá trị HLB cao nên có thể giúp cải thiện độ tan của CIF tốt hơn. Lựa chọn CT11 cho các đánh giá tiếp theo.

Tiến hành bào chế HHVL chứa CIF bằng cách trộn đều nguyên liệu CIF với PVP K30 và NaLS theo đúng tỷ lệ như CT11, thu được CT15. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng CIF sau 60 phút từ HPTR (CT11), HHVL (CT15) và CIF nguyên liệu (CT0) (hình 1).



Hình 1: Đồ thị giải phóng CIF từ CT11, CT15 và CT0.

Hệ phân tán rắn và HHVL của CIF chứa chất mang PVP K30 và chất diện hoạt NaLS (CT11, CT15) đều giúp cải thiện rõ rệt độ hòa tan so với CIF nguyên liệu (CT0). Cụ thể tại thời điểm 60 phút, CIF nguyên liệu giải phóng 7,44%, HHVL chứa CIF giải phóng 47,86%, trong khi HPTR chứa CIF giải phóng 100% dược chất. Điều đó cho thấy HPTR giúp cải thiện có ý nghĩa độ hòa tan của dược chất kém tan trong nước. Tiếp tục đánh giá một số đặc tính của HPTR (CT11).

4. Xác định độ tan của ciprofibrate nguyên liệu và ciprofibrate trong hệ phân tán rắn

Độ tan của CIF nguyên liệu và CIF trong HPTR (bảng 4).

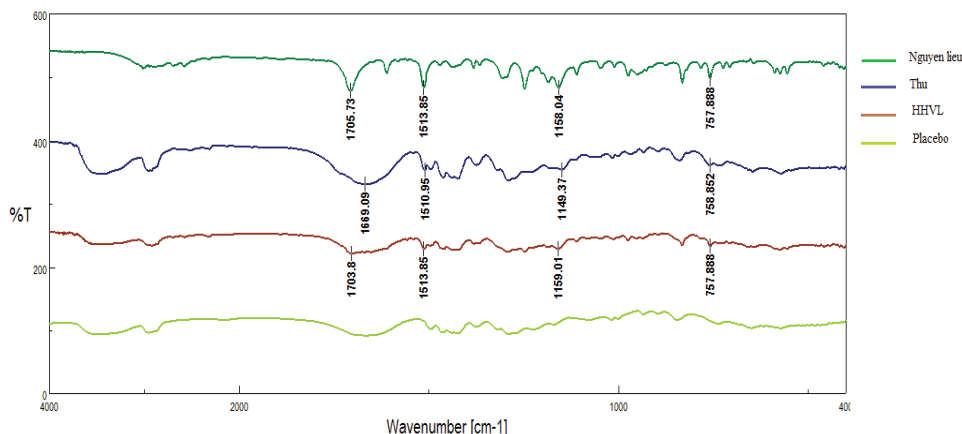
Bảng 4: Độ tan của CIF nguyên liệu và CIF trong HPTR (n = 3).

Mẫu thử	Độ tan (mg/ml)	Tỷ lệ tăng độ tan (lần)
Nguyên liệu (CT0)	0,096 ± 1,86	1,0
HPTR (CT11)	0,47 ± 0,87	4,89

Độ tan của CIF nguyên liệu được cải thiện rất nhiều khi chuyển sang bào chế HPTR với công thức CT11, tăng gấp 4,89 lần. Điều này phù hợp với khả năng giải phóng CIF sau 60 phút của CT11 là 102,91%, cao hơn nhiều so với CIF nguyên liệu (chỉ đạt 7,4%). Như vậy, HPTR được bào chế thành công đã khắc phục được nhược điểm sơ nước của dược chất.

5. Đánh giá một số đặc tính vật lý của ciprofibrate trong hệ phân tán rắn

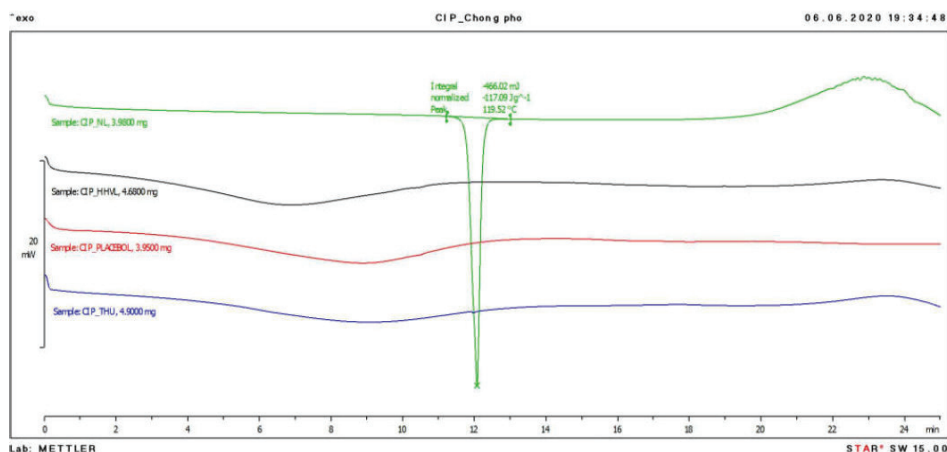
Đánh giá tương tác giữa CIF và các tá dược sử dụng trong HPTR thông qua kết quả so sánh phổ hồng ngoại (IR) của mẫu thử HPTR (CT11) với CIF nguyên liệu, HHVL và placebo (Hình 2).



Hình 2: Phổ IR của CIF nguyên liệu, mẫu thử (CT11), HHVL và placebo.

Từ kết quả phổ IR của mẫu CIF nguyên liệu, HHVL và HPTR (CT11) xuất hiện các đỉnh đặc trưng tương đương nhau cho thấy: Dược chất đã có trong các hỗn hợp bột trên. Tuy nhiên, khi so sánh cường độ, các đỉnh trên phổ của HHVL và HPTR (CT11) đều thấp đi đáng kể so với CIF nguyên liệu, nguyên nhân do lượng chất mang (polymer) trong các hỗn hợp trên lớn, làm hàm lượng CIF thấp đi nên kém đặc trưng hơn. Do đó, dựa vào phổ hồng ngoại IR sơ bộ cho thấy không có sự tương tác giữa CIF và các tá dược trong các mẫu thử.

Phân tích nhiệt vi sai (DSC) để đánh giá dạng thù hình của CIF trong HPTR thông qua sự so sánh phổ DSC của CIF nguyên liệu, HHVL, placebo và mẫu thử HPTR (CT11) (Hình 3).



Hình 3: Phổ DSC của CIF nguyên liệu, HHVL, placebo và mẫu thử (CT11).

Giản đồ nhiệt của CIF nguyên liệu cho thấy có một pic thu nhiệt ở 119,52^oC tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của CIF. Ở mẫu HPTR (CT11), không còn thấy xuất hiện pic thu nhiệt của CIF, điều này chứng tỏ HPTR có cấu trúc đồng nhất và CIF đã chuyển sang dạng vô định hình có độ tan lớn hơn nhiều so với nguyên liệu. Tuy nhiên, cần có thêm các đánh giá về tính chất vật lý của CIF khi được bào chế ở dạng HPTR mới có thể đưa ra được kết luận cuối cùng về dạng thù hình của dược chất.

KẾT LUẬN

Đã bào chế được HPTR của CIF có khả năng giải phóng 100% CIF sau 60 phút trong môi trường acid hydroclorid pH 1,2. Trong HPTR, CIF có độ tan trong nước cao gấp 4,89 lần so với CIF nguyên liệu. Dược chất trong HPTR không có sự tương tác với các tá dược sử dụng để bào chế HPTR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc. NXB Y học 2006: 158-159.

2. Fischer J., Ganellin C.B. Analogue-based drug discovery. John Wiley & Sons 2006; 474.

3. Oliveira M.A., et al. Chemical degradation kinetics of fibrates: Bezafibrate, CIfE and fenofibrate. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2016; 52(3):545-553.

4. Holm P., et al. Solid dosage form comprising a fibrate. Patent Application Publication, US 2006; 0110444 (A1):14-15.

5. Yang B., et al. Effects of polymer/surfactant as carriers on the solubility and dissolution of fenofibrate solid dispersion. American Association of Pharmaceutical Scientists 2019; 20(102):1-14.

6. Kahkeshan K.F. Solid dispersion. Methods and polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2012; 2(10):170-175.

7. Hussain A.S., et al. Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by solid dispersion in polymer and surfactant using solvent evaporation method. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2011; 3(4):431-435.

8. Zhu W., et al. Atomistic simulation study of surfactant and polymer interactions on the surface of a fenofibrate crystal. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2011; 42(5):452-461.