

XÂY DỰNG CÔNG THỨC VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ VI TỤ NHŨ (SMEDDS) CHỨA TELMISARTAN

Lý Phương Mỹ¹, Phạm Nguyễn Tường Vân^{2*}

FORMULATION OF SELF-MICROEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SMEDDS) CONTAINING TELMISARTAN

Ly Phuong My¹, Pham Nguyen Tuong Van^{2*}

Tóm tắt – Telmisartan là thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, dùng điều trị tăng huyết áp và ngừa đột quỵ. Telmisartan có độ tan trong nước kém và sinh khả dụng thấp. Với mục tiêu khảo sát tá dược để điều chế hệ vi tụy nhũ, nghiên cứu đánh giá độ tan của telmisartan nhằm chọn tá dược, xây dựng giản đồ pha và hóa muối một phần cải thiện độ tan của telmisartan. Các hệ vi tụy nhũ chứa telmisartan được đánh giá độ bền nhiệt động với những điều kiện và môi trường khác nhau, sau đó hệ vi tụy nhũ chứa telmisartan sẽ được đánh giá độ bền nhiệt động, kích thước giọt, điện thế zeta và độ hòa tan. Nghiên cứu đã xây dựng được công thức và quy trình điều chế hệ vi tụy nhũ chứa telmisartan 5%, trong đó telmisartan được hóa muối một phần bằng cách sử dụng dung dịch kali hydroxid với nồng độ thích hợp. Hệ vi tụy nhũ chứa telmisartan thu được trong suốt, đồng nhất, kích thước tiểu phân trung bình trong môi trường nước là 76,82 nm, điện thế zeta -46,4 mV, bền vững trong các môi trường pH khác nhau và đạt tốc độ hòa tan thỏa yêu cầu của Dược điển Mỹ 41. Nghiên cứu đã bước đầu điều chế thành công hệ vi tụy nhũ tải được 5% telmisartan thỏa các tính chất lí hóa và có triển vọng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Từ khóa: độ tan, hệ vi tụy nhũ, telmisartan.

Abstract – Telmisartan is an angiotensin II receptor blocker, used in the treatment of hypertension and stroke prevention. Telmisartan has poor water solubility and low bioavailability. To survey excipients to prepare self-microemulsifying drug delivery systems containing telmisartan, this research to evaluate the solubility of telmisartan to select appropriate excipients, construct a phase diagram, and partially salt the solution to improve the solubility of telmisartan. Self-microemulsifying drug delivery systems were evaluated for thermodynamic stability under different conditions and environments, after that self-microemulsifying drug delivery systems-telmisartan were tested for thermodynamic stability, droplet size, zeta potential, and dissolution properties. The present work has developed the formulation and the manufacturing process of self-microemulsifying drug delivery systems loading 5% telmisartan in which telmisartan is incompletely neutralized by potassium hydroxide solution with an appropriate concentration. The obtained self-microemulsifying drug delivery systems, which is clear and homogeneous, has an average particle size of about 76.82 nm in water, a zeta potential value of -46.4 mV, shows good stability in various pH mediums, the dissolution rate of telmisartan from self-microemulsifying drug delivery systems-telmisartan formulation satisfied United States pharmacopeia 41. The study has initially successfully prepared the formulation of self-microemulsifying drug delivery systems loaded with 5% telmisartan, which satisfied all physicochemical properties and could be subjected to further investigations.

^{1,2}Trường Đại học Trà Vinh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 08/4/2023; Ngày nhận bài chỉnh sửa: 27/5/2023; Ngày chấp nhận đăng: 28/5/2023

*Tác giả liên hệ: pntvan@tvu.edu.vn

^{1,2}Tra Vinh University, Vietnam

Received date: 08th April 2023; Revised date: 27th May 2023; Accepted date: 28th May 2023

*Corresponding author: pntvan@tvu.edu.vn

Keywords: *self-microemulsifying drug delivery systems, solubility, telmisartan.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Telmisartan (TMS) được phân loại là thuốc nhóm II theo hệ thống phân loại dược phẩm sinh học. Loại thuốc này rất dễ thấm và thực tế không tan trong nước. Việc hấp thu của TMS từ đường tiêu hóa rất nhanh ($T_{max} = 0,5 - 1$ giờ). Tuy nhiên, sinh khả dụng tuyệt đối của TMS tương đối thấp, chỉ khoảng 43%, do độ hòa tan giới hạn và phụ thuộc pH. Thực tế, TMS không tan ở phạm vi pH từ 3 đến 9, trong khi độ hòa tan tăng trong điều kiện acid [1]. Bên cạnh đó, độ ổn định của thuốc cũng là vấn đề thách thức khi sử dụng liều TMS thông thường. Do đó, việc tạo hệ vi tự nhũ sẽ làm tăng độ hòa tan trong dung dịch nước, cải thiện độ tan của TMS. Việc này có ý nghĩa trị liệu và đây là mục đích quan trọng nhất [2]. Một số phương pháp đã được nghiên cứu để cải thiện độ tan của hoạt chất như việc sử dụng chất diện hoạt, micro hóa, tạo muối, phân tử nano và hệ phân tán nano lipid rắn [2]. Trong đó, hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương ứng với những ưu điểm trong việc tăng khả năng hấp thu của hoạt chất, ổn định về mặt nhiệt động học và phương pháp bào chế không phức tạp được quan tâm nghiên cứu. Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích xây dựng công thức hệ vi tự nhũ chứa telmisartan (SMEDDS-TMS) bền và ổn định.

II. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

Tăng huyết áp là bệnh mãn tính, một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong trên toàn thế giới. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (2013), bệnh tăng huyết áp ảnh hưởng đến sức khỏe của hơn 1 tỉ người và đây cũng là yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng nhất liên quan đến bệnh mạch vành, suy tim, thận mãn tính [3].

Trong điều trị tăng huyết áp hiện nay, nhóm thuốc ức chế thụ thể angiotensin II là một trong những nhóm thuốc đang được sử dụng nhiều. Trong đó, TMS là thuốc gây ức chế thụ thể angiotensin II. Thuốc đã được sử dụng rộng rãi để điều trị tăng huyết áp và phòng ngừa đột quỵ trong những thập kỷ qua. TMS tạo ra sự đối kháng mạnh mẽ và bền vững đối với thụ thể angiotensin

II trong những đáp ứng in vivo và làm giảm huyết áp hiệu quả trong các mô hình động vật tăng huyết áp cũng như ở người [2]. Tuy nhiên, TMS được phân loại là thuốc nhóm II theo hệ thống phân loại dược phẩm sinh học. Hiện nay, dạng thuốc viên nén chứa telmisartan phổ biến trên thị trường. Vì vậy, việc cải thiện độ tan trong nước của TMS có ý nghĩa trị liệu và được quan tâm nghiên cứu gần đây [2].

Việt Nam đã có các công bố về hệ vi tự nhũ chứa nifedipin. Nghiên cứu của Huỳnh Trúc Thanh Ngọc và cộng sự [4] đã điều chế thành công hệ tự nhũ tải được 2,5% nifedipin. Năm 2016, nghiên cứu của Hà Thanh Tú và cộng sự [5] điều chế thành công hệ tự nhũ tải được atorvastatin 7,5%. Các nghiên cứu ở nước ngoài về các hệ tự nhũ tạo vi nhũ tương (VNT) đối với hoạt chất nhóm ức chế thụ thể angiotensin II là TMS với việc phối hợp pha dầu – chất diện hoạt – chất đồng diện hoạt như Capmul MCM (14,4% kl/kl), Tween 80 (27,2% kl/kl), Propylen glycol (PG) (54,4% kl/kl). Nghiên cứu của Aggarwal Geeta et al. đã tải thành công 4% TMS và cho kết quả giải phóng hoạt chất (GPHC) cao hơn so với viên đối chiếu [2]. Nghiên cứu của Bo Ram Chea et al. năm 2018 đã tải thành công 2% TMS với việc phối hợp Capryol 90 – Tween 80 – Tetraglycol và cho kết quả phần trăm giải phóng hoạt chất cao hơn so với nguyên liệu TMS [1]. Trên cơ sở kế thừa các nghiên cứu về các tá dược tạo hệ tự nhũ nền [1, 2], nghiên cứu này hướng đến việc cải thiện độ tan của TMS thông qua việc hóa muối một phần TMS.

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

A. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 5 đến tháng 12/2022, tại Khoa Y – Dược và Trung tâm Phân tích Kiểm nghiệm, Trường Đại học Trà Vinh.

Đối tượng nghiên cứu: Hệ vi tự nhũ chứa TMS.

Dược chất dùng cho các thử nghiệm: TMS của nhà sản xuất Glenmark – Ấn Độ đạt tiêu chuẩn cơ sở.

TMS chuẩn: Dùng làm chất chuẩn đối chiếu trong định lượng TMS (Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh).

Thành phần tá dược: Capryol 90, Labrafac PG, Labrasol, Lauroglycol 90, Labrafac lipophil WL 1349, Plurol oleique CC497, Transcutol HP, Kolliphor RH40, PG, PEG 400, Tween 80, Tween 20, Kali hydroxid, viên đối chiếu Telma 20 (Ấn Độ).

Dụng cụ nghiên cứu: Cân phân tích (Sartorius – CPA 2245 – Đức), bể siêu âm (Sonorex Super RK 510H – Đức), máy vortex (CLP 3412EU – Mĩ), máy đo pH (Metrohm 744 – Thụy Điển), máy phân tích kích thước hạt (Zetasizer – Anh), máy quang phổ UV-Vis (Shimadzu UV-1800), máy HPLC (Thermo Scientific Ultimate 3000 – Mĩ).

B. Phương pháp nghiên cứu

Sàng lọc tá dược

Độ tan của TMS được xác định trong các pha dầu (Capryol 90, Labrafac PG, Lauroglycol 90 và Labrafac lipophil WL 1349), chất diện hoạt (Tween 20, Tween 80 và Kolliphor RH40, Labrasol, Plurol oleique CC497), chất đồng diện hoạt hay đồng hòa tan (PEG 400, Transcutol HP, PG) bằng phương pháp bão hòa. Cụ thể, một lượng dư TMS (500 mg) được thêm vào eppendorf chứa sẵn 2 ml tá dược. Hỗn hợp được vortex trong 5 phút, lắc (nhiệt độ phòng, 125 vòng/phút, 72 giờ) và li tâm (3000 vòng/phút, 15 phút) để loại bỏ TMS chưa hòa tan. Dịch trong được lọc qua màng lọc nylon (lỗ lọc 0,45 μm), sau đó được pha loãng bằng methanol và nồng độ TMS được đo bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đã được thẩm định tại bước sóng 298 nm. Các thí nghiệm được lặp lại tối thiểu ba lần. Từ kết quả sàng lọc tá dược, nghiên cứu chọn pha dầu dựa trên độ tan, chọn chất diện hoạt và đồng diện hoạt/ đồng hòa tan dựa trên độ tan và khả năng nhũ hóa [4].

Xây dựng giản đồ pha

Từ ba thành phần (pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt) của mỗi SMEDDS hình thành vi nhũ tương hoặc nhũ tương loại I (vi nhũ tương hình thành nhanh < 1 phút, trong suốt hoặc ánh xanh) hoặc nhũ tương loại II (vi nhũ tương hình thành nhanh < 1 phút, kém trong hơn, trong hơi mờ hoặc có màu trắng ánh xanh) hoặc loại III (nhũ tương màu trắng rõ như sữa từ 1 – 2 phút) hoặc loại IV (nhũ tương hình thành chậm, màu

trắng xám và có một ít giọt dầu bị nhũ hóa chậm > 2 phút) được phối hợp với nhau ở các tỉ lệ khác nhau để lập nên giản đồ pha.

Tiến hành trộn pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt theo tỉ lệ từ 20% đến 60% cho từng thành phần (bước nhảy 10%) để tạo thành 1 g hỗn hợp, vortex trong 10 phút và để ổn định 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau khi khuấy trộn sẽ đánh giá theo sự hình thành loại VNT. Những công thức SMEDDS có khả năng và thời gian tự nhũ được phân loại theo mức I, mức II và được đo độ truyền qua (T%) tại bước sóng 640 nm với nước cất làm mẫu trắng [6]. Mẫu có độ truyền qua cao (gần 100%) sẽ được tiến hành đánh giá khả năng tải hoạt chất.

Điều chế hệ vi tự nhũ chứa telmisartan có sử dụng tá dược hỗ trợ cải thiện độ tan cho hoạt chất trên những hệ tự nhũ tiềm năng bằng phương pháp hóa muối một phần TMS

Lựa chọn các công thức SMEDDS có khả năng tải TMS cao nhất bằng cách bổ sung các tá dược khác nhằm cải thiện độ tan của TMS. Tá dược được dùng để cải thiện độ tan của TMS là kali hydroxide (KOH) khan nhằm hóa muối một phần để cải thiện độ tan và độ hòa tan của TMS. Với mỗi hệ SMEDDS nền đã được đánh giá đạt yêu cầu, nghiên cứu lựa chọn một số công thức để tiến hành khảo sát tải TMS với các tỉ lệ lần lượt từ 2% đến tỉ lệ cao nhất mà hệ tải được và đánh giá cảm quan qua việc pha loãng với nước cất 200 lần. Hệ đạt khi không bị tách lớp hay kết tủa [7].

Khảo sát nồng độ KOH sử dụng cho việc hỗ trợ hòa tan

Để xác định nồng độ dung dịch KOH sử dụng cho việc hỗ trợ hòa tan, nghiên cứu đã khảo sát tỉ lệ KOH khan/nước (kl/kl) trong công thức. Khảo sát lượng nước tối thiểu để điều chế thành dung dịch KOH: Đây là lượng nước tối thiểu cần để hòa tan lượng KOH khan sử dụng: cân chính xác khoảng 10 g KOH khan và cho từ từ từng giọt nước cất vào, khuấy với tốc độ 300 vòng/phút cho đến khi KOH khan tan hết thành dung dịch, ghi nhận lại lượng nước đã thêm và tính tỉ lệ giữa KOH khan và nước đã dùng.

Tải hoạt chất trên những hệ tự nhũ nền có thêm một phần tá dược hỗ trợ cải thiện độ tan

Cân chính xác 0,5 g hỗn hợp từng công thức theo thứ tự pha dầu/chất diện hoạt/chất đồng diện hoạt. Sau đó, cho hoạt chất và cuối cùng là tá dược hỗ trợ cải thiện độ tan vào eppendorf, đun cách thủy 5 phút ở nhiệt độ khoảng 40°C, vortex và siêu âm trong 30 phút. Để hỗn hợp chứa trong eppendorf ổn định trong 72 giờ, sau đó li tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 15 phút để xác định hệ có hay không tách lớp hoặc kết tủa [4].

Đánh giá các tính chất lí hóa của hệ SMEDDS-Telmisartan

Cảm quan: Hệ SMEDDS-TMS phải trong suốt, trong mờ hoặc ánh xanh và không tủa.

Li tâm: Các công thức SMEDDS-TMS được pha loãng 100 lần với nước cất và li tâm (10.000 vòng/phút, 10 phút). Các công thức không có bất kì hiện tượng tách pha hay kết tủa tiếp tục được thử độ bền với chu kì nóng lạnh.

Chu kì nóng – lạnh: Các công thức được khảo sát ở nhiệt độ 4°C và 45°C, mỗi chu kì cách nhau 4 – 6 giờ. Sau khi trải qua sáu chu kì, các công thức này được li tâm (10.000 vòng/phút, 15 phút). Các công thức không xuất hiện sự tách pha hay kết tủa được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

Đánh giá độ bền của vi nhũ tương trong các môi trường pH khác nhau: Pha loãng các công thức 200 lần trong các môi trường đệm pH 1,2; 4,5; 6,8; 7,5 và để yên ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Quan sát và đánh giá bằng cảm quan, ghi nhận thời điểm hoạt chất bị tủa hoặc tách pha.

Đo kích thước giọt vi nhũ tương tạo thành: Các công thức SMEDDS-TMS cho tỉ lệ tải cao nhất được chọn và pha loãng 100 lần với nước cất, đo ở nhiệt độ phòng bằng phương pháp tán xạ ánh sáng bằng máy Malvern Zetasizer Nano ZS. Những công thức có phân bố kích thước giọt tốt nhất với chỉ số PDI < 0,5 sẽ được ưu tiên lựa chọn.

Đo điện thế zeta vi nhũ tương tạo thành: Được sử dụng để xác định điện tích của các giọt nhũ tương. Các công thức SMEDDS-TMS cho tỉ lệ tải cao nhất được chọn và pha loãng 100 lần với nước cất, đo ở nhiệt độ phòng bằng phương pháp tán xạ ánh sáng bằng máy Malvern Zetasizer Nano ZS. Những công thức có điện thế zeta càng âm chứng tỏ vi nhũ tương hình thành càng bền lâu.

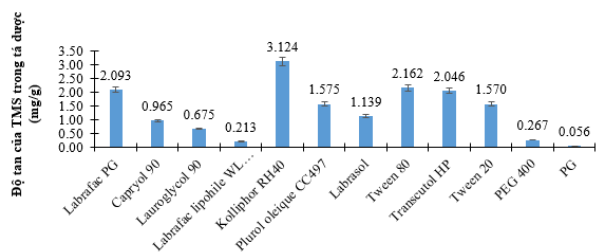
Định lượng: Định lượng TMS trong hệ SMEDDS-TMS bằng phương pháp quang phổ HPLC, sử dụng cột C8 (kích thước 150 × 4,6

mm, 5 µm), detector: PDA, bước sóng phát hiện 298 nm, tốc độ dòng: 1,5 ml/phút, pha động: methanol: đệm pH 2,4 (50:50), nhiệt độ: 40°C, thể tích tiêm mẫu: 10 µl, dung môi pha mẫu: đệm pH 2,4: methanol (8:2). Phương pháp định lượng đã được thẩm định và đạt các yêu cầu về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, độ chính xác với RSD (1,106%), độ đúng với tỉ lệ phục hồi ở cả ba mức nồng độ trong khoảng 98 – 102% và có sự liên quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích đỉnh trong khoảng nồng độ 20 – 100 µg/ml.

Thử nghiệm độ hòa tan: Thử nghiệm độ hòa tan của viên nang chứa hệ SMEDDS-TMS và chế phẩm đối chiếu Telma 20 được thực hiện theo chuyên luận viên nén TMS trong Dược điển Mĩ USP 41 [8], sử dụng thiết bị II kiểu cánh khuấy (75 vòng/phút) trong môi trường 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,5 ở nhiệt độ 37 ± 0,5°C với yêu cầu không ít hơn 75% hàm lượng TMS được hòa tan sau 30 phút. Để khảo sát động học, 10 ml mẫu được hút ở các thời điểm 5, 10, 15, 20, 30, 45 phút và bổ sung lại bằng 10 ml dịch môi trường. Các mẫu được lọc qua màng nylon (lỗ lọc 0,45 µm), pha loãng và được định lượng bằng phương pháp quang phổ UV-vis ở bước sóng 298 nm.

IV. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

A. Sàng lọc tá dược



Hình 1: Biểu đồ so sánh độ tan của TMS trong các tá dược (n = 3)

Độ tan của TMS (n = 3) trong các tá dược khảo sát được trình bày trong Hình 1. Đối với pha dầu, độ tan của TMS trong dầu từ cao đến thấp theo thứ tự là Labrafac PG > Capryol 90 > Lauroglycol 90 > Labrafac lipophile WL 1349, chọn Labrafac PG và Capryol 90 làm pha dầu. Đối với chất diện hoạt, độ tan của TMS trong chất diện hoạt từ cao

đến thấp theo thứ tự là Kolliphor RH40 > Plurol oleique CC497 > Labrasol và khi đánh giá khả năng phối hợp giữa chất diện hoạt và pha dầu, cả Labrafac PG và Capryol 90 đều tạo thành hỗn hợp trong suốt đồng nhất với Kolliphor RH40. Vì vậy, Kolliphor RH40 được chọn làm chất diện hoạt. Đối với chất đồng diện hoạt được khảo sát Tween 80 và Transcutol HP cho khả năng hòa tan hoạt chất tốt nhất nên đã được chọn làm chất đồng diện hoạt.

B. Xây dựng giản đồ pha

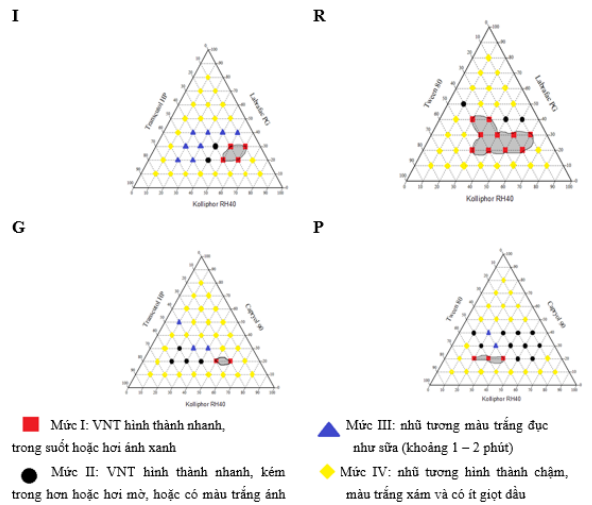
Dựa trên kết quả khảo sát về độ tan của TMS trong các tá dược, nghiên cứu xây dựng giản đồ pha (GPD) chứa các tá dược đã chọn. Bốn GDP được khảo sát thể hiện ở Hình 2 gồm GDP-I (Labrafac PG, Kolliphor RH40, Transcutol HP) và GDP-R (Labrafac PG, Kolliphor RH40, Tween 80); GDP-G (Capryol 90, Kolliphor RH40, Transcutol HP) và GDP-P (Capryol 90, Kolliphor RH40, Tween 80). Cả bốn hệ SMEDDS đều có vùng tạo VNT tương đối hẹp. Tuy nhiên, các vùng VNT thuộc GDP-I có thời gian nhũ hóa nhanh, vì nhũ tương trong suốt và bền hơn.

Để xây dựng hệ SMEDDS-TMS, nghiên cứu đánh giá khả năng tải hoạt chất của bốn GDP. Trong mỗi GDP, những vùng tạo VNT mức I và II để tải hoạt chất được được lựa chọn. Tuy nhiên, tất cả SMEDDS-TMS được khảo sát đều chưa đủ khả năng tự nhũ thành vi nhũ tương ở nồng độ tải TMS > 1%. Vì vậy, nghiên cứu tiếp tục cải thiện độ tan cho hoạt chất bằng phương pháp hóa muối một phần TMS.

C. Điều chế hệ SMEDDS-TMS có sử dụng tá dược hỗ trợ cải thiện độ tan cho hoạt chất trên những hệ tự nhũ tiềm năng bằng phương pháp hóa muối một phần TMS

Khảo sát nồng độ dung dịch kali hydroxyd dựa vào tỉ lệ giữa nước và KOH khan để sử dụng cho việc hóa muối một phần TMS được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1 cho thấy tỉ lệ nước/KOH khan được lựa chọn để khảo sát lần lượt là 1,5 và 3%. Các công thức trong GDP I, R, G và P lần lượt tải được lượng TMS vào 2 – 6%. Tuy nhiên, chỉ có các công thức ở GDP-I tải được cao nhất 5% TMS khi sử dụng tá dược hỗ trợ để hóa muối một phần



Hình 2: GDP I, R, G và P

Bảng 1: Tỉ lệ giữa nước và KOH khan (n = 3)

Nội dung khảo sát	Tỉ lệ nước/KOH khan (kl/kl)
Lượng nước sử dụng tối thiểu so với KOH khan	0,51/1

hoạt chất, ở khoảng nồng độ KOH khan/nước với tỉ lệ nước sử dụng nhiều thì công thức không bền. Khi giảm lượng nước, tỉ lệ tải tăng lên. Điều đó chứng tỏ TMS được hóa muối tối đa. Kết quả thu được đối với GDP-I cho thấy có ba công thức với tỉ lệ tải tối đa 5% là I5, I9 và I10 cho VNT tạo thành loại I.

Bảng 2 trình bày thành phần tỉ lệ các tá dược của bốn công thức SMEDDS-TMS từ hệ I, sử dụng 3% dung dịch KOH với tỉ lệ nước/KOH khan 0,5/1.

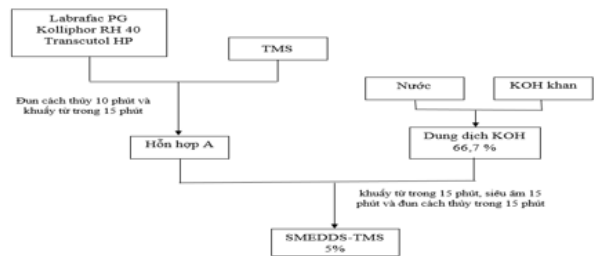
Các công thức trong GDP-I tải được cao nhất 5% khi sử dụng tá dược hỗ trợ để hóa muối một phần hoạt chất, ở nồng độ nước/KOH khan (0,5/1), tỉ lệ tải tăng lên nhiều lần so với không sử dụng tá dược hỗ trợ tan. Kết quả thu được đối với giản đồ pha I cho thấy có ba công thức với tỉ lệ tải tối đa 5% TMS là công thức I5, I9 và I10, tỉ lệ nước/KOH khan (0,5/1) sử dụng là 3% tạo thành vi nhũ tương loại I.

Bảng 2: Thành phần tỉ lệ tá dược của các SMEDDS từ hệ I (n = 3)

Công thức	Hoạt chất	Hệ tá dược		Khả năng tự nhũ	
	TMS (%)	D/DH/ĐDH (%)	DDKOH (%)	Li tâm	Phân loại
I4	2	95 (20/50/30)	3	Đạt	I
I5	2	95 (20/60/20)	3	Đạt	I
I9	2	95 (30/50/20)	3	Đạt	I
I10	2	95 (30/60/10)	3	Đạt	I
I4	3	94 (20/50/30)	3	Đạt	I
I5	3	94 (20/60/20)	3	Đạt	I
I9	3	94 (30/50/20)	3	Đạt	I
I10	3	94 (30/60/10)	3	Đạt	I
I4	4	93 (20/50/30)	3	Đạt	II
I5	4	93 (20/60/20)	3	Đạt	I
I9	4	93 (30/50/20)	3	Đạt	I
I10	4	93 (30/60/10)	3	Đạt	I
I4	5	92 (20/50/30)	3	Đạt	Lắng cặn
I5	5	92 (20/60/20)	3	Đạt	I
I9	5	92 (30/50/20)	3	Đạt	I
I10	5	92 (30/60/10)	3	Đạt	I
I4	6	(91) (20/50/30)	3	-	-
I5	6	(91) (20/60/20)	3	KĐ	Lắng cặn
I9	6	91 (30/50/20)	3	KĐ	Lắng cặn
I10	6	91 (30/60/10)	3	KĐ	Lắng cặn

D. Quy trình điều chế hệ SMEDDS chứa TMS

Hệ SMEDDS-TMS được điều chế như sau: Cân hỗn hợp ba pha gồm Labrafac PG, Kolliphor RH40 và Transcutol HP, sau đó cho TMS vào để hòa tan, đun cách thủy và khuấy từ 200 vòng/phút trong 15 phút trước khi được phối hợp với dung dịch KOH/H₂O (nồng độ 66,67%), tiếp tục khuấy từ 200 vòng/phút trong 15 phút đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất, trong suốt. Thành phần tỉ lệ các loại tá dược và phương pháp điều chế thể hiện trong Bảng 3 và Hình 3.



Hình 3: Sơ đồ điều chế hệ SMEDDS tạo VNT chứa TMS

Bảng 3: Thành phần tỉ lệ các tá dược của ba công thức SMEDDS-TMS

Công thức	Thành phần (% k/kl)				
	TMS	Labrafac PG	Kolliphor RH 40	Transcutol HP	KOH/H ₂ O
I5	5		92 (20/60/20)		3
I9	5		92 (30/50/20)		3
I10	5		92 (30/60/10)		3

E. Đánh giá các tính chất lí hóa của các công thức SMEDDS-TMS

Kết quả kiểm nghiệm được thực hiện tại Khoa Y – Dược và Trung tâm Phân tích Kiểm nghiệm, Trường Đại học Trà Vinh.

Cảm quan: Ba công thức SMEDDS-TMS đều đạt cảm quan trong suốt, màu vàng nhạt, đồng nhất.

Phương pháp li tâm và chu trình nóng – lạnh: Kết quả đánh giá độ bền bằng phương pháp li tâm và chu trình nóng – lạnh đối với các VNT tạo thành từ ba công thức hệ SMEDDS-TMS được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4: Kết quả khảo sát độ bền ba công thức hệ SMEDDS-TMS (n = 3)

Công thức	Li tâm	Chu trình nóng – lạnh	Đánh giá
I5	Đạt	Đạt	Đạt
I9	Đạt	Đạt	Đạt
I10	Đạt	Đạt	Đạt

Cả ba công thức đều đạt qua thử nghiệm li tâm, không có sự tách pha hoặc kết tủa hoạt chất, cho

cảm quan đồng nhất. Vì vậy, nghiên cứu tiếp tục thử nghiệm đánh giá độ bền của VNT.

Đánh giá độ bền của VNT tạo thành trong các môi trường pH khác nhau: Độ bền của ba công thức SMEDDS-TMS I5, I9 và I10 trong các môi trường pH được đánh giá với kết quả thể hiện trong Bảng 5.

Sau khi được pha loãng 200 lần với môi trường thử nghiệm, các mẫu được quan sát trong 12 giờ. Cả ba công thức đều đạt độ bền trong suốt thời gian thử nghiệm đối với môi trường pH 1,2; 6,8 và 7,5. Riêng môi trường pH 4,5, chỉ có công thức I9 bền đến 8 giờ, hai công thức còn lại đều trở nên đục ở thời điểm 6 giờ.

Kích thước giọt vi nhũ tương và điện thế zeta tạo bởi hệ SMEDDS-Telmisartan: Kết quả đo kích thước giọt và điện thế zeta vi nhũ tương của ba công thức SMEDDS-TMS được thể hiện trong Bảng 6.

Hai công thức I9 và I10 thể hiện tính chất SMEDDS với VNT tạo thành có kích thước giọt trung bình nhỏ hơn 200 nm và điện thế zeta rất âm (giá trị lần lượt là -46,4 mV và -50,2 mV), đảm bảo được khả năng hấp thu tốt trong môi trường tiêu hóa (dạ dày, ruột) so với mẫu I5. Do vậy, nghiên cứu chọn công thức I9 và I10 để thực hiện những thử nghiệm tiếp theo.

Định lượng: Kết quả định lượng TMS trong hệ SMEDDS-TMS là 100,81%, đạt yêu cầu (trong khoảng 90 – 110%).

Đánh giá độ hòa tan so với chế phẩm đối chiếu: Kết quả thử nghiệm độ hòa tan của các công thức viên nang chứa SMEDDS-TMS và thuốc đối chiếu Telma 20 được thể hiện trong Bảng 7, kết quả được trình bày với giá trị trung bình.

Kết quả đánh giá độ hòa tan ở Bảng 7 và Hình 4 cho thấy cả ba công thức đều phóng thích hoạt chất hoàn toàn trong thời gian thử nghiệm. Đối chiếu quy định của Dược điển Mỹ USP 41 đối với viên nén TMS (tối thiểu 75% TMS hòa tan sau 30 phút) [8] cho thấy công thức I9 cho kết quả phóng thích vượt trội hơn so với I5 và I10. Khi so sánh với thuốc đối chiếu Telma 20, cả ba công thức đều có tốc độ hòa tan gần như cao hơn so với thuốc đối chiếu Telma 20. Như vậy, hệ SMEDDS-TMS gồm 92% (30 Labrafac PG – 50 Kolliphor RH 40 – 20 Transcutol HP), 3% KOH/H₂O (1,0:0,5) có thể tải được 5% TMS, thỏa mãn điều trị 20 mg.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bước đầu điều chế thành công hệ vi tự nhũ tải TMS 5%, trong đó, TMS được hóa muối một phần bằng cách sử dụng dung dịch Kali hydroxide với nồng độ thích hợp. Công thức bào chế 5,0 g SMEDDS bao gồm 0,25 g Telmisartan; 1,38 g Labrafac PG; 2,3 g Kolliphor RH40; 0,92 g Transcutol HP; 0,1 g Kali hydroxide khan và 0,05 g nước. SMEDDS thu được trong suốt, đồng nhất, có kích thước tiểu phân trung bình trong môi trường nước là 76,82 nm, điện thế zeta -46,4 mV và bền vững trong các môi trường pH khác nhau. Tốc độ hòa tan TMS từ hệ SMEDDS-TMS thỏa yêu cầu của USP 41 và cao hơn so với thuốc đối chiếu.

Trong quá trình sàng lọc, nghiên cứu đã chọn pha dầu cho khả năng hòa tan TMS cao nhất là Labrafac PG. VNT hình thành từ hệ chứa pha dầu là Labrafac PG cho kiểu nhũ tương dầu/nước và khi pha loãng hệ vi tự nhũ trong nước, vẫn giữ được hoạt chất hòa tan trong pha dầu [9]. Bên cạnh đó, việc lựa chọn nồng độ chất diện hoạt thấp nhất để hình thành VNT cũng được ưu tiên đối với thuốc dùng đường uống để tránh gây kích ứng đường tiêu hóa.

Trong bốn GDP I, R, G và P đã khảo sát, GDP I chứa các công thức có thể hình thành VNT trong suốt, nhanh chóng và bền hơn ba GDP còn lại do sự có mặt của Transcutol HP với vai trò là chất đồng diện hoạt. Trong nghiên cứu này, các khoảng tỉ lệ xác định cho từng chất là 20 – 50% Labrafac PG, 10 – 70% Kolliphor RH 40 và 10 – 70% Transcutol HP có thể điều chế được hệ vi tự nhũ micro, trong đó, các tỉ lệ tối ưu là 30% Labrafac PG, 50 – 60% Kolliphor RH 40 và 10 – 20% Transcutol HP. Tuy nhiên, tất cả SMEDDS-TMS được khảo sát đều chưa đủ khả năng tự nhũ thành VNT ở nồng độ tải TMS > 1%. Vì vậy, nghiên cứu đã sử dụng tá dược hỗ trợ để cải thiện độ tan của TMS cũng như tăng khả năng nhũ hóa của SMEDDS-TMS. Phương pháp hóa muối là một phương pháp phổ biến dùng để cải thiện độ hòa tan của thuốc có dạng acid yếu như TMS [10]. TMS ở dạng muối (muối natri, kali, lysine) đã chứng minh hòa tan nhanh hơn, giúp tăng cả thời gian tác dụng và hiệu quả. Ngoài ra, trong thành phần của SMEDDS-TMS có sử dụng kali hydroxid khan, nghiên cứu đã khảo sát dung

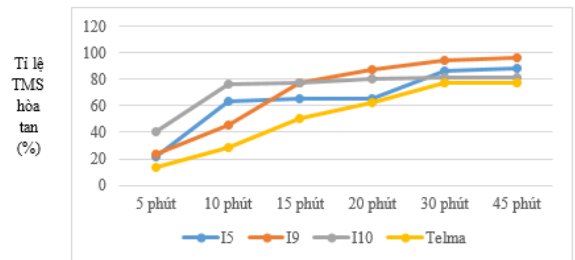
Bảng 5: Kết quả khảo sát độ bền ba công thức hệ SMEDDS-TMS (n = 3)

Công thức	Độ bền (giờ)															
	pH 1,2				pH 4,5				pH 6,8				pH 7,5			
	0	6	8	12	0	6	8	12	0	6	8	12	0	6	8	12
I5	I	I	I	I	I	II	II	II	I	I	I	I	I	I	I	I
I9	I	I	I	I	I	I	II	II	I	I	I	I	I	I	I	I
I10	I	I	I	I	I	II	II	II	I	I	I	I	I	I	I	I

Ghi chú: I: Vi nhũ tương hình thành nhanh (< 1 phút), trong suốt hoặc ánh xanh; II: Vi nhũ tương hình thành nhanh (< 1 phút), kém trong hơn, trong hơi mờ hoặc có màu trắng ánh xanh.

Bảng 6: Kết quả đo kích thước giọt và điện thế zeta vi nhũ tương của các công thức I5, I9 và I10 (n = 3)

Công thức	Kích thước giọt trung bình (nm)	Độ phân tán (PdI)	Điện thế Zeta (mV)
I5	285,6±0,15	0,430±0,007	-0,416±0,34
I9	76,82±0,27	0,240±0,006	-46,4±0,50
I10	28,01±0,20	0,194±0,005	-50,2±0,65



Hình 4: Đồ thị biểu thị độ hòa tan của các công thức chứa SMEDDS –TMS I5, I9, I10 và viên đối chiếu Telma 20

Bảng 7: Kết quả đánh giá độ hòa tan các công thức SMEDDS-TMS và viên đối chiếu (n = 6)

Thời gian (phút)	Tỉ lệ telmisartan hòa tan (%)			
	I5	I9	I10	Telma 20
5	21,91	23,10	39,99	13,60
10	63,83	45,62	76,78	28,48
15	65,11	76,99	77,07	49,92
20	77,16	87,57	80,66	61,97
30	86,60	94,75	81,09	77,50
45	88,03	96,10	81,57	77,70

cứu tại Việt Nam đã đem lại kết quả tải được TMS cao hơn với tỉ lệ tải là 5%. Đây được xem như hướng nghiên cứu mới khi vừa cải thiện được độ tan của TMS vừa bào chế được hệ SMEDDS mang lại nhiều ưu điểm hơn so với dạng bào chế thông thường, có tính khả thi cho việc hóa rắn và dập viên.

dịch kali hydroxid với lượng sử dụng và nồng độ thích hợp làm tá dược hỗ trợ để cải thiện độ tan của TMS với cơ chế là hóa muối một phần TMS dạng acid thành muối telmisartan kali dễ tan hơn.

Tuy nhiên, dung dịch kiềm KOH (66,67%) dùng hóa muối TMS có thể tham gia phản ứng xà phòng hóa với các acid béo ở pha dầu hoặc các ester của acid béo trong một số chất diện hoạt như Kolliphor RH40, nên dung dịch kiềm phải được phối hợp khi đã có sự hiện diện của TMS do phản ứng trung hòa TMS thành TMS dạng muối kali sẽ ưu tiên xảy ra nhanh hơn phản ứng xà phòng hóa acid béo/ester của acid béo khi cho dung dịch kiềm vào hệ phân tán gồm dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt. Do đó, TMS có thể được hòa tan với hỗn hợp gồm pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt tạo thành hệ đồng nhất trước khi thêm dung dịch kiềm vào.

Bên cạnh đó, việc điều chế hệ SMEDDS-TMS có tiến hành hóa muối trên TMS được nghiên

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Son HY, Chae BR, Choi JY, Shin DJ, Goo YT, Lee ES, et al. Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for phospholipid complex of telmisartan using D-optimal mixture design. *Plos One*. 2018;13: e0208339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208339>.
- [2] Jaiswal P, Aggarwal G, Harikumar SL, Singh K. Development of self-microemulsifying drug delivery system and solid-self-microemulsifying drug delivery system of telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2014;4(4): 195–206. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.143123>.
- [3] World Health Organization. *A global brief on Hypertension 2013*. World Health Organization; 2013.
- [4] Huỳnh Trúc Thanh Ngọc, Võ Thị Kiều Oanh, Nguyễn Đức Thọ. Nghiên cứu xây dựng công thức hệ tự nhũ nano (SNEDDS) chứa nifedipin. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2019;22–25: 44–53. [Huỳnh Trúc Thanh Ngọc, Võ Thị Kiều Oanh, Nguyễn Đức Thọ. Formulation of self nanoemulsifying drug delivery system

- (SNEDDS) containing nifedipine. *Can Tho Journal of Medicine and Pharmacy*. 2019;22–25: 44–53].
- [5] Hà Thanh Tú, Nguyễn Mạnh Huy, Huỳnh Trúc Thanh Ngọc, Nguyễn Thiện Hải. Nghiên cứu điều chế hệ vi tự nhũ chứa atorvastatin. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2016;20(2): 261–269. [Hà Thanh Tú, Nguyễn Mạnh Huy, Huỳnh Trúc Thanh Ngọc, Nguyễn Thiện Hải. Formulation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing atorvastatin. *Ho Chi Minh City Journal of Medicine*. 2016;20(2): 261–269].
- [6] Elsheikh MA, Elnaggar YS, Gohar EY, Abdallah OY. Nanoemulsion liquid preconcentrates for raloxifene hydrochloride: optimization and in vitro appraisal. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7: 3787–3802. <https://doi.org/10.2147/IJN.S33186>
- [7] Hyma P. Formulation and characterization of novel self-micro emulsifying drug delivery system of glimepiride. *International Journal of Science and Technology*. 2014;24(1): 1640–1648.
- [8] United States Pharmacopeia and National Formulary. *The United States Pharmacopeia USP*. 41th. United States: American Pharmacopoeia Council; 2019. p.3959–3960.
- [9] Maulik JP, Sanjay SP, Natvarlal MP. A self micron emulsifying drug delivery system (SMEDDS). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;4(3): 29–35.
- [10] Patrick M. Principles of salt formation. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 2014;4: 1–4. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/2/i4/91101>.

