

## Nghiên cứu bào chế viên nén Berberin giải phóng tại đích đại tràng

Vũ Bình Dương\*; Nguyễn Trọng Điệp\*  
Nguyễn Thị Thuỳ\*; Hoàng Văn Lương\*

### TÓM TẮT

Mục đích của đề tài là nghiên cứu dạng thuốc giải phóng tại đích đại tràng của berberin clorid bằng cách sử dụng gôm guar - chất bị phân huỷ bởi vi sinh vật đại tràng-làm tá dược màng bao. Kết quả nghiên cứu cho thấy: với công thức màng bao lựa chọn gồm: gôm guar 60% và HPMC 40% khối lượng màng, dược chất gần như không giải phóng tại môi trường pH = 1 và pH = 7,4 sau 5 giờ. Tuy nhiên, khi chuyển sang môi trường pH = 7,4; bổ sung 25% dịch đại tràng lợn, sau 10, 15, 17 giờ, tỷ lệ giải phóng dược chất lần lượt là 45,24%; 72,44%; 83,12%, sau 20 giờ, dược chất gần như giải phóng hoàn toàn đạt 99,32%. Viên nén bào chế đạt tiêu chuẩn của ĐĐVN IV và USP 30.

\* Từ khoá: Berberin; Giải phóng tại đích đại tràng.

## Study on manufacture of colon targeted drug delivery systems for berberin tablet

### SUMMARY

*The aim of the present study is to develop colon targeted drug delivery systems for berberin using guar gum disintegrated by colon microorganism as a carrier. All the formulations complied with requirements of 24<sup>th</sup> USP and 3<sup>rd</sup> Vietnam Pharmacopoeia and were subjected to in vitro drug release studies. The amount of berberin released from tablets at different time intervals was estimated by UV spectrometry method. The result of evaluation showed that the most suitable coat contained 60% of guar gum and 40% of HPMC. Berberin weren't released from the formulation within 5 h of the dissolution study in the pH 1 and pH 7.4 environment. After 10h, 15h, 17h and 20h of the dissolution study in pH 7.4 environment added 25% of pig colonic fluids, amount of berberin were released 45.24%, 72.44%, 83.12% and 99.32%, respectively.*

\* Key words: Berberine; Colon targeted drug delivery.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc tác dụng tại đích đại tràng là dạng bào chế hiện đại, có khả năng đưa dược chất tập trung tại đại tràng, đảm bảo nồng độ dược chất tối đa tại nơi bị bệnh, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị. Đồng thời giảm liều dùng, giảm tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc với cơ

thể. Đây là hướng nghiên cứu mới, hứa hẹn mang lại hiệu quả điều trị cao và thu hút sự chú ý của các nhà bào chế [1].

Berberin là hoạt chất có nguồn gốc thực vật, dễ kiếm, rẻ tiền, an toàn, có tác dụng điều trị tốt các bệnh tiêu chảy, nhiễm khuẩn đường ruột, đau mắt hột... đặc biệt, với bệnh lý viêm đại tràng. Tuy nhiên, việc đưa

\* Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Văn Minh

thuốc tới đại tràng rất khó do thuốc phải qua dạ dày, ruột non nên dễ giải phóng và hấp thu vào vòng tuần hoàn chung, làm giảm nồng độ dược chất tại đại tràng, giảm hiệu quả điều trị. Vì vậy, bào chế dạng giải phóng tại đích đại tràng là cần thiết, nhằm tăng nồng độ thuốc và tiết kiệm chi phí. Trong bài này, chúng tôi thông báo kết quả nghiên cứu bào chế viên nén berberin giải phóng tại đại tràng bằng cách sử dụng hệ tá dược bị phân hủy bởi hệ vi sinh vật.

## NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Nguyên vật liệu, thiết bị.

- Berberin clorid (ĐEVN IV), gồm guar (nhà sản xuất); HPMC E15 (USP 30), PVP (BP 2.000) và các tá dược, dung môi đạt tiêu chuẩn dược dụng và tiêu chuẩn phân tích...

- Máy thử độ hòa tan giỏ quay SR8 plus (Mỹ), máy dập viên tâm sai Krosh (Đức), máy quang phổ UV-VIS Cintra 40 (Australia), máy thử độ rã Claver 50.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

\* *Phương pháp định lượng berberin:*

Duy trì berberin clorid trong các môi trường pH khác nhau, định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 345 nm, dựa vào các đường chuẩn tương quan tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ berberin trong từng môi trường để định lượng nồng độ berberin.

\* *Phương pháp bào chế viên nén bao berberin clorid 100 mg:*

- Bào chế nhân viên: nhân viên được bào chế theo phương pháp tạo hạt ướt: trộn dược chất và tá dược thành bột kếp,

tạo hạt ẩm với cồn PVP 5%, xát hạt qua rây 1 mm, sấy sửa hạt; trộn tá dược trơn. Dập viên với chày cối Ø7, lực nén 5 - 6 kg. Khảo sát tỷ lệ tá dược siêu rã với điều kiện nhân viên rã trong 60 giây.

- Màng bao được bào chế theo phương pháp dập nén: trộn các thành phần màng bao gồm gồm guar và HPMC thành hỗn hợp đồng nhất, cho một phần tá dược màng bao vào cối, thêm tiếp nhân viên vào chính giữa cối, thêm phần còn lại của tá dược màng bao. Dập viên chày cối Ø9 với tá dược màng bao, lực nén 8 - 10 kg. Khảo sát, lựa chọn tỷ lệ các tá dược màng bao nhằm mục đích dược chất không giải phóng ở môi trường dạ dày, ruột non mà chỉ giải phóng dược chất tại đại tràng.

\* *Phương pháp đánh giá khả năng giải phóng dược chất [2,3]:*

- Máy thử độ hòa tan kiểu giỏ quay (máy 1); tốc độ khuấy 100 vòng/phút; nhiệt độ:  $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

- Môi trường thử: tiến hành trên 3 môi trường:

+ Môi trường: pH = 1 (môi trường dạ dày) đo trong 2 giờ.

+ Môi trường 2: đệm phosphat pH = 7,4 (môi trường ruột non) đo trong 3 giờ tiếp theo.

+ Môi trường 3: đệm phosphat pH = 7,4, bổ sung 25% dịch đại tràng lợn, sục khí CO<sub>2</sub> liên tục, đo trong 15 giờ tiếp theo.

Sau 2, 5, 10, 15, 17, 20 giờ, lấy mẫu và tiến hành xác định lượng dược chất giải phóng.

\* *Phương pháp xử lý kết quả nghiên cứu:* sử dụng toán thống kê y học và phần mềm Excel 2003.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Kết quả khảo sát lựa chọn công thức nhân viên.

Với mục đích tạo ra được nhân viên để khi viên tới đại tràng dược chất được giải phóng, hoà tan nhanh và đủ nồng độ gây tác dụng điều trị. Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của hàm lượng tá dược siêu rã tinh bột biến tính (sodium starch gluconat). Bào chế 4 công thức với hàm lượng sodium starch gluconat lần lượt là 3% (M1), 6% (M2), 9% (M3) và 12% (M4).

*Bảng 1: Kết quả khảo sát nhân viên.*

CÔNG THỨC	M1	M2	M3	M4
TIÊU CHUẨN				
Hình thức	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lực dập viên (kg)	4 - 6	4 - 6	4 - 6	4 - 6
Thời gian rã	7 ± 1 phút	4 ± 0,5 phút	50 ± 10 giây	30 ± 10 giây
Hàm lượng (%)	97,62 ± 1,24	97,81 ± 0,83	98,54 ± 0,75	98,58 ± 1,05
Độ hoà tan (%)	-	-	82,04 ± 0,84	83,58 ± 1,08

Tất cả các công thức đều đạt tiêu chuẩn về hình thức và hàm lượng dược chất trong viên. Độ hoà tan > 80% sau 60 phút thử. Trong đó, chỉ công thức M3 và M4 đạt tiêu chuẩn viên rã trong 1 phút. Thử độ hòa tan của viên bào chế theo công thức M3, M4 thấy đều giải phóng > 80% sau 30 phút. Tuy nhiên, viên bào chế theo công thức M4 bị hút ẩm nhanh, ảnh hưởng tới độ bền cơ học của viên khi bảo quản lâu ngày. Vì vậy, lựa chọn M3 để làm nhân viên bào chế viên nén berberin giải phóng tại đích đại tràng.

### 2. Kết quả khảo sát lựa chọn công thức màng bao.

Trong nghiên cứu này, sử dụng gồm guar là tá dược chính điều khiển giải phóng dược chất tại đại tràng theo cơ chế phân huỷ của vi sinh vật có trong đại tràng. Đồng thời sử dụng thêm HPMC E15 nhằm tạo hệ cốt tá dược điều khiển khả năng giải phóng dược chất. Khảo sát tỷ lệ gồm guar và HPMC trong công thức màng bao. Đo khả năng giải phóng dược chất trong 03 môi trường khác nhau

*Bảng 2: Thành phần tỷ lệ tá dược màng bao khảo sát.*

CÔNG THỨC	TỶ LỆ (%) CÁC THÀNH PHẦN TRONG CÔNG THỨC MÀNG BAO				KHỐI LƯỢNG VỎ BAO (mg)
	Gôm guar	HPMC	Talc	Mg stearat	
L1	20	80	2	1	175
L2	30	70	2	1	175
L3	40	60	2	1	175
L4	50	50	2	1	175
L5	60	40	2	1	175
L6	70	30	2	1	175
L7	80	20	2	1	175

Bảng 3: % dược chất giải phóng theo thời gian của các công thức màng từ L1 - L7.

CÔNG THỨC	PHẦN TRĂM (%) DƯỢC CHẤT GIẢI PHÓNG THEO THỜI GIAN (n = 6)					
	2 giờ	5 giờ	10 giờ	15 giờ	17 giờ	20 giờ
L1	10,04 ± 1,14	34,26 ± 3,09	75,17 ± 2,35	90,23 ± 4,2	97,18 ± 3,13	99,21 ± 3,03
L2	7,84 ± 1,18	23,71 ± 1,5	68,78 ± 2,4	86,61 ± 1,5	96,25 ± 1,35	99,78 ± 1,02
L3	5,58 ± 1,05	17,49 ± 0,2	57,02 ± 2,18	83,95 ± 0,3	92,62 ± 2,53	99,89 ± 2,02
L4	2,18 ± 1,24	6,05 ± 0,37	52,41 ± 1,21	77,46 ± 1,7	85,95 ± 1,92	99,92 ± 1,03
L5	0,72 ± 0,67	2,84 ± 0,46	45,24 ± 1,32	72,44 ± 2,1	83,12 ± 1,65	99,32 ± 2,15
L6	0,69 ± 0,13	1,23 ± 1,23	18,85 ± 2,41	45,13 ± 4,29	57,25 ± 3,01	70,46 ± 1,26
L7	0,47 ± 0,07	1,15 ± 1,26	14,15 ± 1,68	34,43 ± 2,81	45,32 ± 1,75	51,23 ± 1,22

- Trong 2 giờ đầu (môi trường acid pH = 1) ở tất cả các công thức đều giải phóng rất thấp từ 0,47 - 10,4%. Tuy nhiên, đến giờ thứ 5 (môi trường đệm phosphat pH = 7,4) công thức từ L1 đến L3 giải phóng > 10% lượng dược chất mà chưa cần đến sự tác động của vi sinh vật từ đại tràng lợn. Trong khi các công thức L4, L5, L6 và L7 có lượng dược chất giải phóng < 10%.

Khi có bổ sung dịch đại tràng lợn vào môi trường thử, ở giờ thứ 10 (5 giờ trong môi trường dịch đại tràng) công thức L6 và L7 giải phóng dược chất < 20% và L5 giải phóng < 50%, các công thức còn lại đều giải phóng > 50%. Ở giờ thứ 20, các công thức từ L1 đến L5 giải phóng > 90% lượng dược chất, còn L6 giải phóng 70,46% và L7 giải phóng 51,23%.

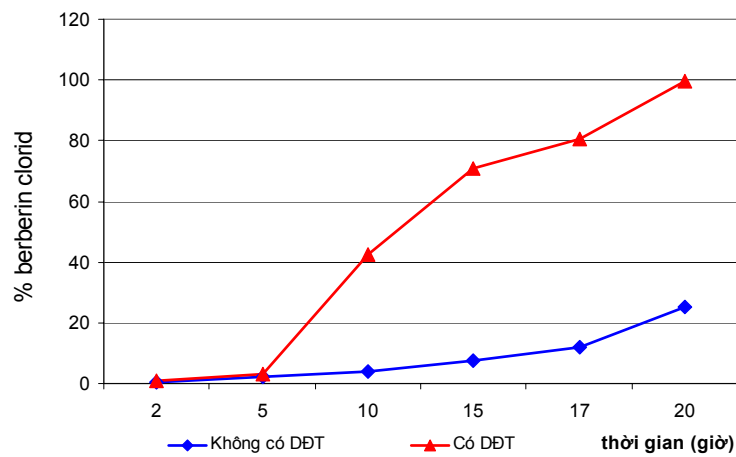
Theo tiêu chí thiết kế viên giải phóng tại đại tràng, dược chất không được giải phóng ở dạ dày và ruột non thì L5 đạt yêu cầu (sau 2 giờ tại pH = 1 giải phóng 0,72%, sau 5 giờ tại pH = 7,4 giải phóng 2,84%), nhưng phải giải phóng kéo dài và liên tục tại đại tràng (sau 10, 15, 17, 20 giờ tại môi trường có dịch đại tràng, tỷ lệ dược chất giải phóng lần lượt là 45,24%; 72,44%; 83,12%; 99,32%).

### 3. Kết quả so sánh khả năng giải phóng dược chất trong môi trường có và không có dịch đại tràng.

Để đánh giá sự khác biệt và khẳng định giải phóng chất đối với viên berberin clorid giải phóng tại đại tràng theo cơ chế vi sinh vật hay cơ chế rã, tiến hành đo giải phóng dược chất công thức L5 trên mô hình thử không có dịch đại tràng và mô hình thử bổ sung dịch đại tràng sau 5 giờ.

Bảng 4: % berberin clorid giải phóng của viên L5 trong môi trường không có và có dịch đại tràng.

MÔI TRƯỜNG		% DƯỢC CHẤT GIẢI PHÓNG (n = 6)					
		2 giờ	5 giờ	10 giờ	15 giờ	17 giờ	20 giờ
1	Không có dịch đại tràng	0,63 ± 0,15	2,35 ± 1,01	4,08 ± 1,45	7,62 ± 1,24	12,07 ± 1,16	25,16 ± 1,09
2	Có dịch đại tràng từ giờ thứ 5	0,70 ± 0,77	2,91 ± 0,52	42,38 ± 2,56	70,78 ± 2,52	80,67 ± 2,45	99,45 ± 3,15
		p <sub>1-2</sub> > 0,05			p <sub>1,2</sub> < 0,05		



Đồ thị 1: Biểu diễn % berberin clorid giải phóng theo thời gian của công thức L<sub>5</sub> trong môi trường có và không có dịch đại tràng lợn.

Trong 5 giờ đầu, có sự khác biệt rõ rệt về phần trăm dược chất giải phóng giữa 2 mô hình thử ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, sau 5 giờ ở mô hình có bổ sung dịch đại tràng, dược chất giải phóng tăng nhanh và lớn hơn so với môi trường không bổ sung dịch đại tràng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Như vậy, cơ chế giải phóng dược chất của công thức  $L_5$  do sự phân huỷ màng bao dưới tác dụng của vi sinh vật là chủ yếu, chứ không phải theo cơ chế rã thông thường. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu về gôm guar bị phân huỷ bởi vi sinh vật tại đại tràng.

## BÀN LUẬN

Viên giải phóng tại đích đại tràng là dạng bào chế mới, có nhiều ưu điểm. Tuy nhiên, việc đưa dược chất đến được đại tràng khó, do thuốc phải đi qua một chặng đường dài của hệ thống tiêu hoá, ảnh hưởng của men, pH, tình trạng thức ăn.... Để khắc phục tình trạng này, các nhà khoa học đã nghiên cứu nhiều phương pháp đưa dược chất giải phóng tại đích đại tràng như: dựa vào thời gian lưu của thuốc tại đường tiêu hoá, dựa vào bậc thang pH đường tiêu hoá, dựa vào áp suất thẩm thấu, đặc biệt cách thức đưa thuốc dựa vào hệ vi sinh vật đại tràng có tính ổn định cao [1, 2]. Nhiều nghiên cứu trước đây đã sử dụng các polysaccharid tự nhiên như gôm guar, dextrin, chitoxan, peptin trong bào chế hệ đưa thuốc giải phóng tại đại tràng. Trong số các polysaccharid bị phân huỷ bởi vi sinh vật đại tràng, gôm guar là chất hay được sử dụng [5, 6]. Tuy nhiên, gôm guar thường sử dụng kết hợp với avicel, CMC hoặc HPMC để điều khiển tốc độ giải phóng dược chất tại đại tràng nhờ đặc tính trương nở hoà tan của các tá dược này [4]. Kết quả nghiên cứu lựa chọn hệ tá dược giải phóng tại đại tràng của berberin clorid theo cơ chế vi sinh vật cho thấy: sử dụng gôm guar kết hợp với HPMC với tỷ lệ 60:40 so với công thức màng thì dược chất giải phóng tại đại tràng có kiểm soát tốt nhất.

## KẾT LUẬN

Đã nghiên cứu bào chế viên nén berberin clorid 100 mg giải phóng tại dịch đại tràng theo cơ chế phân huỷ bởi hệ vi sinh vật đại tràng. Trong đó, lựa chọn gôm guar là thành phần chính trong hệ tá dược điều khiển giải phóng. Kết quả nghiên cứu khảo sát công thức cho thấy: với màng bao lựa chọn là gôm guar 60% và HPMC 40% khối lượng màng, dược chất gần như không giải phóng tại môi trường pH = 1 và pH = 7,4 sau 5 giờ. Tuy nhiên, khi chuyển sang môi trường pH = 7,4 có bổ sung 25% dịch đại tràng lợn, sau 10, 15 và 17 giờ, tỷ lệ giải phóng dược chất lần lượt là 45,24%; 72,44%; 83,12% và sau 20 giờ, dược chất gần như giải phóng hoàn toàn đạt 99,32%. Viên nén bào chế đạt tiêu chuẩn của ĐDVN IV và USP 30.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdul W. Basit. Advances in colonic drug delivery. J Drugs. 2005, 65 (14), pp.1991-2007.

2. *D. Wong, S. Larrabee, K. Clifford.* USP dissolution apparatus III (reciprocating cylinder) for screening of guar-based colonic delivery formulations. *Journal of Controlled Release.* 1997, (47), pp.173-179.

3. *Libo Yang, James S. Chu, Joseph A. Fix.* Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics.* 2002, (235), pp.1-15.

4. *Munira Momin.* Design, development and *in vitro* evaluation of sennosides tablets containing pectin HPMC for colonic drug delivery. *Indian J. Pharm. Sci.* 2007, 69 (3), pp.394-401.

5. *Y. S. R. Krishnaian.* Design and in vitro evaluation of oral colon targeted drug delivery systems for tinidazole. *Journal of Drug Targeting.* 2002, Vol 10, (8), pp. 579-584.

6. *Y. S. R. Krishnaiah.* Studies on the development of colon targeted oral drug delivery systems for ornidazole in the treatment of amoebiasis. *Drug Delivery.* 2003, 10, pp.111-117.

7. *Y. S. R. Krishnaiah, P. R. Bhaskar Reddy, V. Satyanarayana.* Studies on the development of oral colon targeted drug delivery systems for metronidazole in the treatment of amoebiasis. *International Journal of Pharmaceutics.* 2002, (236) pp.43-55.