

TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC VI NHŨ TƯƠNG NATRI DICLOFENAC DÙNG QUA DA

Đặng Thị Hiền*; Nguyễn Trần Linh*; Khương Thị Mai Lan*
Dương Nhật Quang*; Nguyễn Hải Trường**

TÓM TẮT

Vi nhũ tương natri diclofenac được bào chế gồm pha nước, pha dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt và chất làm tăng hấp thu. Tối ưu hóa công thức bào chế vi nhũ tương dựa trên mô hình thiết kế thí nghiệm truyền thống và mạng neuron nhân tạo. Theo mô hình đó, 13 công thức đã được thiết kế. Tỷ lệ các thành phần trong vi nhũ tương được lựa chọn làm biến độc lập. Phần trăm natri diclofenac giải phóng trong 1, 2, 3, 4, 5, 6 giờ được coi là các biến phụ thuộc. Các biến độc lập thay đổi ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến tốc độ giải phóng natri diclofenac khỏi vi nhũ tương. Vi nhũ tương bào chế theo công thức tối ưu giải phóng được khoảng 25% dược chất sau 6 giờ.

* Từ khoá: Natri diclofenac; Vi nhũ tương; Dùng qua da; Tối ưu hóa.

FORMULATION OPTIMIZATION OF DICLOFENAC SODIUM MICROEMULSIONS FOR TOPICAL USE

SUMMARY

Diclofenac sodium microemulsions were prepared from water and oil phase, surfactants, cosurfactants and percutaneous penetration enhancer. Formulations of microemulsions were optimized on the basis of the classical experimental design and artificial neural network principles. As model formulations, 13 kinds of microemulsions were prepared. The amounts of components were selected as independent variables. The percentages of diclofenac sodium released at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours were considered as dependent variables. The changes in the amounts of all components influenced significantly release rates of diclofenac sodium from microemulsions. The microemulsion prepared according to optimized formula released about 25% of drug content after 6 hours.

* Key words: Diclofenac sodium; Microemulsion; Topical use; Optimization.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Diclofenac là một dẫn chất của axit phenylacetic acid, thuộc nhóm chống viêm không steroid (NSAID). Nó được sử dụng chủ yếu dưới dạng muối natri, có tác dụng giảm đau, chống viêm trong các trường hợp: viêm cơ, bệnh thấp khớp, bệnh viêm khớp

mạn tính, bệnh cứng khớp, rối loạn khớp như viêm túi thanh mạc, viêm gân; giảm đau ở các mô mềm như bong gân, căng cơ; và giảm đau trong các trường hợp khác như đau dây thần kinh, bệnh gút, đau bụng kinh, chứng đau nửa đầu và được dùng trong một số trường hợp phẫu thuật.

* Đại học Dược Hà Nội

** Bệnh viện TWQĐ 108

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

Vi nhũ tương là một cấu trúc trong suốt, ổn định được tạo nên bởi các thành phần dầu, nước, chất diện hoạt và đôi khi có thêm chất đồng diện hoạt. Các nghiên cứu về vi nhũ tương dùng qua da đã chỉ ra rằng vi nhũ tương cải thiện khả năng giải phóng và hấp thu dược chất của da [2, 4, 5, 6, 8]. Ở Việt Nam, vi nhũ tương và ứng dụng của nó trong các dạng thuốc hầu như chưa được nghiên cứu. Do vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là sử dụng mô hình thiết kế thí nghiệm truyền thống và mạng neuron nhân tạo để phân tích ảnh hưởng của các thành phần và tối ưu hóa công thức vi nhũ tương natri diclofenac dùng qua da nhằm cải thiện khả năng giải phóng dược chất.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu nghiên cứu.

Natri diclofenac (USP 28), Tween 80 (USP 28), Span 80 (USP 28), dimethyl sulfoxid - DMSO (tiêu chuẩn nhà sản xuất), alcol isopropylic (BP 2007), dầu đậu tương (tiêu chuẩn nhà sản xuất).

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Phương pháp bào chế vi nhũ tương:*

Hòa tan Span 80 trong dầu đậu tương. Natri diclofenac, Tween 80 được hòa tan trong nước. Trộn pha dầu và pha nước với nhau. Sau đó, thêm chất đồng diện hoạt (alcol isopropylic) và chất làm tăng hấp thu (DMSO). Khuấy trộn cho tới khi tạo thành vi nhũ tương trong suốt. Tất cả các công thức đều chứa 1% (khối lượng/khối lượng) natri diclofenac.

** Định lượng natri diclofenac trong vi nhũ tương:*

Xác định hàm lượng natri diclofenac trong vi nhũ tương bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Hệ thống sắc ký bao gồm (a) cột nucleosil C8 (25 cm ± 4,6 cm, 5 µm);

pha động là hỗn hợp 34 thể tích của dung dịch đồng thể tích của acid phosphoric 1% (kl/tt) và natri dihydrophosphat 0,16% (kl/tt) điều chỉnh pH đến 2,5 và 66 thể tích methanol. Tốc độ dòng 1 ml/phút; (c) detector tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

** Đánh giá mức độ giải phóng dược chất:*

Đánh giá mức độ giải phóng dược chất bằng cách sử dụng hệ thống bình khuếch tán thụ động Franck (diện tích khuếch tán 3,14 cm²), với màng thân nước polysulfon (Tuffryn[®]; 0,45 µm). Đặt màng vào giữa ngăn cho và ngăn nhận. Môi trường khuếch tán trong ngăn nhận là 7 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4, luôn duy trì ở nhiệt độ 32,0 ± 0,5°C bằng hệ thống điều nhiệt. Đồng thời luôn khuấy với tốc độ 400 vòng/phút. Ngăn cho chứa 0,35 g mẫu thử. Hút 0,5 ml dung dịch mẫu ở khoảng giữa của ngăn nhận và sau đó bổ sung lại ngăn nhận 0,5 ml môi trường khuếch tán. Mẫu lấy ra đem phân tích ngay bằng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao.

** Thiết kế thí nghiệm:*

Mô hình thiết kế thí nghiệm truyền thống và mạng neuron nhân tạo được sử dụng làm công cụ để xác định mức độ ảnh hưởng của các tá dược tới tỷ lệ giải phóng natri diclofenac và thiết kế công thức tối ưu. Sử dụng phần mềm MODDE 5.0 (Umetrics Inc., Mỹ) và INFORM 3.2 (Intelligensys Ltd., Anh).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Xây dựng công thức thực nghiệm.

Trong các nghiên cứu sơ bộ, giản đồ pha ở 25°C được xây dựng với tỷ lệ thay đổi của pha dầu, chất diện hoạt/chất đồng diện hoạt, nước. Từ đó xác định công thức vi nhũ tương với các thành phần cơ bản: natri diclofenac 1% (kl/kl), Tween 80, Span 80,

alcol isopropylic, nước DMSO và dầu đậu tương (vừa đủ 100% kl/kl).

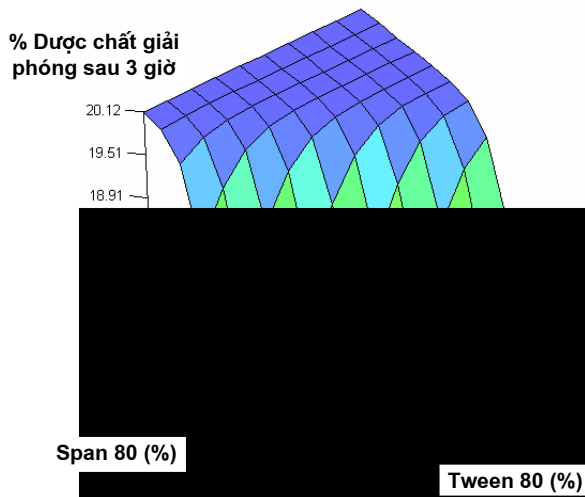
* Các biến độc lập:

Span 80: 40 - 46%; Tween 80: 8 - 10%; alcol isopropylic: 12 - 14%; nước: 5%; DMSO: 6 - 10%; dầu đậu tương: vừa đủ 100%.

Các biến phụ thuộc là phần trăm natri diclofenac được giải phóng sau 1, 2, 3, 4, 5 và 6 giờ. Bảng thiết kế do Modde 5.0 gồm 13 thí nghiệm, sau đó thực hiện các thí nghiệm. Phân tích kết quả bằng mạng neuron nhân tạo (tích hợp trong INFORM 3.2) nhằm đánh giá ảnh hưởng của các biến độc lập tới biến phụ thuộc và tối ưu hóa công thức vi nhũ tương theo phần trăm giải phóng dược chất cao nhất.

2. Kết quả và phân tích các yếu tố ảnh hưởng.

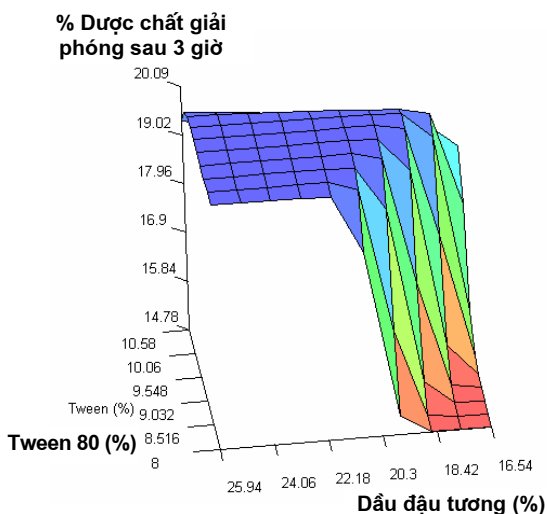
Vi nhũ tương được bào chế theo phương pháp đã mô tả. Tất cả các mẫu đều ổn định ở nhiệt độ phòng ít nhất 3 tháng không có tách.



Hình 1: Ảnh hưởng của Span 80 và Tween 80 tới mức độ giải phóng dược chất từ vi nhũ tương (alcol isopropylic = 13%; DMSO = 9%).

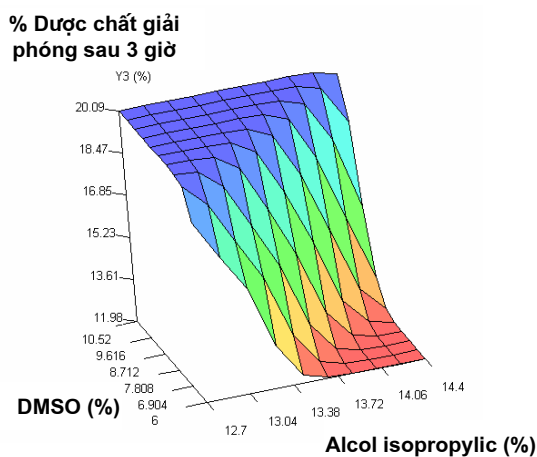
Mức độ giải phóng dược chất giảm nếu tăng tỷ lệ Tween 80 và Span 80, có thể do khi tăng tỷ lệ Tween 80 và Span 80, độ nhớt

của vi nhũ tương tăng lên làm chậm tốc độ khuếch tán dược chất ra khỏi hệ.



Hình 2: Ảnh hưởng của dầu đậu tương và Tween 80 tới mức độ giải phóng dược chất từ vi nhũ tương (alcol isopropylic = 13%; DMSO = 9%).

Khi tỷ lệ dầu đậu tương tăng 16 - 20%, tỷ lệ giải phóng dược chất tăng nhanh. Nhưng tiếp tục tăng dầu đậu tương 20 - 26%, tỷ lệ giải phóng dược chất không tăng.



Hình 3: Ảnh hưởng của DMSO và alcol isopropylic tới mức độ giải phóng dược chất từ vi nhũ tương (Tween 80 = 9%; Span 80 = 43%).

Mức độ giải phóng dược chất tăng theo tỷ lệ DMSO tăng, có thể do DMSO làm tăng khả năng phân tán của natri diclofenac trong vi nhũ tương. Trái lại, tỷ lệ alcol isopropylic tăng lại làm giảm mức độ giải phóng dược chất.

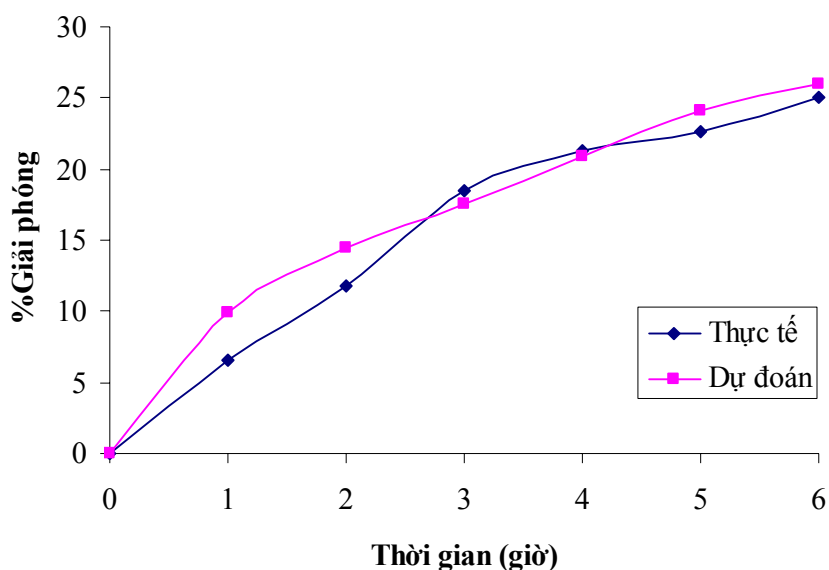
3. Công thức tối ưu của vi nhũ tương.

Công thức vi nhũ tương được thiết kế tối

ưu sao cho phần trăm giải phóng natri diclofenac cao nhất sau 1, 2, 3, 4, 5, 6 giờ. Với sự trợ giúp của phần mềm INFORM 3.2, công thức tối ưu xác định như sau: natri diclofenac: 1,00%; dầu đậu tương: 15,26%; Tween 80: 10,58 %; Span 80: 45,12%; alcol isopropylic: 13,68%; nước: 5,0%; DMSO: 9,36%.

Bảng 1: Phần trăm dược chất giải phóng từ vi nhũ tương bào chế theo công thức tối ưu (n = 3).

PHẦN TRĂM DƯỢC CHẤT ĐƯỢC GIẢI PHÓNG	THỜI GIAN (giờ)					
	1	2	3	4	5	6
Theo công thức tối ưu	6,59	11,79	18,51	21,35	22,63	25,08
Theo dự đoán của INFORM	9,91	14,45	17,57	20,90	24,13	26,03



Hình 4: So sánh mức độ giải phóng dược chất từ vi nhũ tương được chế theo công thức tối ưu (n = 3) và giá trị dự đoán bằng phần mềm INFORM 3.2.

Thuốc được giải phóng chậm từ vi nhũ tương. Sau 6 giờ, hệ chỉ giải phóng tối đa 25%. Điều này có thể do vi nhũ tương là loại nước/dầu, nhưng màng phân tán và môi trường

phân tán lại thân nước. Giá trị dự đoán bằng phần mềm INFORM 3.2 gần giống với thực tế.

KẾT LUẬN

Khối lượng và các loại thành phần tham gia cấu trúc vi nhũ tương đều ảnh hưởng tới tỷ lệ giải phóng của natri diclofenac ra khỏi nhũ tương. Công thức vi nhũ tương được tối ưu hoá cho phần trăm natri diclofenac giải phóng cao nhất phù hợp với thiết kế của phần mềm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Panayiotis P. Constantinides, Seang H. Yiv. Particle size determination of phase - inverted water, in oil microemulsions under different dilution and storage condition. International Journal of Pharmaceutics. 1995, pp.225-234.

2. J.A. Corderco, L.Alarcon, E. Escribano, R. Obach and J. Domenech. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroid antiinflammatory drug. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1996, Vol 86, pp.503-508.

3. John Flanagan, Katrine Kortegaard, D. Neil Pinder, Thomas Rades, Harjinder Singh. Solubilisation of soybean oil in microemulsions using various surfactants. Food Hydrocolloids. 2006, 20, pp.253-256.

4. Gulden Kantarci, Isik Ozguney, Hatice Y. Karasulu, Tamer Gunemi, and Gulcin Basdermir. In vitro permeation of diclofenac sodium from novel microemulsion formulation through rabbit skin. Drug Development Research. 2005, 65, article 5007, pp.7-25.

5. Ky-ung-Mipark, Chong-Kook Kim. Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsion for parenteral delivery. International Journal of Pharmaceutics. 1999, 181, pp.173-179.

6. Isik Sangullu Ozguney, Hatice Yesin Karasulu, Gulden Kantarci, Sumru Sozer, Tamer Gunemi, and Gokhan Ertan. Transdermal delivery of diclofenac through rat skin from various formulation. AAPS PharmSciTech. 2006, article 88, pp.1-7.

7. Siamak Parsaee, Mohammad N.Sarbolouki, Mohamad Parnian Pour. In vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. International Journal of Pharmaceutics. 2002, 241, pp.185-190.

8. Amnon C.Sintov, Shafir Botner. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous system: Influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. International Journal of Pharmaceutics, 2006, pp.1-8.