

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ GEL DÙNG QUA DA CHỨA LORNOXICAM

Đồng Thị Hoàng Yến*, Phạm Thị Thanh Tâm, Lâm Thị Thu Hương

Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Nghiên cứu bào chế gel lornoxicam với mục tiêu tăng khả năng thấm qua da, nhằm tăng tác dụng giảm đau, chống viêm và đánh giá ảnh hưởng của các chất làm tăng tính thấm đến khả năng giải phóng lornoxicam qua màng. Nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của acid oleic, dimethyl sulfoxid, l- menthol đến đặc tính vật lý của gel và khả năng làm tăng tính thấm của gel lornoxicam. Kết quả đánh giá giải phóng được chất qua màng cho thấy gel lornoxicam sử dụng chất tăng thấm dimethyl sulfoxid có khả năng giải phóng qua màng cao hơn và nhanh hơn so với gel sử dụng chất tăng thấm là acid oleic và l- menthol. Dimethyl sulfoxid cho thấy khả năng vượt trội làm tăng khả năng thấm lornoxicam qua màng. Kết quả nghiên cứu cho thấy công thức gel lornoxicam 0,5% sử dụng propylen glycol và polyethylen glycol là dung môi, Carbopol 934P làm tá dược tạo gel, dimethyl sulfoxid làm chất tăng thấm có khả năng cải thiện khả năng thấm được chất qua màng tốt nhất.

Từ khóa: Gel dùng qua da; lornoxicam, Carbopol; propylen glycol; tăng tính thấm qua da

Ngày nhận bài: 03/01/2020; Ngày hoàn thiện: 09/6/2020; Ngày đăng: 11/6/2020

FORMULATION OF TOPICAL GEL CONTAINING LORNOXICAM

Dong Thi Hoang Yen*, Pham Thi Thanh Tam, Lam Thi Thu Huong

TNU - University of Medicine and Pharmacy

ABSTRACT

The objectives of this study were to prepare topical gel containing lornoxicam for improved skin penetration of lornoxicam (LNX) for enhancement of its analgesic, anti-inflammation activity and to evaluate the impacts of different penetration enhancers on the in vitro diffusion of lornoxicam. The effect of addition of oleic acid, dimethyl sulfoxid (DMSO), l-menthol on physical properties of the gel and drug permeation was studied. The in-vitro diffusion studies showed a higher and faster release of lornoxicam from the gel containing DMSO than that from the gel containing oleic acid and l-menthol. DMSO exhibited enhanced permeation of lornoxicam from gel formulation. This work shows that lornoxicam can be formulated into Carbopol gel in presence of propylen glycol and polyethylen glycol as solvent, Carbopol as polymer and DMSO may be promising in enhancing permeation.

Keywords: Topical gel; Lornoxicam; Carbopol; Propylen glycol; Skin permeation enhancer.

Received: 03/01/2020; Revised: 09/6/2020; Published: 11/6/2020

* Corresponding author. Email: yenbaoche@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Viêm khớp, viêm da và mô mềm, là những bệnh rất thường gặp trong mô hình bệnh lý tại cộng đồng, phản ứng viêm luôn đi kèm với triệu chứng đau. Để giảm đau chống viêm hiệu quả, phác đồ điều trị thường bao gồm cả thuốc uống kết hợp thuốc bôi ngoài da.

Lornoxicam (LNX) là một dược chất thuộc nhóm NSAID phân lớp Oxycam có hoạt tính giảm đau, chống viêm. Hiệu lực giảm đau và chống viêm của LNX mạnh gấp 10 lần so với tenoxicam, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước, do đó giảm được nhiều tác dụng không mong muốn [1]. Lornoxicam dễ dàng thâm nhập vào các tổ chức bao khớp, đặc biệt là hoạt dịch khớp, vì vậy, thường được dùng trong điều trị viêm khớp, viêm xương khớp mạn tính, đau thần kinh tọa cấp tính, đau lưng... Lornoxicam đã được dùng phổ biến ở các nước Châu Âu, tuy nhiên, dược chất này mới bắt đầu được nghiên cứu và sản xuất tại Việt Nam dưới dạng viên nén. Hiện nay, ở nước ta chưa có đề tài nào nghiên cứu bào chế gel lornoxicam. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là xây dựng được công thức gel lornoxicam 0,5% với tá dược Carbopol có tác dụng giảm đau, chống viêm mạnh.

2. Nguyên liệu, thiết bị, phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Lornoxicam được mua từ công ty Hetero Drugs Limited (Ấn Độ). Các tá dược gồm Carbopol 934P (Pháp), polyetylen glycol (Pháp), propylen glycol, acid oleic, dimethyl

sulfoxid, Nipasol, Nipagin đạt tiêu chuẩn được dùng, natri hydroxyd, kali dihydrophosphat đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học có nguồn gốc từ công ty hóa chất Bắc Kinh, Trung Quốc.

2.2. Thiết bị

Máy đo quang phổ UV-VIS Jasco V 730 (Nhật), cân phân tích Sartorius TE 412 (Đức), cân kỹ thuật Sartorius TE 412 (Đức), tủ sấy Froilabo (Pháp), máy đo pH TOA-DKK (Nhật), máy siêu âm Banson (Đức), máy khuấy từ Velp (Ý), dụng cụ mô phỏng đánh giá giải phóng gel, màng cellulose acetat, bát sứ, rây và các dụng cụ thủy tinh.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế gel lornoxicam

Gel LNX được bào chế theo phương pháp hòa tan, với thành phần công thức ban đầu ở bảng 1, trong đó một số tá dược thay đổi để tìm ra công thức tối ưu.

Sử dụng tá dược Carbopol 934P nồng độ 0,5%; 0,75% để bào chế các gel lornoxicam 0,5% với tỷ lệ dung môi PG, PEG 400 thay đổi và các chất làm tăng tính tăng thấm: acid oleic, dimethyl sulfoxid (DMSO), l-menthol ở các nồng độ khác nhau. Trình tự bào chế: Cân các nguyên liệu. Rắc nhẹ Carbopol 934P lên mặt nước, để qua đêm cho trương nở hoàn toàn. Thêm triethanolamin, tiếp tục khuấy trộn đến khi thu được gel đồng nhất. Hoà tan lornoxicam, Nipagin, Nipasol và các chất acid oleic, DMSO, menthol vào dung môi PG, PEG 400. Phối hợp dung dịch dược chất vào gel Carbopol, khuấy trộn kỹ. Đóng lọ thủy tinh khô, sạch, kín. Mỗi mẫu bào chế 100 gam.

Bảng 1. Công thức cơ bản gel LNX 0,5%

Công thức (g)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
LNX	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Carbopol 934P	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
PG	20	30	40	20	20	20	20	20	20	0
PEG 400	0	0	0	20	30	40	20	30	40	30
Nipagin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Nipasol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Nước cất					Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

2.3.2. Phương pháp đánh giá gel lornoxicam

Hình thức cảm quan: Quan sát gel sau khi bào chế trên nền đen và trắng, đánh giá màu sắc, độ đồng nhất; độ trong đánh giá trên 3 mức độ: Đục (+), Trong (++), Rất trong (+++) [2].

Xác định pH của gel: Sử dụng máy đo pH, cân khoảng 1,0 g gel lornoxicam, hòa tan trong 100 ml nước cất, để yên trong 2 giờ, tiến hành đo pH của dung dịch đó.

Phương pháp định lượng hàm lượng LNX trong gel:

Cân chính xác 0,10 g gel lornoxicam, cho vào cốc có mỏ 50 ml, thêm 20 ml đệm phosphat pH 7,4, khuấy đều, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,4 vừa đủ 100 ml. Siêu âm trong khoảng 15 phút, để khoảng 30 phút, sau đó lọc qua giấy lọc. Đo quang ở bước sóng 376 nm với mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 7,4 [2].

Phương pháp đánh giá tốc độ giải phóng của lornoxicam qua màng:

Tốc độ giải phóng của LNX qua màng được xác định bằng thiết bị bình khuếch tán theo mô hình bình Frank, sử dụng màng cellulose acetat. Màng được ngâm trong nước cất 30 phút trước khi sử dụng. Môi trường giải

phóng là dung dịch đệm phosphat pH 7,4. Nhiệt độ của hệ thiết bị khuếch tán được duy trì ở $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Diện tích bề mặt khuếch tán: $3,42 \text{ cm}^2$. Thể tích môi trường khuếch tán: 150 ml. Môi trường được khuấy trộn ở tốc độ 100 vòng/phút bằng khuấy từ. Năm ml mẫu thí nghiệm được lấy từ môi trường giải phóng sau 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6 giờ và bổ sung một lượng tương đương môi trường giải phóng mới. Khối lượng mẫu thử: 1 g lornoxicam. Lượng LNX giải phóng ra môi trường được xác định bằng đo quang ở bước sóng 376 nm với phương pháp so sánh với chất chuẩn có nồng độ $5 \mu\text{g/ml}$.

Xử lý số liệu:

Mỗi thí nghiệm được tiến hành 3 lần, tính giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2013.

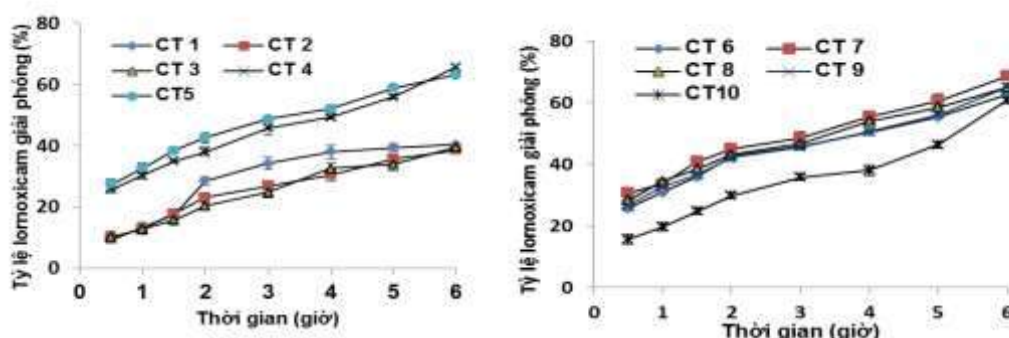
3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ Carbopol 934P và tỷ lệ dung môi

Để xây dựng công thức, nhóm nghiên cứu đã khảo sát 2 nồng độ Carbopol 934P là 0,5% và 0,75% cùng với tỷ lệ PEG và PG thay đổi có thành phần như bảng 1, thu được kết quả thể hiện ở bảng 2 và hình 1.

Bảng 2. Một số chỉ tiêu chất lượng của gel lornoxicam sử dụng nồng độ Carbopol 934 và tỷ lệ dung môi khác nhau

Công thức	Cảm quan	Độ trong	pH	Hàm lượng
F1		+	$7,19 \pm 0,17$	$99,65 \pm 1,15$
F2		++	$7,54 \pm 0,32$	$98,62 \pm 0,65$
F3	Gel trong, màu	++	$7,37 \pm 0,11$	$100,47 \pm 2,65$
F4	vàng, đồng nhất,	++	$7,56 \pm 0,30$	$99,42 \pm 1,22$
F5	không quan sát	++	$7,14 \pm 0,14$	$98,52 \pm 0,93$
F6	thấy các tiểu	+++	$7,09 \pm 0,31$	$101,52 \pm 1,52$
F7	phân được chất	+++	$6,70 \pm 0,33$	$99,63 \pm 1,12$
F8	chưa tan.	++	$6,58 \pm 0,22$	$98,35 \pm 1,13$
F9		++	$7,58 \pm 0,36$	$99,02 \pm 1,94$
F10		++	$7,26 \pm 0,34$	$99,52 \pm 0,77$



Hình 1. Tốc độ giải phóng lornoxicam ra khỏi gel sử dụng tá dược Carbopol 934P

Bảng 3. Công thức bào chế gel LNX 0,5% sử dụng các chất tăng tính thấm khác nhau

Công thức	Acid oleic (%)	DMSO (%)	l-menthol (%)
F11	1		
F12	3		
F13	5		
F14	7		
F15		1	
F16		3	
F17		5	
F18		7	
F19			0,5
F20			0,75
F21			1,0
F22			1,5

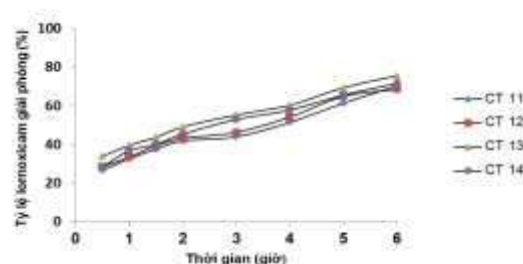
Kết quả cho thấy, trong các công thức đã bào chế, các công thức sử dụng Carbopol 934P tỷ lệ 0,5% thể chất gel lỏng, độ nhớt thấp hơn, do đó khả năng lưu giữ trên da kém hơn so với các công thức sử dụng Carbopol 934P tỷ lệ 0,75%. Về độ trong, tất cả các công thức gel bào chế được đều trong, không còn tiểu phân được chất không tan trong gel. Trong các công thức đã bào chế CT 6 và CT 7 (tỷ lệ PG-PEG là 20:30) có độ trong cao nhất. Về pH, tất cả các công thức đều có pH nằm trong khoảng 6,6 - 7,6, đây là pH gần với pH của da nên đảm bảo không gây kích ứng da. Trong các công thức bào chế, CT 7 có khả năng giải phóng được chất tốt nhất, sau 30 phút đã giải phóng 30,74% và sau 6 giờ là 68,54%. Do đó, nhóm nghiên cứu đã chọn CT 7 để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Khảo sát khả năng làm tăng tính thấm của các tá dược

Qua tham khảo các tài liệu nghiên cứu về bào chế gel chứa hoạt chất giảm đau, chống viêm nhóm Oxidicam [1], [2], [4], cho thấy acid oleic, DMSO, l-menthol có khả năng cải thiện tính thấm của các dược chất không tan tốt nhất. Do đó, nghiên cứu được tiến hành với công thức cơ bản gồm: LNX 0,5 g, Carbopol 934P 0,75 g, PG 20 g, PEG 400 30, Nipagin 0,2 g, Nipasol 0,02 g, Nước cất vừa đủ 100 g; Các tá dược làm tăng tính thấm: acid oleic, DMSO, l-menthol thay đổi từ 0,5% - 7,0% theo thiết kế như bảng 3.

3.2.1. Khảo sát khả năng làm tăng tính thấm của acid oleic

Tiến hành bào chế và đánh giá các công thức đã thiết kế theo phương pháp mô tả ở phần phương pháp, kết quả được thể hiện ở hình 2.



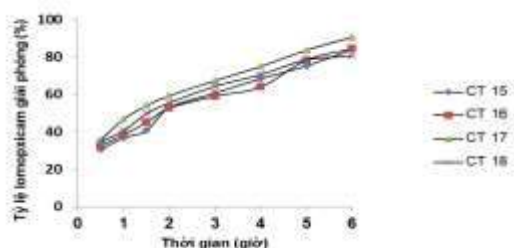
Hình 2. Tốc độ giải phóng lornoxicam ra khỏi gel sử dụng acid oleic

Từ kết quả ở trên, nhóm tác giả thấy acid oleic phối hợp vào thành phần tá dược gel cho khả năng giải phóng được chất tương đối tốt. Mức độ LNX giải phóng tăng lên rõ rệt ở cả 4 công thức với 4 nồng độ khác nhau và tăng dần theo sự tăng tỷ lệ acid oleic: CT11 (1% AO) < CT12 (3% AO) < CT14 (7% AO) < CT13 (5% AO). Công thức 13 (5% AO) cho mức độ giải phóng cao nhất sau 6 giờ: 75,63%, vượt lên so với CT10 không sử dụng acid oleic tới 15%.

3.2.2. Khảo sát khả năng làm tăng tính thấm của DMSO

Tiến hành bào chế và đánh giá gel LNX 0,5% theo phương pháp đã mô tả ở trên, sử dụng dung môi DMSO, thu được kết quả: các công thức gel bào chế đều trong suốt, màu vàng tươi, pH của các mẫu gel đều nằm trong khoảng 6,73 - 7,51, hàm lượng dược chất

trong các mẫu gel trong khoảng từ 99,48% - 100,59% và kết quả thử giải phóng lornoxicam qua màng được thể hiện ở hình 3.

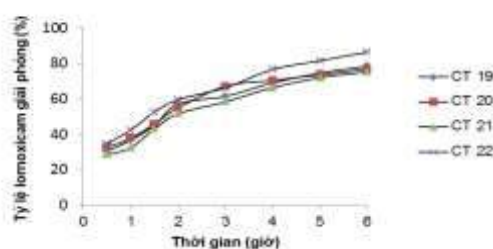


Hình 3. Tốc độ giải phóng lornoxicam ra khỏi gel sử dụng DMSO

Kết quả cho thấy, tỷ lệ dung môi DMSO khác nhau cho khả năng giải phóng LNX khác nhau. Lượng LNX giải phóng từ tá dược tăng tương ứng với nồng độ DMSO sử dụng, đạt cao nhất ở mẫu gel có tỷ lệ DMSO là 5%, sau 6 giờ lượng dược chất giải phóng khoảng 90%. Song cũng nhận thấy rằng khi tiếp tục tăng nồng độ DMSO, mức độ LNX giải phóng không tăng lên, trái lại còn bị giảm đi. Điều này có thể giải thích khi cho thêm DMSO vào công thức làm giảm hoạt độ nhiệt động của LNX trong tá dược dẫn đến làm giảm khuếch tán của LNX qua màng, do đó làm giảm lượng LNX giải phóng.

3.2.3. Khảo sát khả năng làm tăng tính thấm của l-menthol

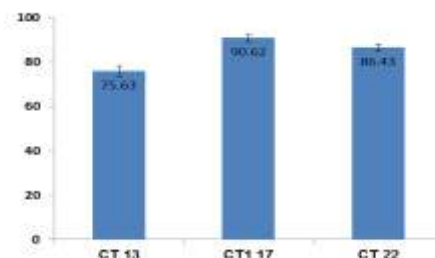
Tiến hành bào chế và đánh giá mức độ giải phóng LNX ra khỏi tá dược theo phương pháp mô tả ở phần phương pháp, sử dụng chất tăng thấm l-menthol. Kết quả được trình bày trong hình 4.



Hình 4. Tốc độ giải phóng lornoxicam ra khỏi gel sử dụng l-menthol

Khi thêm l-menthol vào thành phần tá dược gel với tỷ lệ từ 0,5 đến 1,5%, mức độ giải phóng của LNX đều tăng và đạt cao nhất khi dùng ở nồng độ 1,5% l-menthol. Ở nồng độ này, mức độ giải phóng tăng sau 6 giờ đạt được là 86,42%, tăng tới 16% so với công thức gốc. Điều này có thể giải thích là do ở nồng độ 1,5%, l-menthol đã làm tăng hệ số khuếch tán của LNX, tăng khả năng khuếch tán qua màng, do đó làm tăng mức độ giải phóng.

Khi so sánh hình thức cảm quan, kết quả đo pH, định lượng hàm lượng hoạt chất và khả năng làm tăng tính thấm của ba tá dược acid oleic, DMSO và l-menthol trong các công thức gel đã bào chế cho thấy: tất cả các công thức đều đạt chỉ tiêu chất lượng đề ra về hình thức cảm quan, pH và định lượng hàm lượng dược chất. Các công thức sử dụng DMSO làm chất tăng thấm, gel trong, dược chất dễ hòa tan, dễ định lượng và DMSO có khả năng làm tăng tính thấm của lornoxicam tốt nhất, kết quả thể hiện ở hình 5 cho thấy CT 17 có khả năng giải phóng dược chất cao nhất, sau 6 giờ giải phóng tới 90,62% so với 86,43% của l-menthol và 75,63% của acid oleic.



Hình 5. So sánh tốc độ giải phóng lornoxicam ra khỏi gel sử dụng các chất tăng thấm

Bàn luận

Hấp thu thuốc từ dạng thuốc dùng ngoài liên quan tới hai quá trình: Quá trình giải phóng dược chất ra khỏi tá dược và hấp thu dược chất qua da. Muốn tăng sinh khả dụng của dạng thuốc dùng ngoài phải tìm các biện pháp để cải thiện hai quá trình này. Với lornoxicam, một hoạt chất có tác dụng giảm đau, chống viêm mạnh, nhưng có độ tan trong nước kém, nhóm tác giả quan tâm đến các biện pháp làm

tăng giải phóng và hấp thu thuốc nhằm xây dựng công thức có hiệu quả điều trị cao.

Al-Suwayeh S. A., Taha E. I. [3] đã xây dựng công thức gel LNX với tá dược Carbopol 934, sử dụng chất tăng thấm là Tween 80, acid oleic và HP- β -cyclodextrin, kết quả cho thấy HP- β -cyclodextrin là chất tăng thấm tốt nhất. Trong nghiên cứu hiện tại, gel LNX có thành phần chính gồm LNX, với tá dược Carbopol 934P, sử dụng chất tăng thấm là acid oleic, DMSO và l-menthol. Kết quả nghiên cứu cho thấy Carbopol 934P là chất mang phù hợp cho gel LNX dùng qua da. Trong 3 chất tăng thấm đã sử dụng, DMSO làm tăng khả năng giải phóng dược chất tốt nhất. Gel trong, dễ bào chế, hàm lượng dược chất nằm trong giới hạn quy định, điều đó có thể do DMSO là các dung môi phân cực mạnh, có khả năng hoà tan dược chất tốt nhất, làm tăng khả năng thấm qua da của dược chất nên làm tăng tác dụng của thuốc. Ngoài ra, dung môi này còn có tác dụng dược lý: chống viêm, giảm đau tại chỗ, kháng khuẩn yếu, giãn mạch... Đặc biệt, khi sử dụng phối hợp DMSO với propylen glycol cho thấy lượng thuốc hấp thu qua da cao hơn hẳn so với dùng riêng lẻ từng dung môi. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ranade S. Y. và cộng sự [4].

4. Kết luận

Sau quá trình nghiên cứu thực nghiệm, đã lựa chọn được công thức gel lornoxicam 0,5% dùng qua da thành phần gồm Carbopol 974P 0,75%, PEG và PG với tỷ lệ là 30:20, chất làm tăng tính thấm DMSO 5% cho phần trăm dược chất giải phóng qua màng và hàm lượng dược chất lần lượt là: $90,62 \pm 1,5\%$; $99,43 \pm 1,03\%$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. N. M. Skjodt, and N. M. Davies, "Clinical pharmacokinetics of lornoxicam A short half-life oxicam," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 34, no. 6, pp. 421-428, 1998.
- [2]. S. Umar et al., "Development and evaluation of transdermal gel of lornoxicam," *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 2, no. 1, pp. 17-20, 2017.
- [3]. S. A. Al-Suwayeh et al., "Evaluation of Skin Permeation and Analgesic Activity Effects of Carbopol Lornoxicam Topical Gels Containing Penetration Enhancer," *The ScientificWorld Journal*, vol. 14, pp. 1-9, 2014.
- [4]. S. Y. Ranade, and R. S. Gaud, "Lornoxicam and Frankincense oil transdermal gel: a potential formulation for management of inflammation," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 7, no. 1, pp. 190-198, 2016.