

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ HỆ NỔI NATRI ALGINAT KẾT HỢP ANTACID GÓP PHẦN ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN

Nguyễn Duy Thu*, Nguyễn Thu Quỳnh
Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Hệ nổi natri alginat kết hợp antacid cấu trúc dạng hỗn dịch lỏng đã được nghiên cứu bào chế bằng phương pháp phân tán. Hệ nổi được đánh giá ảnh hưởng của các thành phần công thức tới tính chất, khả năng nổi của hệ như lượng chất tạo khí, lượng carbomer. Trong đó lượng CaCO_3 , NaHCO_3 , Carbomer có ảnh hưởng nhiều nhất đến khả năng nổi và độ ổn định của hệ nổi. Khi tăng lượng CaCO_3 từ 50mg lên 75mg, thời gian $T_{10\%}$ giảm, thời gian nổi tăng do CaCO_3 phản ứng với acid dạ dày hình thành ion Ca^{2+} ion Ca^{2+} tạo liên kết chéo với lớp màng gel alginate, làm bền vững lớp màng gel alginate khi tăng lượng calci carbonat tạo ra nhiều ion Ca^{2+} làm cho độ bền lớp gel tăng. Khi tăng lượng carbomer 974P thì thời gian phân lớp tăng, hỗn dịch bền hơn, ổn định hơn, tăng tính thấm nước của chất rắn. Trong nghiên cứu này lượng CaCO_3 là 75 mg và nồng độ 0,2% carbomer đã được lựa chọn sử dụng cho công thức hệ nổi natri alginat kết hợp antacid.

Từ khóa: natri alginate, hệ nổi, carbomer, trào ngược dạ dày thực quản, canxi carbonat.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trào ngược dạ dày thực quản hay còn gọi là viêm thực quản trào ngược là tình trạng trào ngược từng lúc hay thường xuyên các chất trong dịch dạ dày như: HCl, pepsin, dịch mật... lên thực quản. Dịch vị có tính axit này kích thích niêm mạc thực quản, là tác nhân trực tiếp gây ra các triệu chứng và biến chứng của bệnh. Biến chứng thường gặp nhất của trào ngược dạ dày thực quản là viêm thực quản dẫn đến loét, hẹp thực quản, nghiêm trọng hơn là có thể dẫn đến Barrett thực quản và gây ra ung thư thực quản.

Để điều trị bệnh viêm thực quản trào ngược, việc sử dụng hệ nổi natri alginate kết hợp với antacid mang lại hiệu quả điều trị cao giảm nhanh các triệu chứng trào ngược. Sau khi được uống, vào đến dạ dày natri alginate sẽ tác dụng nhanh với acid dạ dày tạo thành lớp màng gel acid alginate có pH gần trung tính nổi lên trên bề mặt dịch vị dạ dày nhờ có CO_2 giải phóng từ phản ứng giữa antacid và HCl.

Trên thị trường có một số sản phẩm hệ nổi chứa natri alginate kết hợp antacid của các hãng thuốc nước ngoài, giá thành rất cao. Hiện nay, ở Việt Nam có khá nhiều công trình

nghiên cứu hệ nổi giải phóng tại dạ dày nhằm mục đích điều trị tại chỗ các bệnh dạ dày hoặc tăng sinh khả dụng của thuốc hấp thu tốt tại dạ dày,... Trên thế giới, có nhiều công trình nghiên cứu và đang bảo chế này. Đối với hệ nổi antacid chứa natri alginate có nhiều chế phẩm nghiên cứu thành công và sử dụng rất hiệu quả trong điều trị như Gaviscon,... Nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị bệnh trào ngược dạ dày- thực quản, cũng như giảm giá thành sản phẩm thuốc. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "*Nghiên cứu bào chế hệ nổi Natri Alginate góp phần điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản*".

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nguyên liệu, thiết bị

- *Nguyên liệu:* natri alginate, natri bicarbonat, calci carbonat, carbomer 974P, Natri benzoat, natri saccharin, NaOH, tinh dầu bạc hà, nước tinh khiết.

- *Thiết bị:* chày cối, máy siêu âm, máy thử hòa tan và các dụng cụ thủy tinh.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Phương pháp bào chế hệ nổi dạng gel nổi. Gel nổi được bào chế bằng phương pháp phân tán hỗn hợp polyme và các tá dược trong công

* Tel: 09 4557 6557, Email: ndthu2008@gmail.com

thức. Hòa tan natri bezoat, natri saccharin, natri hydroxyd, tinh dầu bạc hà trong nước tạo dung dịch 1. Ngâm carbomer 974P trong nước đến khi trương nở hoàn toàn tạo thành gel. Nghiền riêng natri alginat, natri bicarbonat, calci carbonat, rây qua rây 0,250 mm. Trộn thành hỗn hợp bột kép, thêm gel carbomer ở trên vào, nghiền tạo thành bột nhào đồng nhất. Dùng dung dịch 1 kéo hỗn dịch vào chai. Thêm nước vừa đủ. Đóng lọ 10 ml.

Phương pháp đánh giá

- Tính chất: Hỗn dịch lỏng màu trắng đục như sữa.

- Hàm lượng natri alginat trong hỗn dịch: Xác định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV ở bước sóng 210 nm. Hoặc phương pháp HPLC sử dụng cột C18 (250 mm, 4,6 mm, 5 μ m), pha động đệm phosphat pH 6,0, với detector UV ở bước sóng 210 nm. Tốc độ dòng 0,25 ml/phút. Thể tích tiêm 10 μ l.

- Độ ổn định của hỗn dịch: Hỗn dịch ổn định, không lắng cặn.

- pH của hệ nổi: Sử dụng máy đo pH.

- Đánh giá khả năng nổi của hệ: Trộn đều 10 ml hệ nổi với 200 ml môi trường mô phỏng dịch vị dạ dày HCl 0,1N pH 1,2; Xác định thời gian tiềm tăng (T_{lag}), thời gian nổi của hệ và độ ổn định của hệ trong thời gian nổi.

- Đo pH của hệ nổi tại bề mặt hệ nổi và môi trường ngay dưới bề mặt hệ nổi.

- Phương pháp phân tích số liệu: Toán thống kê và phần mềm excel.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Để đánh giá ảnh hưởng của tá dược trong công thức tới tính chất hệ nổi và khả năng nổi của hệ, thành phần công thức hệ nổi được lựa chọn như sau:

Natri alginate	250 mg
Calci carbonat, natri bicarbonat	Tạo khí CO ₂
Carbomer 974P	Chất gây dính
Natri benzoat	Chống nấm mốc
Natri saccharin,	Điều vị
Tinh dầu bạc hà,	Điều hương
Nước tinh khiết	Vừa đủ 10ml

Ảnh hưởng của lượng NaHCO₃

Cố định tỉ lệ các thành phần khác trong công thức, thay đổi lượng NaHCO₃ từ 100 mg, 150 mg, 200 mg. Hệ nổi được bào chế và đánh giá khả năng nổi theo phương pháp mô tả ở mục trên, kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của lượng NaHCO₃

Công thức	CT 1	CT 2	CT3
Lượng NaHCO ₃ (mg)	100	150	200
T_{lag} (phút)	3,5	2,6	1,8
Thời gian nổi (phút)	205,2	236,5	186,7

Nhận xét: Khi tăng lượng NaHCO₃ thì thời gian T_{lag} giảm, thời gian nổi tăng khi tăng lượng NaHCO₃ từ 100 mg lên 150 mg, có thể là do tạo ra nhiều CO₂ trong lớp gel giúp cho gel nổi nhanh hơn. Natri bicarbonate phản ứng với acid dạ dày tạo thành khí CO₂. Khi CO₂ tạo bọt và làm nổi tủa lơ lửng gel alginic. Nhưng khi tiếp tục tăng lượng NaHCO₃ lên 200 mg thì thời gian nổi lại giảm do nhiều khí làm phá vỡ cấu trúc màng gel. Do vậy, chọn lượng NaHCO₃ là 150 mg để tiếp tục nghiên cứu.

Ảnh hưởng của lượng CaCO₃

Cố định tỉ lệ các thành phần khác trong công thức, thay đổi lượng CaCO₃ từ 50 mg, 70 mg, 100 mg. Hệ nổi được bào chế và đánh giá khả năng nổi theo phương pháp mô tả ở mục trên, kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của lượng CaCO₃

Công thức	CT 4	CT 5	CT6
Lượng CaCO ₃ (mg)	50	75	100
T_{lag} (phút)	4,2	2,8	2,0
Thời gian nổi (phút)	200,5	256,8	276,0

Nhận xét: Nhiều CO₂ trong lớp gel giúp cho gel nổi nhanh hơn khi tăng lượng CaCO₃ từ 50 mg lên 75 mg làm cho thời gian T_{lag} giảm, thời gian nổi tăng nhiều hơn có thể là do CaCO₃ phản ứng với acid dạ dày hình thành ion Ca²⁺ ion Ca²⁺ tạo liên kết chéo với lớp màng gel alginic, làm bền vững lớp màng gel alginic khi tăng lượng calci carbonat tạo ra nhiều ion Ca²⁺ làm cho độ bền lớp gel tăng.

Nhưng khi tăng lên 100 mg thì thời gian nổi tiếp tục tăng nhưng tăng không nhiều. Do vậy, lượng CaCO_3 là 75 mg được lựa chọn để tiếp tục cho các nghiên cứu tiếp theo.

Ảnh hưởng của lượng Carbomer

Cố định tỉ lệ các thành phần khác trong công thức, thay đổi lượng Carbomer 934P. Hệ nổi được bào chế và đánh giá độ ổn định theo phương pháp mô tả ở mục trên, kết quả được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của lượng Carbomer

Công thức	CT7	CT8	CT9	CT10
Carbomer	0,05%	0,1%	0,2%	0,3%
Thời gian phân lớp	460 phút	960 phút	Không phân lớp	Không phân lớp

Nhận xét: Khi tăng lượng carbomer 974P thì thời gian phân lớp tăng, hỗn dịch bền hơn, ổn định hơn, tăng tính thấm nước của chất rắn. Khi tăng lên đến hơn 0,2% thì hỗn dịch không phân lớp, tuy nhiên tăng nhiều quá làm tăng độ nhớt, hỗn dịch nhớt quá làm khó khăn cho quá trình bào chế khi kéo hỗn dịch vào chai, khi đóng rót, đóng gói và có thể khó uống, gây kích ứng cho bệnh nhân khi uống. Do vậy, chọn công thức có nồng độ 0,2% carbomer cho các nghiên cứu tiếp theo.

Ảnh hưởng của tá dược điều hương vị

Cố định tỉ lệ các thành phần khác trong công thức, thay đổi lượng natri saccharin, tinh dầu bạc hà. Hệ nổi được bào chế và đánh giá độ ổn định của hệ nổi dạng hỗn dịch theo phương pháp mô tả ở mục trên, kết quả cho thấy tá dược điều hương vị không ảnh hưởng đến độ ổn định của hệ nổi.

KẾT LUẬN

Hệ nổi natri alginat kết hợp antacid đã được nghiên cứu bào chế và đánh giá ảnh hưởng của các thành phần tá dược trong công thức. Trong đó lượng CaCO_3 , NaHCO_3 , Carbomer có ảnh hưởng nhiều nhất đến khả năng nổi và độ ổn định của hệ nổi. Đã lựa chọn sử dụng lượng CaCO_3 là 75 mg và nồng độ 0,2% carbomer cho công thức hệ nổi natri alginat kết hợp antacid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choi A., Park H. J. A. (2002), "Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO_2 gas-forming agents," *International Journal of Pharmaceutics*, 239, pp. 81-91.
2. Mandel K. G., Daggy B. P. (2000), "Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux", *Aliment Pharmacol Ther*, 14, pp. 669-690.

SUMMARY

STUDY OF NATRI ALGINATE FLOATING SYSTEM CONTAINING ANTACIDS FOR GASTRO OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Nguyễn Duy Thu*, Nguyễn Thu Quỳnh
College of Medicine and Pharmacy - TNU

In this research, natri alginate floating suspension system containing antacids such as carbonate natri, carbonate calci have been initially studied using dispersion method. The effects of components in formulation of Floating systems were studied to its characteristic and floating ability such as amount of gas generating agents, amount of carbomer. The results show that characteristics and stability of floating system were almost influenced by formulation's components such as amount of carbonate natri, carbonate calci, carbomers. When amount of carbonate natri was increased from 50 mg to 75 mg, the lag time T_{lag} was decreased and foating time was increased. Ca^{2+} ions was formed from reaction of $CaCO_3$ and gastro acid has made cross-linking with alginic gel layers and made its more stability. When amount of carbonate calci was more increased, more Ca^{2+} ions, alginic gel layers were more stable. when amount of carbomer 974P, time of layer separation was increased. In this study, 0.2% amount of carbomers and 75 mg carbonate calci were chosen for formulation of natri alginate floating system containing antacids.

Keywords: *aglginate natri, floating system, carbomer, gastro oesophageal reflux, carbonate calci*

Ngày nhận bài: 01/11/2016; Ngày phân biện: 05/12/2016; Ngày duyệt đăng: 24/01/2017
Phân biên khoa học: PGS.TS. Trần Văn Tuấn - Trường Đại học Y Dược - ĐHTN

* Tel: 09 4557 6557; Email: ndthu2008@gmail.com