

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ HỆ NANO LIPID RẮN CHỨA FAMOTIDIN

*Phan Thị Thu Hằng¹, Đào Hoàng Lan Anh¹, Trịnh Nam Trung¹
Trần Thị Phương Thảo¹, Nguyễn Trọng Điệp^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Bào chế và đánh giá một số đặc tính của hệ nano lipid rắn chứa famotidin (FTD). **Phương pháp nghiên cứu:** Bào chế hệ nano lipid rắn bằng phương pháp đồng nhất hóa bằng lực phân cắt kết hợp với siêu âm, các công thức của hệ nano lipid được đánh giá một số đặc tính bằng các phương pháp hóa lý. Khảo sát các yếu tố thuộc về thành phần công thức (lipid rắn, chất diện hoạt, dung môi pha ngoại) và thông số quy trình (tốc độ, thời gian đồng nhất hóa, công suất và thời gian siêu âm) đến các chỉ tiêu chất lượng của hệ nano. **Kết quả:** Công thức nano lipid rắn thích hợp nhất gồm 40mg famotidin, 3,5g glycerin monosterat (GMS), 1g Span 80, 300mL nước chứa 0,75g Tween 80; thông số quy trình bào chế: Tốc độ đồng nhất 7000 vòng/phút, thời gian đồng nhất 5 phút, công suất siêu âm 240W, thời gian siêu âm 5 phút. Hệ nano lipid rắn lựa chọn có kích thước tiểu phân (KTTP) là $124,9 \pm 0,19\text{nm}$, chỉ số đa phân tán (polydisperse index - PDI) $< 0,3$, có khả năng kéo dài giải phóng dược chất lên đến 12 giờ. **Kết luận:** Đã xây dựng được công thức, thông số quy trình bào chế và đánh giá một số đặc tính của hệ nano lipid rắn chứa famotidin.

Từ khóa: Famotidin; Hệ nano lipid rắn; Đồng nhất hóa; Glycerin monosterat.

PREPARATION OF FAMOTIDINE-LOADED SOLID LIPID NANOPARTICLES

Abstract

Objectives: To prepare and evaluate some properties of famotidine-loaded solid lipid nanoparticles. **Methods:** Solid lipid nanoparticles were prepared by high-shear homogenization combined with ultrasonication. The formulations of FTD-loaded lipid nanoparticles were evaluated for some properties using physico-chemical methods.

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Trọng Điệp (diepvmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48.516>

Results: Factors belonging to the formula composition (solid lipids, surfactants, extra-phase solvents) and process parameters (speed, time, and speed of homogenization, power, and time of sonication) were evaluated to find the optimal process. The FTD-load nanoparticle formula was selected, including 40mg famotidine, 3.5g GMS, 1g Span 80, 300mL of water containing 0.75g Tween 80; process parameters were: Homogenization speed 7000 r.p.m, homogenization time 5 minutes, sonication power 240W, sonication time 5 minutes. The solid lipid nanosystem has a droplet size of $124.9 \pm 0.19\text{nm}$, PDI < 0.3. Profile of FTD-load solid lipid nanoparticles showed the capability of extending drug release up to 12 hours. **Conclusion:** The formulation, process parameters, and evaluation of some properties of solid lipid nanosystems containing famotidine have been developed.

Keywords: Famotidine; Solid lipid nanoparticles; Homogenization; Glycerol monostearate.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Famotidin là dược chất có tác dụng kháng thụ thể H₂, được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh viêm, loét dạ dày - tá tràng, hội chứng Zollinger - Ellison và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản [1]. Tuy nhiên, FTD thuộc nhóm IV của hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System - BCS), có độ thấm thấu vào niêm mạc dạ dày và ruột thấp, không bền vững ở pH acid, bị phân hủy nhiều trong dịch dạ dày [2, 3]. Vì vậy, sinh khả dụng đường uống của FTD thường thấp và không ổn định. Hiện nay, có một số giải pháp về bào chế đã được áp dụng để cải thiện sinh khả dụng cho FTD theo đường uống như bào chế dưới hệ phân tán rắn, tạo tinh thể với acid nicotinic, bào

chế dạng nano lipid rắn, tạo phức hợp β -cyclodextrin... Trong đó, hệ tiểu phân nano lipid rắn (Solid lipid nanoparticles - SLNs) đang được quan tâm phát triển do có nhiều ưu điểm nổi trội và phù hợp như sử dụng hệ thống chất mang là lipid có cấu trúc tương tự với lipid sinh lý, giúp tăng tính thấm và mức độ hấp thu của FTD, đồng thời, bao bọc dược chất, kiểm soát và kéo dài thời gian giải phóng nhằm hạn chế lượng FTD bị phân hủy trong dịch dạ dày. Hệ cũng có độ ổn định tốt, dễ dàng nâng cấp quy mô sản xuất [4, 5]. Những đặc điểm này giúp nâng cao sinh khả dụng, cải thiện hiệu quả liều và mở rộng thời gian tác dụng cho FTD. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Bào chế và đánh giá một số đặc tính của hệ nano lipid rắn chứa famotidin (SLN - FTD)*”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu:* Famotidin (hàm lượng 98,5%) được cung cấp bởi công ty BP EP USP factory, Trung Quốc. Chuẩn famotidin (số kiểm soát 0214102.02, hàm lượng 99,46%) được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Các nguyên liệu, hoá chất như GMS, acid stearic, alcol cetostearylic, Tween 80, Span 80, cremophor RH40, gelucire 44/14, ethanol 96%... đạt tiêu chuẩn dược dụng.

* *Thiết bị và dụng cụ:* Máy đồng nhất hóa Homogenizing mixer Mark II, Primix (Nhật Bản), máy khuấy từ IK RW16 (Hàn Quốc), cân phân tích Satirius CP224S (Mỹ), cân kỹ thuật Satirius (Mỹ), máy đo quang phổ UV-Jasco V730 (Nhật Bản), máy đo kích thước tiểu phân Horiba Nano Partica SZ - 100V2 Series (Nhật Bản), máy siêu âm đầu dò ĐNH, máy lắc IKA Vortex GENIUS 3 (Đức), máy thử độ hòa tan NE6-COPD Copley (Anh), kính hiển vi điện tử quét HITACHI S-4800 (Nhật Bản), túi thẩm tích Spectra/Por 4 dialysis và các dụng cụ thông dụng khác.

* *Địa điểm nghiên cứu:* Viện Đào tạo dược, Học viện Quân y.

* *Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 10/2020 - 7/2021.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ tiểu phân nano lipid rắn chứa famotidin:*

- Phương pháp bào chế hệ nano lipid rắn chứa famotidin:

Cân 40mg FTD, hòa tan vào các loại lipid khảo sát, thêm 1g Span 80, đun đến nhiệt độ 65 - 70°C, khuấy đều bằng máy khuấy từ đến khi tan hoàn toàn. Thêm dần pha dầu vào nước chứa chất diện hoạt thân nước với nồng độ thích hợp được đun nóng đến nhiệt độ 70 - 75°C, sử dụng máy đồng nhất hóa với tốc độ và thời gian phù hợp để phân cắt tiểu phân. Sau đó, sử dụng lực siêu âm liên tục bằng máy siêu âm đầu dò với công suất và thời gian thích hợp. Cuối cùng, hệ được để nguội tự nhiên về nhiệt độ phòng để hình thành SLN - FTD.

- Khảo sát thành phần công thức bào chế gồm: Loại lipid rắn, lượng lipid rắn, loại chất diện hoạt thân nước, tỷ lệ chất diện hoạt và lượng dung môi pha ngoại.

- Khảo sát lựa chọn thông số quy trình bào chế gồm: Tốc độ đồng nhất hóa, thời gian đồng nhất hóa, công suất siêu âm và thời gian siêu âm.

- Chỉ tiêu đánh giá để xây dựng công thức và quy trình bào chế gồm: Tính chất, KTTP, thế Zeta, PDI.

* *Đánh giá một số đặc tính và chỉ tiêu chất lượng của hệ tiêu phân nano lipid rắn chứa famotidin:*

- Tính chất: Xác định bằng cảm quan. Mẫu đạt yêu cầu khi tạo thành dạng hỗn dịch đồng nhất, không xuất tình trạng kết tinh, kết tủa.

- Đánh giá kích thước tiêu phân, PDI và thế Zeta: Các mẫu thử được pha loãng với nước đến nồng độ thích hợp rồi tiến hành đo trên máy Nano Partica SZ 100, sử dụng cuvet nhựa, nhiệt độ buồng đo 25°C để xác định KTTP, PDI và thế zeta. Mỗi mẫu đo lặp lại 3 lần [6]. Hệ lựa chọn cần có KTTP < 200nm, PDI ≤ 0,3, thế zeta ≥ ± 30mV.

- Hàm lượng famotidin toàn phần trong hệ tiêu phân nano: Cân chính xác lượng SLN - FTD tương đương với khoảng 0,15mg FTD cho vào ống thủy tinh có nút, thêm 8mL dung dịch HCl 0,1N, đun cách thủy ở 60°C trong 30 phút. Làm nguội nhanh về nhiệt độ phòng, chuyển toàn bộ dung dịch trong ống nghiệm sang bình định mức 10mL, dùng 1mL dung dịch HCl 0,1N để tráng ống thủy tinh và bổ sung vừa đủ 10mL, lắc đều. Ly tâm 5.000 vòng/phút trong 15 phút rồi lọc qua giấy lọc. Phần dịch lọc được đem đo quang ở bước sóng 266nm. Dựa vào đường chuẩn, xác định được hàm lượng FTD toàn phần thực tế và so sánh với lý thuyết [7].

- Hiệu suất nano hóa: Hút chính xác 4mL hỗn dịch nano cho vào ống ly tâm gắn màng 10kDa (MWCO 10kDa, Millipore, Mỹ), ly tâm ở 4500 vòng/phút trong 30 phút. Lấy phần dịch trong bên dưới màng lọc, sau đó pha loãng với acid HCl 0,1N đến nồng độ thích hợp rồi định lượng FTD tự do bằng phương pháp UV-Vis ở bước sóng 266nm tương tự như cách xác định hàm lượng FTD toàn phần. Hiệu suất nano hóa được tính theo công thức sau:

$$EE (\%) = \frac{\text{Lượng FDT toàn phần} - \text{Lượng FDT tự do}}{\text{Lượng FDT toàn phần}} \times 100$$

- Đánh giá khả năng giải phóng dược chất *in vitro*:

Môi trường hòa tan: 200mL đệm phosphat pH 7,4. Nhiệt độ môi trường: 37 ± 0,5°C. Tốc độ khuấy từ: 50 vòng/phút. Cách tiến hành: Cân chính xác khoảng 40mg FTD nguyên liệu hoặc mẫu thử tương đương với 3mg FTD cho vào túi thẩm tích Spectra/Por 4 Dialysis Membrane MWCO 12 - 14kD. Cho túi thẩm tích vào môi trường hòa tan. Tiến hành thử độ hòa tan với các điều kiện nêu trên. Tại các thời điểm đo, lấy 5mL môi trường thử, đồng thời bổ sung 5mL môi trường mới. Dịch thử độ hòa tan được lọc qua màng 0,45µm và định lượng bằng

phương pháp UV-Vis ở bước sóng 285nm. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 7,4 [7].

- Xác định hình thái hệ SLN - FTD bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM): Mẫu được đưa lên mặt lưới bằng đồng được bao bằng carbon, cố định bằng acid phosphotungstic 2% (kl/tt). Dựa vào hình ảnh TEM để xác định hình dạng, kích thước của hệ SLN - FTD.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ tiểu phân nano lipid rắn chứa famotidin

- Kết quả xây dựng công thức bào chế:

Ảnh hưởng của lipid rắn: Bào chế hệ SLN - FTD với các lipid rắn khác nhau, có mặt chất diện hoạt thân nước là 2,25g Tween 80, thông số quy trình bào chế: Tốc độ đồng nhất hóa 5000 vòng/phút trong 5 phút, công suất siêu âm là 480W trong 5 phút.

Bảng 1. Ảnh hưởng của lipid rắn đến tính chất, KTTTP, PDI và thế Zeta của hệ SLN - FTD (n = 3, $\bar{X} \pm SD$).

Công thức	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Loại lipid	GMS	Alcol cetostearylic	Alcol cetylic	Acid stearic	GMS	GMS	GMS
Lượng lipid (g)	4	4	4	4	3	3,5	4,5
Tính chất	Đạt	Đạt	Kết tụ	Kết tụ	Đạt	Đạt	Đạt
KTTTP (nm)	110,5 ± 3,1	231,9 ± 15,6	-	-	105,9 ± 4,71	107,0 ± 3,53	117,0 ± 5,27
PDI	0,287 ± 0,02	0,477 ± 0,07	-	-	0,355 ± 0,065	0,243 ± 0,062	0,303 ± 0,027
Zeta (mV)	-89,2 ± 3,2	-82,6 ± 4,5	-	-	-47,7 ± 2,3	-77,7 ± 0,1	-83,4 ± 0,3

Kết quả cho thấy trong 4 loại lipid rắn thì công thức F1 và F2 tạo thành hỗn hợp đồng nhất, công thức F3 xuất hiện tình trạng kết tụ. Trong đó, công thức F1

có KTTP < 200nm, PDI < 0,3 nên lựa chọn lipid rắn là GMS. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Zai K và CS (2019) khi sử dụng GMS làm tá dược pha dầu để bào chế SLN - FTD [9]. Khi thay đổi lượng GMS lần lượt là 3g, 3,5g, 4g và 4,5g thì gần như không ảnh hưởng đến các đặc tính của hệ. Cả 4 công thức F1, F5, F6, F7 đều có KTTP nhỏ (< 120nm), PDI ≤ 0,3 và thế Zeta ≥ ± 30mV. Tuy nhiên, công thức F5 xuất hiện tủa sau một ngày bảo quản nên công thức F6 là phù hợp nhất để bào chế hệ SLN - FTD do sử dụng lượng GMS ít nhất.

Ảnh hưởng của chất diện hoạt thân nước: Khảo sát 5 loại chất diện hoạt khác nhau với cùng khối lượng 2,25g trong công thức, kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của chất diện hoạt đến tính chất, KTTP, PDI và thế Zeta của hệ SLN - FTD (n = 3, $\bar{X} \pm SD$).

Công thức	F6	F8	F9	F10	F11
Chất diện hoạt	Tween 80	Cremophore RH40	Natri laurylsulfat	Gelucire 44/14	Lutrol F127
Tính chất	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
KTTP (nm)	110,5 ± 3,12	161,05 ± 4,71	224,85 ± 3,53	145,85 ± 5,27	127,4 ± 2,36
PDI	0,287 ± 0,022	0,477 ± 0,065	0,482 ± 0,062	0,285 ± 0,027	0,227 ± 0,021
Zeta (mV)	-89,2 ± 3,2	-66,7 ± 2,3	-0,4 ± 0,1	-1,1 ± 0,3	-0,1 ± 0,1

Kết quả cho thấy chất diện hoạt có ảnh hưởng lớn đến đặc tính của hệ. Trong đó, công thức F9 cho KTTP > 200nm, các công thức còn lại có KTTP đạt yêu cầu. Chỉ số PDI ở công thức F8 và F9 đều > 0,3 nên không đạt yêu cầu. Thế Zeta của công thức F6 và F8 là đạt yêu cầu do ≥ ± 30mV. Như vậy, xét cả ba chỉ tiêu đánh giá thì công thức F6 sử dụng Tween 80 cho hệ nano lipid rắn có KTTP nhỏ nhất (110,5nm), chỉ số PDI và thế Zeta đều đạt yêu cầu nên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của tỷ lệ chất diện hoạt thân nước: Từ công thức F6, khảo sát Tween 80 ở các tỷ lệ khác nhau, kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của tỷ lệ Tween 80 đến tính chất, KTTP, PDI và thế Zeta của hệ SLN - FTD (n = 3, $\bar{X} \pm SD$).

Công thức	F12	F13	F14	F6	F15
Tỷ lệ Tween 80/nước (%)	0	0,25	0,5	0,75	1
Tính chất	Phân lớp	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
KTTP (nm)	-	135,4 ± 5,6	124,2 ± 4,27	110,5 ± 3,12	236,3 ± 7,31
PDI	-	0,327 ± 0,094	0,367 ± 0,075	0,287 ± 0,022	0,385 ± 0,047
Zeta (mV)	-	-98,9 ± 6,3	-109,2 ± 8,6	-89,2 ± 3,2	-81,3 ± 5,9

Kết quả cho thấy công thức F12 không sử dụng Tween 80 bị tách lớp ngay khi vừa thực hiện giai đoạn đồng nhất hóa. Như vậy, có thể khẳng định chất diện hoạt có vai trò quan trọng đến sự hình thành, ổn định của hệ SLN - FTD. Khi tăng tỷ lệ Tween 80 từ 0,25% lên 0,75% có xu hướng làm giảm KTTP (từ 135,4nm xuống 110,5nm), nhưng khi tiếp tục tăng tỷ lệ Tween 80 lên 1% lại làm tăng KTTP. Sự kết hợp giữa Tween 80 và Span 80 trong công thức đã tạo nên hệ chất nhũ hóa giúp hình thành hệ tiểu phân nano lipid rắn tương đối bền vững (thế zeta

> ± 30mV, phân bố kích thước tiểu phân khá đồng đều (PDI khoảng 0,3). Với mục tiêu lựa chọn được tỷ lệ chất diện hoạt thấp nhất để an toàn cho người sử dụng (giảm độc tính) và dễ uống (do Tween 80 có vị đắng) mà vẫn có thể tạo được hệ SLN đạt yêu cầu, nên công thức F13 (tỷ lệ Tween 80 là 0,25%) là thích hợp nhất.

- Khảo sát thông số quy trình bào chế:

Ảnh hưởng của tốc độ và thời gian đồng nhất hóa: Bào chế công thức F13 với các thông số về tốc độ và thời gian đồng nhất hóa khác nhau, kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Ảnh hưởng của tốc độ và thời gian đồng nhất hóa đến tính chất, KTTP, PDI và thế Zeta của hệ SLN - FTD bào chế được (n = 3, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Khảo sát tốc độ đồng nhất				Khảo sát thời gian đồng nhất hóa		
	3000	5000	7000	9000	7000	7000	7000
Tốc độ (vòng/phút)	3000	5000	7000	9000	7000	7000	7000
Thời gian (phút)	5	5	5	5	3	7	9
Tính chất	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
KTTP (nm)	163,2 ± 13,1	135,4 ± 5,6	114,9 ± 4,6	114,6 ± 3,2	125,2 ± 8,5	110,3 ± 7,9	115,9 ± 4,6
	0,398 ± 0,076	0,327 ± 0,094	0,289 ± 0,029	0,278 ± 0,011	0,336 ± 0,071	0,292 ± 0,065	0,279 ± 0,049
PDI	0,398 ± 0,076	0,327 ± 0,094	0,289 ± 0,029	0,278 ± 0,011	0,336 ± 0,071	0,292 ± 0,065	0,279 ± 0,049
	0,398 ± 0,076	0,327 ± 0,094	0,289 ± 0,029	0,278 ± 0,011	0,336 ± 0,071	0,292 ± 0,065	0,279 ± 0,049
Zeta (mV)	-81,9 ± 8,4	-98,9 ± 6,3	-90,2 ± 7,4	-73,4 ± 12,1	-67,9 ± 6,6	-82,1 ± 4,3	-90,7 ± 14,5
	-81,9 ± 8,4	-98,9 ± 6,3	-90,2 ± 7,4	-73,4 ± 12,1	-67,9 ± 6,6	-82,1 ± 4,3	-90,7 ± 14,5

Kết quả cho thấy tốc độ đồng nhất hóa có ảnh hưởng nhất định đến sự hình thành và các thông số của hệ nano. Khi tăng tốc độ từ 3.000 vòng/phút lên 9.000 vòng/phút, KTTP và chỉ số PDI có xu hướng giảm nhẹ (KTTP từ 163,2nm xuống 114,6nm, PDI từ 0,398 xuống 0,278). Trong đó, ở tốc độ 7.000 vòng/phút và 9.000 vòng/phút không ảnh hưởng nhiều đến đặc tính của hệ. Kết quả bảng 4 cũng cho thấy với tốc độ đồng nhất hóa là 7.000 vòng/phút thì thời gian đồng nhất hóa cần ít nhất 5 phút thì hệ mới đạt cả ba yêu cầu về KTTP, PDI và thế Zeta. Vì vậy, để hạn chế thiết bị vận hành ở tốc độ quá cao trong thời gian dài nên nghiên cứu lựa chọn tốc độ đồng nhất hóa là 7.000 vòng/phút trong 5 phút.

Ảnh hưởng của công suất và thời gian siêu âm: Bào chế công thức F13 với công suất và thời gian siêu âm khác nhau, kết quả được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Ảnh hưởng của công suất, thời gian siêu âm đến tính chất, KTTT, PDI và thế Zeta của hệ SLN - FTD (n = 3, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Khảo sát công suất siêu âm				Khảo sát thời gian siêu âm		
	120	240	360	480	240	240	240
Công suất siêu âm (W)	120	240	360	480	240	240	240
Thời gian siêu âm (phút)	5	5	5	5	3	7	10
Tính chất	Phân lớp	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
KTTT (nm)	-	124,9 ± 1,91	121,7 ± 5,61	114,9 ± 4,62	163,6 ± 5,74	120,6 ± 6,1	124,3 ± 6,28
PDI	-	0,287 ± 0,011	0,292 ± 0,038	0,289 ± 0,029	0,374 ± 0,073	0,292 ± 0,036	0,307 ± 0,082
Zeta (mV)	-	-66,7 ± 2,5	-78,2 ± 8,6	-90,2 ± 7,4	-50,9 ± 4,9	-73,3 ± 6,7	-81,4 ± 12,1

Kết quả cho thấy với mức công suất 120W, lực siêu âm không đủ để tạo thành hệ nano đồng nhất, do lipid bị tách lớp và nổi trên bề mặt. Khi tăng công suất lên 240W, 360W và 480W thì đều thu được hệ nano đồng nhất, có các đặc tính tương đồng với KTTT $\leq 200\text{nm}$, $\text{PDI} \leq 0,3$, thế Zeta $\geq \pm 30\text{mV}$. Với công suất siêu âm là 240W thì thời gian siêu âm cần ít nhất 5 phút mới cho hệ đạt được cả ba yêu cầu về KTTT, PDI và thế Zeta. Do đó,

điều kiện siêu âm thích hợp nhất là 240W trong 5 phút.

Như vậy, qua quá trình khảo sát ở trên đã lựa chọn được công thức thích hợp để bào chế hệ SLN - FTD là công thức F13, thông số quy trình bào chế là: Tốc độ đồng nhất hóa 7.000 vòng/phút trong 5 phút, sau đó siêu âm với công suất 240W trong 5 phút. Công thức lựa chọn có KTTT $124,9 \pm 1,91\text{nm}$, $\text{PDI} 0,287 \pm 0,011$, thế Zeta $-66,7 \pm 2,5\text{mV}$ đủ để đảm bảo độ ổn định của hệ.

2. Kết quả đánh giá một số đặc tính của hệ nano lipid rắn chứa famotidin

Hệ SLN - FTD bào chế theo công F13 được sử dụng để đánh giá một số đặc tính của hệ thu được các kết quả như sau:

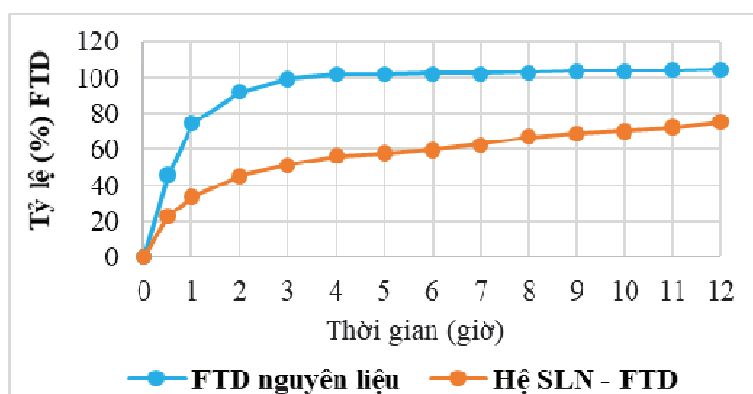
- Hàm lượng famotidin và hiệu suất nano hóa:

Bảng 6. Hàm lượng FTD và hiệu suất nano hóa của hệ SLN - FTD.

Mẫu	Lượng FTD lý thuyết (mg)	Lượng FTD tự do (mg)	Lượng FTD toàn phần (mg)	Hàm lượng FTD so với lý thuyết (%)	Hiệu suất nano hóa (%)
1	39,25	5,36	38,83	98,92	86,19
2	39,11	6,52	38,48	98,39	83,06
3	40,20	6,19	39,89	99,23	84,49
		$\bar{X} \pm SD$		$98,85 \pm 0,42$	$84,58 \pm 1,57$

Kết quả cho thấy hàm lượng FTD toàn phần trong hệ là $97,73 \pm 1,12\%$ so với lượng FTD theo lý thuyết, thể hiện sự ổn định và ít bị hư hao hoạt chất trong quá trình bào chế. Hiệu suất nano hóa đạt tỷ lệ khá cao ($84,58 \pm 1,57\%$), phù hợp với các nghiên cứu về hệ SLN - FTD của Saphique M (2017) là $84,0 \pm 2,7\%$ [7] và Zai K. (2019) là $82,30 \pm 4,39\%$ [8].

- Khả năng giải phóng dược chất *in vitro* của hệ SLN - FTD:

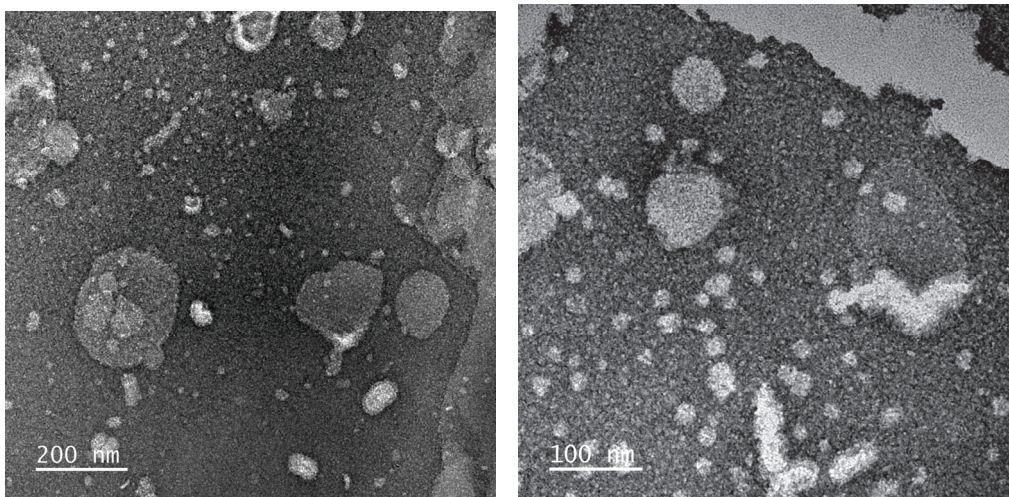


Hình 1. Đồ thị khả năng giải phóng dược chất của hệ SLN - FTD và nguyên liệu.

Trong môi trường đệm phosphat pH 7,4, hệ SLN - FTD có khả năng kéo dài quá trình giải phóng hoạt chất trong 12 giờ khảo sát. Tỷ lệ FTD giải phóng từ hệ SLN - FTD ở 30 phút đầu là 23,16% và đến 12 giờ là 75,31%. Trong khi nguyên liệu đã giải phóng 45,70% FTD chỉ sau 30 phút đầu và sau 3 giờ đã giải phóng hoàn toàn dược chất (gần như 100%). Điều này là do FTD nạp vào cấu trúc nano có chứa các lipid rắn nên làm chậm quá trình giải phóng hoạt chất, đây là

đặc điểm chung của các hệ nano lipid rắn. Trong nghiên cứu của Saphique M và CS (2017) cũng cho thấy khi FTD nạp trong hệ SLN đã kéo dài giải phóng hoạt chất và làm tăng sinh khả dụng theo đường uống cho FTD so với các sản phẩm thương mại trên thị trường (C_{max} tăng từ 0,498 $\mu\text{g/mL}$ lên 1,03 $\mu\text{g/mL}$, AUC tăng từ 43,96 $\mu\text{g.h/mL}$ lên 231,22 $\mu\text{g.h/mL}$), nguyên nhân là do tính chất kéo dài giải phóng hoạt chất của hệ SLN [7].

- Xác định hình thái tiểu phân hệ SLN - FTD bằng kính hiển vi điện tử truyền qua:



Hình 2. Hình ảnh chụp TEM của các tiểu phân nano lipid rắn chứa FTD.

Hình ảnh TEM cho thấy tiểu phân nano lipid rắn chứa FTD có dạng hình cầu, kích thước tiểu phân nằm trong vùng nano, phù hợp với kết quả về KTTTP và PDI đo được bằng phương pháp tán xạ ánh sáng.

KẾT LUẬN

Khảo sát thành công ảnh hưởng của thành phần công thức (loại lipid rắn, chất diện hoạt, dung môi pha ngoại) và thông số quy trình (tốc độ đồng nhất, thời gian đồng nhất, công suất siêu âm, thời gian siêu âm) đến các chỉ tiêu chất lượng của hệ SLN - FTD (tính chất, KTTP, PDI, thế Zeta). Từ đó, lựa chọn được công thức bào chế gồm: FTD 40mg, GMS 3,5g, Span 80 1g, 0,75g Tween 80 trong 300mL nước cất; thông số quy trình là: Tốc độ đồng nhất hóa 7.000 vòng/phút trong 5 phút, công suất siêu âm 240W trong 5 phút. Hệ nano lipid rắn có KTTP $124,9 \pm 1,91$ nm, PDI $0,287 \pm 0,011$, thế Zeta $-66,7 \pm 2,5$ mV, hiệu suất nano hóa $84,58 \pm 1,57\%$, hệ có khả năng kéo dài giải phóng dược chất *in vitro* đến 12 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dược thư quốc gia. Famotidin, 2018:648-650.
2. Mohammad S., Islam T., Milind M. Solubility, Stability and Ionization Behaviour of Farnotidine. *J. Pharm. Pharmacol* 1993; 45(8):682-686.
3. Gladziwa U, Klotz U, Krishna R. et al. Pharmacokinetics and dynamics of famotidin in patients with renal

failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 26(3):315-321.

4. Meghana SK, Krunal KV, et al. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers-an overview, *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2012; 2(4):681-691.

5. Naseri N., Valizadeh H., & Zakeri-Milani P. (2015), Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application, *Advanced pharmaceutical bulletin* 5(3):305.

6. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*. 2018; 10(2):57.

7. Saphique M, Khan MA, Khan WS, et al. Fabrication, Characterization, and *in vivo* evaluation of famotidine loaded solid lipid nanoparticles for boosting oral bioavailability. *Journal of Nanomaterials*. 2017.

8. Zai K, Mauludin R, et al. Solid lipid nanoparticle improves oral bioavailability of famotidine. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019; 11:2437-2439.