

Nghiên cứu bào chế pellet venlafaxin giải phóng kéo dài bằng phương pháp bao bồi

Nguyễn Hữu Thế, Lê Minh Quân, Lê Thị Thu Vân, Lê Hậu*
Khoa Dược - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

Venlafaxine is an antidepressant belonging to serotonin reuptake inhibitor drugs, has been marketed under two solid dosage forms including immediate release tablet and extended release capsule. In the present study, the aim was to formulate extended release pellets of venlafaxine having a similar dissolution profile to those of innovator drug. Venlafaxine extended release pellets were prepared by drug layering technique using fluid bed coater in three stages i.e. drug loading, subcoating and extended release coating. In drug loading stage, core pellets prepared using PVP K30 as a binder had advantages in terms of efficiency and drug loss rate compared to those using HPMC E6 and HPC-L. In sub-coating stage, core pellets were coated with HPMC E6 at weight gain of 6.0% to get conformity of appearance. In extended release coating stage, sub-coated pellets coated with polymer mixture of EC 45 cps and HPMC E15 with ratio of 97:3 at weight gain of 20.0%. The dissolution of resultant pellets had similar dissolution profiles to those of reference drug.

Keywords: Venlafaxine, drug layering technique, fluid bed coater, povidon K30, hydroxypropyl methyl cellulose, ethyl cellulose.

Đặt vấn đề

Các dạng thuốc chứa các pellet có nhiều ưu điểm trong trị liệu hơn so với các thuốc giải phóng kéo dài (GPKD) kinh điển chỉ gồm một khối có cấu trúc khung hoặc màng bao. Khi vào cơ thể, các pellet phân bố trên một diện tích rộng trong đường tiêu hóa, giúp thuốc được hấp thu với một tốc độ và mức độ ổn định; đồng thời, dạng thuốc chứa các pellet còn tránh được hiện tượng dược chất giải phóng ồ ạt, gây quá liều cho bệnh nhân [1]. Kỹ thuật bào chế pellet cho phép tạo ra các tiểu phân hình cầu với kích thước trung bình trong khoảng từ 0,5 mm đến 2,0 mm, những tiểu phân này có thể được bao phim để kiểm soát sự giải phóng dược chất [3]. Có nhiều kỹ thuật được áp dụng để điều chế pellet, trong đó phương pháp bồi dần từ nhân trơ bằng thiết bị tầng sôi được sử dụng khá phổ biến để điều chế pellet có kích thước đồng đều, phù hợp cho quá trình bao phim để kiểm soát sự giải phóng dược chất [4].

Venlafaxin hydroclorid (VeH) là thuốc chống trầm cảm theo cơ chế ức chế tái hấp thu serotonin, được sử dụng dưới hai dạng là viên nén giải phóng tức thời và viên nang cứng GPKD. Venlafaxin có thời gian bán thải ngắn (5 giờ), với liều khuyến cáo từ 75 - 225 mg/ngày người bệnh phải sử dụng 2 - 3 lần/ngày cho dạng bào chế phóng thích tức thời [2], dẫn đến nguy cơ không tuân thủ chỉ định.

Nghiên cứu này được thực hiện để bào chế pellet GPKD chứa VeH hàm lượng 25% bằng phương pháp bồi từ nhân trơ, sản phẩm phải có độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu Effexor® XR 37,5 mg.

Nguyên vật liệu và phương pháp

Nguyên vật liệu

Nguyên liệu: Venlafaxin hydroclorid (Hetero Drugs Ltd - Ấn Độ). Các tá dược sử dụng trong nghiên cứu bào chế gồm: nhân đường sугlet 25/30 (Colorcon - Mỹ), talc (Imerys - Pháp), povidon K30 (PVP K30) (BASF - Đức), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) E6 (Colorcon - Mỹ), PEG 6000 (Sino - Nhật Bản), ethyl cellulose (EC) 45 cps (Colorcon - Mỹ), HPMC E15 (Colorcon - Mỹ), Ethanol 96 % và nước tinh khiết đạt tiêu chuẩn cơ sở được sử dụng làm dung môi pha dịch bao.

Phương pháp bào chế pellet

Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược

Chịu trách nhiệm: Lê Hậu
Email: lehau.ump@gmail.com
Ngày nhận: 23/3/2021
Ngày phản biện: 13/4/2021
Ngày duyệt bài: 22/7/2021

Tương tác giữa VeH và các tá dược dùng bào chế pellet nhân gồm PVP K30, HPMC E6, HPC-L, nhân đường sугlet 25/30 và talc được đánh giá bằng cách lưu các hỗn hợp dược chất với từng tá dược theo tỷ lệ 1:1 ở điều kiện khắc nghiệt (nhiệt độ 60°C ± 2°C, độ ẩm tương đối 65 % ± 5%) trong 1 tháng. Sau đó đánh giá sự thay đổi cảm quan và định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đã được thẩm định để xác định tỷ lệ giảm hàm lượng của hoạt chất trong từng mẫu.

Bào chế pellet giải phóng kéo dài

Pellet VeH GPKD được bào chế

bằng phương pháp bồi dần từ nhân trợ sử dụng máy bao tăng sôi kiểu phun từ dưới (FLP - Trung Quốc). Quy trình bào chế pellet VeH gồm 3 giai đoạn: bồi dược chất lên nhân trợ, bao lót và bao màng kiểm soát giải phóng dược chất.

Bồi dược chất lên nhân trợ

Pellet VeH được bào chế bằng cách bao bồi hỗn hợp gồm VeH với nồng độ 4%, talc và tá dược dính lên nhân trợ. Các yếu tố khảo sát trong giai đoạn bao bồi gồm tỷ lệ và tá dược dính (HPMC E6, HPC-L hoặc PVP K30), tỷ lệ tá dược chống dính (talc) và loại tá dược dính với các công thức trong bảng 1.

Bảng 1. Các công thức bao bồi dược chất lên nhân trợ

Thành phần	Công thức thử nghiệm (g)					
	T01	T02	T03	T04	T05	T06
Nhân đường sугlet 25/30	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
VeH	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
PVP K30	1,0	0,5	1,0	1,0	-	-
HPMC E6	-	-	-	-	1,0	-
HPC-L	-	-	-	-	-	1,0
Talc	8,0	8,0	12,0	16,0	12,0	12,0
Ethanol 96% vừa đủ	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0

Các thông số trọng yếu của quá trình bồi dược chất gồm: tốc độ bơm nhu động (1,0 - 6,0 mL/phút), áp suất tạo giọt phun (0,6 - 1,4 bar), đường kính lỗ phun dịch (1,0 mm), tốc độ gió vào (40 - 42 vòng/phút), nhiệt độ gió vào cài đặt (48 - 52°C). Dựa vào hiệu suất, tỷ lệ tải hoạt chất và tỷ lệ hao hụt hoạt chất để lựa chọn công thức tối ưu.

Bao lót

Bảng 2. Công thức dịch bao lót

Thành phần	Khối lượng (g)
HPMC E6	1,0
PEG 6000	0,2
Talc	0,6
Ethanol 96%	14,4
Nước cất	9,6

Các pellet được bao lót với dịch bao có thành phần được trình bày trong bảng 2 với tỉ lệ tăng khối lượng là 2%, 4%, 6% và 8% so với khối lượng pellet ban đầu.

Các thông số trọng yếu của quá trình bao lót gồm: tốc độ bơm nhu động (0,5 - 1,0 mL/phút), áp suất tạo giọt phun (1,0 - 1,2 bar), đường kính lỗ phun dịch (1,0 mm), tốc độ gió vào (40 vòng/phút), nhiệt độ gió vào cài đặt (40°C).

Bao màng kiểm soát giải phóng dược chất

Pellet được bao phim bằng hỗn hợp polymer gồm HPMC (6 cps hoặc 15 cps) và EC 45 cps để kiểm soát sự giải phóng dược chất. Các công thức dịch bao với các loại HPMC và tỉ lệ khác nhau cùng với EC 45 cps với các mức tăng khối lượng khác nhau để kiểm soát sự giải phóng dược chất được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Các công thức dịch bao tạo màng kiểm soát giải phóng dược chất

Thành phần	Công thức dịch bao thử nghiệm (g)			
	E01	E02	E03	E04
HPMC E6	1,0	-	-	-
HPMC E15	-	1,0	0,5	0,3
EC 45 cps	9,0	9,0	9,5	9,7
PEG 6000	2,0	2,0	2,0	2,0
Ethanol 96%	230,0	230,0	230,0	230,0
Nước cất	10,0	10,0	10,0	10,0
Tỉ lệ tăng khối lượng (%)	10, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40	10, 15, 20, 25

Các thông số trọng yếu của quá trình bao tạo màng kiểm soát giải phóng dược chất gồm: tốc độ bơm nhu động (1,0 - 3,0 mL/phút), áp suất tạo giọt phun (1,0 - 1,2 bar), đường kính lỗ phun dịch (1,0 mm), tốc độ gió vào (40 - 42 vòng/phút), nhiệt độ gió vào cài đặt (44°C).

Phương pháp đánh giá chất lượng pellet

Tính chất cơ lý

Tỷ trọng khối

Lấy khoảng 50 gam pellet cho vào ống đong 100 mL, gạt bằng mặt với dụng cụ thích hợp. Xác định tỷ trọng khối bằng công thức: $d_b = \frac{m}{V_b}$

Trong đó: m là khối lượng mẫu (gam), V_b là thể tích khối của mẫu (mL).

Độ ẩm

Nghiên khoảng 2 - 3 gam pellet thành bột rồi cho vào khay đựng mẫu và trải đều thành lớp mỏng. Hàm ẩm của pellet được xác định bằng cân xác định ẩm hồng ngoại vận hành ở nhiệt độ 105 °C.

Cỡ hạt

Cân khoảng 50 gam pellet cho lên các rây 0,85 mm và rây 1,18 mm đã được vệ sinh sạch và khô. Lắc trong 10 phút. Cân và xác định tỉ lệ phần trăm lượng pellet trên rây 1,18 mm và dưới rây 0,85 mm.

Độ mài mòn

Cho khoảng 7 gam pellet vào trống quay của máy thử độ mài mòn, vận hành với tốc độ trống quay 25 vòng/phút trong 4 phút. Mỡ nắp trống quay, rây pellet đã thử trên rây 0,25 mm. Cân khối lượng pellet còn lại trên rây và tính độ mài mòn. Độ mài mòn (Fr) được tính theo công thức:

$$Fr = \frac{m - W}{m} \times 100\%$$

Trong đó: W là khối lượng pellet (gam) sau khi thử nghiệm còn trên rây 0,25 mm; m là khối lượng pellet cân ban đầu (gam).

Hình thái bề mặt

Đánh giá hình thái bề mặt pellet bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM).

Định lượng

Hàm lượng VeH trong pellet được định lượng

bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đã được thẩm định với điều kiện như sau [5]: Cột C18 Phenomenex Gemini (250 x 4,6 mm, 5 μm), pha động gồm acetonitril - triethylamin - nước (250:4:750) điều chỉnh bằng acid phosphoric đến pH 3,5. Thể tích tiêm mẫu 10 μL, tốc độ dòng 10 mL/phút, VeH được phát hiện tại bước sóng 226 nm.

Độ hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện trên 6 mẫu thử: Lấy một lượng pellet tương đương với 37,5 mg VeH cho vào giỏ quay, tiến hành thử nghiệm theo điều kiện sau [5]: môi trường hòa tan là 900 mL nước cất được duy trì ở nhiệt độ 37,0 °C ± 0,5°C, tốc độ vận hành giỏ quay 100 rpm. Các mẫu được lấy tại các thời điểm 2, 4, 6, 8, 10 và 12 giờ. Lượng dược chất trong dịch thử hòa tan được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại tại bước sóng 274 nm.

Tương đương hòa tan của chế phẩm nghiên cứu so với chế phẩm đối chiếu Effexor® XR 37,5 mg được xác định thông qua trắc nghiệm f_2 trong 3 môi trường gồm dung dịch HCl 0,1 N; đệm natri acetat pH 4,5 và đệm phosphat pH 6,8. Giá trị f_2 được xác định theo công thức:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

Trong đó: n : số điểm lấy mẫu; R_t : trung bình phần trăm dược chất giải phóng từ thuốc đối chiếu tại thời điểm t ; T_t : trung bình phần trăm dược chất giải phóng từ thuốc thử tại thời điểm t .

Hai thuốc có đường biểu diễn giải phóng hoạt chất có hệ số f_2 trong khoảng 50-100 được xem là có tốc độ giải phóng tương đương nhau.

Kết quả và bàn luận

Tương tác giữa dược chất và tá dược

Sau khi lưu một tháng ở điều kiện khắc nghiệt, màu sắc các mẫu lưu không thay đổi và tỷ lệ hoạt chất giảm nhiều nhất là 0,84%, chứng tỏ VeH không thể hiện dấu hiệu tương kỵ với các tá dược được khảo sát. Kết quả đánh giá tương tác các mẫu thử nghiệm gồm dược chất và tá dược được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát tính tương kỵ dược chất và tá dược

Mẫu	Tỷ lệ (kl:kl)	Kết quả sau một tháng ở điều kiện khắc nghiệt	
		Cảm quan	Tỷ lệ giảm hoạt chất (%)
VeH	-	Không thay đổi	0,24
VeH : talc	1:1	Không thay đổi	0,51
VeH : suglet 25/30	1:1	Không thay đổi	0,84
VeH : PVP K30	1:1	Không thay đổi	0,53
VeH : HPMC E6	1:1	Không thay đổi	0,67
VeH : HPC-L	1:1	Không thay đổi	0,41

Bào chế pellet giải phóng kéo dài
Bao bồi dược chất lên nhân trơ

Các pellet thu được sau quá trình bao bồi dược chất có dạng hình cầu rõ rệt, tuy nhiên bề mặt không láng (hình 1). Ảnh chụp vi hạt cắt ngang cho thấy lớp dược chất liên kết chặt chẽ với nhân trơ bên trong.

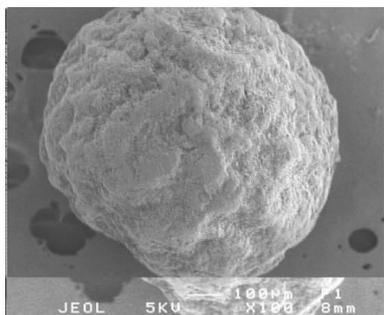
Kết quả thực nghiệm cho thấy hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ hao hụt hoạt chất và hiệu suất

quá trình bao bồi phụ thuộc vào tỷ lệ tá dược dính, loại tá dược dính và tá dược chống dính. Trong các công thức khảo sát, công thức thử nghiệm T03 là phù hợp nhất, đặc trưng bởi tỉ lệ hao hụt dược chất thấp nhất (4,63%) và hiệu suất đạt cao nhất (71,58%).

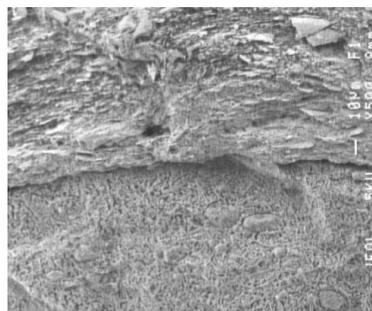
Kết quả khảo sát các công thức thử nghiệm T01 đến T06 được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả khảo sát các công thức thử nghiệm bao bồi dược chất

Chỉ tiêu	Công thức thử nghiệm						
	T01	T02	T03	T04	T05	T06	
Độ ẩm (%)	2,64	2,53	2,71	2,58	2,45	2,54	
Tỷ trọng khối (g/mL)	0,72	0,70	0,75	0,74	0,73	0,73	
Độ mài mòn (%)	0,27	0,22	0,31	0,34	0,30	0,26	
Cỡ hạt	Qua rây 0,85 mm (%)	37,08	35,38	22,15	19,79	26,87	28,91
	Trên rây 1,18 mm (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hàm lượng VeH (%)	30,98	30,41	30,28	28,44	28,43	28,07	
Tỷ lệ hao hụt hoạt chất (%)	8,59	11,06	4,63	4,72	10,46	11,69	
Hiệu suất (%)	60,11	58,38	71,58	72,37	65,17	61,48	



(a)



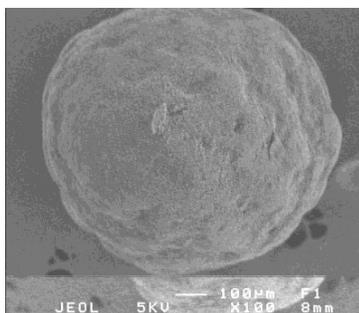
(b)

Hình 1. Ảnh chụp pellet thu được từ công thức T03 dưới kính hiển vi điện tử quét; (a) ảnh bề mặt (X 100); (b) ảnh chụp mặt cắt (X 500)

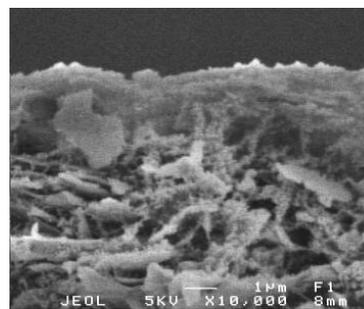
Bao lót

Kết quả khảo sát bề mặt trên kính hiển vi điện tử quét cho thấy pellet được bao lót với các tỉ lệ 2%, 4% không tạo được bề mặt nhẵn. Tỉ lệ bao lót ở mức 6% và 8% có thể tạo được pellet

có độ cầu rõ rệt, bề mặt trơn nhẵn đạt yêu cầu để có thể dùng cho giai đoạn bao kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất (hình 2). Pellet với tỉ lệ lớp bao lót 6% được chọn để bao màng kiểm soát giải phóng dược chất.



(a)



(b)

Hình 2. Ảnh chụp pellet đã bao lót với tỉ lệ 6,0% dưới kính hiển vi điện tử quét. (a): ảnh chụp bề mặt (X 100); (b): ảnh chụp mặt cắt (X 10000)

Bao màng kiểm soát giải phóng dược chất

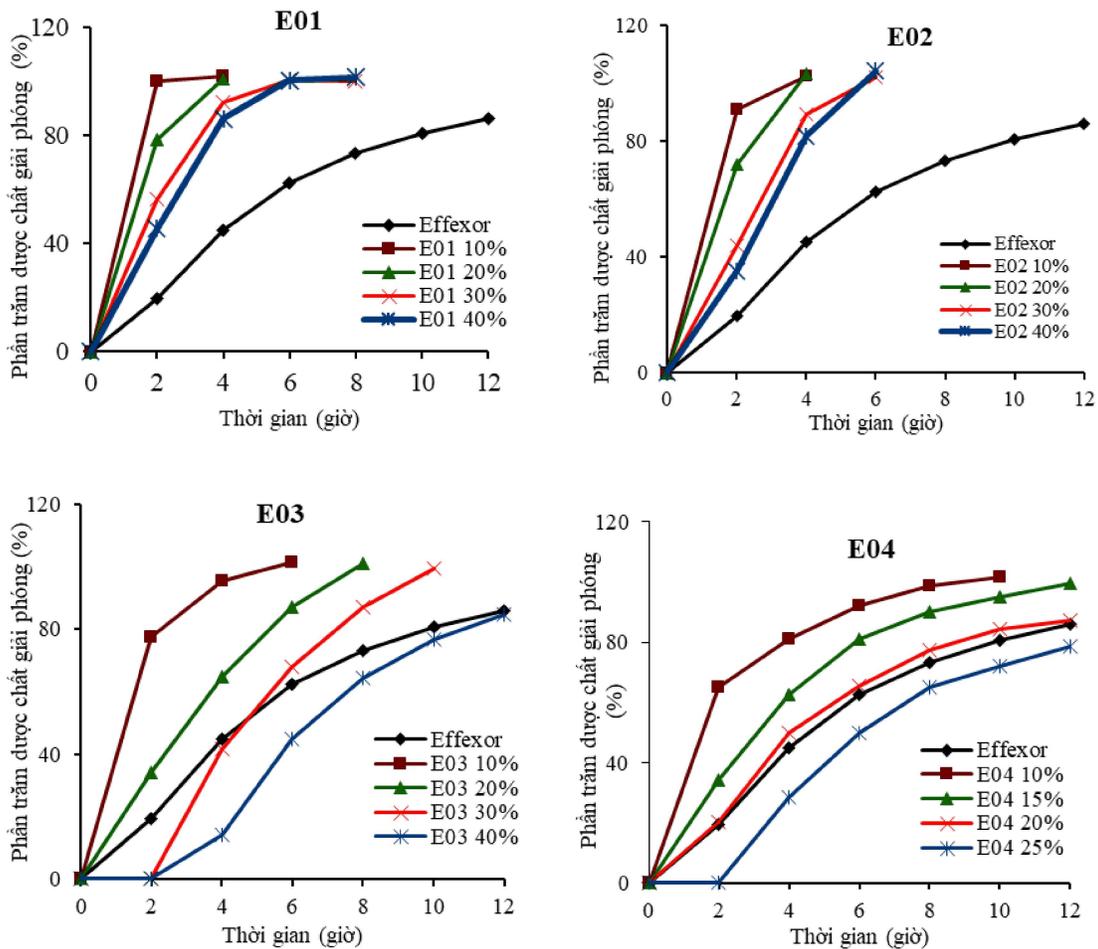
Đồ thị giải phóng dược chất của pellet từ các công thức bao màng thử nghiệm E01, E02, E03 và E04 được trình bày trong hình 3. Kết quả thực nghiệm cho thấy độ giải phóng phụ thuộc vào loại HPMC, tỷ lệ giữa HPMC và EC 45 cps và tỷ lệ tăng khối lượng của lớp bao. Lớp bao sử dụng HPMC E6 có tốc độ giải phóng dược chất nhanh hơn so với lớp bao sử dụng HPMC E15 ở cùng tỷ lệ phối hợp với EC 45 cps. Khi giảm tỷ lệ HPMC E15 và tăng tỷ lệ EC 45 cps tốc độ giải phóng dược chất giảm dần.

Các công thức dịch bao E01 và E02 có chứa EC:HPMC với tỷ lệ 10:90 (kl/kl) trong hỗn hợp polyme hầu như không làm chậm được tốc độ

giải phóng hoạt chất: với tỷ lệ lớp bao 10%, thuốc giải phóng nhiều hơn 90% sau 2 giờ; với tỷ lệ lớp bao tăng dần thì tốc độ giải phóng dược chất chậm dần, nhưng vẫn nhanh hơn thuốc đối chiếu ngay cả ở tỷ lệ lớp bao đạt 40%.

Với công thức E03, các pellet có tỷ lệ lớp bao 10% và 20% có tốc độ giải phóng nhanh hơn thuốc đối chiếu. Với tỷ lệ lớp bao 30%, có một tiềm thời trong 2 giờ đầu, sau đó giải phóng nhanh hơn thuốc đối chiếu. Với tỷ lệ lớp bao 40%, sau tiềm thời 2 giờ pellet giải phóng dược chất với tốc độ chậm hơn thuốc đối chiếu.

Với công thức E04, các pellet với lớp bao tỷ lệ 20% có độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu với hệ số f_2 đạt 72,77.



Hình 3. Đồ thị giải phóng dược chất của các pellet lô E01, E02, E03, E04 và thuốc đối chiếu

Công thức E04 được thực hiện lần 2 (lô E04B) với mức tăng khối lượng 20% để đánh giá tính ổn định của quy trình. Bảng 6 trình bày công thức của mỗi giai đoạn trong quy trình bào

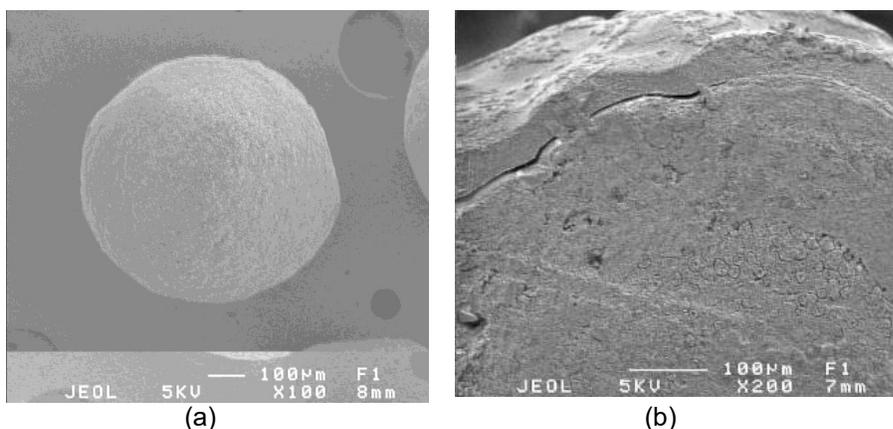
chế vi hạt VeH. Hàm lượng VeH trong pellet đã bao bồi được chất, trong pellet đã bao lót và bao phóng thích kéo dài lần lượt là 31,91 %; 29,94 %; và 24,95%.

Bảng 6. Thành phần của pellet bao GPKD và các sản phẩm trung gian

Sản phẩm	Nguyên liệu	Tỉ lệ %
Pellet đã bao bồi Hàm lượng VeH: 31,91%	Suglet 25/30	47,62
	VeH	31,75
	Talc	19,05
	Povidon K30	1,59
	Ethanol 96% vừa đủ	
Pellet đã bao lót với tỉ lệ lớp bao 6% Hàm lượng VeH: 29,94%	Pellet đã bao bồi VeH	94,34
	HPMC E6	3,15
	PEG 6000	0,63
	Talc	1,88
Pellet đã bao GPKD với tỉ lệ lớp bao 20% Hàm lượng VeH: 24,95%	Dung môi vừa đủ	
	Pellet bao lót	83,34
	HPMC E15	0,42
	EC 45 cps	13,47
	PEG 6000	2,78
	Dung môi vừa đủ	

Pellet được bào chế từ lô E04B có hàm lượng thực tế là 25,46% (định lượng bằng phương pháp **HPLC**). Hình 4 cho thấy bề mặt

lớp bao của pellet rất nhẵn; ảnh chụp mặt cắt thể hiện lớp bao có bề dày khá đồng nhất chứng tỏ quy trình bao đã được kiểm soát tốt.



Hình 4. Ảnh chụp pellet giải phóng kéo dài công thức E04B dưới kính hiển vi điện tử quét; (a) ảnh bề mặt (X 100); (b) ảnh cắt ngang (X 200)

Kết quả so sánh tốc độ giải phóng dược chất của pellet lô E4B so với sản phẩm đối chiếu trong môi trường nước cho hệ số $f_2 = 76,18$. Kết quả f_2 chứng tỏ khi bao pellet với lớp bao HPMC E15 và EC 45 cps tỷ lệ 3:97 ở mức tăng khối lượng 20% tạo được pellet có tốc độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu.

Đánh giá tương đương hòa tan bằng hệ số f_2

Thử nghiệm hòa tan trong các môi trường khác nhau cho thấy tốc độ giải phóng dược chất của pellet từ công thức E04B tương đương với thuốc đối chiếu trong 3 môi trường HCl 0,1 N; đệm acetat pH 4,5 và đệm phosphat pH 6,8 với hệ số f_2 lần lượt tương ứng là 60,99; 64,83 và 73,23. Kết quả chi tiết được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7. Kết quả tương đương hòa tan in vitro của pellet công thức E05 so với thuốc đối chiếu

Thời gian (giờ)	Độ hòa tan (%) (TB ± SD; n = 12)					
	Môi trường đệm phosphat pH 6,8		Môi trường đệm natri acetat pH 4,5		Môi trường acid HCl 0,1N	
	E04B	Effexor® XR	E04B	Effexor® XR	E04B	Effexor® XR
0	0	0	0	0	0	0
2	15,35 ± 1,97	18,80 ± 2,04	17,24 ± 2,05	17,01 ± 1,61	16,50 ± 1,42	17,20 ± 2,60
4	47,15 ± 2,14	44,07 ± 2,61	46,42 ± 1,71	42,43 ± 2,18	46,39 ± 3,55	39,64 ± 1,68
6	64,84 ± 2,57	59,24 ± 3,58	64,18 ± 2,71	58,94 ± 2,10	62,82 ± 3,10	52,11 ± 3,06
8	76,27 ± 2,00	73,44 ± 2,49	75,15 ± 1,64	69,22 ± 2,05	73,37 ± 2,73	66,37 ± 1,52
10	82,09 ± 3,31	81,13 ± 2,57	81,38 ± 2,90	76,02 ± 1,74	79,24 ± 2,92	77,74 ± 3,74
12	87,07 ± 3,04	85,36 ± 2,40	88,32 ± 2,44	82,07 ± 2,47	85,9 ± 3,34	86,04 ± 2,14
f_2	73,23		64,83		60,99	

Kết luận

Công thức và qui trình bào chế pellet VeH đã được thiết lập. Sản phẩm có tốc độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu Effexor® XR 37,5 mg. Quá trình bao bồi dược chất, bao lót và bao màng kiểm soát đều được tiến hành trên một thiết bị là máy bao tăng sôi kiểu phun từ dưới lên. Kết quả thực nghiệm quá trình bao bồi dược chất cho thấy sử dụng tá dược dính povidon K30 cho hiệu suất cao hơn và tỷ lệ hao hụt hoạt chất thấp hơn so với HPMC E6 và HPC-L. Quá trình bao lót với HPMC E6 với mức tăng khối lượng 6,0% tạo thành pellet có chất lượng bề mặt đạt yêu cầu. Kết quả khảo sát lớp màng bao kiểm soát tốc độ giải phóng kéo dài cho thấy tốc độ giải phóng dược chất phụ thuộc vào tỉ lệ polyme so với khối lượng pellet nhân, tỉ lệ polyme càng cao dược chất giải phóng càng chậm. Màng kiểm soát giải phóng dược chất gồm EC là polyme không tan trong môi trường thử và HPMC là polyme tan được trong môi trường thử, có vai trò tạo kênh khuếch tán để điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất. Do đó, tốc độ giải phóng dược chất còn phụ thuộc vào loại và tỉ lệ HPMC được phối hợp trong hỗn hợp tạo màng kiểm soát tốc độ

giải phóng dược chất. Các kết quả thực nghiệm trong nghiên cứu này đã chứng tỏ pellet venlafaxin được bao với hỗn hợp HPMC E15 và EC 45 cps (tỷ lệ 3:97) với mức tăng khối lượng 20% có tốc độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu.

Tài liệu tham khảo

1. Chien Nguyen, J. Mark Christensen, James W. Ayres (2012), "Compression of coated drug beads for sustained release tablet of glipizide: Formulation, and dissolution", *Pharmaceutical Development and Technology*, pp. 1-11.
2. Dược thư quốc gia Việt Nam 2015, NXB Y học, tr. 1463-1465.
3. Punia Supriya, Bala Rajni, Rana A. C. (2012), "Pelletization techniques: A literature review", *International Research Journal of Pharmacy*, 3 (3), pp. 43-47.
4. Rehana Begum A., Ganesh N. S., Vineeth Chandy (2019), "A study on different pellet formation techniques and its evaluation parameters-a review", *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, Vol 11, Issue 2, pp. 7-13.
5. *United States Pharmacopeia* USP 40, pp. 4293-4295.