

Nghiên cứu sàng lọc trong xây dựng công thức bào chế viên nén verapamil hydroclorid giải phóng kéo dài

Nguyễn Thị Thanh Duyên*, Nguyễn Văn Khang, Phạm Văn Hùng
Đàm Thanh Xuân, Lê Ngọc Khánh, Trương Huy Khôi
Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

This study aimed to prepare sustained-release tablets of 120 mg verapamil hydrochloride, which had a drug release profile meeting the requirement of the dissolution test in USP 42. The tablets were prepared by the wet granulation method, and the sustained-release matrix was formed using HPMC and sodium alginate. Various types and concentrations of HPMC were studied for the effect on drug release. Different concentrations of sodium alginate, PVP K30, and Avicel PH101 were also investigated. The results showed that the high molecular weight and high viscosity grade of HPMC made a more retarded drug release profile. Adding sodium alginate also reduced the dissolution rate of the drug. Sodium alginate is insoluble and does not swell at a low pH medium, therefore limiting the penetration of the water into the core. As a result, it reduced the dissolution and diffusion of the drug in the first hour. For the next 7 hours, sodium alginate slowly swelled and dissolved in pH 6.8 medium, thus contributing to drug release control. Avicel PH101 was used in different amounts, which increased the amount of drug release at 5 and 8 hours. Because of many micro-capillary channels in Avicel's structure, water can deeply penetrate the tablets' core, therefore increasing the amount of drug released. The preliminary formula was found out and had a release profile meeting the requirement of the USP 42.

Keywords: Sustained release, verapamil, tablets.

Đặt vấn đề

Verapamil hydroclorid là thuốc chẹn kênh calci, được dùng để điều trị đau thắt ngực, tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim. Verapamil được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, tuy nhiên, sinh khả dụng chỉ khoảng 20 % do chuyển hóa bước đầu qua gan^[1]. Dược chất có thời gian bán thải ngắn (2-8 giờ) khiến bệnh nhân phải uống thuốc nhiều lần trong ngày. Do đó, bào chế các sản phẩm giải phóng kéo dài (GPKD) của verapamil hydroclorid được các nhà khoa học trên thế giới rất quan tâm^[2, 5, 7]. Verapamil hydroclorid có nhiều ưu điểm và có ý nghĩa trong điều trị như: Làm giảm số lần dùng thuốc trong ngày, giảm hiện tượng đỉnh đáy

(dao động nồng độ thuốc trong máu), giảm tác dụng không mong muốn so với viên quy ước và nâng cao hiệu quả điều trị thuốc. Vì vậy, đề tài “Nghiên cứu sàng lọc trong xây dựng công thức bào chế viên nén verapamil hydroclorid giải phóng kéo dài” được thực hiện với mục tiêu: Bào chế được viên nén verapamil hydroclorid GPKD 120 mg đạt tiêu chuẩn độ hòa tan theo thử nghiệm 1- USP 42 ở quy mô phòng thí nghiệm.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Verapamil hydroclorid (VRH) (Trung Quốc), HPMC E15LV, K4M, K15M, K100M (Colorcon, Singapore), PVP K30 (Ấn Độ), natri alginat (Mỹ), Avicel PH101 (Đài Loan), lactose monohydrat (Đài Loan), magnesi stearat (MgSt), Aerosil (Trung Quốc) và các nguyên liệu, hóa chất khác đạt tiêu chuẩn dược dụng hoặc tinh khiết hóa học.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Thanh Duyên
Email: duyenntt@hup.edu.vn
Ngày nhận: 11/11/2021
Ngày phản biện: 18/11/2021
Ngày duyệt bài: 24/12/2021

Thiết bị

Máy dập viên tâm sai DP30A (Trung Quốc), máy thử độ hòa tan Erwaka DT 6000 (Đức), máy đo quang phổ UV-VIS Hitachi U-1900 (Nhật), máy ly tâm Rotina 46 (Đức), máy đo độ cứng Pharmatest PTB 511B (Đức) và các thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Phương pháp: Bằng phương pháp tạo hạt ướt, quy mô phòng thí nghiệm 50 viên/mê dập thủ công, 400 viên/mê dập tự động.

Thành phần công thức gồm: Verapamil hydroclorid, HPMC (E15LV, K4M, K15M, K100M), natri alginat, PVP K30, lactose, Avicel PH101, magnesi stearat, Aerosil, isopropanol (IPA).

Tiến hành: Rây và cân các thành phần theo công thức. Trộn bột kép gồm: VRH, HPMC, natri alginat, lactose, Avicel PH101. Chuẩn bị tá dược dính: Hòa tan PVP K30 trong isopropanol. Nhào ẩm hỗn hợp bột kép với tá dược dính tạo khối ẩm, xát khối ẩm qua rây số 1000. Sấy hạt trong tủ sấy tĩnh ở nhiệt độ 50-55 °C/60 phút, sửa hạt qua rây số 1000, sấy thêm ở nhiệt độ 50-65 °C/3-4 giờ, thu được hạt đạt hàm ẩm ≤ 5 %. Sửa hạt khô qua rây 1000. Trộn hạt khô với tá dược trơn magnesi stearat và Aerosil. Dập viên hình trụ lồi, với đường kính 11 mm, khối lượng trung bình viên 400 mg (trừ CT21, M_{TB} = 357 mg), lực gây vỡ viên 7-9 kP. Bảo quản viên trong túi nhôm - nhôm hàn kín.

Phương pháp đánh giá

Định lượng verapamil hydroclorid trong viên nén

Sử dụng phương pháp đo độ hấp thụ **UV-Vis** ở bước sóng 278 nm^[3, 5, 7], VRH được hòa tan hoặc chiết từ bột nghiền mịn của hạt hoặc viên nén bằng methanol. Ly tâm để thu lấy dịch trong, pha loãng bằng dung dịch đệm pH 1,2 đến nồng độ phù hợp (khoảng 30,0 µg/ml), lọc, bỏ một phần dịch lọc đầu thu được dung dịch thử. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, từ đó tính được hàm lượng của VRH trong mẫu.

Đánh giá giải phóng dược chất

Trên thiết bị thử độ hòa tan cánh khuấy với các thông số: 900 ml môi trường đệm pH 1,2 trong giờ đầu và đệm pH 6,8 trong 7 giờ tiếp theo; nhiệt độ 37 ± 0,5 °C; tốc độ cánh khuấy:

50 v/p, có sử dụng sinker. Viên được đưa vào cốc thử hòa tan, sau 1 giờ hút 10 ml dung dịch thử hòa tan, cẩn thận gạn hết dịch và bổ sung 900 ml đệm pH 6,8 tiếp tục thử. Tại các thời điểm 2; 3,5; 5 và 8 giờ, hút 10 ml dịch hòa tan đồng thời bổ sung 10 ml đệm tương ứng, ly tâm dịch 4000 vòng/phút/30 phút, thu lấy dịch trong ly tâm (mẫu thử), pha loãng đến nồng độ thích hợp với đệm pH 1,2 (mẫu thời điểm 1 giờ) và đệm pH 6,8 (mẫu thời điểm 2; 3,5; 5 và 8 giờ)^[8], đo độ hấp thụ tại bước sóng 278 nm, so với độ hấp thụ của dung dịch VRH chuẩn tương ứng. Tính được phần trăm dược chất giải phóng tại từng thời điểm^[5, 7].

Yêu cầu về giải phóng dược chất: Dựa theo thử nghiệm 1, USP 42, yêu cầu về % giải phóng dược chất từ viên nén verapamil hydroclorid 120 mg GPKD như sau: 1 giờ: 10-21 %; 2 giờ: 18-33 %; 3,5 giờ: 35-60 %; 5 giờ: 50-82 %; 8 giờ: ≥ 85 %^[8].

Đánh giá tương quan đồ thị giải phóng dược chất

Dựa vào hệ số tương đồng f_2 , công thức được tính như sau:

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

Trong đó: n : số điểm lấy mẫu; R_t , T_t : lần lượt là % giải phóng dược chất tại thời điểm t của mẫu đối chiếu và mẫu thử.

Giá trị f_2 nằm trong khoảng 50 – 100 thì 2 đồ thị được coi là giống nhau, f_2 càng gần 100 thì 2 đồ thị càng giống nhau^[4].

Ngoài ra, còn sử dụng một số phương pháp để đánh giá chỉ tiêu chất lượng khác của viên nén: Hình thức, lực gây vỡ viên, độ đồng đều khối lượng.

Kết quả và bàn luận

Qua tham khảo một số các tài liệu^[5, 6, 7, 9] ... đã tiến hành khảo sát một số các yếu tố thuộc về công thức gồm: Các chất kiểm soát giải phóng dược chất như HPMC loại E15LV, K4M, K15M, K100M, alginat, PVP K30 và tá dược độn. Các công thức thiết kế và kết quả khảo sát về giải phóng dược chất từ viên được trình bày ở bảng 1 và bảng 2.

**Bảng 1. Công thức thiết kế trong nghiên cứu
sàng lọc viên nén verapamil giải phóng kéo dài (mg/viên)**

Công thức (mg/viên)	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11
HPMC E15LV	100							50	60	75	60
HPMC K4M		100				60	80	50	40	25	40
HPMC K15M			100								
HPMC K100M				100							
Natri alginat					100						20
PVP K30											
Avicel PH101											
Công thức (mg/viên)	CT12	CT13	CT14	CT15	CT16	CT17	CT18	CT19	CT20	CT21*	-
HPMC E15LV	60	75	75	75	75	75	75	75	75	75	-
HPMC K4M	40	25	25	25	25	25	25	25	25	25	-
HPMC K15M											-
HPMC K100M											-
Natri alginat	32	40	60	80	100	100	100	100	100	100	-
PVP K30					26	12	40				-
Avicel PH101								15	43	0	-

Ghi chú: Thành phần cố định trong 1 viên: VRH: 120 mg; MgSt: 8,0 mg; Aerosil: 3,0 mg; PVPK30: 26 mg (trừ CT17, CT18); IPA vừa đủ, lactose là tá dược độn vừa đủ 400 mg (từ CT1-CT20); riêng CT21*: hỗn hợp độn Avicel PH101 - lactose: 0mg; $M_{TB} = 357$ mg.

**Bảng 2. Hàm lượng dược chất và tỷ lệ VRH giải phóng
tại các thời điểm từ các mẫu viên thực nghiệm (%) ($\bar{X} \pm SD$, n = 3)**

CT	Hàm lượng dược chất (mg/viên)	1 giờ	2 giờ	3,5 giờ	5 giờ	8 giờ
CT1	118,95 ± 7,11	50,62 ± 0,44	78,90 ± 2,58	101,35 ± 1,36	-	-
CT2	117,60 ± 7,35	18,24 ± 0,79	27,96 ± 2,09	38,66 ± 1,89	45,42 ± 2,17	59,93 ± 3,26
CT3	122,05 ± 7,69	18,95 ± 1,03	27,24 ± 0,72	34,92 ± 1,25	40,66 ± 1,23	53,85 ± 2,34
CT4	117,70 ± 7,75	14,79 ± 0,23	22,42 ± 0,05	30,76 ± 0,39	36,65 ± 0,53	45,02 ± 2,60
CT5	119,15 ± 8,28	28,02 ± 1,51	49,37 ± 2,12	86,74 ± 2,98	102,87 ± 2,92	104,39 ± 2,53
CT6	118,50 ± 8,17	23,91 ± 1,04	35,01 ± 0,77	47,37 ± 1,32	57,28 ± 3,38	73,72 ± 3,90
CT7	117,50 ± 7,63	20,41 ± 0,95	29,62 ± 1,36	41,25 ± 1,85	50,19 ± 3,38	64,21 ± 4,10
CT8	120,85 ± 5,58	17,07 ± 0,03	30,66 ± 0,52	46,87 ± 1,17	59,74 ± 1,89	76,83 ± 2,05
CT9	122,10 ± 6,97	21,23 ± 1,15	37,41 ± 2,04	52,09 ± 2,12	66,63 ± 2,66	85,11 ± 1,95
CT10	120,80 ± 7,55	26,11 ± 0,96	52,25 ± 1,58	72,96 ± 2,27	87,83 ± 1,56	100,09 ± 2,18
CT11	121,50 ± 6,95	24,60 ± 0,88	37,81 ± 1,50	53,58 ± 2,07	65,53 ± 2,45	84,83 ± 3,46
CT12	121,15 ± 6,88	23,77 ± 1,39	37,95 ± 2,25	54,15 ± 2,67	66,53 ± 3,11	86,73 ± 3,15
CT13	120,75 ± 7,20	23,16 ± 0,87	37,54 ± 1,88	59,96 ± 2,54	73,95 ± 3,58	97,72 ± 3,59
CT14	116,55 ± 6,30	20,67 ± 0,61	34,35 ± 0,41	53,15 ± 0,54	67,47 ± 2,93	92,91 ± 2,4
CT15	121,45 ± 7,26	20,61 ± 0,20	33,39 ± 1,13	51,45 ± 1,82	67,36 ± 2,85	96,87 ± 3,01
CT16	119,30 ± 7,47	19,88 ± 0,06	30,22 ± 0,74	45,83 ± 0,89	58,90 ± 1,70	85,91 ± 3,47
CT17	118,05 ± 7,29	20,17 ± 1,62	32,21 ± 2,26	47,72 ± 2,74	59,79 ± 4,55	83,60 ± 5,94
CT18	121,80 ± 5,87	19,60 ± 0,46	31,54 ± 1,41	46,94 ± 3,08	59,63 ± 3,01	82,29 ± 3,75
CT19	122,40 ± 6,89	19,19 ± 0,56	30,61 ± 0,72	46,66 ± 0,60	62,10 ± 2,45	89,01 ± 3,95
CT20	121,35 ± 8,16	19,80 ± 1,01	31,26 ± 2,08	45,85 ± 2,07	64,18 ± 3,82	90,83 ± 3,73
CT21*	121,65 ± 7,44	19,61 ± 0,45	31,01 ± 1,65	47,83 ± 2,80	61,57 ± 2,49	86,84 ± 2,48
Yêu cầu giải phóng dược chất từ viên (Yêu cầu theo USP 42 ^[8])						
		10-21	18-33	35-60	50-82	≥ 85

Khảo sát ảnh hưởng của loại HPMC và natri alginat đến giải phóng dược chất

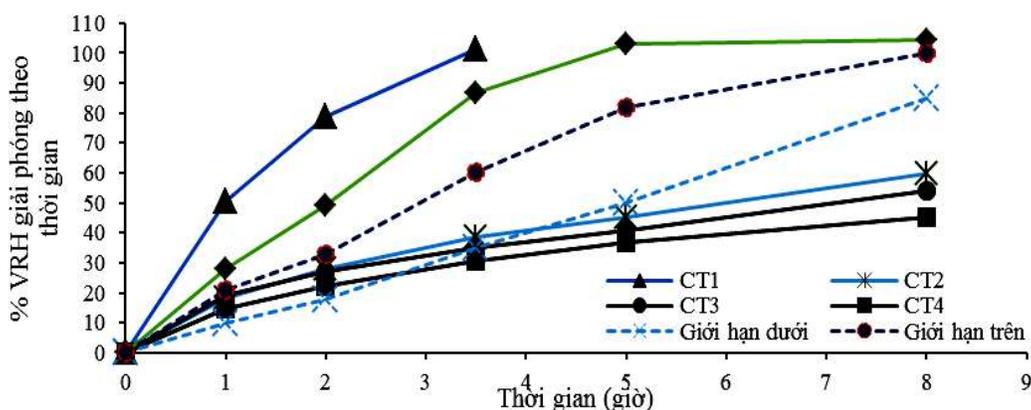
Khảo sát các công thức CT1-CT5 (bảng 1), viên bào chế từ các loại HPMC khác nhau hoặc alginat cho giải phóng dược chất khác nhau (bảng 2, hình 1). Tốc độ giải phóng dược chất giảm dần khi sử dụng lần lượt các loại HPMC E15LV, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M. Các mẫu viên CT2, CT3, CT4 tạo cốt khá bền vững, sau khoảng 8 giờ VRH không được giải phóng hoàn toàn, còn mẫu viên CT1 sau 3,5 giờ, cho dược chất giải phóng hoàn toàn (viên không còn hình dạng và tan rã hoàn toàn trong cốc thử hòa tan). Nguyên nhân do khi độ nhớt của HPMC tăng dần làm cho lớp gel hình thành bề mặt viên bền chắc hơn, giảm lượng nước thấm vào bên trong cốt và giảm lượng dược chất hòa tan và khuếch tán ra ngoài môi trường, giảm tốc độ ăn mòn cốt.

Còn khi sử dụng alginat, mẫu viên CT5 cho khả năng kiểm soát giải phóng (KSGP) dược chất trong khoảng 5 giờ, tuy nhiên, viên bị nứt thậm chí vỡ mảnh khi tiếp xúc với môi trường thử hòa tan làm tăng diện tích tiếp xúc bề mặt viên với môi trường hòa tan khiến dược chất trong viên giải phóng ồ ạt, nên để tăng độ bền cốt cần phối hợp với một loại polyme khác. Mẫu viên CT2 cho độ thị hòa tan gần với yêu cầu nhất, nên được chọn để nghiên cứu tiếp theo.

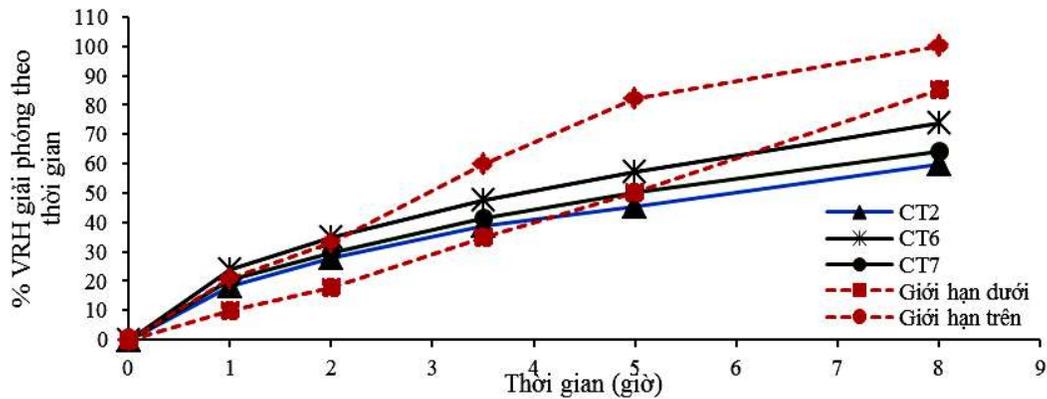
Khảo sát ảnh hưởng của HPMC K4M đến giải phóng dược chất

Khảo sát trên các công thức CT2, CT6 và CT7 (bảng 1), HPMC K4M được thay đổi ở các lượng 60; 80; 100 mg/viên tương ứng với các tỷ lệ 15 % (CT6), 20 % (CT7), 25 % (CT2) (% tính so với khối lượng viên).

Kết quả ở bảng 2 và hình 2 cho thấy khi tăng tỉ lệ HPMC K4M thì độ hòa tan ở các thời điểm giảm dần. Hai thời điểm đầu của mẫu viên CT6 có lượng dược chất giải phóng cao hơn so với yêu cầu. Mẫu viên CT7 cho GPDC ở 3 thời điểm đầu đạt yêu cầu, nhưng thời điểm 8 giờ lượng dược chất giải phóng quá thấp (64,21 %). Cơ chế GPDC ở 1 giờ đầu chủ yếu là khuếch tán dược chất qua lớp gel (dược chất tan tốt trong môi trường pH 1,2). Từ giờ thứ 2, viên được chuyển sang môi trường pH 6,8 khiến độ tan của VRH giảm mạnh, do vậy, làm giảm mạnh lượng dược chất giải phóng ra khỏi viên. Thêm nữa, loại HPMC K4M có khối lượng phân tử cao, khi hấp thụ nước, tạo gel khá bền, nên tốc độ ăn mòn cốt rất chậm, làm cơ chế giải phóng dược chất nghiêng nhiều về khuếch tán dược chất qua gel hơn là ăn mòn cốt nên làm chậm giải phóng dược chất ở các giờ sau. Như vậy, nếu chỉ sử dụng riêng HPMC loại có khối lượng phân tử cao làm cốt kiểm soát sẽ gặp khó khăn trong điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất.



Hình 1. Đồ thị giải phóng dược chất từ các mẫu viên với loại HPMC khác nhau



Hình 2. Đồ thị giải phóng dược chất từ các mẫu viên với tỷ lệ HPMC K4M khác nhau

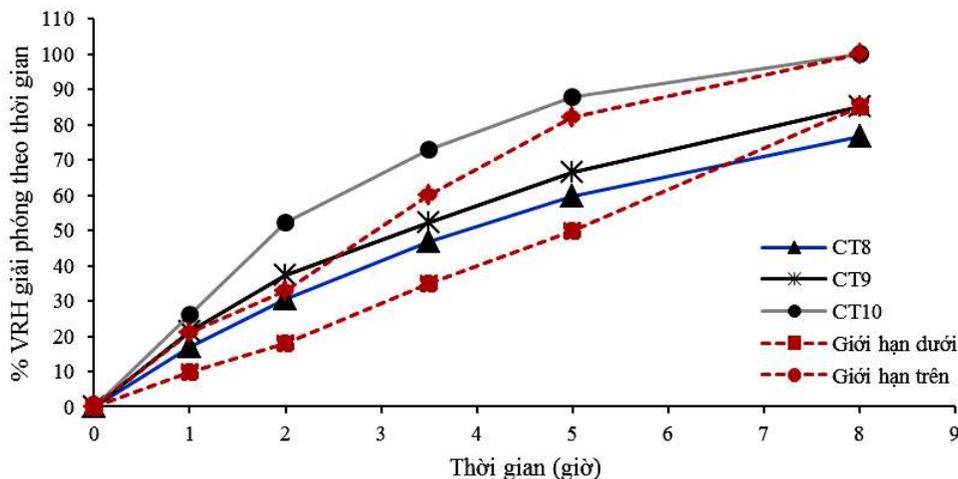
Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ HPMC K4M và HPMC E15LV đến giải phóng dược chất

Khảo sát trên các công thức CT8-CT10 (bảng 1), thay đổi tỷ lệ phối hợp 2 loại K4M và E15LV với tổng lượng HPMC là 100 mg/viên. Mục đích khi phối hợp 2 loại nhằm cân bằng hai cơ chế khuếch tán và ăn mòn gel bao quanh cốt và giải phóng dược chất để đạt được KSGP theo yêu cầu.

Kết quả ở bảng 2 và hình 3 cho thấy khi phối hợp 2 loại với tỉ lệ khác nhau cho đường cong giải phóng dược chất khác nhau. Mẫu viên CT8 với tỉ lệ K4M:E15LV là 50:50 cho độ hòa tan tại bốn thời điểm đều đạt yêu cầu, nhưng riêng

thời điểm 8 giờ không đạt (76,83 %), có thể do lượng HPMC K4M là 50 mg/viên, tại thời điểm 8 giờ vẫn tạo ra lớp gel dày bao quanh dược chất phía sâu trong lõi viên, làm dược chất không giải phóng hết ra môi trường hòa tan. Đồng thời, trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 thì VRH có độ tan thấp nên cũng kìm hãm sự GPDC.

Mẫu viên CT9 và CT10 đều có khả năng KSGP dược chất và cho dược chất giải phóng trên 85 % sau 8 giờ, tuy nhiên, các thời điểm đầu vẫn cao hơn so với yêu cầu. Hỗn hợp K4M:E15LV với tỉ lệ 25:75 và 40:60 được chọn để khảo sát tiếp.



Hình 3. Đồ thị giải phóng dược chất từ các mẫu viên với tỷ lệ HPMC K4M, HPMC E15LV khác nhau

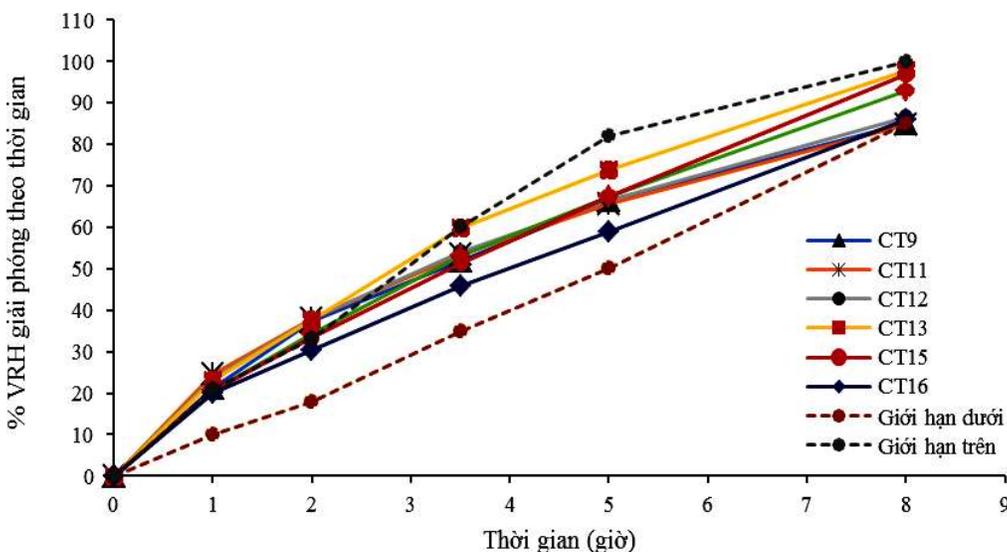
Khảo sát ảnh hưởng của natri alginat phối hợp với HPMC đến giải phóng dược chất

Do natri alginat có khả năng trương nở nhanh, tạo dung dịch keo nhớt và tan chậm trong nước, trong môi trường acid ($\text{pH} < 3$) tồn tại ở dạng acid alginic không tan. Khi phối hợp với HPMC có thể thu được quá trình KSGP DC ít phụ thuộc vào pH, đồng thời, có thể khắc phục được nhược điểm khi sử dụng riêng alginat^[9].

Khảo sát các công thức CT9, CT11, CT12 (bảng 1), giữ nguyên lượng HPMC là 100 mg/viên; tỉ lệ K4M:E15LV là 40:60; thêm natri alginat ở các tỉ lệ khác nhau vào công thức. Khảo sát các công thức CT13-CT16, tổng lượng HPMC là 100 mg/viên; tỉ lệ K4M:E15LV là 25:75; thêm các lượng khác nhau natri alginat vào công thức viên (bảng 1).

Kết quả ở bảng 2 và hình 4 cho thấy cả 3 mẫu viên CT9, CT11, CT12 không đạt độ hòa tan (tại các thời điểm 1, 2 và 8 giờ).

Các mẫu viên CT13-CT16, khi có thêm natri alginat vào thì độ hòa tan giảm ở tất cả các thời điểm. Thời điểm 1 giờ, xu hướng giảm ít nhất trong các thời điểm. Có thể do trong môi trường pH 1,2, VRH tan tốt, cơ chế khuếch tán qua hàng rào gel đóng vai trò chủ yếu, mặc dù có đóng góp của natri alginat vào tăng độ bền cốt. Trong đó, mẫu viên CT16 đạt yêu cầu GPDC ở tất cả các thời điểm: Lượng natri alginat là 100 mg/viên (25 % so với khối lượng viên), ở pH thấp, tá dược này không tan, không trương nở nên hạn chế nước xâm nhập vào sâu trong cốt, làm giảm hòa tan và khuếch tán dược chất ra khỏi viên ở giờ đầu. Còn 7 giờ tiếp theo, ở môi trường pH 6,8 natri alginat trương nở và tan chậm nên làm chậm GP DC.



Hình 4. Đồ thị giải phóng dược chất từ các mẫu viên có tỉ lệ natri alginat khác nhau khi kết hợp với hỗn hợp HPMC K4M và HPMC E15LV

Khảo sát ảnh hưởng của PVP K30 đến giải phóng dược chất

Khảo sát các công thức CT16-CT18 (bảng 1) và kết quả ở bảng 2 cho thấy lượng dược chất giải phóng tại các thời điểm không biến đổi nhiều, tuy nhiên, quá trình tạo hạt theo CT17 có nhiều bột mịn, hạt không chắc như CT16 và CT18 nên sẽ cho mối nguy cơ về độ cứng không đều, phân liều khó đều do trơn chảy kém hơn, còn ảnh hưởng đến sự đồng đều giải phóng giữa các viên trong cùng một lô. Mẫu viên CT17, thời điểm đầu, GPDC tăng nhẹ do viên có ít tá dược dính hơn, liên kết giữa các tiểu phân dược chất và tá dược kém hơn. Nhưng cả mẫu viên CT17, CT18 tại thời điểm 8 giờ vẫn không đạt yêu cầu về GPDC, mẫu viên CT16 đạt yêu cầu về GPDC theo USP42. Chọn CT16 để khảo sát tiếp (PVP K30: 26 mg/viên).

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn đến giải phóng dược chất

Khảo sát các công thức CT16, CT19-CT21 (bảng 1) và kết quả ở bảng 2 cho thấy 4 mẫu viên cho giá trị trung bình giải phóng dược chất tại các thời điểm đều đạt yêu cầu. Avicel PH101

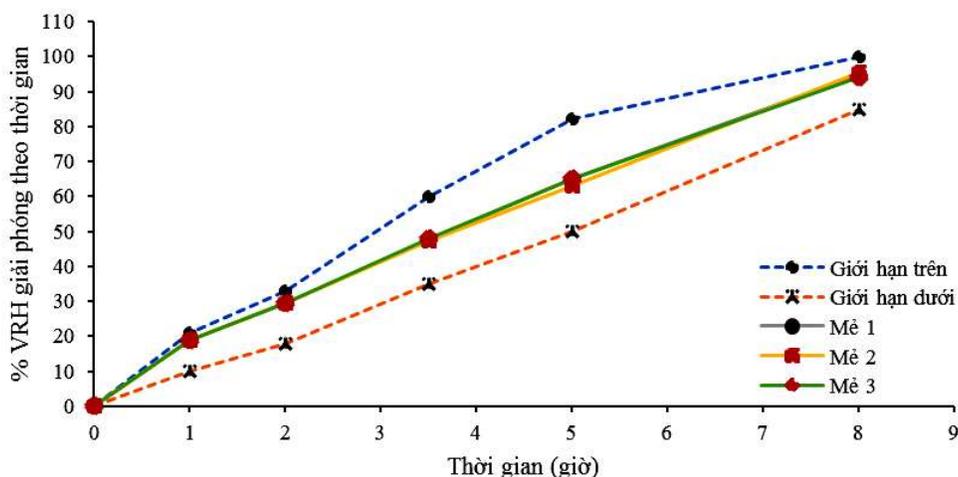
được thêm vào CT19, CT20 có xu hướng làm tăng lượng dược chất giải phóng ở các thời điểm 5 và 8 giờ. Avicel bản chất là dạng cellulose, tăng kênh vi mao quản dẫn nước vào viên nên ở các giờ cuối, nước xâm nhập vào sâu hẳn trong cốt nên tăng độ hòa tan của dược chất ở các thời điểm về sau.

Để cân bằng lượng Avicel PH101 và lactose trong công thức, phù hợp với tính chất cơ lý, cấu trúc cốt của viên, CT19 là công thức được chọn, thành phần gồm: VRH: 120,0 mg, HPMC E15LV: 75,0 mg, HPMC K4M: 25,0 mg, natri alginat: 100,0 mg, Avicel PH101: 15,0 mg, lactose monohydrat: 28,0 mg, PVP K30: 26,0 mg, MgSt: 8,0 mg, Aerosil: 3,0 mg, IPA vừa đủ.

Để khảo sát tính khả thi khi nâng cấp cỡ lô tiếp theo, mẫu viên CT19 được dập tự động ở quy mô 400 viên/mẻ x 3 mẻ, đánh giá các chỉ tiêu chất lượng. Kết quả đều đạt yêu cầu về hình thức, độ cứng, đồng đều khối lượng viên, hàm lượng dược chất, trong đó % VRH giải phóng từ mẫu viên CT19 (bảng 3, hình 5) cho thấy giữa các mẻ là ổn định và đạt với yêu cầu của USP 42.

Bảng 3. Kết quả giải phóng dược chất theo thời gian của mẫu viên CT19

CT19 (400 viên/mẻ)	Tỷ lệ VRH giải phóng theo thời gian (%) (\bar{X} , n = 6)				
	1 giờ	2 giờ	3,5 giờ	5 giờ	8 giờ
Mẻ 1	18,87 ± 0,62	29,65 ± 1,08	47,67 ± 1,56	65,10 ± 2,71	94,88 ± 2,84
Mẻ 2	18,75 ± 0,65	29,47 ± 0,96	47,34 ± 1,70	63,14 ± 2,67	95,59 ± 2,54
Mẻ 3	19,04 ± 0,52	29,61 ± 0,90	48,04 ± 1,35	65,16 ± 2,39	94,22 ± 2,61
Trung bình	18,89	29,58	47,69	64,47	94,89
Yêu cầu giải phóng dược chất	10 - 21	18 - 33	35 - 60	50 - 82	≥ 85



Hình 5. Đồ thị giải phóng dược chất từ các mẫu viên CT19

Kết luận

Nghiên cứu đã đánh giá được sự ảnh hưởng của các yếu tố thuộc công thức như: Loại và tỷ lệ các tá dược tạo cốt kiểm soát giải phóng, lượng tá dược dính và tá dược độn lên sự giải phóng dược chất, từ đó, bào chế được viên nén verapamil hydroclorid 120 mg giải phóng kéo dài có cấu trúc cốt thân nước kết hợp bởi tá dược HPMC E15LV, HPMC K4M và natri alginat để điều chỉnh độ bền gel và kiểm soát mức độ giải phóng dược chất. Công thức bào chế tìm được cho mẫu viên khá ổn định về chất lượng trên 3 mẻ bào chế ở quy mô phòng thí nghiệm khi dập tự động (400 viên/mẻ), và cho dữ liệu giải phóng dược chất đạt tiêu chuẩn USP 42.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2018), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 1465-1467
2. Bhagwat D. A., Kawtikwar P. S., Sakarkar D. M. (2008), "Sustained release matrices of verapamil hydrochloride using glyceryl monostearate and stearic acid", *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1 (4), pp. 405-409
3. British Pharmacopeia (2020), *Verapamil tablets*.

4. Costa P., Sousa Lobo J. M. (2001), "Modeling and comparison of dissolution profiles", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13 (2), pp. 123-133.

5. Gohel Mukesh C., Patel Tejas P. et al. (2003), "Studies in preparation and evaluation of pH-independent sustained - release matrix tablets of verapamil HCl using directly compressible Eudragits", *Phar. Dev. And Tech.*, 8 (4), pp. 323-333.

6. Ghorri M. U., Conway B. R., Ghorri M. U. (2015), "Hydrophilic matrices for oral control drug delivery", *American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3, pp. 103-109

7. Reddy Kondeti Ranjith et al. (2014), "Formulation development and evaluation of sustained release matrix tablets of verapamil hydrochloride", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5 (5), pp. 2066-2073.

8. The United States Pharmacopeia 42 (2019), *Verapamil hydrochloride extended-release tablets*, pp. 4570-4574.

9. Wilson C. G., J.Crowley P. (2011), *Controlled release in oral drug delivery*, Springer US, United States, 7, pp. 131-137.