

NGHIÊN CỨU BIỆN PHÁP CẢI THIỆN ĐỘ HÒA TAN CỦA GRISEOFULVIN TỪ VIÊN NÉN

Phạm Văn Hùng¹, Lê Thị Mai Sương²,
Dương Đức Trung³, Nguyễn Thị Thanh Duyên^{1*}

¹Bộ môn Công nghiệp dược, Trường Đại học Dược Hà Nội

²Dược sĩ Khóa 71, Trường Đại học Dược Hà Nội

³Dược sĩ Khóa 72, Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

The objectives of this study were to evaluate the effects of some factors on the formulation of griseofulvin 500 mg tablets and to optimize the formula of griseofulvin 500 mg tablets at the laboratory scale. Griseofulvin tablets were prepared by the wet granulation method. The factors of tablet formulation were investigated, including type and ratio of filler excipients, type of super-disintegrating excipient and method of using super-disintegrating excipients, type and percentage of excipients increasing solubility, percentage of glidants, lubricants, anti-dherent. From the results of the screening study, design of experiments was carried out, the relationships between the input variables and the output variables were analyzed, the design space and optimal formula were found for griseofulvin 500 mg tablets to meet the solubility standard according to Vietnam Pharmacopoeia V.

Keywords: Dissolution, griseofulvin, design experiment, tablet.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hơn 40% thuốc mới phát triển hiện nay có độ tan kém trong nước, đây là một trở ngại lớn cho việc phát triển các dạng bào chế đường uống^[7]. Cải thiện độ hòa tan (ĐHT) và tăng sinh khả dụng cho các dược chất kém tan vẫn còn là một trong những thách thức lớn cho các nhà nghiên cứu phát triển dược phẩm.

Griseofulvin (GRS) là thuốc phổ biến trong điều trị bệnh nấm ở người. Tuy nhiên, GRS hầu như không tan trong nước, theo hệ thống phân loại sinh dược học bào chế, GRS thuộc nhóm II, là dược chất tan kém, thấm tốt^[5]. Điều trị các bệnh do nấm cần duy trì nghiêm ngặt trong thời gian dài, từ 2 - 4 tuần đến 1 năm^[1]. Vì vậy, dạng thuốc viên nén mang lại các ưu thế như thuận tiện và dễ dàng sử dụng, nâng cao khả năng tuân thủ điều trị của bệnh nhân, dễ vận chuyển, bảo quản... Tuy nhiên, độ tan kém của dược chất có thể gây ra dao động trong quá trình hòa tan, hấp thu, ảnh hưởng trực tiếp đến sinh khả dụng đường uống của dược chất và hiệu quả điều trị. Từ những vấn đề trên, để đảm bảo hiệu quả và thuận tiện trong điều trị, nghiên cứu này

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Thanh Duyên

Email: duyenntt@hup.edu.vn

Ngày nhận: 13/5/2025

Ngày phản biện: 19/5/2025

Ngày duyệt bài: 30/5/2025

được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá được ảnh hưởng của một số yếu tố thuộc công thức bào chế đến ĐHT của viên nén GRS 500 mg, ứng dụng được quy hoạch thực nghiệm trong xây dựng công thức và tối ưu hóa được công thức bào chế viên nén GRS 500 mg đạt ĐHT theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V) ở quy mô phòng thí nghiệm.

NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu

Griseofulvin (Trung Quốc); Avicel PH-101, lactose monohydrat (Đài Loan); tinh bột sắn, PVP K30 (TQ); crospovidon (Singapore); L-hydroxypropylcellulose (L-HPC), natri crosscarmellose (SCC), natri starch glycolat (SSG), natri laurylsulfat (SLS), Tween 80, glycerin, talc, magnesi stearat (Trung Quốc); ethanol 96%, nước tinh khiết (Việt Nam).

Thiết bị

Máy đo kích thước tiểu phân Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Anh), máy nhào trộn Caleva mini mixer (Anh), tủ sấy Memmert (Đức), máy đo độ ẩm nhanh Ohaus MB25 (Đức), máy dập viên tâm sai DP 30A (TQ), máy đo độ cứng Pharmatest PTB 511B (Đức), bể siêu âm Branson 3510 (Mỹ), máy đo quang phổ hấp thụ UV-VIS Hitachi U-5100 (Nhật Bản), máy thử độ rắn Erweka ZT41 (Đức), máy thử ĐHT Erweka DT 600 (Đức) và một số thiết bị, dụng cụ khác.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Bào chế viên nén GRS 500 mg bằng phương pháp tạo hạt ướt, quy mô 50 viên/mẻ.

Thành phần công thức dự kiến gồm: GRS 500 mg/viên; các tá dược lactose monohydrat, Avicel PH-101, tinh bột sắn, PVP K30, SCC, SSG, crospovidon, SLS, Tween 80, glycerin, talc, magnesi stearat được khảo sát lượng dùng; khối lượng viên trung bình là 660 mg.

Quy trình bào chế: Rây GRS, talc, magnesi stearat qua rây số 125; rây các tá dược rắn còn lại qua rây số 250. Cân các thành phần theo công thức. Trộn GRS, tá dược độn, tá dược siêu rã (TDSR) thành hỗn hợp đồng nhất. Pha tá dược dính (TDD): hòa tan PVP K30 và các chất làm tăng ĐHT (nếu có) vào hỗn hợp dung môi ethanol 96% : H₂O (6:4 tt/tt) được dung dịch TDD. Nhào ẩm khối bột kếp với TDD. Xát hạt qua rây số 1000. Sấy hạt ở nhiệt độ 45-50°C, sau 10 phút rửa hạt qua rây số 1000, sấy tiếp ở nhiệt độ 45-50°C đến khi đạt độ ẩm hạt đạt từ 1-3% (thời gian sấy khoảng 1-2 giờ); rửa hạt khô qua rây số 1000. Trộn hạt khô với tá dược trơn talc, magnesi stearat và TDSR (rã ngoài, nếu có). Dập viên hình trụ lồi, đường kính 12 mm, lực gây vỡ viên 8-12 kP.

Phương pháp quy hoạch thực nghiệm

Các biến đầu vào sẽ được chọn sau quá trình nghiên cứu sàng lọc, là các biến có ảnh hưởng đến các biến đầu ra. Để đạt mục tiêu nghiên cứu, các biến đầu ra được chọn là ĐHT của viên nén GRS tại 15 phút và 45 phút (lần lượt là Y1 và Y2), thông tin về các biến đầu ra được trình bày ở bảng 1. Quy hoạch thực nghiệm và tối ưu hóa công thức với phần mềm MODDE Pro12.1.

Bảng 1. Thông tin về các biến đầu ra trong quy hoạch thực nghiệm

<i>STT</i>	<i>Biến đầu ra</i>	<i>Ký hiệu</i>	<i>Đơn vị</i>	<i>Khoảng biến thiên</i>	<i>Loại kỳ vọng</i>
1	ĐHT ở thời điểm 15 phút	Y1	%	0 - 100	Max (càng lớn càng tốt)
2	ĐHT ở thời điểm 45 phút	Y2	%	70 - 100	Max (càng lớn càng tốt)

Phương pháp đánh giá

Phương pháp đánh giá một số tính chất của nguyên liệu griseofulvin

- Hình thức: Đánh giá bằng cảm quan.
- Hình dạng tiểu phân: Quan sát dưới kính hiển vi quang học.
- Kích thước tiểu phân: Xác định bằng máy đo kích thước bằng tán xạ laser Malvern Zetasizer Nano ZS90.

Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén griseofulvin

Hình thức viên: Đánh giá bằng cảm quan.
Yêu cầu: Viên hình trụ lồi, màu trắng, bề mặt viên và cạnh viên nhẵn bóng, không có hiện tượng bong mặt, nứt cạnh.

Lực gây vỡ viên: Xác định bằng máy đo độ cứng, thử với 6 viên, tính giá trị trung bình (TB). Yêu cầu lực gây vỡ viên: 8-12 kP.

Định lượng dược chất trong viên: Qua tham khảo tài liệu ^[4], tiến hành định lượng GRS trong viên bằng phương pháp đo độ hấp thụ **UV-VIS** như sau:

- Mẫu thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100,0 mg GRS vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml ethanol 96%. Siêu âm 30 phút. Bổ sung ethanol 96% đến vừa đủ thể tích, lắc đều. Lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu), pha loãng dịch lọc bằng ethanol 96% đến nồng độ GRS khoảng 10 µg/ml.

- Mẫu chuẩn: Cân chính xác khoảng 100,0 mg dược chất, các bước pha chế tương tự mẫu thử. Đo độ hấp thụ của mẫu chuẩn và mẫu thử ở bước sóng 291 nm, mẫu trắng là ethanol 96%, từ đó tính toán hàm lượng dược chất trong mẫu viên.

Độ rã: Tiến hành theo yêu cầu của ĐĐVN V: Cho 900 mL nước tinh khiết vào cốc thử, để nhiệt độ trong cốc đạt $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cho 6 viên vào 6 cốc thử, đặt đĩa chặn viên vào từng ống, vận hành thiết bị đến khi quan sát thấy cả 6 viên đều rã hết, ghi lại thời gian rã ^[2].

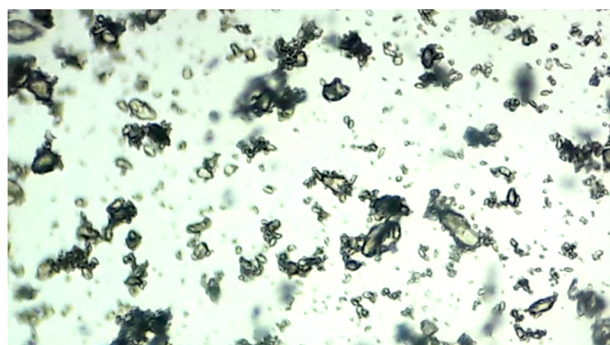
Độ hòa tan: Tham khảo từ chuyên luận viên nén GRS trong ĐĐVN V ^[2,4] với các

thông số: Thiết bị kiểu cánh khuấy, tốc độ 100 vòng/phút, môi trường: 1000 mL dung dịch SLS 1,5%, nhiệt độ: $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, lấy mẫu tại các thời điểm 10, 30, 45, 120 phút. Xử lý mẫu: Mẫu thử: Lấy 20 mL môi trường thử hòa tan tại mỗi thời điểm, lọc qua giấy lọc (bỏ dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc bằng ethanol 96% đến nồng độ thích hợp (nằm trong khoảng tuyến tính), bổ sung 20 mL dung dịch SLS 1,5% vào cốc thử ĐHT. Mẫu chuẩn: Tương tự mẫu chuẩn ở phần định lượng dược chất trong viên. Đo độ hấp thụ của mẫu thử và mẫu chuẩn ở bước sóng 291 nm, mẫu trắng là ethanol 96%, từ đó tính toán nồng độ GRS trong môi trường hòa tan và tỷ lệ GRS đã hòa tan tại các thời điểm. Yêu cầu: Trong 45 phút, không ít hơn 70% GRS hòa tan so với hàm lượng viên.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Một số tính chất của dược chất griseofulvin dùng trong nghiên cứu

Nguyên liệu GRS dùng trong nghiên cứu có dạng bột mịn, màu trắng. Quan sát dưới kính hiển vi quang học thấy nguyên liệu tồn tại dưới dạng các tinh thể có hình dạng, kích thước không đồng nhất (hình 1). Phân tích kích thước tiểu phân nguyên liệu GRS bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động cho kết quả: 10% tiểu phân có kích thước nhỏ hơn $5,32 \pm 0,43 \mu\text{m}$, 50% tiểu phân có kích thước nhỏ hơn $12,92 \pm 0,74 \mu\text{m}$, 90% tiểu phân có kích thước nhỏ hơn $85,34 \pm 3,60 \mu\text{m}$.



Hình 1. Hình dạng tiểu phân nguyên liệu griseofulvin chụp bằng kính hiển vi quang học

Ảnh hưởng của các yếu tố thuộc công thức đến chất lượng viên nén griseofuvin

Ảnh hưởng của loại tá dược độn và tỷ lệ tá dược độn

Tá dược độn là thành phần cơ bản trong công thức viên nén, không chỉ có vai trò bù đủ khối lượng viên mà còn ảnh hưởng đến các

tính chất cơ lý của viên. Khảo sát ảnh hưởng của 3 loại tá dược độn có bản chất khác nhau là lactose monohydrat, tinh bột sắn và Avicel PH-101 qua các mẫu viên nén GRS với các tá dược độn đơn độc và phối hợp theo các công thức như trong bảng 2.

Bảng 2. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược độn

STT	Thành phần (mg)	CT 1	CT 2	CT 3	CT 4	CT 5	CT 6
1	Lactose monohydrat	127	-	-	97	97	47
2	Tinh bột sắn	-	127	-	30	-	40
3	Avicel PH-101	-	-	127	-	30	40

Chú thích: Thành phần cố định trong 1 viên gồm: GRS: 500 mg; PVP K30: 13,2 mg; talc: 13,2 mg; magnesi stearat: 6,6 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ.

Quá trình bào chế và đánh giá cho kết quả: mẫu viên CT2 và CT4 có hiện tượng bong

mặt khi giải nén, mẫu viên CT1, CT3, CT5 không rã hết sau 120 phút, các mẫu viên này không được tiếp tục đánh giá ĐHT. Mẫu viên CT6 đạt chỉ tiêu về tính chất viên, kết quả thời gian rã và tỷ lệ dược chất giải phóng từ mẫu viên CT6 được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đánh giá chất lượng mẫu viên CT6

Mẫu viên	Thời gian rã (n = 6)	Tỷ lệ GRS giải phóng theo thời gian (% , TB ± SD, n = 3)			
		10 phút	30 phút	45 phút	120 phút
CT 6	30 phút 40 giây	33,16 ± 0,79	77,94 ± 0,95	86,41 ± 1,65	89,66 ± 1,78

Như vậy, khi sử dụng tá dược độn là lactose (CT1), Avicel PH-101 (CT3) hoặc phối hợp lactose và Avicel PH-101 (CT5), các mẫu viên đạt chỉ tiêu về tính chất viên, tuy nhiên khả năng rã của viên rất kém. Lactose là tá dược tan trong nước còn Avicel PH-101 có khả năng trương nở trong nước đều có tiềm năng cải thiện khả năng rã cho viên, tuy nhiên trong viên nén với dược chất sơ nước như GRS lại chiếm tỷ lệ lớn (khoảng 75%), việc thiếu các tá dược có khả năng tạo vi mao quản, hút nước vào trong cấu trúc khối viên như tinh bột làm cho các mẫu viên trên không rã hết sau 120 phút thử. Mẫu viên CT2 sử dụng tá dược độn là tinh bột và CT4 phối hợp tinh bột và lactose không đạt chỉ tiêu về tính

chất viên, viên bị bong mặt khi giải nén, điều này có thể do tính chất chịu nén kém của tinh bột sắn. Mẫu viên CT6 đã phối hợp 3 loại tá dược độn, vừa đạt chỉ tiêu về tính chất viên, tốt hơn mẫu viên CT2 và CT4, vừa rã tốt hơn mẫu viên CT1, 3, 5 được chọn để tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của các loại tá dược khác.

Ảnh hưởng của loại tá dược siêu rã và cách phối hợp tá dược siêu rã

Mẫu viên CT6 có thời gian rã khá dài, việc sử dụng các TDSR có thể giảm thời gian rã, từ đó cải thiện ĐHT của viên. Khảo sát các TDSR và cách phối hợp TDSR khác nhau qua các công thức được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của loại và cách phối hợp tá dược siêu rải

STT	Thành phần (mg)	CT 6	CT 7	CT 8	CT 9	CT 10	CT 11	CT 12
1	SSG	-	3,3 (T)	-	-	13,2 (T)	26,4 (T)	13,2 (T:N = 6:4)
2	Crospovidon	-	-	3,3 (T)	-	-	-	-
3	SCC	-	-	-	3,3 (T)	-	-	-

Chú thích: Thành phần cố định trong 1 viên gồm: GRS: 500 mg; Avicel PH-101: 40 mg; tinh bột: 40 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; PVP K30: 13,2 mg; talc: 13,2 mg; magnesi stearat: 6,6 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ; T: rải trong-phối hợp TDSR vào khối bột kép; N: rải ngoài-trộn TDSR với hạt trước khi dập viên,

T:N = 6:4: phối hợp rải trong-rã ngoài theo tỉ lệ 6:4 (kl/kl).

Bào chế và đánh giá các mẫu viên CT7 đến CT12, các mẫu viên đều đạt yêu cầu về tính chất viên, kết quả thời gian rải và tỷ lệ GRS giải phóng từ các mẫu viên được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5. Kết quả đánh giá chất lượng mẫu viên CT6 đến CT12

Mẫu viên	Thời gian rải (n = 6)	Tỷ lệ GRS giải phóng theo thời gian (% , TB ± SD, n = 3)			
		10 phút	30 phút	45 phút	120 phút
CT 6	30 phút 40 giây	33,16 ± 0,79	77,94 ± 0,95	86,41 ± 1,65	89,66 ± 1,78
CT 7	18 phút 22 giây	57,82 ± 2,30	93,86 ± 1,56	93,13 ± 2,05	92,91 ± 1,65
CT 8	12 phút 50 giây	73,51 ± 1,30	91,45 ± 1,47	90,93 ± 0,58	90,77 ± 0,48
CT 9	11 phút 40 giây	74,89 ± 0,76	93,69 ± 0,62	93,09 ± 0,88	94,96 ± 1,12
CT 10	23 phút 20 giây	44,08 ± 1,72	83,54 ± 1,59	86,21 ± 2,38	89,22 ± 0,87
CT 11	28 phút 40 giây	37,92 ± 0,58	80,47 ± 1,28	87,07 ± 1,49	83,93 ± 1,87
CT 12	12 phút 46 giây	73,00 ± 2,09	94,02 ± 1,63	93,97 ± 1,47	93,83 ± 2,78

Kết quả cho thấy khi sử dụng TDSR (CT7, 8, 9), thời gian rải của các mẫu viên giảm đáng kể so với CT6, tỷ lệ GRS giải phóng tại các thời điểm cũng cao hơn. Trong 3 TDSR đã khảo sát, SCC tồn tại ở dạng tiểu phân thô, có cấu trúc sợi xoắn với độ dài khác nhau, độ trơn chảy rất kém^[3], khi sử dụng phải xay nghiền tới kích thước phù hợp; crospovidon có tính háo ẩm cao nhất trong ba TDSR nên trong quá trình bảo quản có thể ảnh hưởng tới thể chất của viên. Do đó, chọn SSG (CT7) làm TDSR trong công thức để tiếp tục nghiên cứu các tỷ lệ TDSR và phương pháp phối hợp TDSR khác nhau (CT10, 11, 12).

Khi tăng tỷ lệ SSG rải trong (CT10, 11), thời gian rải và ĐHT của các mẫu viên không được cải thiện, thời gian rải tăng lên và tỷ lệ GRS giải phóng tại các thời điểm giảm so với mẫu viên CT7. TDSR thường được sử dụng để tăng hệ thống vi mao quản và tăng khả năng trương nở của viên, tuy nhiên, khi sử dụng ở tỷ lệ quá lớn, TDSR có thể tạo lớp màng gel bao bọc dược chất, làm cản trở quá trình hòa tan và khuếch tán dược chất ra môi trường^[6], làm cho khả năng giải phóng và hòa tan của mẫu viên CT10, 11 không được cải thiện so với mẫu viên CT7. Mẫu viên CT12 có cùng tỷ

lệ TDSR như CT10 nhưng được phối hợp thành 2 phần, rã trong và rã ngoài giúp thúc đẩy cả quá trình rã từ viên thành “hạt” và từ “hạt” thành “bột”, do đó đã làm giảm đáng kể thời gian rã và tăng được tỷ lệ GRS giải phóng tại các thời điểm. Do đó, lựa chọn CT12 với TDSR là SSG phối hợp theo tỷ lệ rã trong:rã ngoài là 6:4 để tiếp tục nghiên cứu.

Ảnh hưởng của các tá dược làm tăng độ hòa tan

Các chất diện hoạt như SLS, Tween 80 hay các dung môi thân nước không bay hơi như glycerin cũng có thể được sử dụng để tăng ĐHT của dược chất từ viên nén. Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của các tá dược này đến ĐHT của viên nén GRS qua các công thức được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược tăng độ hòa tan

STT	Thành phần (mg)	CT 13	CT 14	CT 15	CT 16	CT 17	CT 18	CT 19
1	SLS	3,3*	-	-	6,6*	9,9*	6,6**	9,9**
2	Tween 80	-	3,3*	-	-	-	-	-
3	Glycerin	-	-	3,3*	-	-	-	-

Chú thích: Thành phần cố định trong 1 viên gồm: GRS: 500 mg; Avicel PH-101: 40 mg; tinh bột: 40 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; PVP K30: 13,2 mg; talc: 13,2 mg; magnesi stearat: 6,6 mg; SSG: 13,2 mg phối hợp rã trong-rã ngoài theo tỉ lệ 6:4 (kl/kl); dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ; *: Phối hợp vào TDD; **: Phối hợp vào bột kếp.

Bào chế và đánh giá các mẫu viên CT13, 14, 15, kết quả cho thấy mẫu viên CT14, 15 sử dụng Tween 80 và glycerin là các tá dược lỏng có độ nhớt cao, khi phối hợp vào TDD làm tăng độ nhớt của dung dịch nên khó phân

tán đều dịch vào khối bột kếp, độ cứng của viên dập được thấp hơn dự định và không đồng đều, một số viên bị nứt cạnh trong quá trình dập. Với mẫu viên CT13 sử dụng SLS, độ cứng của viên và hình thức của viên đạt yêu cầu, chọn CT13 để tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của tỷ lệ SLS và cách phối hợp SLS vào viên (CT 16 đến 19).

Bào chế và đánh giá các mẫu viên CT16 đến 19, kết quả cho thấy các mẫu viên đều đạt yêu cầu về tính chất viên, kết quả đánh giá thời gian rã và tỷ lệ GRS giải phóng từ các mẫu viên CT13, CT16 đến 19 được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7. Kết quả đánh giá chất lượng mẫu viên CT13, CT16 đến CT19

Công thức	Thời gian rã (n = 6)	Tỷ lệ GRS giải phóng theo thời gian (% , TB ± SD, n = 3)			
		10 phút	30 phút	45 phút	120 phút
CT 13	13 phút 40 giây	78,91 ± 1,07	90,08 ± 1,12	89,41 ± 0,86	90,36 ± 0,32
CT 16	11 phút 32 giây	85,94 ± 0,57	94,28 ± 0,82	96,64 ± 0,32	95,80 ± 1,06
CT 17	13 phút 12 giây	85,89 ± 0,82	97,99 ± 0,28	96,55 ± 1,32	96,42 ± 1,43
CT 18	15 phút 37 giây	75,42 ± 2,16	91,89 ± 1,49	93,78 ± 0,07	96,43 ± 0,45
CT 19	16 phút 20 giây	77,01 ± 1,68	92,15 ± 1,25	92,98 ± 0,08	96,00 ± 0,05

Kết quả ở bảng 7 cho thấy nhóm các mẫu viên sử dụng SLS hòa tan trong TDD (CT16, 17) có xu hướng cho ĐHT cao hơn nhóm trộn SLS trong bột kép (CT18, 19) tại các thời điểm đầu. Việc hòa tan SLS trong TDD giúp SLS phân tán dưới dạng phân tử và tiếp xúc tốt, đồng đều hơn với các tiểu phân dược chất so với việc chỉ trộn SLS dạng bột mịn vào hỗn hợp bột, từ đó tác dụng tăng khả năng thẩm ướt của SLS và tăng ĐHT cũng rõ rệt hơn. Mẫu viên CT16 và CT17 có ĐHT cao và

không khác biệt đáng kể, chọn CT16 với lượng SLS sử dụng ít hơn (6,6 mg SLS hòa tan trong TDD) để tiếp tục nghiên cứu.

Ảnh hưởng của tá dược trơn

Các tá dược trơn không chỉ giúp quá trình dập viên diễn ra thuận lợi, cải thiện hình thức viên mà còn ảnh hưởng đến quá trình giải phóng và hòa tan của dược chất. Để khảo sát ảnh hưởng của lượng tá dược trơn đến khả năng giải phóng dược chất, thiết kế các công thức viên có thành phần trình bày trong bảng 8.

Bảng 8. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của lượng tá dược trơn

Thành phần (mg)	CT 16	CT 20	CT 21	CT 22
Tổng lượng talc và magnesi stearat	19,8	6,6	33,0	52,8

Chú thích: Thành phần cố định trong 1 viên gồm: GRS: 500 mg; Avicel PH-101: 40 mg; tinh bột: 40 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; PVP K30: 13,2 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ; SSG: 13,2 mg phối hợp rã trong-rã ngoài theo tỉ lệ 6:4 (kl/kl); SLS: 6,6 mg hòa tan trong

TDD; tỷ lệ khối lượng talc và magnesi stearat cố định là 2:1.

Bào chế và đánh giá các mẫu viên CT20 đến CT22, kết quả cho thấy mẫu viên CT20 sử dụng lượng tá dược trơn thấp nhất (bằng 1% khối lượng viên) có bề mặt xù xì, thô ráp, các mẫu viên còn lại đạt chỉ tiêu về tính chất viên.

Bảng 9. Kết quả đánh giá chất lượng mẫu viên CT16, 21, 22

Công thức	Thời gian rã (n = 6)	Tỷ lệ GRS giải phóng theo thời gian (% , TB ± SD, n = 3)			
		10 phút	30 phút	45 phút	120 phút
CT 16	11 phút 32 giây	85,94 ± 0,57	94,28 ± 0,82	96,64 ± 0,32	95,80 ± 1,06
CT 21	23 phút 18 giây	53,59 ± 2,48	92,27 ± 0,72	92,16 ± 0,41	92,01 ± 1,29
CT 22	21 phút 42 giây	65,39 ± 2,38	93,64 ± 1,46	93,84 ± 0,69	92,81 ± 1,84

Kết quả ở bảng 9 cho thấy khi tăng lượng tá dược trơn, thời gian rã của mẫu viên CT21 và CT22 tăng đáng kể so với CT16, ĐHT tại các thời điểm có xu hướng giảm. Talc và magnesi stearat đều là các tá dược trơn không tan và sơ nước, việc sử dụng tỷ lệ lớn các tá dược này tạo thành một lớp “áo” sơ nước bao quanh các tiểu phân khác, từ đó làm giảm khả năng thẩm ướt môi trường và giảm khả năng rã, hòa tan của viên nén. Mẫu viên CT16 đạt các chỉ tiêu đề ra và là mẫu

viên có ĐHT tốt nhất trong các mẫu viên được sàng lọc, được chọn làm công thức cơ bản để quy hoạch thực nghiệm, thành phần viên nén theo CT16 gồm: GRS: 500,0 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; Avicel PH-101: 40,0 mg; tinh bột sắn: 40,0 mg; PVP K30: 13,2 mg; SSG: 13,2 mg phối hợp rã trong-rã ngoài theo tỉ lệ 6:4 (kl/kl); SLS: 6,6 mg; talc: 13,2 mg; magnesi stearat: 6,6 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ.

Quy hoạch thực nghiệm và tối ưu hóa công thức viên nén griseofulvin 500 mg

Thiết kế thí nghiệm

Qua quá trình nghiên cứu sàng lọc, các biến: lượng Avicel PH-101, lượng tinh bột, lượng tá dược trơn trong 1 viên có ảnh

hưởng đáng kể không chỉ đến tính chất mà còn cả đến quá trình rã, hòa tan của viên, do đó 3 yếu tố này được chọn làm đầu vào của quá trình quy hoạch thực nghiệm. Thông tin về 3 biến đầu vào được trình bày ở bảng 10.

Bảng 10. Các biến đầu vào của quy hoạch thực nghiệm

STT	Tên biến	Ký hiệu	Đơn vị	Loại biến	Mức dưới (-1)	Mức cơ sở (0)	Mức trên (1)
1	Lượng Avicel PH-101	X1	mg	Định lượng	30,0	40,0	50,0
2	Lượng tinh bột	X2	mg	Định lượng	30,0	40,0	50,0
3	Tổng lượng tá dược trơn	X3	mg	Định lượng	14,8	19,8	24,8

Với 3 biến đầu vào và 2 biến đầu ra đã chọn, kiểu thiết kế thí nghiệm để tối ưu hóa được chọn là CCO với 15 thí nghiệm, mỗi thí nghiệm được tiến hành 1 lần, thí nghiệm tại tâm được tiến hành 3 lần, tổng số 17 lần thí nghiệm có thành phần được trình bày ở bảng 11 (các thành phần còn lại cố định như CT16,

lượng lactose monohydrat trong viên thay đổi để khối lượng viên không đổi là 660 mg). Tiến hành bào chế các mẫu viên nén GRS theo các công thức được thiết kế và đánh giá ĐHT, các mẫu viên đều đạt chỉ tiêu về tính chất viên, kết quả giá trị của các biến đầu ra được trình bày trong bảng 11.

Bảng 11. Các công thức thiết kế trong quy hoạch thực nghiệm và kết quả giá trị thực nghiệm các biến đầu ra

CT	Biến đầu vào			Biến đầu ra		CT	Biến đầu vào			Biến đầu ra	
	X1 (mg)	X2 (mg)	X3 (mg)	Y1 (%)	Y2 (%)		X1 (mg)	X2 (mg)	X3 (mg)	Y1 (%)	Y2 (%)
N1	30	30	14,8	61,47	94,67	N10	53,53	40	19,8	94,32	100,55
N2	50	30	14,8	85,24	92,68	N11	40	26,47	19,8	82,00	94,73
N3	30	50	14,8	73,29	92,89	N12	40	53,53	19,8	84,67	94,53
N4	50	50	14,8	91,34	97,55	N13	40	40	13,03	76,57	94,05
N5	30	30	24,8	76,73	92,01	N14	40	40	26,57	79,65	91,84
N6	50	30	24,8	90,03	97,47	N15	40	40	19,8	80,36	98,82
N7	30	50	24,8	84,00	91,68	N16	40	40	19,8	82,22	98,36
N8	50	50	24,8	85,58	99,51	N17	40	40	19,8	84,57	97,12
N9	26,47	40	19,8	78,49	95,91	-	-	-	-	-	-

Mối quan hệ giữa các biến đầu vào và các biến đầu ra

Phần mềm MODDE 12.1 giúp xây dựng các phương trình hồi quy bậc không quá 2 mô

tả mối quan hệ giữa các biến đầu vào và các biến đầu ra. Kết quả phân tích phương sai (ANOVA) của các phương trình hồi quy được tóm tắt ở bảng 12.

Bảng 12. Kết quả phân tích phương sai các phương trình hồi quy tìm được

Phương trình	Biến đầu ra	$p_{\text{hồi quy}}$	$p_{\text{khuyết}}$	$R^2_{\text{hiệu chỉnh}}$	Q2
P1	Y1	0,000	0,484	0,905	0,708
P2	Y2	0,005	0,310	0,804	0,320

Kết quả bảng 12 cho thấy các phương trình hồi quy xây dựng được đều có ý nghĩa thống kê ($p_{\text{hồi quy}} < 0,05$), mô tả tốt các kết quả đã thực hiện ($R^2_{\text{hiệu chỉnh}} > 0,8$), sai số của các thí

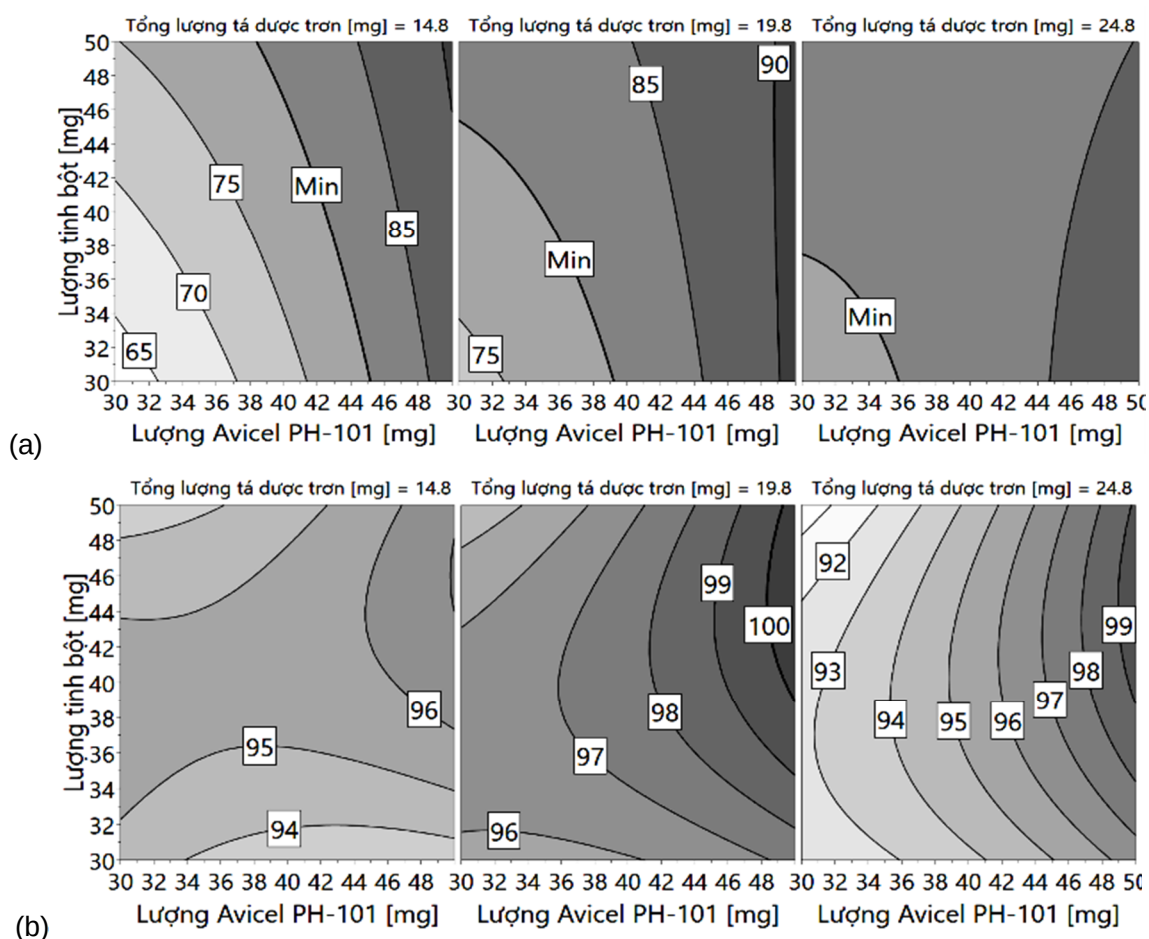
nghiệm là đồng nhất ($p_{\text{khuyết}} > 0,05$). Phương trình P1 có $Q2 > 0,7$ có khả năng dự đoán tốt giá trị của biến đầu ra. Hệ số của các phương trình hồi quy được trình bày trong bảng 13.

Bảng 13. Hệ số của các phương trình hồi quy tìm được

Hệ số của biến đầu vào	X1	X2	X3	X1*X1	X2*X2	X3*X3	X1*X2	X1*X3	X2*X3	Hằng số
Phương trình 1	6,6987	2,0882	2,5011	1,5199*	-0,1568*	-3,0104	-2,18	-3,3675	-1,8875*	82,9259
Phương trình 2	1,9069	0,3884*	-0,0095*	0,5757*	-1,3905	-2,3107	1,1275	1,3275	-0,1725*	97,6953

Chú thích: (*): các hệ số không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sự biến thiên của các biến đầu ra theo biến đầu vào còn được thể hiện qua các đường đồng mức trong hình 2.



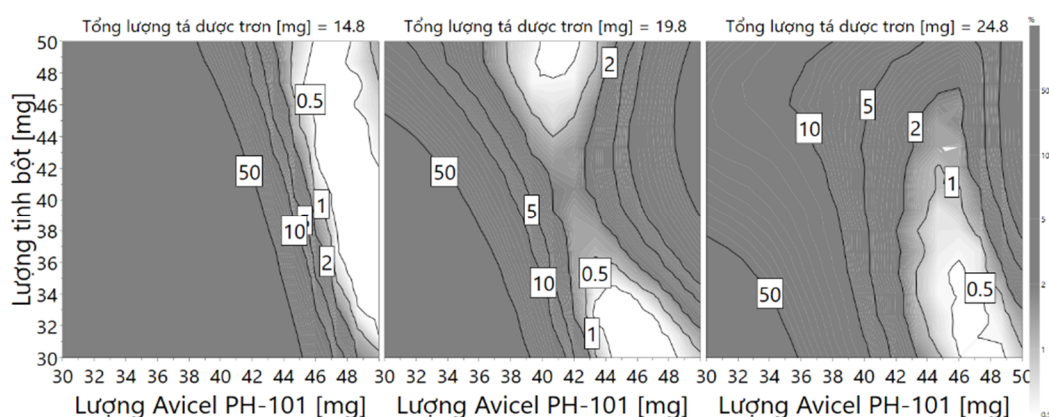
Hình 2. Các đường đồng mức biểu diễn mối quan hệ giữa các biến đầu ra và biến đầu vào

Ghi chú: Y1 (hình a); Y2 (hình b)

Đối với biến Y1 (ĐHT ở thời điểm 15 phút, hình 2a): tăng lượng Avicel và lượng tinh bột sắn trong công thức làm tăng ĐHT ở thời điểm 15 phút, Avicel và tinh bột là các tá dược có khả năng thúc đẩy khả năng rã của viên do cơ chế vi mao quản hút nước vào lòng viên và trương nở để phá vỡ các cấu trúc liên kết trong viên, giúp tăng khả năng giải phóng và hòa tan dược chất. Việc thay đổi lượng tá dược trơn trong khoảng khảo sát không ảnh hưởng nhiều đến biến đầu ra Y1.

Đối với biến Y2 (ĐHT ở thời điểm 45 phút, hình 2b): nhìn chung các mẫu viên trong quy hoạch thực nghiệm đều đạt ĐHT khá cao ở thời điểm 45 phút, việc thay đổi lượng tinh bột và lượng tá dược trơn trong công thức viên trong khoảng khảo sát không ảnh hưởng quá nhiều đến Y2, tăng lượng Avicel có xu hướng làm tăng Y2, có thể do Avicel với khả năng trương nở làm cho cấu trúc viên được giải phóng triệt để hơn và lượng dược chất hòa tan cao hơn tại 45 phút.

Không gian thiết kế



Hình 3. Không gian thiết kế cho công thức viên nén griseofulvin

Không gian thiết kế (hình 3) biểu diễn miền giá trị của các biến đầu vào và tương ứng là tỷ lệ thất bại so với mục tiêu của các biến đầu ra (vùng màu trắng là miền giá trị của các biến đầu vào tại đó xác suất đạt mục tiêu đặt ra ban đầu của các biến đầu ra là cao nhất). Việc xác định không gian thiết kế thay cho xác định điểm (tức là chỉ một điều kiện bào chế) mang lại tính linh hoạt trong việc cải tiến và nâng cấp quy trình bào chế ở các bước nghiên cứu tiếp theo.

Công thức tối ưu

Với mục tiêu ĐHT của GRS tại các thời điểm được trình bày trong bảng 1, tiến hành tối ưu hóa, điểm tối ưu “optimizer setpoint R” trong vùng thiết kế tương ứng với lượng Avicel là 39,1 mg, lượng tinh bột sắn là 39,1 mg, lượng tá dược trơn là 19,3 mg là điểm vững nhất, tỷ lệ thất bại là 0%, ít bị ảnh

hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu nhất. Do vậy, chọn công thức R làm công thức tối ưu. Thành phần viên theo công thức R gồm: GRS: 500,0 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; Avicel PH-101: 39,1 mg; tinh bột sắn: 39,1 mg; PVP K30: 13,2 mg; SSG: 13,2 mg phối hợp rã trong-rã ngoài theo tỷ lệ 6:4 (kl/kl); SLS: 6,6 mg; talc: 12,9 mg; magnesi stearat: 6,4 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ.

Bào chế và đánh giá viên nén griseofulvin 500 mg theo công thức tối ưu

Tiến hành bào chế 3 mẻ viên viên nén GRS theo CT R, mỗi mẻ 500 viên, dập viên tự động trên máy dập viên tâm sai. Các mẻ viên đều đạt chỉ tiêu về tính chất viên, kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng khác được trình bày trong bảng 14.

Bảng 14. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng 3 mẻ viên nén griseofulvin theo công thức tối ưu

Mê	Thời gian rã (n = 6)	Tỷ lệ GRS giải phóng theo thời gian (% , TB ± SD, n = 3)					
		Thời điểm 15 phút			Thời điểm 45 phút		
		Mục tiêu	Kết quả dự đoán	Thực tế	Mục tiêu	Kết quả dự đoán	Thực tế
Mê 1	10 phút 43 giây	80,0	88,11	89,04 ± 1,07	90,0	99,19	98,36 ± 0,72
Mê 2	11 phút 30 giây			87,35 ± 2,16			97,15 ± 1,47
Mê 3	10 phút 25 giây			88,54 ± 0,69			98,72 ± 1,52

Kết quả cho thấy chất lượng của 3 mẻ viên khá tương đồng về tính chất, thời gian rã, tỷ lệ GRS giải phóng tại các thời điểm. Giá trị ĐHT tại các thời điểm 15 và 45 phút đều đạt mục tiêu và khá tương đồng với dự đoán của phần mềm, cho thấy khả năng dự đoán khá tốt của các mô hình đã tìm được sau giai đoạn quy hoạch thực nghiệm. Giá trị ĐHT của mẫu viên công thức tối ưu cũng tốt hơn mẫu viên CT16 (công thức tốt nhất chọn được sau giai đoạn sàng lọc) cho thấy hiệu quả của quá trình tối ưu hóa trong phát triển công thức. Mẫu viên bào chế theo công thức tối ưu tìm được đã đạt các chỉ tiêu chất lượng và đạt ĐHT theo ĐĐVN V như mục tiêu ban đầu.

KẾT LUẬN

Quá trình nghiên cứu đã đánh giá được ảnh hưởng của một số yếu tố thuộc công thức bào chế đến chất lượng viên nén GRS 500 mg như: loại và tỷ lệ tá dược độn, loại tá dược siêu rã và cách phối hợp tá dược siêu rã, loại và tỷ lệ tá dược tăng ĐHT, tỷ lệ tá dược trơn. Từ kết quả nghiên cứu sàng lọc, đã tiến hành quy hoạch thực nghiệm, phân tích được mối quan hệ giữa các biến đầu vào và các biến đầu ra, tìm được không gian thiết kế và công thức tối ưu cho viên nén GRS 500 mg đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V với thành phần 1 viên gồm: GRS: 500,0 mg; lactose monohydrat: vừa đủ khối lượng viên là 660 mg; Avicel PH-101: 39,1 mg; tinh bột sắn: 39,1 mg; PVP K30: 13,2 mg; SSG: 13,2 mg phối hợp rã trong-rã

ngoài theo tỉ lệ 6:4 (kl/kl); SLS: 6,6 mg; talc: 12,9 mg; magnesi stearat: 6,4 mg; dung môi ethanol 96%:H₂O (6:4 tt/tt) vừa đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2018), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, tr. 758-760.
2. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam*, NXB Y học, tr. 471-472 và 260-262.
3. Trần Minh Đức (2013), *Nghiên cứu biện pháp cải thiện độ hòa tan của paracetamol và ibuprofen trong viên nén phối hợp*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. Bonney G. (2017), *Enhancement of solubility, dissolution and stability properties of griseofulvin*, University of Ghana, pp. 1-62.
5. Dressman S., Jennifer B. (2004), "Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58 (2), pp. 265-278.
6. Umang H. et al (2007), "Superdisintegrants: Characterization and function", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 20, pp. 269-290.
7. Vajir S. et al (2012), "Liquisolid compact: A new technique for enhancement of drug dissolution", *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 3, pp. 302-306.