

Bào chế và đánh giá động học phóng thích viên nén metformin hydroclorid 750 mg phóng thích kéo dài với hệ tá dược tạo khung matrix thân nước

Nguyễn Hữu Vĩnh Trung, Nguyễn Thiện Hải, Phạm Đình Duy*

Bộ môn Bào chế, Khoa Dược, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 27/8/2018; ngày chuyển phản biện 30/8/2018; ngày nhận phản biện 25/9/2018; ngày chấp nhận đăng 8/10/2018

Tóm tắt:

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm bào chế viên nén metformin hydroclorid 750 mg phóng thích kéo dài (PTKD) với hệ tá dược tạo khung matrix thân nước có độ giải phóng hoạt chất (GPHC) tương đương với viên đối chiếu Glucophage XR 750 theo tiêu chuẩn USP 40 và xác định cơ chế GPHC. Viên đối chiếu Glucophage XR 750 được khảo sát các tính chất lý hóa như hình thức viên, khối lượng trung bình, độ cứng, độ mài mòn, độ ẩm, định tính, định lượng và độ GPHC để làm cơ sở cho việc so sánh với viên nghiên cứu có cùng hàm lượng. Viên nghiên cứu được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt với sự thay đổi tỷ lệ và thành phần tá dược, sau đó so sánh với viên đối chiếu. Phần mềm DDSolver được sử dụng để khảo sát động học phóng thích và cơ chế GPHC của viên.

Kết quả cho thấy, viên nghiên cứu có công thức gồm 7,5% gôm xanthan, 7,5% Acrypol 971p và 15% magiê nhôm silicate làm tá dược tạo khung, quá trình GPHC tương đương với viên đối chiếu trong môi trường pH 6,8 ($f_2=71,16$, tiến hành tương tự Test 1 USP 40) khi dùng giỏ quay với tốc độ 100 vòng/phút. Viên nghiên cứu đồng thời cũng đạt các Test 1, 3, 8, 10, 11 của USP 40 về độ hòa tan, có động học phóng thích hoạt chất tuân theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,98$; $AIC=39,59$), phương trình % GPHC tích lũy, do đó cơ chế GPHC chủ đạo là khuếch tán và ăn mòn. Viên nghiên cứu metformin hydroclorid 750 mg đã được bào chế đạt yêu cầu phóng thích hoạt chất kéo dài tương đương với viên đối chiếu.

Từ khóa: metformin hydroclorid, phóng thích kéo dài, tá dược tạo khung matrix thân nước.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh mạn tính do sự thiếu hụt insulin, dẫn đến rối loạn chuyển hóa đường. Hiện nay thế giới có 425 triệu người mắc ĐTĐ và dự báo đến năm 2045 sẽ có 629 triệu người mắc ĐTĐ, bao gồm cả người được chẩn đoán và không được chẩn đoán; khoảng 50% người mắc không được phát hiện sớm, cứ 10 giây có một người chết do ĐTĐ, cứ 30 giây có một người phải cắt cụt chi do biến chứng của ĐTĐ [1-3]. Ở Việt Nam, bệnh ĐTĐ đang có xu hướng tăng nhanh ở người trẻ tuổi, tỷ lệ bệnh ĐTĐ là 5,4% và suy giảm dung nạp glucose 13,7% [4].

Metformin được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên trong điều trị ĐTĐ type 2 với trên 40 năm điều trị lâm sàng; có khả năng hạ đường huyết mạnh nhưng ít tác dụng không mong muốn và chi phí tương đối thấp. Tuy nhiên 25% bệnh nhân điều trị với viên metformin quy ước nhận thấy tác dụng

phụ trên đường tiêu hóa và khoảng 5-10% trong số đó quyết định ngưng điều trị. Vì vậy, viên nén metformin hydroclorid (MH) phóng thích kéo dài (PTKD) được nghiên cứu phát triển nhằm mang lại kết quả tốt hơn, giúp giảm tác dụng phụ và tăng hiệu quả điều trị so với dạng quy ước. Tuy nhiên, MH dễ tan trong nước và liều dùng lớn nên việc nghiên cứu các dạng PTKD gặp nhiều khó khăn, do đó trước đây chưa được chú trọng [5-9].

Xuất phát từ nhu cầu nâng cao hiệu quả điều trị và góp phần tăng thêm lựa chọn trong trị liệu ĐTĐ, nghiên cứu này thực hiện bào chế viên nén MH PTKD với liều dùng 750 mg có độ giải phóng hoạt chất (GPHC) tương đương với viên đối chiếu Glucophage XR 750 do hãng Merck Sante (Pháp) sản xuất theo tiêu chuẩn USP 40. Viên sau đó được đánh giá động học phóng thích (ĐHPT) hoạt chất, từ đó xác định cơ chế GPHC của viên.

* Tác giả liên hệ: Email: duyphamding1981@gmail.com

Formulating and evaluating the release kinetics of metformin hydrochloride 750 mg extended release tablet prepared by hydrophilic matrix

Huu Vinh Trung Nguyen, Thien Hai Nguyen,
Dinh Duy Pham*

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy,
University of Medicine and Pharmacy in Ho Chi Minh City

Received 27 August 2018; accepted 8 October 2018

Abstract:

The present study aims to formulate metformin hydrochloride 750 mg extended release tablets based on the hydrophilic matrix which have the amount of drug release equivalent to reference tablets Glucophage XR 750 according to the USP 40 standard and to determine the mechanism of active ingredient release of the tablets. The reference tablets Glucophage XR 750 were surveyed on form of tablet, average weight, hardness, abrasion, moisture content, identification, assay and dissolution to set up a database for the standards of tablets having the same amount of metformin hydrochloride. The test tablets having various rate and various inactive ingredient were prepared by wet granulation method, and then compared with the reference tablets. DDSolver (an add-in program) was used for surveying and comparing the release kinetics and the mechanism of active ingredient release. The results showed that the test tablets containing 7.5% xanthan gum, 7.5% Acrypol 971p, and 15% magnesium aluminium silicate had the active ingredient release process equivalent to the reference tablets in pH 6.8 buffer medium when using apparatus 1 at 100 rpm ($f_2=71.16$, process similar to Test 1 USP 40). The test tablets also satisfied the USP 40 dissolution Test 1, 3, 8, 10, and 11, had the active ingredient release kinetics in accordance with the Korsmeyer-Peppas model ($R^2=0.98$; $AIC=39.59$). The release kinetics equation was the cumulative percentage of drug release, so the main mechanism of active ingredient release included diffusion and erosion. Metformin hydrochloride 750 mg extended release tablets that were prepared in this study had the dissolution equivalent to the reference tablet Glucophage XR 750 according to the USP 40 standard.

Keywords: extended release, hydrophilic matrix inactive ingredient, metformin hydrochloride.

Classification number: 3.4

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

MH đạt tiêu chuẩn USP 37, Na Uy. Acrypol 940, 971p, gồm xanthan, magiê nhôm silicat, natri alginat, natri carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose đạt tiêu chuẩn USP 38, Ấn Độ. PVP K30 đạt tiêu chuẩn USP 32, Trung Quốc. Magiê stearat có nguồn gốc từ Singapore. Cồn tuyệt đối và nước cất đạt tiêu chuẩn ĐVN IV, Việt Nam.

Phần mềm ứng dụng trong nghiên cứu là DDSolver version 1.0 [10].

Phương pháp

Trên nhãn của viên đối chiếu Glucophage XR 750 thử độ hòa tan theo Test 1.

Bào chế viên nén MH 750 mg PTKD với hệ tá dược tạo khung matrix thân nước: các công thức được khảo sát với sự thay đổi tá dược tạo khung cùng các tỷ lệ phần trăm tương ứng được trình bày trong bảng 1, thành phần gồm hoạt chất, tá dược tạo khung dạng đơn lẻ hoặc phối hợp, tá dược trơn bóng, tá dược dính và dung môi.

Bảng 1. Thành phần các công thức của viên nghiên cứu

CT	Thành phần	Tỷ lệ % khối lượng									
		CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10
1	MH	63,5	63,5	63,5	63,5	63,5	58,7	64,1	63,5	63,5	63,5
2	GX	30			15		3,6	5,1	7,5		
3	A940		30			15	9,1	8,2			
4	A971			30					7,5		
5	MAS				15	15	18,8	20,5	15		
6	PVP K30	5	5	5	5	5			5	5	5
7	Mg stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,8	0,9	1,5	1,5	1,5
8	HPC						9	1,2			
9	NA									30	
10	NaCMC										30
11	EtOH 70%	Vừa đủ									
Tổng		100									

MH: metformin hydroclorid; GX: gồm xanthan; A940: Acrypol 940; A971: Acrypol 971P; NA: natri alginate; MAS: magiê nhôm silicat; HPC: hydroxy propyl cellulose; NaCMC: natri carboxymethyl cellulose.

Quy trình bào chế 1.000 viên nén như sau: cân đồng nguyên liệu theo công thức; rây hoạt chất và tá dược tạo khung matrix qua rây 0,2 mm, trộn đều được hỗn hợp bột (1); pha tá dược dính bằng cách dùng cồn 70% hòa tan PVP K30 hoặc HPC tạo dung dịch tá dược dính, sau đó cho tá dược dính vào hỗn hợp bột (1), xát hạt qua rây 2 mm; sấy ở nhiệt độ 40 có thông gió đến độ ẩm <3%; sàng hạt qua rây 1 mm; trộn hoàn tất với tá dược trơn bóng; dập viên bằng máy tam sai sử dụng chày caplet kích thước 2,10x1,00 cm,

độ cứng viên khoảng 150-200 N.

Phương pháp đánh giá tính chất lý hóa của hạt trước khi dập viên:

- Xác định độ ẩm của hạt: mất khối lượng do làm khô khoảng 1 g cốm khi sử dụng cân đo độ ẩm bằng hồng ngoại MB 45 - OHAUS.

- Xác định chỉ số Carr (C): cho một lượng cốm vào ống đong 50 ml, nâng lên cách mặt phẳng 2 cm rồi thả theo chiều thẳng đứng, thực hiện 50 lần, ghi nhận thể tích trước (V_t) và sau khi gõ (V_s), tính $C = 100 \cdot \frac{V_t - V_s}{V_t}$; tiến hành 3 lần và lấy kết quả trung bình; C càng lớn khả năng chảy của hạt càng kém: $C \leq 15$: trơn chảy tốt, C trong khoảng 16-20: trơn chảy tương đối tốt, C trong khoảng 21-25: có thể chảy được, $C \geq 26$: trơn chảy kém.

Phương pháp đánh giá tính chất lý hóa của viên nén:

- Độ cứng của viên: xác định lực gây vỡ từng viên trên máy thử độ cứng Erweka, lấy giá trị trung bình 10 viên.

- Độ mài mòn của viên: thổi bụi và cân 10 viên cho vào máy thử độ mài mòn Erweka với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút, thổi bụi và cân lại khối lượng 10 viên, tính phần trăm hao hụt khối lượng do mài mòn.

- Độ đồng đều khối lượng: cân và so sánh khối lượng từng viên trong 20 viên với giá trị trung bình. Chênh lệch khối lượng không được quá 5% so với khối lượng trung bình $\bar{m}$.

- Định lượng: cân 10 viên, nghiền thành bột mịn. Phân tán một lượng bột mt tương ứng với 1/10 viên trong 70 ml đệm phosphat 6,8, siêu âm trong 10 phút. Bổ sung dung dịch đệm vừa đủ 100 ml, sau đó để trong ngăn mát tủ lạnh 24h rồi lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 1 ml dịch lọc ở nhiệt độ phòng, bổ sung dung dịch đệm vừa đủ 100 ml (dung dịch thử). Độ hấp thụ A_t của dung dịch được đo ở bước sóng 232 nm. Tiến hành song song pha lượng mc MH chuẩn chính xác khoảng 75 mg; độ hấp thụ A_c của dung dịch được đo ở bước sóng 232 nm. Tính toán hàm lượng chế phẩm theo công thức:

$$\% \text{ hàm lượng} = \frac{100 \cdot A_t \cdot mc \cdot \bar{m}}{750 \cdot A_c \cdot mt} \%$$

- Thử độ hòa tan theo Test 1, 3, 8, 10, 11 USP 40; trước hết ưu tiên khảo sát theo Test 1: sử dụng 1.000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8; khuấy 100 vòng/phút, rút 10 ml mẫu tại các thời điểm 1, 3, 10h, pha loãng bằng dung dịch đệm và định lượng bằng phương pháp UV tại bước sóng 232 nm với tiêu chuẩn tương ứng là 22-42%, 49-69%, $\geq 85\%$.

- Đánh giá độ GPHC: tiến hành như thử độ hòa tan nhưng thời điểm lấy mẫu là 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12h, định

lượng và tính phần trăm tích lũy GPHC. Số liệu được xử lý bằng phần mềm DDSolver version 1.0. Các mô hình động học được sử dụng khảo sát là bậc không, bậc một, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas; việc đánh giá mức độ phù hợp dựa trên giá trị R^2 càng lớn ($R^2 > 0,9$) và giá trị AIC càng nhỏ là đạt.

- Đánh giá tương đương hòa tan của viên nghiên cứu và viên đối chiếu dựa trên công thức sau:

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

với n: số điểm lấy mẫu; R_t : trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc đối chiếu tại thời điểm t; T_t : trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc thử tại thời điểm t; khi giá trị $f_2 \geq 50$, hai thuốc tương tự về độ hòa tan hay tương đương *in vitro*.

Kết quả và bàn luận

Tính chất lý hóa và độ GPHC của viên đối chiếu

Kết quả khảo sát viên đối chiếu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Tính chất lý hóa của viên đối chiếu.

Tính chất khảo sát	Kết quả
Tên biệt dược - Công ty	Glucophage XR 750 - Merck Sante
Ngày sản xuất - số lô	27.10.15 - Y00969
Hạn dùng	25.10.18
Cảm quan	Viên nén màu trắng, hình caplet, một mặt có chữ Merck, một mặt có số 750, ép vi PVC
KLTB (mg)	(n=20) 1.095,94 $\pm$ 13,65 ^(*)
Độ cứng (N)	(n=10) 173,80 $\pm$ 15,85
Độ mài mòn (%)	(n=3) 0,10 $\pm$ 0,002
Độ ẩm (%)	(n=3) 2,82 $\pm$ 0,0005
Định tính	Đúng
Định lượng (90-110%)	(n=3) Đạt (100,070 $\pm$ 0,942)
Độ hòa tan (Test 1)	(n=6) Đạt

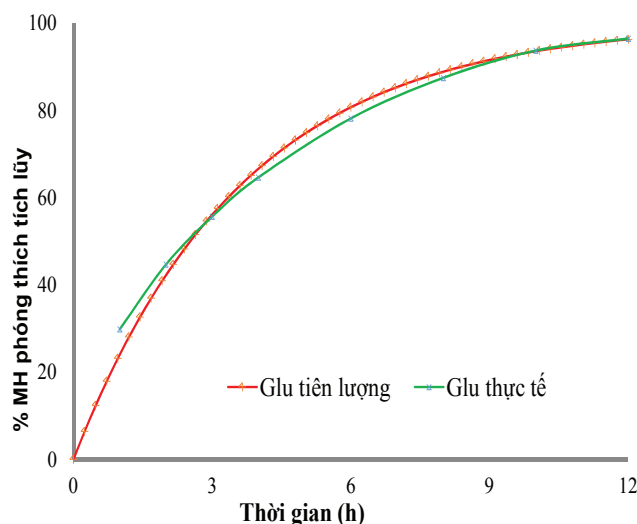
KLTB: khối lượng trung bình; ^(*): $\pm$ SD.

Kết quả đánh giá ĐHPT của viên đối chiếu được trình bày trong bảng 3 và hình 1.

Bảng 3. ĐHPT của viên đối chiếu.

Động học	AIC	R ²	Phương trình động học
Bậc không	39,60	0,93	$F(\%) = 41,33 + 5,14 \times t$
Bậc một	33,71	0,99	$F(\%) = 100 \times (1 - e^{-0,27 \times t})$
Higuchi	39,64	0,98	$F(\%) = 6,46 + 27,64 \times t^{0,5}$
Hixson-Crowell	45,22	0,95	$F(\%) = 100 \times [1 - (1 - 0,07 \times t)^3]$
Korsmeyer-Peppas	37,62	0,98	$F(\%) = 34,00 \times t^{0,44}$

Khi dữ liệu GPHC được khảo sát với phương trình động học bậc không từ thời điểm 1h thu được giá trị R^2 là 0,92, AIC là 50,79 và phương trình hồi quy $y = 5,86 \times t + 35,09\%$. Dựa vào giá trị F_0 của phương trình hồi quy (nhỏ hơn phần trăm GPHC tích lũy đến thời điểm 2h, lớn hơn phần trăm GPHC tích lũy đến thời điểm 1h) có thể đưa ra nhận định quá trình phóng thích gồm 2 pha là pha phóng thích nhanh và phóng thích có kiểm soát, trong đó pha phóng thích nhanh diễn ra trước 2h đầu. Vì vậy, dữ liệu GPHC tiếp tục được khảo sát với mô hình động học bậc không với phần dữ liệu tính từ lúc 2h trở đi để có phương trình phù hợp với pha phóng thích có kiểm soát. Kết quả thu được giá trị R^2 là 0,93, AIC là 39,60 và phương trình hồi quy thu được $y = 5,14 \times t + 41,33\%$. Như vậy, khi tính toán trên phần dữ liệu thu được từ pha phóng thích có kiểm soát đã thu được phương trình có mức tương thích cao hơn, đem lại khả năng dự đoán tốt hơn với giá trị R^2 lớn hơn và giá trị AIC nhỏ hơn đáng kể. Tuy nhiên, dữ liệu này cần tiếp tục khảo sát với các mô hình động học khác để có nhận định đầy đủ và chính xác hơn về sự giải phóng hoạt chất.



Hình 1. Đồ thị GPHC của viên đối chiếu.

Khi dữ liệu GPHC được khảo sát với phương trình động học bậc một thu được giá trị R^2 là 0,99 và AIC là 33,71. Như vậy khi tính toán trên phần dữ liệu thu được từ pha phóng thích có kiểm soát đã thu được phương trình động học bậc một có mức tương thích cao hơn phương trình động học bậc không ở trên do giá trị R^2 lớn hơn và giá trị AIC nhỏ hơn. Tương tự, dữ liệu GPHC tiếp tục được khảo sát với phương trình động học Higuchi thu được giá trị R^2 là 0,98 và AIC là 39,64, với động học Hixson-Crowell thu được giá trị R^2 là 0,95 và AIC là 45,22, với động học Korsmeyer-Peppas thu

được giá trị R^2 là 0,98 và AIC là 37,62. Từ kết quả phân tích động học pha phóng thích có kiểm soát cho thấy, phương trình động học bậc một có mức tương thích cao hơn các mô hình động học khác. Như vậy, kết quả thử với 5 mô hình động học cho thấy mô hình động học bậc một là phù hợp nhất ($R^2=0,99$), động học Korsmeyer-Peppas cũng có mức phù hợp khá cao ($R^2=0,98$), và phương trình động học bậc một thu được là: phần trăm phóng thích tích lũy theo thời gian $F = 100 \times (1 - e^{-0,27 \times t})\%$. Từ đó có thể suy đoán cơ chế GPHC là trương nở và khuếch tán, không bị bào mòn.

Viên nén MH 750 mg PTKD được bào chế với hệ tá được tạo khung matrix thân nước

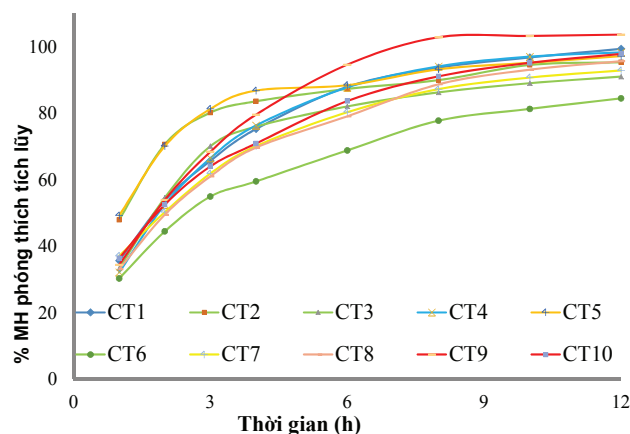
Kết quả khảo sát các công thức điều chế viên nén MH 750 mg PTKD được trình bày trong bảng 4 và hình 2 cho thấy CT2, CT3, CT5 có độ GPHC không đạt tiêu chuẩn USP 40; CT2, CT5 có tỷ lệ hoạt chất phóng thích trong 1h đầu lớn hơn 45%, CT3 có tỷ lệ hoạt chất phóng thích trong 3h đầu lớn hơn 69%. CT1 và CT4 xát hạt dễ dàng, cốm xốp to đều, trong khi CT6 và CT7 khó xát hạt, cốm dính cứng. Cả 4 CT này đều có tính chịu nén tốt, tính trơn chảy tốt, độ ẩm hơi cao, sấy khó hạ thấp độ ẩm; khi dập viên, viên đạt độ đồng đều về khối lượng và độ mài mòn cao. Hệ tá được sử dụng không kiểm soát sự phóng thích hoạt chất như viên đối chiếu. CT4 và CT1 hoạt chất phóng thích nhanh lần lượt sau 4h là 80% và 7h >90%, trong khi CT6 giải phóng chậm hơn sau 12h có khoảng 84% hoạt chất phóng thích. CT7 kiểm soát khả năng phóng thích hoạt chất tốt hơn ở những giờ đầu (1-5h) và có hệ số tương đồng f_2 là 64,52, tuy nhiên công thức khó xát hạt cốm, dính cứng và hao hụt nhiều nên được cải thiện thêm bằng cách điều chỉnh tỷ lệ và thay tá được dính với PVP K30 (CT8).

CT8 xát hạt dễ dàng, cốm hình cầu đều, có tính chịu nén tương đối tốt, tính trơn chảy khá tốt, độ ẩm thấp, sấy nhanh, dập viên đẹp đều, độ mài mòn khá thấp. Tuy giá trị $f_2=71,16$ cao hơn nhưng sự GPHC vẫn có khác biệt so với viên đối chiếu. Giai đoạn đầu vẫn có sự phóng thích cao hơn so với viên đối chiếu, sau đó là giai đoạn phóng thích có kiểm soát và lượng hoạt chất giải phóng trong 12h xấp xỉ viên đối chiếu. CT9 cho thấy xát hạt dễ dàng, đã cải thiện rõ rệt, cốm hình cầu to đều, có tính chịu nén tốt, tính trơn chảy tốt, độ ẩm cao, dập viên bề mặt bị đốm màu xấu của natri alginate, độ mài mòn cao, giá trị f_2 nhỏ hơn 50, trong khi CT10 cũng xát hạt dễ dàng, cốm rất xốp, có tính chịu nén tốt, tính trơn chảy tương đối tốt, độ ẩm cao, dập viên màu trắng đẹp, độ mài mòn thấp. Hệ tá được sử dụng trong công thức có thể kiểm soát sự phóng thích như viên đối chiếu.

Bảng 4. Kết quả khảo sát công thức viên nén MH 750 mg PTKD.

CT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Tính chất viên khảo sát	Cồm xộp	Khó xát hạt	Khó xát hạt	Chảy kém	Tốt	Khó xát hạt	Khá tốt	Tốt	Đỏ nâu	Cồm xộp	
Chỉ số Carr	13	11	7	21	17	12	15	13	13	21	
KLTB (mg) (n=20)	1210,9	1209,6	1216,7	1218,1	1216,5	1306,3	1192,6	1219,5	1206,0	1207,9	
Độ cứng (N) (n=10)	164	181	182	179	188	189	186	186	164	163	
Mài mòn (%) (n=3)	1,82	0,31	0,32	0,62	0,34	0,13	0,55	0,62	1,84	1,66	
Độ ẩm (%) (n=3)	4,38	1,39	3,39	2,15	1,49	2,02	2,09	1,69	3,4	3,08	
HLTB (%) (n=3)	100,45	100,38	100,13	100,28	100,97	101,15	100,15	101,06	101,29	101,98	
f ₂	54,91	39,36	53,92	55,25	38,13	54,42	64,52	71,16	46,87	61,09	
Bậc không	AIC	31,84	14,48	22,89	32,00	18,45	35,05	39,91	39,00	35,24	39,39
	R ²	0,88	0,97	0,93	0,87	0,94	0,94	0,89	0,92	0,84	0,91
Bậc một	AIC	30,28	47,08	46,74	14,80	43,32	50,12	44,71	38,95	38,77	38,71
	R ²	0,99	0,84	0,90	0,99	0,90	0,84	0,93	0,97	0,98	0,97
Higuchi	AIC	47,55	50,02	51,93	50,54	50,36	38,70	42,88	42,96	50,95	43,11
	R ²	0,94	0,82	0,86	0,92	0,82	0,97	0,96	0,96	0,92	0,96
Hixson-Crowell	AIC	43,68	56,78	53,33	40,26	55,95	56,17	52,27	49,02	35,42	48,25
	R ²	0,95	0,45	0,78	0,97	0,53	0,66	0,81	0,90	0,97	0,90
Korsmeyer-Peppas	AIC	44,54	46,56	49,30	48,22	46,81	34,61	38,82	39,59	48,88	39,19
	R ²	0,96	0,88	0,90	0,94	0,88	0,98	0,97	0,98	0,94	0,98
Bậc động học	n	0,36	0,21	0,31	0,37	0,22	0,37	0,35	0,38	0,38	0,36

KLTB: khối lượng trung bình; HLTB: hàm lượng trung bình.



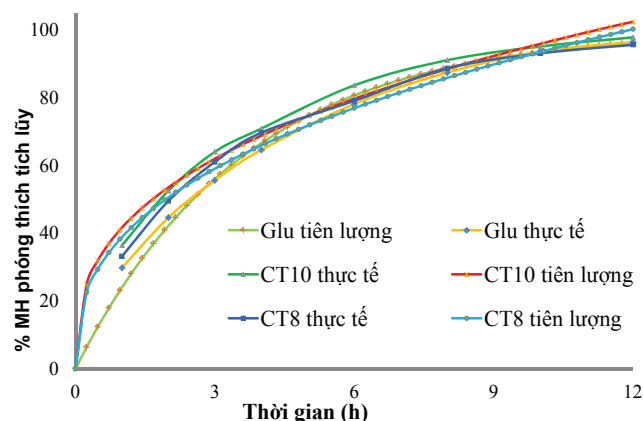
Hình 2. Đồ thị GPHC của CT1-CT10.

Kết quả độ GPHC của CT8 và CT10, hình 3, cho thấy giá trị phần trăm phóng thích tích lũy tại các thời điểm đều lớn hơn so với viên đối chiếu nhưng không quá nhiều; để cải thiện công thức trên có thể tăng lượng tá dược tạo khung nhằm kiểm soát sự phóng thích tốt hơn ngay từ đầu, tuy nhiên khối lượng viên tăng gây tăng kích thước viên, tăng giá thành sản phẩm.

Tương tự viên đối chiếu, độ hòa tan của các viên khảo sát được đánh giá theo các phương trình động học, kết quả cho thấy CT1 và CT4 tuân theo động học bậc một với giá trị R² rất cao lần lượt là 0,99 và 0,99 có thể suy đoán cơ chế phóng thích hoạt chất là khuếch tán và trương nở không bào mòn. CT 2, 3 và 5 tuân theo động học bậc không với giá trị R² lần lượt là 0,97, 0,93 và 0,94 có thể suy đoán cơ chế phóng thích hoạt chất là khuếch tán là chính. CT 6, 8 và 10 tuân theo động học Korsmeyer-Peppas với giá trị R² là 0,98 và CT 7 cho giá trị R² là 0,97, có thể suy đoán cơ chế phóng thích hoạt chất là khuếch tán qua khung xốp không trương nở kết hợp bào mòn. CT9 tuân theo động học Hixson-Crowell với giá trị R² là 0,99 có thể suy đoán cơ chế phóng thích hoạt chất là bào mòn kết hợp khuếch tán.

Kết quả thử với 5 mô hình động học cho thấy mô hình động học Korsmeyer-Peppas là phù hợp nhất với CT8 có phương trình là: phần trăm phóng thích tích lũy theo thời gian $F = 38,84 \times t^{0,380\%}$, động học bậc một cũng có mức phù hợp đáng quan tâm với phương trình động học là: phần trăm phóng thích tích lũy theo thời gian $F = 100 \times (1 - e^{-0,31 \times t})\%$.

Đánh giá các công thức dựa trên giá trị f_2 thì CT8 là tốt nhất (71,16), kế tiếp là CT7 (64,52) rồi đến CT10 (61,09); đánh giá theo tương đồng mô hình động học đối với 3 CT này thì CT7 (tương thích nhất mô hình động học Korsmeyer-Peppas, kế đến là động học bậc một với giá trị R² là 0,93) khác nhiều với viên đối chiếu phù hợp nhất với mô hình động học bậc một (R² là 0,99), CT8 và CT10 tương tự nhau phù hợp nhất với mô hình động học Korsmeyer-Peppas với giá trị R² xấp xỉ nhau lần lượt là 0,98, 0,98; bên cạnh đó mô hình động học bậc một cũng khá phù hợp với CT8, CT10, giá trị R² xấp xỉ nhau lần lượt là 0,97, 0,97. Tiếp tục so sánh CT8 và CT10 với viên đối chiếu dựa trên đồ thị hòa tan theo thực nghiệm và tiên lượng dựa trên mô hình động học thu được ở đồ thị trong hình 3 cho thấy về mặt thực nghiệm và tiên lượng thì CT8 và viên đối chiếu có đồ thị hòa tan giống nhau hơn. Từ các so sánh cho thấy CT8 có đầy đủ căn cứ được lựa chọn.



Hình 3. So sánh đồ thị GPHC giữa các CT tiềm năng.

Tiếp tục khảo sát độ hòa tan của CT8 theo Test 1, 3, 8, 10, 11 của USP 40 được tóm tắt trong bảng 5 cho kết quả độ hòa tan theo các thời điểm 1, 2, 3, 6, 10h lần lượt là 33,17, 49,54, 61,07, 79,11, 93,12% đạt yêu cầu của các Test này.

Bảng 5. Một số phương pháp thử độ hòa tan theo USP 40.

Test	Môi trường	Thiết bị	Thời điểm (h)	(% Hoạt chất phóng thích (n = 6))	
				CT8	Tiêu chuẩn USP 40
1 và 3	1.000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8	Giò quay 100 vòng/phút	1	33,17	22-42
			3	61,07	49-69
			10	93,12	≥85
8	1.000 ml dung dịch đệm phosphat 0,05M pH 6,8	Giò quay 100 vòng/phút	1	33,17	20-40
			2	49,54	35-55
			6	79,11	75-95
			10	93,12	≥85
10	1.000 ml dung dịch đệm phosphat 0,05M pH 6,8	Giò quay 100 vòng/phút	1	33,17	25-45
			3	61,07	50-70
			10	93,12	≥85
11	1.000 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8	Giò quay 100 vòng/phút	1	33,17	25-45
			3	61,07	50-70
			10	93,12	≥80

Kết luận

CT8 của viên nén MH 750 mg PTKD được bào chế với hệ tá dược tạo khung matrix thân nước có độ GPHC đạt tiêu chuẩn USP 40 - Test 1, 3, 8, 10, 11, tương đương với viên đối chiếu Glucophage XR. Trong đó hệ tá dược sử dụng 7,5% gôm xanthan, 7,5% Acrypol 971p và 15% magiê nhôm silicate tạo khung cho giá trị f_2 cao nhất, tuân theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas ($R^2=0,98$; $AIC=39,59$), phương trình %GPHC tích lũy $F = 38,84 \times t^{0,380}$, cơ chế chủ đạo là khuếch tán và ăn mòn, trong khi viên đối chiếu tuân theo động học bậc một có cơ chế GPHC là trương nở và khuếch tán qua màng gel tạo thành. Một số công thức chỉ khác nhau nhỏ về tỷ lệ cũng dẫn đến ĐHPT khác nhau do ảnh hưởng của từng thành phần tạo nên sự khác biệt về cơ chế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Chandan Garg and Vikrant Saluja (2013), "Once-daily sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride based on an enteric polymer and chitosan", *J. Pharm. Educ. Res.*, **4**(1), pp.92-97.
- [2] International Diabetes Federation (2017), *IDF diabetes atlas*.
- [3] World Health Organization (2016), *Global report on diabetes*.
- [4] Nguyen Thy Khue (2015), "Review Diabetes in Vietnam", *Annals of Global Health*, **81**(6), pp.870-873.
- [5] Cao Thị Thanh Ngọc (2007), *Nghiên cứu kỹ thuật và quy trình bào chế viên nén PTKD chứa metformin 500 mg*, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
- [6] F. Palmer, et al. (2005), "Investigation of a directly compressible metformin HCl 500 mg extended release formulation based on hypromellose", *Controlled release society annual meeting*, pp.1-3.
- [7] K. Lila Nath, R. Nihar Pani (2014), "Development of controlled release tablet by optimizing HPMC: Consideration of theoretical release and RSM", *Carbohydrate Polymers*, **104**, pp.238-245.
- [8] Nguyễn Xuân Đình (2012), "Nghiên cứu bào chế viên metformin hydroclorid giải phóng kéo dài", *Tạp chí Dược học*, **52**(8), pp.10-13.
- [9] Saptarshi Dutta, et al. (2010), "Formulation and evaluation of metformin hydrochloride sustained release matrix tablets", *Journal of Pharmacy Research*, **3**(4), pp.781-784.
- [10] Yong Zhang, Meirong Huo, Jianping Zhou, Aifeng Zou, Weize Li, Chengli Yao, Shaofei Xie (2010), "DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles", *The AAPS Journal*, **12**(3), pp.263-271.