

PREPARATION OF SUBLINGUAL TABLET OF FELODIPIN

Ngo Thi Xuan Thinh¹, Ha Thanh Hoa¹, Ha Quang Loi¹, Pham Quoc Tuan¹, Dao Viet Hung¹,
 Nguyen Thu Quynh², Tran Thi Thu Huong¹, Tran Thi Van Anh^{1*}

¹Phu Tho College of Medicine and Pharmacy, ²TNU - University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 24/12/2020	This study was conducted to prepare orally disintegrating tablets containing the solid dispersion system of felodipin by wet granulation method. The solid dispersion system of felodipin was prepared by solvent evaporation method. We investigated the effects of water-body polymers used as carriers, including PVP K30, HP β - cyclodextrin, PEG 6000 and the ratio of the active substance Lutrol F127 on the solubility of felodipin from the solid dispersion system. We studied the effect of the type and rate of super-disintegration excipients, including crosscarmellose sodium, sodium starch glyconate, L-HPC and the rate of filled excipients including lactose, manitol on the rate of felodipin release and disintegration time of tablets. We evaluated the solubility of felodipin from tablet in pH 6.5 phosphate buffer with 0.5% sodium lauryl sulfate and photometric measurement at 362 nm. This study selected the optimal formulation of sublingual tablets containing solid dispersion system with the ratio of felodipin : PVP K30 : Lutrol F127 as 1 : 3 : 1, disintegrant excipients sodium starch glyconate 7% and filler excipients, including 28.7 mg lactose and 23.0 mg manitol. The dosage form was dissolved with 87.52% of felodipin after 5 minutes and completely dissolved in 48 seconds.
Revised: 15/01/2021	
Published: 19/01/2021	
KEYWORDS	
Preparation	
Felodipine	
Solid dispersion system	
Orally disintegrating tablet	
Lutrol F127	

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN ĐẶT DƯỚI LƯỖI CHỨA FELODIPIN

Ngô Thị Xuân Thịnh¹, Hà Thanh Hòa¹, Hà Quang Lợi¹, Phạm Quốc Tuấn¹, Đào Việt Hưng¹,
 Nguyễn Thu Quỳnh², Trần Thị Thu Hương¹, Hoàng Đức Luận¹, Trần Thị Vân Anh^{1*}

¹Trường Cao đẳng Y Dược Phú Thọ, ²Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 24/12/2020	Nghiên cứu này tiến hành bào chế viên nén rã nhanh chứa hệ phân tán rắn của felodipin bằng phương pháp xát hạt ướt. Hệ phân tán rắn của felodipin được bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi. Khảo sát ảnh hưởng của các loại polyme thân nước được sử dụng làm chất mang gồm: PVP K30, HP β - cyclodextrin, PEG 6000 và tỷ lệ chất diện hoạt Lutrol F127 đến khả năng hòa tan của felodipin từ hệ phân tán rắn. Nghiên cứu ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược siêu rã natri crosscarmellose, natri starch glyconat, L-HPC và tỷ lệ tá dược độn lactose, manitol đến tốc độ giải phóng felodipin và thời gian rã của viên. Đánh giá khả năng hòa tan felodipin trong môi trường đệm phosphat pH 6,5 với 0,5% natri lauryl sulfat và đo quang ở bước sóng 362 nm. Nghiên cứu đã lựa chọn được công thức tối ưu bào chế viên nén đặt dưới lưỡi chứa hệ phân tán rắn với tỷ lệ felodipin : PVP K30 : Lutrol F127 là 1 : 3 : 1, tá dược rã ngoài natri starch glyconat 7% và tá dược độn gồm 28,7 mg lactose và 23,0 mg manitol. Viên bào chế được hòa tan 87,52% felodipin sau 5 phút và rã hoàn toàn trong 48 giây.
Ngày hoàn thiện: 15/01/2021	
Ngày đăng: 19/01/2021	
TỪ KHÓA	
Bào chế	
Felodipin	
Hệ phân tán rắn	
Viên nén rã nhanh	
Lutrol F127	

* Corresponding author. Email: anhthu23081985@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Tăng huyết áp là một trong các bệnh tim mạch thường gặp và có tỷ lệ tử vong lớn nhất trên toàn cầu [1]. Felodipin (FDP) thuộc nhóm thuốc chẹn kênh calci, được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp [2], [3]. Theo bảng phân loại đặc tính sinh dược học (BCS), felodipin thuộc phân nhóm thứ II, do thuốc có khả năng tan kém trong nước và tính thấm qua màng tốt. Thuốc bị chuyển hóa bước 1 qua gan và cho sinh khả dụng thấp, khoảng 15% [4]. Hạn chế rất lớn của các dạng bào chế theo đường uống của felodipin trong điều trị là độ tan trong nước thấp với 19,7 mg/L ở 25 °C [5].

Bào chế hệ phân tán rắn là một trong các kỹ thuật chính để cải thiện độ tan cũng như sinh khả dụng của các thuốc kém tan trong nước. Hệ phân tán rắn có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp eutectic, dung dịch rắn, sự kết tủa dạng vô định hình trong dạng cốt tinh thể, dung dịch và hỗn dịch thủy tinh [6], [7]. Hệ phân tán rắn được dùng để bào chế viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi bằng phương pháp dập thẳng hoặc xát hạt ướt. Viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi được quan tâm phát triển trong thời gian gần đây do tác dụng nhanh, làm tăng sinh khả dụng của thuốc và phù hợp với các trường hợp cấp cứu như cơn tăng huyết áp kịch phát. Vì vậy, bài báo này tiến hành nghiên cứu bào chế viên nén đặt dưới lưỡi chứa hệ phân tán rắn của felodipin nhằm khắc phục các nhược điểm của dạng viên quy ước trong điều trị cơn tăng huyết áp cấp tính.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, thiết bị nghiên cứu

Nguyên vật liệu: Felodipin (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn USP), polyvinylpyrrolidon (PVP K30) (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn BP), polyethylen glycol 6000 (Đức, đạt tiêu chuẩn USP), Crosscarmellose natri (SC) (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn USP), L- HPC (Pháp, đạt tiêu chuẩn BP 2009) và các hóa chất khác có nguồn gốc Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất gồm: HP β – cyclodextrin (HP β – cyd), poloxamer 407 (Lutrol F127), manitol, lactose, Avicel PH101, natri starch glycolat (SSG), natri lauryl sulfat, aerosil, talc và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn ĐBVN V.

Thiết bị: Máy đo độ hòa tan Erweka DT-708LH (Đức), máy quang phổ UV-VIS Perkin Elmer LambdaDIL 25 (Mỹ), máy dập viên tam sai ZP5 (Trung Quốc), máy đo phổ nhiễu xạ tia X D8 Advance (Bruker – Đức), máy phân tích nhiệt vi sai DSC 1 Mettler Toledo (Thụy Sĩ), máy thử độ rã ERWEKA typ E/RSL 10209. Các thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Bào chế hệ phân tán rắn chứa felodipin

Cân 2,5 mg felodipin và hòa tan trong một lượng thích hợp ethanol tuyệt đối, sau đó hòa tan chất mang (PVP K30/PEG 6000/HP β – cyd) và chất diện hoạt Lutrol F127 trong dung dịch trên. Hỗn hợp thu được đem bốc hơi một phần ở 40 °C trong nồi cách thủy 1 giờ. Hỗn hợp sau bốc hơi dung môi, đem sấy trong tủ sấy ở 50 °C tới khi bay hết dung môi. Nghiền và rây hệ phân tán rắn qua rây 180.

2.2.2. Bào chế viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi

Bào chế viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi chứa felodipin bằng phương pháp xát hạt ướt theo quy trình sau: Cân các tá dược độn gồm Avicel PH101 và/hoặc manitol, lactose, trộn bột kép theo nguyên tắc đồng lượng. Bào chế tá dược dính chứa hệ phân tán rắn (felodipin: 2,5 mg; chất mang: cố định; dung môi: vừa đủ). Khối bột tá dược độn thu được đem nhào ẩm bằng tá dược dính. Sau đó, đem xát hạt qua rây 1 mm. Sấy hạt ở nhiệt độ 50 °C tới hàm ẩm 2 – 3 %. Sấy hạt qua rây 1 mm. Hạt sau khi sấy được đem trộn với tá dược rã ngoài (SSG/SC/L- HPC), tá dược trơn (talc 2% và aerosil 1%). Dập viên bằng máy dập viên tam sai với bộ chày cối đường kính 7 mm, khối lượng viên 120 mg, độ cứng viên 5 - 7 kP, 200 viên/mẻ. Sau khi dập viên, viên được bảo quản trong lọ kín, để ổn định trong 24 - 48 giờ rồi tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

2.2.3. Đánh giá độ hòa tan của felodipin từ hệ phân tán rắn và viên

Cân chính xác một lượng hệ phân tán rắn hoặc bột viên nén (tương ứng khoảng 10 mg felodipin) cho vào cốc thử tốc độ hòa tan kiểu cánh khuấy ERWEKA – DT600. Thông số: Tốc độ quay 100 vòng/ phút, nhiệt độ: $37 \pm 0,5$ °C, môi trường thử: 500 ml đệm phosphat pH 6,5 chứa 0,5% natri lauryl sulfat, thời gian thử: 60 phút. Lấy 10 ml dung dịch mẫu tại các thời điểm 5, 15, 30, 45, 60 phút, đồng thời bổ sung môi trường bằng thể tích lấy ra. Mẫu thử được lọc qua giấy lọc, bỏ 4 ml dịch lọc đầu. Dịch lọc đem đo độ hấp thụ quang ở bước sóng $\lambda_{\max} = 362$ nm.

2.2.4. Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Các thí nghiệm DSC được thực hiện trên thiết bị phân tích nhiệt Metler Toledo. Mẫu phân tích được nghiền mịn, khối lượng mẫu khoảng 5,0 mg được ép trên đĩa nhôm và ở nhiệt từ 40 °C đến 200 °C với tốc độ gia nhiệt 10 °C/phút, tốc độ khí nitrogen 50 ml/phút.

2.2.5. Phương pháp nhiễu xạ tia X

Mẫu phân tích được nghiền mịn, nhiễu xạ tia X được ghi với góc quét 5 tới 50° ở tốc độ quét 0,030 °/phút và nhiệt độ 25°C.

2.2.6. Đánh giá thời gian rã của viên

Tiến hành trên thiết bị thử độ rã ERWEKA với thông số: Ống thủy tinh hình trụ dài 75,0 - 80,0 mm, đường kính trong 21,5 mm; mặt dưới được gắn tấm lưới có mắt lưới kích thước 2,00 mm, thể tích môi trường: 900 ml nước cất; khoảng cách giữa mặt lưới với bề mặt nước trong cốc 6 – 8 cm; nhiệt độ: $37 \pm 0,5$ °C. Thời gian rã của viên được xác định khi cả 6 viên rã hoàn toàn.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả bào chế hệ phân tán rắn chứa felodipin

3.1.1. Khảo sát ảnh hưởng của các loại chất mang khác nhau

Bào chế các mẫu hệ phân tán rắn với các chất mang khác nhau PVP K30, PEG 6000, HP β – cyd theo phương pháp ở mục 2.2.1. Thành phần công thức bào chế trình bày trong bảng 1. Đánh giá độ hòa tan của felodipin từ hệ phân tán rắn theo phương pháp ở mục 2.2.3. Kết quả độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn và tỷ lệ felodipin giải phóng tại các thời điểm từ hệ phân tán rắn (HPTR) và hỗn hợp vật lý (HHVL) được trình bày ở bảng 2, hình 1.

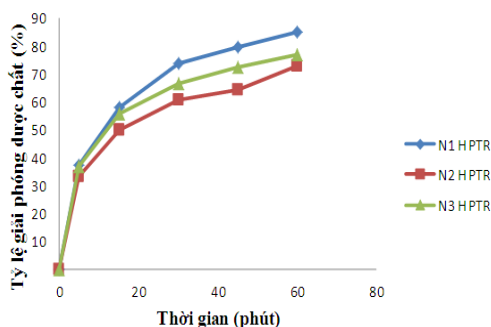
Bảng 1. Thành phần công thức các mẫu hệ phân tán rắn với chất mang khác nhau

Công thức	Tỷ lệ		
	FDP: PVP K30	FDP: HP β - Cyd	FDP: PEG 6000
N1	1:1	-	-
N2	-	1:1	-
N3	-	-	1:1

Bảng 2. Độ tan của felodipin nguyên liệu và trong hệ phân tán rắn của mẫu N1 đến N3

Mẫu thử	Độ tan ($\mu\text{g/ml}$)	Mức tăng độ tan so với nguyên liệu
Nguyên liệu	57,89	1,0
N1	196,21	3,39
N2	139,98	2,42
N3	153,31	2,65

Khi phối hợp felodipin với 3 chất mang PVP K30, PEG 6000, HP β – cyd ở tỷ lệ 1 : 1 trong hệ phân tán rắn, độ tan của felodipin đều được cải thiện so với felodipin nguyên liệu. Trong đó, độ tan của felodipin tăng tốt nhất (gấp 3,39 lần nguyên liệu) khi phối hợp với PVP K30.



Hình 1. Đồ thị giải phóng felodipin từ các mẫu HPTR N1, N2, N3

Kết quả hình 1 cho thấy độ hòa tan ở các hệ phân tán rắn đều tăng so với hỗn hợp vật lý tương ứng. Sau 30 phút, độ hòa tan của hệ phân tán rắn giảm theo thứ tự N1 (73,98 %) > N3 (66,56 %) > N2 (60,81 %). Như vậy, khi được sử dụng làm chất mang, PVP K30 cải thiện độ tan của felodipin tốt hơn PGE 6000 và HP β – Cyd. Do đó, lựa chọn PVP K30 làm chất mang cho hệ phân tán rắn chứa felodipin.

3.1.2. Khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ PVP K30

Để lựa chọn được tỷ lệ dược chất và chất mang cho tốc độ hòa tan của felodipin trong hệ phân tán rắn cao nhất, tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ felodipin và PVP K30. Các công thức hệ phân tán rắn được trình bày ở bảng 3. Kết quả độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn và tỷ lệ felodipin giải phóng tại các thời điểm được trình bày ở bảng 4, bảng 5.

Bảng 3. Thành phần công thức các mẫu hệ phân tán rắn với tỷ lệ PVP K30 thay đổi

Công thức	Tỷ lệ felodipin : PVP K30
N4	1 : 2
N5	1 : 3
N6	1 : 4

Bảng 4. Độ tan của felodipin nguyên liệu và trong hệ phân tán rắn của mẫu N4 đến N6

Mẫu thử	Độ tan ($\mu\text{g/ml}$)	Mức tăng độ tan so với nguyên liệu
Nguyên liệu	57,89	1,00
N4	222,02	3,84
N5	378,91	6,55
N6	386,51	6,68

Kết quả ở bảng 4 cho thấy, độ tan của felodipin tăng tốt hơn cả ở công thức N5 với 6,55 lần và công thức N6 với 6,68 lần. Do PVP K30 làm tăng khả năng thấm ướt felodipin, tạo thành liên kết giữa nhóm carbonyl của PVP K30 với nhóm amino của felodipin gây phân tán felodipin trong môi trường hòa tan và thay đổi trạng thái tồn tại của felodipin từ kết tinh sang dạng vô định hình.

Kết quả ở bảng 5 cho thấy với chất mang PVP K30, độ hòa tan felodipin trong các hệ phân tán rắn với các tỷ lệ khác nhau đều tăng so với hỗn hợp vật lý ở tỷ lệ tương ứng. Độ hòa tan của felodipin tăng khi tăng tỷ lệ chất mang PVP K30 trong hệ phân tán rắn, sau 30 phút ở công thức N1, N4, N5 phần trăm hòa tan của felodipin lần lượt là 73,98 %, 76,24 %, 92,54 %. Tuy nhiên ở công thức N6, độ hòa tan không có sự khác biệt đáng kể so với công thức N5. Do ở tỷ lệ thấp 1 : 1, lượng PVP K30 không đủ để ức chế hoàn toàn quá trình kết tinh của dược chất trong hệ phân tán rắn. Vì vậy, trong hệ phân tán rắn vẫn còn một lượng lớn dược chất tồn tại dưới dạng tinh thể. Ở tỷ lệ 1 : 4, lượng PVP K30 sử dụng nhiều, độ nhớt cao, lượng polyme dư thừa bao phủ bên ngoài dược chất. Khi tiểu phân hệ phân tán rắn tiếp xúc với môi trường hòa tan, lớp bên ngoài hình thành lớp dung dịch có độ nhớt cao. Do đó, cần có thời gian để môi trường hòa tan hết lớp

polyme bên ngoài. Mặt khác, khi tăng tỷ lệ chất mang trong hệ phân tán rắn, quá trình bào chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp bay hơi dung môi gặp khó khăn, dung môi chậm bay hơi khi dung dịch có độ nhớt cao, hệ phân tán rắn khó khô và khó nghiền mịn, dễ bị hút ẩm trong quá trình bảo quản. Do đó, công thức N5 với tỷ lệ felodipin : PVP K30 là 1 : 3 được lựa chọn để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 5. Tỷ lệ felodipin hòa tan từ các mẫu N1, N4, N5, N6 (% $\pm$ SD, n = 6)

Thời gian (phút)	Công thức							
	N1		N4		N5		N6	
	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR
5	20,90 $\pm 2,61$	37,24 $\pm 2,24$	20,00 $\pm 2,92$	36,45 $\pm 2,20$	42,92 $\pm 1,92$	86,81 $\pm 2,33$	45,36 $\pm 2,67$	88,53 $\pm 2,37$
15	29,98 $\pm 2,51$	58,05 $\pm 2,20$	31,10 $\pm 2,22$	60,96 $\pm 2,39$	43,70 $\pm 1,96$	88,47 $\pm 2,15$	46,55 $\pm 1,95$	92,74 $\pm 2,81$
30	36,22 $\pm 2,10$	73,98 $\pm 2,86$	37,33 $\pm 2,59$	76,24 $\pm 2,77$	45,60 $\pm 1,92$	92,54 $\pm 1,72$	46,88 $\pm 2,21$	93,19 $\pm 2,08$
45	39,61 $\pm 2,33$	79,97 $\pm 2,38$	40,80 $\pm 2,86$	83,87 $\pm 2,56$	46,50 $\pm 2,90$	94,22 $\pm 2,67$	47,13 $\pm 2,05$	92,52 $\pm 2,09$
60	41,80 $\pm 2,38$	85,03 $\pm 2,18$	43,69 $\pm 2,95$	86,92 $\pm 2,81$	46,31 $\pm 2,61$	94,46 $\pm 2,81$	48,16 $\pm 4,00$	92,31 $\pm 2,26$

3.1.3. Khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ chất diện hoạt Lutrol F127

Tiến hành bào chế hệ phân tán rắn của felodipin với chất mang PVP K30 theo tỷ lệ 1 : 3, Lutrol F127 được sử dụng như một chất diện hoạt theo phương pháp ở mục 2.2.1.

Thành phần công thức các mẫu hệ phân tán rắn được trình bày ở bảng 6. Kết quả độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn và tỷ lệ felodipin giải phóng tại các thời điểm được trình bày ở bảng 7, bảng 8.

Bảng 6. Thành phần công thức các mẫu hệ phân tán rắn chứa tỷ lệ Lutrol F127 thay đổi

Công thức	Tỷ lệ felodipin : PVP K30 : Lutrol F127
N7	1 : 3 : 0,5
N8	1 : 3 : 1
N9	1 : 3 : 1,5

Bảng 7. Độ tan của felodipin nguyên liệu và trong hệ phân tán rắn của mẫu N7, N8, N9

Mẫu thử	Độ tan ($\mu\text{g/ml}$)	Mức tăng độ tan so với nguyên liệu
Nguyên liệu	57,89	1,00
N7	386,04	6,67
N8	409,33	7,07
N9	419,15	7,24

Khi có mặt Lutrol F127 trong hệ phân tán rắn, độ tan của felodipin tăng đáng kể so với nguyên liệu. Ở tỷ lệ felodipin : Lutrol F127 là 1 : 0,5; 1 : 1; 1 : 1,5 độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn tăng lần lượt gấp 6,67; 7,07; 7,24 lần so với felodipin nguyên liệu. Như vậy, việc tăng tỷ lệ Lutrol F127 làm tăng độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn. Vì Lutrol F127 là một chất diện hoạt không ion hóa, làm tăng khả năng thấm ướt cho dược chất, tạo lớp áo thân nước bao quanh dược chất, hạn chế quá trình tái kết tinh dược chất trong dung dịch bão hòa nên cải thiện độ tan của felodipin trong hệ phân tán rắn.

Kết quả ở bảng 8 cho thấy, sau 30 phút, độ hòa tan felodipin trong các hệ phân tán rắn với các tỷ lệ Lutrol F127 khác nhau đều tăng so với hệ phân tán rắn không chứa Lutrol F127. Công thức N7 đến N9, tốc độ hòa tan dược chất từ hệ phân tán rắn diễn ra nhanh hơn so với hỗn hợp vật lý tương ứng. Vì đối với hỗn hợp vật lý, sự tương tác dược chất và chất mang chỉ thông qua quá

trình nghiền trộn thông thường không làm thay đổi cấu trúc tinh thể của felodipin. Sau 30 phút, công thức N8 cho độ hòa tan cao nhất với 98,09 %. Điều này có thể giải thích do sự thay đổi tỷ lệ trạng thái vô định hình và trạng thái kết tinh của felodipin trong hệ phân tán rắn khi thay đổi tỷ lệ Lutrol F127. Trong đó trạng thái kết tinh đòi hỏi năng lượng nhiều hơn trạng thái vô định hình trong quá trình hòa tan. Vì vậy, lựa chọn công thức hệ phân tán rắn N8 có tỷ lệ felodipin : PVP K30 : Lutrol F127 là 1 : 3 : 1 cho các nghiên cứu tiếp theo. Hệ phân tán rắn được bào chế theo công thức này được sử dụng để đánh giá nhiễu xạ tia X và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC).

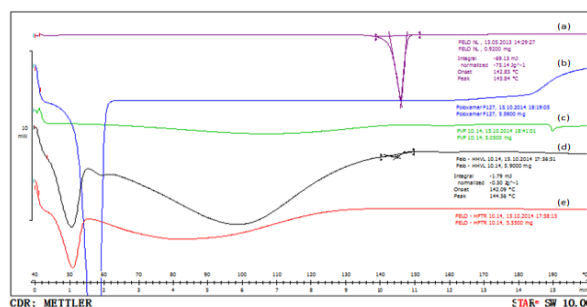
Bảng 8. Tỷ lệ felodipin hòa tan từ các mẫu N5, N7, N8, N9 (% $\pm$ SD, n = 6)

Thời gian (phút)	Công thức							
	N5		N7		N8		N9	
	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR	HHVL	HPTR
5	42,92 $\pm 1,92$	86,81 $\pm 2,33$	42,24 $\pm 2,42$	84,67 $\pm 2,07$	44,56 $\pm 2,79$	88,37 $\pm 2,75$	44,28 $\pm 2,49$	86,31 $\pm 2,31$
15	43,70 $\pm 1,96$	88,47 $\pm 2,15$	43,64 $\pm 2,64$	87,49 $\pm 2,62$	49,20 $\pm 2,54$	97,50 $\pm 2,27$	48,62 $\pm 2,71$	94,16 $\pm 3,98$
30	45,60 $\pm 1,92$	92,54 $\pm 1,72$	45,39 $\pm 2,68$	93,89 $\pm 2,35$	49,54 $\pm 2,43$	98,09 $\pm 2,34$	48,66 $\pm 2,93$	94,67 $\pm 2,10$
45	46,50 $\pm 2,90$	94,22 $\pm 2,67$	46,31 $\pm 2,75$	94,22 $\pm 2,49$	49,50 $\pm 2,47$	96,80 $\pm 2,47$	48,13 $\pm 2,87$	94,68 $\pm 2,02$
60	46,31 $\pm 2,61$	94,46 $\pm 2,81$	46,20 $\pm 2,23$	94,50 $\pm 2,53$	49,95 $\pm 2,41$	96,46 $\pm 2,25$	48,32 $\pm 3,10$	94,80 $\pm 2,10$

3.1.4. Phổ nhiễu xạ tia X

Tiến hành quét phổ nhiễu xạ tia X theo phương pháp ở mục 2.2.5. Kết quả cho thấy có sự biến mất các đỉnh nhiễu xạ nhọn và hẹp của felodipin trên cả phổ nhiễu xạ của hỗn hợp vật lý và hệ phân tán rắn; trong đó, đối với hệ phân tán rắn các đỉnh này gần như biến mất hoàn toàn, chỉ tồn tại các đỉnh được cho là của Lutrol F127. Như vậy, felodipin đã được phân tán trong hệ ở trạng thái vô định hình, dễ dàng hòa tan trong môi trường hòa tan hơn trạng thái tinh thể do không cần năng lượng để phá vỡ cấu trúc mạng tinh thể.

3.1.5. Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)



Hình 2. Kết quả phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của (a) felodipin, (b) Lutrol F127, (c) PVP K30, (d) hỗn hợp vật lý, (e) hệ phân tán rắn

Kết quả ở hình 2 cho thấy, xuất hiện một đỉnh peak của felodipin nguyên liệu (a) ở 145,84 °C, với enthalpy là 75,14 J/g. Hỗn hợp vật lý có peak ở 144,56 °C, như vậy quá trình nghiền trộn khi điều chế hỗn hợp vật lý không làm thay đổi cấu trúc tinh thể của felodipin. Hệ phân tán rắn không có peak ở 145,84 °C, điều này chứng tỏ sự tồn tại của trạng thái vô định hình của dược chất trong hệ phân tán rắn.

Như vậy, ở tỷ lệ felodipin : PVP K30 : Lutrol F127 1 : 3 : 1, chất mang có khả năng ức chế tốt quá trình kết tinh của dược chất và felodipin chuyển dạng từ tinh thể sang vô định hình.

3.2. Kết quả bào chế viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi chứa felodipin

3.2.1. Khảo sát lựa chọn tá dược siêu rã

Bào chế các mẫu viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi của felodipin chứa hệ phân tán rắn với thành phần đã lựa chọn ở trên. Khảo sát ảnh hưởng của các tá dược siêu rã gồm SC, SSG và L-HPC với tỷ lệ 3% trong viên, thành phần công thức viên được trình bày ở bảng 9.

Bảng 9. Thành phần công thức các mẫu viên chứa tá dược siêu rã khác nhau

Thành phần (mg)	Công thức		
	N10	N11	N12
Felodipin	2,5	2,5	2,5
PVP K30	7,5	7,5	7,5
Lutrol F127	2,5	2,5	2,5
SC (rã ngoài)	-	-	3,6
SSG (rã ngoài)	-	3,6	-
L - HPC (rã ngoài)	3,6	-	-
Avicel PH101	48,6	48,6	48,6
Lactose	51,7	51,7	51,7
Talc	2,4	2,4	2,4
Aerosil	1,2	1,2	1,2

Các mẫu viên sau khi bào chế được tiến hành thử độ hòa tan và xác định thời gian rã theo phương pháp ở mục 2.2.3 và 2.2.6. Kết quả thu được trình bày ở bảng 10.

Bảng 10. Tỷ lệ felodipin hòa tan và thời gian rã của các mẫu N10, N11, N12 ($TB \pm SD$, $n = 6$)

Thời gian	Công thức		
	N10	N11	N12
5 phút (%)	71,63 $\pm$ 2,10	76,26 $\pm$ 2,25	73,33 $\pm$ 2,87
15 phút (%)	75,37 $\pm$ 2,97	84,58 $\pm$ 2,96	78,44 $\pm$ 2,28
30 phút (%)	79,20 $\pm$ 3,29	85,09 $\pm$ 3,10	79,99 $\pm$ 2,03
45 phút (%)	80,52 $\pm$ 2,43	85,29 $\pm$ 3,07	82,01 $\pm$ 2,32
60 phút (%)	81,08 $\pm$ 2,04	87,08 $\pm$ 3,50	82,23 $\pm$ 2,82
Thời gian rã (s)	267,67 $\pm$ 4,43	193,33 $\pm$ 3,95	233,33 $\pm$ 4,27

Tốc độ hòa tan felodipin từ các mẫu viên sau 30 phút tăng dần theo thứ tự N10, N12, N11 với tỷ lệ lần lượt 79,20 %, 79,99 % và 85,09 %. Thời gian rã của viên giảm theo thứ tự N10 (L - HPC) > N12 (SC) > N11(SSG). Điều này có thể do L - HPC, SC và SSG rã theo cơ chế trương nở. Khi trương nở, các tá dược này tạo gel có độ nhớt nhất định, tùy thuộc vào hàm lượng của L - HPC, SC và SSG trong viên.

Lớp gel cản trở sự xâm nhập của nước vào bên trong viên nén. SSG có mức độ tạo gel và độ nhớt của gel thấp nhất nên được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

Khảo sát hàm lượng SSG từ 3%, 5%, 7%, 9% trong thành phần công thức thu được các mẫu viên như trong bảng 11. Xác định thời gian rã và tốc độ hòa tan được chất của các mẫu viên. Kết quả đánh giá độ hòa tan của các mẫu viên được trình bày ở bảng 12.

Bảng 11. Thành phần công thức các mẫu viên chứa tỷ lệ SSG khác nhau

Thành phần (mg)	Công thức			
	N11	N13	N14	N15
Felodipin	2,5	2,5	2,5	2,5
PVP K30	7,5	7,5	7,5	7,5
Lutrol F127	2,5	2,5	2,5	2,5
SSG (rã ngoài)	3,6	6,0	8,4	10,8
Avicel PH101	48,6	46,2	43,8	41,4
Lactose	51,7	51,7	51,7	51,7
Talc	2,4	2,4	2,4	2,4

Thành phần (mg)	Công thức			
	N11	N13	N14	N15
Aerosil	1,2	1,2	1,2	1,2

Bảng 12. Tỷ lệ felodipin hòa tan và thời gian rã của các mẫu viên chứa tỷ lệ SSG khác nhau ($TB \pm SD$, $n = 6$)

Thời gian	Công thức			
	N11	N13	N14	N15
5 phút (%)	76,26 $\pm$ 2,25	78,11 $\pm$ 2,48	82,20 $\pm$ 3,63	80,38 $\pm$ 2,08
15 phút (%)	84,58 $\pm$ 2,96	88,73 $\pm$ 2,45	92,68 $\pm$ 2,93	89,08 $\pm$ 2,26
30 phút (%)	85,09 $\pm$ 3,10	89,30 $\pm$ 1,13	92,88 $\pm$ 1,53	89,99 $\pm$ 2,40
45 phút (%)	85,29 $\pm$ 3,07	89,68 $\pm$ 3,92	91,99 $\pm$ 1,92	91,10 $\pm$ 2,16
60 phút (%)	87,08 $\pm$ 3,50	89,32 $\pm$ 3,96	91,61 $\pm$ 2,13	91,30 $\pm$ 2,35
Thời gian rã (s)	193,33 $\pm$ 3,95	79,67 $\pm$ 2,61	62,67 $\pm$ 2,44	87,33 $\pm$ 3,31

Khi tăng lượng SSG từ 3% đến 7% khối lượng viên, lượng felodipin hòa tan sau 30 phút cũng tăng từ 85,09 % đến 92,88 %, nếu tiếp tục tăng lượng SSG trong viên lên 9% thì tỷ lệ phần trăm felodipin hòa tan sau 30 phút lại có xu hướng giảm còn 89,99 %. Đồng thời khi tăng lượng SSG, thời gian rã của viên cũng giảm theo thứ tự N11 (193,33 s) > N13 (79,67 s) > N14 (62,67 s), nếu tăng lượng SSG trong viên lên 9% thì thời gian rã lại tăng N15 (87,33 s). Nguyên nhân khi sử dụng lượng lớn SSG, viên tạo ra có hệ thống vi mao quản ít hơn, độ xốp giảm đi nhiều, đồng thời tạo ra một hàng rào gel khi tiếp xúc với môi trường làm cản trở sự hút nước vào lòng viên, nên khả năng rã và hòa tan felodipin của viên không tăng lên mà còn có thể giảm đi. Vì vậy, công thức N14 được chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2.2. Khảo sát lựa chọn tá dược độn

Bào chế các mẫu viên chứa tỷ lệ khác nhau của tá dược độn lactose và manitol theo các công thức thể hiện trong bảng 13.

Đánh giá độ hòa tan của felodipin từ các mẫu viên theo phương pháp ở mục 2.2.3. Kết quả thu được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 13. Thành phần công thức của các mẫu viên N14, N16, N17

Thành phần (mg)	Công thức		
	N14	N16	N17
Felodipin	2,5	2,5	2,5
PVP K30	7,5	7,5	7,5
Lutrol F127	2,5	2,5	2,5
SSG (rã ngoài)	8,4	8,4	8,4
Avicel PH101	43,8	43,8	43,8
Lactose	51,7	-	28,7
Manitol	-	51,7	23,0
Talc	2,4	2,4	2,4
Aerosil	1,2	1,2	1,2

Bảng 14. Tỷ lệ felodipin hòa tan và thời gian rã từ các mẫu N14, N16, N17 ($TB \pm SD$, $n = 6$)

Thời gian	Công thức		
	N14	N16	N17
5 phút (%)	82,20 $\pm$ 3,63	80,17 $\pm$ 2,93	87,24 $\pm$ 2,27
15 phút (%)	92,68 $\pm$ 2,93	92,11 $\pm$ 3,09	92,15 $\pm$ 3,50
30 phút (%)	92,88 $\pm$ 1,53	92,52 $\pm$ 1,14	93,48 $\pm$ 2,41
45 phút (%)	91,99 $\pm$ 1,92	90,44 $\pm$ 2,10	92,28 $\pm$ 2,54
60 phút (%)	91,61 $\pm$ 2,13	89,87 $\pm$ 2,43	91,55 $\pm$ 2,93
Thời gian rã (s)	62,67 $\pm$ 2,44	81,00 $\pm$ 2,14	48,00 $\pm$ 2,08

Thời gian rã của viên nén tăng theo thứ tự sau $N17 < N14 < N16$. Độ hòa tan của 3 mẫu viên sau 30 phút khác nhau không đáng kể, tuy nhiên sau 5 phút, độ hòa tan của viên nén ở công thức N17 (87,24%) > N14 (82,20%) > N16 (80,17%). Do lactose và manitol dễ tan trong nước nhưng nếu sử dụng ở tỷ lệ vừa phải sẽ giúp cải thiện tốt độ rã của viên, nếu sử dụng ở tỷ lệ cao sẽ làm cho viên rã theo cơ chế mài mòn do đó kéo dài thời gian rã của viên. Hơn nữa, tốc độ hòa tan của lactose trong nước và khả năng hút nước vào viên nhanh hơn manitol. Vì vậy, công thức N17 được lựa chọn để bào chế viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi chứa felodipin.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã bào chế thành công viên nén rã nhanh đặt dưới lưỡi chứa hệ phân tán rắn của felodipin với tỷ lệ felodipin : PVP K30 : Lutrol F127 là 1: 3: 1, tá dược siêu rã SSG với tỷ lệ 7% khối lượng viên, lượng tá dược độn lactose sử dụng 28,7 mg và manitol 23,0 mg. Viên bào chế được hòa tan $93,48 \pm 2,41\%$ lượng felodipin trong viên sau 30 phút và rã hoàn toàn sau 48,0 giây. Các kết quả nghiên cứu này làm cơ sở để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo nhằm tối ưu hóa thành phần công thức viên và đánh giá sinh khả dụng của viên nén đặt dưới lưỡi chứa felodipin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, and J. He, "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data," *The Lancet*, vol. 365, no. 9455, pp. 217-223, 2005.
- [2] C. Dollery, *Therapeutic drugs*, 2nded, New York: Churchill Livingstone, 1999.
- [3] D. R. Abernethy, and J. B. Schwartz, "Calcium-Antagonist Drugs," *The New England Journal of Medicine*, vol. 341, pp. 1447-1457, 1999.
- [4] E. Blychert, B. Edgar, D. Elmfeldt, and T. Hedner, "A population pharmacokinetics of felodipine," *The British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 31, pp. 15-24, 1997.
- [5] A. C. Moffat, M. D. Osselton, and B. Widdop, *Clarke's Analysis of drugs*, vol. 2, 3rd ed, Pharmaceutical Press, 2002, pp. 1018-1019.
- [6] S. S. Pancholi et al., "An Overview on: Sublingual Route for Systemic Drug Delivery," *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, vol. 3, no. 2, pp. 913-923, 2012.
- [7] A. Sharma, "Solid dispersion: A promise technique to enhance solubility of poorly water soluble drug," *International Journal of Drug Delivery*, vol. 3, pp. 149-170, 2011.