

ẢNH HƯỞNG CỦA TÁ DƯỢC ĐẾN THỜI GIAN TIỀM TÀNG CỦA VIÊN NÉN DILTIAZEM GIẢI PHÓNG THEO NHỊP

Nguyễn Văn Bạch*; Võ Xuân Minh**; Phạm Thị Minh Huệ**

TÓM TẮT

Viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp được bào chế từ viên nhân giải phóng nhanh bao ngoài một lớp EC không tan trong nước. Nghiên cứu ảnh hưởng của khối lượng màng bao, tỷ lệ polymer tạo màng và loại tá dược siêu rã. Kết quả cho thấy: EC là polymer chính kiểm soát thời gian tiềm tàng tốt nhất, HPMC E15 là polymer phối hợp làm tăng độ dẻo của màng bao. Thời gian tiềm tàng của viên nén chứa tá dược siêu rã tăng theo thứ tự: NaCMC, SSG, L-HPC và PVPP.

* Từ khoá: Diltiazem; Giải phóng theo nhịp; Thời gian tiềm tàng.

THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON LAG TIME OF DILTIAZEM PULSATILE RELEASE TABLETS

SUMMARY

Diltiazem pulsatile release tablets consisting of a fast swelling core with a water-insoluble ethylcellulose were developed. Effects of coating level, proportion of coating polymer, the type of the disintegrant on the release profiles were investigated. Results showed that ethylcellulose was the best candidate polymer for controlling the lag time of pulsatile release tablets, HPMC E15 were added as plasticizers to provide better release profile. The lag time of tablets containing different disintegrants increased in the following order: NaCMC, SSG, L-HPC, PVPP.

* Key words: Diltiazem; Pulsatile release; Lag time.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, kiểm soát thời gian giải phóng thuốc đã được quan tâm nhằm nâng cao hiệu quả điều trị [3]. Hệ giải phóng thuốc theo nhịp rất phù hợp để điều trị những bệnh có tính chất tuân theo nhịp sinh học như: cao huyết áp, tim mạch, hen, viêm khớp dạng thấp, ... [1, 2, 4]. Thuốc giải phóng từ hệ điều trị phải phù hợp với thời điểm xuất hiện bệnh trong ngày, thường

là lúc sáng sớm hoặc nửa đêm. Các nghiên cứu gần đây chủ yếu tập trung vào nghiên cứu các dạng viên nén giải phóng theo nhịp hoặc giải phóng tại đại tràng nhằm giảm kích ứng dạ dày hoặc tránh cho dược chất bị acid dạ dày phân huỷ. Mặt khác, viên nén giải phóng theo nhịp phải giải phóng nhanh và hoàn toàn dược chất sau một thời gian tiềm tàng. EC là một polymer không tan trong nước được chọn làm polymer tạo màng điều khiển giải phóng dược chất.

* Học viện Quân y

** Trường Đại học Dược Hà Nội

Phản biện khoa học: PGS. Phan Trọng Khoa

1. Nguyên liệu và thiết bị nghiên cứu.

* Nguyên liệu:

- Diltiazem hydrochlorid (BP 2005).
- Tá dược: lactose, low-hydroxypropyl cellulose (L-HPC), croscarmellose (NaCMC), sodium starch glycolate (SSG), crospovidone (PVPP), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC E15) (USP 24); ethyl cellulose (EC) (BP 2000).

* Thiết bị nghiên cứu:

- Máy dập viên tâm sai Krosh (Đức).
- Máy đo độ cứng ERWEKA (Đức).
- Nồi bao truyền thống ERWEKA (Đức).
- Máy đo độ hoà tan SR8 plus (Mỹ).
- Máy quang phổ UV-VIS Cintra 40 (Australia).

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Bào chế viên nhân theo phương pháp tạo hạt ướt: viên nhân gồm 60 mg diltiazem, tá dược siêu rã (TDSR) và lactose (190 mg) trộn thành bột kép. Thêm cồn PVP 10% vào để nhào thành bột. Xát hạt qua rây 1 mm, sấy 50⁰C/40 phút và sửa hạt qua rây 0,8 mm. Sấy hạt 50⁰C đến độ ẩm ≤ 5%. Hạt khô trộn 1% tá dược trơn và dập viên 250 mg, đường kính 9 mm.

- Bào chế viên nén giải phóng theo nhịp bằng phương pháp bao màng kiểm soát giải phóng bằng nồi bao truyền thống.

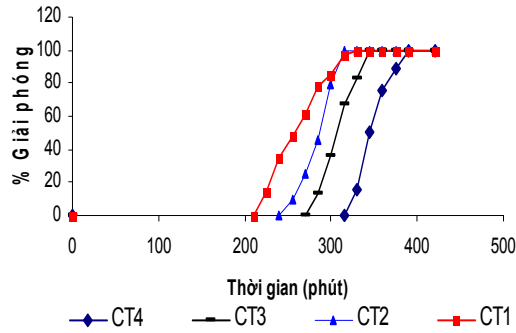
- Đánh giá tốc độ giải phóng dược chất theo USP 30 [5].
- Thời gian tiềm tàng (TGTT) là thời điểm trước khi viên giải phóng > 10% dược chất.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ**BÀN LUẬN****1. Ảnh hưởng công thức viên nhân đến thời gian tiềm tàng.**

Cố định khối lượng màng bao cho viên nhân (20 mg/viên) và cố định các thành phần khác trong màng bao (4% EC, 1% HPMC, 5% DEP, 1% TiO₂, 1% MgStr).

* Ảnh hưởng của loại tá dược siêu rã đến thời gian tiềm tàng:

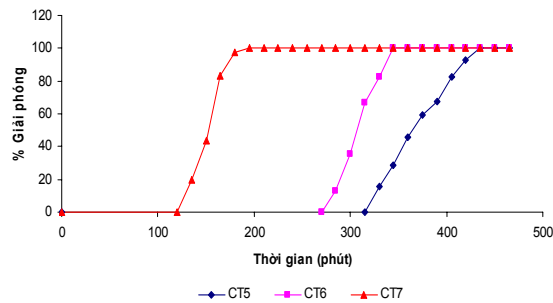
Dập viên nhân diltiazem có khối lượng 250 mg, độ cứng 8 kP, cố định tỷ lệ TDSR là 40% và thay đổi loại TDSR: NaCMC (CT1), SSG (CT2), L-HPC (CT3) và PVPP (CT4). Kết quả về độ hoà tan được trình bày ở hình 1. Kết quả cho thấy: các TDSR có khả năng trương nở khác nhau và TGTT phụ thuộc vào loại TDSR trong đó: CT4 cho TGTT dài nhất (315 phút), sau đó đến CT3 (270 phút), CT2 (240 phút) và CT1 (210 phút). Như vậy, khả năng trương nở của các TDSR xếp theo thứ tự tăng dần là: PVPP, L-HPC, SSG và NaCMC.



Hình 1: Tỷ lệ % diltiazem giải phóng khi thay đổi loại TDSR.

*** Ảnh hưởng của tỷ lệ TDSR:**

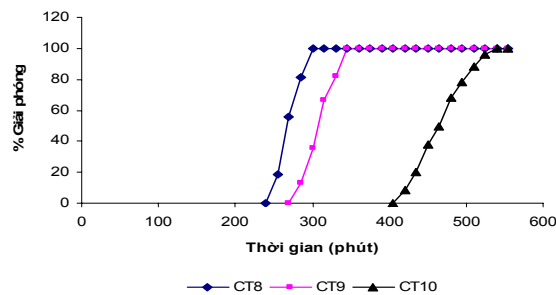
Cố định loại TDSR là L-HPC, thay đổi tỷ lệ TDSR trong viên: 20% (CT5), 40% (CT6), 60% (CT7). Kết quả đo độ hoà tan được trình bày ở hình 2. Khi tăng tỷ lệ TDSR trong viên thời gian tiềm tàng giảm dần và thời gian giải phóng dược chất sau pha tiềm tàng tăng. CT5 có thời gian giải phóng sau pha tiềm tàng là 120 phút, CT7 là 45 phút.



Hình 2: Tỷ lệ % diltiazem giải phóng khi thay đổi tỷ lệ TDSR.

*** Ảnh hưởng của lực nén:**

Không cố định loại TDSR trong viên (40% L-HPC), mà chỉ thay đổi lực gây vỡ viên: $4 \pm 0,5$ kP (CT8), $8 \pm 0,5$ kP (CT9) và $10 \pm 0,5$ kP (CT10). Kết quả đo độ hoà tan cho thấy: khi lực nén ở mức cao (CT10), TGTT tăng lên rõ rệt (420 phút) và thời gian giải phóng sau pha tiềm tàng cũng kéo dài hơn (90 phút). Viên có độ cứng cao, nên khả năng hút nước vào nhân kém, do đó kéo dài thời gian trương nở của TDSR.



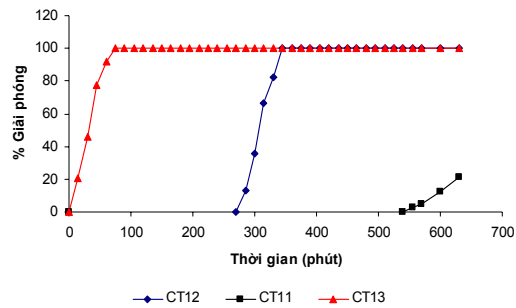
Hình 3: Tỷ lệ % diltiazem giải phóng khi thay đổi lực gây vỡ viên.

2. Ảnh hưởng của công thức màng bao đến thời gian tiềm tàng.

Cổ định thành phần viên nhân: 60 mg diltiazem, 100 mg L-HPC, 90 mg lactose, lực nén $8 \pm 0,5$ kP, chỉ thay đổi khối lượng cũng như là thành phần của màng bao.

** Ảnh hưởng của loại polymer tạo màng:*

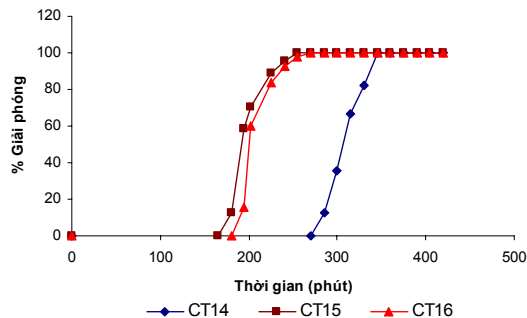
Không làm thay đổi khối lượng màng bao (20 mg/viên) và các thành phần khác trong màng bao mà chỉ thay đổi loại polymer tạo màng là: CA (CT11), EC (CT12), và Eudragit L100 (CT13). Các màng bao polymer này bị vỡ do hút nước và trương nở của viên nhân. Kết quả cho thấy: CA quá cứng, không phù hợp với viên giải phóng theo nhịp, còn Eudragit L100 không cho TGTT, chỉ có EC (CT12) có khả năng kiểm soát tốt TGTT (*hình 4*).



Hình 4: Tỷ lệ % diltiazem giải phóng khi thay đổi loại polymer.

** Ảnh hưởng của polymer phối hợp:*

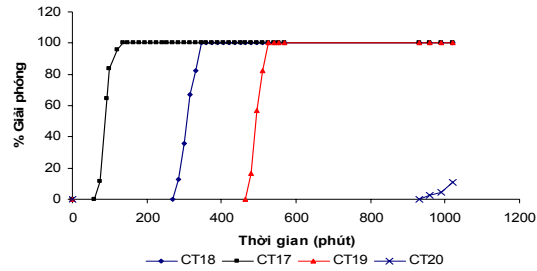
Cổ định polymer tạo màng EC (4%), chỉ thay đổi loại polymer phối hợp là HPMC E15 (CT14), không có polymer (CT15), PVP K30 (CT16) đều với tỷ lệ 1%. Kết quả cho thấy HPMC cho TGTT dài nhất (270 phút), dược chất giải phóng nhanh và hoàn toàn sau pha tiềm tàng. Đối với công thức không có polymer phối hợp (CT15) và PVP (CT16), màng bao có độ bền cơ học không cao, dễ bị nứt vỡ do nước thấm nhanh vào viên nên cho TGTT ngắn hơn (*hình 5*).



Hình 5: Tỷ lệ diltiazem giải phóng khi thay đổi polymer phối hợp.

** Ảnh hưởng của khối lượng màng bao:*

Không thay đổi thành phần màng bao: 4% EC, 1% HPMC, chỉ thay đổi khối lượng màng bao 1 viên lần lượt là: 10 mg/viên (CT17), 20 mg/viên (CT18), 30 mg/viên (CT19) và 40 mg/viên (CT19). Kết quả cho thấy: khi tăng độ dày của màng bao, thì TGTT của viên tăng do màng bao tăng độ bền cơ học và giảm tính thấm. Tuy nhiên, ở mức 40 mg/viên (CT19), sau 930 phút viên vẫn chưa nứt (*hình 6*).



Hình 6: Tỷ lệ (%) diltiazem giải phóng khi thay đổi khối lượng màng bao.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi thấy viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp có viên nhân chứa tá dược siêu rã và bao bằng EC đã duy trì được TGTT và giải phóng dược chất nhanh chóng sau pha tiềm tàng. EC là polymer chính để duy trì TGTT, HPMC là polymer phối hợp và TGTT của viên chứa các TDSR tăng theo thứ tự: NaCMC, SSG, L-HPC, PVPP. Viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp cho TGTT từ 1 - 8 giờ theo cơ chế trương nở gây nứt vỡ màng bao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G.W. Creasy, M.E. Jaffe. Endocrine/reproductive pulsatile delivery systems. Adv Drug Deliv Rev. 1991, 6, pp.51-56.
2. R. Langer. New methods of drug delivery. Science. 1990. 249, pp.1527-1533.
3. R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai. Pulsatile drug delivery system using hydrogels. Adv Drug Deliv Rev. 1993, 11, pp.85-108.
4. S.P. Vyas, A. Sood, P. Venugopalan, N. Mysore. Circadian rhythm and drug delivery design, Pharmazie. 1997, 52, pp.815-820.
5. USP 30. Monograph: Diltiazem hydrochloride extended-release capsules. 2007, p.1953.