

TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC MÀNG BAO PELLET VERAPAMIL HYDROCLORID GIẢI PHÓNG KÉO DÀI

Trương Đức Mạnh¹, Võ Xuân Minh², Phan Thị Hòa¹, Nguyễn Văn Bạch¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tối ưu hóa được công thức màng bao pellet verapamil hydroclorid (VER.HCl) giải phóng kéo dài (GPKD) bằng phần mềm tin học Modde 8.0 và INForm 3.1. **Vật liệu và phương pháp:** Bào chế bằng cách bao màng kiểm soát giải phóng lên pellet nhân; định lượng VER.HCl bằng phương pháp quang phổ UV; thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức bào chế pellet VER.HCl GPKD bằng phần mềm Modde 8.0 và INForm 3.1. **Kết quả:** Tỷ lệ % được chất giải phóng của công thức tối ưu tại các thời điểm 1, 2, 4 và 8 giờ đạt yêu cầu của USP 41 và tương đương với số liệu dự đoán của phần mềm INForm 3.1. **Kết luận:** Công thức màng bao tối ưu của pellet VER.HCl GPKD (quy mô 20g pellet nhân/mẻ) gồm các thành phần EC N20 (3,34g), HPMC E6 (0,09 g), HPMC E15 (0,54 g), TEC (0,27 g), Talc (1,34 g), nước cất (5 ml) và EtOH 96% (50 ml).

* Từ khóa: Pellet giải phóng kéo dài; Verapamil hydroclorid; VER.HCl.

Optimizing the Membrane Formula of Verapamil Hydrochloride Sustained-Release Pellets

Summary

Objectives: To optimize the coating formulation of verapamil hydrochloride (VER.HCl) sustained-release pellet by using Modde 8.0 and INForm 3.1 software. **Materials and methods:** Prepared by sustained-release coating on core pellets. Quantification of VER.HCl by UV spectroscopy; Experimental design and optimization of VER.HCl GPKD pellet formulation using Modde 8.0 and INForm 3.1 software. **Results:** The percentage of drug release of the optimal formulation at the time of 1, 2, 4, and 8 hours responded to the requirements of USP 41 and was equivalent to the predicted data of INForm 3.1 software. **Conclusion:** The optimal coating formulation of pellet VER.HCl GPKD (for 20g of core pellets) includes the following ingredients: EC N20 (3.34 g), HPMC E6 (0.09 g), HPMC E15 (0.54 g), TEC (0.27 g), talc (1.34 g), distilled water (5 mL) and 96% EtOH (50 mL).

* *Keywords:* Sustained-release pellets; Verapamil hydrochloride; VER.HCl.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Verapamil hydroclorid là một thuốc chẹn kênh calci, được dùng để điều trị đau thắt ngực, tăng huyết áp và rối loạn

nhịp tim. Dược chất có thời gian bán thải ngắn (2,8 - 7,4 giờ) khiến bệnh nhân phải uống thuốc nhiều lần trong ngày. Do đó, việc bào chế VER.HCl dưới dạng GPKD rất có ý nghĩa trong điều trị [1, 2].

¹Học viện Quân y

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Người phản hồi: Trương Đức Mạnh (manhxn150@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/8/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 16/8/2021

Các nghiên cứu trước đây đã bào chế thành công pellet nhân VER.HCl và đã khảo sát được ảnh hưởng của thành phần màng bao đến độ hòa tan của pellet VER.HCl GPKD, tuy nhiên vẫn chưa tìm được công thức tối ưu có độ hòa tan đạt yêu cầu của USP 41 [3, 4]. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi: *Ứng dụng các phương pháp thiết kế thí nghiệm và phân tích thống kê bằng các phần mềm Modde 8.0 và INForm 3.1 để tối ưu hóa công thức bào chế màng bao pellet VER.HCl GPKD có độ hòa tan đạt yêu cầu của USP 41 [5, 6].*

NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên vật liệu và thiết bị

* *Nguyên liệu và hóa chất:* VER.HCl chuẩn (QT242010914, hàm lượng 100,52%); pellet VER.HCl nhân; EC N20, HPMC E6, HPMC E15, Talc (Trung Quốc), TEC (Ấn Độ): Tiêu chuẩn USP 38; ethanol 96%, nước cất (Việt Nam): Tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam (ĐDVN) V.

* *Thiết bị và dụng cụ:* Máy bao tâng sôi Mini-Glatt (Đức), tủ sấy Memmert ULM-2001 (Đức), máy thử độ hòa tan Copley DIS 8000 (Anh), máy đo quang phổ UV-Vis Labomed UVD-2960 (Mỹ), cân phân tích Mettler Toledo độ chính xác 0,1 mg (Thụy Sĩ), máy đo thể tích biểu kiến của hạt và bột ERWEKA SVM (Đức), máy đo tốc độ chảy của hạt và bột ERWEKA GWF (Đức), phần mềm Modde 8.0 và INForm 3.1, các dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn thí nghiệm bào chế và phân tích.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp nghiên cứu bào chế:*

Bao màng kiểm soát giải phóng lên pellet nhân với thành phần màng bao gồm có:

EC N20 (polyme kiểm soát giải phóng), HPMC E6 và E15 (polyme tạo kênh khuếch tán), TEC (chất hóa dẻo), Talc (chất chống dính), ethanol 96% và nước (dung môi). Quá trình bao kiểm soát giải phóng được tiến hành như sau:

- Pha chế hỗn dịch bao: Ngâm và hòa tan hoàn toàn EC trong khoảng 2/3 lượng ethanol 96%; ngâm và hòa tan HPMC vào nước, sau đó phối hợp vào dung dịch EC trong ethanol 96%. Thêm chất hóa dẻo TEC vào dung dịch trên, khuấy đều đồng nhất. Nghiền bột Talc, rây qua rây 125 μm , thêm ethanol 96% vào nghiền kỹ, kéo dần vào cốc chứa dịch bao. Khuấy trên máy khuấy khoảng 30 phút. Lọc qua rây 125 μm thu được hỗn dịch bao đồng nhất, thêm ethanol 96% vừa đủ thể tích. Hỗn dịch được khuấy liên tục bằng máy khuấy từ trong suốt quá trình bao.

- Quá trình bao: Chuẩn bị dịch bao. Cho khoảng 20g pellet nhân vào thiết bị bao, sấy khoảng 15 phút cho pellet nóng lên trước khi phun dịch bao. Phun dịch bao. Sau khi phun hết dịch bao cho máy hoạt động tiếp 15 phút.

- Thông số của quá trình bao:

- + Áp suất phun dịch: 1,2 bar.
- + Tốc độ phun dịch: 0,85 ml/phút.
- + Nhiệt độ khí vào: $55 \pm 5^\circ\text{C}$.
- + Nhiệt độ khí ra: $42 \pm 1^\circ\text{C}$.
- + Đường kính súng phun: 1,2 mm.
- + Tốc độ thổi khí nóng: 18 $\text{m}^3/\text{giờ}$.

- Pellet thu được sấy ở 60°C trong 6 giờ và để qua đêm để ổn định màng, sau đó đem rây để lấy pellet có đường kính từ 0,8 - 1,5 mm.

* *Thiết kế thí nghiệm:* Sử dụng phần mềm Modde 8.0

* *Tối ưu hóa công thức:* Bằng phần mềm INForm 3.1. Dựa trên kết quả thực nghiệm thu được, phần mềm INForm 3.1 được sử dụng để thiết lập mô hình nhân quả giữa các biến độc lập và các biến phụ thuộc. Sau đó, tiến hành tối ưu hóa, bào chế công thức tối ưu và kiểm nghiệm, đánh giá công thức tối ưu theo các tiêu chuẩn đã đặt ra.

2. Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng

* *Khối lượng riêng biểu kiến:* Xác định trên máy đo thể tích biểu kiến của hạt và bột ERWEKA SVM theo phương pháp gõ đến thể tích không đổi. Khối lượng pellet sử dụng cho mỗi lần đo là 50 g với dung tích ống đong là 50 ml. Công thức tính như sau: $D = m/v$

Trong đó:

- D: Khối lượng riêng biểu kiến.
- m: Khối lượng pellet (gam).
- v: Thể tích biểu kiến của pellet (ml).

* *Xác định độ trơn chảy:* Được thực hiện trên máy đo tốc độ chảy ERWEKA GWF với đường kính lỗ phễu 12 mm. Tốc độ trơn chảy được tính theo công thức: $v = tg\alpha$

Trong đó:

- v: tốc độ chảy (g/giây).
- α : góc giữa đường thẳng biểu diễn sự phụ thuộc của khối lượng hạt chảy theo thời gian và trục hoành (trục thời gian).

* *Mất khối lượng do làm khô:* Được xác định trên cân xác định độ ẩm nhanh Sartorius MA 30. Cân khoảng 5g pellet, nghiền mịn, đặt vào đĩa cân, đặt nhiệt độ 105°C, theo dõi và đọc kết quả.

* *Phương pháp định lượng:*

- Mẫu thử: Cân khoảng 2g pellet, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột mịn tương ứng với khoảng 50 mg VER.HCl, cho vào cốc có mỏ 50 ml, thêm khoảng 30 ml đệm phosphat pH 7,5. Lắc siêu âm trong 60 phút. Chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm đệm phosphat pH 7,5 tới vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, loại bỏ khoảng 10 ml dịch lọc đầu, được dung dịch A. Hút chính xác 0,5 ml dung dịch A cho vào bình định mức 10 ml, thêm đệm phosphat pH 7,5 tới vạch, lắc đều, dung dịch thu được đem đo quang ở bước sóng $\lambda_{max} = 278 \text{ nm}$.

- Mẫu chuẩn: Tiến hành tương tự với mẫu thử để được dung dịch có nồng độ 50 $\mu\text{g/ml}$.

- Hàm lượng dược chất trong pellet được tính theo công thức:

$$\% \text{ VER.HCl/pellet} = \frac{At.mc}{Ac.mt} \times 100 (\%)$$

Trong đó:

- At: Mật độ quang của dung dịch thử.
- Ac: Mật độ quang của dung dịch chuẩn.
- mc: Khối lượng VER.HCl chuẩn cân để định lượng (mg).
- mt: Khối lượng pellet cân để định lượng (mg).

* *Độ hòa tan:* Theo chuyên luận "Verapamil Hydrochloride Extended-Release Tablets, Test 5" USP 41 với các điều kiện cụ thể sau:

- Thiết bị: Cánh khuấy.
- Tốc độ khuấy: 50 ± 2 vòng/phút.
- Nhiệt độ: $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

- Thời gian lấy mẫu: 1, 2, 4 và 8 giờ.
- Mẫu thử: Lượng pellet tương đương với 120 mg VER.HCl.

- Xây dựng đường chuẩn: Pha dung dịch VER.HCl trong dung dịch đệm phosphat pH 7,5 có các nồng độ: 30, 40, 50, 60, và 70 µg/ml. Đo mật độ quang tại bước sóng 278 nm. Đường chuẩn VER.HCl thu được có phương trình hồi quy $y = 0,0111x - 0,0834$. Tính lượng dược chất giải phóng (DCGP) căn cứ vào đường chuẩn của VER.HCl trong môi trường đệm phosphat pH 7,5 [7].

* So sánh đồ thị giải phóng dược chất: Sử dụng chỉ số f_2 được tính theo công thức:

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

Trong đó:

- n: Số điểm lấy mẫu.

Bảng 1: Biến độc lập và các mức thay đổi.

Biến độc lập	Ký hiệu	Mức dưới (-1)	Mức cơ bản (0)	Mức trên (+1)	Khoảng biến thiên
EC N20 (g)	X1	2,5	3,0	3,5	0,5
Tổng HPMC (%)	X2	15,0	17,5	20,0	2,5
TEC (%)	X3	4,0	6,0	8,0	0,2

Các công thức được thiết kế nhằm lựa chọn thành phần màng bao tối ưu để bào chế pellet VER.HCl GPKD. Vì vậy, lựa chọn biến phụ thuộc là tỷ lệ % DCGP từ pellet VER.HCl GPKD với các tiêu chuẩn được mô tả trong bảng 2.

Bảng 2: Yêu cầu của biến phụ thuộc.

Biến phụ thuộc	Ký hiệu	Yêu cầu (%)
Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng sau 1 giờ	Y1	2 - 12
Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng sau 2 giờ	Y2	10 - 25
Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng sau 4 giờ	Y4	25 - 50
Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng sau 8 giờ	Y8	> 80

Các thí nghiệm được bố trí theo mô hình thiết kế D-optimal với sự trợ giúp của phần mềm Modde 8.0. Các công thức màng bao được thiết kế thí nghiệm và bố trí như bảng 3.

- R_t : Tỷ lệ dược chất hòa tan tại thời điểm t của mẫu đối chiếu.

- T_t : Tỷ lệ dược chất hòa tan tại thời điểm t của mẫu nghiên cứu.

Theo quy định của FDA và EMEA, nếu f_2 từ: 50 - 100, có thể kết luận hai đồ thị giải phóng tương đương nhau. Trong thực nghiệm, f_2 được tính bằng phần mềm Microsoft Excel 2003.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Thiết kế thí nghiệm

- Lựa chọn biến độc lập: Lựa chọn 3 yếu tố quan trọng của màng bao ảnh hưởng đến độ hòa tan, đó là: Khối lượng EC; tỷ lệ tổng HPMC và TEC (so với khối lượng EC) làm biến độc lập với các mức thay đổi (bảng 1).

Bảng 3: Các công thức màng bao thực nghiệm.

Công thức	EC N20 (g)	HPMC (%)	TEC (%)
N1	2,5	15	4
N2	3,5	15	4
N3	2,5	20	4
N4	3,5	20	4
N5	2,5	15	8
N6	3,5	15	8
N7	2,5	20	8
N8	3,5	20	8
N9	3	17,5	6
N10	3	17,5	6
N11	3	17,5	6

Ngoài ra, cố định thành phần màng bao: tỷ lệ HPMC E6/HPMC E15 (1/6), Talc (% kl/kl EC) 40%, nước cất 5 ml và EtOH 96% 50 ml đều với tỷ lệ không đổi ở tất cả các công thức.

2. Tiến hành thực nghiệm

Bao mỗi mẻ 20g pellet nhân. Để pellet ổn định 1 - 2 ngày. Những công thức màng bao có tỷ lệ EC và HPMC cao thì hỗn dịch có độ nhớt cao. Vì vậy, cần giảm tốc độ phun dịch, tăng tốc độ và thời gian thổi gió nóng để tránh gây dính pellet và dịch bao phân tán đều. Sau đó, tiến hành đánh giá một số tiêu chuẩn chất lượng, kết quả được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4: Độ hòa tan và hàm lượng VER.HCl trong pellet VER.HCl GPKD (n = 6, $\bar{X} \pm SD$).

Công thức	Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng theo thời gian (giờ)				Hàm lượng (%)
	1	2	4	8	
N1	23,41 ± 1,05	38,32 ± 1,25	57,69 ± 2,31	89,48 ± 3,48	98,97 ± 3,64
N2	4,72 ± 0,23	8,32 ± 0,16	21,16 ± 0,91	40,18 ± 1,57	99,85 ± 3,34
N3	32,36 ± 1,39	61,37 ± 2,15	78,59 ± 3,80	95,13 ± 3,93	96,56 ± 2,44
N4	8,58 ± 0,42	22,34 ± 1,09	44,96 ± 2,19	76,41 ± 3,73	101,12 ± 3,19
N5	24,62 ± 1,10	43,08 ± 1,93	61,12 ± 2,35	92,66 ± 4,59	102,81 ± 4,94
N6	5,15 ± 0,20	11,71 ± 0,54	24,95 ± 0,44	43,31 ± 2,01	96,83 ± 3,42
N7	56,19 ± 2,47	65,19 ± 2,87	83,14 ± 3,66	99,23 ± 3,56	95,25 ± 3,07
N8	9,47 ± 0,41	25,74 ± 1,24	46,51 ± 2,27	84,52 ± 3,86	99,95 ± 4,44
N9	10,42 ± 0,38	30,58 ± 1,39	50,14 ± 1,75	86,96 ± 3,99	103,03 ± 2,79
N10	11,01 ± 0,16	31,14 ± 1,59	51,09 ± 1,27	87,16 ± 3,54	101,79 ± 4,01
N11	11,55 ± 0,52	31,63 ± 0,67	51,33 ± 1,86	87,84 ± 3,56	102,21 ± 4,59
USP 41 (%)	2 - 12	10 - 25	25 - 50	> 80	

Kết quả cho thấy: Các công thức đạt hàm lượng từ 95,25% - 103,03% nằm trong giới hạn cho phép đối với phép thử định lượng. Tất cả 11 công thức nghiên cứu đều có khả năng kéo dài quá trình giải phóng VER.HCl so với pellet không bao màng. Tuy nhiên, tỷ lệ % DCGP tại các thời điểm của các công thức khác nhau do màng bao có các thành phần khác nhau. Để phân tích ảnh hưởng của thành phần màng bao tới tỷ lệ % DCGP tại các thời điểm của pellet VER.HCl GPKD, sử dụng phần mềm thông minh Inform 3.1.

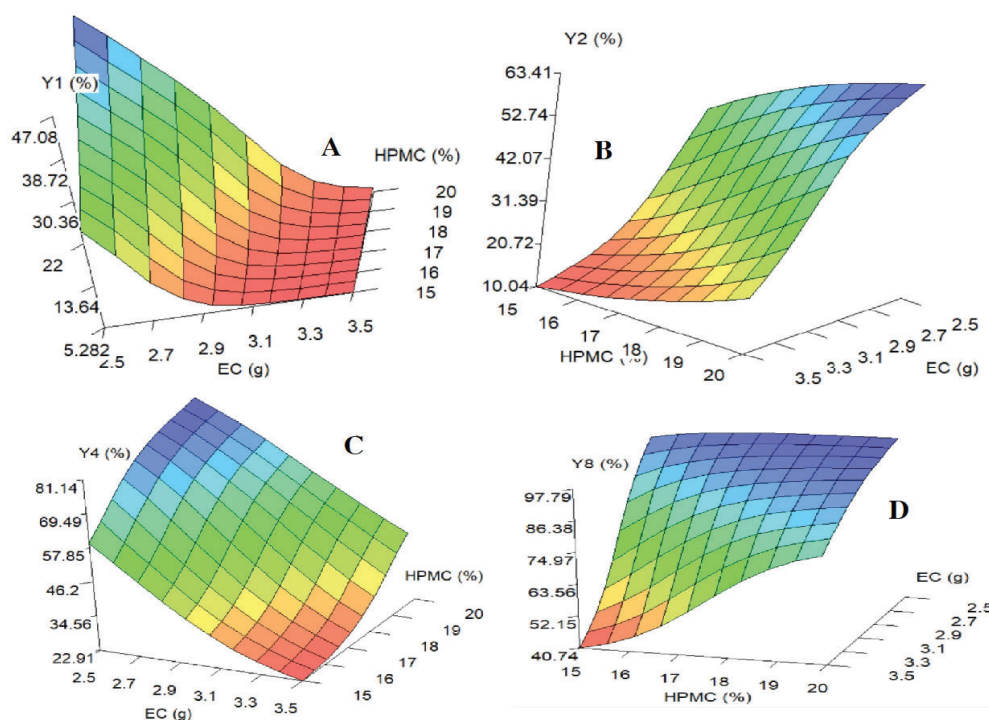
Các số liệu ở bảng 4 được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của thành phần màng bao tới khả năng giải phóng VER.HCl

từ pellet VER.HCl GPKD và tối ưu hóa công thức màng bao.

3. Đánh giá ảnh hưởng của các thành phần màng bao đến độ hòa tan

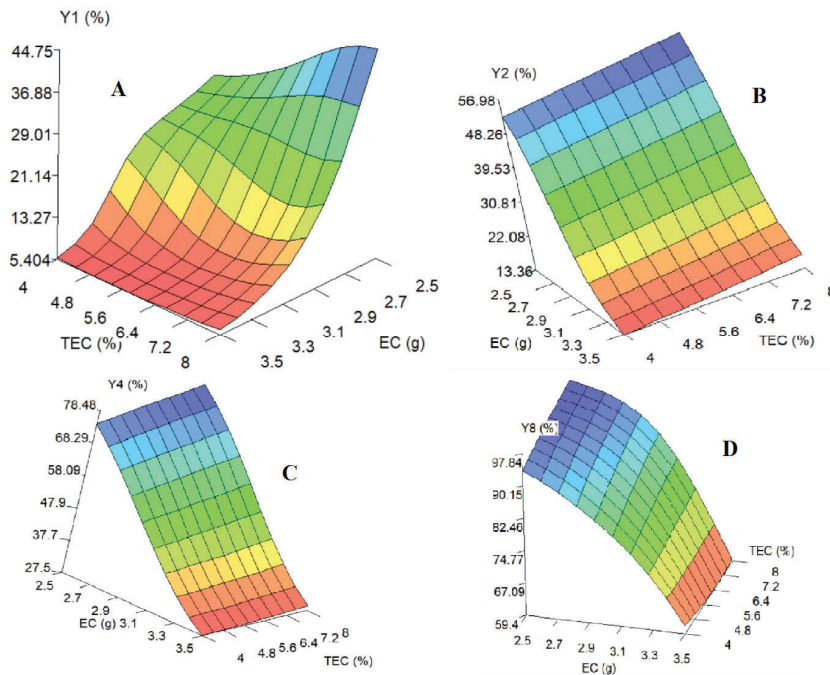
Phân tích kết quả qua phần mềm INForm 3.1 với yêu cầu đặt ra là: Hệ số tương quan R^2 thử và R^2 luyện đạt từ 80 - 100. Kết quả luyện của chương trình cho: R^2 thử = 93,38 và R^2 luyện = 96,53. Do đó, mô hình có sự tương quan giữa các biến độc lập và các biến phụ thuộc.

Tiến hành đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố tỷ lệ EC, HPMC và TEC lên tỷ lệ % DCGP tại các thời điểm từ công thức thực nghiệm qua phép phân tích mặt đáp. Kết quả được thể hiện ở các hình 1 và 2.



Hình 1: Ảnh hưởng của khối lượng EC và tỷ lệ HPMC đến Y1 (A), Y2 (B), Y4 (C) và Y8 (D)

(TEC = 6%).



Hình 2: Ảnh hưởng của khối lượng EC và tỷ lệ TEC đến Y1 (A), Y2 (B), Y4 (C) và Y8 (D) (HPMC = 17,5%).

Kết quả mặt đáp của hình 1 và 2 cho thấy:

- Ảnh hưởng của EC: Khối lượng EC là yếu tố cơ bản quyết định đến độ hòa tan của pellet VER.HCl GPKD. Khi tăng lượng EC từ 2,5g lên 3,5g thì tỷ lệ % DC giải phóng sau 1 giờ (Y1), 2 giờ (Y2), 4 giờ (Y4) và 8 giờ (Y8) đều giảm, là do khi tăng khối lượng EC sẽ làm độ dày màng tăng. EC là polyme không tan trong nước nhưng thấm nước nên sẽ kéo dài thời gian nước thấm qua màng vào pellet nhân, dẫn đến kéo dài thời gian hòa tan các thành phần của pellet nhân và làm chậm tốc độ DCGP. Tuy nhiên, ảnh hưởng của EC đến tỷ lệ % DCGP chỉ thực sự rõ rệt khi khối lượng EC ở mức cao từ 3,1 - 3,5g. Cụ thể: Công thức N1 và N2 có cùng lượng chất hóa dẻo TEC = 4%; HPMC = 15%. Trong đó, công thức N1 có lượng EC là

2,5g, công thức N2 có lượng EC là 3,5g. Kết quả cho thấy công thức N1 có tỷ lệ % DCGP sau 8 giờ là 89,48%, trong khi công thức N2 sau 8 giờ chỉ giải phóng được 40,18%.

- Ảnh hưởng của HPMC: HPMC là polyme thân nước, có khả năng hòa tan trong nước, tạo thành nhiều kênh khuếch tán cho nước thấm qua màng. Vì thế khi HPMC tăng, sẽ làm nước thấm nhanh vào pellet nhân nên sẽ làm tăng tỷ lệ % DCGP. Xu hướng này thể hiện rõ khi EC ở mức thấp. Với EC ở mức cao, khi tăng HPMC, tỷ lệ % DCGP tăng không đáng kể. Nguyên nhân có thể do HPMC là polyme thân nước tạo kênh khuếch tán giúp điều khiển quá trình DCGP nhưng khi EC ở mức cao, bề dày lớp khuếch tán tăng nên vai trò của HPMC không thể hiện rõ ràng.

Cụ thể: N6 và N8 có cùng một lượng EC = 3,5g, TEC = 8%, chỉ khác là N6 có HPMC = 15%, N8 có HPMC = 20%. Kết quả N8 cho tỷ lệ % DCGP cao hơn so với N6.

- Ảnh hưởng của TEC: Khi tăng lượng TEC, tỷ lệ % DCGP có xu hướng tăng. Với EC ở mức thấp (từ 2,5 - 3,0 g), tăng lượng TEC sẽ dẫn đến tỷ lệ % DCGP tăng nhiều, với EC ở mức cao (từ 3,0 - 3,5g) việc tăng TEC khiến tỷ lệ % DCGP tăng nhưng không nhiều. Nguyên nhân là do TEC có bản chất thân nước, khi lượng EC nhỏ bề dày màng bao mỏng, lượng TEC bám trên bề mặt màng bao tăng sẽ làm tăng nhiều khả năng thấm nước dẫn đến tăng tỷ lệ % DCGP. Nhưng khi lượng EC cao, bề dày màng bao lớn, lúc này tốc độ giải phóng phụ thuộc chủ yếu vào EC mà ít phụ thuộc vào TEC. Tuy nhiên, do sử dụng lượng TEC ít nên ảnh hưởng cũng chưa rõ rệt. Cụ thể: N3 có TEC là 4%; N7 có TEC là 8%. Các thành phần khác EC = 2,5g, HPMC = 20%. Kết quả N7 giải phóng nhanh hơn so với N3.

Qua phân tích mặt đáp trên cho thấy, yếu tố ảnh hưởng lớn nhất tới tỷ lệ % DCGP là khối lượng EC, sau đó đến tỷ lệ HPMC và cuối cùng là tỷ lệ TEC.

4. Tối ưu hóa công thức màng bao

Từ các số liệu thực nghiệm và mục tiêu của đề tài, đặt ra yêu cầu tối ưu cho các biến phụ thuộc và các kết quả đưa ra bởi phần mềm INForm 3.1 được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5: Kết quả và giá trị dự đoán của phần mềm INForm 3.1.

Kết quả tối ưu	Giá trị dự đoán
X1 (EC) = 3,34g	Y1 = 9,72%
X2 (HPMC) = 18,98%	Y2 = 21,69%
X3 (TEC) = 8%	Y4 = 46,21%
	Y8 = 85,00%

Công thức tối ưu cho màng bao (tính cho 20 g pellet VER.HCl nhân) sẽ là:

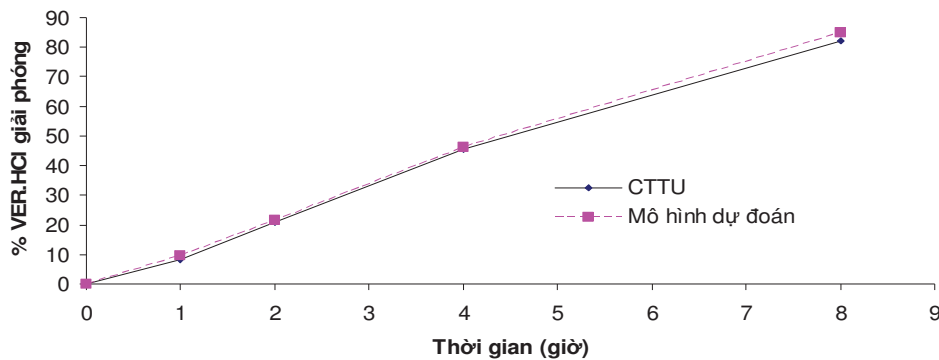
EC N20: 3,34g
 HPMC E6: 0,09g
 HPMC E15: 0,54g
 TEC: 0,27g
 Talc: 1,34g
 Nước cất: 5 ml
 EtOH 96%: 50 ml

5. Kết quả đánh giá một số tiêu chuẩn công thức tối ưu của pellet VER.HCl giải phóng kéo dài

Tiến hành bao 20g pellet theo công thức tối ưu, đánh giá một số tiêu chuẩn của công thức tối ưu pellet VER.HCl GPKD, kết quả thể hiện ở bảng 6 và hình 3.

Bảng 6: Một số đặc tính của pellet VER.HCl GPKD (n = 5; $\bar{X} \pm SD$).

Đặc tính	Kết quả
Hình thức	Pellet hình cầu, bề mặt nhẵn, mịn, kích thước 0,8 - 1,2 mm
Khối lượng riêng biểu kiến (g/ml)	0,75 ± 0,05
Tốc độ chảy (g/s)	0,81 ± 0,09
Hàm ẩm (%)	2,70 ± 0,10
Hàm lượng VER.HCl trong pellet (%)	35,67 ± 1,16
Tỷ lệ % VER.HCl giải phóng (n = 6; $\bar{X} \pm SD$)	
1 giờ	8,25 ± 0,22
2 giờ	20,77 ± 0,95
4 giờ	45,58 ± 1,30
8 giờ	82,25 ± 3,01



Hình 3: Đồ thị % VER.HCl giải phóng theo thời gian của công thức tối ưu.

Kết quả thử hòa tan từ công thức tối ưu cho thấy tỷ lệ % VER.HCl giải phóng tại các thời điểm gần với mô hình tính toán của phần mềm INForm 3.1 cho giá trị $f_2 = 85,67$. Động học giải phóng VER.HCl từ pellet VER.HCl GPKD tuân theo mô hình Weibull với $AIC = 4,163$. Do đó, đây là công thức tối ưu được lựa chọn để tiếp tục bào chế viên nang VER.HCl 120 mg GPKD.

KẾT LUẬN

- Đã tối ưu hóa thành phần màng bao pellet VER.HCl GPKD bằng các phần mềm Modde 8.0 và INForm 3.1 (quy mô 20g pellet nhân/mẻ) gồm: EC N20 (3,34g), HPMC E6 (0,09g), HPMC E15 (0,54g), TEC (0,27g), Talc (1,34g), nước cất (5 ml) và EtOH 96% (50 ml).

- Pellet thu được có tỷ lệ (%) VER.HCl giải phóng như dự đoán của phần mềm INForm 3.1 với $f_2 = 85,67$ và đạt các yêu cầu về độ hòa tan theo USP 41.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược thư Quốc gia Việt Nam. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2009:979-981.
2. Bộ Y tế. Dược lý học. NXB Giáo dục Việt Nam, Hà Nội 2009:72-74.
3. Trương Đức Mạnh, Võ Xuân Minh, Phan Thị Hòa, Nguyễn Văn Bạch, Đinh Đình Chính. Nghiên cứu bào chế pellet verapamil hydrochlorid nhân để tăng hiệu quả điều trị tăng huyết áp. Tạp chí Y học Việt Nam 2021, 502 (1):25-30.
4. Truong Duc Manh, Vo Xuan Minh, Phan Thi Hoa, Nguyen Van Bach, Dinh Dinh Chinh, Research on film coating formulation of sustained release pellets of verapamil hydrochloride. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2021; số 4:134 -145.
5. Anathong A.N. Pharmaceutical experimental design and interpretation. Second edition 2006; 78-133.
6. Rowe R.C., Roberts R.J. Intelligent software for product formulation. Taylor and Francis 1998; 102-186.
7. USP 41- NF 36 CD. Monograph: Verapamil hydrochloride extended-release tablets 2018.