

# NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN PHÓNG THÍCH KÉO DÀI CHỨA DILTIAZEM HYDROCHLORID 90 mg

Võ Thuỳ Ngân\*, Nguyễn Thiện Hải\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Điều chế viên nén phóng thích kéo dài chứa hoạt chất tan trong nước là diltiazem hydroclorid có độ giải phóng hoạt chất đạt USP XXX.

**Phương pháp:** Sử dụng các polyme cho viên nén phóng thích kéo dài như Kollidon SR, HPMC, Eudragit RS PO 100, Precirol ATO 5, kết hợp với phương pháp bào chế dập trực tiếp điều chế viên nén phóng thích kéo dài có cấu trúc matrix và đánh giá độ giải phóng hoạt chất theo tiêu chuẩn USP XXX.

**Kết quả:** Viên nén phóng thích kéo dài chứa diltiazem hydroclorid với thành phần tá dược tạo khung matrix là hỗn hợp HPMC và tá dược polyme X (một dẫn chất của cellulose có khả năng trương nở tạo gel nhanh) cho động học phóng thích hoạt chất bậc 0 và độ giải phóng hoạt chất đạt tiêu chuẩn USP XXX.

**Kết luận:** Các kết quả từ thực nghiệm cho thấy có thể điều chế viên nén phóng thích kéo dài chứa diltiazem hydroclorid, một dạng bào chế mới dùng điều trị cao huyết áp và đau thắt ngực hiện nay.

**Từ khóa:** diltiazem hydroclorid, viên nén phóng thích kéo dài

## ABSTRACT

### FORMULATION OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE SUSTAINED-RELEASE TABLETS

Võ Thuỳ Ngân, Nguyễn Thiện Hải \* Y Học TP. Hồ Chí Minh \* Vol. 14 -Supplement of No 1-2010: 123–128

**Objectives.** The aim of the present study was to prepare sustained-release tablet of diltiazem hydrochloride, a soluble drug, in which the drug release complied with the specification of USP XXX.

**Methods.** Direct compress process was used to formulate to develop the sustained-release tablet formulations with Kollidon SR, HPMC, Eudragit RS PO 100, Precirol ATO 5. Drug release was tested according to USP XXX.

**Results.** Drug released from the formulation using the mixture of HPMC and X (a cellulose derivative which is capable fast swelling) was best fitted to zero-order kinetic and complied with the specification of USP XXX.

**Conclusions.** The present results provided evidence that diltiazem hydrochloride sustained-release tablet can be prepared and be used for effective treatment of hypertension and angina pectoris.

**Key words:** diltiazem hydrochloride, sustained-release tablet

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Diltiazem, thuốc ức chế dòng calci, được ứng dụng khá rộng rãi trong việc điều trị bệnh cao huyết áp và đau thắt ngực hiện nay. Tuy nhiên nhược điểm của thuốc này là sinh khả dụng thấp (40%), thời gian bán thải dao động 2-11 giờ. Việc điều trị bệnh tăng huyết áp được kết hợp nhiều liệu pháp như thay đổi lối sống, tăng vận động thể lực, giảm cân, điều trị bằng thuốc. Trong quá

trình trị liệu bằng thuốc, vì bệnh thường là mãn tính cần điều trị lâu dài, liên tục, dùng thuốc nhiều lần trong ngày nên việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân là một vấn đề lớn tuy nhiên có thể cải thiện bằng cách giảm số lần dùng thuốc trong ngày với các dạng chế phẩm mới thuận tiện khi sử dụng như thuốc phóng thích kéo dài (PTKD), nhằm giảm độc tính của thuốc do khắc phục được tình trạng dao động nồng độ trong

\* Bộ môn Công Nghiệp Dược – Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp.HCM

Địa chỉ liên hệ: TS. Nguyễn Thiện Hải

ĐT: 0905352679

Email: thienhai2002@yahoo.com

huyết tương, tăng hiệu quả trị liệu. Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về viên PTKD chứa diltiazem, nhưng đến thời điểm hiện nay ở Việt Nam chưa có chế phẩm viên PTKD chứa hoạt chất diltiazem nào được sản xuất trong nước. Nhằm đáp ứng yêu cầu điều trị cũng như góp phần phát triển ngành công nghiệp dược của Việt Nam trong việc nghiên cứu các dạng bào chế mới, chúng tôi thực hiện đề tài: Nghiên cứu bào chế viên nén phóng thích kéo dài chứa diltiazem hydroclorid 90 mg.

## MỤC TIÊU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Mục tiêu

Điều chế viên nén phóng thích kéo dài chứa hoạt chất tan trong nước là diltiazem hydroclorid có độ giải phóng hoạt chất đạt USP XXX.

### Đối tượng

#### Nguyên vật liệu.

Diltiazem hydroclorid (tiêu chuẩn BP 2005 - Nicholas Piramal India), Eudragit RS PO 100 (Rohm Pharma - German), HPMC 100000 (Dow Chemical Co - USA), Precirol ATO 5 (Gattefosse s.a. France), Kollidon SR (tiêu chuẩn USP29, BASF - Germany ), Avicel PH 102 (tiêu chuẩn USP 29 – Taiwan) và các hóa chất cần thiết khác.

#### Trang thiết bị.

Máy dập viên (Sunita Impex TMD-GSTD - India), máy đo độ hoà tan (Pharmatest PTW S3C - German), máy quang phổ UV-Vis (SHIMADZU UV 1061 - Japan) và các thiết bị cần thiết khác

### Phương pháp nghiên cứu

#### Đánh giá độ giải phóng hoạt chất (GPHC) của chế phẩm đối chiếu theo USP XXX

**Thử nghiệm độ GPHC (5).** Thử nghiệm độ GPHC được thực hiện theo chuyên luận viên diltiazem PTKD (USP XXX – Test 1). Viên thử trong 900 ml nước cất; dùng cánh khuấy, tốc độ 100 vòng/phút. Mẫu thu được đem định

lượng bằng quang phổ UV ở bước sóng 237 nm.

Tiêu chuẩn về độ GPHC được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1.** Tiêu chuẩn đánh giá tốc độ phóng thích diltiazem hydroclorid theo USP XXX – Test 1

| Thời gian (giờ) | (%) hoạt chất phóng thích |
|-----------------|---------------------------|
| 3               | 10 - 25                   |
| 9               | 45 - 85                   |
| 12              | > 70                      |

#### Nghiên cứu công thức và phương pháp bào chế viên PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg

Công thức tổng quát cho viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg được trình bày trong bảng 2.

**Bảng 2.** Công thức tổng quát viên PTKD diltiazem hydroclorid 90 mg

| Thành phần                 | Công thức (mg/viên) |
|----------------------------|---------------------|
| Diltiazem hydroclorid      | 90                  |
| Polyme PTKD <sup>(*)</sup> | Khảo sát            |
| Avicel PH102/ Lactose D C  | Vừa đủ              |
| PVP                        | Vừa đủ              |
| Aerosil                    | Vừa đủ              |
| Magie stearate             | Vừa đủ              |

(\*) : Polyme PTKD: HPMC, eudragit RS PO 100, ...

**Quy trình điều chế viên PTKD diltiazem hydroclorid 90 mg.** Trước tiên Diltiazem hydroclorid được trộn với tá dược polyme PTKD (tạo khung matrix) và tá dược độn (tá dược dính PVP thêm vào nếu cần thiết), sau đó trộn tá dược trơn bóng rồi dập viên và đánh giá độ GPHC theo USP XXX.

**Xử lý thống kê.** Các mẫu thực hiện ít nhất ba lần, kết quả trình bày dưới dạng trung bình.

### KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### Đánh giá độ giải phóng hoạt chất (GPHC) của chế phẩm đối chiếu

Kết quả thử nghiệm độ GPHC của viên đối chiếu theo USP XXX được trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 3.** Độ GPHC của viên đối chiếu theo USP XXX.

| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích (n = 6) |               | USP XXX        |
|-----------------|---------------------------------|---------------|----------------|
|                 | Viên nang B(1)                  | Viên nén A(2) |                |
| 0               | 0,00                            | 0,00          |                |
| 1               | 21,75                           | 15,27         |                |
| <b>3</b>        | <b>28,92</b>                    | <b>46,45</b>  | <b>10-25</b>   |
| 6               | 49,92                           | 81,65         |                |
| <b>9</b>        | <b>70,32</b>                    | <b>98,45</b>  | <b>45-85</b>   |
| <b>12</b>       | <b>87,29</b>                    | <b>101,39</b> | <b>&gt; 70</b> |

(<sup>1</sup>) Viên nang B (Herbesser 100ng – PT Tanabe Indonesia)

(<sup>2</sup>) Viên nén A (Bi-Tildiem 90mg – Sanofi France)

Trong thử nghiệm này, ngoài thời điểm qui định trong USP XXX (3, 9 và 12 giờ), các thời điểm khác được khảo sát thêm nhằm đánh giá động học phóng thích.

Viên nang B là viên chứa pellet PTKD hoạt chất khuếch tán qua màng bao của pellet trong khi viên nén A là viên PTKD hoạt chất khuếch tán qua màng bao phim.

Kết quả từ Bảng 3. cho thấy độ GPHC của cả hai viên đối chiếu không đạt tiêu chuẩn qui định USP XXX. Do đó việc nghiên cứu tiến hành theo tiêu chuẩn USP XXX.

### Nghiên cứu công thức và phương pháp bào chế viên PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg

Với định hướng nghiên cứu viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg có độ GPHC đạt theo USP XXX, nhóm tác giả chọn PTKD được ưu tiên chọn khảo sát là Kollidon SR, HPMC, Precirol ATO 5, Eudragit RS PO 100 (1, 2, 3, 4). Diltiazem hydroclorid dễ tan trong nước, để điều chỉnh tốc độ phóng thích có thể sử dụng riêng lẻ các loại polyme thân dầu hay phối hợp thêm các polyme thân nước có khả năng tạo gel, tạo màng, tăng độ nhớt làm giảm tốc độ tan của dược chất hoặc các khung xốp tan dần theo thời gian.

#### Điều chế viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg với polyme Kollidon SR.

Kollidon SR chứa 80% polyvinyl acetate và 19% povidon 0,8% sodium lauryl sulfate và 0,2% colloidal silica. Polyvinyl acetate không tan trong nước, povidone hòa tan trong nước tạo

thành các lỗ nhỏ cho hoạt chất khuếch tán ra. Kollidon SR chứa nhóm không ion hóa nên trợ với hoạt chất. Khả năng PTKD không bị ảnh hưởng bởi ion hoặc muối nên phù hợp cho sản xuất viên nén PTKD, đặc biệt với viên PTKD phụ thuộc pH môi trường tiêu hoá. Thông thường trong công thức viên PTKD kollidon SR có thể sử dụng từ 20-50%. Thành phần công thức 1, 2, 3 và độ GPHC được trình bày trong **Bảng 4** và **Bảng 5**.

**Bảng 4.** Thành phần các công thức nghiên cứu với polyme Kollidon SR

| Thành phần         | Khối lượng cho một viên (mg) |            |            |
|--------------------|------------------------------|------------|------------|
|                    | CT 1                         | CT 2       | CT 3       |
| Diltiazem HCl      | 90                           | 90         | 90         |
| <b>Kollidon SR</b> | <b>90</b>                    | <b>120</b> | <b>150</b> |
| Avicel PH 102      | 115                          | 85         | 55         |
| Aerosil            | 2,5                          | 2,5        | 2,5        |
| Mg stearat         | 2,5                          | 2,5        | 2,5        |
| Tổng cộng          | 300                          | 300        | 300        |

Dập viên lô 600 viên, chày tròn 9 mm, độ cứng: 40 – 60 N.

**Bảng 5.** Độ GPHC của các công thức nghiên cứu với Kollidon SR theo USP XXX

| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích (n = 3) |              |              | USP XXX        |
|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|----------------|
|                 | CT 1                            | CT 2         | CT 3         |                |
| 0               | 0,00                            | 0,00         | 0,00         |                |
| 1               | 29,57                           | 25,63        | 21,12        |                |
| <b>3</b>        | <b>51,42</b>                    | <b>41,23</b> | <b>33,77</b> | <b>10-25</b>   |
| 6               | 68,12                           | 56,80        | 47,43        |                |
| <b>9</b>        | <b>79,38</b>                    | <b>67,92</b> | <b>58,58</b> | <b>45-85</b>   |
| <b>12</b>       | -                               | -            | -            | <b>&gt; 70</b> |

Kết quả từ Bảng 5 cho thấy trong môi trường nước độ GPHC CT1, CT 2 và CT 3 đều có % GPHC vượt quá tiêu chuẩn của USP 30 ở giờ thứ 3 (lần lượt là 51,42%, 41,23% và 33,77% so với mức tối đa là 25%). Trong khi, CT3 đã sử dụng tỷ lệ Kollidon SR ở mức tối đa đến 50 % thành phần công thức, nhưng vẫn không làm giảm được % GPHC của viên. Việc tăng thêm % Kollidon SR có thể giúp giảm % GPHC giờ thứ 3 nhưng kéo theo sẽ giảm % GPHC ở giờ thứ 9 (58,58% trong CT3). Việc sử dụng Kollidon SR có

lẽ không phù hợp cho nghiên cứu công thức viên.

**Điều chế viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90mg với polyme HPMC (100.000).**

HPMC tan chậm trong nước lạnh tạo thành dung dịch keo nhớt, dùng để tạo khung matrix cho viên PTKD. Tỷ lệ phối hợp thường từ 20% - 80%. Nếu tỷ lệ phối hợp < 20% so với khối lượng viên, khung matrix rã rất nhanh. Thành phần công thức 4, 5, 6 và độ GPHC được trình bày trong **Bảng 6** và **Bảng 7**

**Bảng 6.** Thành phần các công thức nghiên cứu với polyme HPMC (100000)

| Thành phần          | Khối lượng cho một viên (mg) |            |            |
|---------------------|------------------------------|------------|------------|
|                     | CT 4                         | CT5        | CT6        |
| Diltiazem HCl       | 90                           | 90         | 90         |
| <b>HPMC (10000)</b> | <b>132</b>                   | <b>150</b> | <b>162</b> |
| Starch 1500         | 69                           |            |            |
| Avicel PH 102       |                              | 51         | 39         |
| Aerosil             | 4,5                          | 4,5        | 4,5        |
| Mg stearat          | 4,5                          | 4,5        | 4,5        |
| Tổng cộng           | 300                          | 300        | 300        |

Dập viên lô 600 viên, chày tròn 9 mm, độ cứng: 40 – 60 N.

**Bảng 7.** Độ GPHC của các công thức nghiên cứu với HPMC (100000) theo USP XXX

| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích (n = 3) |              |              | USP XXX        |
|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|----------------|
|                 | CT 4                            | CT 5         | CT 6         |                |
| 0               | 0,00                            | 0,00         | 0,00         |                |
| 1               | 26,74                           | 23,16        | 21,66        |                |
| <b>3</b>        | <b>37,68</b>                    | <b>40,97</b> | <b>41,27</b> | <b>10-25</b>   |
| 6               | 56,00                           | 62,12        | 60,30        |                |
| <b>9</b>        | <b>69,93</b>                    | <b>76,83</b> | <b>73,80</b> | <b>45-85</b>   |
| <b>12</b>       | <b>85,38</b>                    | <b>88,21</b> | <b>83,41</b> | <b>&gt; 70</b> |

Kết quả từ Bảng 7 cho thấy trong môi trường nước, % GPHC của cả 3 công thức 4, 5 và 6 đều vượt xa quy định của USP XXX ở giờ thứ 3, nhưng đạt quy định ở giờ thứ 9 và giờ thứ 12. Có thể việc sử dụng riêng lẻ HPMC cho viên nghiên cứu là không thích hợp. Nhưng từ các kết quả này cho thấy HPMC kiểm soát diltiazem giải phóng ở các giờ sau ngoại trừ giờ đầu. Vì vậy việc phối hợp thêm tá dược thân dầu hoặc

có khả năng tạo gel nhanh, giảm tính thấm nhằm làm giảm tốc độ GPHC ở giờ đầu là rất cần thiết. Các tá dược được chúng tôi chọn để phối hợp với HPMC trong công thức là precirol ATO 5, eudragit RS PO 100, tá dược X (một dẫn chất của cellulose có tính trương nở nhanh, tạo lớp gel giúp ngăn cản quá trình GPHC). Các công thức nghiên cứu phối hợp polymer và độ GPHC được trình bày trong Bảng 8 và Bảng 9. Sự điều chỉnh tá dược độn, tron bóng, thêm tá dược dính giúp quá trình dập viên dễ dàng hơn.

**Bảng 8.** Thành phần các công thức nghiên cứu với polyme HPMC phối hợp precirol, eudragit, X

| Thành phần            | Khối lượng cho một viên (mg) |            |            |
|-----------------------|------------------------------|------------|------------|
|                       | CT 7                         | CT8        | CT9        |
| Diltiazem HCl         | 90                           | 90         | 90         |
| <b>HPMC (10000)</b>   | <b>125</b>                   | <b>125</b> | <b>125</b> |
| Avicel PH 102         | 40                           | 40         |            |
| <b>Precirol ATO 5</b> | <b>36</b>                    |            |            |
| <b>Eudragit RS PO</b> |                              | <b>36</b>  |            |
| <b>X</b>              |                              |            | <b>65</b>  |
| <b>PVP K30</b>        |                              |            | 10         |
| Aerosil               | 4,5                          | 4,5        | 5          |
| Mg stearat            | 4,5                          | 4,5        | 5          |
| Tổng cộng             | 300                          | 300        | 300        |

**Bảng 9.** Độ GPHC của các công thức nghiên cứu với polyme HPMC phối hợp precirol, eudragit, X theo USP XXX

| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích (n = 3) |              |              | USP XXX        |
|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|----------------|
|                 | CT 7                            | CT 8         | CT 9         |                |
| 0               | 0,00                            | 0,00         | 0,00         |                |
| 1               | 24,03                           | 21,76        | 10,00        |                |
| <b>3</b>        | <b>42,32</b>                    | <b>42,86</b> | <b>16,58</b> | <b>10-25</b>   |
| 6               | 66,52                           | 63,95        | 35,95        |                |
| <b>9</b>        | <b>82,43</b>                    | <b>78,69</b> | <b>51,49</b> | <b>45-85</b>   |
| <b>12</b>       | <b>93,65</b>                    | <b>89,78</b> | <b>63,47</b> | <b>&gt; 70</b> |

Kết quả từ Bảng 9 cho thấy, % GPHC CT 7, CT 8 giờ thứ 3 vẫn vượt xa so với tiêu chuẩn USP XXX, nhưng đạt ở giờ thứ 9 và giờ thứ 12. CT 9 thì ngược lại đạt ở giờ thứ 3 và giờ thứ 9 nhưng không đạt ở giờ thứ 12. Điều đó cho thấy, tá dược X có lẽ giữ vai trò kiểm soát tốc độ GPHC trong giai đoạn đầu, và HPMC là

trong giai đoạn sau. Vì vậy, thay đổi tỷ lệ thích hợp giữa HPMC và X để tìm ra công thức có độ GPHC tốt nhất. Song song với việc thay đổi tỷ lệ giữa HPMC và X chúng tôi sẽ kết hợp với việc giảm khối lượng viên xuống 250 mg do viên hơi dày về mặt cảm quan cũng như nhận

thấy tỷ lệ các tá dược trong công thức khá cao là không cần thiết. Các công thức phối hợp điều chỉnh tỷ lệ giữa HPMC và X cũng như kết quả GPHC được trình bày trong Bảng 10 và Bảng 11.

**Bảng 10.** Thành phần các công thức nghiên cứu với sự phối hợp điều chỉnh tỷ lệ giữa HPMC và X

| Thành phần    | Khối lượng cho một viên (mg) |            |            |            |            |            |            |
|---------------|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               | CT 10                        | CT 11      | CT 12      | CT13       | CT14       | CT15       | CT 16      |
| Diltiazem HCl | 90                           | 90         | 90         | 90         | 90         | 90         | 90         |
| <b>HPMC</b>   | <b>100</b>                   | <b>70</b>  | <b>40</b>  | <b>80</b>  | <b>70</b>  | <b>60</b>  | <b>50</b>  |
| <b>X</b>      | <b>40</b>                    | <b>70</b>  | <b>100</b> | <b>60</b>  | <b>70</b>  | <b>80</b>  | <b>90</b>  |
| PVP K30       | 10                           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10         | 10         |
| Aerosil       | 5                            | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Mg stearat    | 5                            | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          | 5          |
| Tổng cộng     | <b>250</b>                   | <b>250</b> | <b>250</b> | <b>250</b> | <b>250</b> | <b>250</b> | <b>250</b> |

**Bảng 11.** Độ GPHC của các công thức với sự phối hợp điều chỉnh tỷ lệ giữa HPMC và X theo USP XXX.

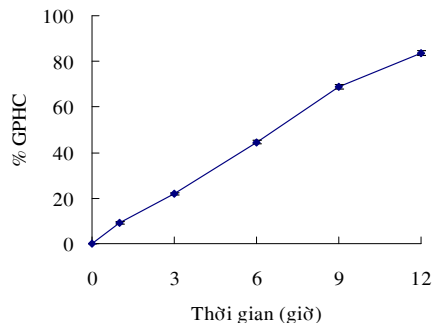
| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích (n = 3) |              |              |              |              |              |              | USP XXX        |
|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
|                 | CT 10                           | CT 11        | CT 12        | CT13         | CT14         | CT15         | CT 16        |                |
| 0               | 0,00                            | 0,00         | 0,00         | 0,00         | 0,00         | 0,00         | 0,00         |                |
| 1               | 11,70                           | 10,31        | 10,04        | 10,62        | 9,52         | 8,69         | 9,00         |                |
| <b>3</b>        | <b>21,97</b>                    | <b>22,15</b> | <b>30,49</b> | <b>21,97</b> | <b>21,56</b> | <b>21,52</b> | <b>22,91</b> | <b>10 - 25</b> |
| 6               | 33,65                           | 42,08        | 58,62        | 37,06        | 40,22        | 44,17        | 50,04        |                |
| <b>9</b>        | <b>52,00</b>                    | <b>60,33</b> | <b>86,55</b> | <b>59,86</b> | <b>60,27</b> | <b>69,01</b> | <b>75,63</b> | <b>45 - 85</b> |
| <b>12</b>       | <b>69,89</b>                    | <b>78,09</b> | <b>95,58</b> | <b>73,37</b> | <b>77,26</b> | <b>84,55</b> | <b>87,44</b> | <b>&gt; 70</b> |

Kết quả từ Bảng 11 cho thấy trong môi trường nước, GPHC của CT 11 đạt quy định USP XXX trong cả 3 thời điểm. Trong khi đó CT 10 không đạt ở giờ thứ 12, và CT 12 không đạt qui định ở giờ thứ 3. Tuy nhiên GPHC của CT 11 ở giờ thứ 12 vẫn gần giới hạn qui định nên chúng tôi tiếp tục thay đổi tỷ lệ giữa HPMC và X sao cho đạt tiêu chuẩn USP XXX và % GPHC cải thiện ở giờ thứ 12. Các CT 13, 14, 15 và 16 được cải tiến khảo sát. Kết quả khảo sát tỷ lệ phối hợp giữa HPMC và X cho thấy khi HPMC nằm trong khoảng [20 - 32%] tương ứng với tỷ lệ X từ [36 - 24%] thì % GPHC của diltiazem hydroclorid đều nằm trong giới hạn cho phép theo tiêu chuẩn USP XXX (CT 13 - 16). Trong đó, CT 15 có độ GPHC giờ thứ 3 (21,52%), giờ thứ 9 (69,01%), giờ thứ 12 (84,55%) tốt nhất được tiến hành nâng cấp cỡ lô 4000 - 5000 viên để đánh giá. Kết quả GPHC của viên PTKD chứa diltiazem

hydroclorid 90 mg từ lô nâng cấp được trình bày trong Bảng 12 và Hình 1.

**Bảng 12.** Độ GPHC của CT 15 và lô nâng cấp 5000 viên theo USP XXX.

| Thời gian (giờ) | % hoạt chất phóng thích |                     | USP XXX        |
|-----------------|-------------------------|---------------------|----------------|
|                 | CT 15 (n = 3)           | Lô Nâng cấp (n = 6) |                |
| 0               | 0,00                    | <b>0,00</b>         |                |
| 1               | 8,69                    | <b>9,25</b>         |                |
| <b>3</b>        | <b>21,52</b>            | <b>21,92</b>        | <b>10 - 25</b> |
| 6               | 44,17                   | <b>44,59</b>        |                |
| <b>9</b>        | <b>69,01</b>            | <b>68,94</b>        | <b>45 - 85</b> |
| <b>12</b>       | <b>84,55</b>            | <b>83,74</b>        | <b>&gt; 70</b> |



**Hình 1.** Đồ thị GPHC theo thời gian của viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg

Kết quả từ Bảng 12 cho thấy không có sự khác biệt giữa lô nhỏ và lô nâng cấp. Viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg có động học phóng thích đạt bậc 0 ( Hình 1.)

## KẾT LUẬN

Viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg được bào chế thành công với tá dược PTKD tạo khung matrix là hỗn hợp HPMC 100000 và tá dược X bằng phương pháp dập trực tiếp. Chế phẩm nghiên cứu có độ GPHC đạt yêu cầu chuyên luận USP XXX và động học phóng thích đạt bậc 0, một điều kiện lý tưởng cho nghiên cứu viên PTKD. Kết quả này cho thấy có thể bào chế viên nén PTKD chứa diltiazem hydroclorid 90 mg, một dạng bào chế mới, dùng để phòng và điều trị hiệu quả các bệnh cao huyết áp và đau thắt ngực

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Thị Thanh Ngọc (2007), Nghiên cứu kỹ thuật và quy trình bào chế viên nén phóng thích kéo dài metformin 500 mg, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ dược học, Đại học Y Dược TP. HCM.
2. Carla Sanchez-Lafuente, M., Teresa Faucci, Mercedes Fernandez-Arevalo, Josefa Alvarez-Fuentes, Antonio M. Rabasco, Paola Mura (2002), Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers, Int. J. Pharm., 234, 213-221.
3. Nguyễn Thiện Hải, Lê Quan Nghiệm, Hoàng Minh Châu, Nguyễn Thị Diệu Hiền, Nghiên cứu kỹ thuật bào chế và sinh khả dụng in vitro viên nén chlorpheniramin maleat phóng thích kéo dài, Tạp chí Y học TP.HCM, Phụ bản 1, tập 6, năm 2002, trang 106 – 111.
4. Nguyễn Thiện Hải, Sang-Cheol Chi (2009), Nghiên cứu bào chế viên nén phóng thích kéo dài chứa felodipin 5mg, Tạp chí Y học TP.HCM, Phụ bản số 1, tập 13, trang 29-33.
5. USP XXX (2007), CD Rom.

---

