

# NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN PHÓNG THÍCH KÉO DÀI CHỨA NIFEDIPINE 30 mg

Lâm Huệ Quân\*, Nguyễn Thiện Hải\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Điều chế viên nén phóng thích kéo dài chứa hoạt chất ít tan trong nước là nifedipine có độ giải phóng hoạt chất đạt USP XXX hoặc tương đương viên đối chiếu Adalat LA 30 mg.

**Phương pháp:** Sử dụng các polyme cho viên nén phóng thích kéo dài như HPMC, Eudragit RS PO 100, kết hợp với phương pháp bào chế xát hạt rất phù hợp 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 so sánh với viên đối chiếu.

**Kết quả:** Viên nén phóng thích kéo dài chứa nifedipine với thành phần tá dược là HPMC hoặc hỗn hợp polymer HPMC và Eudragit cho động học phóng thích hoạt chất bậc 0 và độ giải phóng hoạt chất đạt tiêu chuẩn USP XXX hoặc tương đương với viên đối chiếu Adalat LA 30 mg.

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

**Từ khóa:** nifedipine, viên nén phóng thích kéo dài.

## ABSTRACT

### FORMULATION OF NIFEDIPINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS

Lam Hue Quan, Nguyen Thien Hai

\* Y Hoc TP. Ho Chi Minh \* Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 41 – 46

**Objectives:** The aim of the present study was to prepare sustained-release tablets of poorly-soluble drug, nifedipine in which the drug release complied with the specification of USP XXX or reference drug, Adalat LA 30mg.

**Methods:** Wet granulation method was used to formulate and develop the sustained-release tablet formulations with HPMC and eudragit RS PO 100. Drug release was tested according to USP XXX.

**Results:** Drug released from the formulation using HPMC fitted to reference drug, Adalat LA 30 while using the mixture of HPMC and eudragit RS PO 100 complied with the specification of USP XXX. Both of them were the best fitted to zero-order kinetics

**Conclusions:** The present results provided evidence that nifedipine sustained-release tablets can be prepared and be used for effective treatment of hypertension.

**Key words:** nifedipine, sustained-release.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nifedipine, thuốc ức chế calci, được ứng dụng khá rộng rãi và hiệu quả trong việc điều trị bệnh cao huyết áp hiện nay. Tuy nhiên độ tan trong nước của nifedipine rất thấp, do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của chế phẩm. Nhiều nghiên cứu cho thấy tốc độ hấp thu của

nifedipine phụ thuộc vào công thức. Nghiên cứu bào chế dạng phóng thích kéo dài (PTKD) cho thấy có một số ưu điểm như tốc độ phóng thích thuốc hằng định, giảm liều dùng, cải thiện sinh khả dụng. Ở Việt Nam hiện nay, bước đầu đã có những nghiên cứu về dạng thuốc PTKD với các hoạt chất khác nhau tuy

\* 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

nhiên dạng bào chế PTKD của nifedipine liều 30 mg vẫn chưa được nghiên cứu. Góp phần nghiên cứu dạng bào chế mới, đặc biệt là đối với dược chất khó tan trong nước, xuất phát từ nhu cầu cấp thiết về dạng bào chế mới nâng cao hiệu quả trị liệu, chúng tôi thực hiện đề tài: Nghiên cứu bào chế viên nén phóng thích kéo dài chứa nifedipine 30 mg.

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

### Mục tiêu

Điều chế viên nén phóng thích kéo dài chứa hoạt chất ít tan trong nước là nifedipine có độ giải phóng hoạt chất đạt USP XXX hoặc tương đương viên đối chiếu Adalat LA 30 mg.

### Đối tượng

#### Nguyên vật liệu.

Viên đối chiếu – Adalat LA 30 mg (Bayer Health Care – German), nifedipine (tiêu chuẩn USP 29 - India), Eudragit RS PO 100 (Rohm Pharma - German), HPMC 100000 (Dow Chemical Co - USA), natri lauryl sulfat (Merck Co. - German), Avicel PH 101, PH 102 (tiêu chuẩn USP 29 – Taiwan) và các hóa chất cần thiết khác.

#### Trang thiết bị.

Máy trộn chữ Z (Erweka Type LK5 - Germany), 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 – Adalat LA 30 mg

Thử nghiệm độ GPHC(6).

Thử nghiệm độ GPHC được thực hiện theo chuyên luận viên nén nifedipin PTKD liều 30 mg (USP XXX – Test 4). Viên thử trong 900 ml môi trường pH 1,2 chứa 0,5% natrilauryl sulfat; 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 nifedipine theo USP XXX – Test 4

Thời gian (giờ)	(%) hoạt chất phóng thích
1	12 - 35
4	44 - 40
12	> 80

#### Nghiên cứu công thức và phương pháp bào chế viên nén PTKD nifedipine 30 mg.

Công thức tổng quát cho viên nén nifedipine PTKD 30 mg được trình bày trong bảng 2.

**Bảng 2.** Công thức viên PTKD nifedipine 30 mg

Thành phần	Công thức (mg/viên)
Nifedipine	30
PEG 6000	90
Avicel PH 101	90
Polyme PTKD(*)	Khảo sát
Avicel PH 102	Khảo sát
Lactose DC	Khảo sát
Aerosil	Vừa đủ
Magie stearate	Vừa đủ
Nước cất	Vừa đủ

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

#### Quy trình điều chế viên PTKD nifedipin 30 mg

Nifedipin được trộn với PEG và avicel PH 101, xay mịn, thêm nước vừa đủ, trộn đều, xát hạt, sấy, sữa hạt được cốm được chất. Cốm được chất được trộn với polymer PTKD khảo sát, thêm tá dược tron bóng aerosil và magie stearat, dập viên và đánh giá độ GPHC theo USP XXX.

Vì nifedipine dễ hư bởi ánh sáng, nên các thực nghiệm tiến hành trong điều kiện che sáng.

Sản phẩm sau cùng được bao phim chống sáng

#### 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 – Adalat LA 30 mg.

Kết quả thử nghiệm độ GPHC của viên đối chiếu theo USP XXX được trình bày trong **Bảng 3** và **Hình 1**.

**Bảng 3.** Độ GPHC của adalat LA 30 mg theo USP XXX.

Thời gian (giờ)	% nifedipin phóng thích (n = 6)	RSD	USP XXX
0	0,00	0,00	
1	<b>7,08</b>	0,54	<b>12 - 35</b>
2	9,51	0,72	
4	<b>18,61</b>	<b>0,28</b>	<b>44 - 67</b>
6	28,61	1,33	
8	41,86	0,54	
10	52,72	2,50	
12	<b>63,90</b>	2,12	<b>&gt; 80</b>
16	82,14	2,00	
20	96,90	2,09	
24	102,35	2,64	

Trong thử nghiệm này, ngoài thời điểm qui định trong USP XXX (1, 4 và 12 giờ), các thời điểm khác được khảo sát thêm nhằm đánh giá động học phóng thích theo thời gian.

Kết quả từ **Bảng 3**, cho thấy độ GPHC của viên adalat LA 30 đều không đạt ở cả 3 thời điểm 1h, 4h và 12h theo qui định USP XXX. Sau 12 giờ chỉ có khoảng 64% hoạt chất phóng

**Bảng 4.** Thành phần các công thức nghiên cứu với HPMC 100000

Thành phần	Khối lượng cho một viên (mg)						
	CT 1	CT 2	CT 3	CT 4	CT 5	CT 6	CT 7
Cốm dược chất	210	210	210	210	210	210	210
<b>HPMC 100.000</b>	<b>60</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>70</b>	<b>64</b>	<b>50</b>
<b>Avicel pH 102</b>	<b>24</b>	<b>44</b>	<b>64</b>	<b>74</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>34</b>
Aerosil	3	3	3	3	3	3	3
Magnesi stearat	3	3	3	3	3	3	3
Khối lượng viên	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	300	300	<b>300</b>

Dập viên lô 600 viên, chày tròn 9 mm, độ cứng: 50 – 70 N.

Kết quả từ **Bảng 5** cho thấy CT 1 có độ GPHC gần với adalat nhất trong khi CT 4 có độ GPHC gần đạt tiêu chuẩn USP XXX ở giờ thứ 1 và giờ thứ 4. Các viên nghiên cứu theo 4 công thức cơ bản, phóng thích nifedipin theo

thích. Khảo sát thêm đến 24h, 100 % hoạt chất phóng thích hết. Đồ thị GPHC theo thời gian tiến hành đến 24 giờ gần như là đường thẳng. Điều này phù hợp với thiết kế của viên adalat LA 30 phóng thích kéo dài theo cơ chế tạo áp suất thẩm thấu với động học phóng thích bậc 0. Viên adalat LA 30 có hai lớp (màu vàng và màu nâu) sau khi rã lớp bao phim, lớp phóng thích thuốc luôn luôn nằm ở lớp màu vàng và khi kết thúc thời gian thử nghiệm viên chỉ còn lại một lớp màu nâu. Từ kết quả này, viên nghiên cứu thiết kế phải có động học phóng thích hoặc là tương đương adalat LA 30 hoặc là đạt tiêu chuẩn qui định của USP XXX.

### Nghiên cứu công thức viên nén PTKD nifedipine 30 mg.

#### Điều chế viên nén PTKD nifedipine 30 mg với polyme HPMC (100000)

HPMC (100000) là tá dược tạo khung matrix dùng phổ biến nhất hiện nay cho viên PTKD với cơ chế trong nở trong nước tạo thành lớp gel, dược chất PTKD theo cơ chế khuếch tán qua lớp gel này. Các công thức với HPMC điều chế viên PTKD nifedipine 30 mg được trình bày trong **Bảng 4** trong đó CT1-CT4 là 4 công thức cơ bản. Kết quả về độ GPHC của các công thức trình bày trong **Bảng 5**.

cơ chế khuếch tán ăn mòn. Qua thực nghiệm quan sát lúc đầu viên trong phòng lên và sau một thời gian thì viên bắt đầu mòn dần. Sau 12 giờ thử nghiệm, đối với CT 1 viên còn khoảng 1/2 và CT 2 viên còn một ít, CT 3 và CT 4 viên mòn hết vào khoảng 8 giờ. Như vậy có hai hướng nghiên cứu hoặc độ GPHC trong

đương chế phẩm đối chiếu adalat LA 30 hoặc đạt tiêu chuẩn USP XXX.

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

Thời gian (giờ)	Trung bình (%) hoạt chất phóng thích (n = 3)							USP XXX	Adalat (n = 6)
	CT 1	CT 2	CT 3	CT 4	CT 5	CT 6	CT 7		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
1	<b>7,69</b>	<b>7,82</b>	<b>9,22</b>	<b>11,02</b>	<b>6,79</b>	<b>6,34</b>	<b>6,71</b>	<b>12 - 35</b>	<b>7,08</b>
2	9,56	13,79	15,48	18,34	10,43	9,23	10,57		9,51
4	<b>17,13</b>	<b>27,25</b>	<b>33,83</b>	<b>43,44</b>	<b>18,25</b>	<b>17,43</b>	<b>19,59</b>	<b>44 - 67</b>	<b>18,61</b>
6	26,10	42,02	64,20	68,43	27,00	27,07	29,44		28,61
8	35,51	56,25	92,70	100,41	37,67	37,76	43,54		41,86
10	43,22	72,69	104,74	100,55	46,61	45,27	52,65		52,72
12	<b>52,13</b>	<b>88,13</b>	<b>104,76</b>	-	<b>53,94</b>	<b>54,42</b>	<b>62,17</b>	<b>&gt; 80</b>	<b>63,90</b>

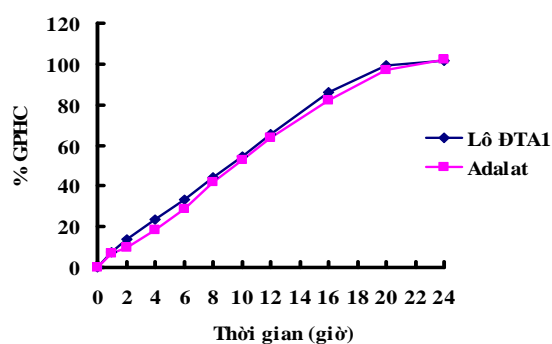
Độ GPHC tương đương adalat. Với CT 1 cần điều chỉnh tỉ lệ giữa HPMC và avicel sao cho đạt CT có độ GPHC gần với adalat nhất và công thức CT 5, CT 6 và CT 7 được khảo sát. Kết quả từ **Bảng 5** cũng cho thấy CT 7 có độ GPHC tương đương adalat 30 mg, nên được chọn khảo sát nâng cấp cỡ lô 5000 viên (Lô ĐTA1), tiến hành bao phim che sáng với thành phần công thức dịch bao HPMC (3,5%), PEG 6000 (1%), oxid sắt nâu (0,1%), oxid sắt đỏ (0,5%), titan dioxid (0,4%), talc (2,5%) còn 50% (92%). Kết quả GPHC của viên nâng cấp chưa bao phim và bao phim được trình bày trong **Bảng 6** và **Hình 1**.

Với kết quả GPHC từ **Bảng 6**, dùng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố cho thấy giá trị GPHC giữa hai loại viên nhân và viên bao phim khác nhau không có ý nghĩa ( $P > 0,05$ ) chứng tỏ màng bao và qui trình bao không ảnh hưởng đến khả năng GPHC của viên nén PTKD nifedipine 30 mg. Kết quả từ **Hình 1** cho thấy, viên nghiên cứu sau khi bao phim có độ GPHC tương đương viên đối chiếu adalat, có động học phóng thích bậc 0.

**Bảng 6.** Độ GPHC của viên nâng cấp chưa bao phim, bao phim (ĐTA1) và adalat theo USP XXX

Thời gian (giờ)	Trung bình (%) hoạt chất phóng thích lô nâng cấp 5000 viên (n = 6)				USP XXX
	CT 7	Viên nhân	Bao phim	Adalat (n = 6)	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	
1	<b>7,21</b>	<b>7,69</b>	<b>7,34</b>	<b>7,08</b>	<b>12-35</b>
2	11,23	12,29	13,69	9,51	

4	<b>20,12</b>	<b>22,24</b>	<b>23,57</b>	<b>18,61</b>	<b>44-67</b>
6	30,24	32,02	33,26	28,61	
8	43,16	44,77	44,15	41,86	
10	52,51	54,18	54,33	52,72	
12	<b>63,02</b>	<b>66,99</b>	<b>65,72</b>	<b>63,90</b>	<b>&gt; 80</b>
16	84,51	86,87	85,88	82,14	
20	<b>98,10</b>	<b>99,58</b>	<b>99,36</b>	<b>96,90</b>	
24	101,80	100,77	101,52	102,35	



**Hình 1.** Đồ thị GPHC theo thời gian của viên PTKD nifedipine 30 mg (Lô ĐTA1) và viên adalat LA 30 Độ GPHC đạt USP XXX.

Với CT 4 có độ GPHC thấp hơn và gần đạt tiêu chuẩn USP XXX ở giờ thứ 1 và giờ thứ 4. Viên mòn dần và tan hết sau gần 8 giờ với 100% được chất phóng thích. Nghiên cứu cải tiến CT 4 bằng cách thay đổi tỷ lệ HPMC và thay thế một phần HPMC có độ nhớt cao bằng các tá dược có độ nhớt thấp và khả năng trương nở nhanh, thấm nhanh nhằm giúp hoạt chất phóng thích ra nhanh hơn, viên bền hơn. Công thức cải tiến CT 8, 9, 10 được trình bày trong **Bảng 7**.

**Điều chế viên nén PTKD nifedipine 30mg với polyme HPMC phối hợp eudragit RS PO 100.**

**Bảng 7.** Thành phần các công thức cải tiến từ CT 4 bằng phối hợp HPMC với eudragit RS PO 100.

Thành phần	Khối lượng cho một viên (mg)			
	CT 4	CT 8	CT 9	CT 10
Cốm dược chất	210	210	210	210
<b>HPMC 100.000</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
<b>Eudragit RS PO 100</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>15</b>	<b>20</b>
Na CMC	0	27	27	27
Avicel pH 102	74	67	77	72
Lactose DC	0	43	43	43
Aerosil	3	4	4	4
Magnesi stearat	3	4	4	4
Khối lượng viên	<b>300</b>	<b>410</b>	<b>410</b>	<b>410</b>

Đập viên lô 600 viên, chày tròn 11 mm, độ cứng: 50-70 N.

Eudragit RS PO 100 là polyme làm tá dược PTKD do có tính trương nở và tạo sự thấm. Chúng có cấu trúc cứng chắc. Diện tích tiếp xúc của thuốc với môi trường hòa tan bị giảm khi tăng lượng eudragit này (1,2,5). Trong các công thức khảo sát trên, việc tăng đường kính viên nhằm tăng diện tích tiếp xúc giúp cho khả năng GPHC nhanh hơn, bên cạnh đó Na CMC giúp cho viên bền hơn trong môi trường thử độ hoà tan, nhờ tính dính và trương nở. Lactose thêm vào nhằm cải thiện độ nén. Một số nghiên cứu cho thấy việc phối hợp HPMC với eudragit cho viên nén PTKD felodipine 5 mg đạt động học phóng thích bậc 0 (3,4). Kết quả GPHC của các công thức được trình bày trong Bảng 8.

**Bảng 8.** Độ GPHC của các công thức nghiên cứu với hỗn hợp HPMC và eudragit theo USP XXX

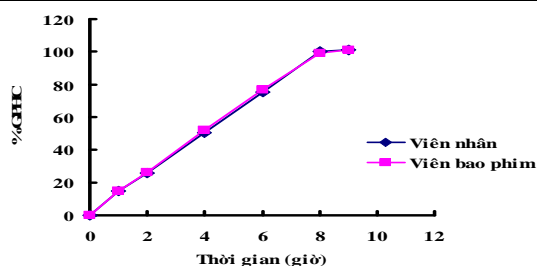
Thời gian (giờ)	TB (%) hoạt chất phóng thích (n = 3)			USP XXX
	CT 8	CT 9	CT 10	
0	0,00	0,00	0,00	
1	<b>14,76</b>	<b>19,38</b>	<b>15,26</b>	<b>12 – 35</b>
2	24,53	32,29	25,42	
4	<b>49,47</b>	<b>61,19</b>	<b>49,15</b>	<b>44 – 67</b>
6	73,69	82,15	73,90	
8	99,79	102,27	99,34	
10	105,79	102,98	104,28	
12	-	-	-	<b>&gt; 80</b>

Kết quả từ Bảng 8 cho thấy viên ở cả 3 CT 8, 9, 10 đều bị mòn hết vào khoảng 8 giờ. Cả 3 CT 8, 9, 10 đều có độ GPHC đạt tiêu chuẩn USP XXX. Tuy nhiên CT 9 có độ GPHC ở giờ thứ 4 gần với cận trên của tiêu chuẩn và CT 10

có độ GPHC gần như tương đương với CT 8 nhưng lại hơi cao hơn ở giờ thứ 1, vì vậy CT 10 được chọn để tiếp tục khảo sát nâng cấp cỡ lô 4000 viên (Lô ĐTU). Tiến hành bao phim che sáng với thành phần công thức dịch bao như đã đề cập ở trên. Kết quả GPHC của viên nâng cấp chưa bao phim và bao phim được trình bày trong **Bảng 9** và **Hình 2**.

**Bảng 9.** Độ GPHC của viên nâng cấp chưa bao phim, bao phim (ĐTU) theo USP XXX

Thời gian (giờ)	Trung bình (%) hoạt chất phóng thích lô nâng cấp viên (n = 6)			USP XXX
	CT 10	Viên nhân	Bao phim	
0	0,00	0,00	0,00	
1	<b>15,26</b>	<b>14,77</b>	<b>14,64</b>	<b>12 – 35</b>
2	25,42	25,74	26,44	
4	<b>49,15</b>	<b>50,43</b>	<b>51,99</b>	<b>44 – 67</b>
6	73,90	75,62	76,80	
8	99,34	100,09	99,22	
10	104,28	101,12	101,19	
12	-	-	-	<b>&gt; 80</b>



**Hình 2.** Đồ thị GPHC theo thời gian của viên nâng cấp chưa bao phim, bao phim (ĐTU) theo USP XXX

Với kết quả GPHC từ Bảng 9, dùng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố cho thấy giá trị GPHC giữa hai loại viên nhân và viên bao phim khác nhau không có ý nghĩa ( $P > 0,05$ ) chứng tỏ màng bao và qui trình bao không ảnh hưởng đến khả năng GPHC của viên nén PTKD nifedipine 30 mg. Kết quả từ Hình 2 cho thấy, viên nghiên cứu sau khi bao phim có độ GPHC đạt tiêu chuẩn USP XXX, có động học phóng thích bậc 0.

## KẾT LUẬN

Viên nén PTKD chứa nifedipine 30 mg được bào chế thành công với các tá dược phóng thích kéo dài HPMC 100000 hoặc hỗn hợp HPMC với Eudragit RS PO 100. Với HPMC, chế phẩm nghiên cứu cho thấy có độ

GPHC tương đương với viên đối chiếu adalat LA 30 trong 24 giờ trong khi sử dụng hỗn hợp eudragit RS PO 100 và HPMC cho thấy viên nén PTKD chứa nifedipine 30 mg có độ GPHC đạt yêu cầu chuyên luận USP XXX. Kết quả này cho thấy có thể bào chế viên nén PTKD chứa nifedipine 30 mg, một dạng bào chế mới, dùng để phòng và điều trị hiệu quả các bệnh cao huyết áp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heun, G., Lambov, N. and Groning, R., (1998), Experimental and molecular modeling studies on interactions between drugs and Eudragit<sup>(®)</sup> RL/RS resins in aqueous environment, *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 73, 57-62.
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. Ali, N., Shabnam Norouzi-Sani, Mohammad-Reza Siahi-Shadbad, Farzaneh Lotfipoor, Majid Saeedi, (2002), The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54, 349-356.
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. Azarmi, S., Farid, J., Nokhodchi, A., Bahari-Saravi, S. M., Valizade, H., (2002), Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int. J. Pharm.*, 246, 171-177.
6. USP XXX (2007), CD Rom

---

