



Original Article

Formulation of Sustained-Release Matrix Tablet of Rotundin Sulfat

Do Thi Ha¹, Nguyen Thanh Hai¹, Tran Thi Van Anh²,
Ha Thanh Hoa², Pham Thi Minh Hue^{3,*}

¹VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²Phu Tho Medical and Pharmaceutical College, 2201 Hung Vuong, Gia Cam, Viet Tri, Vietnam

³Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 22 May 2019

Revised 22 May 2019; Accepted 21 June 2019

Abstract: Sustained-release matrix tablets containing rotundin sulfat are prepared by a wet granulation method. The influence of Metholose 100.000 RS, 4000 SR, Avicel PH101, lactose and tablet compression force on the ability to release rotundin from the tablets has been evaluated. Modde 8.0 software was used in the experiment. The influencing factors were evaluated by software FormRules v2.0 and the optimal formula predicted by the INForm v3.1 was optimized. The selected optimal formulation of rotundin sulfate tablets for a drug release process lasting 8 hours contained Metholose 100.000 RS 120 mg; Avicel PH101 24.0 mg; lactose 34.5 mg; and 8 kP tablet hardness.

Keywords: Rotundin sulfat, matrix tablet, sustained release, optimizing.

* Corresponding author.

Email address: phamminhuehup@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4172>



Nghiên cứu bào chế viên nén dạng cốt Rotundin Sulfat giải phóng kéo dài

Đỗ Thị Hà¹, Nguyễn Thanh Hải¹, Trần Thị Vân Anh²,
Hà Thanh Hòa², Phạm Thị Minh Huệ^{3,*}

¹Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Cao đẳng Y Dược Phú Thọ, Số 2201, Đại Lộ Hùng Vương, Phường Gia Cẩm, Việt Trì, Việt Nam

³Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 22 tháng 5 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 22 tháng 5 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 21 tháng 6 năm 2019

Tóm tắt: Đề tài đặt vấn đề phát triển viên nén dạng cốt polyme thân nước chứa rotundin sulfat, giải phóng kéo dài, bào chế bằng phương pháp hạt ướt. Đã đánh giá ảnh hưởng của thành phần viên bào chế và đặc tính của mẫu (*tá dược Metholose 100.000 RS, 4000 SR, Avicel PH101, lactose và lực dập viên*) đến tốc độ giải phóng dược chất từ viên. Bố trí thí nghiệm bằng phần mềm Modde 8.0, đánh giá các yếu tố ảnh hưởng và tối ưu hóa công thức bằng phần mềm FormRules v2.0 và INForm v3.1, nghiên cứu đã lựa chọn được công thức tối ưu bào chế viên nén rotundin sulfat với các tá dược gồm: Metholose 100.000 RS 120 mg; Avicel PH101 24,0 mg; lactose 34,5 mg; độ cứng viên 8 kP cho quá trình giải phóng dược chất kéo dài 8 giờ.

Từ khoá: Rotundin sulfat; Viên nén dạng cốt; Giải phóng kéo dài; Tối ưu hóa.

1. Đặt vấn đề

Rotundin (l-tetrahydropalmatin) là một alkaloid có nguồn gốc tự nhiên được chiết xuất từ Củ bình vôi có tên khoa học là *Stephania rotunda* [1]. Rotundin từ lâu đã được sử dụng ở Việt Nam và các nước châu Á để làm thuốc an thần, gây ngủ, giảm đau. Đây là một chất có nguồn gốc tự nhiên được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi, tính dung nạp cao, ít tác dụng phụ. Tuy nhiên, rotundin có một số đặc điểm như ít tan trong nước, thời gian cho tác dụng ngắn (*khoảng*

3 - 4 giờ), vì thế sinh khả dụng thấp và thời gian cho tác dụng ngắn. Các sản phẩm có chứa rotundin trên thị trường nước ta hiện nay như dạng thuốc tiêm, thuốc viên thông thường chỉ có tác dụng gây buồn ngủ hoặc giảm đau khoảng vài giờ, do đó cần dùng nhiều lần trong ngày, dẫn đến nhiều khó khăn cho người bệnh và hạn chế ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Để khắc phục nhược điểm khó tan của rotundin, các nhà khoa học Việt Nam đã đặt vấn đề và đã điều chế thành công dạng rotundin sulfat có độ tan tốt hơn [2], sinh khả dụng cao hơn và đã được cấp bằng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: phamminhhuéhup@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4172>

sáng chế (Nguyễn Minh Chính và cộng sự (2016)). Nhằm góp phần đẩy mạnh hướng nghiên cứu phòng sinh học ứng dụng trong y dược học [3], góp phần phát triển thuốc có nguồn gốc tự nhiên (đặc biệt từ các nguyên liệu có thể chủ động sản xuất trong nước), và góp phần phát triển dạng thuốc giải phóng kéo dài (có thể mang lại nhiều lợi ích hơn cho người bệnh và ứng dụng lâm sàng), đề tài “**Nghiên cứu bào chế viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài**” đã được triển khai với các mục tiêu sau:

- Khảo sát ảnh hưởng của loại và tỷ lệ của một số tá dược đến tốc độ giải phóng rotundin từ viên.

- Tối ưu hóa tỷ lệ các thành phần trong công thức viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài 8 giờ.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Rotundin sulfat chuẩn 98,5% (Việt Nam, đạt tiêu chuẩn NSX); HPMC (Metholose 4000 SR; 100.000 RS) (Shin-Etsu, đạt tiêu chuẩn USP24); gôm xanthan (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn USP 30); Avicel PH101 (Đài Loan, đạt tiêu chuẩn BP 2000); lactose và các hoá chất khác đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (TT).

2.2. Thiết bị nghiên cứu

Máy dập viên tâm sai (Đức); máy thử độ hoà tan DRS – 14 (Ấn Độ); máy đo quang phổ UV - Vis Cary (SHIMADZU UV 1061 - Nhật Bản); cân xác định độ ẩm. Các thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế

Viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài được bào chế bằng phương pháp hạt ướt. Nghiền mịn rotundin sulfat và tá dược, rây qua rây 250. Cân và trộn rotundin sulfat với tá dược tạo cốt và tá dược độn thành hỗn hợp đồng nhất. Thêm từ từ dung dịch ethanol 96% vừa đủ tạo

khối bột ẩm. Ủ ẩm trong vòng 30-40 phút. Xát hạt qua rây 500. Sấy ở nhiệt độ từ 50 – 60 °C. Sau khoảng thời gian 10-15 phút, lấy hạt ra sủi qua rây 500. Tiếp tục sấy ở nhiệt độ trên trong khoảng 30 phút đến khi hạt còn độ ẩm 2-3%. Cân và trộn tá dược trơn (đã rây qua rây 180) với hạt khô. Dập viên bằng máy dập tâm sai với bộ chày cối đường kính 10 mm, thu được viên có khối lượng khoảng 300 mg, độ cứng khoảng 8 ± 0,5 kP.

2.3.2. Đánh giá khả năng giải phóng dược chất từ viên

Đánh giá tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên bằng phương pháp thử độ hòa tan trong 8 giờ: Thiết bị cánh khuấy; tốc độ quay: 100 vòng/phút; môi trường thử: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH = 7,2; nhiệt độ môi trường thử: 37 ± 0,5 °C; thời điểm lấy mẫu: 1,2,3,4,5,6,7,8 giờ. Định lượng dược chất bằng phương pháp đo quang phổ tử ngoại tại bước sóng 283 nm [4]. Từ các kết quả đo độ hấp thụ, tính nồng độ rotundin sulfat trong dung dịch đệm phosphat pH = 7,2 bằng phương pháp điểm chuẩn. Từ đó, suy ra hàm lượng và tỷ lệ (%) rotundin sulfat được giải phóng từ viên giải phóng kéo dài. So sánh đồ thị hòa tan dược chất: sử dụng chỉ số f_2 theo quy định của FDA:

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

Trong đó: n: số điểm lấy mẫu; R_t : tỷ lệ (%) dược chất hoà tan tại thời điểm t của mẫu dự đoán; T_t : tỷ lệ (%) dược chất hoà tan tại thời điểm t của mẫu nghiên cứu.

2.3.3. Phương pháp thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức

Bố trí thí nghiệm bằng phần mềm Modde 8.0 (Umetrics Inc, USA) để thiết kế thí nghiệm ngẫu nhiên dựa trên nguyên tắc hợp tử tại tâm. Sử dụng phần mềm FormRules v2.0 (Intelligensys Ltd, UK) để phân tích ảnh hưởng của các tá dược đến sự giải phóng dược chất. Tối ưu hóa công thức dựa trên mô hình mạng neuron nhân tạo phần mềm INForm v3.1.

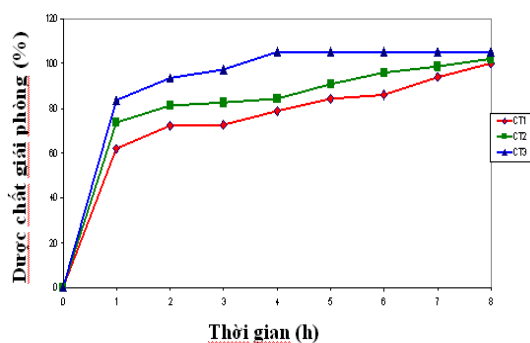
3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược tạo cốt tới khả năng giải phóng rotundin sulfat từ viên

Sử dụng Metholose 4000 SR; 100.000 RS và gồm xanthan để làm tá dược tạo cốt bào chế viên

Bảng 1. Thành phần các công thức viên nghiên cứu với tá dược tạo cốt khác nhau

Thành phần	Khối lượng trong các công thức (mg)		
	CT1	CT2	CT3
Rotundin sulfat	120	120	120
Metholose 100.000 RS	100	-	-
Metholose 4000 SR	-	100	-
Gôm xanthan	-	-	100
Magnesi stearat	1,5	1,5	1,5
Lactose	78,5	78,5	78,5
Ethanol 96%	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ



Hình 1. Tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên nghiên cứu với tá dược tạo cốt khác nhau.

Đánh giá khả năng giải phóng dược chất từ các mẫu viên bào chế được theo phương pháp ở mục 2.2.2, kết quả được trình bày trong hình 1.

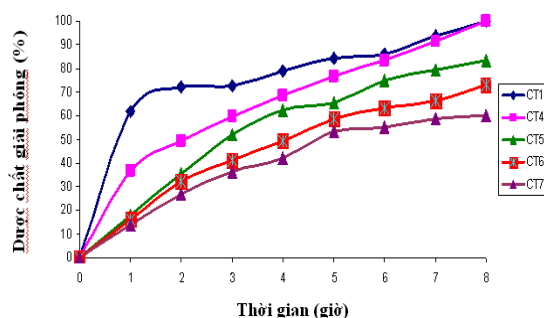
Việc sử dụng Metholose 4000 SR; 100.000 RS và gồm xanthan để kiểm soát giải phóng và dung dịch ethanol 96% làm tá dược dính, nhận thấy hạt thu được có khả năng chịu nén tốt và cho viên đạt độ cứng ($8 \pm 0,5$ kP). So sánh Metholose 4000 SR; 100.000 RS và gồm xanthan với cùng tỷ lệ cho thấy: Tỷ lệ rotundin sulfat giải phóng theo thời gian tăng theo thứ tự Metholose 100.000 RS < Metholose 4000 SR < gồm xanthan. Lựa chọn viên CT1 cho các nghiên cứu tiếp theo.

Bào chế các mẫu viên rotundin sulfat giải phóng kéo dài với các tỷ lệ khác nhau của tá dược tạo cốt Metholose 100.000 RS theo phương pháp ở mục 2.2.1 (mỗi công thức 50 viên). Các công thức bào chế được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Thành phần các công thức viên với tỷ lệ khác nhau của Metholose 100.000 RS

Thành phần	Khối lượng trong các công thức (mg)				
	CT1	CT4	CT5	CT6	CT7
Rotundin sulfat	120	120	120	120	120
Metholose 100.000 RS	100	120	140	150	160
Magnesi stearat	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Lactose	78,5	58,5	38,5	28,5	18,5
Ethanol 96%	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

Kết quả phần trăm giải phóng dược chất với các tỷ lệ khác nhau của Metholose 100.000 RS được trình bày ở hình 2.



Hình 2. Tốc độ rotundin sulfat giải phóng từ viên với tỷ lệ khác nhau của Metholose 100.000 RS.

Kết quả ở hình 2 cho thấy khi tăng lượng Metholose 100.000 RS trong viên (100 mg, 120 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg), tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên giảm dần. Viên CT4 có thời gian giải phóng dược chất kéo dài 8 giờ nên được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược đến khả năng giải phóng rotundin sulfat từ viên

Bào chế các mẫu viên rotundin sulfat giải phóng kéo dài với tá dược lactose và Avicel PH101 với các tỷ lệ khác nhau theo phương pháp ở mục 2.2.1. Các công thức bào chế được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Thành phần các công thức viên nghiên cứu với tỷ lệ tá dược khác nhau

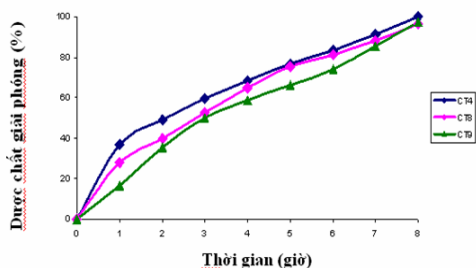
Thành phần	Khối lượng trong các công thức (mg)		
	CT4	CT8	CT9
Rotundin sulfat	120	120	120
Metholose 100000 RS	120	120	120
Lactose - Avicel PH101(1:0)	58,5	-	-
Lactose - Avicel PH101(1:1)	-	58,5	-
Lactose - Avicel PH101(1:2)	-	-	58,5
Magnesi stearat	1,5	1,5	1,5
Ethanol 96%	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

Bảng 4. Tốc độ rotundin sulfat giải phóng từ viên với tỷ lệ tá dược khác nhau

Thời gian (giờ)	Lượng rotundin sulfat giải phóng theo thời gian (%±SD, n=3)		
	CT4	CT8	CT9
1	36,88±1,3	26,06 ± 1,5	16,88 ± 0,6
2	49,16±0,5	39,89±1,9	35,58±3,3
3	59,44±2,1	52,63±0,3	49,93±2,3
4	68,62±1,6	64,88±1,4	58,77±1,7
5	76,90±1,4	75,36±2,1	66,29±1,5
6	83,24±0,7	81,20±2,3	74,22±0,9
7	91,44±2,6	88,24±0,8	85,36±1,6
8	100,07±1,3	96,44±1,1	97,20±1,5

Kết quả ở hình 3 cho thấy loại và tỷ lệ tá dược có ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên. Khi thay đổi tỷ lệ tá dược lactose - Avicel PH101 (1:0, 1:1, 1:2) tốc độ

giải phóng rotundin sulfat trong 2 giờ đầu có xu hướng giảm dần. Các viên CT4, CT8, CT9 đều cho quá trình giải phóng dược chất kéo dài 8 giờ.



Hình 3. Tốc độ rotundin sulfat giải phóng từ viên với tỷ lệ tá dược độn khác nhau

3.3. Tối ưu hóa công thức viên

3.3.1. Thiết kế thí nghiệm

Từ kết quả nghiên cứu sơ bộ, lựa chọn công thức cơ bản của viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài gồm: Rotundin sulfat 120 mg; Metholose 100.000 RS 120 mg; Avicel PH101 thay đổi; magnesi stearat 1,5 mg; ethanol 96% vừa đủ; lactose thay đổi; độ cứng viên thay đổi; tổng khối lượng viên 300 mg. Mức và khoảng biến thiên độc lập được xác định từ sàng lọc công thức thực nghiệm.

Bảng 5. Kí hiệu và các mức của biến độc lập

Các biến độc lập	Kí hiệu	Mức trên (+1)	Mức cơ bản (0)	Mức dưới (-1)
Lactose (mg)	X ₁	58,5	29,25	0
Avicel PH 101 (mg)	X ₂	58,5	29,25	0
Độ cứng (kP)	X ₃	10	8	6

Bảng 6. Kí hiệu và các mức của biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	Kí hiệu	Yêu cầu (%)
% RS giải phóng sau 1 giờ	Y ₁	≤ 30
% RS giải phóng sau 3 giờ	Y ₂	30 – 50
% RS giải phóng sau 8 giờ	Y ₃	≥ 80

Bảng 7. Thiết kế thí nghiệm cho viên nén rotundin sulfat giải phóng kéo dài

Công thức	Rotundin sulfat	Metholose 100000 RS	Lactose	Avicel PH101	Độ cứng	Magnesi stearat	Ethanol 96%
1	120	120	0	58,50	6	1,5	Vừa đủ
2	120	120	58,50	0	6	1,5	Vừa đủ
3	120	120	29,25	29,25	6	1,5	Vừa đủ
4	120	120	0	58,50	8	1,5	Vừa đủ
5	120	120	58,50	0	8	1,5	Vừa đủ
6	120	120	29,25	29,25	8	1,5	Vừa đủ
7	120	120	0	58,50	10	1,5	Vừa đủ
8	120	120	58,50	0	10	1,5	Vừa đủ
9	120	120	29,25	29,25	8	1,5	Vừa đủ
10	120	120	29,25	29,25	8	1,5	Vừa đủ
11	120	120	29,25	29,25	8	1,5	Vừa đủ

Với mục tiêu bào chế được viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài, các biến phụ thuộc được chọn là tỷ lệ % rotundin sulfat giải phóng từ viên theo gần giống với mô hình động học Higuchi. Các biến phụ thuộc và yêu cầu về

tỷ lệ giải phóng rotundin sulfat được trình bày ở bảng 6.

Sử dụng phần mềm Modde 8.0 để thiết kế thí nghiệm theo thiết kế hợp tử tại tâm, với 3 biến đầu vào cho 11 thí nghiệm và 4 thí nghiệm ở tâm được trình bày ở bảng 7.

3.3.2. Đánh giá tốc độ giải phóng dược chất từ viên rotundin sulfat giải phóng kéo dài

Tiến hành bào chế viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài bằng phương pháp được đề cập ở mục 2.2.1. (mỗi mẫu 50 viên). Sau đó, để viên ổn định trong 1-2 ngày, bảo quản trong túi chất dẻo để nơi thoáng mát, tránh ánh sáng. Tiến hành đo độ hòa tan của

rotundin sulfat từ viên theo phương pháp đề cập ở mục 2.2.2. Kết quả đánh giá tỷ lệ % rotundin sulfat được giải phóng từ viên được trình bày ở bảng 8.

Từ kết quả bảng 8 cho thấy: tất cả 11 công thức thực nghiệm đều cho quá trình giải phóng dược chất từ viên rotundin sulfat giải phóng kéo dài 8 giờ.

Bảng 8. Tỷ lệ (%) rotundin sulfat giải phóng theo thời gian từ viên nén rotundin sulfat giải phóng kéo dài

Công thức	Thời gian (giờ)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	38,99	46,42	55,96	63,85	73,85	83,48	90,67	100,03
2	45,82	53,28	59,62	69,19	78,72	87,07	96,48	106,39
3	40,80	49,86	57,34	66,59	76,21	84,21	94,24	100,61
4	27,23	36,18	43,86	53,18	62,83	74,10	87,95	98,61
5	38,03	44,57	50,80	58,16	69,77	78,46	89,35	99,84
6	29,29	38,59	46,67	54,11	65,37	75,44	88,14	99,38
7	23,04	30,41	36,16	47,32	55,29	67,97	81,49	93,12
8	26,65	33,91	40,79	50,17	58,77	70,46	83,72	96,60
9	27,25	36,52	46,34	51,25	60,03	72,85	85,61	99,75
10	26,55	34,48	45,57	53,62	61,35	71,15	84,42	98,85
11	29,85	35,18	48,63	55,01	64,54	75,87	88,45	99,54

Bảng 9. Ảnh hưởng của các biến độc lập và các biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	Lactose	Avicel PH101	Độ cứng
Y ₁	+	-	+
Y ₃	-	+	+
Y ₈	+	-	+

(+: có ảnh hưởng

-: không ảnh hưởng)

3.3.3. Đánh giá ảnh hưởng của tá dược và độ cứng viên đến tốc độ giải phóng dược chất

Ảnh hưởng của các biến độc lập đến các biến phụ thuộc sau khi được xử lý bằng phần mềm FormRules v2.0. Kết quả được trình bày ở bảng 9.

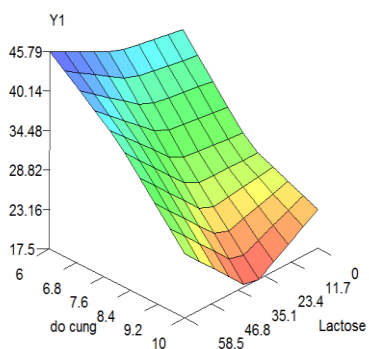
Avicel PH101 ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất sau 3 giờ. Lactose ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất sau 1 giờ và 8 giờ. Độ cứng viên ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên tại 3 mốc thời gian: 1 giờ, 3 giờ và 8 giờ.

Mặt đáp các biến phụ thuộc:

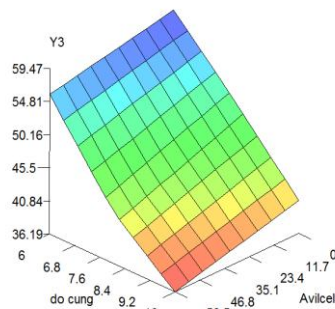
Ảnh hưởng của lactose: ở mặt đáp Y₁ và Y₈ cho thấy, khi tăng lượng lactose trong viên đến 35,1 mg, tốc độ giải phóng dược chất từ viên rotundin sulfat giảm. Khi lượng lactose tiếp tục tăng đến 58,5 mg, tốc độ giải phóng dược chất lại có xu hướng tăng.

Ảnh hưởng của Avicel PH101: ở mặt đáp Y₃, khi hàm lượng Avicel PH101 trong viên tăng, tốc độ giải phóng dược chất từ viên rotundin sulfat giảm.

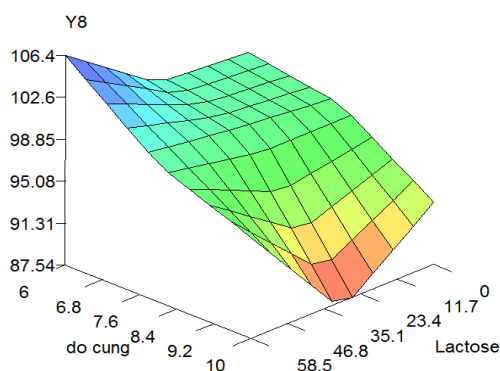
Ảnh hưởng của độ cứng: ở mặt đáp Y₁; Y₃; Y₈ khi độ cứng viên tăng từ 6kP đến 10 kP, tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên giảm dần.



Hình 4. Mặt đáp Y1 theo lactose và độ cứng.



Hình 5. Mặt đáp Y3 theo độ cứng và Avicel PH101.



Hình 6. Mặt đáp Y8 theo độ cứng và lactose.

3.3.4. Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén rotundin sulfat giải phóng kéo dài

Qua kết quả xử lý của phần mềm INForm 3.1 như sau: X1 = 34,5 mg; X2 = 24,0 mg; X3 = 8 kP. Giá trị dự đoán của các biến phụ thuộc: Y1=28,43%; Y3=47,89%; Y8= 83,83%.

Như vậy, công thức bào chế viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài tối ưu: Rotundin sulfat 120 mg, Metholose 100.000 RS

120 mg; Avicel PH101 24,0 mg; magnesi stearat 1,5 mg; ethanol 96% vừa đủ; lactose 34,5 mg; độ cứng viên 8 kP, tổng khối lượng viên 300 mg.

Tiến hành bào chế theo công thức tối ưu và đánh giá độ hòa tan viên nén dạng cốt rotundin sulfat giải phóng kéo dài, so sánh với giá trị tỷ lệ % dược chất giải phóng dự đoán tại thời điểm 1 giờ, 3 giờ và 8 giờ. Kết quả trình bày trong bảng 10.

Bảng 10. Tỷ lệ (%) rotundin sulfat giải phóng từ viên tối ưu (%±SD, n =12)

Công thức	Tỷ lệ (%) rotundin sulfat giải phóng theo thời gian			f ₂
	1 giờ	3 giờ	8 giờ	
Tối ưu	25,57± 0,25	45,53± 0,15	82,10± 0,20	79,54
Dự đoán	28,43± 0,20	47,89± 0,25	83,83± 0,30	

Từ kết quả ở bảng 10 cho thấy: Tỷ lệ (%) rotundin sulfat giải phóng tại các thời điểm của viên tối ưu gần giống với dự đoán bằng phần mềm INForm 3.1 ($f_2 = 79,54$).

4. Bàn luận

Nghiên cứu này sử dụng Metholose 4000 SR, 100.000 RS và gôm xanthan với cùng tỷ lệ để đánh giá tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên. Quá trình giải phóng rotundin sulfat từ viên chủ yếu phụ thuộc vào tốc độ hydrat hóa và bề dày của lớp gel. Metholose 4000 SR và 100.000 RS có khả năng trương nở và tạo gel bền vững hơn gôm xanthan nên kiểm soát giải phóng được chất tốt hơn. Trong đó, Metholose 100.000 RS có độ nhớt cao hơn Metholose 4000 SR nên kiểm soát tốt hơn quá trình giải phóng rotundin sulfat từ viên [5]. Việc tăng tỷ lệ Metholose 100.000 RS trong công thức làm giảm tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Minh Chính và cộng sự (2016) [6].

Khi thay đổi hàm lượng tá dược độn tan (lactose) và tá dược độn không tan (Avicel PH101) đều ảnh hưởng không đáng kể đến tốc độ giải phóng rotundin sulfat từ viên. Dữ liệu hòa tan cho thấy việc duy trì giải phóng được chất tốt hơn khi sử dụng tá dược độn không tan trong nước Avicel PH101. Điều này cũng được chứng minh tương tự như trong các nghiên cứu khác bào chế hệ cốt giải phóng kéo dài chứa hydroxypropyl methylcellulose [5, 7, 8]. Avicel PH101 là tá dược độn, có khả năng làm viên chắc, mặc dù có khả năng trương nở nhưng do hydroxy propyl methyl cellulose có độ nhớt rất cao nên tác động của tá dược này đến giải phóng rotundin sulfat không rõ rệt ở các thời điểm 1 giờ và 8 giờ.

Ở cùng tỷ lệ Metholose 100000 RS / tá dược độn thì tốc độ giải phóng được chất nhanh hơn khi dùng tá dược độn tan trong nước (lactose) so với khi dùng tá dược độn không tan trong nước (Avicel PH 101).

Lực nén ảnh hưởng đến việc tạo thành các lỗ xốp trên bề mặt viên [9]. Lực nén liên quan đến

độ cứng và độ xốp của cốt, đồng thời đảm bảo sự toàn vẹn của cốt trong suốt quá trình GPDC. Với lực nén viên lớn việc tạo thành các lỗ xốp trên bề mặt giảm, do đó giảm khả năng thấm nước từ môi trường hòa tan, làm giảm tốc độ hòa tan đặc biệt ở các giờ đầu.

5. Kết luận

Với 40% Metholose 100.000 RS trong công thức viên có khả năng kiểm soát giải phóng được chất trong 8 giờ. Sử dụng phần mềm Modde 8.0 và INForm 3.1, đã tối ưu hóa thành công tỷ lệ các thành phần công thức bào chế viên. Viên lựa chọn gồm có: Rotundin sulfat 120 mg, Metholose 100.000 RS 120 mg; Avicel PH101 24,0 mg; magnesi stearat 1,5 mg; ethanol 96% vừa đủ; lactose 34,5 mg; độ cứng viên 8 kP, tổng khối lượng viên 300 mg. Tỷ lệ (%) rotundin sulfat giải phóng từ viên tối ưu gần giống với số liệu dự đoán của phần mềm INForm 3.1 với $f_2 = 79,54$ và kéo dài thời gian giải phóng đến 8 giờ.

Lời cảm ơn

Tác giả xin chân thành cảm ơn bộ môn Bào chế và Công nghệ dược phẩm Khoa Y Dược, ĐHQGHN; bộ môn Bào chế trường Đại học Dược Hà Nội đã tài trợ hóa chất và hỗ trợ thực hiện đề tài này.

Tài liệu tham khảo

- [1] Đỗ Tất Lợi, Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, NXB Thời Đại (2011), 779.
- [2] Nguyễn Minh Chính và CS, Nghiên cứu tách chiết rotundin để sản xuất thuốc tiêm rotundin sulfat, Tạp chí Y Dược học Quân sự. 1 (1999) 55-56.
- [3] Nguyễn Thanh Hải, Bùi Thanh Tùng, Phạm Thị Minh Huệ (2017), Phòng sinh học trong y dược học – Hướng nghiên cứu cần đẩy mạnh, Tạp chí khoa học ĐHQGHN, Khoa học Y Dược. 33(1) (2017) 1-4.
- [4] Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học, 1 (2017), 842-844.
- [5] M. Levina, A.R. Rajabi-Siaboomi, The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl

- methylcellulose matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93(11) (2004) 2746-2754.
- [6] Nguyễn Minh Chính, Nguyễn Thị Hồng Thắm, Nguyễn Văn Bạch, Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén rotundin sulfat giải phóng kéo dài, *Tạp chí Y Dược học Quân sự. số CD Dược* (2016), 61-67.
- [7] N. Aruna, K.M. Babu, Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets containing metformin HCl and *Syzygium cumini*, *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archive*. 2(3) (2011), 900-905.
- [8] B.J. Lee, et al, Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25 (1999) 493-501.
- [9] A. Nokhochi, J.L. Ford, P. Rowe, et al, The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropyl methylcellulose 2208, *International Journal of Pharmaceutics*. 129 (1996), 21-31.