



Original Article

# Evaluating of the Effect of Dissolution Conditions on the Release Profiles of Felodipine from the Extended Release Push-Pull Osmotic Tablets

Vu Thi Thanh Huyen<sup>1,\*</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>2</sup>, Pham Thi Minh Hue<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Vietnam Military Medical University, 160 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi, Vietnam*

<sup>2</sup>*VNU School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi,  
144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

<sup>3</sup>*Ha Noi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

Received 06 March 2020

Revised 06 March 2020; Accepted 20 March 2020

**Abstract:** In this study, the bilayered push-pull osmotic tablets of 5mg felodipine were prepared by the double compression method, then the core tablets were coated with cellulose acetate as a semipermeable membrane. One releasing orifice was drilled by laser on the drug side of the tablets. The osmotic tablets used felodipine containing low molecular weight PEO (200,000) as the primary component in the drug layer, high molecular weight PEO (5,000,000) as a swelling agent in the push layer and natri chloride as osmotic agent in both drug and push layers, with a semi-permeable membrane coated with a weight gain of 8.5 % and a drilled release orifice of 0.8 mm. The influence of dissolution conditions on the release profiles of felodipine from the extended release push-pull osmotic tablets was studied in pH media with different stirring speeds and osmotic pressures. The study results show that the drug release profile was not affected by the media's pH and stirring speeds. However, felodipine released from the osmotic tablets was inversely proportional to the osmotic pressure of the dissolution medium. Therefore, the drug release from the osmotic tablets was independent of the media's pH and stirring speeds, but dependent on the osmotic pressure of the dissolution medium.

**Keywords:** Felodipine, push-pull osmotic pump, pH, stirring speeds, osmotic pressure.

\* Corresponding author.

E-mail address: [huyenbmai79@gmail.com](mailto:huyenbmai79@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4218>



# Đánh giá ảnh hưởng của điều kiện thử hòa tan đến giải phóng dược chất từ viên felodipin giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo - đẩy

Vũ Thị Thanh Huyền<sup>1,\*</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>2</sup>, Phạm Thị Minh Huệ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Học viện Quân Y, 160 Phùng Hưng, Phường Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

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

Nhận ngày 24 tháng 02 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 28 tháng 02 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 3 năm 2020

**Tóm tắt:** Viên felodipin 5 mg giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo - đẩy được bào chế dưới dạng viên hai lớp, sau đó bao màng bán thấm và tạo miệng giải phóng dược chất bằng kỹ thuật khoan laser. Viên nghiên cứu sử dụng polyethylen oxyd (PEO) có khối lượng phân tử thấp (200.000 Da) làm tá dược phân tán trong lớp chứa dược chất và PEO có khối lượng phân tử cao (5.000.000 Da) làm polymer trương nở trong lớp đẩy, natri clorid đóng vai trò làm tá dược tạo áp suất thẩm thấu có mặt ở cả 2 lớp; khối lượng màng bao tăng 8,5 % so với viên nhân; kích thước miệng giải phóng là 0,8 mm. Nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của điều kiện thử hòa tan đến giải phóng dược chất từ viên thẩm thấu bằng cách thử hòa tan viên nghiên cứu trong các môi trường có pH, tốc độ cánh khuấy và áp suất thẩm thấu khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ giải phóng dược chất từ viên thẩm thấu không bị ảnh hưởng bởi pH của môi trường và tốc độ cánh khuấy. Tuy nhiên, nồng độ chất tạo áp suất thẩm thấu trong môi trường càng cao thì tốc độ giải phóng dược chất càng giảm. Như vậy, quá trình giải phóng dược chất từ viên nghiên cứu phụ thuộc vào áp suất thẩm thấu của môi trường hòa tan chứng minh cơ chế thẩm thấu của viên.

**Từ khóa:** Felodipin, bơm thẩm thấu kéo - đẩy, pH, tốc độ cánh khuấy, áp suất thẩm thấu.

## 1. Đặt vấn đề

Felodipin là thuốc điều trị tăng huyết áp có nhiều ưu điểm như: Không gây tác dụng trực tiếp

đến tim ở liều điều trị, không giữ nước và muối, không có nguy cơ tích lũy thuốc khi điều trị kéo dài,... [1]. Tuy nhiên, felodipin rất ít tan trong nước [2], liều sử dụng nhỏ nên cần được kiểm

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: [huyenbmai79@gmail.com](mailto:huyenbmai79@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4218>

soát tốc độ giải phóng. Trong khi đó, bơm thẩm thấu kéo - đẩy là hệ phân phối thuốc có kiểm soát theo cơ chế thẩm thấu đã được phát triển thành công để kéo dài giải phóng cho các dược chất có độ tan khác nhau, đặc biệt là các dược chất ít tan trong nước, giải phóng dược chất theo động học bậc không, tốc độ giải phóng hầu như không bị ảnh hưởng bởi điều kiện ở đường tiêu hóa,... [3].

Nhằm ứng dụng công nghệ bơm thẩm thấu kéo - đẩy trong bào chế felodipin để kiểm soát giải phóng dược chất, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của điều kiện thử hòa tan đến giải phóng dược chất từ viên felodipin 5 mg giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo - đẩy.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu

Felodipin (tiêu chuẩn Dược điển Mỹ 32), polyethylen oxyd - PEO (POLYOX™ WSR N-80 200.000, POLYOX™ WSR Coagulant 5.000.000), cellulose acetat (Opadry® CA), lactose monohydrat, Avicel PH101, natri clorid, magnesi stearat, oxyd sắt đỏ, aceton, ethanol 96%, nước cất. Các tá dược và dung môi đạt tiêu chuẩn Dược điển, tinh khiết hóa học hoặc nhà sản xuất.

### 2.2. Thiết bị nghiên cứu

- Thiết bị bào chế: máy dập viên tâm sai Korsch (Đức), bộ chày cối đường kính 9 mm; máy bao phim Vanguard (Mỹ); tủ sấy Binder (Đức); bộ rây các cỡ, bát sứ, dụng cụ thủy tinh các loại.

- Thiết bị đánh giá: máy đo độ cứng viên nén Pharma Test PTB (Đức); kính hiển vi KRÜSS (Đức); máy đo pH InoLab PH 730; máy thử hòa tan tự động VanKel - Varian VK 7010 (Mỹ).

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Phương pháp bào chế

Với thiết kế dạng viên thẩm thấu kéo - đẩy, viên nhân cấu tạo gồm hai lớp: Lớp chứa dược chất và lớp đẩy.

- Công thức bào chế viên felodipin 5 mg giải phóng kéo dài:

Bảng 1. Thành phần công thức bào chế viên felodipin 5 mg giải phóng kéo dài

| Thành phần 1 viên  | Khối lượng (mg)    |         |
|--------------------|--------------------|---------|
|                    | Lớp chứa dược chất | Lớp đẩy |
| Felodipin          | 5                  | 0       |
| PEO 200.000        | 90                 | 0       |
| PEO 5.000.000      | 0                  | 50      |
| Natri clorid       | 15                 | 15      |
| Lactose monohydrat | 45                 | 30      |
| Avicel PH101       | 25                 | 15      |
| Magnesi stearat    | 0,9                | 0,55    |
| Oxyd sắt đỏ        | 0                  | 0,55    |

- Bào chế viên nhân hai lớp: sử dụng phương pháp dập thẳng, mỗi công thức bào chế 100 viên. Felodipin được nghiền và rây qua rây 180 µm. Cân và trộn đều riêng các thành phần của lớp chứa dược chất và lớp đẩy theo nguyên tắc trộn bột kép (trừ tá dược trơn). Oxyd sắt được đưa vào lớp đẩy để có màu phân biệt trong quá trình khoan laser. Viên được dập hai lớp bằng máy dập viên tâm sai Korsch (Đức) với bộ chày cối mặt khum, đường kính 9 mm: Trộn tá dược trơn, cân khối lượng từng lớp, cho lớp dược chất vào cối dập sơ bộ, thêm tiếp lớp đẩy, dập hoàn chỉnh thu được viên nhân hai lớp, điều chỉnh lực dập để thu được viên có lực gây vỡ viên trong khoảng  $10 \pm 1$  kP.

- Bao màng bán thấm: bằng phương pháp bao phim với polymer là cellulose acetat trong dung môi là hỗn hợp aceton - nước, nồng độ dịch bao là 5% polymer. Sử dụng thiết bị bao với các thông số chính như: Tốc độ quay của nồi bao là 5 vòng/phút, tốc độ phun dịch 2 mL/phút, nhiệt độ khí vào 50 °C, nhiệt độ khí ra 40 °C, áp suất khí nén 1,8 atm, lưu lượng gió vào 12 m<sup>3</sup>/giờ, lưu lượng gió ra 15 m<sup>3</sup>/giờ. Viên sau khi đạt khối lượng màng bao tăng 8,5 % so với viên nhân được để ổn định màng bao 24 giờ ở 40 °C.

- Khoan miệng giải phóng: khoan miệng giải phóng chính giữa bề mặt lớp chứa dược chất

bằng kỹ thuật khoan laser. Cài đặt thông số đường kính lỗ khoan 0,8 mm, lựa chọn mức năng lượng chùm tia thích hợp, điều chỉnh tiêu cự thấu kính hội tụ bằng thước của máy để chùm tia tác động tại màng bao.

### 2.3.2. Phương pháp đánh giá

#### 2.3.2.1. Độ cứng viên nhân

Đo độ cứng viên bằng máy Pharma Test PTB, yêu cầu lực gây vỡ viên trong khoảng  $10 \pm 1$  kP.

#### 2.3.2.2. Độ dày màng bao

Độ dày màng bao được tính căn cứ vào khối lượng viên tăng lên sau khi bao. Phần trăm khối lượng viên tăng lên sau khi bao được tính theo công thức:

$$\frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100$$

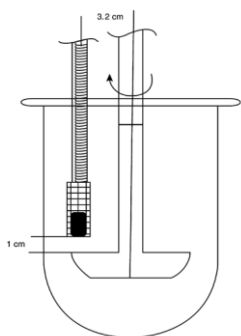
Trong đó:  $m_1$ ,  $m_2$  là khối lượng trung bình viên trước và sau khi bao.

#### 2.3.2.3. Đường kính miệng giải phóng

Kiểm tra đường kính miệng giải phóng bằng kính hiển vi quang học với nguồn sáng chiếu từ trên xuống, đo ở vật kính 4x. Tiến hành đo 10 viên, tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn tương đối (Relative Standard Deviation - RSD).

#### 2.3.2.4. Thử hòa tan

Tiến hành thử hòa tan viên bào chế với các điều kiện thử khác nhau để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố môi trường đến khả năng kiểm soát giải phóng của viên thẩm thấu.



Hình 1. Thiết bị cánh khuấy và giỏ tĩnh chứa viên.

i) Thiết bị: máy thử hòa tan tự động VanKel - Varian VK 7010 với thiết bị cánh khuấy, lắp thêm giỏ tĩnh đựng viên được chế tạo theo mô tả trong Dược điển Mỹ 36 [4] vào cốc đựng môi trường (Hình 1).

ii) Điều kiện:

- Chế độ thả viên bằng tay, đặt viên thuốc theo đường chéo ngang của giỏ (theo Dược điển Mỹ 36).

- *Môi trường hòa tan*: 500 mL dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 6,5 có 1 % natri lauryl sulfat.

+ *Đánh giá ảnh hưởng của tốc độ khuấy*: thử hòa tan viên thẩm thấu với tốc độ khuấy 50, 75 và 100 vòng/phút.

+ *Đánh giá ảnh hưởng của pH môi trường hòa tan*: thử hòa tan viên thẩm thấu trong các môi trường có pH khác nhau: dung dịch HCl pH 1,2; đệm phosphat pH 4,5 và 6,5.

+ *Đánh giá ảnh hưởng của áp suất thẩm thấu của môi trường hòa tan*: thử hòa tan viên thẩm thấu trong các môi trường có áp suất thẩm thấu khác nhau, bằng cách cho vào môi trường hòa tan lượng natri clorid khác nhau: 0, 20, 40 mg.

- Nhiệt độ môi trường hòa tan:  $37 \pm 0,5$  °C.

- Thời gian thử: 12 giờ, thời gian hút mẫu và đo quang tự động 1 giờ/lần.

iii) Định lượng: bằng phương pháp quang phổ ở bước sóng hấp thụ cực đại.

Bước sóng phân tích được xác định bằng cách quét phổ dung dịch felodipin chuẩn nồng độ 5 µg/mL trong môi trường hòa tan trong khoảng bước sóng 200 - 500 nm bằng thiết bị đo quang phổ hấp thụ UV - Vis, từ đó lựa chọn bước sóng hấp thụ cực đại. Tỷ lệ (%) felodipin hòa tan tại mỗi thời điểm được xác định căn cứ vào dung dịch felodipin chuẩn nồng độ 5 µg/mL.

iv) So sánh 2 đường cong giải phóng in vitro:

Hệ số tương đồng ( $f_2$ ) được quy định bởi FDA và Cơ quan đánh giá các sản phẩm y học Châu Âu (EMA) như là tiêu chí để đánh giá sự giống nhau giữa hai đồ thị hòa tan. Chỉ số  $f_2$  có thể được tính theo công thức:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Trong đó,  $n$  là số điểm lấy mẫu;  $R_i$  và  $T_i$  là % dược chất hòa tan của chế phẩm đối chiếu và chế phẩm thử tại thời điểm lấy mẫu thứ  $i$ .

Xác định  $f_2$  với ít nhất 3 điểm lấy mẫu, hạn chế để không có nhiều hơn một điểm lấy mẫu sau thời điểm 85 % lượng dược chất đã hòa tan. Giá trị  $f_2$  trong khoảng 0 - 100,  $f_2 \geq 50$  thì hai đồ thị hòa tan được coi là giống nhau,  $f_2$  càng cao thì hai đồ thị càng giống nhau [4-6].

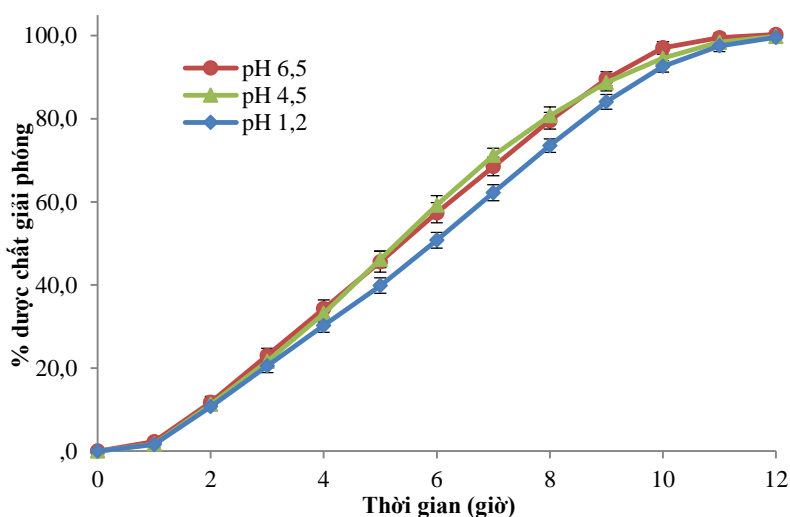
### 3. Kết quả và bàn luận

Quá trình giải phóng dược chất từ hệ thẩm thấu có ưu điểm là không phụ thuộc vào các yếu

tố môi trường bên ngoài như pH và nhu động đường tiêu hóa, tuy nhiên lại bị ảnh hưởng bởi áp suất thẩm thấu môi trường. Để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố môi trường bên ngoài, tiến hành thử hòa tan viên nghiên cứu trong các môi trường có pH, tốc độ khuấy và áp suất thẩm thấu khác nhau.

#### 3.1. Ảnh hưởng của pH môi trường hòa tan

So sánh kết quả thử hòa tan mẫu viên bào chế ở các môi trường có pH khác nhau: pH 1,2; 4,5 và 6,5. Kết quả được trình bày trong Hình 2.



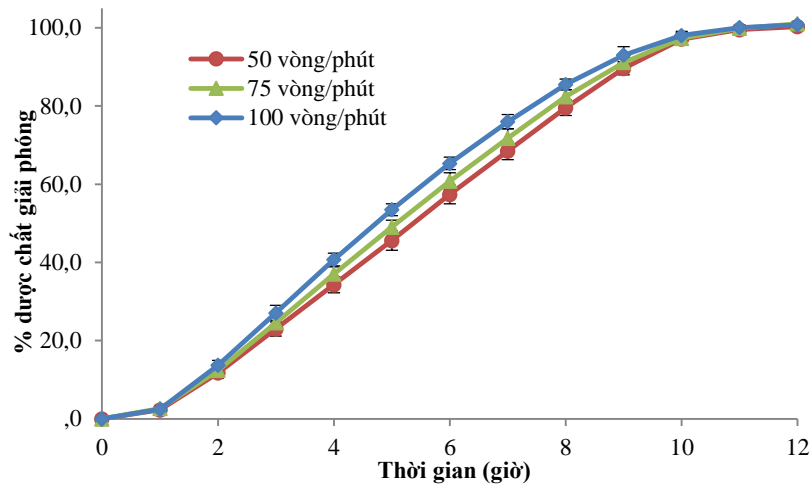
Hình 2. Đồ thị giải phóng dược chất của viên nghiên cứu trong các môi trường có pH khác nhau ( $n = 6$ ).

Từ kết quả thử hòa tan viên nghiên cứu trong các môi trường pH khác nhau, ta có giá trị  $f_2$  tương quan giữa các đồ thị là:  $f_2$  (pH 1,2/4,5) = 62,51,  $f_2$  (pH 1,2/6,5) = 65,50,  $f_2$  (pH 4,5/6,5) = 88,36. Các giá trị  $f_2$  đều trong khoảng 50 - 100, chứng tỏ các đồ thị giải phóng dược chất giống nhau. Do đó, khi có mặt chất diện hoạt để mô phỏng điều kiện *in vivo*, pH môi trường hòa tan không ảnh hưởng đến tỷ lệ giải phóng dược chất từ viên thẩm thấu.

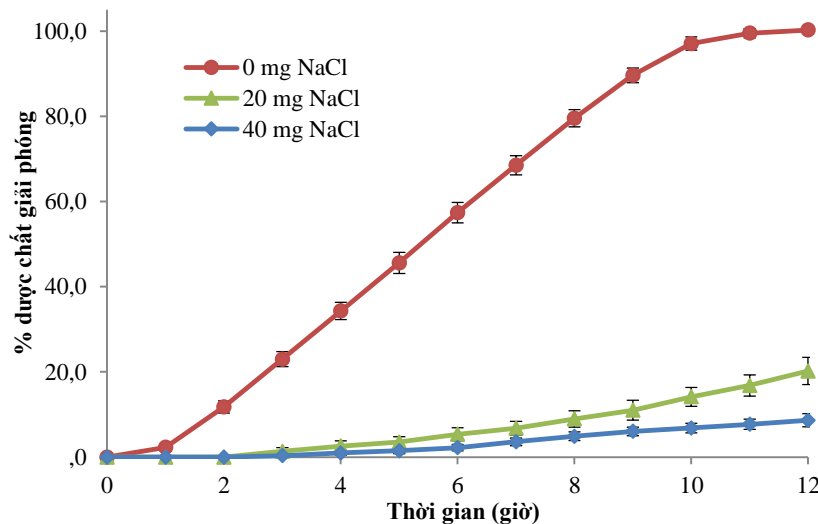
#### 3.2. Ảnh hưởng của tốc độ cánh khuấy

So sánh kết quả thử hòa tan viên nghiên cứu với tốc độ khuấy khác nhau: 50, 75 và 100 vòng/phút. Kết quả được trình bày trong Hình 3.

Từ kết quả thử hòa tan, tính giá trị  $f_2$  tương quan giữa 2 đồ thị giải phóng dược chất ta có:  $f_2$  (50/75 rpm) = 78,71;  $f_2$  (50/100 rpm) = 61,95;  $f_2$  (75/100 rpm) = 72,83. Các giá trị  $f_2$  nằm trong khoảng 50 - 100, do vậy các đồ thị giải phóng trên là giống nhau. Như vậy, tốc độ khuấy không ảnh hưởng đến tỷ lệ giải phóng dược chất từ viên thẩm thấu.



Hình 3. Đồ thị giải phóng dược chất của viên nghiên cứu trong các môi trường có tốc độ cánh khuấy khác nhau (n = 6).



Hình 4. Đồ thị giải phóng dược chất của viên nghiên cứu trong các môi trường có áp suất thẩm thấu khác nhau (n = 6).

### 3.3. Ảnh hưởng của áp suất thẩm thấu môi trường hòa tan

Để tạo các môi trường hòa tan có áp suất thẩm thấu khác nhau, thêm vào môi trường hòa tan lượng natri clorid khác nhau: 20 mg, 40 mg. Tiến hành thử hòa tan viên nghiên cứu ở các môi trường này rồi so sánh với mẫu viên ở môi trường hòa tan không có natri clorid. Kết quả được trình bày trong Hình 4.

Kết quả ở Hình 4 cho thấy: Sự có mặt natri clorid trong môi trường hòa tan làm giảm tốc độ giải phóng dược chất, nồng độ natri clorid càng cao thì tốc độ giải phóng càng chậm. Nguyên nhân là do sự có mặt natri clorid trong môi trường hòa tan làm giảm chênh lệch áp suất thẩm thấu giữa trong và ngoài màng, nước bị kéo vào trong viên nhân chậm lại khiến tốc độ giải phóng giảm đi. Do đó, nồng độ chất tạo áp suất thẩm thấu trong môi trường hòa tan càng cao thì tốc

độ giải phóng dược chất càng giảm. Quá trình giải phóng dược chất từ bom thẩm thấu kéo - đẩy phụ thuộc vào áp suất thẩm thấu của môi trường hòa tan chứng minh cơ chế thẩm thấu của viên.

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của điều kiện hòa tan đến khả năng giải phóng dược chất từ viên felodipin 5 mg giải phóng kéo dài theo cơ chế bom thẩm thấu kéo - đẩy. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ giải phóng dược chất từ viên nghiên cứu không thay đổi khi tiến hành ở môi trường pH và tốc độ cánh khuấy khác nhau. Điều này chứng minh rằng quá trình giải phóng dược chất từ viên thẩm thấu kéo - đẩy không bị ảnh hưởng bởi pH đường tiêu hóa và nhu động ruột, đây là ưu điểm của hệ thẩm thấu so với các dạng bào chế giải phóng kéo dài sử dụng qua đường uống. Tuy nhiên, áp suất thẩm thấu của môi trường lại ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng. giải phóng dược chất từ bom thẩm thấu kéo - đẩy tỷ lệ nghịch với áp suất thẩm thấu của môi trường hòa tan. Kết quả này cũng chứng minh cơ chế giải phóng dược chất dựa trên sự chênh lệch áp suất thẩm thấu qua màng bán thấm.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] Vietnamese National Drug Formulary Council, Felodipin, Vietnamese National Drug Formulary, 2<sup>nd</sup> edition, Science and Technics Publishing House, Hanoi, 2015, pp. 650-652 (in Vietnamese).
- [2] S.C. Sweetman, Felodipine, Martindale: The complete drug reference, Pharmaceutical Press, 36<sup>th</sup> edition, London, 2009, pp. 1285-1286.
- [3] V. Malaterre, Ogorka J., Loggia N., Gurny R., Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems, Drug Development and Industrial Pharmacy 35(4) (2009) 433-439. <https://doi.org/10.1080/03639040802425230>.
- [4] The United States Pharmacopeial Convention, Felodipine Extended-Release Tablets, The United States Pharmacopoeia, 36<sup>th</sup> edition, United Book Press, Baltimore, 2013, pp. 3539-3543.
- [5] P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, European Journal of Pharmaceutical Sciences 13(2) (2001) 123-133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1).
- [6] V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J.P. Liu, *In vitro* dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor,  $f_2$ , Pharmaceutical Research 15(6) (1998) 889-896. <https://doi.org/10.1023/A:1011976615750>.