



Original Article

Determine the Effects of Alkaline Excipients on Preparing Alpha-lipoic Tablets

Tran Ngoc Bao, Mai Viet Linh, Nguyen Duc Trung,
Nguyen Van Hai, Nguyen Ngoc Chien*

Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam

Received 28th October 2024

Revised 14th April 2025; Accepted 15th September 2025

Abstract: The development of alpha-lipoic acid (ALA) tablets has emphasized several issues, including instability to light and temperature, and poor dissolution rate of tablets. Due to free carboxylic acid groups in the ALA chemical structure, the objective of this study was to investigate the role of alkaline excipients in tablet composition on the dissolution and stability of the active ingredient through the interaction mechanism with this functional group. Alkaline excipients were added to the binders or combined with the filler excipients in the wet granulation process. The DSC and IR were used to assess the interactions between ALA and alkaline excipients. Effects of different molar ratios of ALA: alkaline excipients and the filler excipients (Fluorite, FLR, calcium silicate) on the solubility of tablets were also investigated. The obtained results showed that adding alkaline excipients enhanced the stability of ALA in temperature-stability experiments (100 °C, 1h). Combining alkaline excipients in the formula also increased dissolution rates, in which lysine (0.3%) and NaEDTA (2.0%) were the two best alkaline excipients. The final formulation, including ALA (66.67%), MCC (25%), FLR (6.33%), and NaEDTA (2.0%), was proposed. The dissolution complied with the US Pharmacopoeia criteria (over 90% ALA dissolved in 60 minutes).

Keywords: Alpha-lipoic acid, tablet formulation, alkaline excipients, dissolution, stability.

* Corresponding author.

E-mail address: chiennn@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4719>

Đánh giá ảnh hưởng của tá dược kiềm trong bào chế viên nén acid lipoic

Trần Ngọc Bảo, Mai Việt Linh, Nguyễn Đức Trung,
Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Ngọc Chiến*

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội

Nhận ngày 28 tháng 10 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 4 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 15 tháng 9 năm 2025

Tóm tắt: Nghiên cứu phát triển thuốc viên nén chứa acid alpha lipoic (ALA) gặp phải một số vấn đề liên quan đến độ ổn định của dược chất với ánh sáng và nhiệt độ, và độ hòa tan kém của viên nén thành phẩm. Trên cơ sở cấu trúc phân tử của ALA có nhóm acid carboxylic tự do, mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát vai trò của các tá dược kiềm trong thành phần viên nén đến độ hòa tan và độ ổn định của hoạt chất thông qua cơ chế tương tác với nhóm chức này. Tá dược kiềm được đưa vào tá dược dính hoặc phối hợp với tá dược độn trong quy trình tạo hạt ướt. Tương tác hóa học giữa ALA và các tác nhân được đánh giá bằng phổ hồng ngoại IR và DSC. Trong quá trình dập viên, ảnh hưởng của i) Tỷ lệ mol ALA: tá dược kiềm; và ii) Tỷ lệ tá dược có diện tích bề mặt lớn FLR (calcium silicate) đến độ hòa tan viên nén ALA 300 mg đã được khảo sát. Kết quả cho thấy tá dược kiềm có khả năng tăng độ ổn định của nguyên liệu ALA dưới ảnh hưởng của nhiệt độ (100 °C trong 1 h). Trong đó, 2 tá dược kiềm cải thiện tốc độ hòa tan của dược chất tốt nhất là lysin (0,33%) và NaEDTA (2,04 %). Công thức viên nén có độ hòa tan tốt nhất đã được đề xuất với thành phần sau: ALA (66,67%), MCC (25%), FLR (6,33%), NaEDTA (2,04%). Viên nén bào chế đạt yêu cầu theo Dược điển Mỹ về độ hòa tan (USP-NF43, 2024)).

Từ khóa: acid alpha lipoic, viên nén, tá dược kiềm, độ hòa tan, độ ổn định.

1. Giới thiệu

Acid alpha lipoic (ALA) là một hoạt chất có khả năng chống oxy hóa mạnh, có nhiều ứng dụng trong thuốc và thực phẩm bảo vệ sức khỏe. Dạng bào chế viên nén ALA (biệt dược Thiogamma, Worwag, CHLB Đức) chứa ALA ở mức liều 300, 600, 900 mg, được chỉ định nhiều trong điều trị bệnh lý tổn thương thần kinh [1, 2]. Trong nghiên cứu phát triển thuốc, ALA gặp phải một số hạn chế như: i) Ít tan trong nước; ii) Kém ổn định với nhiệt độ và ánh sáng, và iii) ALA còn có nhiệt độ nóng chảy thấp và dễ bị polyme hóa gây bám dính chày cối trong quá

trình dập viên [1, 3]. Vòng 1, 2-dithiolan của ALA dưới tác động của ánh sáng hoặc nhiệt độ (60-65 °C, ứng với nhiệt độ nóng chảy của ALA) sẽ bị phá hủy và mở vòng, tạo phản ứng trùng hiệp hóa dẫn đến sản phẩm không đạt độ hòa tan và hàm lượng [1, 3]. Có nhiều hướng nghiên cứu tiềm năng nhằm khắc phục những nhược điểm trên của nguyên liệu ALA, một trong số đó là phối hợp các tá dược có tính kiềm trong công thức nhằm tạo vi môi trường ALA hoặc tạo muối in-situ ALA [4, 5]. Phân tử ALA có chứa nhóm acid carboxylic nên có thể phản ứng tạo muối với kim loại kiềm, base amin, acid amin qua đó là tăng độ ổn định và độ hòa tan của thành phẩm

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: chiennn@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4719>

[4, -6]. Nghiên cứu này đưa các tá dược kiểm vào tá dược dính, và đánh giá ảnh hưởng của một số tá dược kiểm đến độ hòa tan, độ ổn định của cốm chứa ALA và viên nén ALA.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Acid alpha lipoic (ALA, Suzhou Fushilai, Trung Quốc), các hóa chất ethanol 96⁰, acid acetic, natri acetat, natri hydroxyd, natri carbonat, natri hydrocarbonat, calci carbonat, calci phosphat, L-lysin (lysin) 99%, meglumin 99%, trometamol 99%, Na₂EDTA (NaEDTA) đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học. Các chất β -Cyclodextrin (β -CD), Avicel (MCC) PH101, Florite (FLR), Aerosil, magnesi stearat (MgS), natri carboxy methyl cellulose (NaCMC) đạt tiêu chuẩn dược dụng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp bào chế viên nén ALA

Viên nén ALA được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt. Tỷ lệ ALA: tá dược độn, tá dược dính (dung dịch kiểm trong nước) được trình bày trong bảng 1 và 2, dung dịch tá dược kiểm được nhào ẩm với hỗn hợp bột kép, xát hạt qua rây 1 mm. Sấy hạt trong tủ sấy ở nhiệt độ 30-35 °C, tới hàm ẩm từ 1,0 - 2,0%.

2.2.2. Phương pháp định lượng hàm lượng dược chất trong bột/cốm/viên nén ALA

Sử dụng phương pháp đo quang UV [2], dung môi pha loãng là ethanol 50%. Dịch định lượng được lọc qua màng lọc 0,45 μ m, đo mật độ quang của dung dịch ở bước sóng 334 nm.

2.2.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến độ ổn định của ALA, bột kép và cốm sau tạo hạt

Tiến hành cân chính xác 0,05 g mẫu thử, đặt vào ống thủy tinh 10 mL, mẫu thử được đặt trong bếp đun cách thủy ở nhiệt độ 100 °C trong 1 giờ. Hàm lượng dược chất sau 1 giờ được định lượng như mục 2.2.2. Các mẫu thử được so sánh với mẫu đề ở nhiệt độ phòng (25 °C $\pm$ 5). Tiến hành so sánh với mẫu ở môi trường ở nhiệt độ phòng

về màu sắc, độ vón dính và chênh lệch hàm lượng trước và sau khi gia nhiệt [7].

2.3.4. Phương pháp đánh giá độ hòa tan

Tham khảo Dược điển Mỹ (USP 38, chuyên luận viên nén acid lipoic [8]), độ hòa tan của viên nén ALA được đánh giá bằng thiết bị Pharma test (Đức): môi trường thử hòa tan là 900 ml nước cất ở 37 $\pm$ 0,5 °C. Thiết bị sử dụng kiểu cánh khuấy, tốc độ khuấy 75 rpm. Nồng độ thuốc trong dung dịch sau đó được định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis [2]. Yêu cầu: Không ít hơn 70% lượng acid alpha lipoic (C₈H₁₄O₂S₂) so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 phút.

2.3.5. Phương pháp đánh giá tương tác hóa học

Tương tác hóa học được xác định thông qua phổ hồng ngoại (FT-IR) [9, 10]: mẫu cốm hoặc nguyên liệu được trộn đều với kali bromid (1:10, kl:kl), dập thành viên mỏng, phổ FTIR được trình bày trong dải số sóng từ 500 đến 4000 cm⁻¹ (FT-IR 6700, Jasco, Nhật Bản).

2.3.6 Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Nguyên liệu ALA hoặc mẫu cốm hoặc nguyên liệu được cân chính xác khoảng 5 mg vào đĩa DSC (DSC pan, Mettler Toledo), mẫu được quét từ 30 đến 300 °C (DSC, Mettler Toledo, Đức).

3. Kết quả

3.1. Kết quả đánh giá một số đặc tính của ALA

3.1.1. Khảo sát ảnh hưởng của chất mang đến độ ổn định của cốm ALA

ALA có nhiệt độ nóng chảy thấp (61- 63 °C). Khi tiếp xúc với nhiệt độ từ 80 °C trở lên, ALA bắt đầu quá trình phân hủy, có thể tạo ra phản ứng trùng hiệp hóa, tạo ra khối bột dẻo, dính, qua đó giảm hàm lượng dược chất. Trong đó, công thức cốm ALA được bào chế với các tá dược độn khác nhau (tỷ lệ 1:1, kl/kl); quá trình nhào ẩm được thực hiện với nước cất hoặc dung dịch tá dược kiểm. Chi tiết thí nghiệm và kết quả được thể hiện ở Bảng 1 và Hình 1.

Ảnh hưởng của tá dược độn:

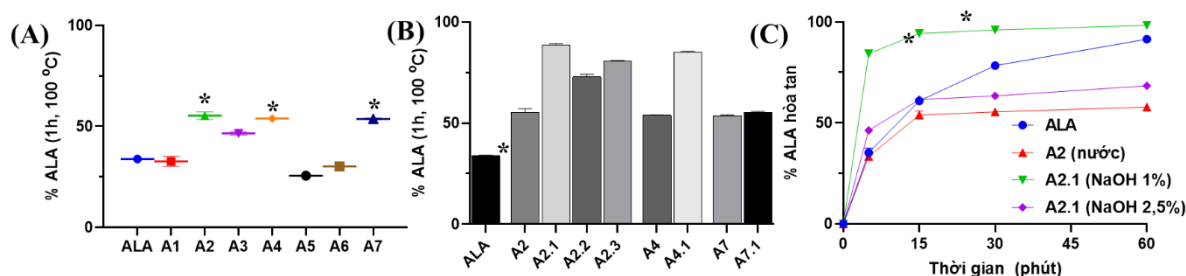
Kết quả cho thấy ALA nguyên liệu (A0) khi đun ở 100 °C trong 1 giờ, mẫu chất chảy lỏng,

tạo dạng keo dính, hàm lượng dược chất khi định lượng lại giảm nhiều so với hàm lượng ban đầu (33,89%). Nghiền dược chất với Aerosil (một tá dược có diện tích bề mặt lớn), có thể làm giảm kích thước và tăng diện tích bề mặt của ALA, làm tăng tốc độ phân hủy, khiến hàm lượng dược chất giảm đáng kể (A1). Ngược lại, khi kết hợp ALA và MCC 101 (1:1) (A2), hàm lượng ALA giảm ít hơn. Cấu trúc và kích thước tiểu phân của

MCC 101 có thể cho phép bảo vệ dược chất tốt hơn. Tương tự khi thêm các thành phần khác (Hình 1A), mẫu A4 (chứa FLR) và A7 (chứa β -CD) cho kết quả tốt hơn Aerosil trong việc bảo toàn hàm lượng ALA. Cảm quan cho thấy các mẫu bột kết hợp ALA với MCC, FLR và β -CD có thể chất khô tơi, không bị vón cục hoặc chảy lỏng. Do đó các mẫu bột A2, A4, và A7 được tiến hành nhào ẩm với tá dược kiềm (dd NaOH 1%).

Bảng 1. Kết quả đánh giá độ ổn định của ALA ở các mẫu A0-A7

Tên mẫu	Thành phần	Tá dược dính	Hàm lượng ALA (%)	
			25 °C/1h	100 °C/1h
-	ALA nguyên liệu	-	100 $\pm$ 0,18	33,89 $\pm$ 0,24
A1	ALA, Aerosil (1:1)	Nước	96,33 $\pm$ 2,49	32,71 $\pm$ 2,43
A2	ALA, MCC 101 (1:1)	Nước	99,63 $\pm$ 0,79	55,27 $\pm$ 1,86
A2.1	ALA, MCC 101 (1:1)	NaOH 1%	98,01 $\pm$ 0,59	88,71 $\pm$ 0,49
A2.2	ALA, MCC 101, FLR (1:0,25:0,75)	NaOH 1%	99,91 $\pm$ 0,12	72,87 $\pm$ 1,28
A2.3	ALA, MCC 101, FLR (1:0,5:0,5)	NaOH 1%	99,76 $\pm$ 0,16	80,59 $\pm$ 0,36
A3	ALA, MCC 101, Aerosil (1:1:1)	Nước	98,54 $\pm$ 1,05	46,53 $\pm$ 0,94
A4	ALA, MCC 101, FLR (1:1:1)	Nước	99,48 $\pm$ 0,76	53,85 $\pm$ 0,23
A4.1	ALA, FLR (1:1)	NaOH 1%	98,91 $\pm$ 0,62	84,95 $\pm$ 0,56
A5	ALA, MCC 101, CaCO ₃ (1:1:1)	Nước	99,40 $\pm$ 0,24	25,65 $\pm$ 0,17
A6	ALA, MCC 101, Ca ₃ (PO ₄) ₂ (1:1:1)	Nước	98,90 $\pm$ 0,27	30,19 $\pm$ 0,23
A7	ALA, MCC 101, β - CD (1:1:1)	Nước	97,23 $\pm$ 1,08	53,64 $\pm$ 0,38
A7.1	ALA, MCC 101, β - CD (1:1:1),	NaOH 1%	100,10 $\pm$ 0,81	55,28 $\pm$ 0,52



Hình 1. Độ ổn định nhiệt của cốm ALA ở 100 °C trong 1 giờ: (A) cốm ALA với các tá dược độn khác nhau, (B) cốm ALA sử dụng dung môi nhào ẩm là nước và dung dịch kiềm, (C) Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng của nồng độ % NaOH trong tá dược dính đến độ hòa tan của cốm A2 (ALA/MCC 1:1, kl/kl).

Ảnh hưởng của tá dược kiềm:

Kết quả Bảng 1 và Hình 1B cho thấy hàm lượng ALA giảm rất nhanh sau 1 h ở các mẫu ALA nguyên liệu (33,89 % so với ban đầu), và trong mẫu A1, A2 (ALA và Aerosil hoặc MCC, nhào ẩm với nước, hàm lượng ALA còn lại 32,71 và 55,25 % tương ứng so với ban đầu). So với

mẫu A2, hàm lượng ALA trong mẫu A2.1 đã có sự cải thiện đáng kể: % ALA còn lại sau 1 h (100 °C) của mẫu A2.1 là 88,71 $\pm$ 0,49 %, cao hơn đáng kể so với A2. Kết quả Hình 1B cho thấy, % ALA còn lại trong các mẫu sử dụng tá dược kiềm (A4.1 và A7.1) cao hơn đáng kể so với các mẫu không có tá dược kiềm tương ứng

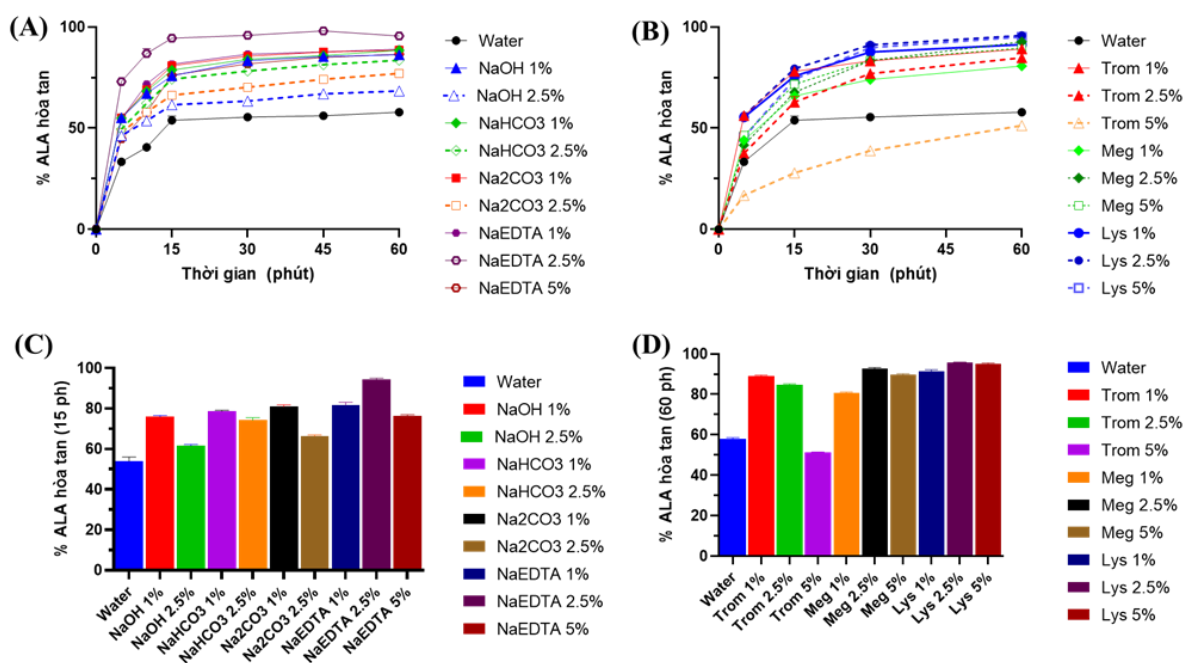
(A4 và A7). Trong Hình 1B, các mẫu có độ ổn định cao nhất (% ALA còn lại trên 80%) là A2.1 (chất mang là MCC), A2.3 (chất mang là MCC kết hợp FLR), và A4.1 (chất mang là FLR).

Trong Hình 1C, ảnh hưởng của nồng độ % NaOH trong tá dược dính đến độ hòa tan của cốm cũng được khảo sát. Kết quả cho thấy ALA tạo hạt với NaOH 1% cao hơn đáng kể so với nguyên liệu ALA và mẫu A2 (ALA, MCC, nước). Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng hàm lượng NaOH (lên 2,5%), tốc độ hòa tan của mẫu cốm lại giảm xuống đáng kể.

Tóm lại, tá dược kiềm có ảnh hưởng đến độ ổn định của nguyên liệu, và sử dụng tỷ lệ % tá dược kiềm phù hợp có thể cải thiện đáng kể độ hòa tan của cốm dược chất. Sau đây, một số tá dược kiềm vô cơ, và hữu cơ tiếp tục được khảo sát.

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của một số tá dược kiềm đến độ hòa tan của cốm ALA

Tiến hành bào chế cốm với thành phần: ALA (1 g), MCC 101 (1 g) và dung môi nhào ẩm là dung dịch tá dược kiềm (1 ml với các nồng độ 1%, 2,5%, 5%) theo phương pháp được trình bày ở mục 2.3.1 thu được kết quả ở như trong Hình 2.



Hình 2. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của cốm ALA theo thời gian: (A) cốm ALA sử dụng dung dịch muối Na, (B) cốm ALA sử dụng dung dịch kiềm hữu cơ nhào ẩm, (C) % ALA giải phóng sau 15 phút, (D) % ALA giải phóng sau 60 phút.

Khi sử dụng 3 loại tá dược kiềm vô cơ (NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, Hình 2A và 2C) trong quá trình nhào ẩm, ở nồng độ kiềm thấp (1%) cốm khô to, tạo hạt tốt. Tuy nhiên, khi tăng nồng độ kiềm lên 2,5% và 5% xuất hiện hiện tượng ALA bị polyme hóa, tạo thành khối bột dính và khó xát hạt qua rây. Điều này có thể giải thích, do các tá dược kiềm này có khả năng hút ẩm mạnh, ảnh hưởng đến độ hòa tan của hỗn hợp

bột. Mặt khác, tỷ lệ kiềm vô cơ cao có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của chính ALA trong cốm [1, 4, 7]. Trong các muối Na khác nhau (Hình 2C), NaEDTA thể hiện đặc tính khác với các muối Na vô cơ, đó là khi bào chế cốm với nồng độ NaEDTA tăng từ 1 – 5%, quá trình nhào ẩm vẫn thuận lợi, cốm dễ xát hạt qua rây. Từ đó, có thể cho thấy khi sử dụng các tá dược có độ kiềm vừa phải, phối hợp ion Na vào công thức có tác

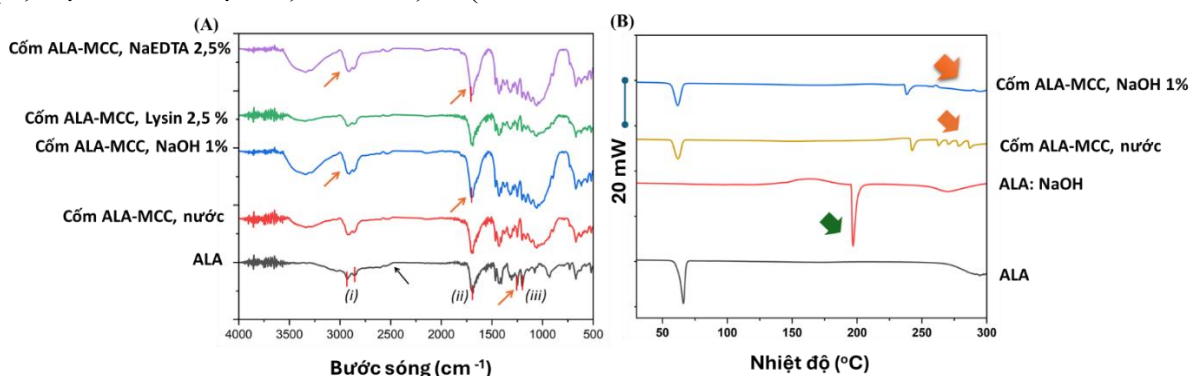
dụng tăng đáng kể độ hòa tan của cốm ALA. Tương tự với NaEDTA, khi sử dụng tá dược kiềm hữu cơ (trometamol, meglumin, lysin, Hình 2B và 2D) ở cả 3 nồng độ khảo sát các mẫu cốm tạo thành đều khô toại, độ cứng hạt cốm tăng dần khi tăng nồng độ kiềm, trừ ở mẫu dùng dung dịch nhào ẩm là trometamol 5%, khối ẩm có hiện tượng vón dính, khó lọt qua mắt rây.

Tóm lại, kết quả khảo sát cho thấy 2 tá dược NaEDTA và lysin cho kết quả tốt nhất; sau 60 ph, độ hòa tan đạt $98,07\% \pm 0,23$ (ở mẫu

NaEDTA 2,5%) và $95,76\% \pm 0,21$ (ở mẫu lysin 2,5%). Nguyên nhân có thể do tá dược kiềm vô cơ khi sử dụng ở nồng độ cao có khả năng hút ẩm mạnh, mặt khác các tá dược này có thể xúc tác gây hiện tượng polyme hóa ALA.

3.2.4. Đánh giá tương tác hóa học qua phổ FT – IR và phân tích nhiệt vi sai

Tương tác phân tử của các thành phần trong công thức cốm được thể hiện trong kết quả phổ FTIR trong hình sau (Hình 3A).



Hình 3. (A) Phổ FTIR và (B) DSC đánh giá tương tác ALA và tá dược kiềm.

Hình 3A cho thấy sử dụng tá dược kiềm có thể ảnh hưởng đến tín hiệu các nhóm -COOH của ALA. Nguyên liệu ALA có liên kết -COOH đặc trưng, thể hiện qua các tín hiệu sau: tín hiệu (i) O-H có 2 đỉnh 2926 và 2826 cm⁻¹, đỉnh này nằm trong một dải rộng trong khoảng 2500-3300 cm⁻¹ (mũi tên màu đen); tín hiệu (ii) C=O (1696 cm⁻¹), (iii) C-O (tín hiệu pic đối xứng 1201 và 1249 cm⁻¹). So với ALA nguyên liệu, tín hiệu (i) O-H (mũi tên da cam) tăng đáng kể cường độ (thay đổi chiều cao pic) khi sử dụng NaOH, NaEDTA. Mặt khác, các mẫu sử dụng NaOH, hoặc các tá dược như NaEDTA đều cho thấy dải kéo dài mới ở khoảng 3600 đến 3200 cm⁻¹, dải này có tần số cao hơn so với các mẫu sử dụng nước và lysin. Tín hiệu pic liên kết (ii) C=O đã bị thay đổi trong các mẫu NaOH và NaEDTA: chân pic rộng hơn và cường độ cao hơn (mũi tên da cam). Ngoài ra, 2 tín hiệu (iii) C-O (khoảng 1200 cm⁻¹) cũng bị mất đi ở các mẫu sau quá trình tạo hạt. Tóm lại, các kết quả này cho thấy có tồn tại tương tác giữa ion Na (hoặc tác nhân

kiềm) và phân tử ALA. Kiềm hữu cơ lysin ít ảnh hưởng đến phổ IR so với các mẫu sử dụng NaOH và NaEDTA. Các kết quả này cho thấy việc đưa các tá dược kiềm chưa làm thay đổi bản chất nguyên liệu ALA, tuy nhiên có tạo ra tương tác hóa học trong công thức, điều này giải thích việc thay đổi độ hòa tan ở trên.

Hình 3B (phổ đồ DSC) cho biết ảnh hưởng của tá dược kiềm (khi sử dụng ở tỷ lệ thấp) đến đặc tính của ALA. Mẫu nguyên liệu ALA (đường màu đen) có đỉnh thu nhiệt duy nhất tại 61,81 °C, tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của ALA. Các mẫu cốm sử dụng NaOH hoặc nước đều xuất hiện đỉnh thu nhiệt trong khoảng này; kết quả này cho thấy sử dụng kiềm mạnh NaOH (ở tỷ lệ thấp) ít ảnh hưởng đến đặc tính- cấu trúc hóa học của ALA (do đó không làm thay đổi nhiệt độ nóng chảy của ALA). Mặt khác, đường màu đỏ biểu diễn mẫu “ALA-NaOH”, mẫu đông khô của ALA và NaOH 1% với tỷ lệ mol ALA:NaOH là 1:1, được bào chế để so sánh với cốm ALA. Có thể thấy, khi ALA và NaOH được

phản ứng hoàn toàn ở tỷ mol là 1:1, đỉnh thu nhiệt tại khoảng 60 °C đã biến mất. Trong Hình 3B, mẫu ALA-MCC-nước có nhiều pic với biên độ nhỏ và liên tục (mũi tên màu da cam) ở khoảng nhiệt độ trên 200 °C, đây là các pic tương ứng với sự phân hủy hoặc polyme hóa ALA [10]. Tuy nhiên, các pic nhỏ này không xuất hiện ở mẫu ALA-MCC-NaOH.

Tóm lại, các kết quả IR và DSC đều cho thấy phần nào tương tác giữa các tá dược kiềm và nguyên liệu ALA sau quá trình tạo hạt, tuy nhiên không tạo muối hoàn toàn với nguyên liệu ALA.

3.3. Kết quả bước đầu xây dựng công thức bào chế viên nén ALA 200 mg

3.3.1. Khảo sát ảnh hưởng tỷ lệ giữa ALA và tá dược

Dựa trên các kết quả từ mục 3.2, tham khảo viên đối chiếu Thigamma ALA 300 mg và 600 mg, tiến hành bào chế viên nén ALA với tỉ lệ ALA : tá dược là 2:1 (kl/kl, Bảng 2). Bào chế các công thức như Bảng 2, kết quả thử hòa tan được trình bày trong Hình 4.

Bảng 2. Thành phần viên ALA với tỉ lệ MCC : FLR và tỉ lệ ALA : TD kiềm thay đổi

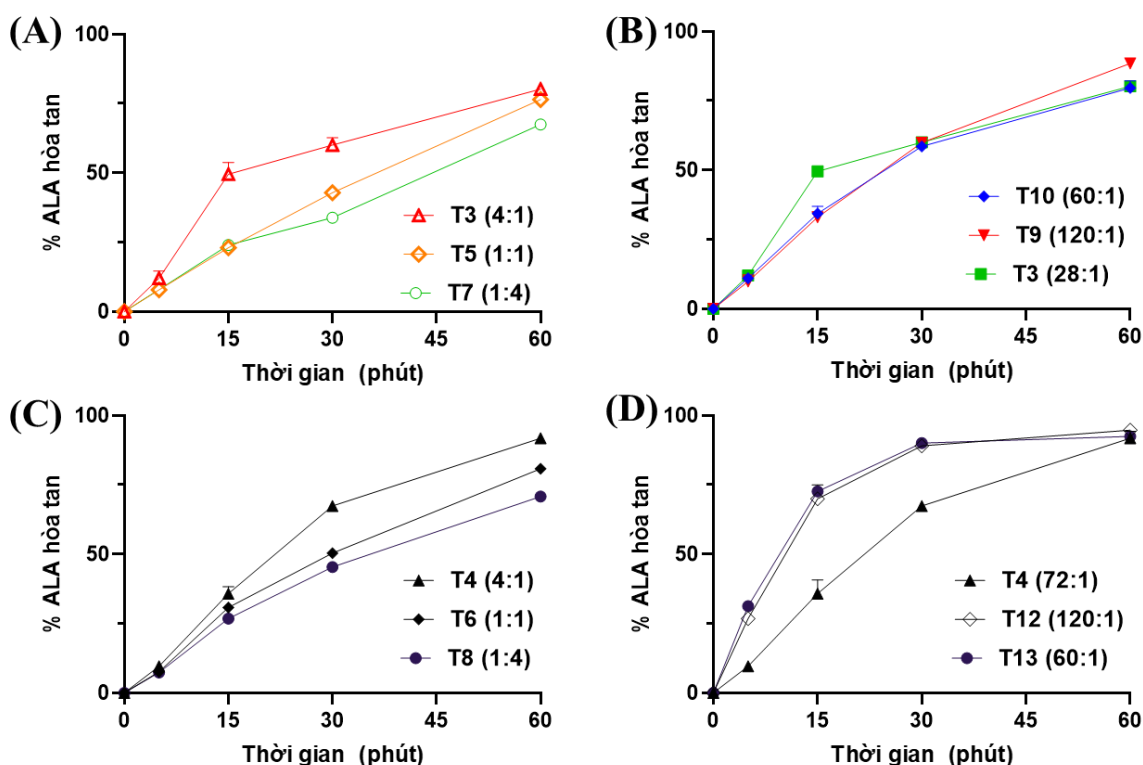
Thành phần	T1	T3	T5	T7	T9	T10	T4	T6	T8	T12	T13
ALA (g)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
MCC (g)	2	1.52	0.95	0.38	1.58	1.56	1.52	0.95	0.38	1.55	1.5
FLR (g)	-	0.38	0.95	1.52	0.4	0.39	0.38	0.95	1.58	0.39	0.38
Lysin (g)	-	0.1	0.1	0.1	0.02	0.05	-			-	-
NaEDTA (g)	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.06	0.12
MCC: FLR*	4:0	4:1	1:1	1:4	4:1	4:1	4:1	1:1	1:4	4:1	4:1
Tá dược (g)		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ALA:kiềm**		28:1	28:1	28:1	120:1	60:1	72:1	72:1	72:1	120:1	60:1
*: tỷ lệ khối lượng tá dược độn MCC : FLR (kl/kl).											
**: tỷ lệ mol giữa ALA và tá dược kiềm (lysine hoặc NaEDTA).											

Ảnh hưởng của tỷ lệ MCC và chất mang FLR: Công thức T1 có hiện tượng viên rã chậm (> 20 ph), quá trình hòa tan trong nước chủ yếu theo cơ chế ăn mòn. Nguyên nhân có thể do đặc tính hút ẩm của MCC và tá dược kiềm, làm giảm khả năng thấm nước của viên. Do đó, cần phối hợp thêm tá dược có diện tích bề mặt lớn nhằm hạn chế tiếp xúc trực tiếp giữa ALA và tá dược kiềm với môi trường. Nghiên cứu này đề xuất sử dụng phối hợp MCC với FLR (một dẫn chất calcium silicat) để khắc phục hiện tượng này. Nghiên cứu này đề xuất phối hợp MCC với FLR (dẫn chất calcium silicat). Tỷ lệ MCC và FLR được khảo sát trong các công thức T3, T5, T7 (dung dịch Lysin là tá dược dính, Hình 4A) và T4, T8, T12 (dung dịch NaEDTA là tá dược dính, Hình 4C). Ở các công thức T3, T4 độ hòa tan sau 60 ph đều đạt trên 80%. Phối hợp FLR cải thiện thời gian rã của viên (dưới 15 ph). Tuy nhiên, các kết quả cho thấy tăng tỉ lệ FLR lên 50% và 80%, độ hòa tan đều giảm (Hình 4A và 4C). Do đó, tỷ lệ

MCC: FLR là 4:1 (kl/kl) được sử dụng để khảo sát cho thí nghiệm Hình 4B và C).

Ảnh hưởng của tỷ lệ dược chất và tá dược kiềm.

Ảnh hưởng của tỷ lệ mol giữa ALA: tá dược kiềm được khảo sát trong bảng 2, kết quả được trình bày trong hình 4B và 4D. Khi sử dụng tá dược kiềm Lysine trong các mẫu T3 (1,6% Lysin), T9 (0,33% Lysin), T10 (0,83% Lysin) (Hình 4B), độ hòa tan sau 60 ph đều đạt trên 70%. Trong đó, công thức T9 độ hòa tan sau 60 ph cao nhất (88,49%). Mặt khác, khi sử dụng tá dược NaEDTA trong các mẫu T4, T12, T13 (Hình 4D), độ hòa tan sau 60 ph đều đạt trên 90%. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể do Lysin có thể tạo ra môi trường pH có tính kiềm quanh viên sớm, tuy nhiên không duy trì được đặc tính trong quá trình hòa tan ALA. Ngược lại sự tồn tại của các ion Na trong cấu trúc NaEDTA có thể tạo thuận lợi cho quá trình thử hòa tan. Công thức T13 có độ hòa tan tốt nhất.



Hình 4: Đồ thị biểu diễn độ hòa tan theo thời gian của các công thức T3-T13: (A) Viên ALA sử dụng Lysine và tỉ lệ MCC:FLR thay đổi, (B) Viên ALA có tỉ lệ Lysin thay đổi, (C) Viên ALA sử dụng NaEDTA và tỉ lệ MCC : FLR thay đổi, (D) Viên ALA có tỉ lệ NaEDTA thay đổi.

4. Bàn luận

Dược điển Mỹ (USP-NF 43) yêu cầu viên nén ALA phải giải phóng không ít hơn 70% dược chất sau 60 phút [8]. Trong nghiên cứu này, kết quả đánh giá độ hòa tan viên nén ALA cho thấy 2 tá dược kiểm tốt nhất là lysin và NaEDTA. Kết quả IR và DSC cho thấy cấu trúc và đặc tính dược chất của ALA ít bị ảnh hưởng, các đỉnh đặc trưng của gốc COOH trong ALA (phổ IR), nhiệt độ nóng chảy của ALA (kết quả DSC) đều không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, kết quả FTIR cho thấy, có tồn tại tương tác giữa các ion kiềm đưa vào và ALA (thay đổi về cường độ và hình dáng các tín hiệu của nhóm COOH). Những tương tác này đóng vai trò quan trọng trong công thức cốm và viên nén bào chế được: Các ion kiềm (hoặc Na^+) tạo ra “vi môi trường” (môi trường cục bộ) bao quanh ALA, qua đó giảm thiểu ảnh hưởng

của nhiệt độ và cải thiện độ hòa tan của ALA. Khi gia nhiệt (trên 200°C), các vi môi trường này mới bắt đầu tương tác với cấu trúc ALA, qua đó có thể làm thay đổi quá trình biến đổi (phân hủy) dược chất. Trong các khảo sát trên, NaEDTA là một muối Na của acid hữu cơ, cũng đóng vai trò là chất ổn định môi trường, điều này có thể tăng độ ổn định của ALA. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó về hệ phân tán rắn ALA và kiềm hóa ALA [9].

Để tận dụng vai trò “vi môi trường” của các ion kiềm, các tá dược có diện tích bề mặt lớn, như FLR, sẽ tạo ra các lỗ xốp có khả năng hấp phụ ion kiềm, và bao xung quanh ALA, qua đó giảm được tương tác của dược chất với nhau, tăng độ ổn định của nguyên liệu ALA. Thực tế, việc phối hợp ALA với các tá dược kiềm hoặc các chất mang bắt giữ kiểu cyclodextrin đã được triển khai trên thế giới [4, 7, 11]. Tuy nhiên,

trong các công thức nghiên cứu, tỷ lệ tá dược chất mang trong các công thức thường chiếm tỷ lệ cao, do đó viên nén bào chế được sẽ có khối lượng viên cao, tỷ lệ dược chất trong viên thấp. Điều này sẽ gây khó khăn cho việc bào chế viên nén giống với viên Thiogamma (thường tỷ lệ dược chất: tá dược là 1:1 với viên 300 mg, và 2:1 với viên 600 mg trở lên). Trong nghiên cứu này, các tá dược được giữ ở tỷ lệ dược chất 2:1, theo đúng tỷ lệ của công thức viên đối chiếu.

5. Kết luận

Kết quả thực nghiệm cho thấy: tá dược kiềm có vai trò lớn trong việc làm tăng độ ổn định với nhiệt và độ hòa tan của viên nén ALA. Hai (02) cơ chế chính được đề xuất là sự tương tác phân tử với dược chất và/hoặc tạo môi trường pH kiềm thuận lợi cho việc hòa tan. Trong các tá dược kiềm khảo sát có lysine và tá dược NaEDTA là 2 loại giúp cải thiện độ hòa tan viên nén thành phẩm đạt yêu cầu của Dược điển Mỹ (USP-NF 43, 2024).

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Brufani, R. Figliola, B. M. Lagrasta, R. Marzella, I. Medici, S. Silvestri, Basic Alpha Lipoic Acid Solution and Its Uses, International Publication Number WO 2013/018008 A1. 2013, <https://patents.google.com/patent/WO2013018008A1/en> (accessed on: September 1st, 2024).
- [2] M. N. L. Popovic, M. M. Vukovic, J. N. Jovicic-Bata, J. M. C. Panic, N. B. Todorovic, Comparison of Formulation Characteristics of Drugs and Dietary Supplements Containing Alpha-lipoic Acid Relevant to Therapeutic Efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Vol. 27, No. 7, 2023, pp. 3159-3170, https://doi.org/10.26355/eurev_202304_31950.
- [3] A. L. Pop, S. Cris et al, Evaluation of Dissolution Profiles of a Newly Developed Solid Oral Immediate-Release Formula Containing Alpha-Lipoic Acid, *Processes*, Vol. 9, No. 1, 2021, pp. 176, <https://doi.org/10.3390/pr9010176>.
- [4] K. Sano, Y. Suenaga, Y. Baba, Method for Producing Alpha Lipoic Acid Alkali Salt, JP Patent JP2007070303A. 2005, <https://patents.google.com/patent/JP2007070303A/en> (accessed on: September 1st, 2024).
- [5] A. J. G. Laban, W. S. Modifications of the Trometamol Salt of R-Thioctic Acid as Well as A Process for Their Production, US Patent US20040225007A1, 2004, <https://patents.google.com/patent/US20050004208A1/en> (accessed on September 1st, 2024).
- [6] R. J. Bastin, M. J. Bowker, Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities, *Organic Process Research Development*, Vol. 4, No. 5, 2000, pp. 427-35, <https://doi.org/10.1021/op000018u>.
- [7] H. Takahashi, Y. Bungo, K. Mikuni. The Aqueous Solubility and Thermal Stability of Alpha-lipoic Acid Are Enhanced by Cyclodextrin, *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol. 75, No. 4, 2011, pp. 633-637, <https://doi.org/10.1271/bbb.100596>.
- [8] USP-Commission. USP 43-NF, Alpha Lipoic Acid Tablets, FDA, Supplement Chapter, 2024,
- [9] M. Zheng, W. Tang, R. Kong, X. Zhu, Inclusion Complex of α -Lipoic Acid Containing Alkalizer for Improving the Solubility and Stability Prepared by Co-grinding, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 79, No. 4, 2017, pp. 544-552,
- [10] P. C. D. Silva, A. S. Portela, R. S. C. Lima, C. P. Santana, A. C. D. Medeiros, M. O. da Silva Simoes. Compatibility Study Between Lipoic Acid with Polymers Used in Controlled Drug Release Systems, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 123, 2016, pp. 965-971, <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4850-3>.
- [11] G. Blaschke, U. Scheidemantel, H. Bethge, R. Moller, T. Beisswenger, K. Huthmacher, Preparation and Use of Salts of the Pure Enantiomers of Alpha-lipoic Acid, 1991, <https://patents.google.com/patent/US528172/en> (accessed on September 1st, 2024).