

Nghiên cứu

DOI: 10.59715/pntjimp.3.3.20

Nghiên cứu bào chế viên nén hai lớp chứa diclofenac natri phóng thích hoạt chất có kiểm soát

Đỗ Minh Thanh¹, Trần Tiến Trình¹, Lê Huỳnh Nguyên Thảo¹, Nguyễn Vũ Tâm Như¹, Trương Quốc Kỳ², Nguyễn Văn Hiến¹, Phan Hoàng Long¹

¹Khoa Dược, Trường Đại học Văn Lang

²Khoa Dược, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Diclofenac là một loại hoạt chất thường dùng trong điều trị giảm đau, kháng viêm thường được bào chế dưới dạng viên nén giải phóng nhanh có tác dụng tức thời nhưng không kéo dài hoặc viên phóng thích kéo dài nhưng khởi phát tác dụng chậm. Nghiên cứu bào chế viên nén hai lớp diclofenac natri phóng thích có kiểm soát nhằm kết hợp được ưu điểm của hai dạng bào chế trên và tăng sự tuân thủ khi sử dụng thuốc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đã đánh giá công thức bào chế và các thông số xử lý quan trọng trong quá trình bào chế viên nén hai lớp sử dụng kỹ thuật tạo hạt ướt và đập trực tiếp. Lớp diclofenac natri giải phóng kéo dài được bào chế bằng cách sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) có độ nhớt khác nhau (bao gồm 4000cps, 10000cps và 20000cps,...). Nghiên cứu giải phóng thuốc *in vitro* được đánh giá bằng cách tiến hành thử nghiệm độ hòa tan trong 10 giờ.

Kết quả: Công thức và quy trình bào chế đã được thiết lập để thu được viên nén hai lớp chứa diclofenac natri 100 mg với một lớp giải phóng nhanh và một lớp giải phóng kéo dài. Đồ thị độ hòa tan của viên nén diclofenac natri cho thấy $55,52 \pm 3,95\%$ lượng hoạt chất trong lớp phóng thích tức thời được giải phóng hoàn toàn trong 45 phút đầu tiên và lượng hoạt chất còn lại được giải phóng kéo dài trong 10 giờ sau đó.

Kết luận: Viên nén hai lớp chứa diclofenac natri 100 mg đã được bào chế thành công với đặc tính giải phóng hai pha như mong muốn. Trong tương lai viên nén hai lớp sẽ tiếp tục để thử nghiệm nghiên cứu trên *in vivo*. Công thức tối ưu trong nghiên cứu sẽ được thử nghiệm về dược động học *in vivo* trên chó.

Từ khóa: Viên nén hai lớp, phóng thích nhanh, phóng thích kéo dài, thử nghiệm độ hòa tan, natri diclofenac.

Ngày nhận bài:

20/5/2024

Ngày phân biện:

20/6/2024

Ngày đăng bài:

20/7/2024

Tác giả liên hệ:

Phan Hoàng Long

Email:

long.ph@vlu.edu.vn

ĐT: 0986450564

Abstract

Preparation of controlled release bilayered diclofenac sodium tablet

Objectives: Diclofenac is an active ingredient commonly used in pain relief and anti-inflammatory treatment. It is typically manufactured as immediate-release tablets that have a rapid beginning of effect but do not last long or as sustained-release tablets that have a gradual onset of action. Research on the preparation of controlled release bilayered tablets containing diclofenac sodium to combine the advantages of the above two dosage forms and increase drug compliance.

Methods: The study evaluated the formulation and critical processing parameters in the production of the bilayer tablets utilizing wet granulation and direct compression techniques. The sustained-release layer of diclofenac sodium was prepared using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) of differing viscosity grades (i.e., 4000cps, 10000cps, 20000cps,...) as the sustained-release agent. The *in vitro* drug release study was evaluated by conducting a 10-hour dissolution testing.

Results: The formulation and preparation process were established to obtain bilayer tablets containing diclofenac sodium of 100 mg with an immediate-release layer and a sustained-release layer. The dissolution profile of the tablet showed that $55,52 \pm 3,95\%$ of the active ingredient in the immediate-release layer was completely released in the first 45 minutes, while the remaining portion of the drug was released in a sustained manner over 10 hours.

Conclusions: The bilayered tablet containing diclofenac sodium of 100 mg was successfully prepared with a desirable biphasic dissolution profile. To better understand the *in vivo* behavior of the prepared bilayered tablet, future studies will be to test this formulation in an *in vivo* pharmacokinetic study using beagle dogs.

Keywords: Bilayered tablet; immediate-release, sustained-release, dissolution, diclofenac sodium.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Diclofenac là một loại thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) được bác sĩ kê đơn thường xuyên trên thế giới, có đặc tính giảm đau, kháng viêm và hạ sốt và đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị nhiều tình trạng viêm và các cơn đau cấp tính và mãn tính [1]. Ở dạng viên nén phóng thích tức thời thông thường, hiệu lực của diclofenac chỉ kéo dài trong một thời gian ngắn, yêu cầu bệnh nhân phải sử dụng nhiều liều lặp lại trong ngày. Việc bào chế diclofenac ở dạng viên nén phóng thích kéo dài giúp tăng hiệu quả điều trị và tính tiện lợi cho bệnh nhân, từ đó đáp ứng nhu cầu điều trị và giảm tải lượng công việc cho bác sĩ và nhân viên y tế [2,3]. Một trong những ưu điểm chính của viên nén phóng thích kéo dài là khả năng duy trì được thuốc ở khoảng nồng độ trị liệu trong máu. Điều này giúp đảm bảo hiệu lực kéo dài, giảm tần suất sử dụng và làm tăng tính tuân thủ điều trị của bệnh nhân [3]. Tuy nhiên, nhược điểm của viên phóng thích kéo dài là thời gian khởi phát tác dụng thuốc lại chậm hơn so với viên phóng thích nhanh. Vì vậy, nghiên cứu bào chế viên nén hai lớp chứa lớp phóng thích nhanh và phóng thích kéo dài diclofenac natri nhằm giúp thuốc có tác dụng tức thời và kéo dài tác dụng sau đó. Từ đó, giúp nâng cao tính tuân thủ sử dụng thuốc và giảm thiểu nguy cơ tác dụng không mong muốn của thuốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

2.1. Nguyên liệu và trang thiết bị

Đối tượng nghiên cứu: viên nén hai lớp chứa diclofenac natri bao gồm một lớp phóng thích nhanh và một lớp phóng thích kéo dài.

Nghiên cứu sử dụng các nguyên vật liệu bao gồm hoạt chất diclofenac natri (Henan Dongtai Pharm, Trung Quốc) và các tá dược khác như Lactose monohydrate (Meggler, Đức), MCC 101 (JRS Pharma, Ấn Độ), Aerosil® 200 (Evonik, Đức), HPMC K100M (Asland, Mỹ), HPMC K200M (Asland, Mỹ)... Hóa chất khác dùng trong nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn phân tích. Thuốc đối chiếu được sử dụng trong nghiên cứu là viên phóng thích nhanh Difelene (công ty THAI NAKORN PATANA) và viên phóng thích kéo dài Voltaren® SR (công ty Novartis Farma S.p.A).

Nghiên cứu sử dụng các thiết bị bao gồm máy đo độ cứng GOUMING BJ-12, máy đo độ mài mòn COPLEY FRV 100i, máy đo tỷ trọng hạt JV100i, máy đo lưu biến hạt Copley Scientific, cân phân tích Sartorius MAX 210G, bộ rây, máy dập viên quay tròn 8 chày Shakti, cân kỹ thuật Sartorius, máy thử độ hòa tan COPLEY DIS800i, tủ sấy MEMMERT 30-1060 (UF160).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng quy trình định lượng diclofenac natri bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

Xây dựng đường chuẩn để định lượng hoạt chất diclofenac natri trong cồn tuyệt đối và đệm phosphat pH 6,8. Trong môi trường cồn tuyệt đối, diclofenac được khảo sát ở các nồng độ 5, 10, 15, 20, 25, 30 $\mu\text{g/ml}$. Trong đệm phosphat pH 6,8, được khảo sát ở các nồng độ 6, 12, 18, 24, 30 $\mu\text{g/ml}$. Đường chuẩn dùng để định lượng có hệ số tương quan tuyến tính $R^2 > 0,99$.

2.2.2. Độ tan của dược chất trong các môi trường pH khác nhau và độ chảy của nguyên liệu

Xác định độ tan của dược chất trong các môi trường pH khác nhau bao gồm nước, đệm pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8, pH 7,4. Độ tan là cơ sở để xây dựng và đánh giá đồ thị hòa tan của thành phẩm trong các môi trường thử nghiệm khác nhau. Lấy chính xác 20 ml môi trường vào becher 50 ml. Cho từ từ lượng hoạt chất để có nồng độ quá bão hòa ở nhiệt độ $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ và

khấy với tốc độ 500 rpm trong 24 giờ. Lọc qua màng lọc 0,45 μm , xác định lượng hoạt chất. Thực hiện 3 lần, lấy kết quả, tính SD.

2.2.3. Xây dựng công thức và quy trình bào chế lớp phóng thích nhanh

Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế lớp phóng thích nhanh sử dụng phương pháp xát hạt ướt. Công thức cơ bản của lớp phóng thích nhanh được thiết lập ở Bảng 1. Tỷ lệ các thành phần trong công thức được tham khảo từ sổ tay tá dược dựa trên vai trò của tá dược trong công thức [4].

Quy trình bào chế cơ bản: Rây dược chất, lactose, MCC qua rây 0,5 mm và rây magnesium stearat qua rây 0,25 mm. Trộn đều diclofenac natri với lactose và MCC trong túi nylon. Sau đó, tạo khối ẩm với dung dịch PVP K30 và xát hạt qua rây 1 mm và sấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 60°C . Sủi hạt và trộn hoàn tất với magnesium stearat.

Bảng 1. Thành phần công thức cơ bản của lớp phóng thích nhanh.

Thành phần	Tỷ lệ sử dụng trong công thức %	Vai trò
Diclofenac natri	Chứa 40 mg / viên	Hoạt chất
Lactose	% còn lại	Tá dược độn
MCC	20 - 90% kl/kl	Tá dược độn
PVP K30	0,5 - 5% kl/kl	Tá dược dính ướt
Crosscamellose natri	0,5 - 5% kl/kl	Tá dược siêu rã
Magnesium stearat	0,25% - 5,0% kl/kl	Tá dược trơn bóng

2.2.4. Xây dựng công thức và quy trình bào chế lớp phóng thích kéo dài

Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế lớp phóng thích kéo dài sử dụng phương pháp dập trực tiếp. Công thức sử dụng các polymer tạo khung phóng thích kéo dài như HPMC. Nghiên cứu sẽ tiến hành khảo sát tỷ lệ và các loại độ nhớt khác nhau của các loại polymer này trong công thức nhằm đạt được mức độ phóng thích hoạt chất đạt yêu cầu. Công thức cơ bản được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Thành phần công thức viên nén được nghiên cứu chứa diclofenac natri trong lớp phóng thích kéo dài.

Thành phần	Hàm lượng trong mỗi viên nén (mg/viên)						
	SR1	SR2	SR3	SR4	SR5	SR6	SR7
Diclofenac natri	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
MCC 102	89,4	80,4	71,4	53,4	89,4	80,4	71,4
HPMC K100M	27,0	36,0	45,0	63,0	-	-	-
HPMC K200M	-	-	-	-	27,0	36,0	45,0

Thành phần	Hàm lượng trong mỗi viên nén (mg/viên)						
	SR1	SR2	SR3	SR4	SR5	SR6	SR7
Aerosil 200	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Magnesium stearat	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Khối lượng viên (mg)	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0

HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; PVP K30, polyvinylpyrrolidone K30.

2.2.5. Xây dựng quy trình dập viên hai lớp

Quy trình cơ bản: Đổ vào cối một lượng chính xác cốm đã được trộn hoàn tất của lớp phóng thích tức thời. Sau đó, lớp cốm này được dập nhẹ nhàng bằng máy dập viên xoay tròn (Shakti® loại LABPRESS-II) với chày tròn đường kính 9 mm, để lớp này được phân phối đồng nhất trong cối. Tiếp theo, chày trên được nâng lên, và cối tiếp tục được lấp đầy bằng một lượng chính xác bột đã trộn hoàn tất của lớp phóng thích kéo dài. Cuối cùng, dập viên để thu được 1 viên nén có độ cứng khoảng 120-140 N.

Thứ tự dập của các lớp được nghiên cứu và quan sát sự hình thành lớp gel phóng thích kéo dài của viên nén hai lớp. Thông số vận hành máy dập viên được khảo sát để độ cứng của viên nén nằm trong khoảng 120-140N, và không xảy ra các sự cố trong quá trình dập viên xảy ra như dính chày hoặc tách lớp.

2.2.6. Đánh giá tính chất hóa lý của viên nén hai lớp

Viên nén hai lớp điều chế được đánh giá và sàng lọc dựa trên các chỉ tiêu hóa lý bao gồm: cảm quan, độ cứng, độ mài mòn, độ đồng đều khối lượng và hàm lượng (Bảng 3).

Bảng 3. Chỉ tiêu kỹ thuật yêu cầu đối với viên nén.

STT	Chỉ tiêu	Yêu cầu	Phương pháp đánh giá
1	Cảm quan	Viên nén hình tròn, màu trắng, lồi hai mặt.	Quan sát bằng mắt thường.
2	Độ cứng	120-140 N	Đo độ cứng bằng máy GOUMING BJ-12.
3	Độ mài mòn	< 0,5%	Sử dụng máy COPLEY FRV 100i.
4	Độ đồng đều khối lượng	± 5%	Theo phương pháp cân 20 viên bất kỳ và xác định khối lượng trung bình viên, Phụ lục 11.3, ĐDVN V.
5	Hàm lượng	90 - 110%	Định lượng theo chuyên luận viên nén diclofenac trong Dược điển Việt Nam IV.

2.2.7. Phương pháp đánh giá và điều chỉnh đặc tính giải phóng hoạt chất *in vitro* của viên nén hai lớp diclofenac natri

Môi trường thử nghiệm được lựa chọn trong nghiên cứu là pH 6,8, nhằm mô phỏng môi trường dịch ruột [5,6]. Các điều kiện khác được tham khảo từ chuyên luận “Viên nén phóng thích kéo dài diclofenac natri” và “Viên nén phóng thích chậm diclofenac natri” trong USP 2023 (Bảng 4) [7,8].

Đồ thị độ hòa tan sẽ được so sánh với hai chế phẩm đối chiếu trên thị trường bao gồm Difelene (viên phóng thích nhanh) và Voltaren® SR (viên phóng thích kéo dài).

Bảng 4. Điều kiện thử độ hòa tan.

Điều kiện thử độ hòa tan	Yêu cầu
Thời gian	Trong vòng 24 tiếng
Môi trường	900 mL đệm pH 6.8
Thiết bị khuấy, nhiệt độ	Kiểu cánh khuấy, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Thiết bị Copley DIS 800i), lồng chứa (wire sinker)
Tốc độ khuấy	50 rpm
Thời điểm lấy mẫu	5 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 giờ.
Phương pháp phân tích	UV 276 nm (Thiết bị Shimadzu UV-1900)

Lượng hoạt chất tại thời điểm t được tính theo công thức như sau:

$$P_t(\%) = \frac{A_T}{A_C} \times C_C \times \text{ĐPL} \times \frac{V}{m} \times 100$$

Trong đó:

$P_t(\%)$: hàm lượng thuốc tại thời điểm t.

A_T : độ hấp thụ của chất thử.

A_C : độ hấp thụ của chất chuẩn.

CC: nồng độ chất chuẩn (mg/ml)

ĐPL: độ pha loãng của mẫu so với ban đầu.

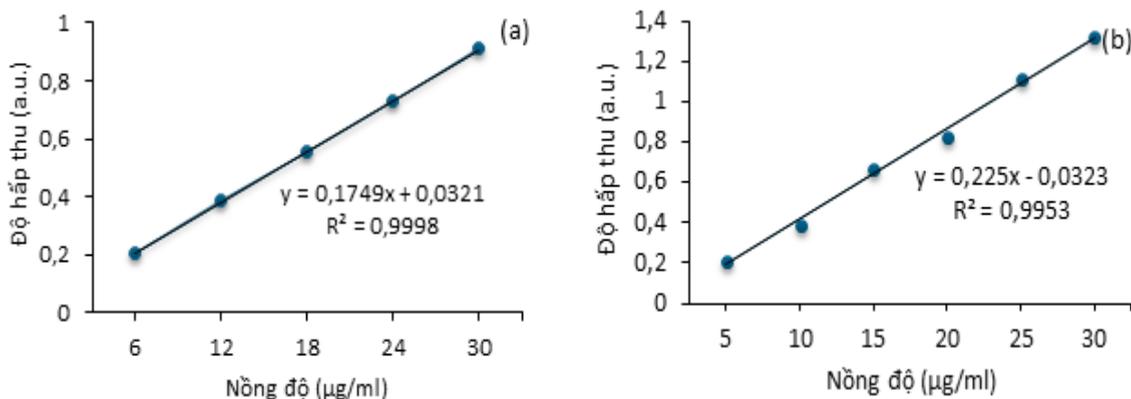
V: thể tích của bình chứa mẫu thử (ml).

m: hàm lượng của viên (mg).

III. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng quy trình định lượng diclofenac natri bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

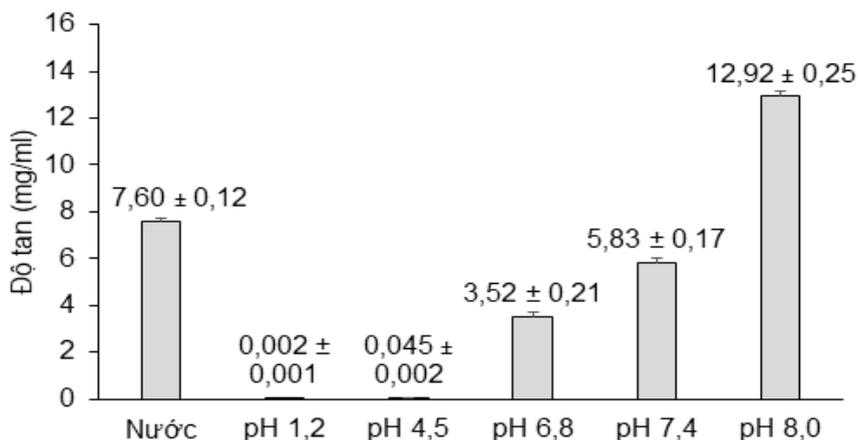
Hệ số tương quan tuyến tính R^2 trong môi trường pH 6,8 ($\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$) và ethanol ($\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$) lần lượt là 0,9998 và 0,9953 (Hình 1). Kết quả cho thấy phương pháp phù hợp để định lượng diclofenac natri trong viên sử dụng dung môi ethanol tuyệt đối và cho thử nghiệm độ hòa tan trong môi trường pH 6,8.



Hình 1. Mối tương quan tuyến tính giữa độ hấp thụ và nồng độ diclofenac natri trong (a) dung dịch đệm phosphate pH 6,8, (b) dung môi ethanol tuyệt đối.

3.2. Độ tan của dược chất và độ chảy của nguyên liệu

Độ tan của diclofenac natri được đánh giá trong các môi trường nước, pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8, pH 7,4 và pH 8,0 được trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Độ tan của diclofenac natri trong một số dung dịch đệm pH.

Kết quả độ tan của hoạt chất cho thấy khả năng tan của dược chất phù hợp cho thử nghiệm độ hòa tan ở pH 6,8 mô phỏng lại môi trường ruột non.

Nguyên liệu diclofenac natri không chảy được khi thử nghiệm trên máy đo lưu biến hạt. Tỉ số Hausner cho thấy độ chảy rất kém (1,6). Do đó, cần phối hợp thêm các tá dược cải thiện độ trơn chảy và bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt để có thể tăng lưu tính cho nguyên liệu.

3.3. Công thức viên nén diclofenac natri lớp phóng thích nhanh

Khi khảo sát kết hợp công thức của lớp viên nén phóng thích nhanh và lớp phóng thích kéo dài, xuất hiện trường hợp 1 số viên có hiện tượng lớp gel HPMC của lớp phóng thích kéo dài hình thành không hoàn thiện do tá dược rã của lớp phóng thích nhanh. Vì vậy, công thức viên lớp phóng thích nhanh lựa chọn được loại bỏ đi thành phần tá dược rã (Bảng 5).

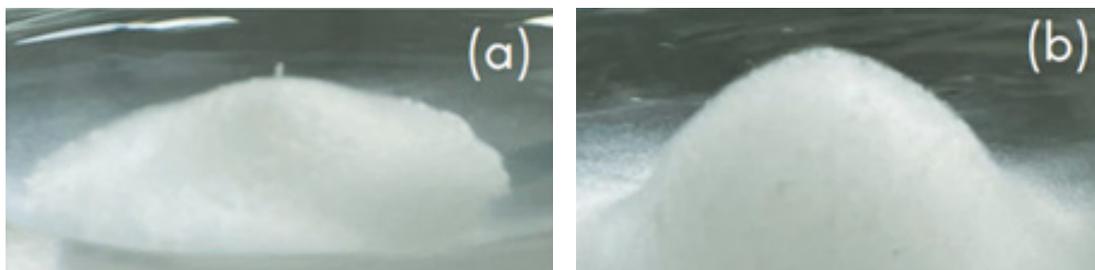
Bảng 5. Thành phần công thức viên nén chứa diclofenac natri trong lớp phóng thích nhanh.

Thành phần	mg/viên	Chức năng
Diclofenac sodium	40	Hoạt chất
Flowlac	66,4	Tá dược độn
MCC 101	66,4	Tá dược độn
PVP K30	5,4	Tá dược dính
Magnesium stearat	1,8	Tá dược trơn bóng
Tổng	180.0	

MCC, Microcrystalline cellulose; PVP, Polyvinylpyrrolidon.

3.5. Quy trình dập viên hai lớp

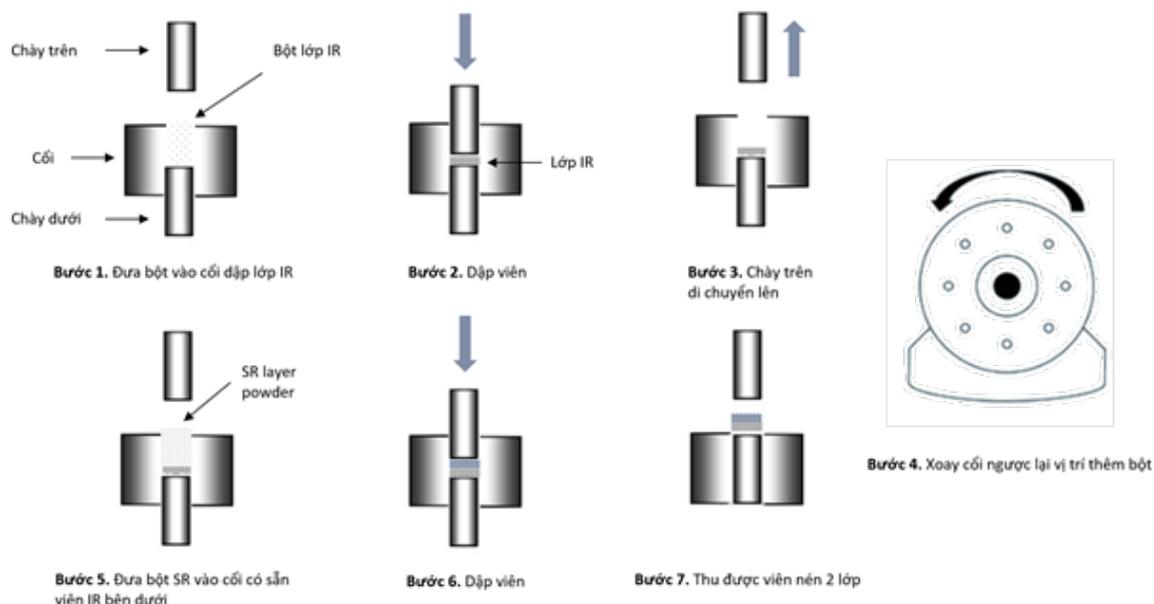
Khảo sát thử tự dập trước và sau của lớp SR cho kết quả như Hình 3.



Hình 3. Viên nén (a) không thể tạo thành lớp gel, (b) có thể tạo thành lớp gel trong nước.

Kết quả khảo sát cho thấy cần dập lớp phóng thích kéo dài sau lớp phóng thích nhanh để đảm bảo không xuất hiện tình trạng không tạo được lớp gel trong quá trình thử nghiệm độ hòa tan

Dựa trên kết quả khảo sát độ cứng của lớp IR khi dập lần đầu cần đạt độ cứng 20-40 N và độ cứng của viên nén cuối cùng cần đạt là 120-140 N. Quy trình dập viên nén hai lớp được trình bày cụ thể trong Hình 4.



Hình 4. Quy trình dập viên hai lớp chứa hoạt chất diclofenac natri.

Viên nén hai lớp sau khi dập viên có hình tròn, màu trắng, lõi hai mặt (Hình 5).



Hình 5. Thành phẩm viên nén hai lớp chứa hoạt chất diclofenac natri.

3.6. Đánh giá tính chất hóa lý của viên nén hai lớp

Kết quả đánh giá tính chất hóa lý của viên nén hai lớp được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Chỉ tiêu viên nén của các công thức viên nén hai lớp.

Công thức	Độ cứng (N)	Độ mài mòn (%)	Độ đồng đều khối lượng	Hàm lượng (%)
IR	22 - 40	0,42	Đạt	98,12
IR + SR1	121,4 - 137,1	0,33	Đạt	102,62
IR + SR2	120,1 - 140	0,23	Đạt	91,23

Công thức	Độ cứng (N)	Độ mài mòn (%)	Độ đồng đều khối lượng	Hàm lượng (%)
IR + SR3	122,7 - 129,8	0,25	Đạt	99,10
IR + SR4	130,2 - 139,4	0,19	Đạt	99,61
IR + SR5	123,9 - 133,7	0,35	Đạt	108,25
IR + SR6	130,2 - 140	0,29	Đạt	100,72
IR + SR7	120,4 - 139,6	0,31	Đạt	93,67

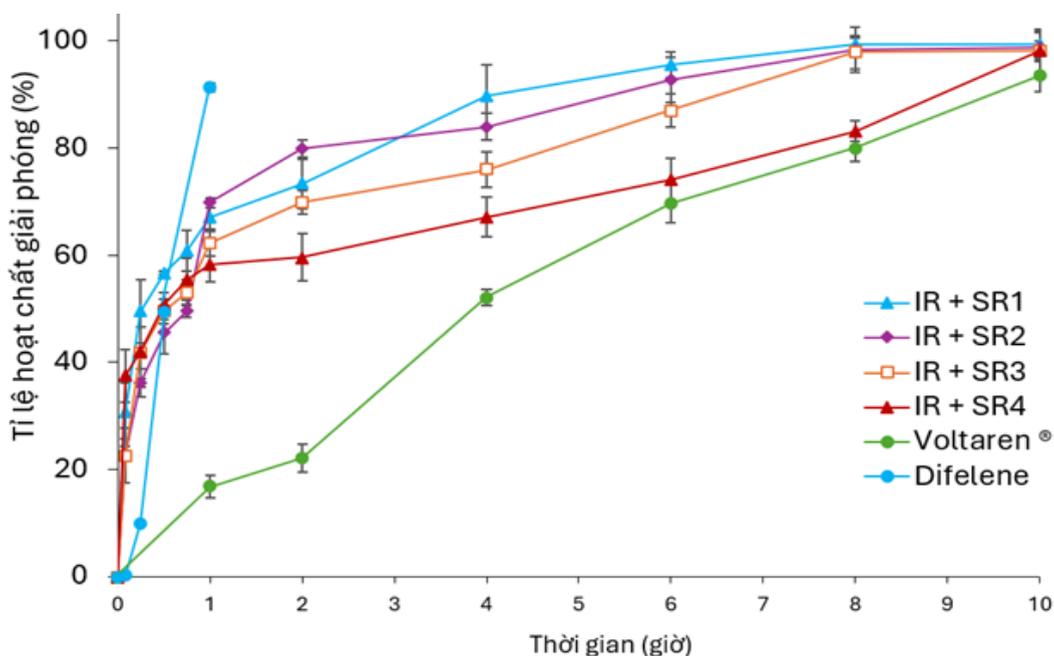
(Chú thích: IR: lớp phóng thích nhanh; SR: lớp phóng thích kéo dài; IR + SR: viên hai lớp gồm lớp phóng thích nhanh và viên phóng thích kéo dài.)

Kết quả cho thấy các công thức viên nén hai lớp đều đạt các chỉ tiêu hóa lý cơ bản do đó các công thức đều được tiếp tục đánh giá độ hòa tan.

3.7. Kết quả thử nghiệm độ hòa tan

3.7.1. Kết quả thử nghiệm độ hòa tan của các viên chứa HPMC K100M

Kết quả thử nghiệm độ hòa tan đối với các công thức chứa HPMC K100M so sánh với sản phẩm đối chiếu (Difelene và Voltaren® SR) được trình bày trong Hình 6.



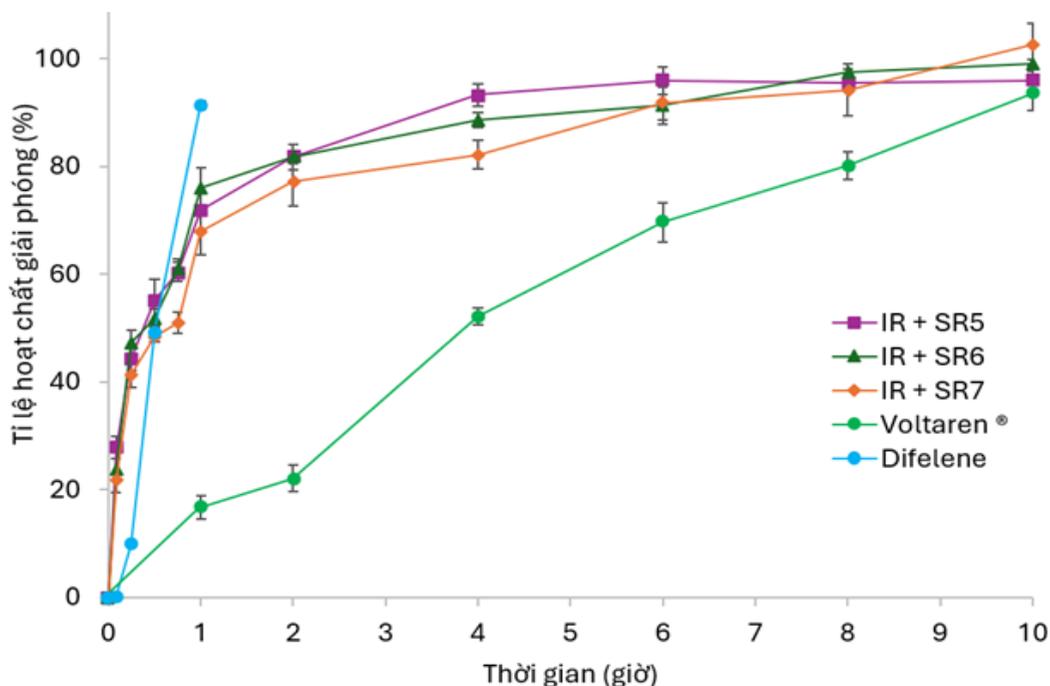
Hình 6. Đồ thị giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén hai lớp sử dụng tá dược HPMC K100M so sánh với viên phóng thích nhanh Difelene và viên phóng thích kéo dài Voltaren® trong đệm phosphat pH 6,8 (n = 3).

Đối với đặc tính phóng thích nhanh, kết quả cho thấy các công thức chứa HPMC K100M đều giải phóng hơn 50% lượng hoạt chất trong 45 phút đầu tiên. Đồ thị phóng thích thuốc tương tự với viên phóng thích nhanh Difelene 50mg.

Đối với đặc tính phóng thích kéo dài, các công thức IR + SR1, IR + SR2 và IR + SR3 phóng thích được 80% lượng hoạt chất ở thời điểm 6 giờ (tương ứng với $95,57 \pm 2,31\%$, $92,75 \pm 4,29\%$ và $87,07 \pm 3,13\%$). Trong khi đó công thức IR + SR4 có khả năng phóng thích kéo dài trên 80% hoạt chất ở thời điểm 10 giờ ($98,15 \pm 4,04\%$), tương tự với chế phẩm Voltaren® SR phóng thích thuốc trên 80% ở thời điểm 10 giờ ($93,59 \pm 3,11\%$).

3.7.2. Kết quả thử nghiệm độ hòa tan của các viên chứa HPMC K200M

Kết quả thử nghiệm độ hòa tan đối với các công thức chứa HPMC K200M so sánh với sản phẩm đối chiếu (Difelene và Voltaren® SR) được trình bày trong Hình 7.



Hình 7. Đồ thị giải phóng thuốc theo thời gian của viên nén hai lớp sử dụng tá dược HPMC K200M so sánh với viên phóng thích nhanh Difelene và viên phóng thích kéo dài Voltaren® trong đệm phosphat pH 6,8 (n = 3).

Đối với đặc tính phóng thích nhanh, kết quả cho thấy các công thức chứa HPMC K200M đều giải phóng hơn 50% lượng hoạt chất trong 45 phút đầu tiên. Đồ thị phóng thích thuốc tương tự với viên phóng thích nhanh Difelene 50mg.

Đối với đặc tính phóng thích kéo dài, tất cả các công thức IR + SR5, IR + SR6 và IR + SR7 phóng thích hơn 90% lượng hoạt chất ở thời điểm 6 giờ (lần lượt là $95,93 \pm 2,48\%$, $91,32 \pm 3,51\%$ và $90,83 \pm 3,22\%$), nhanh hơn so với chế phẩm đối chiếu Voltaren® SR phóng thích $69,69 \pm 3,62\%$ lượng hoạt chất ở thời điểm 6 giờ.

Dựa trên các kết quả khảo sát công thức IR+SR4 được lựa chọn do có đặc tính phóng thích nhanh tương tự với chế phẩm Difelene và đặc tính phóng thích kéo dài tương tự với chế phẩm Voltaren® SR.

IV. BÀN LUẬN

Để cải thiện độ trơn chảy của nguyên liệu diclofenac, phương pháp xát hạt ướt đã được áp dụng cho lớp phóng thích nhanh. Đối với lớp phóng thích kéo dài, việc áp dụng phương pháp xát hạt ướt đối với tá dược HPMC K100M (100.000 cps) và K200M (200.000 cps) ở hàm lượng cao trong viên nén gặp nhiều khó khăn do tạo ra vón cục và khối bột không được làm ẩm đều khi xát hạt [9,10]. Do đó áp dụng phương pháp dập trực tiếp kết hợp sử dụng tá dược cải thiện độ trơn chảy Aerosil® 200. Việc sử dụng Aerosil® 200 làm tăng tốc độ chảy theo cơ chế bao phủ

bề mặt của tiểu phân và làm giảm lực liên kết giữa các tiểu phân của khối bột [11].

Khi xây dựng quy trình dập viên nén hai lớp, các viên nén có lớp IR được nén sau lớp SR xuất hiện hiện tượng không tạo được lớp gel phóng thích kéo dài trong quá trình thử nghiệm độ hòa tan. Nguyên nhân do nguyên liệu HPMC khi trải qua nhiều lần nén sẽ ảnh hưởng đến độ cứng của lớp, làm cho lớp gel HPMC phóng thích kéo dài được tạo ra không ổn định giữa các viên trong quá trình thử độ hòa tan [12,13]. Do đó quy trình dập viên nén hai lớp được thiết lập với lớp IR được dập trước có độ cứng được kiểm soát ở 20-40 N và không chứa thành phần

tá dược rõ do có thể ảnh hưởng đến việc hình thành lớp gel phóng thích kéo dài.

Các công thức khi tăng lượng tá dược HPMC K100M thì tốc độ phóng thích thuốc càng chậm lại do độ dày lớp gel HPMC được tạo ra tăng lên. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu liên quan viên nén hai lớp chứa aceclofenac với tốc độ phóng thích của thuốc giảm khi tăng hàm lượng HPMC K15M [14]. Tuy nhiên, đối với các công thức sử dụng HPMC K200M (IR + SR5, IR + SR6 và IR + SR7), việc tăng lượng tá dược không làm giảm đáng kể tốc độ phóng thích hoạt chất. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Harekrishna Roy và cộng sự, khi tăng HPMC K200M trong công thức không làm chậm thời gian phóng thích hoạt chất Metformin hydrochlorid [15].

Trên thị trường đã xuất hiện nhiều viên nén phóng thích kéo dài nhau khác, tuy nhiên thời gian khởi phát tác dụng sinh học còn chậm. Công thức IR + SR4 được nghiên cứu cho thấy vừa có khả năng khởi phát tác dụng sinh học nhanh và kéo dài sau đó tương tự như các chế phẩm đối chiếu trên thử nghiệm *in vitro*.

V. KẾT LUẬN

Đề tài viên nén hai lớp chứa 100 mg diclofenac natri gồm một pha phóng thích nhanh và một pha phóng thích kéo dài với công thức chứa 40 mg diclofenac natri cho lớp phóng thích nhanh (36,89% Flowlac, 36,89% MCC 101, 3% PVP K30 và 1% magnesium stearat) và 60 mg hoạt chất cho lớp phóng thích kéo dài (29,67% MCC 102, 35% HPMC K100M, 1% Aerosil® 200 và 1% magnesium stearat).

Nghiên cứu đã thiết lập được quy trình dập viên nén hai lớp để đảm bảo việc hình thành lớp gel HPMC phóng thích kéo dài ổn định giữa các viên. Viên nén hai lớp diclofenac natri đạt các tính chất hóa lý và giải phóng được $55,52 \pm 3,95\%$ ở thời điểm 45 phút và $98,15 \pm 4,04\%$ ở thời điểm 10 giờ đạt được khả năng phóng thích hai pha tức thời rồi kéo dài. Trong tương lai viên nén hai lớp sẽ tiếp tục để thử công thức tối ưu trong nghiên cứu để đánh giá về dược động học *in vivo* trên chó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26:1715-31. doi: 10.1185/03007995.2010.486301
- 2 Altman R, Bosch B, Brune K, et al. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*. 2015;75:859-77. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z
- 3 Dash T, Verma P. Matrix Tablets: An Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research & Review*. Published Online First: 2013.
- 4 Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press 2009.
- 5 Abbas J, Bashir S, Samie M, et al. Formulation and evaluation of a bilayer tablet comprising of diclofenac potassium as orodispersible layer and diclofenac sodium as sustained release core. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21:707-707. doi: 10.12991/marupj.323595
- 6 Garbacz G, Weitschies W. Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2010;36:518-30. doi: 10.3109/03639040903311081
- 7 United States Pharmacopeial Convention. *Diclofenac Sodium Extended-Release Tablets*. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 2023). 2023.
- 8 United States Pharmacopeial Convention. *Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablets*. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 2023). 2023.
- 9 Li CL, Martini LG, Ford JL, et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;57:533-46. doi: 10.1211/0022357055957
- 10 Herder J, Adolfsson A, Larsson A. Initial studies of water granulation of eight grades of hypromellose (HPMC). *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;313:57-65. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.01.024

- 11 Tran DT, Majerová D, Veselý M, et al. On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;556:383-94. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.066
- 12 Herting M, Kleinebudde P. Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70:372-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.003
- 13 Nokhodchi A. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995;126:189-97. doi: 10.1016/0378-5173(95)04122-2
- 14 Van Nguyen H, Nguyen VH, Lee B-J. Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;515:233-44. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.021
- 15 Roy H, Brahma C, Nandi S, et al. Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *Int J App Basic Med Res*. 2013;3:55. doi: 10.4103/2229-516X.112242