

Nghiên cứu bào chế hệ phân tán rắn Felodipin bằng phương pháp phun sấy

Hoàng Văn Đức^{1*}, Nguyễn Thị Thanh Duyên², Võ Xuân Minh²

¹Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Ngày nhận bài 1.12.2015, ngày chuyển phản biện 5.12.2015, ngày nhận phản biện 4.1.2016, ngày chấp nhận đăng: 14.1.2016

Trong nghiên cứu này, các tác giả đã nghiên cứu bào chế hệ phân tán rắn (HPTR) của Felodipin (FDP) bằng phương pháp phun sấy thông qua việc đánh giá ảnh hưởng của các chất mang (PVP K30, HPMC E5 LV, Poloxamer và mannitol) đến độ hòa tan của FDP, từ đó tìm ra công thức (CT) tối ưu để bào chế HPTR. Kết quả, đã đánh giá được ảnh hưởng của một số chất mang thân nước khi sử dụng riêng lẻ và phối hợp đến độ hòa tan của FDP trong HPTR; đã xác định được ảnh hưởng của tỷ lệ FDP và Poloxamer trong HPTR tới khả năng giải phóng dược chất; đã xác định được CT tối ưu bào chế HPTR tỷ lệ (PVP K30:mannitol:Poloxamer:FDP) = (9:2:0,629:0,9313). Độ hòa tan FDP trong HPTR tối ưu cao hơn so với bột nguyên liệu khoảng 2,1 lần. Tiểu phân HPTR hình cầu và ít bị kết tụ.

Từ khóa: chất mang thân nước, Felodipin, hệ phân tán rắn.

Chỉ số phân loại 3.4

A study on preparing solid dispersion system of Felodipine by spray drying method

Summary

In this study, the authors succeeded in preparing the solid dispersion system of Felodipine (FDP) which improves the solubility and dissolution. The influence of hydrophilic carriers including PVP K30, HPMC E5LV, Poloxamer and mannitol on the solubility and dissolution rate of FDP solid dispersion system (SDS) was also studied. In addition, Poloxamer was used as surfactant in FDP SDS, and effect of Poloxamer on the improvement of solubility and dissolution of FDP was also assessed. Finally, the formula of FDP SDS with (PVP K30:mannitol:Poloxamer:FDP) = (9:2:0.629:0.9313) was chosen. The solubility of FDP from SDS was 2.1 times higher than that of raw material FDP. The dissolution of FDP from SDS was also improved, FDP was released and dissolved more quickly and higher than raw material FDP. This SDS could be applied for dosage form of FDP to improve the bioability of the drug.

Keywords: Felodipine, solid dispersion system, the hydrophilic carriers.

Classification number 3.4

Đặt vấn đề

FDP là một thuốc chống tăng huyết áp thuộc nhóm dihydropyridin. Thuốc có khả năng thẩm thấu tốt nhưng kém tan trong nước nên sinh khả dụng phụ thuộc phần lớn vào độ tan và tốc độ hòa tan của FDP.

Tăng độ hòa tan của dược chất là biện pháp hàng đầu để tăng sinh khả dụng của thuốc. Hiện nay, trong thực hành bào chế, HPTR là giải pháp tăng độ hòa tan được ứng dụng rộng rãi nhất. Một số tác giả đã nghiên cứu làm tăng độ tan của FDP bằng HPTR bào chế bằng phương pháp nóng chảy và phương pháp dung môi.

Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu bào chế HPTR của FDP bằng phương pháp phun sấy thông qua việc đánh giá ảnh hưởng của các chất mang (PVP K30, HPMC E5 LV, Poloxamer, mannitol) đến độ hòa tan của FDP nhằm tìm ra CT tối ưu để bào chế HPTR.

Thực nghiệm

Thiết bị, dụng cụ

Máy phun sấy Buchi mini spray dryer model B-191, máy thử độ hòa tan (ERWEKA DT600 - Đức), máy đo quang UV - Vis (HITACHI U-1900 - Nhật Bản), máy đo pH (EUTECH Instrument - Thụy Điển), máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC (Shimadzu CLASS-VP 5.03 - Nhật Bản) và các

*Tác giả liên hệ: Email: hoangducvic@gmail.com

thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: nguyên liệu FDP (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn EP 7.0), PVP K30 (Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn BP 2008), HPMC E5 LV (Mỹ, TCCS), Poloxamer (Singapore, TCCS), mannitol và các hóa chất khác đều đạt tiêu chuẩn được dùng hoặc phân tích.

Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp bào chế HPTR: với chất mang là PVP K30, Poloxamer: hòa tan chất mang và dược chất vào ethanol 96%. Với chất mang là HPMC E5LV: ngâm trương nở HPMC E5LV với nước, sau đó hòa tan FDP và các chất mang khác nếu có (trừ mannitol) trong ethanol 96% và phối hợp 2 hỗn hợp. Phân tán mannitol (20% so với tỷ lệ chất mang) vào dung dịch vừa tạo thành bằng máy khuấy từ.

Phun sấy tạo HPTR [1]: sử dụng máy Buchi mini spray dryer model B-191 với các thông số quy trình: nhiệt độ khí đầu vào: 65°C, tốc độ phun dịch: 3 ml/phút, áp suất khí nén: 3 kg/cm², tốc độ hút khí: 90%. Sau khi thu được sản phẩm, tiến hành bảo quản trong bình hút ẩm.

Phương pháp định lượng: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Pha động: Acetonitril/H₂O (80/20); detector: UV 234 nm; cột: C18 Phenomenex (4,6 mm × 25 cm; 5 µm); tốc độ dòng: 1 ml/phút; thể tích tiêm: 20 µl [2].

Phương pháp đánh giá độ tan: cân chính xác một lượng mẫu tương đương với khoảng 30,0 mg FDP vào bình nón có nút mài. Thêm vào bình chính xác 10,0 ml dung dịch Poloxamer 1%, đậy kín nút, lắc đều ở môi trường nhiệt độ 37°C trong 24 giờ. Sau 24 giờ, ly tâm 4000 vòng/phút/10 phút, thu lấy dịch trong để định lượng [3].

Phương pháp đánh giá độ hòa tan của FDP: sử dụng thiết bị giỏ tỉnh cánh khuấy; mẫu thử tương đương 5,0 mg FDP đặt trong giỏ kim loại và được nhúng chìm trong môi trường thử độ hòa tan; tốc độ khuấy 50 vòng/phút; môi trường: 500 ml dung dịch natri lauryl sulfat 1% trong đệm phosphat pH 6,5; nhiệt độ 37 ± 0,5°C [4, 5].

Sau các khoảng thời gian thử, hút 12,0 ml dịch hòa tan và bổ sung 12,0 ml môi trường hòa tan mới, đem ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong 10 phút. Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn có nồng độ 100,0 µg/ml vào bình định mức 10 ml, bổ sung vừa đủ thể tích bằng dịch hòa tan tương ứng đã ly tâm rồi lắc đều. Đo độ hấp thụ

bằng máy quang phổ UV - Vis ở bước sóng 363,2 nm.

Nhiều xạ tia X (X-Ray): HPTR được nghiền mịn, ghi với góc quét 5-50° (2θ) ở tốc độ quét 0,030°/phút và nhiệt độ 25°C.

Kết quả và bàn luận

Khảo sát chất mang PVP K30, HPMC E5LV, mannitol

Qua tham khảo tài liệu [6-9] sau khi lựa chọn chất mang, chúng tôi thiết kế CT HPTR như bảng 1 và tiến hành phun sấy theo thông số mô tả ở mục phương pháp nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1: các CT HPTR và % hòa tan dược chất

STT	Chất mang (g)					% hòa tan của FDP ($\bar{X}$, n=3)					
	FLD	PVP K30	HPMC E5LV	Poloxamer	Mannitol	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
CT1	1	9				19,18	32,79	45,59	55,47	63,3	73,72
CT2	1	4,5				45,98	60,42	68,83	71,01	72,43	71,74
CT3	1	3				15,85	25,78	33,06	44,17	47,47	49,8
CT4	1		1			27,09	35,96	47,49	55,3	61,86	63,62
CT5	1		2			26,2	38,84	56,62	64,14	68,27	71,37
CT6	1		3			34,68	47,53	67,48	77,9	82,52	85,89
CT7	1	9		0,5		90,73	97,3	97,47	98,27	97,8	97,48
CT8	1	9		1		87,44	93,3	96,12	96,65	96,73	96,13
CT9	1	9		1,5		87,72	91,91	93,03	94,41	94,7	94,88
CT10	1	4,5		0,5		47,64	57,48	63,58	69,17	72,04	74,28
CT11	1	4,5		1		61,69	74,85	81,32	83,18	84,44	86,37
CT12	1	4,5		1,5		45	61,77	70,34	72,85	81,3	82,27
CT13	1		3	1		49,42	61,21	80,27	88,44	89,43	98,15
CT14	1		3	1,5		32,96	52,14	74,03	82,42	85,93	91,09
CT15	1	1	1			42,49	60,73	73,48	80,05	87,15	91,73
CT16	1	1	2			51,77	70,32	86,86	92,25	96,13	96,49
CT17	1	2	1			36,24	54,2	68,03	72,05	74,86	78,6
CT18	1	1	2	1		57,99	77,16	87,08	92,66	95,76	99,21
CT19	1	1	2	1,5		48,64	67,54	85,92	92,17	94,85	96,51
CT20	1	9		0,5	2	80,99	89,6	92,27	93,95	94,5	96,74

Nhận xét:

- Với chất mang là PVP K30: từ CT1, CT2, CT3 cho thấy, trong khoảng tỷ lệ từ 3:1 đến 9:1 khi tăng tỷ lệ chất mang thì dược chất hòa tan sau 5 h tăng dần. Mức độ tăng trong khoảng tỷ lệ 3:1 đến 4,5:1 rõ rệt (từ 49,80 lên 71,74%), trong khoảng tỷ lệ từ 4,5:1 đến 9:1 thì độ tan dược chất tăng không đáng kể (từ 71,74 lên 73,72%). Tuy nhiên, tốc độ hòa tan trong các giờ đầu ở tỷ lệ 4,5:1 lại cao hơn ở tỷ lệ 9:1. Với kết quả này, tỷ lệ 4,5:1 được lựa chọn để nghiên cứu tiếp theo khi phối hợp với Poloxamer.

- Với chất mang là HPMC E5LV: từ CT4, CT5, CT6 cho thấy, khi tăng tỷ lệ chất mang trong khoảng từ 1:1 đến 3:1 độ hòa tan dược chất tại các thời điểm đều có xu hướng tăng. Tại tỷ lệ 3:1 sau 0,5 h đạt 34,68% và sau 5 h đạt 85,89%, chất mang cải thiện độ hòa tan tốt nhưng tốc độ hòa tan chậm.

- Với chất mang là PVP K30 kết hợp với Poloxamer: số liệu ở CT7, CT8, CT9, CT10, CT11, CT12 cho thấy,

quá trình hòa tan FDP trong 5 h đầu đều tăng lên khi có mặt của Poloxamer ở tất cả mẫu thử. So với CT không chứa Poloxamer thì tốc độ hòa tan giờ đầu của các CT chứa Poloxamer (CT7, CT8, CT9) đều đạt ngưỡng gần bão hòa và có tỷ lệ PVP cao; khi thêm Poloxamer thì mức độ hòa tan ở các CT này cao hơn hẳn so với CT10, CT11, CT12 có tỷ lệ PVP thấp. Như vậy, ảnh hưởng của Poloxamer lên HPTR có tác động của PVP K30.

- Với chất mang là HPMCE5 kết hợp với Poloxamer: số liệu ở CT13, CT14 cho thấy, quá trình hòa tan FDP trong 5 h đầu tăng lên khi có mặt của Poloxamer.

- Với chất mang là HPMC E5 kết hợp với PVP K30: số liệu ở CT15, CT16, CT17 cho thấy, tỷ lệ hòa tan FDP được cải thiện đáng kể khi phối hợp 2 chất mang thân nước so với chỉ dùng 1 chất mang riêng lẻ. Với CT16, mức độ hòa tan gần như tối đa sau 5 h (96,49%), tuy nhiên tốc độ hòa tan của các CT khảo sát này vẫn chậm là do ảnh hưởng của HPMC. CT16 được lựa chọn để nghiên cứu tiếp khi phối hợp với Poloxamer.

- Với chất mang là HPMC E5, PVP K30 và Poloxamer: số liệu ở CT18, CT19 có chứa Poloxamer có cải thiện độ hòa tan nhưng không nhiều so với CT không có Poloxamer (CT16).

- Khảo sát ảnh hưởng của mannitol: sau các nghiên cứu sàng lọc về độ hòa tan, kết quả cho thấy với CT7 thì HPTR có tốc độ và mức độ hòa tan tốt nhất. Tuy nhiên, khi bào chế theo CT7 nhận thấy sản phẩm hút ẩm rất mạnh và nhanh, hình thành nhiều mảng kết tụ và khả năng trơn chảy kém.

Để khắc phục hiện tượng này, chúng tôi tiến hành khảo sát ảnh hưởng của mannitol tới các thông số về độ hòa tan, cảm quan, độ trơn chảy. So sánh kết quả CT7 và CT20 cho thấy, mức độ hòa tan tương tự nhau. Tuy nhiên, tốc độ hòa tan HPTR ở CT7 cao hơn ở CT20 tại thời điểm giờ thứ nhất. Nguyên nhân có thể là do mannitol bao phủ bên ngoài bề mặt tiểu phân HPTR làm giảm hiện tượng hút ẩm, hút nước của các chất mang thân nước, nên có thể làm giảm nhẹ tốc độ hòa tan tại giờ đầu.

So sánh tính chất vật lý của HPTR không có mannitol (CT7) và HPTR có mannitol (CT20), kết quả cho thấy các tiểu phân thu được ở CT7 có dạng gần cầu, tuy nhiên bột có xu hướng bị dính. Các tiểu phân thu được ở CT20 có dạng cầu hơn, bề mặt trơn nhẵn, các tiểu phân rời, không có xu hướng bị dính. Như vậy, có thể kết luận mannitol có trong CT có vai trò quan trọng trong việc tạo cầu và giảm kết dính giữa các tiểu phân.

Qua khảo sát đầu tiên, CT cấu tạo với tỷ lệ FDP:PVP K30:Poloxamer:mannitol = 1:9:0,5:2 được lựa chọn để

nghiên cứu tiếp.

Quy hoạch thực nghiệm và tối ưu hóa CT bào chế HPTR

Kết quả khảo sát các chất mang cho thấy, Poloxamer là chất mang có ảnh hưởng nhiều nhất đến HPTR, trong khi đó PVP K30 và mannitol tại các tỷ lệ trong CT20 có thể coi là phù hợp. Do vậy, quy hoạch thực nghiệm được thiết kế bằng cách hằng định hàm lượng PVP K30 và mannitol, thay đổi FDP và Poloxamer theo CT cơ bản như sau:

FDP thay đổi (0,8-1,2 g)

Poloxamer thay đổi (0,2-0,8 g)

PVP K30 = 9 g

mannitol = 2 g

Bào chế HPTR bằng cách phân tán các thành phần trên trong 100 ml ethanol 96%, phun sấy theo các thông số đã mô tả ở phần phương pháp nghiên cứu.

Thí nghiệm được thực hiện với các biến độc lập (FDP và Poloxamer), có các ký hiệu và giá trị như bảng 2; biến phụ thuộc là % giải phóng dược chất (bảng 3).

Bảng 2: ký hiệu và các mức của biến độc lập

Biến độc lập	Ký hiệu	Mức dưới (-1)	Mức cơ bản (0)	Mức trên (+1)
FDP (g)	X1	0,8	1	1,2
Poloxamer (g)	X2	0,2	0,5	0,8

Bảng 3: ký hiệu và các mức của biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	Ký hiệu	Yêu cầu
% FDP giải phóng sau 30 phút	Y1	Max
% FDP giải phóng sau 1 giờ	Y2	Max
% FDP giải phóng sau 3 giờ	Y3	Max
% FDP giải phóng sau 5 giờ	Y4	Max
Độ tan của FDP	Y5	Max

+ Thiết kế thí nghiệm: sử dụng phần mềm Modde 8.0 thiết kế thí nghiệm hợp tử tại tâm (CCF) với 2 biến đầu vào 11 thí nghiệm. Tiến hành bào chế HPTR và đánh giá độ hòa tan, kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4: thiết kế thí nghiệm và % FDP hòa tan từ HPTR

CT	FDP	Poloxamer	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
1	-1	-1	45,49	53,17	72,30	83,00	293,87
2	+1	-1	36,20	42,78	59,29	66,69	259,81
3	-1	+1	64,95	80,56	94,09	96,72	449,64
4	+1	+1	55,80	72,14	84,52	85,21	338,32
5	-1	0	82,17	91,42	96,9	98,90	380,06
6	+1	0	63,81	79,43	87,63	91,35	264,80
7	0	-1	37,78	50,42	67,49	76,06	295,95
8	0	+1	60,67	77,34	91,26	91,88	521,29
9	0	0	79,88	88,72	94,20	97,58	512,50
10	0	0	78,01	87,93	95,45	98,35	501,55
11	0	0	80,99	89,55	93,95	96,74	483,32

+ Phân tích kết quả thực nghiệm:

Chọn mô hình toán học bậc 2: $Y_i = A_0 + A_1X_1 + A_2X_2 + A_{11}X_1^2 + A_{22}X_2^2 + A_{12}X_1X_2$

Xác định hệ số của phương trình hồi quy sử dụng phần mềm Modde 8.0 để xử lý số liệu và xác định hệ số của phương trình hồi quy. Kết quả phần mềm đưa ra như sau:

Bảng 5: hệ số phương trình hồi quy

Hệ số	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
A_0	78,04	88,46	94,45	97,27	477,50
A_1	-4,22	-5,23	-4,64	-3,53	-33,62*
A_2	8,26	10,11	8,85	6,76	59,32
A_{11}	-1,81*	-1,66*	-1,25	-1,03*	-73,87
A_{22}	-15,47	-14,30	-8,94	-7,71	-21,27*
A_{12}	1,12*	1,08*	0,68*	0,58*	-9,85*
R	0,968	0,989	0,996	0,973	0,894
$R_{\text{hiệu chỉnh}}$	0,935	0,978	0,992	0,946	0,787

Ghi chú: * là các hệ số không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$)
 $R_{\text{hiệu chỉnh}}$: là hệ số tương quan giữa giá trị thực nghiệm và giá trị tính theo mô hình. $R_{\text{hiệu chỉnh}}$ càng gần 1 thì mô hình càng gần với thực nghiệm

Nhận xét: giá trị $R_{\text{hiệu chỉnh}}$ cao ở mọi biến phụ thuộc cho thấy, các số liệu thực nghiệm có ý nghĩa thống kê. Các hệ số A_1 và A_2 có ý nghĩa với các biến phụ thuộc Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 , như vậy cả FDP và Poloxamer đều có ảnh hưởng rõ rệt đến khả năng giải phóng dược chất. Tuy nhiên với biến Y_5 thì chỉ có A_2 có ý nghĩa thống kê, chỉ có Poloxamer ảnh hưởng đến độ tan của FDP trong HPTR (hàm lượng FDP trong HPTR ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê đến độ tan của FDP trong HPTR, điều này là phù hợp).

Phương trình hồi quy thu được:

$$Y_1 = 78,04 - 4,22 \cdot X_1 + 8,26 \cdot X_2 - 15,47 \cdot X_2^2$$

$$Y_2 = 88,46 - 5,23 \cdot X_1 + 10,11 \cdot X_2 - 14,30 \cdot X_2^2$$

$$Y_3 = 94,45 - 4,64 \cdot X_1 + 8,85 \cdot X_2 - 1,25 \cdot X_1^2 - 8,94 \cdot X_2^2$$

$$Y_4 = 97,45 - 3,53 \cdot X_1 + 6,76 \cdot X_2 - 7,71 \cdot X_2^2$$

$$Y_5 = 477,50 + 59,32 \cdot X_2 - 73,87 \cdot X_1^2$$

+ Dự kiến CT tối ưu:

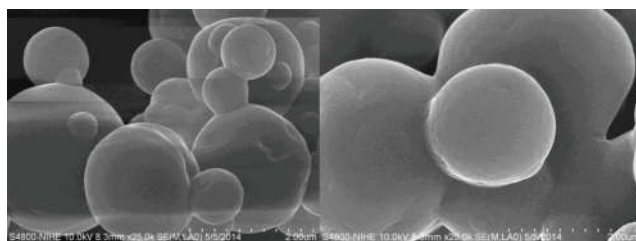
Kết quả xử lý của phần mềm Modde 8.0 thu được CT tối ưu như sau:

$$\text{PVP K30:mannitol:Poloxamer:FDP} = 9:2:0,629:0,9313 \text{ g}$$

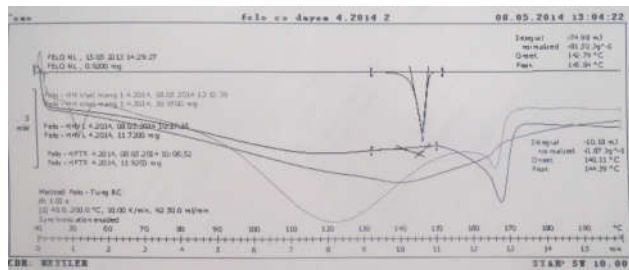
(phân tán trong 100 ml ethanol 96%).

Tiến hành phun sấy và đánh giá lại một số chỉ tiêu của HPTR thu được kết quả như sau: hiệu suất (50,78%), hàm ẩm (6,05%), khối lượng riêng biểu kiến (0,29 g/cm³), hàm lượng dược chất trong HPTR (7,33%), chỉ số nén (22,17). Như vậy, HPTR thu được có hiệu suất khá cao, hàm ẩm, khối lượng riêng biểu kiến thấp, chỉ số nén tương đối thấp nằm trong vùng có khả năng trơn chảy thuận lợi.

Hình ảnh chụp bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) cho thấy, các tiểu phân HPTR có dạng hình cầu, bề mặt trơn nhẵn, ít hiện tượng kết dính.



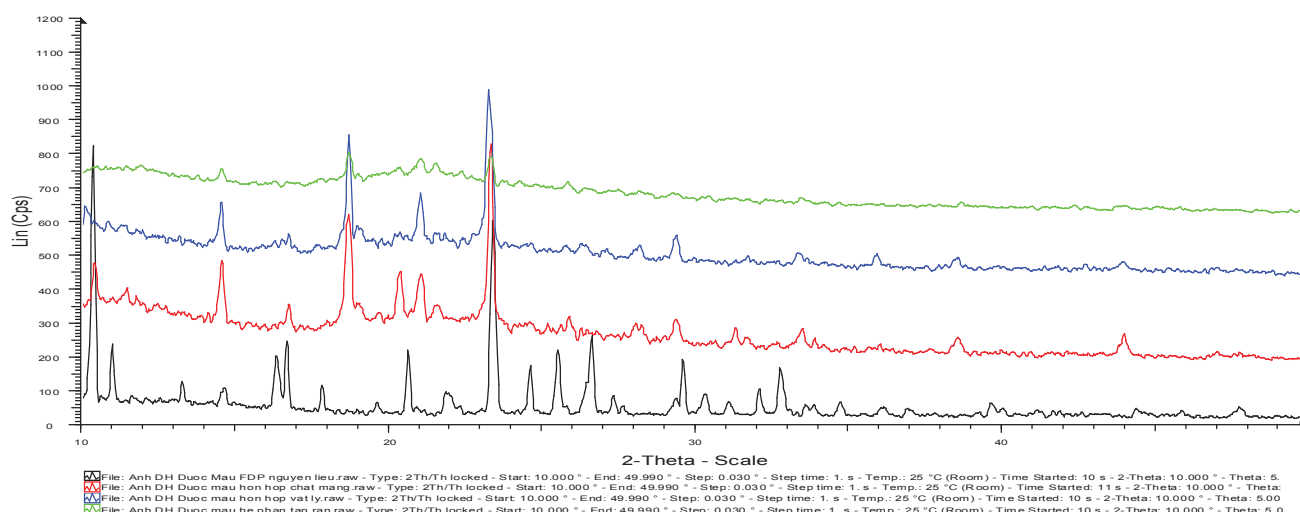
Hình 1: hình ảnh SEM của HPTR



Hình 2: đồ thị phân tích nhiệt vi sai

Phân tích nhiệt vi sai: sự chuyển pha nhiệt trong mẫu nguyên liệu FDP diễn ra rất nhanh cho pic nhọn trong khoảng hẹp, nhiệt độ chuyển pha là khoảng 140°C. Trong mẫu hỗn hợp vật lý cũng có sự chuyển pha nhiệt xảy ra ở khoảng 140°C của dược chất, nhưng pic tù hơn. Trong mẫu HPTR không thấy xuất hiện pic chuyển pha nhiệt.

Phân tích phổ nhiễu xạ tia X: trên phổ FDP nguyên liệu xuất hiện các pic nhọn ở vị trí đặc trưng của CT chứng tỏ FDP nguyên liệu tồn tại ở dạng kết tinh. Cường độ các pic từ mẫu hỗn hợp vật lý giảm so với nguyên liệu và giảm đáng kể ở mẫu HPTR. Điều này chứng minh, FDP trong HPTR đã có sự chuyển dạng từ kết tinh sang vô định hình.

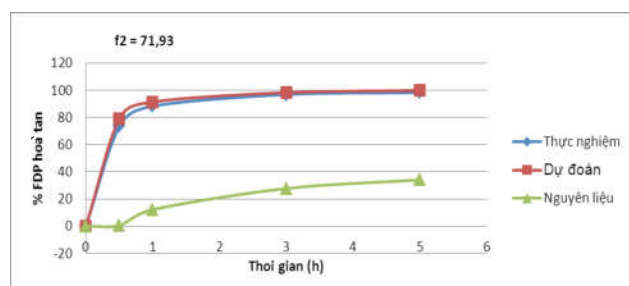


Hình 3: phổ nhiễu xạ tia X

Thử độ hòa tan FDP từ HPTR bào chế theo CT tối ưu trong môi trường đệm phosphat pH 6,5 cho kết quả trình bày trong bảng 6.

Bảng 6: % FDP hòa tan từ HPTR bào chế theo CT tối ưu trong đệm phosphate pH 6,5

Thời gian (giờ)	0,5 h	1 h	3 h	5 h	Độ tan (mcg/ml)
Theo thực nghiệm	73,24	88,24	96,84	98,26	495,8
Theo dự đoán	79,11	91,4	98,26	99,87	508,4
FDP nguyên liệu	0,43	12,16	27,72	34,03	240,5



Hình 4: % FDP giải phóng trong đệm phosphat pH = 6,5

Nhận xét: giá trị f_2 của 2 đồ thị hòa tan = 71,93 có thể kết luận hai đồ thị giải phóng là giống nhau. Như vậy, CT tối ưu có thể làm tăng độ tan dược chất lên gấp khoảng 3 lần so với FDP nguyên liệu trong môi trường đệm phosphat pH = 6,5.

Thử độ tan FDP từ HPTR theo CT tối ưu tiến hành trong môi trường Poloxamer 1%, kết quả cho thấy độ tan dược cải thiện tăng 2,1 lần so với FDP nguyên liệu.

Kết luận

Đã đánh giá được ảnh hưởng của một số chất mang thân nước PVP K30, HPMC E5LV, Poloxamer khi sử

dụng riêng lẻ và phối hợp đến độ hòa tan của FDP trong HPTR.

Đã xác định được ảnh hưởng của tỷ lệ FDP và Poloxamer trong HPTR tới khả năng giải phóng dược chất.

Đã xác định được CT tối ưu bào chế HPTR với tỷ lệ (PVP K30:mannitol:Poloxamer:FDP) = (9:2:0,629:0,9313). Độ hòa tan FDP trong HPTR tối ưu cao hơn so với bột nguyên liệu khoảng 2,1 lần. Tiêu chuẩn HPTR hình cầu và ít bị kết tụ.

Tài liệu tham khảo

- [1] Celik M, Wendel S.C (2005), “Spray-drying and pharmaceutical technology”, *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, **2**, pp.152-160.
- [2] Kumar P.S, et al (2012), “Validaton, quantitative and qualitative analysis of FDP drug using HPLC”, *Journal of Pharmacy Research*, **5(4)**, pp.1838-1840.
- [3] Lee K.R, Kim E.J, Seo S.W, Choi H.K (2008), “Effect of Poloxamer on the Dissolution of FDP and Preparation of Controlled Release Matrix Tablets Containing FDP”, *Arch Pharm Res*, **31(8)**, pp.1023-1028.
- [4] Kim E.J, Chun M.K, Jang J.S, Lee I.H, Lee K.R, Choi H.K (2006), “Preparation of a solid dispersion of FDP using a solvent wetting method”, *Eur J Pharm Biopharm*, **64**, pp.200-205.
- [5] USP32-NF27 (2009), “FDP”, “FDP Extended-release tablets”, pp.2346-2350.
- [6] Friesen D.T, et al (2008), “Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-Based Spray-Dried Dispersions: An verview”, *Molecular Pharmaceutics*, **5(6)**, pp.1003-1019.
- [7] Fars K.A, et al (2007), “Improvement of Albendazole Dissolution by Preparing Microparticles Using Spray-Drying Technique”, *Scientia Pharmaceutica*, **75**, pp.63-79.
- [8] Nollenberger K, et al (2009), “Using polymers to enhance solubility of poorly soluble drugs”, *Pharmaceutical Technology*, <http://www.pharmtech.com/using-polymers-enhance-solubility-poorly-soluble-drugs?id=&pageID=1&sk=&date=>.
- [9] Trademark of The Dow Chemical Company (2000), *Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems*, Dow., pp.1-36.