Nghiên cứu chế tạo hệ phân tán rắn telmisartan, ứng dụng vào bào chế viên nén

Bùi Thị Lan Phương, Lê Thiện Giáp, Phạm Thị Thu Hương, Nguyễn Ngọc Chiến*
Trường Đại học Dược Hà Nội
**Tác giả liên hệ: chiennn@hup.edu.vn*
(Ngày gửi đăng: 17/3/2020 – Ngày duyệt đăng: 16/11/2020)

SUMMARY

Telmisartan (TEL) is an Angiotensin II Receptor Antagonist, which has been used in the prevention and treatment of hypertension. However, it is a water-insoluble substance which causes low dissolution, and poor bioavailability after oral administration (~42 %). Thus, the objective of this study was to formulate a solid dispersion of telmisartan and alkaline excipients to improve dissolution of telmisartan in pH 1.2 and 6.8 buffer media. The solid dispersions containing telmisartan and alkaline excipients were prepared by a solvent method using PVP K30 as a carrier. The results indicated that a solid dispersion formulation containing telmisartan, sodium hydroxide and PVP-K30 with a PVP-K30:telmisartan ratio of 1:1 (w:w), dried by a vacuum technique released approximately 90 % of TEL after 60 minutes in both pH 6.8 and pH 1.2 media. The solid dispersion was stable for one month under a room condition (15-35 ^oC). Drug release from the tablets containing the solid dispersion was approximately 90 % in both pH 1.2 and 6.8 media.

Từ khoá: *Telmisartan, hệ phân tán rắn, tá dược kiềm, bốc hơi dung môi.*

Đặt vấn đề

Sinh khả dụng của nhiều thuốc dùng theo đường uống bị giới hạn bởi độ tan và tính thấm kém, do vậy việc làm tăng độ tan dược chất là một trong các biện pháp cải thiện sinh khả dụng của chúng. Telmisartan là một thuốc điều trị tăng huyết áp hiệu quả cao, tuy nhiên rất ít tan trong khoảng pH 3-9, nên khả năng giải phóng từ viên nén và sinh khả dụng đường uống của thuốc thấp và kém ổn định [1], [4], [6]. Nhằm nâng cao sinh khả dụng của telmisartan chúng tôi thực hiện đề tài: "Nghiên cứu bào chế hệ phân tán rắn chứa hỗn hợp telmisartan và tá dược kiềm, ứng dụng vào viên nén".

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Telmisartan (USP 38, Ấn Độ), Avicel PH 102 (USP 38, Đài Loan), polyvinyl pyrolidon K30 (PVP K30, USP 38), manitol (USP 38), tinh bột (DĐVN V), natri croscarmelose (EP 8.0), magnesi stearat (USP 38, Trung Quốc), Aerosil (USP 38, Bỉ). Các hoá chất khác: đạt tiêu chuẩn tinh khiết hoá học.

Thiết bị nghiên cứu:

Máy thử độ hoà tan Pharma-test (Đức), máy đo quang phổ UV-VIS Optima SP-3000 nano (Nhật), máy đo quang phổ hồng ngoại JASCO FT-IR (Nhật Bản), máy phân tích nhiệt vi sai METTLER TOLEDO DSC 1 (Mỹ), máy dập viên quay tròn 8 chày SHAKTI (Ấn Độ), máy phun sấy Buchi Mini Spray Dryer B 191, máy đông khô Christ Alpha 1-LD (Đức), tủ sấy chân không LabTech (Hàn Quốc).

Phương pháp nghiên cứu

Bào chế hỗn hợp telmisartan và tá dược kiềm (HH-TEL): Hỗn hợp TEL với các tá dược kiềm được bào chế như sau: Hòa tan tá dược kiềm vào nước, sau đó thêm TEL theo công thức như bảng 1, rồi đun nóng hỗn dịch này ở 60 ^oC/30 phút trong nồi cách thủy, bốc hơi dung môi bằng sấy chân không ở 40 ^oC, áp suất 0,1 atm, 24 giờ thu được hỗn hợp TEL và tá dược kiềm.

Bào chế hệ phân tán rắn (HPTR) chứa HH-TEL: Hòa tan HH-TEL trong nước ở nhiệt độ 60 °C, thêm PVP K30 khuấy đến khi tan hoàn toàn, bay hơi dung môi bằng một trong các phương pháp: sấy chân không (tủ LabTech: 40 ^oC, áp suất 0,1 atm, 24 giờ), hoặc phun sấy

(máy phun sấy Buchi Mini Spray Dryer B 191: tốc độ gió 10-14m^3/giờ, $t_{khí\ vào}$ = 65 ^oC, $t_{sản\ phẩm}$ = 40 – 41 ^oC, áp suất súng phun 1,2 – 1,3 bar, tốc độ bơm dịch 1,0ml/phút), hoặc đông khô (máy đông khô Christ Alpha 1-LD, điều kiện: tiền đông ở -70 ^oC/12 giờ, sấy khô sơ cấp ở - 48 ± 2 ^oC/0,12 ± 0,02 mbar/24 giờ).

Bào chế viên nén TEL 40 mg: Nghiền, rây HPTR chứa HH-TEL qua rây 0,25 mm, trộn đồng lượng với tá dược độn, tá dược siêu rã, tá dược trơn. Dập viên chày đường kính 9 mm, độ cứng 4-6 kp, mỗi mẻ nghiên cứu 100 viên.

Các phương pháp đánh giá

Định lượng hàm lượng TEL trong HPTR và trong viên nén: Bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC): Pha động (tỷ lệ 45:55) acetonitril:đệm phosphat 0,02M pH 3,0; cột sắc ký Zorbax Eclipse XBD C18 250 x 4,6 mm x 5 µm. Thể tích tiêm 20 µl, tốc độ dòng 1,4 ml/phút, dectector UV 230 nm. Chuẩn bị mẫu: Nghiền mịn mẫu HPTR hoặc mẫu viên. Cân một lượng chính xác mẫu nghiền tương đương 40 mg TEL vào bình định mức 100 ml, thêm 1ml NaOH 0,1N và lắc đều. Thêm tiếp 50 ml methanol lắc kỹ và bổ sung đến vạch bằng methanol. Lọc qua màng cellulose acetat kích thước lỗ lọc 0,45 µm, pha loãng 50 lần với nước cất. So sánh với dung dịch chuẩn TEL (nguyên liệu) nồng độ 8 µg/ml.

Phương pháp đo phổ hồng ngoại (FT-IR): Các mẫu bột được nghiền mịn, sau đó được trộn với bột kali bromid. Hỗn hợp sau khi trộn được ép thành viên mỏng rồi được quét phổ FT-IR với dải bước sóng 4000-400 cm^{-1}, độ phân dải 0,4 cm^{-1}.

Đánh giá độ hoà tan: Máy cánh khuấy, tốc độ khuấy: 75 ± 1 vòng/phút. Môi trường: thử 1 - 900 ml dung dịch HCl 0,1N pH 1,2; thử 2 – 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Nhiệt độ: 37 ± 0,5 ^oC. Mẫu thử là viên hoặc HPTR chứa tương đương với 40 mg TEL. Sau các khoảng thời gian nhất định, hút mẫu, lọc, pha loãng tới nồng độ thích hợp và đo mật độ quang tại bước sóng 291 nm (môi trường HCl 0,1N pH 1,2) hoặc 296 nm (môi trường đệm phosphat pH 6,8). So sánh với mẫu chuẩn (nguyên liệu). Kết quả trình bày trung bình ± SD (n=3).

Phương pháp đo phổ phân tích nhiệt vi sai (DSC): Nghiền mịn mẫu phân tích và cho vào đĩa đo phân tích nhiệt vi sai, đo ở dải nhiệt độ 0 – 300 ^oC, tốc độ gia nhiệt 10^oC/phút, thổi khí nitrogen ở tốc độ 50 ml/phút.

Đánh giá độ ổn định hỗn hợp: Bảo quản HPTR trong 1 tháng ở điều kiện phòng (15-35 ^oC) và điều kiện lão hoá cấp tốc trong tủ vi khí hậu (40 ^oC ± 2, 75 %± 5) trong lọ thủy tinh nút kín không màu. Sau thời gian bảo quản, xác định lại hàm lượng TEL bằng phương pháp HPLC và độ hoà tan của TEL theo phương pháp đo mật quang trên.

Phương pháp xử lí thống kê: Kiểm định hai mẫu độc lập để so sánh phần trăm dược chất hòa tan ở mỗi thời điểm (* P <0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê).

Kết quả nghiên cứu

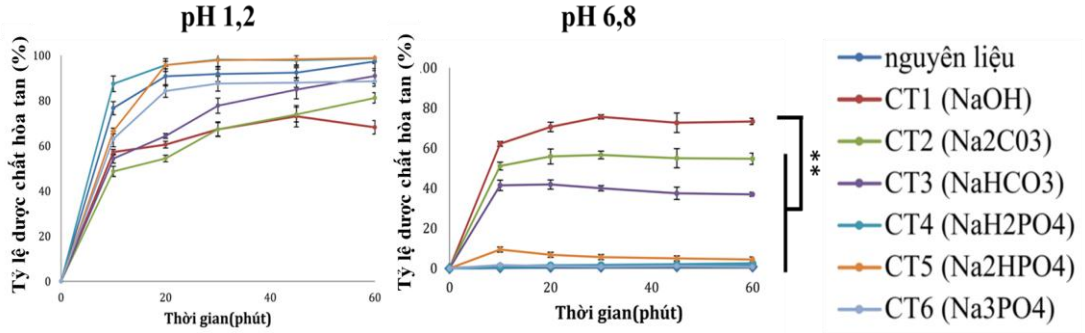
Kết quả bào chế hỗn hợp telmisartan với các tá dược kiềm

Bảng 1. Công thức bào chế HH-TEL (Đơn vị: mg)

CT	TEL	Natri hydroxyd	Natri carbonat	Natri hydrocarbonat	Natri dihydro phosphat	Dinatri hydrophosphat	Natri phosphat	Nước
1	40	3,11	-	-	-	-	-	1
2	40	-	8,24	-	-	-	-	1
3	40	-	-	6,53	-	-	-	1
4	40	-	-	-	9,33	-	-	1
5	40	-	-	-	-	11,03	-	1
6	40	-	-	-	-	-	12,74	1

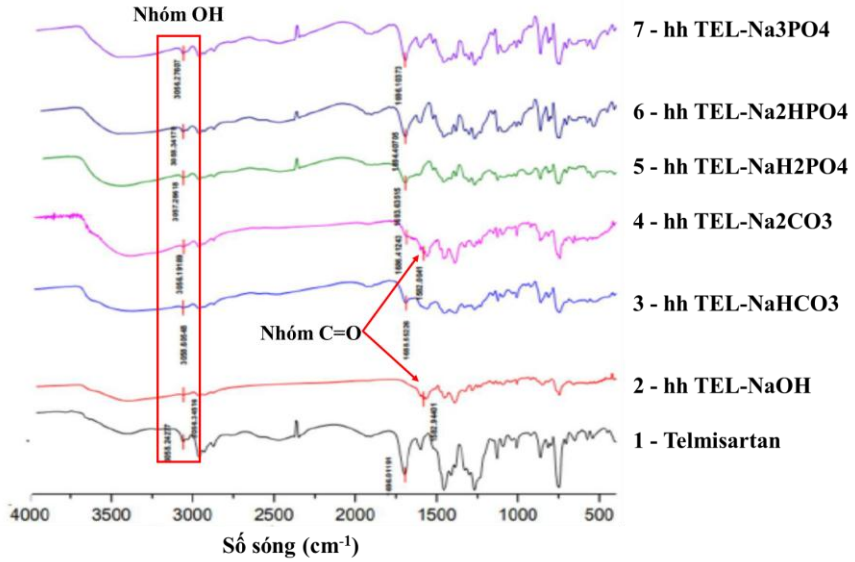
Hình 1 cho thấy độ hòa tan của TEL trong môi trường pH 6,8 có sự thay đổi mạnh giữa các HH-TEL bào chế theo các công thức khác nhau. Cụ thể, độ hòa tan TEL tại thời

điểm 60 phút từ hỗn hợp bào chế theo CT4 (2,2 ± 0,5), CT5 (4,4 ± 0,2), CT6 (0,7 ± 0,2) không thay đổi nhiều so với nguyên liệu (0,8 ± 0,1), tuy nhiên độ hòa tan TEL từ hỗn hợp bào chế theo CT1 (NaOH), CT2 (Na_2CO_3), CT3 ($NaHCO_3$) tăng mạnh (độ hòa tan tại thời điểm 60 phút của CT1 là 73,3 ± 1,6; CT2 là 54,6 ± 2,8 và CT3 là 36,9 ± 1,1; p < 0,01 so với nguyên liệu). Đặc biệt, khi sử dụng NaOH, độ hòa tan của TEL từ hỗn hợp tăng lên 92 lần sau 60 phút so với nguyên liệu.



*Hình 1. Đồ thị hoà tan của HH-TEL ở môi trường pH 1,2 và pH 6,8 (**p<0,01)*

Tuy nhiên, tại môi trường pH 1,2, so với nguyên liệu độ hòa tan của TEL từ hỗn hợp bào chế theo công thức CT4 (NaH_2PO_4), CT5 (Na_2HPO_4), CT6 (Na_3PO_4) không thay đổi, trong khi độ hòa tan của các công thức còn lại đều giảm, nhưng vẫn trên 60 % sau 60 phút. Trong tất cả hỗn hợp dược chất và tá dược kiềm, công thức chứa NaOH khả quan nhất. Trước khi tiến hành thí nghiệm tiếp theo, tiến hành đo phổ hồng ngoại của các mẫu TEL nguyên liệu và HH-TEL nhằm đánh giá tương tác TEL và các tá dược kiềm, kết quả trình bày ở hình 2.



Hình 2. Phổ hồng ngoại của TEL và hỗn hợp TEL – tá dược kiềm

Từ kết quả phổ hồng ngoại của TEL và các hỗn hợp nhận thấy không có sự dịch chuyển số sóng của nhóm hydroxyl (O – H) giữa các các mẫu. Tuy nhiên, xét về nhóm carbonyl (C = O) thì có khác biệt về số sóng và hình dạng pic so với phổ TEL. Phổ của nhóm hỗn hợp của TEL và Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, Na_3PO_4, vẫn cho thấy hai dải hấp thụ riêng biệt tại 1696 cm^{-1} và 3056 cm^{-1}. Phổ của nhóm hỗn hợp TEL và NaOH, Na_2CO_3 cho thấy sự thay đổi trong liên kết C = O, tần số của C = O được dịch chuyển từ 1695 cm^{-1} đến 1580 cm^{-1}. Sự giảm tần số dao động của đỉnh carbonyl cho thấy có sự hình thành của anion dạng cacboxylat, chứng tỏ đã có hiện tượng tạo thành muối của TEL với 2 tá dược kiềm này.

Kết quả bào chế HPTR chứa hỗn hợp TEL và tá dược kiềm

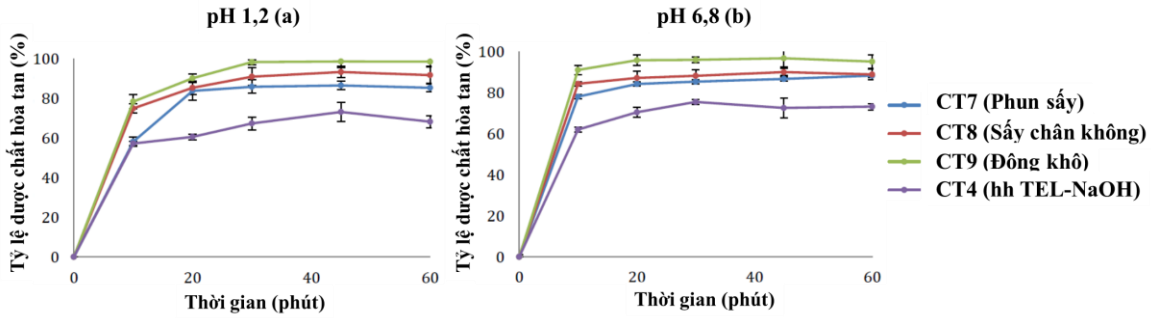
Ảnh hưởng phương pháp bốc hơi dung môi

Kết quả trên cho thấy, HH-TEL sử dụng NaOH đã cải thiện đáng kể độ hòa tan của TEL ở môi trường pH 6,8 và có độ hòa tan cao ở môi trường pH 1,2 (57,2 % sau 10 phút). Do đó lựa chọn NaOH trong các thí nghiệm tiếp theo ở bảng 2.

Tiến hành bào chế HPTR chứa TEL-NaOH theo phương pháp phun sấy, sấy chân không và đông khô (CT7, 8, 9). Kết quả thử độ hoà tan được trình bày ở hình 3.

Bảng 2. Công thức bào chế HPTR chứa TEL và natri hydroxyd

Thành phần	CT 7	CT 8	CT 9	CT 10	CT 11	CT 12
TEL (mg)	40	40	40	40	40	40
Natri hydroxyd (mg)	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Nước (ml)	1	1	1	1	1	1
PVP K30 (mg)	40	40	40	20	120	200
Tỉ lệ TEL:PVP K30 (kl:kl)	1:1	1:1	1:1	2:1	1:3	1:5
PP làm khô	Phun sấy	SCK	Đông khô	Sấy chân không (SCK)		



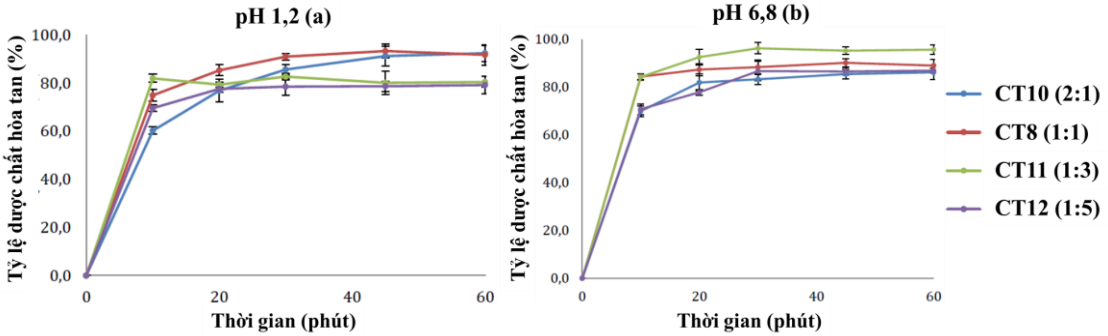
Hình 3. Đồ thị hoà tan của HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH ở môi trường pH 1,2 (a) và pH 6,8 (b)

Hình 3 cho thấy, tốc độ và mức độ hòa tan của TEL từ HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH trong cả hai môi trường đều tăng lên có ý nghĩa so với hỗn hợp TEL-NaOH và có sự khác nhau giữa các phương pháp, giảm theo thứ tự: đông khô (CT9) > sấy chân không (CT8) > phun sấy (CT7) (Độ hòa tan ở pH 6,8 tại thời điểm 60 phút của CT9 là 95,2 ± 3,2; CT8 là 89,0 ± 2,6 và CT7 là 88,4 ± 2,1). Phương pháp sấy chân không cho kết quả về độ hòa tan của sản phẩm ở các môi trường kém phương pháp đông khô, nhưng tốt hơn phương pháp phun sấy. Sản phẩm sấy chân không có chất lượng khô tơi, ít hút ẩm, độ ổn định tốt hơn sản phẩm đông khô. Vì vậy, phương pháp sấy chân không được lựa chọn để sử dụng trong các nghiên cứu tiếp sau.

Ảnh hưởng của tỷ lệ chất mang

Tiến hành bào chế HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH theo tỷ lệ TEL:PVP K30 lần lượt là: 2:1 (CT 10), 1:1 (CT8), 1:3 (CT11), 1:5 (CT12). Kết quả thử độ hoà tan trong các môi trường của hỗn hợp được trình bày ở hình 4.

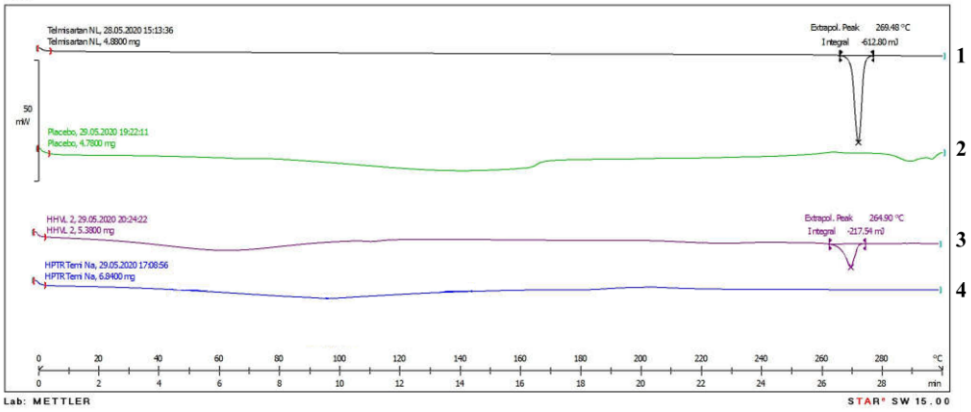
Ở môi trường pH 1,2, mức độ hòa tan của TEL thấp nhất từ hỗn hợp bào chế theo CT 11 (1:3) và CT12 (1:5). Ở môi trường pH 6,8, mức độ hòa tan của TEL thấp nhất từ hỗn hợp bào chế theo CT CT12 (1:5) và CT10 (2:1). Sau 60 phút, CT8 (1:1) có độ hòa tan cao nhất trong môi trường pH 1,2, trong môi trường pH 6,8 tương đối cao. Như vậy HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH với tỷ lệ TEL:PVP là 1:1 cho độ hòa tan của TEL ở hai môi trường cao, tốt hơn hỗn hợp TEL-NaOH ở pH 1,2. Do đó, **CT8** với tỷ lệ TEL:PVP K30 là 1:1 được lựa chọn để tiếp tục nghiên cứu.



Hình 4. Đồ thị hoà tan của các mẫu HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH với tỷ lệ TEL:PVP K30 khác nhau trong môi trường pH 1,2 (a) và pH 6,8 (b)

Kết quả phổ phân tích nhiệt vi sai HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH

Tiến hành đo phổ DSC các mẫu gồm: TEL nguyên liệu, hỗn hợp tá dược (gồm NaOH và PVP K30 theo tỷ lệ khối lượng là 1:1), hỗn hợp vật lí (HHVL) với tỷ lệ thành phần tương tự HPTR CT8 và HPTR CT8. Kết quả được thể hiện ở hình 5.



Hình 5. Phổ DSC của: 1- TEL nguyên liệu, 2-hỗn hợp tá dược, 3-HHVL, 4-HPTR CT8

Phổ DSC của nguyên liệu TEL, HHVL đều có một pic hấp thu nhiệt tại 265 ^{o}C phù hợp với nhiệt độ nóng chảy của TEL. Tuy nhiên, trên hình ảnh phổ DSC của HPTR CT8 không xuất hiện pic thu nhiệt tại 265 ^{o}C. Điều này thể hiện TEL trong HPTR CT8 ở trạng thái vô định hình hoặc phân tán phân tử.

Độ ổn định của HPTR sau 1 tháng

Tiến hành đánh giá HPTR bào chế theo CT8 trong các điều kiện phòng thí nghiệm, và điều kiện lão hoá cấp tốc sau 1 tháng. Kết quả hàm lượng TEL và độ hoà tan được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả hàm lượng và độ hòa tan của TEL trong HPTR CT8 sau 1 tháng

Mẫu				**Hàm lượng telmisartan trong HPTR**		
Mẫu ban đầu				39,40 mg ± 2,13		
Điều kiện thực sau 1 tháng				39,75 mg ± 1,98		
Lão hóa cấp tốc sau 1 tháng				39,43 mg ± 2,07		
Thời gian (phút)	**Tỷ lệ (%) TEL hòa tan trong môi trường pH 1,2 (n=3)**			**Tỷ lệ (%) TEL hòa tan trong môi trường pH 6,8 (n=3)**		
	Ban đầu	**Điều kiện thực**	**Lão hóa cấp tốc**	**Ban đầu**	**Điều kiện thực**	**Lão hóa cấp tốc**
10	74,9 ± 2,48	65,1 ± 1,78	61,7 ± 1,67	84,3 ± 1,14	76,5 ± 3,67	79,3 ± 0,79
20	85,2 ± 2,30	81,9 ± 2,34	79,8 ± 3,78	87,3 ± 2,43	87,2 ± 1,20	87,0 ± 0,56
30	90,9 ± 1,36	86,5 ± 3,98	86,1 ± 4,10	88,3 ± 3,05	90,8 ± 3,09	87,0 ± 1,23
60	91,7 ± 4,23	93,6 ± 2,45	85,2 ± 2,89	89,0 ± 2,58	92,6 ± 2,59	85,9 ± 1,34

Hàm lượng TEL trong mẫu HPTR ở các điều kiện nghiên cứu không thay đổi so với

ban đầu. Độ hòa tan của mẫu sau 1 tháng bảo quản ở điều kiện thực tương tự so với mẫu khi mới bào chế, tuy nhiên độ hòa tan ở điều kiện lão hóa có xu hướng giảm. HPTR chứa hỗn hợp TEL-NaOH được lựa chọn để ứng dụng vào bào chế viên nén.

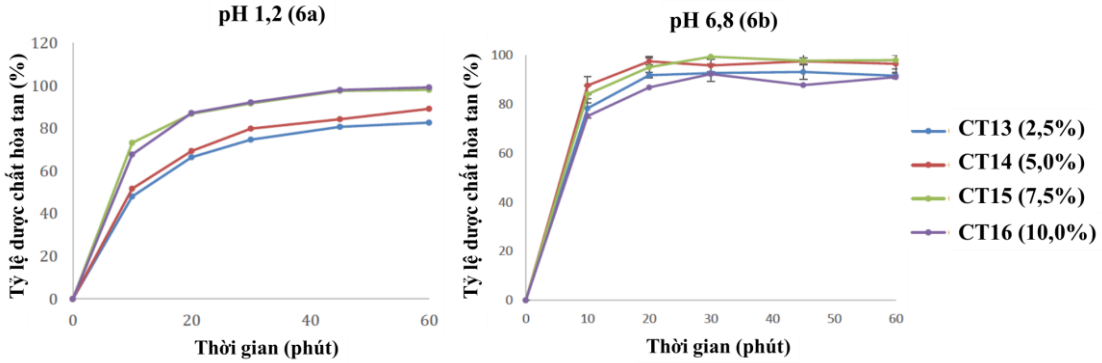
Ứng dụng vào bào chế viên nén

Tiến hành bào chế viên nén chứa HPTR của hỗn hợp TEL-NaOH bằng phương pháp dập thẳng theo các công thức ở bảng 4.

Bảng 4. Công thức bào chế viên nén chứa 40mg TEL (mg)

Thành phần	CT13	CT14	CT15	CT 16	CT 17	CT 18
HPTR chứa 40mg TEL	83,2	83,2	83,2	83,2	83,2	83,2
Avicel PH 102	**139,28**	-	-	145,28	133,28	127,28
Manitol	-	**139,28**	-	-	-	-
Tinh bột	-	-	**139,28**	-	-	-
Croscarmelose	12	**12 (5%)**	12	**6 (2,5%)**	**18 (7,5%)**	**24(10%)**
Aerosil	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72
Magnesi stearat	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Tổng	***240***	***240***	***240***	***240***	***240***	***240***

Kết quả thử hòa tan về ảnh hưởng của tá dược độn theo các CT13, CT14, CT15 cho thấy không có sự khác biệt về mức độ và tốc độ hòa tan giữa các mẫu trong môi trường đệm pH 6,8 nhưng trong môi trường pH 1,2, độ hòa tan của các mẫu viên nén giảm dần theo thứ tự avicel (CT13, 79,8 ± 4,56 %) > manitol (CT14, 71,6 ± 1,34 %)> tinh bột (CT15, 62,1 ± 3,10 %) sau 30 phút. **Avicel** được lựa chọn làm tá dược độn.



Hình 6. Ảnh hưởng tá dược độn và siêu rã đến độ hoà tan của các mẫu viên nén TEL trong môi trường pH 1,2 (6a) và pH 6,8 (6b)

Kết quả thử hòa tan về ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược rã được khảo sát theo các tỷ lệ tăng dần 2,5 % (CT16), 5 % (CT14), 7,5 % (CT17) và 10 % (CT18) được thể hiện ở hình 6. Hình 6 cho thấy ở pH 1,2, tăng dần lượng tá dược siêu rã từ 2,5 – 7,5 % thì mức độ hòa tan tăng nhưng khi tá dược siêu rã tăng từ 7,5 % lên 10 %, thì mức độ hòa tan không tăng thêm. Ở pH 6,8 CT14 (5 %) và CT17 (7,5 %) cho kết quả mức độ hòa tan cao nhất. Do vậy công thức **CT17 (7,5 %** Croscarmellose) được lựa chọn là công thức cuối.

Bàn luận

Telmisartan là một acid yếu, tan tốt trong kiềm mạnh, rất ít tan trong nước (độ tan 1,02 µg/ml). Do vậy, các tá dược kiềm thường được sử dụng với vai trò làm vi môi trường hoặc tạo muối làm tăng độ tan cho TEL [3], [4], [7]. Trong nghiên cứu này, 6 tá dược kiềm có độ base từ mạnh đến yếu gồm natri hydroxyd, natri phosphat, natri carbonat, dinatri hydrophosphat, natri hydrocarbonat, natri dihydrophosphat được đưa vào khảo sát với tỷ lệ mol TEL:tá dược kiềm = 1:1. Kết quả tương tự như các nghiên cứu khác, độ base càng mạnh, độ hòa tan ở pH 6,8 của TEL từ hỗn hợp càng cao [7], [8], tốt nhất là hỗn hợp TEL-NaOH. Điều này có thể giải thích do ở điều kiện tạo hỗn hợp TEL:tá dược kiềm, có thể tạo ra một phần muối TEL với các tá dược kiềm mạnh và do vi môi trường kiềm tạo ra. Ở pH 1,2 độ hòa tan của TEL từ hỗn

hợp kiềm mạnh (ví dụ TEL-NaOH) lại bị giảm so với nguyên liệu, điều này được giải thích trong môi trường acid, muối này bị thủy phân ngược và chậm giải phóng TEL.

Phương pháp làm khô ảnh hưởng đến độ hòa tan dược chất từ HPTR. Khi sử dụng phương pháp đông khô, hệ có cấu trúc bột xốp do đó dễ dàng hút nước phân tán và giải phóng dược chất nhanh, nên mức độ hòa tan là cao nhất. Tuy nhiên, phương pháp đông khô lại có nhiều hạn chế như trang thiết bị đặc biệt, sản phẩm có độ ổn định kém do dễ hút ẩm, quy trình đông khô thường kéo dài [5]. Phương pháp sấy chân không cho kết quả về độ hòa tan của sản phẩm ở các môi trường kém phương pháp đông khô, nhưng tốt hơn phương pháp phun sấy. Phương pháp phun sấy có thời gian thu sản phẩm nhanh nhất, tuy nhiên sản phẩm phun sấy dễ hút ẩm và đóng vón, ngoài ra phương pháp phun sấy có nhược điểm là hiệu suất thấp, hao phí lớn [2]. Thực tế, sản phẩm sấy chân không khô, tơi, ít hút ẩm và ổn định về mặt thể chất hơn sản phẩm thu được từ hai phương pháp còn lại.

Khi đưa hỗn hợp TEL-NaOH vào HPTR với chất mang PVP K30 đã làm tăng độ hòa tan của TEL ở cả hai môi trường so với hỗn hợp TEL-NaOH. Độ hòa tan của TEL sau 60 phút ở pH 6,8 cao hơn nhiều so với nguyên liệu và hỗn hợp TEL-NaOH. Tuy nhiên, độ hòa tan của TEL sau 60 phút ở pH 1,2 thấp hơn nguyên liệu nhưng vẫn trên 85% và cao hơn so với hỗn hợp TEL-NaOH. Công thức HPTR có tỷ lệ TEL:PVP = 1:1 cho kết quả độ hòa tan cao ở pH 1,2 và 6,8. Phổ DSC xác nhận TEL trong HPTR CT8 ở trạng thái vô định hình hoặc phân tán phân tử. Viên nén chứa HPTR trên được bào chế bằng phương pháp dập thẳng vẫn đảm bảo độ hòa tan khi phối hợp với các tá dược độn rã phù hợp.

Kết luận

Trong nghiên cứu này, độ hòa tan của TEL đã được cải thiện được bằng cách chế tạo HPTR của TEL với chất mang là PVP K30 và tá dược làm tăng độ tan là NaOH. Công thức HPTR tốt nhất được ứng dụng để bào chế viên nén. Viên nén bào chế theo công thức lựa chọn có độ hòa tan TEL đạt xấp xỉ 90 % trong cả hai môi trường pH 1,2 và 6,8.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bhise Sucheta D. et al., (2012), "Isolation and Evaluation of Natural Superdisintegrant from Plantago Ovata in MDTs of Telmisartan", *IJPI's Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*, 2(10), pp. 9-21.
2. Broadhead J., Edmond Rouan S., Rhodes C. (1992), "The spray drying of pharmaceuticals", *Drug development and industrial pharmacy*, 18(11-12), pp. 1169-1206.
3. Cao Y. et al. (2016), "In-Vitro Characterization and Oral Bioavailability of Organic Solvent-free Solid Dispersions Containing Telmisartan", *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 15(2), pp. 385.
4. Gaja JB, Sayyad FJ (2013), "Enhancement of solubility and dissolution rate of telmisartan by spray drying technique", *Indo Am. J. Pharm. Res*, 3, pp. 1732- 1745.
5. Nireesha G., Divya L., Sowmya C., et al. (2013), "Lyophilization/freeze drying-an review", *International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*, 3(4), pp. 87-98.
6. Pandya Vatsal A., Chaudhari Shilpa P. (2012), "Optimization and evaluation of a formulation containing low soluble antihypertensive agent", *Int j curr pharm res*, 4(2), pp. 37-41.
7. Tran Phuong Ha Lien et al. (2008), "Modulation of microenvironmental pH and crystallinity of ionizable telmisartan using alkalizers in solid dispersions for controlled release", *Journal of Controlled Release*, 129(1), pp. 59-65.
8. Zhong L. et al. (2014), "Influence of alkalizers on dissolution properties of telmisartan in solid dispersions prepared by cogrinding", *Drug development and industrial pharmacy*, 40(12), pp. 1660-1669.