

# Nghiên cứu bào chế pellet natri diclofenac bao tan ở ruột bằng kỹ thuật bao

Hồ Hoàng Nhân<sup>1\*</sup>, Lê Hoàng Hào<sup>1</sup>, Trần Tiến<sup>1</sup>, Đỗ Nhật Huy<sup>1</sup>

(1) Khoa Dược, Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Natri Diclofenac là dược chất thuộc nhóm chống viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng chống viêm, giảm đau khá mạnh nhưng có nhiều tác dụng phụ như gây viêm loét đường tiêu hóa. Pellet natri diclofenac bao tan ở ruột có nhiều ưu điểm như hạn chế giải phóng dược chất ở dạ dày, giải phóng dược chất tại ruột, tránh tác phụ ở đường tiêu hóa. Nghiên cứu được tiến hành nhằm xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet natri diclofenac đồng thời đánh giá các đặc tính lý hóa của pellet bào chế được. **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu:** Natri diclofenac, HPMC E5, Eudragit L100 đã được sử dụng trong nghiên cứu. Pellet natri diclofenac được bào chế bằng phương pháp bồi dần dược chất lên pellet trơ và tiếp tục bao màng bao tan ở ruột bằng Eudragit L100. **Kết quả:** Công thức pellet sử dụng HPMC E5 với vai trò tá dược dính, Eudragit L100 với vai trò bao tan ở ruột có hình thức đều đẹp, kích thước trong khoảng 0,7-1 mm, hiệu suất bồi 36,69%, hàm lượng dược chất  $8,84\% \pm 0,43\%$  (w/w) với khả năng giải phóng dược chất trong môi trường acid là 3,59% sau 2 giờ và trong môi trường đệm pH 6,8 là 84,9% sau 1 giờ. **Kết luận:** Nghiên cứu đã bào chế thành công pellet natri diclofenac bao tan ở ruột với việc ứng dụng kỹ thuật bao gồm giai đoạn bồi dần lên pellet trơ và giai đoạn bao màng bao tan ở ruột.

**Từ khóa:** natri diclofenac, pellet, kỹ thuật bao.

## Abstract

# Formulation of enteric-coated pellets containing diclofenac sodium by coating technology

Ho Hoang Nhan<sup>1\*</sup>, Le Hoang Hao<sup>1</sup>, Tran Tien<sup>1</sup>, Do Nhat Huy<sup>1</sup>

(1) Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

**Background:** Diclofenac sodium (DS) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) that has strong anti-inflammatory and analgesic effects, but it has many serious side effects on the gastrointestinal tract. Enteric-coated DS pellets have many advantages such as limited drug release in the stomach, with Eudragit L100 coating to help drug release in the intestines, avoiding side effects in the gastrointestinal tract. The aim of this study was to formulate enteric-coated pellets and to evaluate the physico-chemical properties of prepared pellets. **Materials and methods:** DS, HPMC, Eudragit L100 were used in this study. DS pellets were prepared using sugar spheres layered with DS followed by an enteric coat of Eudragit L100. **Results:** Prepared enteric-coated DS pellets by layering method using HPMC as a binding agent and Eudragit L100 as enteric-coated membrane to help pellets ensure the release of drug in the gastrointestinal tract. Pellets have a nice shape, the size range of 0.7-1 mm, the layering efficiency of 36.69%, the drug content of  $8.84\% \pm 0.43\%$  (w/w). The drug release was 3.59% after 2h in acidic environment of pH 1.2 and 84.9% after 1h in phosphate buffered saline of pH 6.8. **Conclusions:** Enteric-coated pellets of DS were successfully prepared by using coating technology.

**Keywords:** diclofenac sodium, pellet, coating technology

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dạng bào chế bao tan trong ruột là dạng bào chế đưa thuốc đi qua dạ dày và giải phóng tại ruột. Hiện nay, dạng bào chế pellet bao tan ruột ngày càng sử dụng phổ biến. So với dạng viên nén bao tan trong ruột truyền thống, ưu điểm của nó là viên tạo tác dụng nhanh và giải phóng thuốc nhanh hơn do kích

thước nhỏ hơn, có thời gian lưu trú của trong vùng acid của dạ dày ít hơn so với viên nén (đặc biệt thuận lợi đối với các dược chất không bền) [1].

Natri diclofenac (NaD) là một thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có cả hoạt tính giảm đau và hạ sốt. Thuốc thường dùng trong điều trị các rối

Địa chỉ liên hệ: Hồ Hoàng Nhân, email: hhnhan@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 17/1/2022; Ngày đồng ý đăng: 21/9/2022; Ngày xuất bản: 30/10/2022

DOI: 10.34071/jmp.2022.5.22

loạn về thấp khớp. NaD có ở một số chế phẩm với hàm lượng 25 mg, 50 mg hoặc 75 mg. Thuốc là một acid yếu thuộc BCS Class II và cho thấy khả năng hòa tan phụ thuộc vào pH và tăng khi giá trị pH tăng. NaD thường được bào chế dưới dạng thuốc bao tan trong ruột để tránh tiếp xúc trực tiếp của thuốc với niêm mạc dẫn đến độc tính tại chỗ trên đường tiêu hóa. Vì mục đích này, các polyme bao tan trong ruột nhạy cảm với pH thường được sử dụng. Các polyme này phải có tác dụng hạn chế sự giải phóng thuốc trong điều kiện acid của dạ dày và cho phép thuốc hòa tan nhanh chóng trong tá tràng và các phần xa của đường tiêu hóa [2].

Pellet được bào chế bằng nhiều phương pháp khác nhau như đùn-tạo cầu, bồi dần, đông tụ,... trong đó, pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần bằng thiết bị thích hợp có những ưu điểm hơn so với phương pháp đùn tạo cầu như đồng nhất về kích thước và tính chất bề mặt cao. Các tính chất này rất thích hợp với các pellet có hàm lượng dược chất nhỏ và sẽ bao bằng các màng có chức năng khác nhau. Vì vậy đây là phương pháp phù hợp để bào chế pellet Diclofenac bao tan ở ruột.

Hiện nay, NaD chủ yếu sản xuất các dạng bào chế viên nén bao tan trong ruột mà chưa có nhiều sản phẩm sản xuất thuốc dạng pellet bao tan ruột. Xuất phát từ thực tế này, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu bào chế pellet natri diclofenac bao tan ở ruột bằng kỹ thuật bao”** với mục tiêu:

1. Xây dựng công thức bào chế pellet natri diclofenac bằng kỹ thuật bao.
2. Đánh giá một số đặc tính của pellet natri Diclofenac bao tan ở ruột.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Nguyên liệu

NaD (Henan Dongtai Pharm Co. Ltd., Trung Quốc, hàm lượng 100,1%), NaD chuẩn (Số lô QT005130318 - hàm lượng 99,7%, Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh), HPMC E5 (Trung Quốc), Eudragit L100 (Trung Quốc), Ethanol (Việt Nam), NaOH tinh khiết hóa học (Trung Quốc). Pellet trợ được tài trợ từ hãng Colorcon (Anh).

### Thiết bị

Máy khuấy từ MS7 (Hoa Kỳ), máy đo pH sension PH3 HACH (Tây Ban Nha), cân phân tích HR-250AZ (Hàn Quốc), máy đo quang phổ UV-Vis JascoV-530 (Nhật), Nồi bao truyền thống BY 500 (Trung Quốc), máy đo độ hòa tan UDT-804 (Đức), máy khuấy từ gia nhiệt AccuPlate (Mỹ) và một số dụng cụ, thiết bị bào chế, phân tích khác,...

### Phương pháp nghiên cứu:

### Bào chế pellet natri diclofenac:

Bào chế pellet natri diclofenac theo phương pháp bồi dần.

**Chuẩn bị dịch bồi dần:** Phân tán lượng HPMC vào dung môi (nước, ethanol) và khuấy từ ở 4000 vòng/phút đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Thêm NaD vào dung dịch đã chuẩn bị và tiếp tục khuấy ở 2000 vòng/phút cho đến khi tạo dung dịch đồng nhất. Dịch bồi phải được khuấy trộn đều trong suốt quá trình bồi dần, để đảm bảo được chất phân bố đều trong suốt quá trình bồi.

**Tiến hành bồi dần:** Quá trình bồi dần được thực hiện trên nồi bao truyền thống được cải tiến với các thông số của quá trình bồi dần bao gồm: Nhiệt độ khí vào: 70°C; Đường kính vòi phun: 1,2 mm; Tốc độ phun dịch: 0,55 ml/phút; sau khi hết dịch sấy pellet tiếp trong 15 phút.

### Bao màng tan ở ruột non đối với pellet natri diclofenac:

Pellet sau khi bồi được chất được tiếp tục bao màng tan ở ruột non với độ dày màng bao khác nhau (3-12%, w/w) với thành phần dịch bao bao gồm Eudragit L100, PEG 6000, talc và ethanol.

**Chuẩn bị dịch bao:** Phân tán Eudragit L100 vào ethanol. Khuấy từ ở tốc độ 4000 vòng/phút cho đến khi được phân tán hoàn toàn. Thêm lượng talc, PEG 6000 vào khuấy trộn tạo thành hỗn dịch đồng nhất. Lọc qua rây 125 µm. Dịch bao phải được khuấy trộn đều trong suốt quá trình bao, để đảm bảo hỗn dịch bao đồng đều trong suốt quá trình bao tan ruột.

**Tiến hành bao màng:** Quá trình bao màng được thực hiện trên nồi bao truyền thống được cải tiến với các thông số của quá trình bao màng bao gồm: Nhiệt độ khí vào: 70°C; Đường kính vòi phun: 1,2 mm; Tốc độ phun dịch: 0,67 ml/phút; bao đến khi đạt được độ dày màng bao theo khảo sát (3-12%, w/w), tiếp tục sấy pellet trong 15 phút. Pellet sau khi bao xong được đựng trong lọ thủy tinh kín, tối màu, có hút ẩm bảo quản nhiệt độ phòng.

### Phương pháp đánh giá một số đặc tính của pellet natri diclofenac:

**Xây dựng đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ và nồng độ của dung dịch natri diclofenac:**

Tiến hành cân chính xác NaD chuẩn (25,0 mg) pha vào dung dịch đệm phosphat pH 6,8 trong bình định mức 10 ml. Pha loãng để đạt các dãy nồng độ từ 5-25 µg/ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Tiến hành đo độ hấp thụ của các mẫu với nồng độ NaD khác nhau ở bước sóng 276 nm.

**Định lượng natri diclofenac trong pellet bồi dần:**

Lấy một lượng pellet và tiến hành nghiền mịn,

sau đó lấy một lượng bột có chứa NaD tương ứng là 25,0 mg cho vào bình định mức 10 ml. Thêm vào bình định mức khoảng 5 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8, sau đó tiến hành siêu âm trong vòng 15 phút. Tiếp tục cho dung dịch đệm phosphat pH 6,8 cho tới vạch 10 ml, tiến hành lọc, pha loãng 100 lần bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Tiến hành đo mật độ quang tại bước sóng 276 nm. Từ phương trình đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ (A) và nồng độ (C) của dung dịch NaD chuẩn, xác định nồng độ NaD [3].

*Xác định hiệu suất bồi dần:*

Định lượng NaD trong pellet sau khi bồi theo phương pháp quang phổ UV-Vis được trình bày trong phần định lượng. Tính hàm lượng Diclofenac trong pellet (a%). Hiệu suất bồi được tính theo công thức:

$$\text{Trong đó: } H = \frac{a \cdot m_p}{m_o} * 100\%$$

H là hiệu suất bồi (%)

a là hàm lượng dược chất trong pellet sau khi bồi (%)

$m_p$  là khối lượng pellet sau khi bồi (g)

$m_o$  là khối lượng dược chất NaD đem bồi (g).

*Khả năng giải phóng dược chất từ pellet natri diclofenac bao tan ở ruột non:*

Các mẫu chứa lượng pellet tương ứng khoảng 25 mg NaD được sử dụng trong thí nghiệm giải phóng dược chất. Thí nghiệm được tiến hành trên thiết bị hòa tan kiểu giỏ quay; tốc độ quay 50 vòng/phút; nhiệt độ môi trường hòa tan là  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ; ở giai đoạn 1, môi trường hòa tan là 750 ml dung dịch HCl 0,1N trong 2 giờ; ở giai đoạn 2 (sau 2 giờ giải phóng ở giai đoạn 1), môi trường hòa tan được bổ sung 250 ml natri phosphat tribasic 0,2M và tiếp tục thử trong vòng 1 giờ [3].

Tiến hành lấy mẫu tại thời điểm 120, 165, 180 phút bằng cách hút chính xác 10 ml môi trường hòa tan. Lọc và pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và đo độ hấp thụ tại bước sóng 276

nm và xác định hàm lượng NaD giải phóng. Yêu cầu: Phần trăm NaD giải phóng không lớn hơn 10% sau 120 phút và không ít hơn 80 % sau 180 phút.

Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược:

Nghiên cứu tương tác dược chất và tá dược bằng phổ hồng ngoại được ghi trên máy đo hồng ngoại biến đổi với dải bước sóng  $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$ . Các mẫu lần lượt (dược chất, tá dược, hỗn hợp vật lý, pellet bào chế) được nghiền mịn, trộn mẫu thật đồng đều với KBr theo tỉ lệ tương ứng rồi ép thành các viên mỏng hầu như trong suốt. Sau đó, viên mỏng được đưa vào máy đo phổ hồng ngoại.

Đánh giá hình thái cấu trúc pellet:

Cấu trúc bề mặt của pellet được quan sát thông qua hình ảnh được chụp bởi kính hiển vi điện tử quét (SEM). Trước khi đo, tiến hành phủ lên bề mặt pellet lớp mỏng chất dẫn điện như Platin. Rồi điều chỉnh vi trường, tiêu cự thích hợp để quan sát mẫu bằng kính hiển vi điện tử quét Hitachi S-4800 (Nhật).

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Phương trình đường tuyến tính của nồng độ natri diclofenac và mật độ quang**

Tiến hành xây dựng phương trình đường chuẩn thể hiện sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ và nồng độ của dung dịch NaD chuẩn (với dãy nồng độ từ 5-25  $\mu\text{g/ml}$ ) thu được phương trình  $y = 0,0297x + 0,006$ .

*Nhận xét:* Hệ số hồi quy tuyến tính thu được  $R^2 = 0,9992$  chứng tỏ có sự tương quan tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ. Khoảng tuyến tính này phù hợp để xác định hàm lượng NaD trong các mẫu thử.

**Xây dựng công thức bào chế pellet natri diclofenac:**

Các công thức pellet NaD được khảo sát và lựa chọn dựa vào hiệu suất bồi dần dược chất lên pellet trơ và khả năng giải phóng dược chất của các công thức này sau khi được bao bảo vệ với cùng tỷ lệ màng bao tan ở ruột, cụ thể như sau:

**Bảng 1.** Thành phần của các công thức chứa

pellet natri diclofenac

| Công thức                         | F1      | F2      | F3      | F4       | F5      |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|
| Loại pellet trơ ( $\mu\text{m}$ ) | 710-850 | 710-850 | 710-850 | 850-1000 | 710-850 |
| Khối lượng pellet bao             | 20 g    | 20 g    | 20 g    | 20 g     | 20 g    |
| Natri diclofenac                  | 5 g     | 5 g     | 5 g     | 5 g      | 5 g     |
| HPMC                              | 7,1 g   | 10,65 g | 14,2 g  | 14,2 g   | 14,2 g  |
| Ethanol 90°                       | 300 ml  | 300 ml  | 300 ml  | 300 ml   | 150 ml  |
| Nước cất                          | -       | -       | -       | -        | 150 ml  |

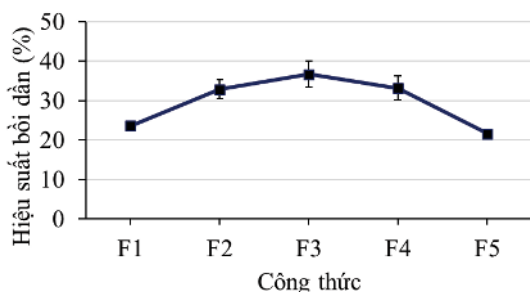
Thành phần dịch bao được trình bày trong bảng 2:

**Bảng 2.** Thành phần dịch bao tan ở ruột

| Thành phần    | Tỉ lệ (w/w) | Khối lượng |
|---------------|-------------|------------|
| Eudragit L100 | 5           | 1,755 g    |
| PEG 6000      | 1           | 0,351 g    |
| Talc          | 1,5         | 0,526 g    |
| Ethanol 90°   |             | 80 ml      |

#### Hiệu suất bồi dần:

Tiến hành bào chế pellet NaD bằng phương pháp bồi dần theo các công thức như bảng 1. Hiệu suất bồi dần thu được ở hình 1.

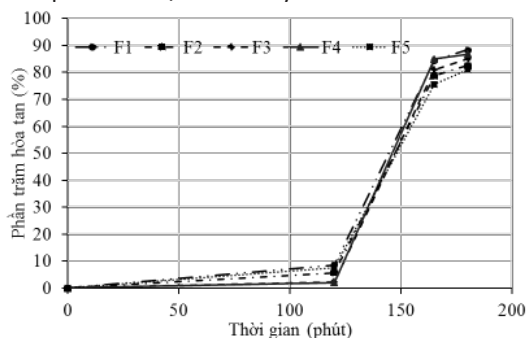


**Hình 1.** Đồ thị biểu thị hiệu suất bồi dần

**Nhận xét:** Khi tăng tỷ lệ HPMC ở công thức F1, F2, F3 thì hiệu suất bồi dần tăng. Khi thay đổi kích thước pellet từ 710-850  $\mu\text{m}$  (F1) đến 850-1000  $\mu\text{m}$  (F2) thì hiệu suất bồi dần giảm. Khi thay đổi hệ dung môi từ ethanol (F3) sang hỗn hợp ethanol:nước với tỷ lệ 1:1 (F5) thì hiệu suất bồi dần giảm. Mẫu F3 đạt hiệu suất cao nhất là  $36,69 \pm 3,32\%$ .

#### Khả năng giải phóng dược chất từ pellet natri diclofenac tan ở ruột:

Tiến hành thử khả năng hòa tan dược chất từ các công thức pellet ở bảng 1 sau khi đã được bao màng bao tan ở ruột với cùng tỷ lệ màng bao là 12% (w/w), kết quả thu được trình bày ở hình 2.



**Hình 2.** Đồ thị biểu thị khả năng giải phóng dược chất từ các công thức pellet natri diclofenac với cùng tỷ lệ màng bao tan ở ruột (12%, w/w)

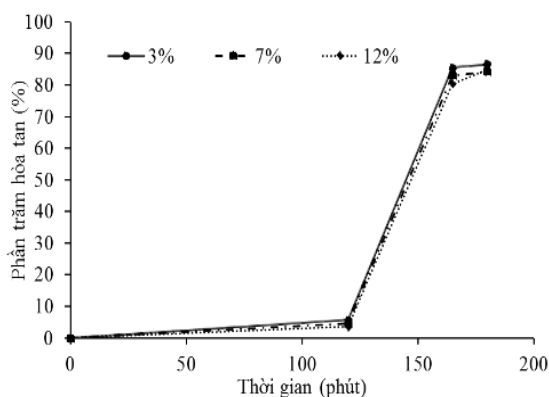
**Nhận xét:** Sau 120 phút, các mẫu đều đạt quy

định theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V, trong đó, tốt nhất là mẫu F3, F4 với tỷ lệ lần lượt là  $2,38 \pm 1,38\%$  và  $2,12 \pm 0,92\%$ . Sau 180 phút, các mẫu đều đạt, trong đó, tốt nhất là mẫu F1, F3, F4 với các tỷ lệ lần lượt là  $88,31 \pm 0,96\%$ ,  $85,11 \pm 0,80\%$  và  $86,82 \pm 1,14\%$ . Như vậy, mẫu F3, F4 cho thấy được khả năng giải phóng dược chất tốt nhất.

Từ việc khảo sát hiệu suất bồi dần và khả năng giải phóng dược chất của các công thức pellet chứa NaD, mẫu F3 được lựa chọn làm công thức nghiên cứu pellet NaD.

#### Khảo sát độ dày màng bao cho pellet Natri diclofenac:

Tiến hành bào chế pellet NaD ứng với công thức F3 đã lựa chọn, sau đó, tiến hành bao màng bao tan ở ruột ứng với tỷ lệ màng bao khác nhau lần lượt là: 3%, 7%, 12% (w/w). Kết quả thu được thể hiện ở hình 3.



**Hình 3.** Đồ thị biểu thị khả năng giải phóng dược chất từ các công thức pellet natri diclofenac với tỷ lệ màng bao tan ở ruột khác nhau

**Nhận xét:** Kết quả cho thấy khi tăng tỷ lệ % màng bao thì tốc độ giải phóng giảm. Cụ thể: tốc độ giải phóng của mẫu có tỷ lệ màng bao là 3%, 7%, 12 % tại thời điểm 120 phút lần lượt là 5,69%; 4,56%; 3,59% và tại thời điểm 180 phút lần lượt là 86,7; 84,25; 84,9% (> 80%).

Tại thời điểm 120 phút thì mẫu 12% cho phần trăm giải phóng dược chất tốt nhất tại pH 1,2 là 3,59% vì vậy, ta lựa chọn tỷ lệ màng bao là 12% cho công thức bào chế pellet NaD bao tan ở ruột.

Đánh giá một số tính chất của pellet Natri diclofenac:

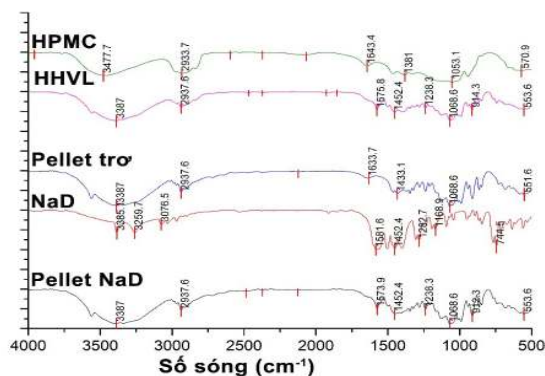
#### Định lượng:

Tiến hành định lượng thu được hàm lượng NaD so với tổng khối lượng là  $8,84\% \pm 0,43\%$  (w/w).

Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược:

Tiến hành đánh giá tương tác lý hóa thông qua phổ hồng ngoại, kết quả thu được ở hình 5.



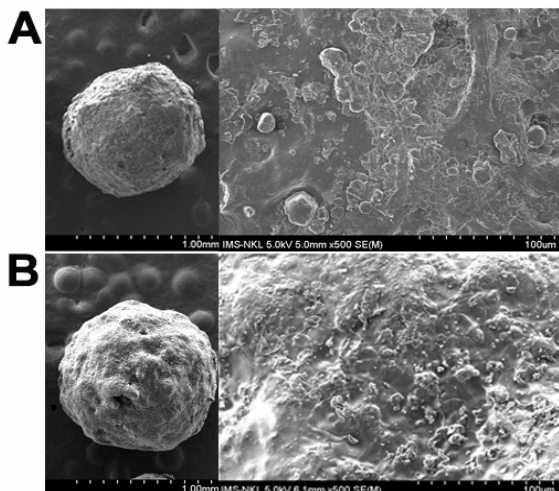


**Hình 4.** Phổ hồng ngoại của NaD, HPMC, hỗn hợp vật lý (HHVL), pellet tro và pellet NaD

**Nhận xét:** dựa vào hình trên cho thấy số sóng đặc trưng của NaD là  $1582\text{ cm}^{-1}$  (CO acid carboxylic),  $3385\text{ cm}^{-1}$  (N-H amin). Số sóng đặc trưng của HPMC là  $3477\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2934\text{ cm}^{-1}$  (CH),  $1053\text{ cm}^{-1}$  (C-O ether). Pellet tro (nhân đường) có số sóng đặc trưng là  $3387\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2937\text{ cm}^{-1}$  (CH),  $1068\text{ cm}^{-1}$  (C-O ether). So sánh với phổ hồng ngoại của dược chất và HPMC thì mẫu sản phẩm có đều có các pic đặc trưng trên, có sự chồng lấp pic của nhóm OH (acid carboxylic), nhóm amin của NaD và nhóm OH của HPMC và pellet tro thành một pic rộng, có sự dịch chuyển nhỏ pic của nhóm CO acid carboxylic từ  $1582\text{ cm}^{-1}$  xuống  $1574\text{ cm}^{-1}$ . So sánh phổ hồng ngoại của pellet NaD với HHVL thì khá tương đồng chứng tỏ không có sự ảnh hưởng đáng kể của các yếu tố trong quá trình bào chế pellet.

#### **Xác định hình thái và đặc tính bề mặt của pellet:**

Hình thái và đặc tính bề mặt của pellet sau khi bồi dần và sau khi bao màng được quan sát bởi SEM. Kết quả thu được ở hình 6



**Hình 5.** Hình ảnh chụp SEM pellet Natri diclofenac [A] sau khi bồi được chất, [B] sau khi bao màng

**Nhận xét:** Các pellet sau khi bồi dần được chất có dạng gần như hình cầu, bề mặt khá thô ráp, được chất phân bố khá đồng đều trên pellet, không có tình trạng nứt viên. Trong khi đó, các pellet sau khi bao màng có dạng cầu nhiều hơn và bề mặt nhẵn hơn, không có tình trạng thủng màng bao.

#### **4. BÀN LUẬN**

Eudragit L100 là polyme bao tan ở ruột thường được sử dụng làm chất mang để bao gói nhằm mục đích hạn chế sự ảnh hưởng của pH dạ dày và giải phóng thuốc tại ruột [4]. Chính vì vậy đề tài lựa chọn Eudragit L100 làm polymer bao tan ở ruột để bao gói dược chất NaD.

Khi tăng tỉ lệ HPMC 7,1g đến 14,2g thì hiệu suất bồi dần tăng từ 23,57% đến 36,69%. Điều này giải thích là do tăng tỉ lệ polyme HPMC lên thì khả năng kết dính nhiều dược chất lên bề mặt nhiều hơn dẫn đến hiệu suất bồi dần tăng lên. Tuy nhiên khi tăng tỉ lệ lên càng cao thì hỗn dịch polyme và dược chất quá nhớt làm việc bồi dần trở nên khó khăn dẫn đến hiệu suất bồi dần thấp.

Khi thay đổi kích cỡ pellet từ 710-850 µm sang cỡ 850-1000 µm thì hiệu suất bồi dần giảm, vì khi kích cỡ pellet tăng lên thì diện tích bề mặt lớn, việc đảo viên khó khăn dẫn đến hiệu suất bồi dần giảm. Ngoài ra, trong nhiều nghiên cứu cũng cho thấy kích thước nhân pellet có vai trò quan trọng trong việc tác động trực tiếp đến độ dày màng bao và quá trình giải phóng thuốc *in vitro* [5]. Kích thước pellet nhỏ làm kéo dài thời gian bao màng cũng như hiện tượng dính dễ xảy ra, quá trình bao không đồng nhất dẫn đến khả năng giải phóng có thể vượt quá giới hạn quy định 10% trong dịch dạ dày. Do vậy, trong nghiên cứu này của Riekes và cộng sự cũng tiến hành khảo sát các pellet có kích thước từ 710 µm [5]. Ngoài ra khi thay đổi dung môi 50% ethanol và 50% nước thì hiệu suất bồi dần giảm, có thể là do HPMC trương nở trong nước làm cho dịch bồi dần trở nên quá nhớt làm việc bồi dần khó khăn hơn.

Tỉ lệ màng bao tan ở ruột Eudragit L 100 được khảo sát từ 3-12% (w/w) trong đó, tỉ lệ 12% (w/w) đảm bảo khả năng giải phóng dược chất đạt yêu cầu. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Alotaibi và cộng sự trong bào chế viên rã nhanh tại khoang miệng chứa pellet NaD được bao tan ở ruột và che dấu vị với tỉ lệ màng bao tan ở ruột khảo sát dưới 12% (w/w). Hiện tượng không đồng nhất xảy ra khi khảo sát tỉ lệ màng bao ở ruột Eudragit L 100 lớn hơn 12% (w/w) trong nghiên cứu này của Alotaibi. Cụ thể, pellet NaD với tỉ lệ màng bao tan ở ruột Eudragit L100 12% (w/w), sau đó được tiếp

tục bao màng che dấu dịch vị bằng Eudragit E 100 có khả năng giải phóng trong dịch dạ dày nhân tạo thấp ( $1,4 \pm 0,5\%$ ) và giải phóng hoàn toàn trong dịch ruột nhân tạo. Viên nén rã nhanh chứa pellet NaD có khả năng giải phóng trong dịch ruột nhân tạo nhanh hơn so với viên nén Voltaren 25 mg [3].

Kết quả thử hòa tan trong điều kiện môi trường pH 1,2 (acid HCl 0,1N) trong 2h chỉ có 3,59% được chất được giải phóng, còn trong môi trường đệm pH 6,8 trong 45 phút giải phóng 80,35% và trong 60 phút giải phóng 84,9% đạt tiêu chuẩn quy định.

Phân tích phổ hồng ngoại của các mẫu cho thấy phổ của pellet NaD bao gồm các đỉnh đặc trưng của NaD như  $1574\text{ cm}^{-1}$  (CO acid carboxylic) [6] và các đỉnh đặc trưng của HPMC và pellet trơ (nhân đường) như  $3387\text{ cm}^{-1}$  (pic chồng lấp của nhóm OH và nhóm NH),  $1069\text{ cm}^{-1}$  (C-O ether) [7].

Hình thái pellet sau khi bao màng thì cầu đều hơn, không có tình trạng thủng màng bao khác với trước khi bao màng là bề mặt thô ráp, có các tinh thể NaD

bám vào bên ngoài. Sản phẩm pellet của đề tài tạo ra bước đầu đã đáp ứng với tiêu chuẩn chất lượng cần thiết để có tiềm năng ứng dụng trong sản xuất.

## 5. KẾT LUẬN

Đã bào chế được pellet NaD bằng phương pháp bồi dần sử dụng HPMC bằng tá dược dính và bao màng bằng Eudragit L100. Pellet thu được có hình dạng cầu đều, không có nứt bề mặt màng bao, hàm lượng NaD so với tổng khối lượng là  $8,84\% \pm 0,43\%$  (w/w), thử hòa tan trong điều kiện môi trường pH 1,2 (acid HCl 0,1N) trong 2h chỉ có 3,59% được chất được giải phóng, còn trong môi trường đệm phosphate pH 6,8 trong 60 phút giải phóng 84,9%. Như vậy, với việc ứng dụng kỹ thuật bao màng pellet đã góp phần cải thiện sinh khả dụng *in vitro* của NaD, tránh tác động của NaD trên đường tiêu hóa. Đây là một giải pháp mang tính khả thi cao trong việc nâng cấp quy mô để có thể ứng dụng trong sản xuất dược phẩm trong các nghiên cứu tiếp theo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patel H, Gohel M. A Review on Enteric Coated Pellets Composed of Core Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization. Recent patents on drug delivery & formulation. 2019;13(2):83-90.
2. Zakowiecki D, Szczepanska M, Hess T, Cal K, Mikolaszek B, Paszkowska J, et al. Preparation of delayed-release multiparticulate formulations of diclofenac sodium and evaluation of their dissolution characteristics using biorelevant dissolution methods. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020;60:101986.
3. Alotaibi HF, Elsamaligy S, Mahrous GM, Bayomi MA, Mahmoud HA. Design of taste masked enteric orodispersible tablets of diclofenac sodium by applying fluid bed coating technology. Saudi Pharmaceutical Journal. 2019;27(3):354-62.
4. Nikam VK, Kotade K, Gaware V, Dolas R, Dhamak K, Somwanshi S, et al. Eudragit a versatile polymer: a review. Pharmacologyonline. 2011;1(5):152-64.
5. Riekes MK, Dereymaker A, Berben P, Augustijns P, Stulzer HK, Van den Mooter G. Development of enteric-coated fixed dose combinations of amorphous solid dispersions of ezetimibe and lovastatin: Investigation of formulation and process parameters. International Journal of Pharmaceutics. 2017;520(1-2):49-58.
6. Siozou E, Sakkas V, Kourkoumelis N. Quantification and Classification of Diclofenac Sodium Content in Dispersed Commercially Available Tablets by Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy and Multivariate Data Analysis. Pharmaceuticals. 2021;14(5).
7. Bashir S, Zafar N, Lebaz N, Mahmood A, Elaissari A. Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Hydrogel Copolymeric for Controlled Delivery of Galantamine Hydrobromide in Dementia. Processes. 2020;8(11):1350.