

Bào chế viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg

Nguyễn Hữu Phúc¹, Nguyễn Thị Mai¹, Phạm Hoàng Linh² và Lê Quốc Việt^{2*}

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Trường Đại học Tôn Đức Thắng

TÓM TẮT

Năm 2007, tadalafil dùng điều trị tăng huyết áp trên động mạch phổi ở trẻ em (PAH)[1]. Việt Nam chưa có dạng bào chế viên nén rã nhanh (ODT) chứa tadalafil. Nghiên cứu công thức viên nén rã nhanh chứa tadalafil 5 mg đạt tiêu chuẩn cơ sở. Viên nén ODT được điều chế bằng phương pháp dập thẳng (cỡ lô 200 viên). Nghiên cứu ảnh hưởng của thành phần tá dược và tỷ lệ của chúng đến độ rã, thời gian thẩm ướt và độ hòa tan ở môi trường pH 6.8, và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho chế phẩm. Tiếp theo, điều chế 2 lô nghiên cứu (cỡ lô 1000 viên) viên nén ODT có công thức gồm phức chất tadalafil với β -cyclodextrin (27.1%), crospovidon (3%), magnesium stearat (2%), sodium stearyl fumarat (2%), sodium saccharin (0.5%) và manitol dập thẳng vừa đủ 100%. Viên nén có độ cứng (50 N), độ mài mòn (0.4%), độ rã (25.28 giây), độ hòa tan sau 10 phút trong sodium lauryl sulfat 0.5% là 66.05%. Tóm lại, viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg đã được nghiên cứu thành công trên quy mô phòng thí nghiệm, có triển vọng tối ưu công thức, và theo dõi nghiên cứu độ ổn định chế phẩm.

Từ khóa: viên nén rã nhanh, tadalafil, dập thẳng, độ hòa tan, độ rã

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp trên động mạch phổi (PAH) là một bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng huyết áp, xảy ra khi các động mạch nhỏ trong phổi dày lên và thu hẹp lại, làm hạn chế dòng máu chảy qua tuần hoàn trong phổi trong các động mạch ở phổi, có thể dẫn đến tình trạng suy tim và gây tử vong. Các triệu chứng thường gặp phải như khó thở, mệt mỏi, đau ngực và phù nề, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và khả năng lao động. Tadalafil được biết đến là một chất ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5), giúp thư giãn cơ trơn và tăng lưu lượng máu tuần hoàn đến các vùng cần thiết trong cơ thể. Thuốc được điều trị hiệu quả trong tăng huyết áp trên động mạch phổi (PAH) đã được Anil Bharani và cộng sự chứng minh trên lâm sàng vào năm 2007[2].

Thị trường dược phẩm ngày một phát triển và cạnh tranh, với mong muốn tạo sự tiện lợi, an toàn và hiệu quả của sản phẩm trong sử dụng. Viên nén rã nhanh là dạng bào chế dễ sử dụng vì tan nhanh trong miệng. Tuy nhiên, ở Việt Nam, chưa có dạng bào chế viên nén rã nhanh chứa tadalafil. Vì vậy, nghiên cứu thiết kế công thức viên nén rã nhanh chứa tadalafil là một hướng

mới trong nghiên cứu, giúp đa dạng sản phẩm trên thị trường.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: bào chế viên nén rã nhanh.

Viên nén rã nhanh là viên nén trần, có khả năng phân tán nhanh với một lượng ít nước. Độ rã viên không quá 3 phút[3]. Tuy nhiên, theo Dược điển Mỹ (USP), quy định thời gian rã phải dưới 30 giây[4].

2.2. Nguyên liệu, hóa chất và trang thiết bị

Nguyên liệu: phức chất tadalafil- β -cyclodextrin đã được nhóm nghiên cứu tổng hợp bằng phương pháp đồng dung môi có tỷ lệ hoạt chất trong phức là 10.24%. Độ ẩm: 1.8%. Độ hòa tan tadalafil trong phức chất sau 30 phút ở pH 1.2 là 30.37%, pH 6.8 là 33.60%, và sodium lauryl sulfat 0.5% là 58.7%.

Hóa chất: Tadalafil chuẩn, hàm lượng 99.7%, do Viện kiểm nghiệm trung ương cung cấp. Một số tá dược xuất xứ Trung Quốc gồm: sodium starch glycolat (NSG), sodium croscarmellose (NCC), sodium lauryl sulfat (NLS), magnesium stearat

Tác giả liên hệ: TS. Lê Quốc Việt

Email: lequocviet@tdtu.edu.vn

(MS), sodium stearyl fumarat (NF), sodium saccharin và các tá dược xuất xứ Châu Âu gồm: lactose phun sấy, manitol phun sấy, Avicel PH 102, crospovidon (CP) do công ty Dược phẩm Brentag - Việt Nam cung cấp. Tất cả nguyên vật liệu đạt tiêu chuẩn cơ sở hoặc dược dụng.

Trang thiết bị: Cân kỹ thuật (Sartorius TE 142 – Đức), cân phân tích (Sartorius CPA 224S – Đức), máy quang phổ UV-Vis (Shimadzu UV-1800 - Nhật), máy dập viên xoay tròn 8 chày (Sakti – Ấn Độ), máy thử độ hòa tan (Copley – Anh), tủ vi khí hậu (KBS – S 240 Binder - Đức).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu công thức cải thiện độ hòa tan viên nén rã nhanh chứa tadalafil

2.3.1.1. Xây dựng quy trình định lượng tadalafil trong viên nén rã nhanh

Dựa vào DĐVN V quy trình định lượng được xây dựng như sau:

Dung dịch chuẩn (10 µg/mL): Cân chính xác khoảng 5.0 mg TDL chuẩn (độ tinh khiết 99.7%) cho vào bình định mức 50 mL, thêm khoảng 35 mL ethanol 60%, siêu âm 15 phút để tan hoàn toàn TDL. Bổ sung ethanol 60% đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 mL dung dịch cho vào bình định mức 10 mL, bổ sung ethanol 60% đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng 0.45 µm.

Dung dịch thử: Nghiền mịn 20 viên nén bất kỳ thành bột. Cân chính xác khoảng lượng bột tương ứng với 5.0 mg TDL cho vào bình định mức 50 mL. Thêm khoảng 35 mL ethanol 60%, siêu âm 15 phút. Bổ sung ethanol 60% đến vạch, lắc đều. Tiếp tục siêu âm mẫu trong 60 phút. Hút 10 mL dung dịch, ly tâm 5000 vòng/phút, trong 5 phút. Hút chính xác 1 mL dung dịch trong ở trên cho vào bình định mức 10 mL, bổ sung ethanol 60% đến vạch, lắc đều.

Dung dịch placebo: Phân tán viên nén placebo có thành phần và phương pháp điều chế giống viên ODT (ngoại trừ không chứa hoạt chất) tương đương một đơn vị phân liều trong môi trường phù hợp. Tiến hành pha mẫu như dung dịch thử, lọc và đo độ hấp thụ của mẫu placebo.

Định lượng viên dựa trên chênh lệch độ hấp thụ tín hiệu giữa mẫu viên dược chất và mẫu viên placebo. Đo độ hấp thụ mẫu ở bước sóng 285 nm. Hàm lượng % TDL trong viên được tính theo công thức:

$$X\% = \frac{A_t \times C_c \times 500}{A_c \times m_b \times 10^3} \times 100\%$$

Trong đó:

X%: hàm lượng tadalafil trong viên

A_t : độ hấp thụ của thử

A_c : độ hấp thụ của chuẩn (mẫu chuẩn)

C_c : nồng độ dung dịch chuẩn (µg/mL)

m_b : khối lượng cân bột thuốc (mg)

Yêu cầu: Hàm lượng TDL từ 90.0 – 110.0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

2.3.1.2. Thẩm định quy trình định lượng tadalafil trong viên nén rã nhanh

Độ đặc hiệu: quét phổ hấp thụ UV-Vis mẫu dung dịch chuẩn, dung dịch thử, dung dịch placebo. Yêu cầu: Độ hấp thụ phổ UV-Vis mẫu placebo không có đỉnh hấp thụ cùng với đỉnh hấp thụ của TDL ở mẫu chuẩn và mẫu thử.

Tính tuyến tính: cân chính xác khoảng 5.0 mg TDL chuẩn cho vào bình định mức 100 mL, thêm khoảng 60 mL ethanol 60%, siêu âm 15 phút. Bổ sung ethanol 60% đến vạch, lắc đều. Dung dịch thu được có nồng độ khoảng 50 µg/mL (dung dịch A). Từ dung dịch A, pha giai mẫu có nồng độ trong khoảng khoảng 1 – 20 µg/mL. Đo hấp thụ phổ UV-Vis ở bước sóng 285 nm, dùng ethanol 60% làm mẫu trắng. Xây dựng đường biểu diễn mối quan hệ giữa nồng độ và độ hấp thụ của TDL chuẩn. Tính hệ số tương quan R^2 . Đánh giá tính tương thích và ý nghĩa của các hệ số trong phương trình.

Độ chính xác: Định lượng lần lượt 6 mẫu viên nén bất kỳ. Ghi nhận độ hấp thụ phổ UV-Vis mỗi mẫu tại bước sóng 285 nm. Yêu cầu: RSD giữa các độ hấp thụ phổ UV-Vis $\leq 2\%$.

Độ đúng: Thêm lượng tadalafil chuẩn tương đương 80%, 100% và 120% lượng TDL trong mẫu thử.

Xác định độ đúng theo:

$$\text{tỷ lệ thu hồi (\%)} = \frac{\text{Khối lượng hoạt chất thu hồi (mg)}}{\text{Khối lượng hoạt chất thêm vào (mg)}} \times 100\%$$

Yêu cầu: Tỷ lệ thu hồi đạt yêu cầu trong khoảng 98 – 102%; RSD $\leq 2\%$.

2.3.2. Nghiên cứu công thức cải thiện độ hòa tan viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg

2.3.2.1. Lựa chọn phương pháp điều chế viên nén rã nhanh tadalafil

Phương pháp dập trực tiếp: cân và rây riêng lẻ lần lượt các thành phần qua lưới 0.5 mm. Trộn đều các

thành phần tá dược trong túi PE theo nguyên tắc đồng lượng (trừ tá dược trơn). Thêm tá dược trơn và chất điều vị, trộn hoàn tất và dập viên với độ cứng và cối chày thích hợp.

Phương pháp xát hạt ướt: cân và rây riêng lẻ lần lượt các thành phần qua lưới 0.5 mm. Trộn các thành phần tá dược trong túi PE theo nguyên tắc

đồng lượng (trừ tá dược trơn). Thêm từ từ ethanol 60% vừa đủ ẩm, nhào trộn đều và xát cối qua rây 1.5 mm. Sau đó, sấy cối ở nhiệt độ 60 °C đến độ ẩm dưới 3%. Sửa cối qua rây 1 mm. Thêm tá dược trơn bóng và điều vị vào trộn hoàn tất và dập viên với độ cứng 40 – 80 N và độ mài mòn không quá 3%[3].

Bảng 1. Công thức lựa chọn phương pháp điều chế

Công thức	Phương pháp		Dập trực tiếp (CT1)		Tạo hạt ướt (CT2)	
	Khối lượng (mg)	Tỷ lệ (%)	Khối lượng (mg)	Tỷ lệ (%)	Khối lượng (mg)	Tỷ lệ (%)
TDL-βCD	48.70	27.06	48.70	27.06		
PVP K30	-	-	5.40	3.00	5.40	3.00
Sodium croscarmellose	5.40	3.00	5.40	3.00	5.40	3.00
Ethanol 96% - nước cất (1:1)	-	-			vừa đủ ẩm	vừa đủ ẩm
Sodium saccharin	0.90	0.50	0.90	0.50	0.90	0.50
Magnesium stearat	3.60	2.00	3.60	2.00	3.60	2.00
Lactose monohydrat	-	-	116.00	vừa đủ 100	116.00	vừa đủ 100
Manitol dập thẳng	vừa đủ 180	vừa đủ 100	-	-	-	-

2.3.2.2. Lựa chọn thành phần tá dược trong viên nén

Nghiên cứu khảo sát các thành phần và tỷ lệ trong công thức trình bày trong Bảng 2 và Bảng 3. Các công thức được điều chế cỡ lô 200 viên, trong cùng qui trình.

Bảng 2. Thành phần tá dược khảo sát trong điều chế viên nén

Thành phần tá dược	Loại tá dược
Tá dược độn	Manitol dập thẳng, Avicel pH102, lactose phun sấy
Tá dược siêu rã	sodium croscarmellose (NCC), crospovidon (CP), sodium starch glycolat (NSG)
Tá dược trơn bóng	sodium stearyl fumarat (NF), aerosil (AR), magnesium stearat (MS)

Bảng 3. Công thức lựa chọn tá dược trong điều chế viên nén rã nhanh

Công thức (mg)	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9
TDL-βCD	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7
Manitol dập thẳng	119.6			119.6	119.6	119.6	119.6
Avicel pH102		119.6					
Lactose phun sấy			119.6				
Sodium croscarmellose	7.2	7.2	7.2			7.2	7.2
Crospovidon (CP)				7.2			
Sodium starch glycolat (NSG)					7.2		
Sodium stearyl fumarat (NF)	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6		
Aerosil (AR)						3.6	
Magnesium stearat (MS)							3.6
Sodium saccharin	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

2.3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của các tỷ lệ tá dược rã trong công thức

Khảo sát được tiến hành bằng cách thay đổi tỷ lệ các tá dược rã, từ đó tối ưu hóa được tỷ lệ tá dược rã vì tá dược rã đóng vai trò ảnh hưởng trực

tiếp đến chỉ tiêu độ trong công thức viên nén rã nhanh. Đồng thời với khả năng hút ẩm mạnh mẽ, tá dược rã cũng ảnh hưởng lớn đến độ ổn định của chế phẩm nên cần khảo sát và lựa chọn tối ưu nhất.

Bảng 4. Công thức đánh giá sự ảnh hưởng của các tỷ lệ tá dược rã

Thành phần	R1	R2	R3	R4	R5	R6
TDL-βCD	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7	48.7
Manitol	119.6	117.8	116.0	119.6	117.8	116.0
Crospovidon	3.6	5.4	7.2			
Sodium croscarmellose				3.6	5.4	7.2
Sodium saccharin	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
Magnesium stearat	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
Sodium stearyl fumarat	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6

2.3.3. Xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nén rã nhanh

Sản xuất viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg được đánh giá các thông số về kỹ thuật sản xuất và tiêu chuẩn kiểm nghiệm thành phẩm[5, 6].

2.3.3.1. Phương pháp thử độ hòa tan tadalafil phóng thích trong viên nén rã nhanh

Thiết bị: cánh khuấy. Tốc độ quay: 50 vòng/phút. Môi trường hòa tan gồm: đệm phosphat pH 6.8 và sodium lauryl sulfat (NSL) 0.5%. Nhiệt độ môi trường: 37 ± 0.5 °C. Tiến hành cân viên trước khi cho vào 1000 mL môi trường hòa tan. Tại các thời điểm 10 phút và 30 phút, rút 10 mL mẫu hòa tan và bổ sung thể tích môi trường tương ứng. Lọc mẫu, đo độ hấp thụ phổ UV-Vis ở bước sóng 285 nm. Hàm lượng tadalafil được phóng thích:

$$Y = \frac{C_i \times V + V' \times \sum_{i=1}^N C_{i-1}}{a \times H} \times \frac{m_{tb\ vi\ en}}{m_{c\ an}} \times 100\%$$

Trong đó:

- Y: độ hòa tan TDL ở thời điểm phút thứ i (%)
- C_i: nồng độ của TDL ở thời điểm i (µg/mL)
- a: hệ số góc của đường tuyến tính (Abs×mL×µg⁻¹)
- V: thể tích môi trường (V = 1000 mL)
- V': thể tích mẫu rút từ môi trường (V' = 10 mL)
- H: lượng TDL ghi trên nhãn (5000 µg)
- m_{viên}: khối lượng viên hòa tan
- m_{tbviên}: khối lượng trung bình viên

2.2.3.2. Tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nén rã nhanh

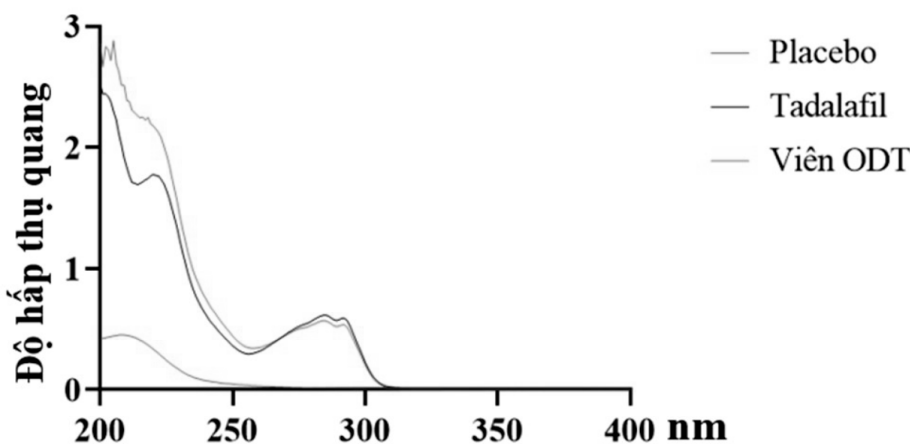
- Tính chất: viên nén tròn màu trắng, đường kính 10 mm, hai mặt hơi khum lồi, mặt trên có khía giữa viên, mặt dưới nhẵn, không mùi, vị ngọt nhẹ.
- Định tính, độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ hòa tan, định lượng.

Thời gian thấm ướt viên: Đặt 1 tờ giấy lọc đường kính 10 cm vào đĩa petri, thêm 10mL dung dịch xanh methylen 2% vào đĩa, cho viên nén vào giữa đĩa. Đo thời gian viên nén thấm ướt hoàn toàn[7].

3. KẾT QUẢ

3.1. Thẩm định quy trình định lượng tadalafil trong viên nén rã nhanh

3.1.1. Độ đặc hiệu



Hình 1. Đồ thị biểu diễn độ hấp thụ phổ UV-Vis của tadalafil trong định lượng viên nén rã nhanh

Đồ thị cho thấy mẫu chuẩn tadalafil và mẫu thử đều có đỉnh hấp thụ tương đồng nhau, và mẫu placebo không hấp thụ tại bước sóng 285 ± 1 nm. Như vậy, quy trình định lượng tadalafil trong viên nén có độ đặc hiệu tại bước sóng hấp thụ cực đại $\lambda_{max} = 285$ nm.

3.1.2. Tính tuyến tính

Kết quả sử dụng công cụ Regression trong MS – Excel để kiểm tra tính thích hợp phương trình hồi quy tuyến tính:

$$\hat{y} = 0.0317x - 0.0001$$

Hệ số tương quan tuyến tính:

$$R^2 = 0.9998 > 0.999$$

Trắc nghiệm tính tương thích:

$$p = 1.65 \times 10^{-8} < 0.05 \rightarrow \text{pt có tính tương thích}$$

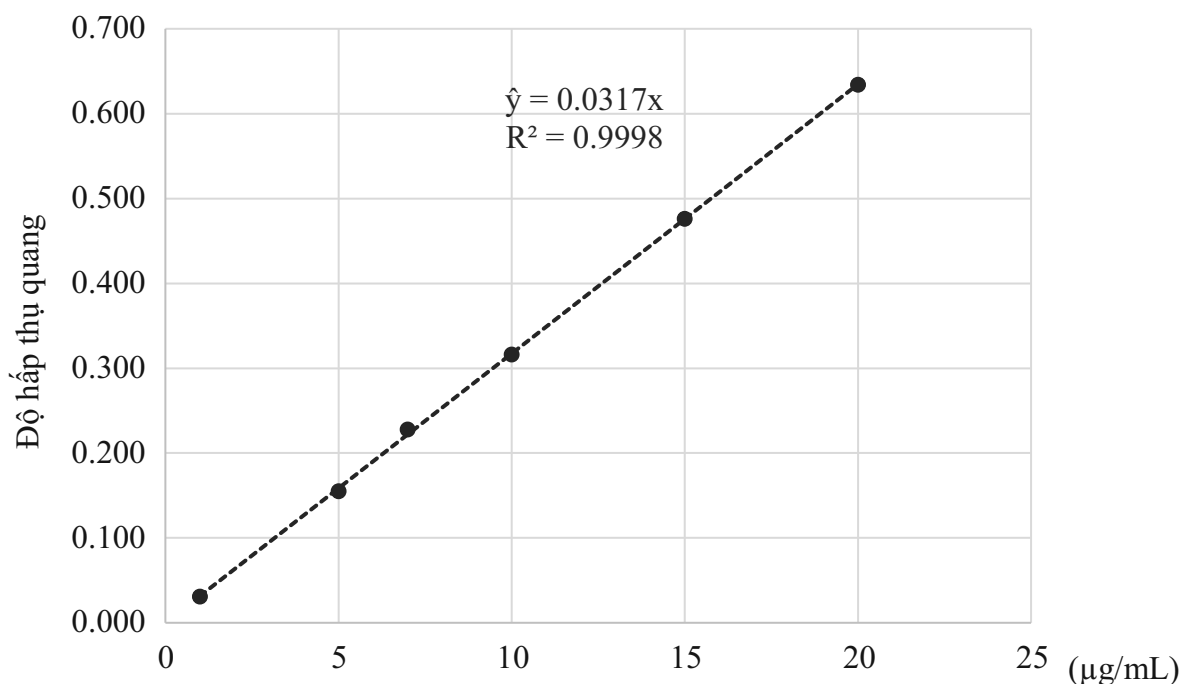
Trắc nghiệm ý nghĩa của hệ số b:

$$p = 0.951 > 0.05 \rightarrow \text{hệ số b không có ý nghĩa}$$

Như vậy, ở khoảng nồng độ 1 – 20 $\mu\text{g/mL}$ có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ TDL chuẩn và độ hấp thụ phổ UV-Vis ở $\lambda_{max} = 285$ nm, với phương trình tuyến tính: $\hat{y} = 0.0317x$

Bảng 5. Kết quả độ hấp thụ phổ UV-Vis theo nồng độ của tadalafil chuẩn

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	1.00	5.00	7.00	10.00	15.00	20.00
Độ hấp thụ quang	0.031	0.155	0.228	0.316	0.476	0.634



Hình 2. Đồ thị khảo sát độ hấp thụ phổ UV-Vis theo nồng độ của tadalafil chuẩn

3.1.3. Độ chính xác

Bảng 6. Kết quả thẩm định độ chính xác của quy trình định lượng viên nén TDL

STT	Lượng cân (mg)	Độ hấp thu (Abs)	Hàm lượng (%)
1	180.90	0.315	98.87
2	178.80	0.317	100.67
3	180.00	0.321	101.26
4	178.90	0.311	98.71
5	178.50	0.312	99.25
6	179.10	0.321	101.77
Trung bình			100.09
RSD			1.31

Kết quả thực nghiệm cho giá trị $RSD = 1.31\% < 2\%$. Vậy quy trình đạt yêu cầu về độ chính xác lặp lại.

3.1.4. Độ đúng

Bảng 7. Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định lượng viên nén TDL

Tỷ lệ thêm vào	TDL chuẩn (mg)	Độ hấp thu (Abs)	TDL tìm lại (mg)	Tỷ lệ tìm lại (%)	TB	RSD (%)
80%	3.99	0.253	3.99	100.01	100.29	1.81
	3.95	0.256	4.04	102.22		
	4.03	0.252	3.97	98.63		
100%	5.01	0.310	4.89	97.60	97.58	1.76
	5.02	0.316	4.98	99.29		
	4.97	0.302	4.76	95.84		
120%	6.06	0.392	6.18	102.03	101.05	1.16
	5.99	0.385	6.07	101.38		
	6.04	0.382	6.03	99.76		

Tỷ lệ phục hồi các mẫu trong khoảng 98 – 102%, RSD < 2%. Vậy quy trình đạt yêu cầu về độ đúng.

3.2. Nghiên cứu công thức cải thiện độ hòa tan viên nén nhanh chứa tadalafil

3.2.1. Lựa chọn phương pháp điều chế viên nén nhanh

Tiến hành điều chế 200 viên nén nhanh, khối

lượng trung bình 180 mg, độ ẩm dưới 3%, độ cứng viên trong khoảng 40 – 80 N, và độ mài mòn dưới 3%.

Kết quả đánh giá tính chất viên nén được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8. Kết quả khảo sát tính chất viên nén nhanh trong lựa chọn phương pháp điều chế

Công thức	CT1	CT2
ĐDKL (mg) (n = 20)	179.95 (± 2.16)	179.00 (± 3.87)
Độ cứng viên (N) (n = 20)	75.0 (± 6.2)	54.3 (± 5.2)
Độ mài mòn (%) (n = 20)	0.55%	1.68%
Độ rã (giây) (n = 6)	33.7 (± 4.6)	243.8 (± 52.88)
Thời gian thấm ướt viên (giây) (n = 6)	59.8 (± 8.4)	697.5 (± 36.8)
Độ hòa tan sau 30 phút ở pH 6.8 (%) (n = 3)	35.68 (± 1.46)	26.94 (± 1.51)

Kết quả cho thấy CT2 có thời gian rã (243.8 giây ~ 4 phút) cao gấp 8 lần CT1 (33.7 giây ~ 0.5 phút), và thời gian thấm ướt viên CT2 (697.5 giây ~ 11 phút) cao gấp 11 lần so với CT1 (59.8 giây ~ 1 phút);

Trái lại, CT2 có độ cứng (~54.3N) và độ hòa tan (26.94%) thấp hơn so với dập trực tiếp CT1 (75N và 35.68%). Như vậy, viên nén được điều chế theo phương pháp dập trực tiếp có độ cứng và độ hòa tan cao và thời gian rã và thời gian thấm ướt viên thấp hơn so với phương pháp tạo hạt ướt. Nguyên nhân: CT1 dùng tá dược dập thẳng có độ xốp cao, khả năng chịu nén và độ kết dính tốt. Trong khi đó, CT2 với phương pháp xát hạt ướt, cốm sấy nhanh không đều, bề mặt ngoài khô hơn so với lõi hạt, tá dược dính làm cốm khô cứng khi sấy, giảm độ liên kết bề mặt. Hơn nữa, tá dược dính PVP có cấu trúc polymer thân nước, tăng độ nhớt môi trường, tăng độ kết dính các thành

phần tạo cốm, do đó làm tăng thời gian rã của viên và giảm khả năng phóng thích hoạt chất nên độ hòa tan thấp. Do đó, phương pháp dập trực tiếp được dùng để điều chế viên nén nhanh trong lựa chọn tỷ lệ thành phần công thức viên nén.

Quy trình điều chế viên nén nhanh tadalafil 5 mg bằng phương pháp dập thẳng như sau:

- 1) Cân, rây riêng lẻ từng nguyên liệu qua lưới kích thước rây 0.5mm.
- 2) Trộn khô: Trộn đồng lượng hỗn hợp các thành phần trong túi PE theo nguyên tắc đồng lượng. Tá dược trơn bóng trộn sau cùng.
- 3) Kiểm nghiệm bán thành phẩm cốm hoàn tất trước dập viên.
- 4) Dập viên: Máy xoay tròn. Viên tròn 10mm, khum lồi, mặt trên vạch ngang, mặt dưới nhẵn. Khối lượng viên lý thuyết: 180.00 mg/viên (± 7.5%).

Độ cứng: 40–60 N.

5) Đóng gói. Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng.

3.2.2. Lựa chọn thành phần tá dược trong viên nén
 Công thức CT1 cho thấy độ cứng viên cao nên độ

rã viên tăng và cao hơn 30 giây. Vì vậy, độ cứng trong khoảng 40 N–60 N với mục đích cải thiện độ
 độ cứng viên. Kết quả khảo sát các thành phần tá dược ảnh hưởng đến tính chất viên nén được trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9. Đánh giá viên nén rã nhanh trong lựa chọn thành phần công thức

Công thức	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9
ĐDKL (mg)	180.2	181.1	180.0	181.0	180.5	180.8	180.0
Độ cứng sau dập (N)	55.9	51.2	52.0	52.5	53.7	52.4	54.0
ĐDKL sau 14 ngày lão hóa cấp tốc	180.3	184.0	180.0	181.0	179.7	180.7	180.0
Độ cứng sau 14 ngày lão hóa cấp tốc	56.1	42.8	52.9	52.2	55.8	45.0	57.0
Độ mài mòn (%)	0.44	0.55	0.55	0.28	0.61	0.39	0.00
Độ rã (giây)	21.5	24.2	34.5	26.8	38.5	77.3	31.3
Thời gian thấm ướt viên (giây)	31.8	34.5	40.3	35.8	48.3	91	39.8

- Phân tích ảnh hưởng các tá dược độn ở công thức CT3, CT4, CT5:

Độ rã và thời gian thấm ướt viên tăng dần: CT3 (manitol) < CT4 (avicel) < CT5 (lactose).

Giải thích: Manitol và lactose cùng rã theo cơ chế hòa tan, thấm hút nước mạnh và phân rã nhanh trong nước. Tuy nhiên, kích thước nguyên liệu manitol nhỏ hơn (khoảng 100 μm) nên tan rã nhanh hơn so đường lactose kích thước khoảng 200 μm. Đối với CT4 (avicel) khi lưu tử vi khí hậu trong lọ thủy tinh nắp cao su thì độ cứng viên nén giảm khoảng 15% so với ban đầu do Avicel PH102 có đặc tính hút nước cao. Do đó, chọn manitol làm tá dược độn.

- Phân tích ảnh hưởng các tá dược siêu rã ở công thức CT3, CT6, CT7:

Thực tế cho thấy độ rã và thời gian thấm ướt của viên nén tăng dần theo thứ tự CT3 (NCC) < CT6 (CP) < CT7 (NSG). Xét về cơ chế rã, cả 3 tá dược NCC, CP và NSG đều rã theo cơ chế trương nở và thấm hút theo hệ thống mao quản. Tuy nhiên, NSG là tinh bột biến tính khi trương nở hình thành màng gel làm chậm quá trình thấm thấu nước vào viên. Ngược lại, NCC và CP cấu trúc polymer nên không

cản trở quá trình thấm hút nước, nên rút ngắn độ rã viên hơn so với NSG. Do đó, công thức tiếp tục khảo sát các tỷ lệ khác nhau giữa CP và NCC để lựa chọn kết quả tốt nhất.

- Phân tích ảnh hưởng các tá dược trơn bóng ở công thức CT3, CT8, CT9:

Độ cứng của viên nén sau dập tăng dần theo thứ tự: CT8 (AR) < CT3 (NF) ~ CT9 (MS).

Giải thích: AR có tỉ trọng nhẹ, đặc tính sơ nước, bao phủ bề mặt cốt, làm giảm khả năng kết dính thành phần và giảm độ hòa tan viên. NF giúp trơn chảy cốt yếu hơn so với MS, nhưng cao hơn AR. Trong khi đó, MS lại gây ảnh hưởng độ hòa tan viên do tạo phức với hoạt chất, nên không sử dụng tỷ lệ cao.

Vì vậy, phối hợp tá dược MS và NF ở tỷ lệ thích hợp giúp cải thiện độ trơn chảy cốt và không gây ảnh hưởng độ hòa tan viên.

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của các tỷ lệ tá dược rã trong công thức

Khảo sát tỷ lệ tá dược rã ảnh hưởng đến công thức được trình bày trong Bảng 4. Kết quả đánh giá tính chất viên nén trình bày ở Bảng 10.

Bảng 10. Đánh giá tính chất viên nén rã nhanh trong lựa chọn tỷ lệ tá dược rã

Công thức	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Độ rã (giây)	50.3	24.5	23.5	52.1	26.1	24.3
Thời gian ướt viên (giây)	68.4	42.1	34.8	65.6	32.3	33.2
Độ hòa tan sau 30 phút pH 6.8 (%)	33.17 ± 0.45	36.24 ± 0.93	36.36 ± 0.52	34.17 ± 0.49	36.15 ± 0.47	35.36 ± 0.53

Kết quả cho thấy thời gian rã viên ở các tỷ lệ có sự khác biệt. Tỷ lệ tăng từ 2% lên 4% thì độ rã và thời gian thấm ướt viên giảm gần 50%. Tỷ lệ rã trong viên có thể ảnh hưởng lớn đến độ ổn định do tính chất hút ẩm rất mạnh của các tá dược siêu rã. Vì vậy ưu tiên trong công thức chọn tỷ lệ thấp nhất có thể. Trong tài liệu Các chất phụ gia và tá dược

báo cáo về độ hòa tan của NCC trong môi trường pH 1.2 giảm theo thời gian [8]. Do đó, chọn công thức R2 nâng cấp cỡ lô 1000 viên.

3.3. Tiêu chuẩn kiểm nghiệm

Sản phẩm viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg đã đạt các tiêu chuẩn cơ sở được trình bày trong Bảng 11.

Bảng 11. Kết quả kiểm nghiệm viên nén thành phẩm

Tiêu chuẩn	Mức chất lượng	Kết quả	
		Lô 1	Lô 2
Tính chất	Viên nén tròn, hai mặt hơi lồi, nhẵn, màu trắng, có khía ở giữa viên, không mùi, vị ngọt nhẹ	Đạt	Đạt
Định tính	Phải có phổ UV hoặc IR tương đồng với chất chuẩn	Đúng	Đúng
Độ ĐĐKL	$\pm 7.5\%$ khối lượng trung bình viên	Đạt	Đạt
Độ cứng	40N – 60N	Đạt (50.8)	Đạt (57.5)
Độ mài mòn	Nhỏ hơn 1%	Đạt (0.45)	Đạt (0.35)
Độ rã	Không quá 30 giây	Đạt (24.11)	Đạt (26.44)
Định lượng	90 – 110%	Đạt (99.56)	Đạt (100.2)
Độ hòa tan	Không ít hơn 40% sau 10 phút trong NLS 0.5%	Đạt (66.4)	Đạt (65.7)
	Không ít hơn 30% sau 30 phút trong pH 6.8	Đạt (36.2)	Đạt (35.6)

4. BÀN LUẬN

Trong quá trình xây dựng công thức, việc lựa chọn tá dược độn, tá dược rã và tá dược trơn bóng đóng vai trò quan trọng ảnh hưởng trực tiếp đến đặc tính và độ bền của viên. Manitol, lactose phun sấy và avicel làm tá dược độn do khả năng tạo viên tốt và sự phổ biến trong công nghệ điều chế. Các tá dược rã như sodium croscarmellose (2-4%), crospovidon (2-4%) và sodium starch glycolat (4%) được thăm dò tỷ lệ trong công thức nhằm đảm bảo viên nén tan rã nhanh chóng, hiệu quả, có độ bền cơ học cao.

Kết quả thử nghiệm cho thấy viên nén rã nhanh với các tá dược và tỷ lệ này có thời gian rã nhanh trung bình khoảng 25 giây, đồng thời không làm giảm độ cứng và độ mài mòn. So sánh sản phẩm với nghiên cứu của Mohammed M Mehanna và cộng sự (2020) viên nén có độ rã 28 giây, độ mài mòn 0.6%, độ cứng 31.1 N và độ hòa tan 68.5% sau 10 phút trong sodium lauryl sulfat 0.5%, cho thấy chất lượng của thuốc nghiên cứu có tính chất

tương đồng [9]. Tuy nhiên, sản phẩm cần theo dõi thêm về độ ổn định sau thời gian lưu mẫu trong môi trường lão hóa cấp tốc ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm $75 \pm 5\%$.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức, quy trình điều chế và tiêu chuẩn cơ sở cho viên nén rã nhanh tadalafil 5 mg. Thành phần công thức gồm phức chất tadalafil (27.1%), crospovidon (4%), magnesium stearat (2%), sodium saccharin (0.5%) và manitol dập thẳng vừa đủ 100%. Viên nén điều chế có độ cứng khoảng 50N, độ mài mòn 0.4%, độ rã khoảng 25 giây, độ hòa tan khoảng 85% sau 30 phút. Trong tương lai, nghiên cứu tiếp tục đánh giá tính ổn định và xây dựng công thức tối ưu.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC17.11

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bộ Y tế, *Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh* (Ban hành kèm theo Quyết định số 3916/QĐ-BYT ngày 28 tháng 8 năm 2017), 2017.
- [2] World Health Organization, *Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care*: World Health Organization, 2014.
- [3] Bộ Y tế, *Hướng dẫn Phòng ngừa chuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*, 2012.
- [4] V. T. T. Thủy và T. T. Anh, "Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thái độ về phòng ngừa chuẩn của sinh viên điều dưỡng Trường Đại học Y khoa Vinh," *Tạp chí Khoa học Điều Dưỡng*, 1(2), 84-89, 2018.
- [5] T. A. Thu, N. Anh, N. Chau, and N. Hung, "Knowledge, attitude and practices regarding standard and isolation precautions among Vietnamese health care workers: a multicenter cross-sectional survey," *Intern Med*, vol. 2, p. 115, 2012.
- [6] N. H. Yến và N. H. K. Linh, "Kiến thức và thực hành về phòng ngừa chuẩn của sinh viên Điều dưỡng năm 3 và 4 Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch," *Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch*, vol. 2, pp. tr 191 -198, 2023.
- [7] Đ. P. P. Anh và P. T. Hằng, "Khảo sát kiến thức, thái độ, thực hành về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế bệnh viện Hùng Vương," *Tạp chí Y học thực hành*, 2015.
- [8] N.T. Phúc, "Khảo sát kiến thức và thái độ về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế trong phòng chống dịch COVID-19 tại Bệnh viện Đà Nẵng". *Tạp chí Y Dược học*, 6 (12), 2022.
- [9] L. H. Phi, N. V. Tấn và N. T. P. Thảo, "Kiến thức, thái độ và thực hành về phòng ngừa chuẩn của nhân viên y tế tại bệnh viện phụ sản Thành phố Cần Thơ năm 2021," *Bệnh viện Phụ sản Thành phố Cần Thơ*, 2021.
- [10] B. V. Tùng, B. V. Bình và P. T. Sơn, "Kiến thức về phòng ngừa chuẩn của sinh viên năm cuối Trường Đại học Y Hà Nội năm 2021," *Vietnam medical journal*, vol. 1, 2021.

Preparation of orally disintegrating tablets of tadalafil 5 mg

Nguyen Huu Phuc, Nguyen Thi Mai,
Pham Hoang Linh and Le Quoc Viet

ABSTRACT

Tadalafil was first introduced in 2007 for pediatric pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment. However, an orally disintegrating tablet (ODT) dosage form has not been available in Vietnam. This study aims to establish a formulation for ODTs containing 5 mg of tadalafil that meets the required standards for the dosage form. ODTs were prepared using a direct compression method (200 tablets per batch). Excipient composition and ratios were optimized to achieve the desired disintegration time, wetting time, and dissolution in pH 6.8. In-house standards for the product were established. Two batches of 5 mg tadalafil ODTs (1000 tablets per batch) were produced and tested. The formulation included a complex of tadalafil and β -cyclodextrin (27.1%), crospovidone (3%), magnesium stearate (2%), sodium stearyl fumarate (2%), sodium saccharin (0.5%), and mannitol to 100%. The produced tablets demonstrated a hardness of 50 N, an abrasion rate of 0.4%, a disintegration time of 25.28 seconds, and 66.05% solubility in 0.5% sodium lauryl sulfate after 10

minutes. In conclusion, 5 mg tadalafil ODTs were successfully produced on a laboratory scale, showing potential for formula optimization on a larger scale and for conducting stability studies.

Keywords: orally disintegrating tablet (ODT), tadalafil, direct compression, disintegration time, dissolution

Received: 10/06/2024

Revised: 20/09/2024

Accepted for publication: 23/09/2024