Xây dựng công thức bào chế viên nén diltiazem 120 mg tác dụng kéo dài với tá dược gôm xanthan

Nguyễn Thị Hoài Thương, Lôi Thông Liêm

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành
nththuong@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Diltiazem hydroclorid, là một dẫn xuất benzothiazepin, được coi là thuốc điều trị tăng huyết áp an toàn và hiệu quả, không có tác dụng không mong muốn ở thận và không gây rối loạn chuyển hóa. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất của diltiazem là thời gian bán thải chỉ khoảng 6 giờ do vậy người bệnh phải sử dụng thuốc 3 đến 4 lần một ngày. Để khắc phục các nhược điểm của viên quy ước, nghiên cứu đã tiến hành xây dựng công thức bào chế viên nén diltiazem tác dụng kéo dài với hệ cốt thân nước bằng phương pháp xát hạt ướt sử dụng các tá dược kiểm soát giải phóng chính là gôm xanthan và hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC). Công thức bào chế tốt nhất thu được với hàm lượng diltiazem 120 mg và các tá dược gôm xanthan (50 mg), HPMC (20 mg), lactose (100 mg), amidon (40 mg), comprecel (70 mg), talc và magnesi stearat 2 % (tỉ lệ 1:1). Nghiên cứu cũng đã tiến hành bào chế và đánh giá được một số tiêu chuẩn chất lượng cơ bản của viên nén diltiazem 120 mg tác dụng kéo dài để từ đó đề xuất các chỉ tiêu chất lượng cơ bản cũng như khả năng kiểm soát giải phóng dược chất lên đến 8 giờ (không dưới 65 %).

Nhận 31/05/2022
Được duyệt 30/09/2022
Công bố 16/10/2022

Từ khóa
viên nén, diltiazem hydroclorid, tác dụng kéo dài, tiêu chuẩn chất lượng

® 2022 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Cùng với sự phát triển của đời sống xã hội, mô hình bệnh tật trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng đang có sự biến đổi rõ rệt. Tỉ lệ những người mắc bệnh tăng huyết áp ngày càng cao và là bệnh phổ biến nhất trong các bệnh về tim mạch. Đây là một căn bệnh mạn tính và thường không rõ nguyên nhân, có thể gây ra những biến chứng rất nguy hiểm như nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não. Diltiazem hydroclorid (DTZ)- một dẫn xuất benzothiazepin [1,2], được xem như một loại thuốc điều trị tăng huyết áp an toàn và hiệu quả, không có tác dụng phụ ở thận và không gây rối loạn chuyển hóa [3]. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất của diltiazem là thời gian bán thải ngắn (khoảng 6 giờ), do vậy người bệnh phải sử dụng thuốc 3 đến 4 lần một ngày [3]. Dạng thuốc tác dụng kéo dài (TDKD) sẽ khắc phục được những hạn chế trên của diltiazem, đồng thời sẽ nâng cao được sinh khả dụng của thuốc, giảm tác dụng không mong muốn gây ra do hiện tượng đỉnh-đáy [4,5]. Với hàm lượng của viên quy ước là 60 mg có thời gian bán thải là 6 giờ, thì việc bào chế viên nén diltiazem 120 mg tác dụng kéo dài 12 giờ sẽ đảm bảo được nồng độ trị liệu của dược chất. Do đó, việc bào chế ra các dạng thuốc tác dụng kéo dài chứa diltiazem là một hướng đi đúng. Đã có nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước về các dạng thuốc tác dụng kéo dài với dược chất diltiazem như viên nén, viên nén nổi, pellet [6-10]. Dạng viên nén kiểm soát giải phóng bằng hệ cốt là một phương pháp bào chế khá đơn giản, phù hợp với trình độ sản xuất và trang thiết bị trong nước. Vì những lí do trên, chúng tôi tiến hành "Nghiên cứu bào chế viên nén diltiazem 120 mg tác dụng kéo dài với tá dược gôm xanthan".

2 Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và phương tiện

Nguyên liệu: diltiazem (Ấn Độ-BP); gôm xanthan (Mỹ-TCCS), pharmacoat 615 (HPMC) (Nhật-TCCS), amidon (Pháp-TCCS), lactose (Anh-BP), Comprecel (Thái Lan-TCCS), talc (Trung Quốc-TCCS), magnesi stearat (Trung Quốc-TCCS), ethanol tuyệt đối (Việt Nam-TCCS), các nguyên liệu hóa chất dùng cho phân tích, kiểm nghiệm đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học.

Phương tiện: máy dập viên xoay tròn 8 chày Pharma, máy đo lực gây vỡ viên Pharma Test, hệ thống thử độ hòa tan Pharma, máy đo độ mài mòn Gouming, máy đo quang phổ UV-Vis Hitachi.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp bào chế viên nén

Viên nén diltiazem 120 mg TDKD được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt: cân lượng dược chất, tá dược trong công thức (trừ tá dược trơn) trộn đều theo nguyên tắc đồng lượng. Tạo hạt bằng ethanol 70 %. Xát hạt qua rây 1 mm. Sấy se 15 phút. Rửa hạt qua rây 1 mm, sấy hạt ở nhiệt độ (50-55) ^{0}C đến độ ẩm (2-3) %. Trộn tá dược trơn. Dập viên khối lượng 400 mg, đường kính 10 mm với LGVV (8-10) kP.

2.2.2 Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng

- Đánh giá chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm

+ Độ ẩm: độ ẩm của cốm bán thành phẩm được xác định bằng cân xác định độ ẩm của hạt và bột Ohaus theo Phụ lục 9.6 DĐVN V [11].

+ Đo tốc độ trơn chảy: sử dụng phễu với đường kính chuôi phễu 10 mm.

Tốc độ chảy được tính theo công thức: $v = m/t$

Trong đó: v là tốc độ chảy (g/s), m là khối lượng cốm bán thành phẩm (g), t là thời gian chảy (s)

+ Xác định tỉ trọng biểu kiến: sử dụng máy đo thể tích biểu kiến của hạt và bột Erweka SVM.

Tỉ trọng của hạt và bột được tính theo công thức:

$d = m/V$

Trong đó: m là khối lượng của hạt hay bột (g), V là thể tích khối hạt/bột sau khi gõ (mL), d là tỉ trọng biểu kiến (g/mL).

- Đánh giá chỉ tiêu chất lượng của viên nén

+ Xác định lực gây vỡ viên:

Tiến hành trên máy đo lực gây vỡ viên Pharma Test.

Thử với 10 viên, lấy giá trị trung bình.

+ Xác định độ mài mòn: sử dụng máy thử độ mài mòn Gouming.

Thử với 20 viên, rây sạch bụi bám trên viên. Cân khối lượng chính xác (m_1), cho vào trống quay tương ứng, quay 100 vòng với tốc độ quay 25 vòng/phút. Lấy viên ra, rây sạch bụi và cân lại (m_2).

Kết quả được tính như sau:

$$X\ (\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100$$

Trong đó: X là độ mài mòn (%), m_1 là khối lượng viên trước khi bị mài mòn (g), m_2 là khối lượng viên sau khi bị mài mòn (g).

+ Đánh giá độ đồng đều khối lượng: theo Phụ lục 11.3 - DĐVN V [11]

Cân chính xác 20 viên bất kì và xác định khối lượng trung bình viên. Cân riêng khối lượng từng viên và so sánh với khối lượng trung bình, tính độ lệch theo tỉ lệ phần trăm của khối lượng trung bình. Độ lệch chuẩn cho phép là 5 %. Không được quá 2 viên nằm ngoài giới hạn cho phép và không có viên nào nằm ngoài khoảng giới hạn gấp đôi (10 %)

+ Định lượng DTZ trong viên nén

- Mẫu thử: cân khối lượng chính xác của 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng với 120 mg DTZ cho vào bát sứ. Thêm khoảng 20 mL ethanol 90 % vào bát, dùng chày nghiền ướt bột viên. Để lắng hỗn dịch, gạn lớp dịch trong vào bình định mức 100 mL. Tiếp tục thêm ethanol 90 % và làm tương tự 2 lần nữa, đồng thời kéo cả phần tủa không tan vào bình định mức. Thêm ethanol 90 % cho đủ thể tích. Lắc kĩ và lọc nhanh. Bỏ 20 mL dịch lọc đầu. Hút chính xác 1 mL dịch lọc cho vào bình định mức 100 mL, thêm ethanol 90 % tới vạch.

- Mẫu chuẩn: cân chính xác 120 mg DTZ, cho vào bình định mức 100 mL, thêm ethanol 90 % tới vạch. Sau đó làm tương tự mẫu thử từ "Hút chính xác 1 mL…".

- Mẫu trắng: ethanol 90 %.

Đo mật độ quang mẫu chuẩn và mẫu thử DTZ trên tại bước sóng 238 nm.

Hàm lượng DTZ trong mẫu thử được tính bằng phương pháp so sánh với mẫu chuẩn có nồng độ đã biết.

+ Thử nghiệm hòa tan: theo Phụ lục 8.4 – ĐVN V [11]

Tiến hành bằng hệ thống thử hòa tan Pharma với các thông số:

+ Máy cánh khuấy
+ Tốc độ quay: 100 vòng/phút.
+ Môi trường: 900 mL nước cất.
+ Nhiệt độ: (37 ± 0,5) ^{0}C.
+ Đo quang ở bước sóng 287 nm.
+ Mẫu chuẩn được pha như sau: cân chính xác 0,12 g DTZ, cho vào bình định mức 100 mL, thêm nước cất đủ thể tích, lắc đều. Hút chính xác 10 mL dung dịch vào bình định mức 100 mL, thêm nước cất đến vạch.

3 Kết quả và bàn luận

Dạng cốt kiểm soát giải phóng thuốc là một dạng bào chế tương đối đơn giản và được ứng dụng nhiều ở thuốc TDKD. Do đó dạng cốt kiểm soát giải phóng được lựa chọn để bào chế viên nén DTZ TDKD 12 giờ.

3.1 Lựa chọn tá dược kéo dài giải phóng

Dựa vào một số tài liệu tham khảo, khảo sát 3 tá dược kéo dài phổ biến trong viên nén là: gôm xanthan, HPMC và chitosan để xây dựng công thức viên nén khối lượng 400 mg, có thành phần như sau:

Bảng 1 Thành phần công thức khảo sát sơ bộ

Thành phần	CT1	CT2	CT3
DTZ (mg)	120	120	120
Gôm xanthan (mg)	100	–	–
HPMC	–	100	–
Chitosan	–	–	100
Comprecel (mg)	70	70	70
Lactose (mg)	110	110	110
MgS - Talc (1:1) (%)	2	2	2

Vai trò của các tá dược trong công thức:

+ Gôm xanthan, HPMC và chitosan: là tá dược kiểm soát giải phóng DTZ bởi sự trương nở trong nước tạo thành hàng rào gel làm chậm tốc độ giải phóng dược chất.

+ Lactose: là tá dược độn, đồng thời có tác dụng tạo kênh khuếch tán kéo nước từ môi trường vào trong viên.

+ Comprecel: là tá dược độn cellulose vi tinh thể, nhằm đảm bảo khối lượng viên, đồng thời cũng giúp viên dễ rã do có khả năng hút nước và trương nở mạnh.

+ MgS, talc: tá dược trơn nhằm cải thiện độ trơn chảy của khối hạt, giảm ma sát giữa hạt và chày cối, chống dính chày cối, làm bề mặt viên bóng đẹp.

Viên được bào chế theo phương pháp mô tả ở Mục 2.2.1, mỗi mẻ 300 viên. Ethanol 70 % là tá dược dùng để tạo hạt.

* Nhận xét:

+ Khả năng kết dính tạo hạt của chitosan ở tỉ lệ sử dụng là rất kém, hạt tạo ra không chắc, tỉ trọng thấp, dập viên không bóng đẹp.

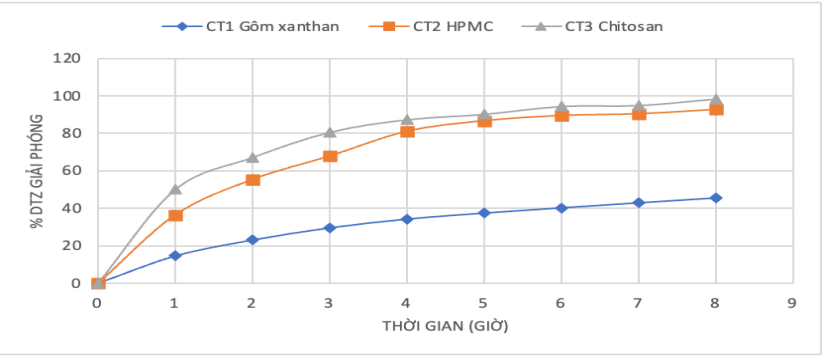
+ Với HPMC và gôm Xanthan, tạo hạt tốt, hạt chắc và đều, dập viên dễ và viên bóng đẹp.

Viên sau khi dập được thử hòa tan theo phương pháp đã nêu trong Mục 2.2.2.

Kết quả thử hòa tan được trình bày ở Bảng 2 và Hình 1

Bảng 2 Tỉ lệ giải phóng DTZ từ CT1, CT2, CT3

Thành phần (%)	Thời gian (giờ)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CT1 (xanthan)	14,6	23,1	29,6	34,3	37,5	40,3	43,0	45,6
CT2 (HPMC)	36,5	55,4	67,9	81,1	86,7	89,5	90,4	92,7
CT3 (chitosan)	50,1	67,2	80,7	87,4	90,3	94,5	95,0	98,5



Hình 1 Đồ thị giải phóng DTZ từ CT1, CT2, CT3.

* Nhận xét: kết quả thử hòa tan cho thấy khả năng kiểm soát giải phóng của các tá dược được xếp theo thứ tự gôm xanthan > HPMC > Chitosan. HPMC ở giờ thứ 4 còn chitosan ở giờ thứ 3 đã có trên 80 % DTZ giải phóng. Còn gôm xanthan kiểm soát giải phóng rất tốt. Dựa vào kết quả thử hòa tan nghiên cứu lựa chọn gôm xanthan làm tá dược kéo dài. Tuy nhiên ở tỉ lệ 25 % gôm xanthan, sau 8 giờ mới giải phóng được 45,6 % dược chất. Do vậy tỉ lệ gôm được giảm trong các khảo sát tiếp theo.

3.2. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ gôm xanthan

Để khảo sát ảnh hưởng ảnh hưởng của tỉ lệ gôm xanthan, thêm 2 công thức được xây dựng:

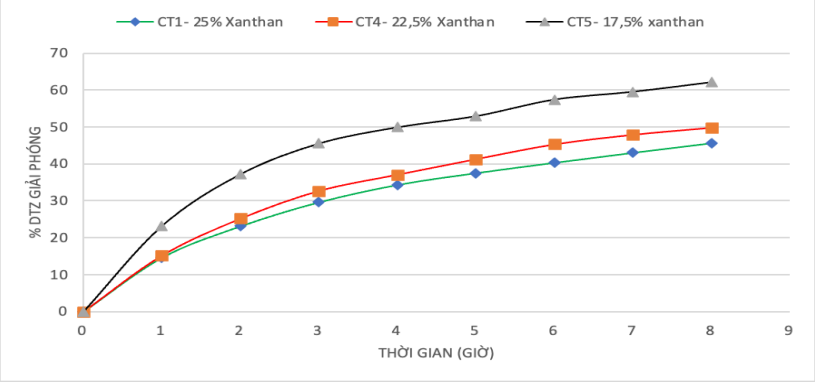
Bảng 3 Công thức có tỉ lệ gôm xanthan khác nhau

Thành phần	CT1	CT4	CT5
DTZ (mg)	120	120	120
Gôm xanthan (mg)	100	90	70
Comprecel (mg)	70	70	70
Lactose (mg)	110	120	140
MgS - Talc (1:1) (%)	2	2	2

Kết quả thử hòa tan so sánh giữa 3 công thức CT1, CT4, CT5 được thể hiện ở Bảng 4 và Hình 2.

Bảng 4 Tỉ lệ giải phóng DTZ từ CT1, CT4, CT5

Thành phần (%)	Thời gian (giờ)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CT1	14,6	23,1	29,6	34,3	37,5	40,3	43,0	45,6
CT4	15,2	25,2	32,7	37,1	41,3	45,3	47,9	49,8
CT5	23,2	37,2	45,5	49,9	52,9	57,4	59,5	62,1



Hình 2 Đồ thị giải phóng DTZ từ CT1, CT4, CT5.

* Nhận xét: qua số liệu thu được và đồ thị cho thấy, với lượng gôm sử dụng là 90 mg hay 100 mg thì sự giải phóng dược chất ở CT1 và CT4 không có sự khác biệt đáng kể. Với lượng gôm sử dụng là 70 mg, sự giải phóng dược chất nhanh hơn đáng kể. Tuy nhiên ở tỉ lệ gôm này thì khả năng kiểm soát giải phóng DTZ của gôm xanthan không hằng định. Thời gian đầu, dược chất giải phóng nhanh (tại thời điểm 3 giờ đã có 45 % dược chất giải phóng), nhưng sau đó sự giải phóng dược chất lại quá chậm (đến 8 giờ mới chỉ có 62,1 % DTZ giải phóng). Nguyên nhân có thể do trong khoảng thời gian đầu gôm chưa trương nở để tạo hàng rào gel, bên cạnh đó lượng lactose trong CT nhiều nên tạo kênh khuếch tán làm giải phóng nhanh dược chất ngay từ đầu. Còn giai đoạn sau khi gôm đã trương nở, do độ nhớt của gôm quá lớn nên kìm hãm giải phóng dược chất.

3.3 Khảo sát ảnh hưởng của HPMC

Để cải thiện khả năng kiểm soát giải phóng dược chất, chúng tôi thay một phần gôm xanthan bằng HPMC, các tá dược khác được thêm vào để đảm bảo khối lượng viên.

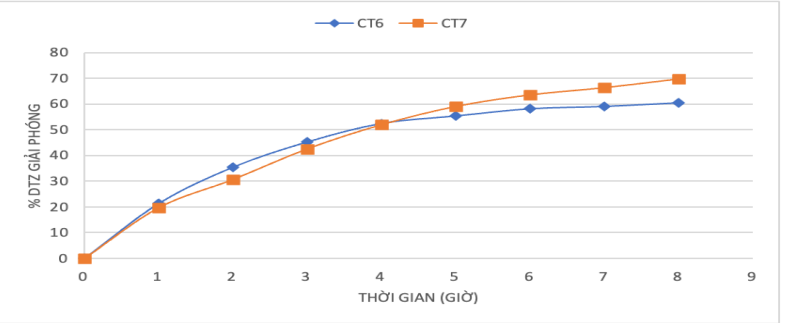
Bảng 5 Công thức khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ HPMC đến giải phóng DTZ

Thành phần	CT6	CT7
DTZ (mg)	120	120
Gôm xanthan (mg)	70	50
HPMC (mg)	–	20
Comprecel (mg)	70	70
Lactose (mg)	100	100
Amidon (mg)	40	40
MgS - talc (1:1) (%)	2	2

Kết quả thử hòa tan được thể hiện ở Bảng 6 và Hình 3.

Bảng 6 Tỉ lệ giải phóng DTZ từ CT6, CT7

Thành phần (%)	Thời gian (giờ)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CT6	21,3	35,4	45,2	52,4	55,3	58,1	59,0	60,4
CT7	19,7	30,7	42,6	52,0	59,1	63,6	66,4	69,8



Hình 3 Đồ thị giải phóng DTZ từ CT6, CT7

* Nhận xét: kết quả thử hòa tan cho thấy, ở CT7, sự giải phóng DTZ khá đều đặn và hằng định, còn ở CT6, ban đầu dược chất giải phóng nhanh, nhưng sau đó sự giải phóng chậm lại và đồ thị giải phóng có xu hướng nằm ngang (không tăng giải phóng). Sở dĩ như vậy là do gôm xanthan có khả năng tạo hàng rào gel vững chắc dẫn đến kìm hãm giải phóng DTZ. Như vậy, việc sử dụng HPMC trong CT7 đã cải thiện đáng kể khả năng giải phóng dược chất từ hệ cốt.

3.4 Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ ethanol

Với CT7, chúng tôi cũng đã tiến hành tạo hạt với ethanol 50 % và ethanol 90 %. Kết quả cho thấy

+ Với ethanol 90 %, khả năng kết dính kém, hạt tạo ra xốp, không chắc, tỉ trọng thấp. Do đó quá trình dập viên không đảm bảo được đồng đều khối lượng và độ cứng của viên.

+ Với ethanol 50 % thì không thể xát hạt được do khối ẩm quá dính bết.

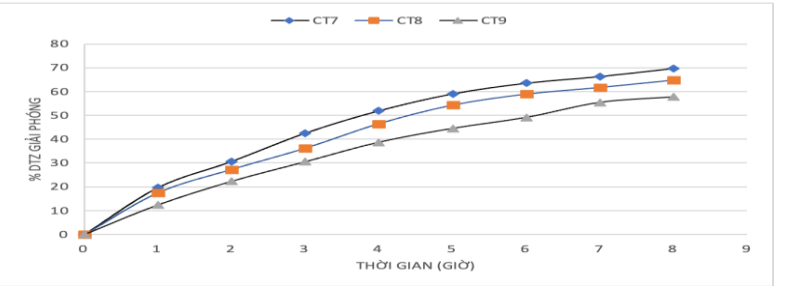
Do vậy, ethanol 70 % được lựa chọn làm dung môi để tạo hạt.

3.5 Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ tá dược trơn

Trong hệ cốt, tá dược trơn cũng là một tác nhân kiểm soát giải phóng dược chất. Do đó, nghiên cứu tiến hành khảo sát ảnh hưởng của 3 tỉ lệ tá dược trơn (gồm MgS: talc tỉ lệ 1:1) là 2 % (CT7), 4 % (CT8) và 6 % (CT9). Kết quả thử hoà tan được thể hiện ở Bảng 7 và Hình 4.

Bảng 7 Tỉ lệ giải phóng DTZ từ CT7, CT8, CT9.

Thành phần (%)	Thời gian (giờ)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CT7	19,7	30,7	42,6	52,0	59,1	63,6	66,4	69,8
CT8	17,5	27,3	36,2	46,5	54,3	58,9	61,7	64,8
CT9	12,4	22,3	30,5	38,7	44,5	49,1	55,4	57,7



Hình 4 Đồ thị giải phóng DTZ từ CT7, CT8, CT9

*Nhận xét: Qua bảng số liệu và đồ thị ta thấy, khi tỉ lệ tá dược trơn tăng từ 2 % lên 4 %, sự giải phóng dược chất không bị ảnh hưởng nhiều. Chỉ khi tỉ lệ là 6 % thì đồ thị giải phóng giữa CT9 và CT7 mới có sự khác biệt đáng kể (f2 = 46,098 < 50). Mặt khác, ở tỉ lệ tá dược trơn là 2 %, viên dập rất tốt, bề mặt bóng đẹp. Do đó tỉ lệ tá dược trơn được sử dụng là 2 %.

3.6 Xây dựng công thức cơ bản và đề xuất một số tiêu chuẩn chất lượng của viên nén diltiazem TDKD

Từ kết quả khảo sát trên, nghiên cứu đã tiến hành thiết kế thí nghiệm với công thức cơ bản (Bảng 8).

Bảng 8 Công thức bào chế cơ bản

DTZ	120 mg
Gôm xanthan	50 mg
HPMC	20 mg
Amidon	40 mg
Comprecel	70 mg
MgS - talc	2 %
Lactose	100 mg
Ethanol 70 %	Vừa đủ

Bào chế 3 mẻ viên nén với công thức bào chế đã lựa chọn (CT7) và tiến hành đánh giá một số tiêu chuẩn chất lượng các viên sau bào chế cho kết quả như sau:

viên nén DTZ TDKD

Chỉ tiêu	Yêu cầu
Cảm quan	Màu trắng, bề mặt nhẵn, bóng
Lực gây vỡ viên (kP)	8-10
Độ mài mòn (%)	≤ 1
Độ bở (%)	≤ 1
Độ đồng đều khối lượng (%)	± 5
Hàm lượng dược chất trong viên (%)	90-110
Giải phóng dược chất (%)	Sau 3 giờ: (25- 45) Sau 6 giờ: (50-70) Sau 8 giờ: không dưới 65

4 Kết luận

Nghiên cứu đã đánh giá khả năng kéo dài giải phóng của 3 tá dược gôm xanthan, HPMC, chitosan ở tỉ lệ 25 % khối lượng viên; cho thấy khả năng kiểm soát giải phóng dược chất của gôm xanthan > HPMC > chitosan.

- Cảm quan: viên màu trắng, bề mặt nhẵn, bóng, không bị bong mặt, sứt cạnh.
- Độ cứng: tiến hành đo LGVV với 10 viên, giá trị trung bình là 8,96 kP.
- Độ mài mòn, độ bở: Tiến hành theo Mục 2.2.2, đo với 3 mẫu.

Kết quả thu được:

+ Độ bở trung bình là 0,09 %.

+ Độ mài mòn trung bình là 0,14 %.

- Độ đồng đều khối lượng: tiến hành theo Mục 2.2.2, thử với 3 mẫu. Kết quả: độ chênh lệch khối lượng của cả 3 mẫu đều nằm trong giới hạn cho phép của DĐVN III (± 5 %)
- Định lượng dược chất

Xác định hàm lượng DTZ trong viên nén bằng phương pháp đo quang được trình bày ở Mục 2.2.2. Làm với 5 mẫu. Kết quả trung bình là 96,83 %.

- Thử hòa tan: tiến hành theo Mục 2.2.2.

Căn cứ vào những kết quả trên, một số tiêu chuẩn cho viên nén DTZ tác dụng kéo dài được đề xuất như sau:

Bảng 9 Tiêu chuẩn đề xuất cho

Từ khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ tá dược trơn và nồng độ ethanol đến quá trình dập viên và sự giải phóng dược chất, lựa chọn tỉ lệ tá dược trơn là 2 % và ethanol 70 % để bào chế viên nén. Đã xây dựng công thức bào chế viên nén DTZ TDKD với thành phần công thức gồm diltiazem 120 mg và các tá dược gôm xanthan (50 mg), HPMC (20 mg), lactose (100 mg), amidon (40 mg), comprecel (70 mg), talc và magnesi stearat 2 % (tỉ lệ 1:1). Đã đánh giá và đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng cho viên nén DTZ tác dụng kéo dài đảm bảo mô hình kéo dài giải phóng 8 giờ.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ - Đại học Nguyễn Tất Thành mã đề tài 2021.01.77/HĐ-KHCN.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Đức Hậu (2007), Hóa dược – Tập 1, Nhà xuất bản Y học, tr. 189-191.
2. Sean C Sweetman (2017). *Martindale the Complete Drug Reference, thirty-ninth edition*. RPS Pharmaceutical Press, pp 1265.1
3. Bộ Y tế (2018), Dược thư Quốc gia, Nhà xuất bản Y học, tr. 384-386
5. Bộ môn bào chế - Trường Đại học Dược Hà Nội (2009). *Sinh dược học bào chế*. Nhà xuất bản Y học, tr. 112-126.
6. Võ Xuân Minh (2005). *"Thuốc tác dụng kéo dài dùng qua đường tiêu hóa", Một số chuyên đề Bào chế hiện đại*. Nhà xuất bản Y học, tr. 143-171.
7. Hoda Varasteghan et al (2019), "Formulation and Evaluation of Novel Bilayer Floating and Sustained Release Drug Delivery System of Diltiazem HCl", *International Journal of Drug Development and Research*, Vol 10 (4), pp. 1-3.
8. Vaquar Ahmed, et al (2020). "Formulation and evaluation of sustained release tablet of diltiazem hydrochloride". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research,* Sr No. 25, pp. 2193-2198.
9. Xiaopeng Han, et al (2013). "Preparation and evaluation of sustained-release diltiazem hydrochloride pellets". *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,* Vol 8, pp. 244-251.
10. Nguyễn Thị Thu Hà (2009), "Nghiên cứu bào chế viên nén diltiazem tác dụng kéo dài chứa vi cầu bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi từ nhũ tương", *Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.*
11. Nguyễn Thị Cẩm Trinh (2010). "Nghiên cứu bào chế viên nén Diltiazem giải phóng kéo dài sử dụng hệ cốt thân nước". *Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.*
12. Bộ Y tế (2017). *Dược điển Việt Nam V.* Nhà xuất bản Y học, tr 466−467, PL 1.20; 9.6; 11.3 và 11.4.

Formulation of sustained-release diltiazem 120 mg tablets with excipients of xanthan gum

Nguyen Thi Hoai Thuong, Loi Thong Liem
Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University
nththuong@ntt.edu.vn

Abstract Diltiazem hydrochloride, a benzothiazepine derivative, is considered a safe and effective antihypertensive agent. The drug also has the advantage of having no side effects on kidneys and not causing metabolic disorders. However, a major drawback of diltiazem is that the half-life is only about 6 hours, so patients have to take the drug 3 to 4 times a day. In order to overcome the disadvantages of conventional tablets, the study has developed a sustained-release diltiazem tablet formulation with hydrophilic matrix system by wet granulation method using release control excipients such as xanthan gum and hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC). The best formulation was obtained with diltiazem 120 mg and excipients: xanthan gum (50 mg), HPMC (20 mg), lactose (100 mg), Amidon (40 mg), Comprecel (70 mg), talc and magnesium stearate 2 % (ratio 1:1). The study also prepared and evaluated some basic quality standards of sustained-release diltiazem 120 mg tablets, as well as controlled drug release up to 8 hours (not less than 65 %).

Keywords tablets, diltiazem, sustained-release, quality standards..