



NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN PHÂN TÁN NHANH METHYLPREDNISOLON 4 MG

Study on preparation of methylprednisolon dispersible tablet 4 mg

Đỗ Thị Quỳnh Như^{1a*}, Nguyễn Thị Phương Thảo^{2,b} Huỳnh Văn Hóa^{3,c}
^{1,2,3}Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam
^aquynhnhu882607@gmail.com, ^bthaontp74@gmail.com, ^chuynhvanhoa_bc@yahoo.com

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Methylprednisolon là thuốc kháng viêm mạnh thuộc hệ thống phân loại sinh dược học nhóm IV, có độ tan và tính thấm kém. Mục tiêu của nghiên cứu là cải thiện độ tan trong nước của Methylprednisolon bằng kỹ thuật phân tán rắn và điều chế viên phân tán nhanh Methylprednisolon 4 mg thuận tiện cho các đối tượng khó nuốt như người già và trẻ em đồng thời đem lại hiệu quả điều trị cao.

Phương pháp nghiên cứu: Khảo sát hệ phân tán rắn chứa Methylprednisolon (MEP) và các chất mang Polyethylen Glycol 6000 (PEG 6000), β -cyclodextrin (β CD), Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β CD), với các tỉ lệ khác nhau. Đánh giá hệ phân tán rắn tạo thành thông qua độ tan và phân tích nhiệt vi sai-scanning calorimetry analysis (Differential scanning calorimetry - DSC) để tìm ra chất mang và tỉ lệ phối hợp tối ưu. Từ hệ phân tán rắn Methylprednisolon với chất mang được chọn, khảo sát các tá dược điều chế viên phân tán nhanh bằng phương pháp dập trực tiếp. Viên nén tạo thành được đánh giá qua các thông số như độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ hòa tan, thời gian phân tán.

Kết quả: Hệ phân tán rắn Methylprednisolon với chất mang β -cyclodextrin (β CD) tỉ lệ 1:3 tăng gấp 3,4 lần so với nguyên liệu ban đầu. Công thức viên nén phân tán BH4 sử dụng tá dược rã Natri Crosscarmellose có thời gian rã nhanh nhất là 7 giây, độ hòa tan đạt trên 96% sau 30 phút.

Kết luận: Tạo hệ phân tán rắn là một phương pháp hữu hiệu giúp cải thiện về cả về độ tan lẫn tốc độ hòa tan của Methylprednisolon và việc điều chế viên phân tán nhanh chứa hệ phân tán rắn có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

TỪ KHOA: Methylprednisolon, độ tan, hệ phân tán rắn, viên phân tán nhanh

ABSTRACT.

Objective: Methylprednisolon is a powerful anti-inflammatory drug belonging to the class IV pharmacokinetic classification system, with poor solubility and permeability. The goal of the study is to improve the water solubility of Methylprednisolone by solid dispersing technique and rapid dispersing modifier. Methylprednisolon 4 mg tablets are convenient and high effective in the treatment for patients who are difficult to swallow such as the elderly and children.

Experimental Method: Studies on solid dispersion system containing Methylprednisolon (MEP) and polyethyl Glycol 6000 (PEG 6000), β -cyclodextrin (β CD), Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β CD), with different ratios. Evaluate the solid dispersion system by melting and using DSC method (Differential scanning calorimetry) to find the optimal carrier and combined ratio. From the Methylprednisolon solid dispersion system with selected carriers, pelletizing excipients for quickly dispersed by direct stamping method are studied. The tablets are evaluated through parameters such as the uniformity of weight, disintegration, solubility, dispersion time.

Result: The Methylprednisolon solid dispersion system with β -cyclodextrin carrier (β CD) ratio of 1: 3 which increased 3.4 times compared to the original material. The formula of dispersed tablets BH4 uses Crosscarmellose sodium excipients with the fastest decay time of 7 seconds, the solubility reaches over 96% after 30 minutes. Thus, creating a solid dispersion system is an effective method to improve both the dissolution speed of Methylprednisolon and the preparation of rapid dispersal pellets containing solid dispersion system can increase the bioavailability of drug.

KEYWORDS: Methylprednisolon, solubility, solid dispersion, dispersible tablet

1. GIỚI THIỆU

Hiện nay trên thị trường, dạng bào chế rắn là dạng thuốc được ưu tiên sử dụng nhiều nhất đặc biệt là thuốc viên, chiếm tới hơn 50 % sản lượng thuốc vì tính tiện lợi của chúng. Tuy nhiên, các đối tượng như người cao tuổi, trẻ em và những người gặp phải tình trạng khó nuốt, có vấn đề về thực quản hay tâm thần phân liệt... đều rất khó khăn trong việc uống trực tiếp (nuốt) những loại viên này.

Viên nén phân tán nhanh là một dạng bào chế mới, thu hút được rất nhiều sự quan tâm trong vài năm trở lại đây như là một lựa chọn thay thế cho viên nén, viên nang thông thường. Điều này được chứng minh bằng việc ngày càng có nhiều chế phẩm ở dạng này trên thị trường bởi các ưu điểm nổi bật như: phù hợp với những trường hợp cần tác dụng nhanh, sinh khả dụng của dược chất được tăng lên, viên phân tán nhanh và hoàn toàn trong lượng nước nhỏ hay trong miệng nên

bệnh nhân có thể uống một cách dễ dàng. Thời gian rã của viên phân tán nhanh theo được diễn Châu

Âu (EP) là 3 phút, theo cơ quan quản lý Thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) là dưới 30 giây. [1-2].

Methylprednisolon là một glucocorticoid, dẫn xuất 6 - alpha - methyl của prednisolon, có tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch rõ rệt. Do methyl hóa prednisolon, tác dụng corticoid chuyển hóa muối đã được loại trừ, vì vậy có rất ít nguy cơ giữ Na^+ , và gây phù. Tác dụng chống viêm của methylprednisolon tăng 20 % so với tác dụng của prednisolon; 4 mg methylprednisolon có hiệu lực bằng 20 mg hydrocortison. Tuy nhiên, theo hệ thống

Received: May, 31st, 2019

Accepted: July, 24th, 2019

* Corresponding Author

Email: vanviendoan@gmail.com

phân loại sinh dược học, Methylprednisolon thuộc nhóm IV tan kém và thấm kém, độ tan trong nước khoảng 120mcg / ml ở 25°C [3]. Phương pháp điều chế hệ phân tán rắn thường

được sử dụng vì tính đơn giản, dễ thực hiện không đòi hỏi trang thiết bị nhưng cho hiệu quả cải thiện độ tan cao.

Bảng 1. Tỷ lệ hoạt chất và chất mang

Chất mang	Hoạt chất: Chất mang
PEG 6000	1:1
	1:5
	1:9
β-CD	1:1
	1:3
	1:5
HP-βCD	1:1
	1:3
	1:5

Bảng 2. Công thức điều chế viên nén phân tán nhanh

Thành phần	BH1	BH2	BH3	BH4	BH5	NU6	NL7 *
HPTR Methylprednisolon	25,2%	25,2%	25,2%	25,2%	25,2%	25,2%	2,5 %
CCS	2%	2,5%	3%	5%	-	5%	5%
SSG	2%	2,5%	3%	-	5%	-	-
Avicel 102	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Lactose DC	36,8%	35,8%	37,5%	35,8%	35,8%	35,8%	59,5%
Hương cam	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Magnesi stearat	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Aerosil	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Tổng khối lượng viên	160mg						

*Công thức NL7 sử dụng nguyên liệu MEP
Công thức BH1-NU6 sử dụng HPTR MEP và β-CD

Bảng 3. Kết quả độ tan MEP: PEG 6000 trong nước (µg/ml)

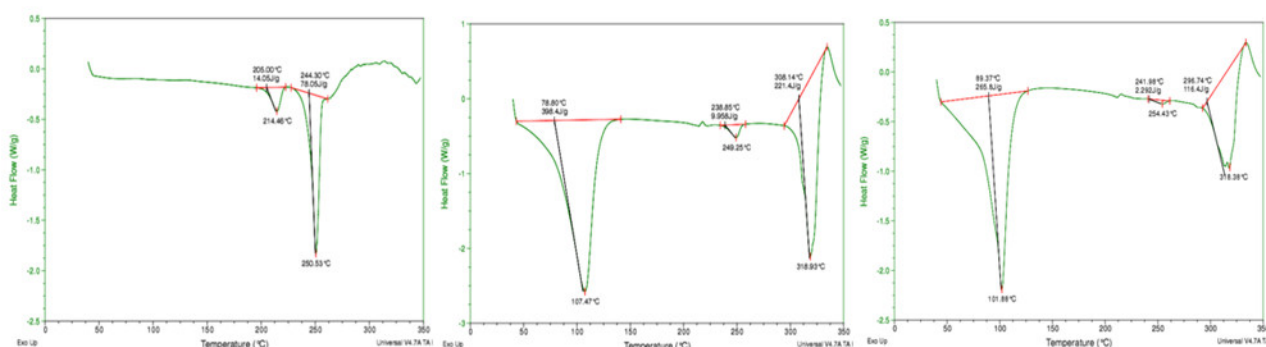
Chất mang	MEP: PEG 6000			Mẫu trộn vật lý		
	1:1	1:5	1:9	1:1	1:5	1:9
PEG 6000	266.707	282.44	278.81	104.48	103.27	108,11

Bảng 4. Kết quả độ tan MEP: β-CD trong nước (µg/ml)

Chất mang	MEP: β-CD			Mẫu trộn vật lý		
	1:1	1:3	1:5	1:1	1:3	1:5
β-CD	974.09	2868.28	2994.19	352.66	869,61	1158.11

Bảng 5. Kết quả độ tan MEP: HP-βCD trong nước (µg/ml)

Chất mang	MEP: HP-βCD			Mẫu trộn vật lý		
	1:1	1:3	1:5	1:1	1:3	1:5
HP-βCD	431.719	5341.41	5874.09	407.51	761.02	1250.12



Hình 1. a) Kết quả DSC của Methylprednisolon b) Kết quả DSC của mẫu trộn vật lý c) kết quả DSC của HPTR β-CD tỷ lệ 1:3
 Hệ phân tán rắn là khái niệm đề chỉ những hệ rắn từ hai thành phần trở lên, thường là một khung matrix thân nước và hoạt chất kỵ nước. Khung matrix có thể ở dạng tinh thể hay vô định hình, hoạt chất có thể tồn tại ở dạng phân tử, vô định

hình hay tinh thể. Chất mang đóng vai trò quyết định trong tính chất của hệ phân tán rắn. Việc lựa chọn chất mang phù hợp làm tăng độ tan của hoạt chất, giúp hệ phân tán rắn ổn định hơn về mặt lý hóa cũng như duy trì tác dụng dược lý trong suốt quá trình bảo quản. Các chất mang sử dụng tạo hệ phân tán rắn thường là các polymer thân nước như: polyethylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, hydroxypropylmethylcellulose, β -cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Các phương pháp thường sử dụng điều chế HPTR như: phương pháp nghiền ướt, phương pháp bay hơi dung môi, phương pháp đun chảy, phương pháp dung môi, phương pháp đun nóng chảy, phương pháp dung môi kết hợp với ép đun nóng chảy. HPTR tạo thành được đánh giá qua các phương pháp phân tích phổ hồng ngoại-Infra Red (IR), phân tích nhiệt vi sai-Differential Thermal Analysis (DSC) [4-5].

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Nguyên liệu

Các nguyên liệu sử dụng đạt chuẩn dược dụng:

Methylprednisolon (MEP), β -cyclodextrin (β CD), Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β CD), Polyethylen Glycol 6000 (PEG 6000), Lactose monohydrate (DCL 11), Cellulose vi tinh thể (Avicel PH 102), Natri croscarmellose (CCS), Natri starch glycolat (SSG), Bột hương cam, Aerosil và Magnesi stearat.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng MEP trong viên nén phân tán và trong thử nghiệm độ hòa tan bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

Định lượng MEP trong viên nén phân tán

Định lượng MEP trong viên nghiên cứu bằng phương pháp quang phổ UV-Vis ở bước sóng 247 nm với dung môi ethanol:nước. Thẩm định quy trình định lượng về: tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng.

Định lượng MEP trong thử nghiệm độ hòa tan

Định lượng MEP trong thử nghiệm độ hòa tan bằng phương pháp quang phổ UV-Vis ở bước sóng 247 nm với dung môi là nước cất.

2.2.2 Bào chế viên nén phân tán nhanh MEP 4 mg

2.2.2.1 Khảo sát hệ phân tán rắn (HPTR)

Nguyên liệu MEP và các chất mang được nghiền qua rây 500 trước khi điều chế hệ phân tán. Tiến hành tạo hệ phân tán giữa hoạt chất và chất mang ở lần lượt các tỉ lệ theo bảng 1. Thực hiện với cỡ mẫu 10g.

Phương pháp bay hơi dung môi: Hòa tan hoàn toàn MEP trong ethanol và chất mang trong nước cất. Sau đó, hỗn hợp MEP và chất mang được khuấy trộn bằng máy khuấy từ trong vòng 30 phút với tốc độ 200 rpm. Tiến hành bay hơi dung môi trên bếp cách thủy ở $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Cẩn thu được để ổn định trong tủ sấy trong 24 giờ và được rây qua rây 500.

Phương pháp nghiền ướt: Hòa tan hoàn toàn MEP trong ethanol, sau đó dung dịch được chất sẽ được nghiền trộn với chất mang trong khoảng thời gian 30 phút bằng cối chày để thu được một khối bột nhão. Khối bột này được làm khô và nghiền tán thành hạt có kích thước thích hợp.

Chuẩn bị mẫu vật lý: Hỗn hợp vật lý được tạo bằng cách trộn đều hoạt chất và chất mang theo các tỉ lệ như mẫu HPTR.

2.2.2.2 Bào chế viên nén phân tán nhanh chứa HPTR của MEP

Viên nén phân tán nhanh chứa HPTR của MEP được bào chế theo phương pháp dập trực tiếp. Các công thức khảo sát tá dược siêu rã CCS và SSG ở 4-5-6% được trình bày trong bảng 2. Các tá dược được nghiền và rây qua rây 500.

Trộn HPTR lần lượt với các tá dược độn, siêu rã, tá dược mùi, magnesi stearat, aerosil theo nguyên tắc đồng lượng. Hỗn hợp bột sau khi trộn được đánh giá góc chảy của bột như trình bày ở mục 2.2.3.2. Sau đó tiến hành dập trên máy dập viên xoay SBTB-060 6 chày.

Cỡ lô thực hiện 200 viên.

2.2.3 Phương pháp đánh giá

2.2.3.1 Đánh giá HPTR

Đánh giá độ tan của HPTR

Tiến hành đánh giá độ tan của HPTR và mẫu trộn vật lý tương ứng để chọn ra chất mang và tỉ lệ phối hợp thích hợp nhất nhằm cải thiện độ tan của MEP.

Mẫu HPTR: Cho một lượng dư HPTR của MEP vào 30ml nước cất, khuấy đều trên máy khuấy từ trong 3 giờ, để ổn định trong 1 giờ rồi tiến hành lọc qua lọc 0,45 μm . Pha loãng bằng nước cất đến nồng độ thích hợp và định lượng bằng phương pháp quang phổ UV-Vis ở bước sóng 247 nm.

Mẫu trộn vật lý: Cân một lượng MEP và chất mang tương ứng với mẫu HPTR và tiến hành tương tự như trên.

Nguyên liệu: tiến hành tương tự hai mẫu trên.

Phân tích nhiệt vi sai

Phân tích nhiệt vi sai được thực hiện trên thiết bị phân tích nhiệt Mettler Toledo. Tiến hành đánh giá các mẫu Methylprednisolon nguyên liệu, β -CD, mẫu trộn vật lý và mẫu HPTR. Các mẫu được đặt trên đĩa nhôm và chạy ở khoảng nhiệt độ từ 100-350 $^\circ\text{C}$, với tốc độ gia nhiệt 10 $^\circ\text{C}/\text{phút}$, tốc độ khí nitrogen 50 ml/phút.

2.2.3.2 Đánh giá khối bột trước khi dập viên

Xác định góc chảy của bột: Bộ dụng cụ được thiết kế bao gồm một phễu có đường kính miệng 10 cm, đuôi phễu hình trụ chiều dài 2 cm và đường kính 1 cm. Phễu được đặt thẳng trên giá đỡ, cách bàn hứng côm một khoảng 10 cm. Cho khối bột chảy ổn định qua phễu. Đo chiều cao và đường kính của khối bột.

$$tg\alpha = \frac{2h}{d} \quad (1)$$

2.2.3.3 Các chỉ tiêu kiểm nghiệm viên nén phân tán nhanh MEP 4mg

Viên nén sau khi dập được đánh giá qua các chỉ tiêu sau:

Độ đồng đều khối lượng

Chọn ngẫu nhiên 20 viên, cân khối lượng từng viên, tính khối lượng trung bình viên. Độ lệch phần trăm cho phép $\pm 7,5\%$ so với khối lượng trung bình. [6-7]

Độ cứng

Viên phân tán nhanh phải đủ cứng để chịu được các tác động của việc đóng gói và di chuyển nhưng độ cứng của viên phân tán nhanh thường được giữ ở giới hạn thấp để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình rã của viên. Độ cứng viên phân tán nhanh không nhỏ hơn 30 N. [6-7]

Độ mài mòn

Độ mài mòn được giới hạn ở khoảng 0,1 – 0,9 %. Lấy 20 viên bất kỳ. Cân khối lượng 20 viên trước và sau thử nghiệm. Tính phần trăm mài mòn theo công thức. [6-7]

$$\text{Độ mài mòn}(\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100\% \quad (2)$$

Thời gian phân tán

Thời gian phân tán của viên phân tán nhanh thường dưới 30 giây. Được đánh giá trong điều kiện tĩnh không có rung lắc với 20 ml nước cất. Thời gian phân tán được ghi lại bằng đồng hồ bấm giây ở nhiệt độ phòng. [6-7]

Độ rã

Thời gian rã của viên nén phân tán nhanh theo Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm của mỹ (FDA) thường dưới 30 giây.

Thiết bị: Máy đo độ rã ERWEKA

Môi trường: 900 ml nước cất.

Ống thủy tinh trụ dài 75-80mm, đường kính trong 21,5 mm.

Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Lấy 6 viên bất kỳ trong lô thuốc cho vào ống thử của máy đo độ rã, mỗi ống thử cho một viên. Vận hành máy, ghi nhận thời gian rã. [8]

Độ hòa tan

Thiết bị: máy đo hòa tan Pharma Test.

Tốc độ quay: 50 rpm

Dung môi: 900 ml nước cất

Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Lấy mẫu ở những thời điểm 5, 10, 15, 30 phút. Mỗi lần lấy mẫu, hút khoảng 10 ml dung dịch mẫu, đồng thời bổ sung vào cốc thử một thể tích môi trường mới bằng với thể tích mẫu đã hút. Lọc qua màng lọc 0,45 μm và đo độ hấp thụ ở bước sóng $\lambda = 247$ nm. Độ hòa tan không thấp hơn 70% sau 30 phút. [8]

Phương pháp định lượng

Cân chính xác 20 viên, tính khối lượng trung bình từng viên. Tiến hành nghiền mịn 20 viên. Cân chính xác lượng bột thuốc tương ứng với 5mg hoạt chất cho vào bình định mức 50 ml. Thêm vào 5 ml ethanol, lắc đều, siêu âm trong 5 phút, bổ sung nước cất tới vạch. Lọc qua giấy lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml, bổ sung nước cất tới vạch. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng $\lambda = 247$ nm. Hàm lượng Methylprednisolon từ 92,5-107,5 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

$$P\% = \frac{C \times V}{1000 \times m} \times \text{Độ pha loãng} \times 100 \quad (3)$$

3. KẾT QUẢ

3.1 Thẩm định quy trình định lượng MEP trong viên nén phân và trong thử nghiệm độ hòa tan bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

Định lượng viên nén phân tán MEP

Kết quả thẩm định định lượng MEP trong viên có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ MEP và độ hấp thụ trong khoảng nồng độ 1-22 μg/ml, với phương trình hồi quy $\hat{y} = 0,0404x$. Độ chính xác (n=6) đạt với RSD = 0,35 % < 2%. Kết quả khảo sát mẫu placebo cho thấy các tá dược trong công thức không ảnh hưởng đến độ hấp thụ MEP ở bước sóng 247 nm. Tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 98-102% chứng tỏ phương pháp đạt độ đúng.

Vậy quy trình định lượng MEP trong viên nén phân tán nhanh MEP 4mg đạt độ đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác.

Định lượng MEP trong dung dịch thử độ hòa tan

Kết quả thẩm định định lượng MEP trong dung dịch thử hòa tan cho thấy mẫu placebo có độ hấp thụ không ảnh hưởng đến mẫu thử. Nên quy trình định lượng MEP trong thử độ hòa tan tiến hành giống như định lượng MEP trong viên phân tán. Do đó các yêu cầu tính tuyến tính, độ chính xác và độ đúng không thẩm định lại.

3.2 Đánh giá HPTR

3.2.1 Đánh giá độ tan của HPTR

Phương pháp bốc hơi dung môi

Độ tan của MEP nguyên liệu trong nước 67,07 μg/ml.

Kết quả khảo sát độ tan của mẫu trộn vật lý và mẫu HPTR tương ứng được trình ở bảng 3,4,5. Khi trộn vật lý các chất mang PEG 6000, β-CD, HP-βCD với hoạt chất thì độ tan của hoạt chất tăng so với khi dùng hoạt chất riêng lẻ. Khi tiến hành tạo hệ phân tán rắn độ tan của hoạt chất đều tăng so với hỗn hợp trộn vật lý tương ứng. Trong đó β-CD, HP-βCD làm tăng độ tan của Methylprednisolon tốt hơn so với PEG 6000. Tỷ lệ tạo HPTR 1:3 với chất mang HP-βCD cho độ tan của hoạt chất tăng cao nhất, gấp 8 lần so với mẫu vật lý. Theo thứ tự độ tan tăng cao thứ hai cũng là chất mang HP-βCD với tỷ lệ 1:5, cụ thể là độ tan tăng hơn 4,7 lần so với mẫu vật lý, thứ ba là chất mang β-CD ở tỷ lệ 1:3 với tỷ lệ độ tan tăng 3,4 lần so với mẫu vật lý. Như vậy HP-βCD là chất mang hiệu quả nhất trong việc cải thiện độ tan của hoạt chất Methylprednisolon so với 2 chất mang PEG và β-CD. Nhưng HP-βCD lại có giá thành cao, nên khó ứng dụng vào thực tiễn, sẽ không mang lại hiệu quả kinh tế cao. Vì vậy đề tài sẽ tập trung vào chất mang có giá thành rẻ hơn và làm tăng độ tan tốt là β-CD tỷ lệ 1:3 để làm cải thiện độ tan của MEP.

Phương pháp nghiền ướt (PPNU)

Độ tan của HPTR từ phương pháp nghiền ướt tăng 3,1 lần so với mẫu trộn vật lý tương ứng. Thấp hơn độ tan của HPTR từ phương pháp bay hơi dung môi. Do đó, chọn phương pháp bốc hơi dung môi để tiến hành tạo HPTR. Tiến hành lặp lại HPTR của MEP và β-CD tỷ lệ 1:3 lặp lại 3 lần.

Bảng 6. Kết quả độ tan HPTR MEP: β-CD tỷ lệ 1:3 từ phương pháp nghiền ướt (μg/ml)

Chất mang	MEP: β-CD	Mẫu trộn vật lý
β-CD	1:3 2669,73	1:3 869,61

Bảng 7. Kết quả độ tan HPTR MEP: β-CD tỷ lệ 1:3 từ phương pháp bốc hơi dung môi lặp lại 3 lần (μg/ml)

Chất mang	MEP: β-CD		
1:3	Lần 1	Lần 2	Lần 3
	2848,28	2847,12	2848,41

Bảng 8. Kết quả đánh giá góc chảy của khối bột

Công thức	BH1	BH2	B	BH4	BH5	NU6	NL7
Góc chảy (°)	30,8 2	29,3 1	29, 54	27,35	28,89	30,06	29, 63

Nhận xét: Kết quả độ tan MEP: β-CD ở tỷ lệ 1:3 qua 3 lần có tính lặp lại.

3.2.2 Đánh giá nhiệt vi sai (DSC)

Hình (a) có sự xuất hiện 2 đỉnh nội nhiệt của nguyên liệu MEP ở 214,46 °C với enthalpy là 14,05 J/kg và ở 250,53 °C với enthalpy là 78,05 J/kg. Đối với mẫu trộn vật lý và mẫu

HPTR vẫn còn 1 đỉnh nội nhiệt của nguyên liệu ở 249,25 °C enthalpy từ 78,05 J/g giảm xuống còn 9,958 J/g đối với mẫu vật lý và 2,292 J/g, đỉnh từ đối với mẫu HPTR. Như vậy đã có sự chuyển dạng MEP một phần từ dạng kết tinh sang dạng vô định hình nhưng chưa hoàn toàn.

Bảng 9. Kết quả kiểm nghiệm công thức BH1-BH5

Công thức	Đồng đều khối lượng(mg)	Độ cứng (N)	Độ mài mòn (%)	Độ rã (giây)	Độ hòa tan (%)	Thời gian phân tán (giây)
BH1	161,2±0,8	37±4	0,16	12±1	86,58±0,3	58±1
BH2	159,7±0,4	34±5	0,17	10±1	90,95±0,2	35±3
BH3	162,1±0,7	38±2	0,15	11±1	86,61±0,3	67±3
BH4	158,9±1,1	35±5	0,17	7±1	96,62±0,05	22±1
BH5	160,5±1,2	37±2	0,16	9±1	94,55±0,3	33±2

3.3 Kết quả đánh giá khối bột trước khi dập viên

Nhận xét: Các công thức BH1 và NU7 có góc chảy nằm trong khoảng 30-38° khối bột chảy tốt. Các công thức còn lại có góc chảy nằm trong khoảng 25-30° khối bột chảy rất tốt. Như vậy, các công thức khảo sát đều đạt độ trơn chảy.

3.4 Kết quả kiểm nghiệm viên nén phân tán nhanh

Kết quả công thức BH1 - BH5

Kết quả công thức BH1 – BH5 được trình bày ở bảng 9. Qua bảng kết quả cho thấy rằng các công thức đều đạt các chỉ tiêu về độ đồng đều khối lượng, độ mài mòn, thời gian thấm ướt và phân tán, độ cứng nằm trong khoảng từ 30-40N, độ mài mòn không vượt quá 0,9 % và độ hòa tan đều đạt trên 70 % sau 30 phút theo yêu cầu của dược điển Mỹ.

Công thức BH1, BH2, BH3 và BH5 có thời gian phân tán trên 30 giây.

Nồng độ tá dược siêu rã CCS và SSG sử dụng cho viên phân tán nhanh MEP ở khoảng 5% công thức BH2 (10 giây) cho thấy hiệu quả hơn so với 4 % ở công thức BH1 (12 giây) và 6 % ở công thức BH3(11 giây). Sự kết hợp hai tá dược siêu rã Natricroscarmellose (CCS), Natri starch glycolate (SSG) ở công thức BH2 (10 giây) cho hiệu quả kém hơn so với việc sử dụng từng loại tá dược siêu rã Natricroscarmellose (CCS) ở công thức BH4 (7 giây) và Natri starch glycolate (SSG) ở công thức BH5 (9 giây). Chính vì vậy chọn công thức BH4 (CCS 5%) là công thức tối ưu nhất có thời gian rã dưới 30 giây và độ hòa đạt trên 96 % sau 30 phút đạt đầy đủ các yêu cầu của viên phân tán nhanh đã đặt ra.

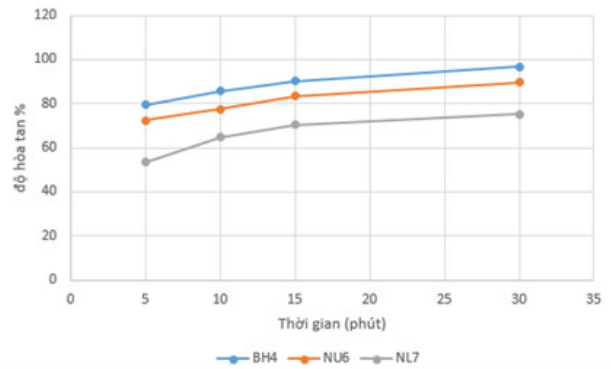
Kết quả công thức BH4, NU6, NL7

Từ bảng 10 ta nhận thấy khi sử dụng MEP nguyên liệu để bào chế thì thời gian rã là 7 giây bằng với thời gian rã của HPTR được tạo bởi phương pháp bay hơi dung môi (BH4) nhưng độ hòa tan lại thấp hơn so với độ hòa tan của công thức BH4 vì hoạt chất MEP kém tan trong nước.

Khi sử dụng HPTR từ phương pháp nghiền ướt, công thức NU6 cho thời gian rã là 12 giây lâu hơn thời gian rã của công thức BH4 sử dụng HPTR được tạo bởi phương pháp bay hơi dung môi (7 giây). Độ hòa tan của công thức NU6 cho thấy sự cải thiện so với công thức NL7, độ hòa tan đạt trên 80 % sau 10 phút. Tuy nhiên, so sánh độ hòa tan ở các thời điểm 5 phút, 10 phút, 15 phút và 30 phút thấp hơn công thức BH4 (hình 2).

Như vậy phương pháp nghiền ướt cũng là một phương pháp hiệu quả trong việc cải thiện độ hòa tan của hoạt chất

nhưng khi dùng để dập viên thì thời gian rã lâu hơn và độ hòa tan cũng thấp hơn so với phương pháp bốc hơi dung môi. Vì vậy chọn mẫu HPTR được tạo ra từ phương pháp bay hơi dung môi và bào chế theo công thức BH4 để tiến hành điều chế viên phân tán nhanh MEP 4 mg.



Hình 2. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan các công thức BH4, NU6, NL7

Bảng 10. Kết quả kiểm nghiệm công thức BH4, NU6, NL7

Chỉ tiêu đánh giá	BH4	NU6	NL7
Đồng đều khối lượng (mg)	158,9±1,1	161,1±0,4	159,3 ± 0,8
Độ cứng (N)	35 ± 5	38 ± 3	36 ± 4
Độ mài mòn (%)	0,17	0,2	0,17
Độ rã (giây)	7±1	12±1	7±1
Thời gian phân tán (giây)	22 ± 1	49 ± 2	13±1
Độ hòa tan sau 30 phút (%)	96,62 ± 0,05	89,59± 0,05	75,18 ± 0,3

Kết quả lặp lại BH4

Bảng 11. Kết quả kiểm nghiệm lặp lại công thức BH4

Chỉ tiêu đánh giá	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Đồng đều khối lượng (mg)	158,9±1,1	161,1±0,4	159,3 ± 0,8

Độ cứng (N)	35 ± 5	36 ± 3	36 ± 4
Độ mài mòn (%)	0,17	0,16	0,17
Độ rã	7±1	7±1	7±1
Thời gian phân tán(giây)	22 ± 1	22 ± 2	23±1
Độ hòa tan sau 30 phút (%)	96,62 ± 0,05	97,15± 0,5	96,72 ± 0,3
Định lượng (%)	97,61	98,31	97,84

Nhận xét: Sau khi tiến hành lặp lại công thức BH4 03 lần không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê. Như vậy kết quả mang tính lặp lại và có độ tin cậy cao.

4. KẾT LUẬN

Hệ phân tán rắn MEP được điều chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi với chất mang β -cyclodextrin (β -CD) được lựa chọn để cải thiện độ tan của hoạt chất. Từ kết quả nhiệt vi sai (DSC) cho thấy hoạt chất đã được chuyển một phần từ dạng kết tinh sang dạng vô định hình làm tăng khả năng hòa tan. Phương pháp dập trực tiếp là một phương pháp hữu hiệu để bào chế viên phân tán nhanh, kết quả của công thức BH4 đạt đầy đủ các yêu cầu của một thuốc phân tán nhanh với thời gian rã 7 giây, hàm lượng đạt 97 % và độ hòa tan đạt 96 % sau 30 phút.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] European Pharmacopoeia 5.0. **2005**, pp. 628.
- [2] U.S. Food and Drug administration; CDER. *Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets*, **2008**, U.S. Department of Health and Human Services.
- [3] AHFS Drug Information, **2002**, pp. 36-40.
- [4] Mohanraj Palanisamy and Jasmina Khanam. Solid dispersion of prednisolone: solid state characterization and improvement of dissolution profile. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2011**, 37(4): 373–386.
- [5] Patidar K. et al. Solid Dispersion Technology: A Boon for Poor Water Soluble Drugs. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, **2011**, 3(2), 83-90.
- [6] Brown D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed. *Drug Development Technology*, **2001**, 3(6), pp. 58-61.
- [7] Jaysukh J Hirani. Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **2009**; 8 (2): 161-172.
- [8] The United State Pharmacopoeia 32, **2009**, pp. 2805-2806.