

Nghiên cứu bào chế viên nang paracetamol 325mg phục vụ sinh viên thực hành tại Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành

Võ Thế Anh Tài, Nguyễn Thị Hoài Thương

Khoa Dược - Đại học Nguyễn Tất Thành
vtatai@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Nghiên cứu nhằm xây dựng được công thức bào chế viên nang cứng paracetamol 325 mg và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang cứng paracetamol 325 mg, bước đầu đề xuất chỉ tiêu chất lượng chế phẩm. Kết quả đã lựa chọn được tá dược độn là avicel:lactose với tỉ lệ 1:1, tá dược dính là polyvinyl pyrrolidone K30 và xây dựng công thức cốm bán thành phẩm gồm: paracetamol 90 %, lactose 3 %, avicel 3 %, polyvinyl pyrrolidone K30 4 %, ethanol 70 %. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã khảo sát tá dược độn – trộn và lựa chọn tá dược phù hợp là avicel : magnesi stearat (1:1) để hoàn chỉnh công thức bào chế viên nang gồm: cốm bán thành phẩm paracetamol tương đương 325 mg paracetamol, avicel:magnesi stearat (1:1) vừa đủ 1 viên. Nâng cấp cỡ lô để hoạt động tối đa công suất của máy đóng nang, cho thấy các chỉ tiêu nghiên cứu vẫn đảm bảo chất lượng. Xây dựng quy trình thao tác chuẩn 10 bước bào chế viên nang theo công thức và đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng gồm: cảm quan viên, độ đồng đều khối lượng, hàm lượng dược chất trong viên, lượng giải phóng và hòa tan dược chất. Kết quả của đề tài sẽ là nguồn tài liệu để xây dựng bài giảng và cải thiện chương trình đào tạo Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành.

Nhận 19/09/2022
Được duyệt 27/10/2022
Công bố 02/11/2022

Từ khoá
acetaminophen 325 mg,
paracetamol 325 mg,
viên nang cứng

© 2022 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Paracetamol còn được gọi là acetaminophen hoặc APAP – là một hoạt chất có tác dụng giảm đau, hạ sốt [1] đã được nghiên cứu và sản xuất lần đầu tiên vào năm 1877 [2]. Paracetamol an toàn ở liều khuyến cáo, dùng được cho trẻ em, phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú [1,3]. Hoạt chất này nằm trong danh sách các loại thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới [4]. Tại Việt Nam, paracetamol là hoạt chất có trong “Danh mục thuốc thiết yếu tân dược” do Bộ Y tế ban hành lần thứ VI, năm 2013 và “Danh mục thuốc tân dược” thuộc phạm vi thanh toán của Quỹ Bảo hiểm Y tế, năm 2015 [5].

Trong công tác giảng dạy và đào tạo sinh viên ngành Dược, hoạt chất này vẫn đang được sử dụng rất nhiều

trong cả bài giảng lí thuyết và thực hành. Trước đây, nhóm đã nghiên cứu công thức bào chế viên nén paracetamol 325 mg để xây dựng bài giảng thực hành. Nhằm đa dạng bài giảng thực hành về dạng thuốc viên nang, kết quả của nghiên cứu sẽ là nguồn tài liệu để xây dựng và cải thiện chương trình giảng dạy cho sinh viên khoa Dược – Trường Đại học Nguyễn Tất Thành thuộc chuyên ngành sản xuất và phát triển thuốc.

2 Phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và thiết bị

2.1.1 Nguyên liệu

Nguyên liệu dùng trong nghiên cứu gồm: amidon (TCCS – Pháp), avicel (TCCS – Pháp), chất chuẩn paracetamol (SL: QT009 191219 – Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh), ethanol 90 % (TCCS



– Việt Nam), gelatin (TCCS – Trung Quốc), lactose (TCCS – Trung Quốc), magnesi stearat (TCCS – Trung Quốc), natrihydroxyd (TKHH – Trung Quốc), paracetamol (TCCS – Trung Quốc), polycynyl pýolidon K30 (TCCS – Trung Quốc), talc (TCCS – Trung Quốc).

2.1.2 Thiết bị

Cân kỹ thuật Kern (Đức)

Cân phân tích Metler Tolerdo (Thụy Sĩ)

Cân xác định độ ẩm của hạt và bột Ohaus (Mỹ)

Hệ thống lọc hút chân không Rocler (Trung Quốc)

Máy đóng nang thủ công Shakti SCFM-300 (Ấn Độ)

Máy thử hòa tan 8 cốc PTWS 820D Pharmatest (Đức)

Máy đo quang phổ UV – VIS Hitachi (Nhật Bản)

Máy đo tỉ trọng khối bột Pharmatest PT-TD300 (Đức)

Tủ sấy Memmert IN30 (Đức)

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp bào chế cốm bán thành phẩm

Cốm bán thành phẩm paracetamol bào chế theo phương pháp xát hạt ướt, được mô tả cụ thể như sau

Tiến hành: cân lượng dược chất và tá dược độn (lactose, amidon hoặc avicel) theo công thức, trộn đều theo nguyên tắc đồng lượng. Thêm tá dược dính lỏng (hồ tinh bột 10 %, gelatin 10 % hoặc dung dịch PVP 10 % tùy công thức), tạo khối ẩm. Xát cốm qua rây 1 mm. Sấy se 15 phút ở nhiệt độ (50-55) 0C. Sủi hạt qua rây 1 mm, tiếp tục sấy hạt ở nhiệt độ (50-55) 0C đến độ ẩm dưới 3 %.

2.2.2 Phương pháp bào chế viên nang paracetamol 325 mg

Cốm bán thành phẩm paracetamol bào chế được đóng vào nang cứng số 1 với hàm lượng dược chất 325 mg sử dụng máy đóng nang thủ công (công suất tối đa 300 viên/mê) tại bộ môn Bào chế và Công nghiệp dược, Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành.

Tỉ trọng của cốm bán thành phẩm sau khi gõ, tính ra khối lượng cốm tương đương 325 mg paracetamol

Tính thể tích cốm trong một nang thuốc

$$V_{\text{cốm/nang}} = \frac{m_{\text{cốm/nang}}}{d_{\text{cốm}}} \text{ (mL)}$$

Đóng nang số 1 với dung tích nang 0,48 mL

Tính thể tích phần nang còn trống:

$$V_{\text{trống}} = (V_{\text{nang số 1}} - V_{\text{cốm/nang}}) \text{ (mL)}$$

Chọn tá dược độn thêm vào và gõ tỉ trọng tá dược, tính khối lượng tá dược cần thêm:

$$m_{\text{TD/nang}} = (d_{\text{TD}} \times V_{\text{trống}}) \text{ (g)}$$

Từ đó, xây dựng công thức đóng nang.

Vận hành máy đóng nang thủ công theo các bước của quy trình thao tác chuẩn của máy đóng nang (Standard operating procedure – SOP)

2.2.3 Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng

2.2.3.1 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 ĐĐVN V [7].

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

Tốc độ chảy được tính theo công thức:

$$v = \frac{m}{t}$$

Trong đó

v: tốc độ chảy (g/s).

m: khối lượng cốm bán thành phẩm (g)

t: 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:

$$d = \frac{m}{V}$$

Trong đó

d: tỉ trọng biểu kiến (g/mL).

m: khối lượng của hạt hay bột (g).

V: thể tích khối hạt/bột sau khi gõ (mL).

2.2.3.2 Đánh giá chỉ tiêu chất lượng của viên nang

* Đánh giá độ đồng đều khối lượng: theo Phụ lục 11.3 – ĐĐVN V [6]

Cân chính xác 20 viên bất kỳ và xác định khối lượng trung bình của cốm thuốc trong viên. Cân riêng khối lượng từng viên, tháo vỏ nang, đổ hết cốm thuốc, dùng tấm bông lau sạch vỏ nang và cân lại khối lượng vỏ nang. Khối lượng cốm thuốc được tính theo công thức: $m_t = m_{\text{viên}} - m_{\text{vỏ}}$

Tính khối lượng cốm thuốc trung bình và so sánh với khối lượng cốm thuốc trong từng viên, tính độ lệch theo tỉ lệ phần trăm của khối lượng trung bình. Độ lệch chuẩn cho phép là 7,5 %. Không được quá 2 viên nằm ngoài giới hạn cho phép và không có viên nào nằm ngoài khoảng giới hạn gấp đôi (15 %)

* Định lượng paracetamol trong viên nang: theo ĐĐVN V [6]

– Mẫu thử: cân khối lượng chính xác của cốm thuốc trong 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng với khoảng 150 mg paracetamol cho vào bình định mức

200 mL. Thêm 50 mL dung dịch NaOH 0,1M (TT) và 100 mL nước, lắc 15 phút, thêm nước đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc khô, bỏ 20 mL dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10 mL dịch lọc trên cho vào bình định mức 100 mL. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 mL dịch lọc trên cho vào bình định mức 100 mL, thêm 10 mL dung dịch NaOH 0,1M (TT), thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

– Mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 150 mg paracetamol, cho vào bình định mức 200 mL, thêm 50 mL dung dịch NaOH 0,1M (TT), thêm nước đến vạch, lắc đều. Sau đó làm tương tự mẫu thử từ “Lọc qua giấy lọc khô, bỏ 20 mL dịch lọc đầu”.

– Mẫu trắng: dung dịch NaOH 0,01M (TT)

Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, dùng cốc dày 1 cm. Hàm lượng paracetamol trong mẫu thử được tính bằng phương pháp so sánh với mẫu chuẩn có nồng độ đã biết. Kết quả là giá trị trung bình tính trên 3 lần thực nghiệm.

* Thử nghiệm hòa tan: theo Phụ lục 8.4 – ĐCVN III [7]

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

- Thiết bị kiểu gió quay
- Tốc độ quay: 50 vòng/phút.
- Môi trường: 900 mL nước cất.
- Nhiệt độ: (36,5-37,5) °C.
- Thời gian thử: 45 phút
- Đo quang ở bước sóng 257 nm.

Lấy một phần dung dịch trong môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc 40 lần bằng dung dịch NaOH 0,01M. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch NaOH 0,01M. Lượng paracetamol giải phóng được tính toán dựa trên mật độ quang của mẫu chuẩn.

Mẫu chuẩn được pha như sau: cân chính xác khoảng 150 mg paracetamol, cho vào bình định mức 200 mL, thêm 20 mL dung dịch NaOH 0,1M, thêm nước cất đủ thể tích, lắc đều. Lọc, bỏ 20 mL dịch lọc đầu, hút chính xác 10 mL dung dịch vào bình định mức 100 mL, thêm nước cất đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 mL dịch lọc trên cho vào bình định mức 100 mL, thêm 10 mL dung dịch NaOH 0,1M (TT), thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Công thức tính tỉ lệ % dược chất hòa tan:

$$\frac{A_t \times C_s \times 900 \times m_{lt}}{A_s \times 325 \times m_{tt}} \times 100$$

Trong đó

A_t : mật độ quang của mẫu thử

A_s : mật độ quang của mẫu chuẩn

C_s : nồng độ mẫu chuẩn (mg/mL)

m_{lt} : khối lượng viên theo lý thuyết (g)

m_{tt} : khối lượng viên thực tế (g)

900: thể tích môi trường thử hòa tan (mL)

325: hàm lượng dược chất ghi nhãn (mg)

*Phương pháp đánh giá độ ổn định của chế phẩm

Đối tượng nghiên cứu: 300 viên nang paracetamol bào chế theo công thức lựa chọn được đóng lọ thủy tinh có đậy nắp kín.

Điều kiện bảo quản: điều kiện thực sau (1-6) tháng

Các chỉ tiêu chất lượng khảo sát: cảm quan (kể cả sự rạn nứt), màu sắc, mùi của phần chứa trong nang, định lượng và độ hòa tan.

2.2.4 Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel

3 Kết quả nghiên cứu

Xây dựng công thức bào chế viên nang paracetamol 325 mg.

3.1.1 Xây dựng công thức bào chế cốm bán thành phẩm

3.1.1.1 Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

Ba tá dược độn phổ biến trong bào chế viên nang là: amidon, lactose và avicel. Xây dựng công thức bào chế 200 g cốm paracetamol, khảo sát 7 công thức có tá dược độn với thành phần các công thức trong Bảng 1

Vai trò tá dược trong công thức:

Lactose: là đường đôi, có nguồn gốc từ sữa động vật, đóng vai trò tá dược độn, có tác dụng tạo kênh khuếch tán kéo nước từ môi trường vào viên theo cơ chế vi mao quản, giúp viên rã để giải phóng hoạt chất.

Amidon: là carbohydrate chứa hỗn hợp amylose và amylopectin. Amidon được dùng làm tá dược dưới dạng chất độn, chất kết dính và chất rã trong dạng thuốc thể rắn và trong viên nang nẹp khô.

Avicel: là một loại cellulose vi tinh thể được sử dụng nhiều làm tá dược trong các chế phẩm thuốc rắn. Avicel pH101 thường được sử dụng với tác dụng độn, dính trong bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt. Ngoài ra, avicel còn có công dụng chống dính hoặc giúp viên rã để giải phóng hoạt chất.

PVP là chất rắn đóng vai trò tá dược dính, giúp tạo hạt trong quá trình xát hạt ướt để cải thiện độ trơn chảy và khả năng chịu nén của dược chất paracetamol, nhằm đảm bảo độ đồng đều khối lượng đóng nang.



Bảng 1 Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7
Paracetamol (g)	180	180	180	180	180	180	180
PVP (g)/ Ethanol 70 %	8	8	8	8	8	8	8
Lactose (g)	12	-	-	6	6	-	2
Amidon (g)	-	12	-	6	-	6	2
Avicel (g)	-	-	12	-	6	6	2

Tiến hành tạo cốm các công thức khảo sát theo phương pháp xát hạt ướt như Mục 2.2.1. Sau khi tạo cốm, tiến hành kiểm tra sơ bộ chỉ tiêu chất lượng cốm bán thành phẩm các công thức. Kết quả thể hiện trong Bảng 2

Bảng 2 Một số chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm với các tá dược độn khác nhau

Công thức	Độ ẩm (%)	Tỉ trọng biểu kiến (g/mL)	Tốc độ trơn chảy (g/s)
CT1	2,43	0,69	2,34
CT2	1,34	0,67	4,76
CT3	1,52	0,71	4,53
CT4	1,21	0,76	5,11
CT5	1,22	0,78	5,01
CT6	1,32	0,78	4,89
CT7	1,36	0,80	4,82

Nhận xét:

Cảm quan: các công thức đều có khả năng tạo hạt cốm tốt, đều và tương đối chắc.

Độ ẩm: tỉ lệ hàm lượng ẩm của 7 công thức khảo sát từ (1,21-2,43) % đạt tiêu chuẩn hàm lượng ẩm của cốm thuốc là không quá 3 %.

Tốc độ trơn chảy của công thức 1 là 2,34 g/s tương đối thấp. So với 6 công thức còn lại tốc độ trơn chảy tốt hơn từ (4,53-5,11) g/s.

Tỉ trọng biểu kiến của các công thức (1, 2 và 3) từ (0,67-0,71) g/mL, với tỉ trọng này thể tích biểu kiến từ (0,508-0,538) mL không thể đóng nang số 1 có dung tích 0,480 mL nên loại bỏ khỏi nghiên cứu. Các công thức (4, 5, 6 và 7) tỉ trọng biểu kiến từ (0,76-0,80) g/mL tương với thể tích biểu kiến (0,451-0,475) mL nên tiếp tục lựa chọn trong các thử nghiệm tiếp theo.

Tiến hành thử nghiệm độ hoà tan các công thức, kết quả khả năng hoà tan và giải phóng hoạt chất từ viên nang

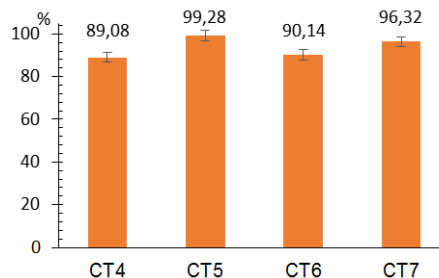
Kết luận: lựa chọn lactose và avicel kết hợp 1:1 làm tá dược độn để bào chế công thức bào chế cốm bán thành phẩm.

3.1.1.2 Khảo sát ảnh hưởng của tá dược dính

bào chế với cốm bán thành phẩm có các tá dược độn khác nhau được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3 Độ hòa tan của viên nang paracetamol 325 mg với các tá dược độn khác nhau sau 45 phút.

Công thức	Độ hòa tan sau 45 phút (%)
CT4	89,08
CT5	99,28
CT6	90,14
CT7	96,32



Hình 1 Độ hòa tan paracetamol sau 45 phút (%)

Nhận xét:

Độ hòa tan hoạt chất của viên nang bào chế từ cốm bán thành phẩm với các tá dược độn khác nhau dao động từ (89,08-99,28) % sau 45 phút khảo sát. Các công thức khảo sát về độ hoà tan đều đạt chỉ tiêu hòa tan theo tiêu chuẩn của DĐVN (không dưới 75 % hoạt chất hoà tan sau 45 phút).

Viên nang bào chế từ cốm bán thành phẩm CT4 giải phóng hoạt chất đạt 89,08 %, thấp nhất so với ba công thức còn lại. Viên nang bào chế từ cốm bán thành phẩm CT5 với sự kết hợp 1:1 của 2 loại tá dược độn lactose và avicel đạt cao nhất 99,28 %. Do đó, cốm bán thành phẩm được bào chế theo CT5 cho các thử nghiệm tiếp theo.

Trong bào chế cốm bán thành phẩm thường sử dụng các tá dược dính là: hồ tinh bột 10 %, dịch thể gelatin 10 % và PVP 30; xây dựng công thức bào chế 200 g cốm paracetamol để khảo sát các công thức có tá dược

dính khác nhau với thành phần các công thức trong Bảng 4.

Vai trò các tá dược dính trong công thức:

Hồ tinh bột 10 %, dịch thể gelatin 10 % và PVP 30: đóng vai trò tá dược dính, giúp tạo hạt cốm trong quá

trình xát hạt ướt nhằm cải thiện độ trơn chảy và khả năng chịu nén của dược chất paracetamol, nhằm đảm bảo độ đồng đều khối lượng khi đóng nang.

Bảng 4 Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược dính

Thành phần	CT5	CT8	CT9	CT10
Paracetamol (g)	180	180	180	180
Lactose (g)	6	6	6	6
Avicel (g)	6	6	6	6
PVP (g)/ Ethanol 70 %	8	–	–	–
Hồ tinh bột 10 %	–	8	–	4
Dịch thể gelatin 10 %	–	–	8	4

Cốm bán thành phẩm được bào chế theo phương pháp mô tả ở Mục 2.2.1.

Nhận xét:

Cả 3 loại tá dược dính và hỗn hợp tá dược dính (hồ tinh bột 10 % và dịch thể gelatin 10 %) đều có khả năng kết dính và tạo hạt.

Tuy nhiên với 2 tá dược dính hồ tinh bột 10 %, dịch thể gelatin 10 % và hỗn hợp hồ tinh bột 10 % kết hợp dịch thể gelatin 10 % hạt tạo ra không chắc, tỉ trọng thấp không đảm bảo thể tích cốm khi đóng nang – không đảm bảo độ đồng đều khối lượng viên nang cứng.

Sử dụng tá dược dính PVP K30, khả năng tạo hạt tốt, hạt chắc và đều, trơn chảy tốt và tỉ trọng đạt yêu cầu

Kết luận:

Lựa chọn PVP K30 làm tá dược dính để bào chế công thức bào chế cốm bán thành phẩm paracetamol.

3.1.2 Xây dựng công thức bào chế viên nang từ cốm bán thành phẩm

3.1.2.1 Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn và trơn Từ công thức CT5 tiến hành xây dựng công thức bào chế viên nang cứng paracetamol từ cốm bán thành phẩm đã chuẩn bị sẵn, tiếp tục xây dựng công thức đóng nang với các tá dược độn – trơn khác nhau. Thành phần các công thức bào chế được thể hiện trong Bảng 5. Trong đó:

Magnesium stearat, talc: tá dược trơn nhằm cải thiện độ trơn chảy của khối hạt.

Avicel và lactose là tá dược độn để đảm bảo lấp đầy phần thể tích nang còn trống.

Bảng 5 Công thức bào chế 50 viên nang paracetamol với các tá dược độn – trơn khác nhau

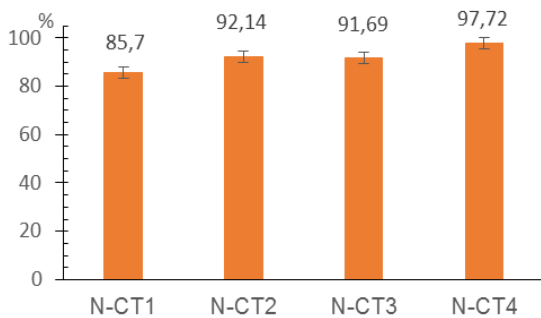
Thành phần (g)	N-CT1	N-CT2	N-CT3	N-CT4
Cốm BTP paracetamol	18	18	18	18
Lactose:talc (1:1)	0,86	–	–	–
Avicel:talc (1:1)	–	0,84	–	–
Lactose:Mg. stearat (1:1)	–	–	0,90	–
Avicel:Mg. stearat (1:1)	–	–	–	0,85

Tiến hành đóng nang theo các công thức khảo sát sử dụng máy đóng nang thủ công tại bộ môn Bào chế và Công nghiệp dược theo phương pháp đóng nang đã

trình bày ở Mục 2.2.2. Sau khi đóng nang, tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của các mẫu viên nang bào chế. Kết quả thể hiện qua Bảng 6 và Hình 2.

Bảng 6 Một số chỉ tiêu chất lượng viên nang paracetamol 325 mg bào chế với các tá dược độn khác nhau

Công thức	Cảm quan	Độ ĐDKL ($\pm 5\%$)	Hàm lượng paracetamol (%)	Độ hòa tan sau 45 phút (%)
N-CT1	Đạt	Đạt	95,67	85,70
N-CT2	Đạt	Đạt	96,99	92,14
N-CT3	Đạt	Đạt	98,23	91,69
N-CT4	Đạt	Đạt	99,51	97,72



Hình 2 Độ hoà tan paracetamol sau 45 phút (%)

Nhận xét: cả 4 mẫu viên nang sau khi bào chế đều đạt chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng đều khối lượng viên và định lượng hàm lượng hoạt chất (> 95 %). Khả năng giải phóng hoạt chất cả 4 mẫu viên đều đạt theo tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam V (không ít hơn 75 % hoạt chất hoà tan sau 45 phút). Trong cả 4 mẫu viên thì mẫu N-CT4 sử dụng tá dược độn – tron là avicel và magnesium stearat với tỉ lệ 1:1 cho các chỉ tiêu đánh giá là tốt nhất (hàm lượng paracetamol 99,51 % và độ hoà tan đạt 97,72 %).

Kết luận: sử dụng hỗn hợp avicel và magnesium stearat theo tỉ lệ 1:1 để bào chế viên nang cứng paracetamol 325 mg

3.1.2.2 Xây dựng công thức bào chế

Từ kết quả khảo sát trên, chúng tôi đã xây dựng được công thức bào chế viên nang paracetamol 325 mg với thành phần 1 viên như sau: côm BTP paracetamol tương đương 325 mg paracetamol, avicel:magnesi stearat (1:1) vừa đủ 1 viên.

Bảng 7 Tiêu chuẩn chất lượng viên nang sau khi nâng cấp cỡ lô

Chỉ tiêu	Mẻ 1	Mẻ 2	Mẻ 3	Trung bình	Tiêu chuẩn
Độ đồng đều khối lượng (%) (n = 20)	± 2,53	± 2,95	± 2,27	± 2,58	± 5
Hàm lượng paracetamol so với ghi trên nhãn (%) (n = 20)	102,37	99,87	101,38	101,21	(95-105)
Độ hoà tan paracetamol sau 45 phút (%)	98,32	99,46	97,89	98,56	> 85

Tiến hành theo dõi đánh giá độ ổn định của các lô mẻ trên sau 1 tháng và 6 tháng thu được kết quả sau:

Bảng 8 Kết quả theo dõi đánh giá độ ổn định của các lô mẻ

Chi tiêu	Mẻ 1			Mẻ 2			Mẻ 3		
	0	1	6	0	1	6	0	1	6
Thời gian (tháng)									
Cảm quan	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng (%) (n = 20)	± 2,53	± 2,53	± 2,48	± 2,95	± 2,94	± 2,90	± 2,27	± 2,25	± 2,24
Hàm lượng (%) paracetamol so với trên nhãn (n = 20)	102,37	101,51	99,23	99,87	99,09	97,01	101,38	100,42	98,87
Độ hoà tan paracetamol sau 45 phút	98,32	97,11	94,99	99,46	98,31	94,81	97,89	96,53	93,50

Trong đó côm bán thành phẩm được bào chế theo công thức 5 (CT5): paracetamol 90 %, lactose 3 %, avicel 3 %, PVP K30 4 %, ethanol 70 % vừa đủ.

Công thức bào chế viên nang cứng paracetamol có thành phần paracetamol 86 %, tinh bột ngô 8,6 %, croscarmellose 4,3 %, PVP K30 0,9 %, isopropamol vừa đủ [8]. Công thức bào chế viên nang cứng paracetamol có thành phần paracetamol 84 %, tinh bột mì 7 %, lactose 5 %, PVP K30 4 %, ethanol vừa đủ [9] cho thấy công thức thực hiện trong đề tài sử dụng lượng tá dược độn và tá dược rã có tỉ lệ thấp hơn có riêng và tổng lượng các loại tá dược sử dụng nói chung thấp hơn so với công thức tham khảo. Tỉ lệ hàm lượng hoạt chất trong công thức cao hơn so với công thức tham khảo nên nhiều ưu điểm như giảm được tổng khối lượng viên nên khi uống dễ dàng hơn, giảm được lượng tá dược được sử dụng vào cơ thể nhưng vẫn giữ nguyên hàm lượng của hoạt chất cần sử dụng. Trong đào tạo – xây dựng bài giảng cho sinh viên thực hiện để cải tiến và phát triển sản phẩm thuốc ngày một chất lượng hơn là điều quan trọng. Kết quả của nghiên cứu sẽ là nguồn căn cứ để xây dựng và nâng cấp bài giảng cho sinh viên của Khoa Dược trong các năm học tiếp theo.

3.1.3 Khảo sát nâng cấp quy mô cỡ lô sản xuất

Để hoạt động hết công suất của máy đóng nang thủ công tại phòng thí nghiệm, tiến hành nâng cấp cỡ lô lên 300 viên nang/mẻ, tiến hành làm 3 mẻ. Tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của 3 mẻ. Kết quả được thể hiện trong Bảng 7.

Nhận xét:

Khi nâng cấp cỡ lô để hoạt động hết công suất của máy đóng nang, công thức và kỹ thuật bào chế vẫn đảm bảo rất chất lượng các mức chỉ tiêu cơ bản của viên nang cứng.

Sau thời gian theo dõi độ ổn định sau 1 tháng và 6 tháng ở điều kiện thực, các chỉ tiêu kiểm nghiệm của viên nang như cảm quan: các viên không có sự rạn viên hoặc nứt viên kể cả thay đổi màu sắc, hình dạng so với ban đầu; về chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng sau 1 tháng khảo sát sự chênh lệch từ $\pm 2,25$ đến $\pm 2,94$ và sau 6 tháng sự chênh lệch từ $\pm 2,24$ đến $\pm 2,90$ giữa các lô mề khảo sát; về chỉ tiêu hàm lượng paracetamol so với hàm lượng ghi trên nhãn từ 97,01 % đến 101,51 % và độ hòa tan không có sự thay đổi đáng kể sau 45 phút thử nghiệm.

Kết luận

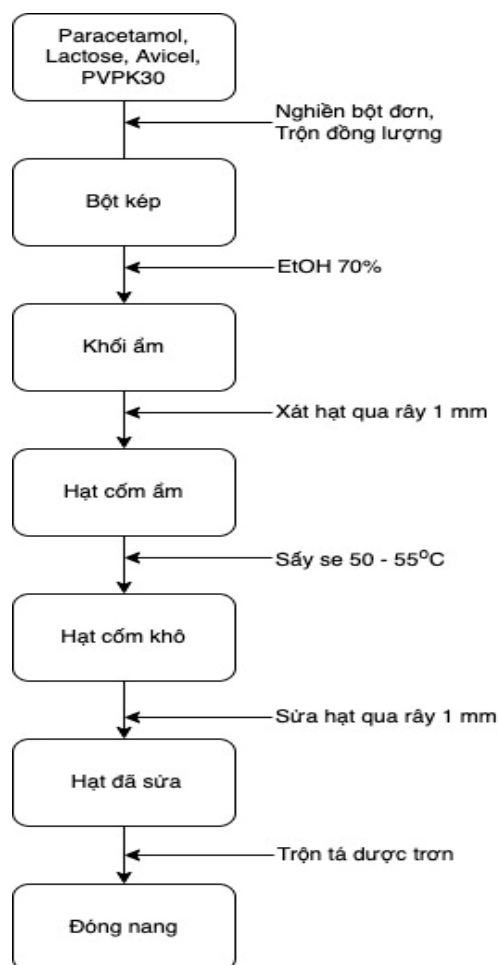
Từ kết quả khảo sát trên, chúng tôi đã xây dựng được công thức bào chế viên nang paracetamol 325 mg với thành phần 1 viên như sau: cốt bán thành phẩm paracetamol tương đương 325 mg paracetamol, Avicel : magnesi stearat (1:1) vừa đủ 1 viên

Trong đó cốt bán thành phẩm được bào chế theo công thức: paracetamol 90 %, lactose 3 %, Avicel 3 %, PVP K30 4 %, ethanol 70 % vđ.

3.2 Xây dựng quy trình bào chế và đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang paracetamol 325 mg

3.2.1 Quy trình bào chế

Viên nang được bào chế theo sơ đồ Hình 3.



Hình 3 Sơ đồ bào chế viên nang paracetamol

3.2.2 Đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng

* Cảm quan

Quan sát bên ngoài vỏ nang cứng, vỏ nang không được có các vết rách và vỡ trên thân nang.

Đồng thời giữa thân và nắp nang phải được đóng kín tại gờ khoá theo thiết kế của vỏ nang cứng.

* Độ đồng đều khối lượng (tiến hành theo Mục 2.2.3.2)

Kết quả: độ chênh lệch khối lượng của mẫu đều nằm trong giới hạn cho phép là $\pm 5 \%$

* Định lượng dược chất (tiến hành theo Mục 2.2.3.2)

Xác định hàm lượng paracetamol trong viên nang cứng bằng phương pháp đo quang phổ UV-VIS. Hàm lượng paracetamol so với hàm lượng ghi trên nhãn từ (95-105) %

* Thử hòa tan (tiến hành theo Mục 2.2.3.2)

Từ những kết quả trên, có thể đề xuất tiêu chuẩn cho viên nang cứng paracetamol 325 mg (Bảng 9):

Bảng 9 Tiêu chuẩn đề xuất cho viên nén paracetamol 325 mg

Chỉ tiêu	Yêu cầu
Cảm quan	Viên nguyên vẹn, nắp và thân nang được đóng chặt
Độ đồng đều khối lượng (%)	± 5
Hàm lượng dược chất trong viên (%)	(95-105)
Giải phóng và hòa tan dược chất (%)	Sau 45 phút: > 85 dược chất giải phóng và hòa tan

4 Kết luận và kiến nghị

4.1 Kết luận

* Viên nang cứng paracetamol là dạng thuốc phân liều rắn, thành phần gồm paracetamol được chứa trong lớp vỏ nang (capsule). Vỏ nang được chế tạo từ gelatin. Viên nang cứng so với viên nén có nhiều khác biệt cụ thể sử dụng phương pháp xác định thể tích bột thuốc đóng vỏ nang và chọn cỡ nang khi đóng nang bằng phương pháp thủ công. Lượng bột thuốc đóng trong nang được tính theo thể tích khác biệt so với việc cân theo khối lượng để nén trong bào chế viên nén. Bên cạnh đó, viên nang có nhiều ưu điểm như che dấu mùi, vị rất tốt, dễ nuốt do có một lớp vỏ nang bao quanh; dễ đóng hoạt chất thuốc vào nang; thành phần của khối thuốc đơn giản hơn so với viên nén; sinh khả dụng có thể cao hơn viên nén có cùng hoạt chất và nồng độ do hoạt chất được hấp thu chỉ sau khi vỏ nang được tan rã.

* Về xây dựng công thức bào chế cốm bán thành phẩm Đã khảo sát được ảnh hưởng của 3 loại tá dược độn, đánh thường quy và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm: độ ẩm, tỉ trọng biểu kiến, độ trơn chảy, độ hoà tan. Từ đó lựa chọn được tá dược độn là avicel:lactose với tỉ lệ 1:1, tá dược dính sử dụng là PVP K30.

Đã xây dựng được công thức cốm bán thành phẩm có thành phần như sau: paracetamol 90 %, lactose 3 %, avicel 3 %, PVP K30 4 % ethanol 70 % vđ.

* Về xây dựng công thức bào chế viên nang và nâng cấp cỡ lô sản xuất

Khảo sát được ảnh hưởng của tá dược độn – trơn và lựa chọn được hỗn hợp tá dược phù hợp là avicel : magnesi

stearat (1:1) và đánh giá được một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang: cảm quan, độ đồng đều khối lượng, hàm lượng paracetamol, độ hoà tan

Đã xây dựng được công thức bào chế ở quy mô nghiên cứu để bào chế viên nang paracetamol 325 mg với thành phần 1 viên như sau: cốm bán thành phẩm paracetamol tương đương 325 mg paracetamol, avicel:magnesi stearat (1:1) vừa đủ 1 viên Nghiên cứu được các chỉ tiêu chất lượng và kỹ thuật bào chế khi nâng cấp cỡ lô.

* Xây dựng được quy trình bào chế và đề xuất một số tiêu chuẩn của viên nang paracetamol 325 mg

Xây dựng được quy trình thao tác chuẩn trong bào chế với 10 bước

Đã đề xuất được 4 chỉ tiêu chất lượng cho viên nén paracetamol 325 mg như cảm quan viên nguyên vẹn, nắp và thân nang được đóng chặt, độ đồng đều khối lượng đạt $\pm 5 \%$, hàm lượng dược chất trong viên từ 95 % đến 105 % và sau 45 phút trên 85 % dược chất giải phóng và hòa tan

4.2 Kiến nghị

Đánh giá độ ổn định của viên nang paracetamol 325 mg bào chế trong điều kiện thường ở thời gian lâu hơn (12 tháng, 24 tháng) và điều kiện lão hóa cấp tốc để xác định tuổi thọ của chế phẩm.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học Công nghệ – Đại học Nguyễn Tất Thành, mã đề tài 2021.01.87/HĐ-KHCN



Tài liệu tham khảo

1. Acetaminophen (2016) *The American Society of Health Pharmacists, Archived from the original.*
2. Mangus BC, Miller MG (2005), *Pharmacology application in athletic training*. Philadelphia, Pennsylvania: F.A. Davis. pp. 39.
3. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K (2003), "Evidence on the use of paracetamol in febrile children". *Bulletin of the World Health Organization*. 81 (5): 367-72.
4. Acetaminophen prices (2016), *Coupons and patient assistance programs*, Archived from the Original.
5. Bộ Y tế (2018), *Dược thư quốc gia*, Nhà xuất bản Y học, tr. 1121-1668.
6. Bộ Y tế – Hội đồng Dược điển Việt Nam (2018), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, PL 1.13; 11.3 và 11.4.
7. Bộ Y tế – Hội đồng Dược điển Việt Nam (2002), *Dược điển Việt Nam III*, Nhà xuất bản Y học.
8. Trường Đại học Dược Hà Nội (2021), *Bào chế và Sinh dược học – Tập 2 – Sách đào tạo dược sĩ đại học*.
9. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (2019), *Giáo trình thực hành bào chế, Bộ môn bào chế*.

Development a formula of paracetamol 325mg capsule to practices in faculty of pharmacy, Nguyen Tat Thanh University

Vo The Anh Tai, Nguyen Thi Hoai Thuong
Faculty of Pharmacy – Nguyen Tat Thanh University
vtatai@ntt.edu.vn

Abstract The study is to develop a formula for paracetamol 325 mg capsule and evaluate some quality criteria of 325 mg paracetamol capsule and propose product quality criteria. The result has selected the filler excipient being Avicel: lactose with a ratio of 1:1, the binder excipient being PVP K30, thereby building a semi-granulated formula with ingredients being paracetamol 90 %, lactose 3 %, Avicel 3 %, PVP K30 4 %, ethanol 70 %. In addition, the study investigated the effects of filler-lubricant excipients and selected the appropriate excipient mixture of Avicel: magnesium stearate (1:1) to complete the capsule formulation including: semi-granulated paracetamol equivalent to 325 mg of paracetamol, Avicel: magnesium stearate (1:1) just enough for 1 tablet. After that, the batch size was increased to maximize the capacity of the capsule packing machine shows that the qualities still ensure. Then, a 10-step standard operating procedure for capsule and a number of quality criteria for the preparation was developed, including: appearance, determination of weight uniformity, determination of active content, the amount of drug release and dissolution. This is a resource to build lessons and improve the training program of Faculty of Pharmacy - Nguyen Tat Thanh University.

Keywords acetaminophen 325mg, capsule, paracetamol 325mg.

