

Xây dựng công thức bào chế viên nén nổi acyclovir 100 mg

Nguyễn Thị Hoài Thương*, Võ Thế Anh Tài, Nguyễn Minh Ngọc

¹Khoa Dược, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

*nththuong@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Acyclovir là thuốc kháng virus sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm trùng chủ yếu do virus *Herpes simplex* và *Varicella Zoster* gây ra. Tuy nhiên khi dùng theo đường uống thuốc có sinh khả dụng thấp (10 – 20) %, là do acyclovir có sinh khả dụng thấp. Do vậy, để hấp thu được tối ưu thì thuốc phải được giữ ở dạ dày. Nhằm cải thiện hiệu quả điều trị, tăng sinh khả dụng của thuốc, nghiên cứu này xây dựng công thức bào chế viên nén nổi acyclovir 100 mg. Nghiên cứu đã khảo sát sự ảnh hưởng của các tá dược kéo dài giải phóng (natri croscarmellose (NaCMC), carbopol, natri alginat, gồm xanthan) và các loại tá dược độn đến các chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm và viên nén. Kết quả thu được viên bào chế theo công thức CT12 với thành phần: acyclovir 100 mg và các tá dược NaCMC (50 mg), carbopol (50 mg), lactose (40 mg), Avicel PH 101 (40 mg), polyvinyl pirrolidon K30 (PVP K30) (20 mg), natri bicarbonat (100 mg) và magnesi stearat : talc 2 % (tỉ lệ 1:1) đã đạt các chỉ tiêu về độ đồng đều khối lượng, độ cứng, độ mài mòn, hàm lượng dược chất theo tiêu chuẩn ĐĐVN V, khả năng nổi trên 8 giờ và giải phóng kéo dài lên đến 8 giờ (94,90 %).

Nhận 07/11/2023
Được duyệt 05/12/2023
Công bố 29/12/2023

Từ khóa
viên nén nổi, acyclovir,
giải phóng kéo dài,
natri croscarmellose,
carbopol

© 2023 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Acyclovir (ACV) là thuốc kháng virus được sử dụng trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn chủ yếu do virus *Herpes simplex* và *Varicella Zoster* gây ra [1]. Thuốc đã được nghiên cứu và sản xuất từ rất lâu và hiện nay vẫn đang được sử dụng phổ biến bởi khả năng kháng virus mạnh và độc tính thấp [2]. Mặc dù ACV có đường sử dụng thuốc rất đa dạng, tuy nhiên đường uống vẫn là đường được ưa chuộng nhất hiện nay do chi phí thấp, tiện lợi, dễ sử dụng [3]. Tuy nhiên, nhược điểm của ACV là tính thấm kém nên hấp thu qua đường tiêu hóa chậm, không hoàn toàn, cửa sổ hấp thu hẹp, sinh khả dụng đường uống chỉ đạt (10 – 20) % [1, 4]. Bên cạnh đó, ACV có thời gian bán thải ngắn (2 – 3) giờ nên nếu dùng các thuốc dạng quy ước thì phải dùng nhiều lần trong ngày dẫn đến bệnh nhân khó tuân thủ điều trị [1]. Ngoài ra, ACV hấp thu chủ yếu ở phần cuối dạ dày, đầu

ruột non nên để vùng hấp thu được tối ưu thì việc lưu thuốc ở dạ dày trong thời gian dài là rất cần thiết vì quyết định hiệu quả trị liệu của thuốc [5]. Với mong muốn cải thiện hiệu quả điều trị, tăng sinh khả dụng của thuốc theo đường uống, đồng thời giảm số lần sử dụng thuốc giúp người bệnh dễ tuân thủ điều trị, Nghiên cứu “Xây dựng công thức bào chế viên nén nổi acyclovir 100 mg” đã được thực hiện. Viên nén nổi acyclovir 100 mg được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt sử dụng tá dược natri bicarbonat giúp viên sủi bọt và nổi trong dạ dày, đồng thời kết hợp các tá dược kéo dài giải phóng (natri croscarmellose (NaCMC), carbopol, natri alginat, gồm xanthan) giúp viên giải phóng dược chất kéo dài ở vùng hấp thu tối ưu là dạ dày và đầu ruột non. Mục tiêu của nghiên cứu bào chế ra viên nén acyclovir 100 mg có khả năng nổi và giải phóng dược chất trong dạ dày kéo dài lên đến 8 giờ.

2 Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và thiết bị

Nguyên liệu: acyclovir, gồm xanthan, natri croscarmellose (NaCMC), carbopol, natri alginat, lactose, Avicel PH 101 (Avicel), polyvinyl pirrolidon K30 (PVP K30), natri bicarbonat, talc, magnesi stearat; các nguyên liệu được nhập từ Trung Quốc và đạt TCCS của nhà sản xuất, Amidon (Pháp - 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.

Thiết bị: máy dập viên xoay tròn Pharmac mini press (Đức), máy thử độ cứng Pharmatest PTB311E (Đức), hệ thống thử hòa tan Pharmac PTWS 820D (Đức), máy thử độ mài mòn Guoming CS-2 (Trung Quốc), máy đo quang 2 chùm tia Shimadzu UV-1900I (Nhật), cân phân tích ẩm Ohaus MB45 (Mỹ), máy đo độ trơn chảy của hạt và bột Erweka GTL (Đức).

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Phương pháp bào chế viên nén

Viên nén nổi acyclovir 100 mg được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt [6]: cân lượng dược chất với tá dược trong công thức (trừ tá dược trơn) trộn đều theo nguyên tắc đồng lượng, tạo khối ẩm bằng ethanol 70 %. Xát hạt qua rây 1,5 mm. Sấy se 15 phút. Sửa hạt qua rây 1,5 mm, sấy hạt ở nhiệt độ (50 - 55) °C đến độ ẩm (2 - 3) %. Trộn tá dược trơn. Dập viên khối lượng 400 mg, đường kính 10 mm với lực gây vỡ viên (90 - 130) N.

2.2.2 Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng

2.2.2.1 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 phân tích ẩm Ohaus MB45 (Mỹ) theo Phụ lục 9.6 ĐBVN V [7].

* **Đo độ trơn chảy:** sử dụng máy đo độ trơn chảy của hạt và bột Erweka GTL (Đức) với đường kính lỗ phễu 10 mm. Tốc độ chảy được tính theo công thức:

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

Trong đó: v: tốc độ chảy (g/giây)

m: khối lượng cốm bán thành phẩm (g)

t: thời gian chảy (giây)

* **Xác định tỉ trọng biểu kiến:** Cân khoảng 30 g cốm bán thành phẩm, cho vào ống đong 100 mL khô, sạch. Gõ đến thể tích không đổi.

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

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

Trong đó: m: khối lượng của hạt hay bột (g).

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

d: tỉ trọng biểu kiến (g/mL).

2.2.2 Đánh giá chỉ tiêu chất lượng của viên nén

* **Xác định lực gây vỡ viên:** tiến hành trên máy đo lực gây vỡ viên Pharmatest PTB311E (Đức). Thử với 10 viên, lấy giá trị trung bình.

* **Đánh giá độ đồng đều khối lượng:** theo Phụ lục 11.3 – ĐBVN V [7].

* **Xác định độ mài mòn:** sử dụng máy thử độ mài mòn Guoming CS-2 (Trung Quốc)

Lấy 20 viên ngẫu nhiên, 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: độ mài mòn (%).

m_1 : khối lượng viên trước khi bị mài mòn (g).

m_2 : khối lượng viên sau khi bị mài mòn (g).

* **Thử nghiệm hòa tan:** Dựa trên hướng dẫn của Phụ lục 11.4 – ĐBVN V [7].

Khả năng giải phóng dược chất (GPDC) của viên ACV bào chế được tiến hành bằng hệ thống thử hòa tan Pharmac PTWS 820D (Đức) với các thông số:

- Thiết bị: cánh khuấy
- Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút
- Môi trường hòa tan: 900 mL HCl 0,1N
- Nhiệt độ môi trường hòa tan: $37 \pm 0,5$ °C
- Thời gian thử nghiệm: 8 giờ
- Lấy mẫu vào các thời điểm: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 giờ
- Lấy khoảng 12 mL dung dịch trong môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu, sau khi hút bỏ sung 12 mL môi trường mới vào dịch hòa tan trong cốc thử. Pha loãng dịch lọc 10 lần bằng dung dịch HCl 0,1N.
- Mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 100 mg ACV, cho vào bình định mức 100 mL, thêm HCl 0,1N đủ thể tích, lắc đều. Lọc, bỏ 20 mL dịch lọc đầu, hút chính xác 1 mL dung dịch vào bình định mức 100 mL, thêm dung dịch HCl 0,1N đến vạch, lắc đều.

Công thức tính:

$$\% \text{ dược chất hòa tan} = \frac{A_t \times C_s \times K_s \times 900 \times 100 \times m_{lt}}{A_s \times 100 \times m_{tt}}$$

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)
 K_s : độ pha loãng của mẫu chuẩn
 900: thể tích môi trường thử hòa tan (mL)
 M_{lt} : khối lượng viên theo lý thuyết (mg)
 m_{lt} : khối lượng viên thực tế (mg)
 100: Hàm lượng dược chất ghi nhãn (mg)

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel.

Kết quả là giá trị tính trên 3 lần thực nghiệm.

* *Đánh giá khả năng nổi in-vitro* [8]

Thời gian trễ nổi (FLT) và tổng thời gian nổi (TFL) của viên nén được quan sát bằng mắt thường trong thiết bị hòa tan kiểu 2 chứa 500mL HCl 0,1N với cánh khuấy quay ở tốc độ 50 vòng/ phút ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

* *Định lượng ACV trong viên nén*: dựa trên hướng dẫn của ĐĐVN V [7].

- *Mẫu thử*: cân khối lượng chính xác của 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g ACV cho vào bình định mức 100 mL, thêm dung dịch HCl 0,1N (TT) đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 mL dung dịch vào bình định mức 100 mL, thêm dung dịch HCl 0,1N (TT) đến vạch, lắc đều.

- *Mẫu chuẩn*: cân chính xác khoảng 0,1 g ACV, cho vào bình định mức 100 mL, thêm dung dịch HCl 0,1N đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1 mL dung dịch vào bình định mức 100 mL, thêm dung dịch HCl 0,1N đến vạch, lắc đều.

- *Mẫu trắng*: dung dịch HCl 0,1N (TT)

Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại, dùng cốc dày 1 cm. Hàm lượng ACV 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.

3 Kết quả và bàn luận

3.1 Khảo sát ảnh hưởng của tá dược kéo dài giải phóng
 Nghiên cứu đã khảo sát các loại tá dược kéo dài giải phóng phổ biến trong viên nén là: NaCMC, carbopol,

natri alginat, gôm xanthan và tá dược độn lactose để xây dựng công thức như Bảng 1.

Bảng 1 Thành phần công thức khảo sát sơ bộ (CT1 – CT4)

Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT4
ACV (mg)	100	100	100	100
PVP K30 (mg)	20	20	20	20
NaHCO ₃ (mg)	100	100	100	100
Lactose (mg)	80	80	80	80
NaCMC (mg)	100	-	-	-
Carbopol (mg)	-	100	-	-
Natri alginat (mg)	-	-	100	-
Gôm xanthan (mg)	-	-	-	100
MgS : Talc (1:1) (%)	2	2	2	2

Tiến hành bào chế cốm bán thành phẩm và kiểm tra một số chỉ tiêu chất lượng của cốm sau bào chế thu được kết quả: các mẫu cốm bán thành phẩm (BTP) đều có khả năng tạo hạt chắc và đều, khả năng trơn chảy tốt, cả 4 công thức đều đạt tiêu chuẩn hàm ẩm của cốm thuốc không quá 5 %, tỉ trọng biểu kiến của tất cả các công thức dao động trong khoảng (0,58 – 0,86) g/mL thì đều có thể đảm bảo dập viên khối lượng 400 mg với cối chày đường kính $\phi = 10$ mm.

Dập viên với khối lượng 400 mg, đường kính $\phi = 10$ mm, độ cứng (90 - 130) N và đánh giá chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế thu được kết quả như sau:

- *Cảm quan*: các viên có bề mặt nhẵn bóng, đạt độ đồng đều khối lượng (ĐĐKL) và độ cứng. Riêng CT3 bề mặt viên bị đốm màu xấu của natri alginat. Sự đốm màu của viên bào chế với tá dược natri alginat tương đồng với kết quả trong nghiên cứu năm 2013, “Nghiên cứu bào chế viên nén acyclovir nổi - kết dính niêm mạc đường tiêu hóa” [9].

- Các chỉ tiêu chất lượng khác của các mẫu viên được thể hiện qua Bảng 2.

Bảng 2 Chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế (CT1- CT4)

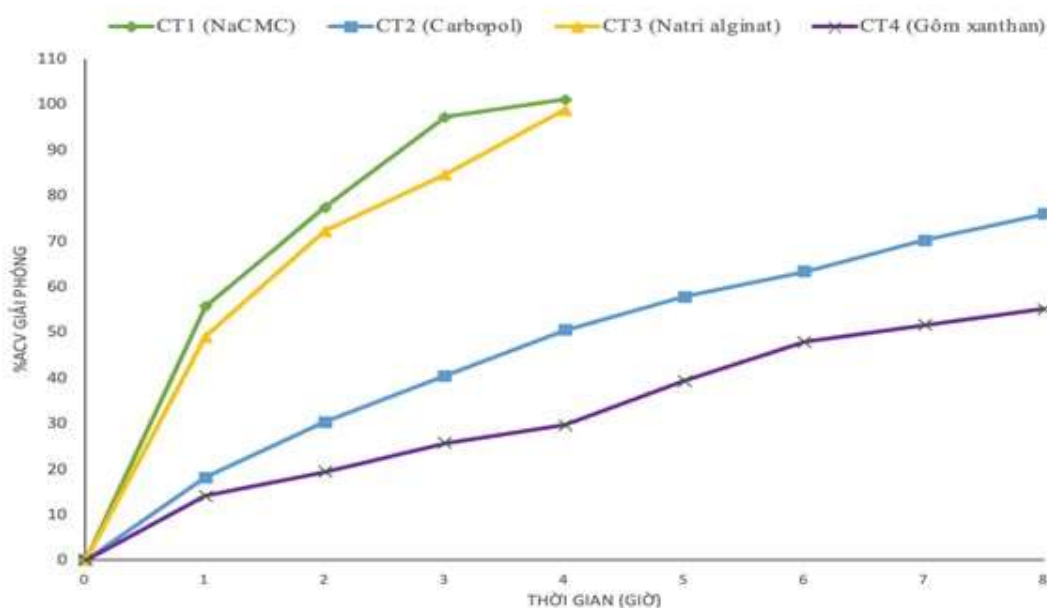
Mẫu viên	Độ cứng (N)	Độ ĐĐKL \pm 5 %	Độ mài mòn (%)	Khả năng nổi in-vitro		Định lượng (%)
				FLT (phút)	TFL (giờ)	
CT1	95 – 110	Đạt	0,27	8	> 8	101,67
CT2	91 – 115	Đạt	0,34	2	> 8	99,34
CT3	100 – 117	Đạt	0,25	12	> 8	99,68
CT4	110 – 122	Đạt	0,20	30	> 8	101,12

CT2 sử dụng tá dược carbopol có FLT ngắn nhất (2 phút), trong khi đó CT4 sử dụng tá dược gôm xanthan có FLT dài nhất (30 phút). Điều này có thể giải thích là do lượng gôm xanthan dùng bao bọc viên khá chặt nên tạo lớp gel đặc bao quanh viên khiến môi trường thẩm vào viên chậm dần đến cản trở hình thành khí CO₂ làm

viên nổi chậm. Các công thức đều có TFL > 8 giờ. Kết quả thời gian trễ nổi (FLT) của các mẫu viên CT1 - CT4 trong nghiên cứu này dao động trong khoảng 2 - 30 phút, tương tự với kết quả thu được nghiên cứu trước [10]. Tiến hành thử hòa tan 4 công thức trên. Kết quả được trình bày ở Bảng 3 và Hình 1.

Bảng 3 Phần trăm giải phóng ACV (CT1 – CT4)

Công thức	Phần trăm ACV giải phóng (%)							
	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	6 giờ	7 giờ	8 giờ
CT1	55,61	77,33	97,18	101,02				
CT2	18,11	30,34	40,41	50,45	57,79	63,32	70,11	75,90
CT3	49,01	72,16	84,63	98,77				
CT4	14,11	19,34	25,63	29,66	39,31	47,92	51,57	55,11



Hình 1 Đồ thị giải phóng dược chất theo thời gian (CT1 - CT4)

Kết quả thử hòa tan cho thấy, khi sử dụng tá dược carbopol (CT2) và gôm xanthan (CT4) giúp dược chất kiểm soát giải phóng tốt nhưng khá chậm so với mục tiêu nghiên cứu. Sau 8 giờ lượng dược chất giải phóng chỉ đạt 75,90 % (CT2) và 55,11 % (CT4). Còn đối với khi sử dụng tá dược NaCMC (CT1) và natri alginate (CT3) kiểm soát giải phóng chưa tốt, cụ thể là ở giờ thứ 3 đã có trên 80 % ACV giải phóng và sau 4 giờ được chất gần như giải phóng hoàn toàn.

Từ kết quả trên, tiếp tục xây dựng các công thức bào chế bằng cách phối hợp các tá dược kiểm soát giải phóng dược chất. Các công thức được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4 Thành phần công thức sau khi phối hợp tá dược kéo dài giải phóng (CT5 - CT8)

Thành phần	CT5	CT6	CT7	CT8
ACV (mg)	100	100	100	100
PVP K30 (mg)	20	20	20	20
NaHCO ₃ (mg)	100	100	100	100
Lactose (mg)	80	80	80	80
NaCMC (mg)	50	50	-	-
Carbopol (mg)	50	-	50	-
Natri alginate (mg)	-	-	50	50
Gôm xanthan (mg)	-	50	-	50
MgS:Talc (1:1) (%)	2	2	2	2

Tiến hành bào chế cốm bán thành phẩm và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm sau bào chế cho kết quả: các mẫu cốm bán thành phẩm (BTP) đều có khả năng tạo hạt tốt, hạt chắc và đều, khả năng trơn chảy, cả 4 công thức đều đạt tiêu chuẩn hàm ẩm của cốm thuốc không quá 5 %, tỉ trọng biểu kiến của tất cả các công thức dao động trong khoảng (0,68 - 0,91) g/mL thì đều có thể đảm bảo dập viên khối lượng 400 mg với cối chày đường kính $\phi = 10$ mm.

Dập viên khối lượng 400 mg, đường kính $\phi = 10$ mm, độ cứng (90 – 130) N và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế thu được kết quả như sau:

- Cảm quan: các viên có bề mặt nhẵn bóng, riêng CT7, CT8 mặt viên bị đốm màu xấu của natri alginat.
- Các chỉ tiêu chất lượng khác được đánh giá thể hiện qua Bảng 5.

Bảng 5 Chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế (CT5 – CT8)

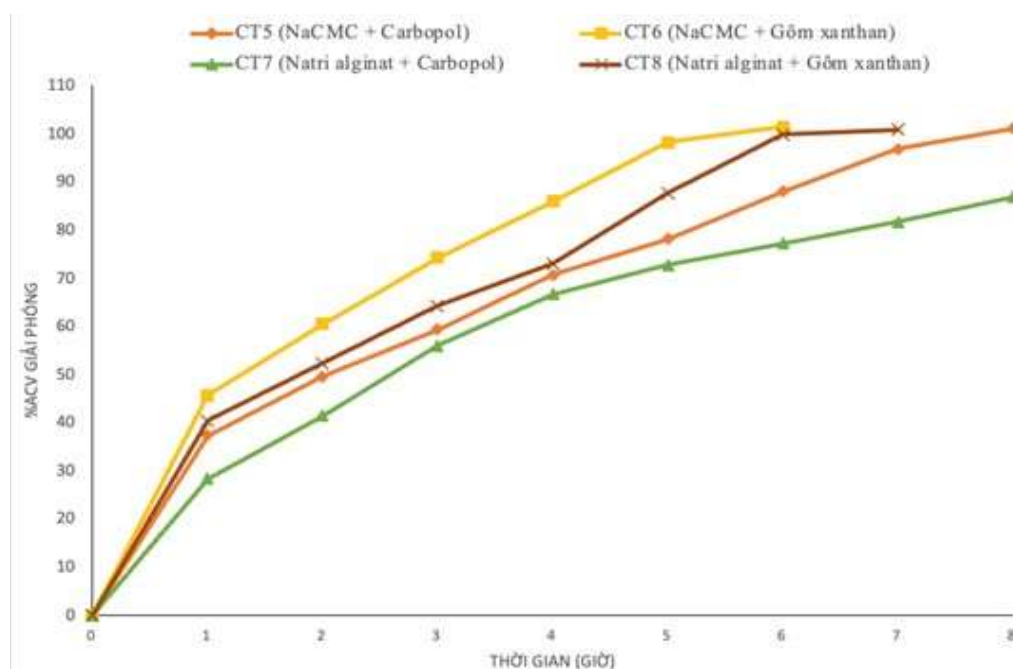
Mẫu viên	Độ cứng (N)	Độ ĐDKL $\pm 5\%$	Độ mài mòn (%)	Khả năng nổi <i>in-vitro</i>		Định lượng (%)
				FLT (phút)	TFL (giờ)	
CT5	110 – 125	Đạt	0,33	3	> 8	101,88
CT6	98 – 125	Đạt	0,29	20	> 8	102,20
CT7	96 – 118	Đạt	0,18	5	> 8	99,70
CT8	117 – 123	Đạt	0,43	23	> 8	101,15

Nhận xét: CT8 sử dụng tá dược natri alginat và gôm xanthan có FLT dài nhất (23 phút), CT5 với tá dược NaCMC và carbopol có FLT ngắn nhất (3 phút). Các công thức đều có TFL > 8 giờ.

Tiến hành thử hòa tan 4 công thức trên. Kết quả thử hòa tan được trình bày ở Bảng 6 và Hình 2.

Bảng 6 Phần trăm giải phóng ACV (CT5 – CT8)

Công thức	Phần trăm ACV giải phóng (%)							
	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	6 giờ	7 giờ	8 giờ
CT5	37,18	49,53	59,21	70,62	78,11	87,90	96,74	100,96
CT6	45,55	60,42	74,12	85,82	98,10	101,37		
CT7	28,29	41,33	55,98	66,56	72,61	77,14	81,57	86,82
CT8	40,36	52,19	64,24	76,95	87,64	97,73	100,81	



Hình 2 Đồ thị giải phóng dược chất theo thời gian (CT5 – CT8)

Nhận xét: Sau khi phối hợp các tá dược kéo dài giải phóng với tỉ lệ 1:1 nhận thấy khả năng GPDC của CT6 (NaCMC + gôm xanthan) và CT8 (natri alginat + gôm xanthan) tương đối nhanh, sau 6 - 7 giờ ACV giải phóng gần như hoàn toàn. Ngược lại, CT7 (natri alginat + carbopol) có khả năng GPDC chậm nhất, sau 8 giờ ít hơn 90 % được chất được giải phóng. Do đó, nghiên cứu này lựa chọn kết hợp của NaCMC và carbopol cho các bước tiếp theo. Kết quả giải phóng dược chất này nhanh hơn so với các công thức trong nghiên cứu của tác giả trước [11]. Sở dĩ như vậy là do nghiên cứu trước là viên nén acyclovir giải phóng kéo dài 12 giờ với hàm lượng dược chất là 200 mg [11], còn trong nghiên cứu

này định hướng viên giải phóng kéo dài 8 giờ với hàm lượng dược chất 100 mg.

Tuy nhiên, CT5 với sự kết hợp của NaCMC và carbopol được chất giải phóng hơi nhanh ở thời điểm đầu so với mục tiêu bào chế nên cần tiếp tục nghiên cứu cải thiện.

3.2 Khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược độn

Để đánh giá ảnh hưởng của các tá dược độn đến khả năng GPDC ngoài CT5 sử dụng lactose, nghiên cứu còn bào chế thêm các công thức từ CT9 - CT13 sử dụng tá dược độn amidon, avicel và phối hợp các loại tá dược độn với nhau theo tỉ lệ 1:1. Thành phần công thức khảo sát được trình bày ở Bảng 7.

Bảng 7 Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược độn (CT9 - T13)

Thành phần	CT5	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13
ACV (mg)	100	100	100	100	100	100
PVP K30 (mg)	20	20	20	20	20	20
NaHCO ₃ (mg)	100	100	100	100	100	100
Lactose (mg)	80	-	-	40	40	-
Amidon (mg)	-	80	-	40	-	40
Avicel (mg)	-	-	80	-	40	40
NaCMC (mg)	50	50	50	50	50	50
Carbopol (mg)	50	50	50	50	50	50
MgS : Talc (1:1) (%)	2	2	2	2	2	2

Tiến hành bào chế cốm bán thành phẩm và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm sau bào chế cho kết quả: cốm tạo thành từ tá dược amidon (CT9) khó tạo hạt, hạt tạo thành có độ trơn chảy kém (2,3 g/giây), các công thức còn lại tạo hạt tốt, khả năng trơn chảy tốt (4,6 - 6,8) g/giây, tỉ trọng biểu kiến các công thức dao động trong khoảng (0,55 - 0,78) g/mL thì đều có thể đảm bảo dập viên khối lượng 400 mg với cối chày đường kính $\phi = 10$ mm

Dập viên khối lượng 400 mg, đường kính $\phi = 10$ mm, độ cứng (90 – 130) N, đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế:

- Cảm quan: các viên tạo thành có bề mặt nhẵn bóng riêng CT9 trơn chảy kém nên khi dập viên bề mặt viên sần sùi, không bóng đẹp, không đạt ĐĐKL nên không đánh giá các chỉ tiêu còn lại của CT9.
- Các tiêu chuẩn chất lượng khác của các công thức còn lại được đánh giá thể hiện qua Bảng 8.

Bảng 8 Chỉ tiêu chất lượng của viên nén sau bào chế (CT10 - CT13)

Mẫu viên	Độ cứng (N)	Độ ĐĐKL \pm 5 %	Độ mài mòn (%)	Khả năng nổi <i>in-vitro</i>		Định lượng (%)
				FLT	TFL (giờ)	
CT5	110 – 125	Đạt	0,33	3 phút	> 8	101,88
CT10	95 – 110	Đạt	0,27	3ph40 giây	> 8	99,37
CT11	94 – 115	Đạt	0,36	1ph10giây	> 8	102,37
CT12	100 – 123	Đạt	0,22	50 giây	> 8	100,98
CT13	97 – 118	Đạt	0,45	1 phút	> 8	98,56

Nhận xét: FLT của CT12 với sự phối hợp giữa 2 tá dược độn lactose và avicel cho FLT ngắn nhất (50 giây),

CT10 sử dụng avicel làm tá dược độn có FLT dài nhất (3 phút 40 giây). Qua đây nhận thấy, khi sử dụng phối

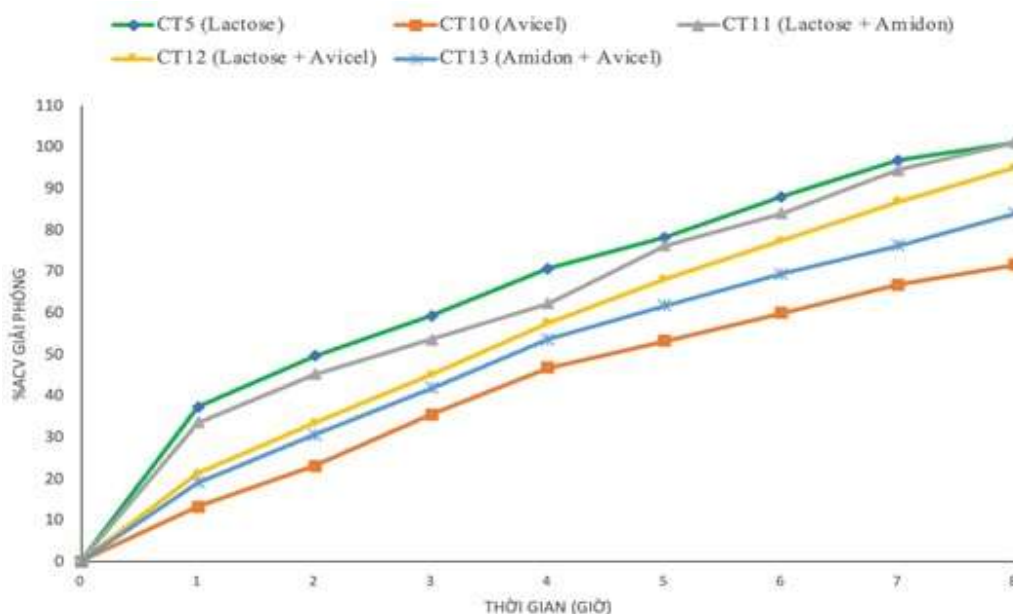
hợp 2 tá dược độn sẽ rút ngắn FLT đáng kể. Các công thức đều có TFL > 8 giờ. Dù không sử dụng tá dược acid citric trong công thức như nghiên cứu trước [11] nhưng thời gian trễ nổi của các mẫu viên bào chế trong

bảng kết quả trên cũng nhanh tương đương với kết quả của nghiên cứu [11].

Tiến hành thử hòa tan 4 công thức trên, kết quả được trình bày ở Bảng 9 và Hình 3.

Bảng 9 Phần trăm giải phóng ACV (CT10 - CT13)

Công thức	Phần trăm ACV giải phóng (%)							
	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	6 giờ	7 giờ	8 giờ
CT5	37,18	49,53	59,21	70,62	78,11	87,90	96,74	100,96
CT10	13,11	22,95	35,47	46,66	53,14	59,90	66,76	71,58
CT11	33,45	45,13	53,57	62,19	76,22	83,98	94,35	101,06
CT12	21,19	33,37	45,01	57,58	68,09	77,36	86,74	94,90
CT13	18,98	30,56	41,75	53,49	61,66	69,30	76,13	83,97



Hình 3 Đồ thị giải phóng dược chất theo thời gian (CT10 - CT13)

Nhận xét: khi phối hợp tá dược độn cho kết quả:

- CT11 sử dụng tá dược độn là amidon và lactose (1:1) có tốc độ GPDC nhanh nhất, đồng thời lượng dược chất giải phóng ở thời điểm đầu hơi nhanh so với mục tiêu nghiên cứu.

- CT13 dùng amidon và avicel (1:1) có tỉ lệ dược chất giải phóng sau 8 giờ chậm. Sở dĩ do đặc tính bị gel hóa đồng thời amidon và avicel cùng đặc tính trương nở nên làm quá trình GPDC bị chậm lại hơn so với khi phối hợp cùng lactose.

- Khi phối hợp 2 tá dược độn, thấy rằng CT12 phối hợp avicel và lactose (1:1) có tốc độ GPDC đạt yêu cầu nghiên cứu ở tất cả các thời điểm (sau 8 giờ có trên 90% dược chất được giải phóng). Đồng thời CT12 cho khả năng GPDC tương đối đều và ổn định, tránh hiện tượng

bùng liều, quá trình GPDC đều đặn nên hấp thu cũng từ từ và triệt để hơn.

Từ kết quả khảo sát trên, nghiên cứu đã xây dựng được công thức bào chế viên nén nổi ACV 100mg với thành phần 1 viên như sau:

ACV	100 mg
PVP K30	20 mg
Natri bicarbonat	100 mg
Lactose	40 mg
Avicel	40 mg
NaCMC	50 mg
Carbopol	50 mg
MgS: Talc (1:1)	2 %
Ethanol 70 %	vừa đủ

3.3 Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng viên nén nổi acyclovir 100 mg giải phóng kéo dài

Tiến hành bào chế 200 viên nén nổi ACV 100 mg theo công thức tối ưu ở Mục 3.2, đánh giá các chỉ tiêu của viên bào chế thu được kết quả như sau: viên đạt các chỉ tiêu về cảm quan, độ đồng đều khối lượng theo tiêu chuẩn ĐDVN V, độ cứng trung bình là 98,67N, độ mài mòn dưới 0,5 %, hàm lượng ACV trong viên nén cho kết quả trung bình là 99,18 %.

Căn cứ vào những kết quả trên, đề xuất một số tiêu chuẩn cho viên nén ACV 100 mg như trong Bảng 10.

Bảng 10 Tiêu chuẩn đề xuất cho viên nén nổi ACV 100 mg

Chỉ tiêu	Yêu cầu
Cảm quan	Màu trắng, bề mặt nhẵn, bóng
Lực gây vỡ viên	90 N - 130 N
Độ mài mòn	$\leq 3 \%$
Độ ĐĐKL	$\pm 5 \%$
Hàm lượng dược chất trong viên	95,0 % - 105,0 %
Đánh giá khả năng nổi <i>in-vitro</i>	- FLT dưới 5 phút - TFL trên 8 giờ
Giải phóng và hòa tan dược chất	- Sau 1 giờ: Dưới 30 % - Sau 3 giờ: 20 % - 60 % - Sau 5 giờ: 45 % - 85 % - Sau 8 giờ: Trên 90 %

4 Kết luận

Sau quá trình thực nghiệm, nghiên cứu đã thu được một số kết quả như sau: đã khảo sát được ảnh hưởng của 4 tá dược kéo dài giải phóng gồm: NaCMC, carbopol, natri alginat, gôm xanthan. Kết quả cho thấy: khi dùng các polyme kéo dài giải phóng theo dạng phối hợp, khả năng kiểm soát GPDC giảm dần: natri alginat + carbopol > NaCMC + carbopol > natri alginat + gôm xanthan > NaCMC + gôm xanthan. Từ đó, lựa chọn được tá dược kéo dài giải phóng phù hợp nhất là NaCMC và carbopol (1:1). Viên nén nổi acyclovir 100 mg bào chế theo công thức CT12 với các thành phần acyclovir 100 mg và các tá dược NaCMC (50 mg), carbopol (50 mg), lactose (40 mg), avicel PH 101 (40 mg), polyvinyl pirrolidon K30 (PVP K30) (20 mg), natri bicarbonat (100 mg) và tá dược trơn magnesi stearat : talc 2 % (tỉ lệ 1:1) đã đạt các chỉ tiêu về độ cứng, độ mài mòn, độ đồng đều khối lượng, hàm lượng dược chất theo tiêu chuẩn ĐDVN V [7], khả năng nổi trên 8 giờ và giải phóng kéo dài lên đến 8 giờ (94,90 %).

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ - Trường Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, mã đề tài 2023.01.66/HĐ-KHCN.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế. (2018). *Dược thư quốc gia*, Nhà xuất bản Y học, tr. 114 - 115.
2. Kumar, S., Pandey, M., & Saraf, S. A. (2009). Novel sustained release gastroretentive floating matrix tablets of acyclovir: formulation and in vitro evaluation. *Journal of Pharmacy Research*, 2, 717-722.
3. Gudigennavar, A. S. et al. (2020). "Formulation and evaluation of floating tablets of acyclovir using natural polymers", *World Journal of Pharmaceutical Research*, Vol 9 (15), pp. 845 - 858.
4. Dias, R.J. et al. (2010). "In-vitro absorption studies of mucoadhesive tablets of acyclovir", *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, Vol 44 (2), pp. 183 – 188.
5. Bộ môn bào chế - Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. (2011). *Bào chế và sinh dược học - Tập 2*, Nhà xuất bản Y học, tr. 175 - 181.
6. Bộ môn bào chế - Trường Đại học Dược Hà Nội. (2021). *Bào chế và sinh dược học - Tập 2*, Nhà xuất bản Y học, tr. 181-183.
7. Bộ Y tế. (2017). *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, tr. 14-17, PL 9.6, 11.3, 11.4.
8. Bahri-Najafi, R. et al. (2017). "Preparation and in vitro - in vivo evaluation of acyclovir floating tablets". *Research in Pharmaceutical Sciences*, Vol 12 (2), pp. 128 – 136.

9. Nguyễn Hồng Trang và cộng sự (2013), “Nghiên cứu bào chế viên nén acyclovir nổi - kết dính niêm mạc đường tiêu hóa”, *Tạp chí Dược học*, (499), tr. 11 – 16.
10. Sadhana Shahi, Nityanand Zadbuke et al. (2013), Formulation and *In-Vitro* Characterization of Acyclovir Floating Matrix Tablets: A Factorial Design Study, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 3 (05), pp. 065-074.
11. Bahri-Najafi, R. et al. (2017), “Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation of acyclovir floating tablets”. *Research in Pharmaceutical Sciences*, Vol 12 (2), pp. 128 – 136.

Research on developing a formula for preparing floating tablet of acyclovir 100 mg

Nguyen Thi Hoai Thuong*, Vo The Anh Tai, Nguyen Minh Ngoc

¹ Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University

*nththuong@ntt.edu.vn

Abstract Acyclovir is an antiviral drug used in the treatment of infections mainly caused by Herpes simplex and Varicella Zoster viruses. However, when taken orally, the drug has low bioavailability (10 - 20)%. The reason acyclovir has low bioavailability is because the drug is mainly absorbed at the end of the stomach and the beginning of the small intestine, so for optimal absorption, the drug must be kept in the stomach. In order to improve treatment effectiveness and increase bioavailability of the drug, the research team has developed a formula for preparing acyclovir 100 mg floating tablets. The study investigated the influence of extended-release excipients (sodium croscarmellose (NaCMC), carbopol, sodium alginate, xanthan gum) and filler excipients on the quality parameters of semi-finished granules and tablets. compressed. The results were tablets prepared according to formula CT12 with ingredients: acyclovir 100 mg and excipients NaCMC (50 mg), carbopol (50 mg), lactose (40 mg), Avicel PH 101 (40 mg), polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30) (20 mg), sodium bicarbonate (100 mg) and magnesium stearate: talc 2% (ratio 1:1) have met the criteria of mass uniformity, hardness, abrasion, and durability. Drug content according to ĐĐVN V standards, ability to float for over 8 hours and sustained release up to 8 hours (94.90 %).

Keywords embossed tablets, acyclovir, sustained release, croscarmellose sodium, carbopol.