

Nghiên cứu bào chế viên nén paracetamol 325 mg nhằm xây dựng bài giảng “Thực hành sản xuất thuốc 2” cho sinh viên ngành Dược

Nguyễn Thị Hoài Thương*, Nguyễn Hương Thu

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành

*nththuong@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Trong đào tạo sinh viên ngành Dược, bào chế thuốc là một trong những môn học trọng điểm cả về lí thuyết và thực hành. Nghiên cứu này được tiến hành với mục đích xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén paracetamol ở quy mô phòng thí nghiệm với trang thiết bị sẵn có của Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành nhằm xây dựng bài giảng “Thực hành sản xuất thuốc 2”. Công thức tối ưu gồm 325 mg paracetamol, 27,5 mg amidon, 27,5 mg lactose, 14 mg PVP K30, talc và magnesi stearat (11) với tỉ lệ 1,5 % dùng để bôi trơn. Các hạt có đặc tính chảy tốt và khả năng nén đạt yêu cầu dẫn đến viên nén có độ đồng nhất ít thay đổi hơn. Viên nén được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt dùng ethanol làm chất lỏng tạo hạt và tạo viên bằng máy dập viên xoay tròn 8 chày. Viên nén paracetamol 325 mg thành phẩm đạt các chỉ tiêu chất lượng theo Chuyên luận Viên nén paracetamol - Dược điển Việt Nam IV, đồng đều về khối lượng, độ dày, đường kính và lực nén; có khả năng giải phóng và hòa tan được chất tốt (trên 95 % paracetamol hòa tan sau 45 phút).

Nhận 01.12.2020

Được duyệt 25.03.2021

Công bố 09.04.2021

Từ khóa

đào tạo, bào chế, viên nén, paracetamol, công thức bào chế, quy trình bào chế

© 2021 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

“Bào chế viên nén” là môn học trong chương trình đào tạo Dược sĩ của các trường đại học ngành Dược. Dược trang bị máy dập viên xoay tròn 8 chày, hệ thống máy thử hòa tan, máy đo lực gãy vỡ viên, máy đo độ mài mòn, độ bền của viên nén, nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén. Paracetamol (còn gọi là acetaminophen hoặc APAP - một hoạt chất có tác dụng giảm đau, hạ sốt [1], được nghiên cứu và sản xuất lần đầu tiên vào năm 1877 [2]. Paracetamol là dược chất an toàn ở liều khuyến cáo [3], có tác dụng hạ sốt ở trẻ em [3, 4], dùng được cho phụ nữ mang thai và đang cho con bú [1]. Hoạt chất này nằm trong danh sách các loại thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới, trong đó liệt kê các loại thuốc an toàn và hiệu quả nhất cần thiết trong hệ thống y tế [5, 6]. Năm 2019, paracetamol là loại thuốc được kê đơn nhiều thứ 17 tại Mỹ, với hơn 29

triệu đơn thuốc [7]. Hiện nay, ở Việt Nam có trên 200 chế phẩm lưu hành trên thị trường có chứa paracetamol với dạng bào chế đa dạng viên nén, viên nang, siro, thuốc bột, thuốc đạn... Paracetamol là hoạt chất đã được nghiên cứu và sản xuất từ lâu và đến nay vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu. Đặc biệt, trong công tác giảng dạy, đào tạo sinh viên ngành Dược, hoạt chất này vẫn đang được sử dụng rất nhiều trong các bài giảng, cả lí thuyết và thực hành. Nghiên cứu này được tiến hành với mục đích xây dựng được một số công thức và quy trình bào chế viên nén paracetamol có thể tiến hành bào chế trên quy mô phòng thí nghiệm phù hợp với các trang thiết bị và máy móc bộ môn hiện có, đánh giá được chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm và viên thành phẩm theo tiêu chuẩn Dược điển bằng các máy móc sẵn có ở Bộ môn Bào chế - Công nghiệp Dược, từ đó đưa vào bài giảng thực hành cho sinh viên Dược.



2 Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và phương tiện

Nguyên liệu paracetamol (Trung Quốc - TCCS); amidon (Pháp – TCCS), lactose (Trung Quốc – TCCS), gelatin (Trung Quốc - TCCS), PVP K30 (Trung Quốc - TCCS), talc (Trung Quốc - TCCS), magnesi stearat (Trung Quốc - TCCS), ethanol (Trung Quốc - 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 paracetamol 325 mg được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt. Cân lượng dược chất, tá dược trong công thức (trừ tá dược tron), trộn đều theo nguyên tắc đồng lượng. Thêm tá dược dính lỏng/ethanol, tạo khối ẩm. Xát hạt qua rây 2 mm. Sấy se 15 phút ở nhiệt độ 50 °C - 55 °C. Sừa hạt qua rây 1,5 mm, tiếp tục sấy hạt ở nhiệt độ (50 – 55) °C đến độ ẩm (2– 3) %. Trộn tá dược tron. Dập viên khối lượng 400 mg, đường kính 10 mm với lực gây vỡ viên 50 N – 80 N.

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 ĐĐVN IV [9].

+ *Đo tốc độ tron 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 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

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

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 PHARMATEST.

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 (m₁), 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 (m₂).

Kết quả được tính như sau

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

Trong đó X là độ mài mòn (%), m₁ là khối lượng viên trước khi bị mài mòn (g), m₂ là khối lượng viên sau khi bị mài mòn (g).

+ *Đánh giá độ đồng đều khối lượng* theo Phụ lục 11.3 - ĐĐVN IV [8]

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 paracetamol trong viên nén* (theo ĐĐVN IV [8])

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 khoảng 150 mg paracetamol cho vào bình định mức 200 mL. Thêm 50 mL dung dịch NaOH 0,1 M (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 150 mg paracetamol, cho vào bình định mức 200 mL, thêm 50 mL dung dịch NaOH 0,1 M (TT), 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 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 - ĐDVN IV [8]

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

- + Thiết bị kiểu cánh khuấy
- + Tốc độ quay 50 vòng/phút.
- + Môi trường 900 mL nước cất.
- + Nhiệt độ $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- + Thời gian thử 45 phút
- + Đo quang ở bước sóng 257 nm.

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

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

Thành phần	CT1	CT2	CT3
Paracetamol (mg)	325	325	325
Amidon (mg)	55	55	55
Hồ tinh bột 10 %	14 (mg) amidon	–	–
Dịch thể gelatin 10 %	–	14 (mg) gelatin	–
PVP K30 (mg)/ ethanol 70 %	–	–	14
Mg stearat - Talc (11) %	1,5	1,5	1,5

Viên được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt, mỗi mẻ 250 viên.

Nhận xét

+ Cả 3 tá dược dính đều có khả năng kết dính và tạo hạt. Tuy nhiên với 2 tá dược dính hồ tinh bột 10 % và dịch thể gelatin 10 %, hạt tạo ra không chắc, tỉ trọng thấp, dập viên không bóng đẹp, khối lượng viên dao động, khó đảm bảo độ đồng đều.

+ Với tá dược dính PVP K30, khả năng tạo hạt tốt, hạt chắc và đều, dập viên bóng đẹp, đồng đều khối lượng.

Kết luận lựa chọn PVP K30 làm tá dược dính cho công thức bào chế viên nén paracetamol 325 mg.

3.2 Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

Để khảo sát tiến hành bào chế thêm 2 công thức (CT4 và CT5) với thành phần trong Bảng 2.

Nhận xét

+ So với CT3, cả 2 mẫu viên được bào chế theo công thức CT4 và CT5 đều có khả năng tạo hạt tốt, hạt chắc và đều, dập viên bóng đẹp, đồng đều khối lượng.

* *Hiệu suất của quá trình bào chế viên nén* được tính theo công thức

$$H \% = \frac{m_t}{m_o} \times 100$$

Trong đó

H hiệu suất bào chế viên nén (%),

m_t khối lượng viên nén thu được (g),

m_o khối lượng nguyên liệu rắn đầu vào (g)

3 Kết quả và bàn luận

3.1. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược dính

Nhóm tác giả tiến hành khảo sát 3 tá dược dính phổ biến trong bào chế viên nén là dịch thể gelatin, hồ tinh bột và PVP (polyvinyl pyrrolidon) K30 để xây dựng công thức viên nén có khối lượng 400 mg với thành phần như trong Bảng 1.

Bảng 2 Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

Thành phần	CT	CT4	CT5
Paracetamol (mg)	325	325	325
Amidon (mg)	55	–	27,5
Lactose (mg)	–	55	27,5
PVP K30 (mg)/ ethanol 70 %	14	14	14
Mg stearat - Talc (11) %	1,5	1,5	1,5

Viên được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt, mỗi mẻ 250 viên; đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm cho kết quả ở Bảng 3.

Bảng 3 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)
CT3	2,02	0,43	4,53
CT4	1,56	0,45	4,49
CT5	1,51	0,44	5,39

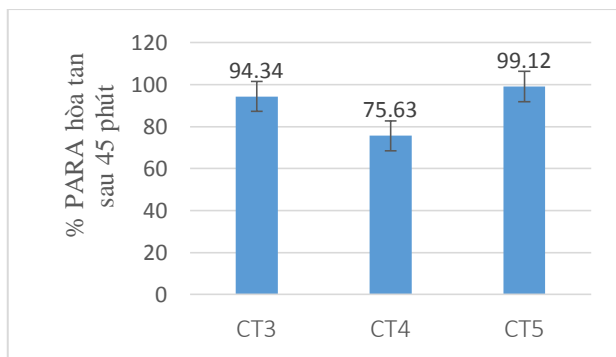
+ Tỉ trọng biểu kiến cốm bán thành phẩm của 3 công thức CT3, CT4 và CT5 đều nằm trong khoảng 0,43 g/mL đến 0,45 g/mL và tốc độ chảy nằm trong khoảng 4,53 g/s đến 5,39 g/s. Với tỉ trọng này có thể

dập viên paracetamol 325 mg với khối lượng viên 400 mg, sử dụng cối chày đường kính 10 mm. Dập viên với máy dập viên xoay tròn 8 chày PHARMA, lực nén (50 – 80) N. Tiến hành đánh giá

một số chỉ tiêu chất lượng viên sau bào chế cho kết quả ở Bảng 4 và Hình 1. Các thử nghiệm được tiến hành 3 lần, lấy kết quả trung bình.

Bảng 4 Một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén paracetamol 325 mg với các tá dược độ khác nhau

Công thức	Lực nén (N)	Độ mài mòn (%)	Độ ĐDKL (± 5 %)	Độ hòa tan sau 45 phút (%)
CT3	57 - 68	0,33	Đạt	94,34
CT4	55 - 70	0,20	Đạt	75,63
CT5	58 - 75	0,27	Đạt	99,12



Hình 1 Đồ thị biểu diễn lượng paracetamol hòa tan sau 45 phút của công thức CT3, CT4, CT5

Nhận xét

Kết quả từ Bảng 4 và Hình 1 cho thấy

Cả 3 mẫu viên nén bào chế theo công thức CT3, CT4, CT5 đều đạt được các chỉ tiêu chất lượng cơ bản của viên nén theo tiêu chuẩn Dược điển lực nén khoảng (50 – 80) N, độ mài mòn dưới 3 %, độ đồng đều khối lượng trong khoảng 7,5 %, độ hòa tan đạt trên 75 % sau 45 phút. Trong 3 công thức bào chế thì CT4 với tá dược độ lactose có khả năng giải phóng và hòa tan dược chất đạt 75,63 %, thấp hơn đáng kể so với 2 công thức còn lại CT3 (94,34 %) và CT5 (99,12 %). Công thức 5 với sự kết hợp 2 tá dược độ amidon và lactose với tỉ lệ 11 cho khả năng giải phóng và hòa tan dược chất tốt nhất. Do đó, nghiên cứu sẽ lựa chọn CT5 cho các thử nghiệm tiếp theo.

3.3 Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ ethanol trong quá trình tạo hạt

PVP là tá dược dính tan được cả trong nước và trong ethanol. Tuy nhiên nồng độ ethanol vẫn có ảnh hưởng đến khả năng trương nở và kết dính của PVP. Chính vì vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nồng độ ethanol đến khả năng tạo hạt và các chỉ tiêu chất lượng của cốm bán thành phẩm.

Để đánh giá ảnh hưởng của nồng độ ethanol, tiến hành bào chế thêm 2 công thức CT6 và CT7 có thành phần giống CT5, nhưng được xát hạt lần lượt bằng ethanol 50 % (CT6) và 90 % (CT7).

Nhận xét

- CT7 xát hạt với ethanol 90 % do nồng độ ethanol cao nên bay hơi nhanh, dẫn đến hạt tạo thành xốp, không rắn chắc, tỉ lệ bột mịn cao. Do đó quá trình dập viên không đảm bảo được đồng đều khối lượng và lực nén của viên.

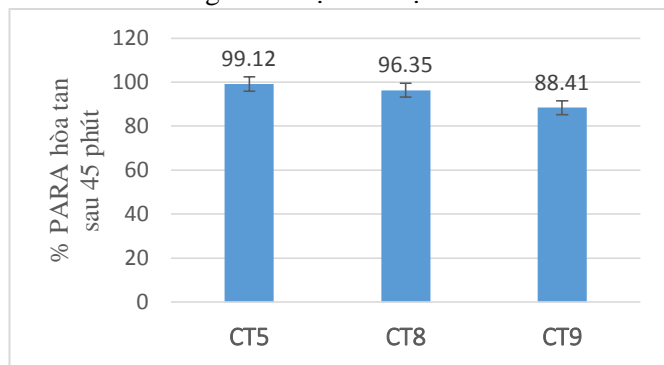
- CT5 và CT6 xát hạt với ethanol 70 % và 50 % hạt tạo ra rắn chắc, tỉ trọng nằm trong khoảng yêu cầu (0,43 – 0,51), tỉ lệ bột mịn thấp. Cốm bán thành phẩm được tạo ra từ 2 công thức này đều đạt yêu cầu về độ ẩm, tỉ trọng biểu kiến và tốc độ chảy. Tuy nhiên với CT5 (tạo hạt bằng ethanol 70 %) thời gian tạo khối ẩm và thời gian sấy ngắn hơn so với CT6 (tạo hạt bằng ethanol 50 %). Điều này có thể giải thích như sau ethanol 50 % có tỉ lệ nước cao hơn nên khi tạo khối ẩm sẽ làm tăng khả năng trương nở và khả năng dính của PVP, do đó có thể khối bột bị ẩm cục bộ, khó phân tán hơn so với ethanol 70 %, dẫn đến thời gian tạo hạt sẽ kéo dài hơn. Khi sấy, vì lượng nước trong CT6 nhiều hơn nên thời gian sấy để đạt độ ẩm yêu cầu của CT6 (45 phút) sẽ dài hơn CT5 (25 phút).

Kết luận lựa chọn ethanol 70 % để bào chế cốm bán thành phẩm theo phương pháp xát hạt ướt.

3.4 Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ tá dược tron

Tá dược tron trong công thức viên nén paracetamol là talc và magnesi stearat là các tá dược sơ nước, làm viên khó thấm nước do đó có xu hướng kéo dài thời gian rã của viên. Vì vậy, tác giả tiến hành khảo sát ảnh hưởng của 3 tỉ lệ tá dược tron đến khả năng giải phóng và hòa tan dược chất. Để tiến hành khảo sát

này, bào chế ba mẫu viên nén sử dụng tá dược trơn gồm talc và magnesi stearat (11) với tỉ lệ lần lượt là 1,5 % (CT5), 3 % (CT8) và 4,5 % (CT9). Kết quả thử hòa tan của 3 công thức được thể hiện ở Hình 2.



Hình 2 Đồ thị biểu diễn lượng paracetamol hòa tan sau 45 phút của các công thức CT5, CT8, CT9

Nhận xét nhìn vào đồ thị ta thấy, khi tăng tỉ lệ tá dược trơn từ 1,5 % lên 3 %, khả năng giải phóng dược chất không bị ảnh hưởng nhiều. Chỉ khi tỉ lệ tá dược trơn là 4,5 % thì khả năng giải phóng paracetamol mới giảm đáng kể (từ 99,12 % ở CT5 giảm xuống 88,41 % ở CT9). Mặt khác, ở tỉ lệ tá dược trơn là 1,5 %, viên dập rất tốt, bề mặt bóng đẹp, đồng đều khối lượng và đạt yêu cầu về các chỉ tiêu của viên nén. Do đó, tỉ lệ tá dược trơn được chọn là 1,5 %.

Bảng 5 Một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén paracetamol 325mg dập viên ở các tốc độ quay khác nhau

CT	Tốc độ quay (vòng/phút)	Lực nén (N)	Độ mài mòn (%)	Độ ĐDKL (± 5 %)	Độ hòa tan sau 45 phút (%)
TĐ 1	4	55 - 72	0,25	Đạt	98,83
TĐ 2	8	58 - 75	0,22	Đạt	99,46
TĐ 3	12	45 - 83	0,34	Không đạt	98,20

Nhận xét

Khi tăng tốc độ dập viên từ 4 vòng/phút lên 8 vòng/phút thì hầu hết các chỉ tiêu chất lượng của viên thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên khi tăng lên 12 vòng/phút thì lực nén của viên dao động trong khoảng rộng hơn (45 – 83) N so với viên được dập ở 2 tốc độ còn lại. Đặc biệt, với tốc độ dập viên 12 vòng/phút thì độ đồng đều khối lượng viên bào chế không đạt yêu cầu theo chuyên luận Thuốc viên nén (Phụ lục 1.20 – ĐVN IV). Điều này có thể giải thích như sau khi máy quay với tốc độ cao sẽ kèm theo rung lắc, dẫn đến lượng cốm được phân phối vào các cối đang xoay

3.5 Xây dựng công thức bào chế

Từ kết quả khảo sát trên, nhóm nghiên cứu đã xây dựng được công thức cơ bản của viên nén paracetamol 325 mg với thành phần như sau

Paracetamol	325 mg
Amidon	27,5 mg
Lactose	27,5 mg
PVP K30	14 mg
Talc MgS (11)	1,5 %
Ethanol 70 %	vừa đủ

3.6 Khảo sát ảnh hưởng các thông số của máy dập viên xoay tròn 8 chày đến chất lượng viên nén bào chế Bào chế 200 g cốm bán thành phẩm theo thành phần công thức (Mục 3.5), với các chỉ tiêu chất lượng độ ẩm 1,82 %, tỉ trọng biểu kiến 0,44 g/mL, tốc độ tron chày 5,11 g/giây.

Tiến hành dập viên với máy dập viên xoay tròn để khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố sau

- Tốc độ quay của máy dập viên
- Lực nén của viên

3.6.1 Ảnh hưởng của tốc độ quay của máy dập viên

Tiến hành dập viên ở 3 tốc độ vòng khác nhau

- TĐ 1 4 vòng/phút (tương đương 32 viên/phút)
- TĐ 2 8 vòng/phút (tương đương 64 viên/phút)
- TĐ 3 12 vòng/phút (tương đương 96 viên/phút)

Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên sau bào chế cho kết quả ở Bảng 5.

tròn sẽ không đều, do đó viên sẽ không đảm bảo được độ đồng đều khối lượng.

Kết luận

Lựa chọn tốc độ dập viên 8 vòng/phút (tương đương 64 viên/phút) sẽ cho hiệu suất dập viên tốt nhất, viên đạt các chỉ tiêu chất lượng yêu cầu. Với tốc độ dập viên này thì một mẻ cốm bán thành phẩm 200 g (tương đương 500 viên) sẽ dập xong trong thời gian khoảng 10 phút – 15 phút (tính cả thời gian hiệu chỉnh máy).

3.6.2 Ảnh hưởng của lực nén viên

Trên máy dập viên xoay tròn 8 chày PHARMA, lực nén của viên nén được điều chỉnh thông qua chỉ số độ

dày của viên (là khoảng cách tối thiểu của 2 chày trong quá trình di chuyển để nén viên)

Tiến hành dập viên với cối bán thành phẩm bào chế theo thành phần công thức (Mục 3.2.5) ở 3 khoảng lực nén khác nhau (kiểm tra lại bằng máy đo lực gây vỡ viên).

Mẫu viên ĐC 1 lực nén khoảng (30 – 50) N

Mẫu viên ĐC 2 lực nén khoảng (50 – 80) N

Mẫu viên ĐC 3 lực nén khoảng (80 – 110) N

Kết quả cho thấy

+ Với mẫu viên ĐC 1, viên dập ra không đảm bảo lực nén và độ mài mòn, viên dễ bị nứt cạnh, bong mặt, có thể vỡ khi rơi từ độ cao khoảng 1m

+ Với mẫu viên ĐC 3, trong quá trình dập viên thường xuyên bị kẹt máy do lực dập tương đối lớn so với khối lượng viên bào chế là 400 mg sử dụng cối chày đường kính 10 mm.

Kết luận

Khi dập viên paracetamol 325 mg (khối lượng viên 400 mg) sử dụng cối chày \approx 10 mm, lực nén thích hợp cho viên là (50 – 80) N.

3.6.3 Đánh giá lại các thông số máy đã khảo sát

Sau khi khảo sát và lựa chọn tốc độ vòng quay và lực nén của viên. Để khẳng định lại sự phù hợp của các thông số máy, nhóm nghiên cứu đã nâng quy mô lên 1.000 viên/mẻ (400 g cối bán thành phẩm mỗi mẻ). Tiến hành bào chế 3 mẻ. Cối bán thành phẩm được dập viên với máy dập viên xoay tròn 8 chày PHARMA, tốc độ quay 8 vòng/phút, lực nén (50 – 80) N. Thời gian dập viên cho mỗi mẻ khoảng (20 – 25) phút (bao gồm cả thời gian hiệu chỉnh máy). Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén bào chế cho kết quả ở Bảng 6.

Bảng 6 Một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén paracetamol 325 mg (mẻ 1.000 viên)

CT	Hiệu suất bào chế (%)	Lực nén (N)	Độ mài mòn (%)	Độ ĐDKL ($\pm 5\%$)	Độ hòa tan sau 45 phút (%)
Mẻ 1	88,3	51 - 73	0,28	Đạt	96,43
Mẻ 2	86,9	58 - 75	0,32	Đạt	98,84
Mẻ 3	89,1	49 - 68	0,21	Đạt	101,20

Nhận xét

Cả 3 mẻ viên nén bào chế có chất lượng đồng đều, hiệu suất bào chế tương đối cao (86 – 89) %, đạt yêu cầu về lực nén, độ mài mòn, độ đồng đều khối lượng và khả năng giải phóng và hòa tan hoạt chất tốt (> 96 %). Điều này chứng tỏ các thông số máy lựa chọn (tốc

độ vòng quay và lực nén viên) là phù hợp với quy mô bào chế ở phòng thực hành.

3.7 Đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng

Căn cứ vào những kết quả đánh giá chất lượng viên nén được trình bày ở trên, chúng tôi xin đề xuất một số tiêu chuẩn cho viên nén paracetamol 325 mg như sau

Bảng 7 Tiêu chuẩn đề xuất cho viên nén paracetamol 325 mg

Chỉ tiêu	Yêu cầu
Cảm quan	Màu trắng, bề mặt nhẵn, bóng
Lực gây vỡ viên (N)	50 - 80
Độ mài mòn (%)	≤ 1
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

Nghiên cứu đã xây dựng công thức bào chế viên nén Paracetamol 325 mg với tá dược dính là PVP K30, tá dược độn sử dụng amidon và lactose với tỉ lệ 11, nồng độ ethanol 70 % và tá dược trơn talc và magnesi stearat tỉ lệ 11. Viên được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt

và dập bằng máy dập viên xoay tròn 8 chày ở tốc độ quay tối ưu là 8 vòng/phút, viên nén paracetamol 325 mg đã đạt một số chỉ tiêu cơ bản như sau lực nén của viên nằm trong khoảng (50 – 80) N, độ mài mòn dưới 1 %, đạt yêu cầu về đồng đều khối lượng và hàm lượng dược chất theo chuyên luận viên nén Paracetamol của ĐĐVN



IV, khả năng giải phóng và hòa tan dược chất tốt (trên 95 % lượng dược chất giải phóng và hòa tan sau 45 phút). Với kết quả này hoàn toàn có thể đưa công thức và quy

trình bào chế viên nén paracetamol 325 mg vào chương trình học "Thực hành sản xuất thuốc 2", phục vụ công tác đào tạo dược sĩ trong các môn thực hành.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ - Đại học Nguyễn Tất Thành, đề tài mã số 2020.01.086 /HĐ-NCKH.

Tài liệu tham khảo

1. "Acetaminophen", *The American Society of Health - System Pharmacists*, Archived from the original on 5 June 2016.
2. Mangus BC, Miller MG, *Pharmacology application in athletic training*, Philadelphia, Pennsylvania F.A. Davis. (2005), p. 39.
3. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K, "Evidence on the use of paracetamol in febrile children", *Bulletin of the World Health Organization*, (2003), 81 (5) pp. 367–72.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A, "Paracetamol for treating fever in children", *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2) CD003676, (2002).
5. Aghababian RV, *Essentials of emergency medicine*, Jones & Bartlett Publishers, (22 October 2010), p. 814, Archived from the original on 17 August 2016.
6. "Acetaminophen prices, coupons and patient assistance programs", Archived from the original on 16 February 2016.
7. "The Top 300 of 2019", *ClinCalc*, Retrieved 26 February 2019.
8. Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học (2009), tr 466 – 467, Pl 1.20; 9.6; 11.3 và 11.4.

Research on preparation of 325 mg paracetamol tablets to develop the lecture “Pharmaceutical manufacturing 2 practice” for Pharmacy students

Nguyen Thi Hoai Thuong*, Nguyen Huong Thu
Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University
* nththuong@ntt.edu.vn

Abstract In training Pharmacy students, preparation is one of the key subjects in both theory and practice. The purpose of this study was to formulate and evaluate paracetamol tablets 325 mg at the laboratory scale with available equipment of the Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University in order to improve the lecture “Pharmaceutical manufacturing 2nd practice”. The optimal formulation containing 325 mg of paracetamol, 27.5 mg of amidone, 27.5 mg of lactose, 14 mg of PVP K30, talc and magnesium stearate (11) with a ratio of 1.5% were used for lubricating. Tablets are prepared by wet granulation method using ethanol as the granulating liquid and pelletizing by a rotary tablet press with 8 punches. The granules had good flow properties and satisfactory compressibility resulting in tablets with less variation in uniformity. The finished product paracetamol 325 mg tablets achieve quality targets according to the Treatise on Paracetamol Tablets - Vietnam Pharmacopoeia IV, uniform in mass, thickness, diameter and hardness; has good drug release and dissolution ability (over 95% paracetamol dissolves after 45 minutes).

Keywords Training, pharmaceuticals, tablets, paracetamol, formulation, process

