

## NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN ACYCLOVIR PHÂN TÁN TRONG NƯỚC

*Nguyễn Thanh Tuyền\**; *Phạm Thị Minh Huệ\*\**  
*Nguyễn Văn Bạch\*\*\**; *Lương Quang Anh\*\*\*\**

### TÓM TẮT

Viên nén acyclovir phân tán trong nước được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt kết hợp với dập thẳng. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược siêu rã (TDSR), tá dược độn và tá dược dập thẳng tới thời gian rã của viên nén. Kết quả nghiên cứu cho thấy: tá dược crospovidon cho thời gian rã tốt nhất khi phối hợp với prosolv và manitol ( $106 \pm 3,61$  giây).

\* Từ khoá: Acyclovir; Thời gian rã; Phân tán trong nước; Bào chế.

## EVALUATION OF FORMULATION OF ACYCLOVIR DISPERSIBLE TABLETS

### SUMMARY

*Formulation of acyclovir dispersible tablets were made by wet granulation method combined with direct compression method. The influences of supper disintegrants, fillers and direct compression excipients to tablets' disintegration time were studied. The results showed that crospovidon combined with prosolv and manitol was the best choices for controlling the disintegration time of tablets ( $106 \pm 3.61/s$ ).*

\* *Key words: Acyclovir; Disintegration time; Dispersible tablets; Formulation.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Viên nén phân tán trong nước là dạng bào chế mới, có nhiều ưu điểm do tính chất phân tán nhanh và hoàn toàn trong nước với thời gian < 3 phút, giúp người bệnh có thể uống thuốc một cách dễ dàng, đặc biệt, đối với người cao tuổi và trẻ em [4, 6]. Acyclovir là thuốc có tác dụng tốt trong dự phòng và điều trị các bệnh do nhiễm virus

Herpes trên da và niêm mạc. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng ức chế virus viêm gan B [1]. Tuy nhiên, hiện nay trên thị trường, acyclovir được lưu hành chủ yếu dưới các dạng bào chế quy ước [2], còn dạng viên nén phân tán trong nước chứa acyclovir hầu như chưa được nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Xây dựng công thức bào chế viên nén acyclovir 200 mg phân tán trong nước.*

\* *Cục Quân y*

\*\* *Đại học Dược Hà Nội*

\*\*\* *Học viện Quân y*

\*\*\*\* *Viện Bông Quốc gia*

*Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Liêm*

*PGS. TS. Nguyễn Văn Minh*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Nguyên liệu và trang thiết bị.

\* Nguyên liệu:

- Acyclovir đạt tiêu chuẩn Dược điển Mỹ (USP 30), acyclovir chuẩn (Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương).

- Aerosil, comprecel, natri croscarmellose, sodium starch glycolat (SSG), crospovidon, prosolv, lactose, manitol, polyvinyl pyrrolidon K30 (PVP), natri saccharin, magnesi stearat đạt tiêu chuẩn dược dụng.

\* Trang thiết bị:

- Máy dập viên tâm sai Krosh (Đức).
- Máy thử độ rã Erweka ZT4 (Đức).
- Hệ thống thử độ hoà tan Erweka DT600 (Đức).
- Máy quang phổ UV - VIS Hitachi U - 1800 (Nhật Bản).
- Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters (Mỹ).
- Các thiết bị thí nghiệm khác.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

- Bào chế viên nén phân tán acyclovir 200 mg theo phương pháp xát hạt ướt kết hợp với dập thẳng. Dập viên bằng máy dập viên tâm sai chày bằng, đường kính chày  $\Phi = 10$  mm, khối lượng viên 360 mg, độ cứng 7 - 9 kP. Khảo sát ảnh hưởng của TDSR, tá dược độ, tá dược dập thẳng đến thời gian rã của viên.

- Đánh giá khả năng giải phóng acyclovir của viên nén: Thiết bị, cách khuấy, tốc độ

khuấy 50 vòng/phút. Môi trường hoà tan là 900 ml dung dịch HCl 0,1N. Nhiệt độ  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sau 45 phút, hút mẫu, lọc. Đo mật độ quang của dung dịch ở bước sóng 252 nm, so sánh với mẫu acyclovir chuẩn.

- Định lượng acyclovir trong viên nén theo 2 phương pháp:

+ Phương pháp quang phổ: tại bước sóng 252 nm, dung môi là dung dịch HCl 0,1N, so sánh với mẫu acyclovir chuẩn có nồng độ 10  $\mu\text{g/ml}$ .

+ Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao theo USP 30: cột RP-C18 (4,6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), detector UV 254 nm, tốc độ dòng 1,5 ml/phút, thể tích tiêm 20  $\mu\text{l}$ , nhiệt độ cột  $40^{\circ}\text{C}$ . Pha động là dung dịch axit acetic 0,02 M. Dung dịch acyclovir chuẩn có nồng độ khoảng 100  $\mu\text{g/ml}$ .

- Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng (độ đồng đều khối lượng, độ mài mòn, hàm lượng, thời gian rã, thời gian thấm ướt, độ đồng đều phân tán, độ hoà tan).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược cho viên phân tán.

\* Ảnh hưởng của tá dược siêu rã đến thời gian rã của viên phân tán:

Tiến hành bào chế 9 công thức (từ M1 đến M9) với các loại TDSR khác nhau. Cố định lượng manitol (116,7 mg), natri saccharin (0,9 mg), magnesi stearat và aerosil (1,8 mg).

**Bảng 1:** Ảnh hưởng của TDSR đến thời gian rã của viên.

THÀNH PHẦN (%)										
Natri croscarmellose	T	8	-	4	-	-	-	-	-	-
	N	-	8	4	-	-	-	-	-	-
SSG	T	-	-	-	8	-	4	-	-	-
	N	-	-	-	-	8	4	-	-	-
Crospovidon	T	-	-	-	-	-	-	8	-	4
	N	-	-	-	-	-	-	-	8	4
Thời gian rã (giây)		405	372	403	391	348	360	254	208	236

(Ghi chú: T: Rã trong; N: Rã ngoài)

Thời gian rã của các công thức vẫn còn khá dài so với quy định của viên phân tán (< 3 phút). Hiệu quả gây rã của crospovidon tốt nhất. Vì vậy, chúng tôi tiếp tục khảo sát tỷ lệ TDSR này tới thời gian rã của viên.

**Bảng 2:** Ảnh hưởng của tỷ lệ crospovidon đến thời gian rã của viên.

CÔNG THỨC							
Tỷ lệ crospovidon (%)	0	2	4	6	8	10	12
Thời gian rã (giây)	1800	275	255	226	206	190	230

Tỷ lệ (%) của TDSR ảnh hưởng nhiều đến thời gian rã của viên phân tán acyclovir. Tuy nhiên, nếu tỷ lệ crospovidon quá cao (12%), viên tạo ra hệ thống vi mao quản ít hơn, độ xốp giảm đi nhiều, đồng thời cũng tạo ra một hàng rào gel khi tiếp xúc với môi trường, làm cản trở khả năng hút nước vào lòng viên. Vì vậy, khả năng rã của viên không tăng, mà còn có thể giảm đi, ảnh hưởng đến tốc độ hoà tan của acyclovir.

*\* Ảnh hưởng của tá dược độn đến thời gian rã của viên phân tán:*

Thay tá dược độn manitol ở các công thức M2, M5, M8 bằng lactose và comprecel. Giữ nguyên lượng natri saccharin, magnesi stearat và aerosil. Thu được các công thức từ M17 đến M22.

**Bảng 3:** Ảnh hưởng của tá dược độn khác nhau đến thời gian rã của viên.

THÀNH PHẦN	M17	M18	M19	M20	M8	M21	M22
Lactose (mg)	116,7	-	116,7	-	-	116,7	-
Comprecel (mg)	-	40	-	40	-	-	40
Manitol (mg)	-	76,7	-	76,7	116,7	-	76,7
Natri croscarmellose (%)	8	8	-	-	-	-	-
SSG (%)	-	-	8	8	-	-	-
Crospovidon (%)	-	-	-	-	8	8	8
Thời gian rã (giây)	404	382	380	365	208	245	216

Tác dụng rã của crospovidon tốt hơn so với natri croscarmellose và SSG. Tá dược độộn là hỗn hợp manitol và comprecel cho thời gian rã ngắn hơn tá dược độộn lactose. Tuy nhiên, việc phối hợp manitol và comprecel không cải thiện được độ rã của viên phân tán so với khi dùng nguyên manitol. Mặt khác, manitol có tác dụng che vị cho acyclovir. Do vậy, chúng tôi lựa chọn tá dược độộn là manitol.

*\* Ảnh hưởng của tá dược dập thẳng đến thời gian rã của viên phân tán:*

Để cải thiện độ rã của các công thức, chúng tôi tiếp tục sử dụng thêm tá dược dập thẳng trộn ngoài hạt (hạt gồm dược chất và manitol). Kỹ thuật bào chế là xát hạt ướt kết hợp với dập thẳng. Qua khảo sát sơ bộ, lựa chọn tá dược dập thẳng là prosolv. Prosolv được sản xuất dưới dạng hạt bằng công nghệ phun sấy, có chứa cellulose vi tinh thể và silicon dioxyd.

*Bảng 4: Ảnh hưởng của tỷ lệ prosolv đến thời gian rã của các mẫu viên.*

THÀNH PHẦN	M23		
Acyclovir (mg)	200	200	200
Manitol (mg)	112,3	56,15	-
Prosolv (mg)	-	56,15	112,3
Crospovidon (%)	4	4	4
Na saccharin (mg)	0,9	0,9	0,9
Mg stearat (mg)	1,8	1,8	1,8
Thời gian rã (giây)	195	120	70

Khi tỷ lệ prosolv tăng trong công thức viên, thời gian rã của viên giảm xuống đáng kể. Trong công thức M24, manitol được sử

dụng với mục đích che vị cho acyclovir. Như vậy, sau khi đánh giá ảnh hưởng của các loại tá dược đến độ rã của công thức, chúng tôi lựa chọn công thức cơ bản sau: acyclovir: 200 mg; natri saccharin: 0,9 mg; crospovidon: thay đổi 2 - 10%; magnesi stearat: 1,8 mg; prosolv: thay đổi 40 - 100 mg; PVP 10%/EtOH: 10 ml/100 viên; manitol: thay đổi vđ 360 mg.

## 2. Thiết kế thí nghiệm và tối ưu hoá công thức.

*\* Thiết kế thí nghiệm và tiến hành thực nghiệm:*

- Các biến đầu vào:

+ 1 biến định tính: loại tá dược siêu rã.

+ 2 biến định lượng: lượng tá dược siêu rã và lượng prosolv.

+ 1 biến làm đầy: manitol vừa đủ khối lượng viên 360 mg.

- Biến đầu ra: thời gian rã của viên.

*Bảng 5: Các mức của biến định tính.*

BIẾN ĐỊNH TÍNH	KÝ HIỆU	MỨC 0	MỨC 1	MỨC 2
Loại TDSR	X <sub>1</sub>	Natri croscarmellose	SSG	Crospovidon

*Bảng 6: Các mức của biến định lượng.*

BIẾN CÔNG THỨC	KÝ HIỆU	MỨC THẤP	MỨC CAO	MỨC CƠ BẢN
Lượng TDSR (%/viên)	X <sub>2</sub>	2	10	6
Lượng prosolv (mg/viên)	X <sub>3</sub>	40	100	70

Dựa vào mô hình hợp tử tại tâm rút gọn, thiết kế 17 thí nghiệm bằng phần mềm Modde 8.0.

*Bảng 7:* Bảng thiết kế thí nghiệm.

KÝ HIỆU MẪU	LOẠI TDSR	LƯỢNG TDSR (%)	PROSOLV (mg)	MANITOL (mg)	ACYCLOVIR (mg)	NA SACCARIN (mg)	MG STEARAT (mg)
N <sub>1</sub>	Natri croscarmellose	2	100	40,1	200	0,9	1,8
N <sub>2</sub>	Natri croscarmellose	2	40	100,1	200	0,9	1,8
N <sub>3</sub>	Natri croscarmellose	10	100	11,3	200	0,9	1,8
N <sub>4</sub>	Natri croscarmellose	10	40	71,3	200	0,9	1,8
N <sub>5</sub>	SSG	2	100	40,1	200	0,9	1,8
N <sub>6</sub>	SSG	2	40	100,1	200	0,9	1,8
N <sub>7</sub>	SSG	10	100	11,3	200	0,9	1,8
N <sub>8</sub>	SSG	10	40	71,3	200	0,9	1,8
N <sub>9</sub>	Crospovidon	2	100	40,1	200	0,9	1,8
N <sub>10</sub>	Crospovidon	2	40	100,1	200	0,9	1,8
N <sub>11</sub>	Crospovidon	10	100	11,3	200	0,9	1,8
N <sub>12</sub>	Crospovidon	10	40	71,3	200	0,9	1,8
N <sub>13</sub>	Natri croscarmellose	6	70	55,7	200	0,9	1,8
N <sub>14</sub>	Natri croscarmellose	6	70	55,7	200	0,9	1,8
N <sub>15</sub>	Natri croscarmellose	6	70	55,7	200	0,9	1,8
N <sub>16</sub>	SSG	6	70	55,7	200	0,9	1,8
N <sub>17</sub>	Crospovidon	6	70	55,7	200	0,9	1,8

Tiến hành bào chế 17 công thức trên và đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của viên cho thấy: độ đồng đều khối lượng và độ đồng đều phân tán đạt yêu cầu quy định của Dược điển Anh (BP).

*Bảng 8:* Kết quả đánh giá mẫu viên thực nghiệm.

CÔNG THỨC	THỜI GIAN RÃ (giây)	THỜI GIAN THẨM ƯỚT (giây)	ACYCLOVIR (%)	ĐỘ MÀI MÒN (%)	ĐỘ HÒA TAN (%)
N <sub>1</sub>	106	105	99,50	0,294	97,37
N <sub>2</sub>	296	420	99,14	0,271	85,26
N <sub>3</sub>	175	350	98,10	0,186	99,58
N <sub>4</sub>	349	550	101,04	0,357	85,90
N <sub>5</sub>	116	175	100,08	0,263	91,43
N <sub>6</sub>	275	300	97,75	0,351	71,21

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
N <sub>7</sub>	210	215	100,21	0,054	95,57
N <sub>8</sub>	330	350	98,54	0,340	79,74
N <sub>9</sub>	122	124	99,90	0,381	86,35
N <sub>10</sub>	211	200	96,18	0,321	83,32
N <sub>11</sub>	94	70	95,07	0,286	89,93
N <sub>12</sub>	277	242	101,96	0,388	81,18
N <sub>13</sub>	343	300	104,96	0,163	98,22
N <sub>14</sub>	322	310	100,45	0,267	97,19
N <sub>15</sub>	322	308	97,54	0,288	96,16
N <sub>16</sub>	290	275	98,40	0,195	93,14
N <sub>17</sub>	148	147	101,58	0,308	81,01

Với TDSR là crospovidon, có sự tương quan giữa thời gian rã và độ hoà tan ở tất cả các công thức. Vì khả năng trương nở của crospovidon không cao và cơ chế rã chính của crospovidon là cơ chế vi mao quản.

## 2. Tối ưu hoá công thức.

Tiến hành tối ưu hoá bằng phần mềm Inform 3.1 và thu được công thức viên nén tối ưu: acyclovir: 200 mg; natri saccharin: 0,9 mg; manitol: 49,3 mg; magnesi stearat: 1,8 mg; prosolv: 89 mg; PVP 10% EtOH: 10 ml/100 viên; crospovidon: 9 mg. Dự đoán thời gian rã 104,19 giây.

Bào chế 3 mẻ viên nén phân tán acyclovir 200 mg theo công thức tối ưu, mỗi mẻ 100 viên.

*Bảng 9:* Một số tính chất của viên phân tán acyclovir bào chế theo công thức tối ưu.

TIÊU CHUẨN KIỂM TRA	KẾT QUẢ
Độ cứng (kP)	7,9 ± 0,46
Độ đồng đều khối lượng	Đạt BP
Độ mài mòn (%)	0,25 ± 0,007
Độ đồng đều phân tán	Đạt BP
Thời gian rã (giây)	106 ± 3,61
Hàm lượng acyclovir (%)	99,54 ± 1,30
Độ hoà tan sau 45 phút (%)	97,81 ± 0,30

Viên nén bào chế theo công thức tối ưu có thời gian rã tương đương với giá trị dự đoán của phần mềm Inform 3.1. Hàm lượng dược chất đạt tiêu chuẩn (99,54 ± 1,30 %). Độ hoà tan của acyclovir sau 45 phút là 97,81 ± 0,30%.

### KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đã bào chế được viên phân tán trong nước chứa acyclovir 200 mg bằng phương pháp xát hạt ướt phối hợp dập thẳng với TDSR là crospovidon, tá dược độn là manitol và tá dược dập thẳng là prosolv.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược thư Quốc gia Việt Nam. NXB Y học. Hà Nội. 2009.
2. Vidal Việt Nam (2001).
3. *Augsburger L.L et al.* Super disintegrants: characterization and function. *Encyclo Pharm Tech.* 2006, pp.3553-3567.
4. *Bandari S et al.* Orodispersible tablets: An overview. *Asi J Pharm.* 2008, pp.2-11.
5. BP. (CD - ROM). 2010.
6. *Gohel M et al.* Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique. *AASP Pharm Sci Tech.* 2004, 5 (3), pp.1-6.
7. *Gupta G.D et al.* Orodispersible tablets of salbutamol sulphate using combinational approaches for disintegration: For effective management of asthma. *Int J Pul Med.* 2009, 11 (1), pp.1-11.
8. *Paraskevas D et al.* High-through put HPLC assay of acyclovir and its major impurity guanine using a monolithic column and flow gradient approach. *J Pharm Bio Anal.* 2006, 43, pp.1526-1530.

