

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược rã tới độ hòa tan của viên nén cefixim 100 mg

Hà Thị Nhân^{1*}, Võ Xuân Minh²

¹ Đại học Phenikaa

² Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

Cefixim is a poor water-soluble antibiotic belong to IV group of BCS, has low oral bioavailability. To improve the dissolution of cefixim tablet, in this paper some formulation factors were studied. The investigation results showed that the surface - active ingredients and super-disintegrants affected strongly the dissolution of the obtained tablets, particularly in the dry-granulation method. Through the experimental data, a suitable formulation of the cefixim tablet was established that has the same dissolution profile which reference tablet, meets the requirement of the Vietnamese Pharmacopoeia V.

Keywords: Cefixim, dissolution, super-disintegrants, surface - active ingredients.

Đặt vấn đề

Cefixim là kháng sinh cephalosporin thế hệ III có tác dụng tốt trên nhiều chủng vi khuẩn gram (+) và gram (-), hiệu lực điều trị cao. Nhưng cefixim rất sợ nước, khó tan trong nước, thuộc nhóm IV hệ thống phân loại sinh dược học. Do đó, viên nén cefixim trên thị trường thường không ổn định về độ hòa tan. Một trong các biện pháp được sử dụng để cải thiện độ tan của dược chất ít tan trong chế phẩm viên nén là sử dụng chất diện hoạt phối hợp với các loại tá dược siêu rã. Chính vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá được ảnh hưởng của chất diện hoạt và tá dược siêu rã đến khả năng giải phóng dược chất từ viên nén cefixim 100 mg.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Cefixim (CF), natri lauryl sulfat, gôm arabic, natri starch glycolat, crospovidon, lactose monohydrat, magnesium stearat, talc: đều có nguồn gốc Xilong – Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn USP 37. Natri croscarmellose: có nguồn gốc Ấn Độ, còn các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích.

Chịu trách nhiệm: Hà Thị Nhân

Email: hanhanhddl@gmail.com

Ngày nhận: 10/9/2020

Ngày phản biện: 18/10/2020

Ngày duyệt bài: 29/10/2020

Thiết bị nghiên cứu

Cân phân tích Metler toledo, máy đo độ hòa tan UDT – 804-8- Logan, máy sắc ký lỏng hiệu năng cao – Hitachi, quang phổ tử ngoại – khả kiến UV1800 – Shimadzu, máy dập viên tam sai, máy thử độ rã Erweka, máy đo độ cứng Erweka...

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Xây dựng công thức viên nén cefixim dựa trên sự khảo sát các loại tá dược, đặc biệt là chất diện hoạt và tá dược siêu rã, gồm các thành phần cơ bản như bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức khảo sát

Thành phần	Hàm lượng/ công thức
Cefixim	100 mg
Lactose khan	Thay đổi
Chất diện hoạt (Tween 80, natri laurylsulfat, gôm arabic)	Thay đổi
Tá dược siêu rã (Natri croscarmellose, crospovidon, natri starch glyconat)	Thay đổi
Magnesium stearat	4 mg
Talc	2 mg

Kỹ thuật bào chế

- Cân các thành phần theo công thức.
- Nghiền mịn, rây qua rây 125 hoặc 180, để riêng từng thành phần.
- Trộn bột kép: Cefixim, tá dược độn, tá dược siêu rã, chất diện hoạt.
- Dập viên to với đường kính chày 20 mm.
- Cán vỡ viên, tạo hạt qua rây 1000.
- Thêm tá dược trơn magnesi stearat.
- Dập viên khối lượng 400 mg với chày lõm đường kính 11 mm, lực dập viên 50 – 70 N.

Các phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng viên

- Đánh giá độ cứng, độ rã, độ đồng đều khối lượng: Theo phương pháp chung đối với viên nén.
- Thử độ hòa tan: Máy hòa tan kiểu giỏ quay, tốc độ khuấy 75 vòng/phút. Môi trường hòa tan 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,2. Nhiệt độ môi trường $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Sau các khoảng thời gian nhất định, hút mẫu, lọc qua màng lọc 0,45 μm , đo mật độ quang tại bước sóng 288 nm. So sánh với mẫu chuẩn. Các kết quả nghiên cứu được biểu thị dưới dạng trung bình ($n = 3$).

- Định lượng bằng phương pháp **HPLC**, với detector UV 254 nm, pha động là dung dịch acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750), tốc độ dòng 1 ml/phút, thể tích tiêm: 10 μl .

Kết quả và bàn luận

Khảo sát sự ảnh hưởng của các chất diện hoạt

Chất diện hoạt góp phần làm tăng tính thấm của viên, từ đó làm giảm thời gian rã và tăng độ tan của dược chất. Mỗi chất diện hoạt sẽ có những ảnh hưởng nhất định tới độ tan hoạt chất. Tiến hành bào chế các mẫu viên nén CF 100 mg có sử dụng natri laurylsulfat, gồm arabic với các công thức (CT) được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Công thức bào chế viên nén CF với các loại chất diện hoạt

Thành phần	Công thức	CT1 (mg)	CT2 (mg)	CT3 (mg)
Cefixim (CF)		100	100	100
Lactose monohydrat		294	292	292
Natri laurylsulfat (NaLS)		-	2	-
Gôm arabic		-	-	2
Magnesi stearat		4	4	4
Talc		2	2	2
Tổng		400,00	400,00	400,00

Các mẫu viên nén được tiến hành đo độ cứng, độ rã, độ hòa tan theo mô tả ở trên. Kết quả được trình bày ở bảng 3, hình 1.

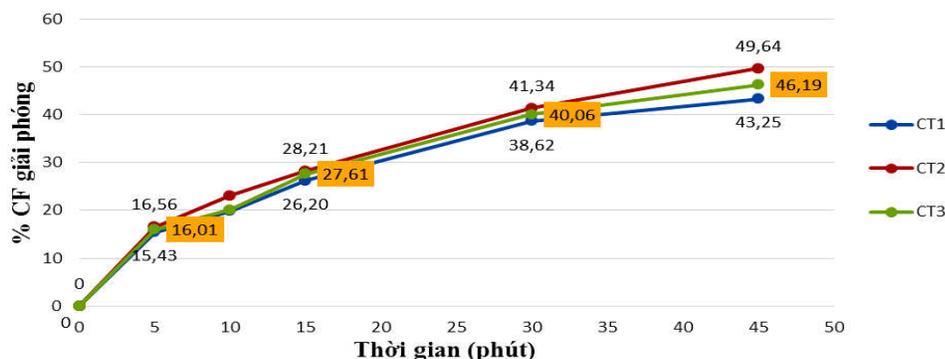
Bảng 3. Một số tính chất viên nén từ mẫu CT1, CT2, CT3

Các tính chất	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Hình thức cảm quan
CT1	68 ± 2	8	Chắc, đẹp, màu trắng
CT2	67 ± 1	5	Chắc, đẹp, màu trắng
CT3	68 ± 1	5	Chắc, đẹp, màu trắng

Kết quả này cho thấy cả 3 mẫu viên nén có độ cứng xấp xỉ nhau và đều đạt về hình thức cảm quan, viên chắc đẹp và có màu trắng. Tuy nhiên ở mẫu CT1 (không dùng chất diện hoạt) thì thời gian rã lâu hơn so với 2 mẫu CT2, CT3 (có sử dụng chất diện hoạt). Như vậy có thể nói

chất diện hoạt làm giảm thời gian rã của viên, giúp cho viên rã nhanh hơn.

Còn ở mẫu CT2 và CT3 có thời gian rã như nhau, chứng tỏ sự ảnh hưởng tới thời gian rã của viên của các chất diện hoạt khác nhau không nhiều, thậm chí là như nhau.



Hình 1. Đồ thị hòa tan mẫu viên nén CT1, CT2, CT3

Kết quả độ hòa tan của 3 mẫu viên nén cho thấy:

+ Ở mẫu viên nén CT1 (không dùng chất diện hoạt) có độ hòa tan của CF thấp hơn 2 mẫu viên nén CT2 và CT3 (sử dụng NaLS và gôm arabic) ở mọi thời điểm. Điều này chứng tỏ natri laurylsulfat và gôm arabic có khả năng cải thiện độ tan của cefixim dạng viên nén.

+ Khả năng giải phóng của CF ở hai mẫu CT2 và CT3 có sự khác nhau ngay từ thời điểm ban đầu. Ở thời điểm 5 phút thì % CF giải phóng ở mẫu CT2 là 16,56% còn ở mẫu CT3

là 16,01%; ở thời điểm 30 phút thì % CF giải phóng ở CT2 là 41,34% còn ở CT3 chỉ có 40,06%. Như vậy natri lauryl sulfat có khả năng cải thiện độ tan của CF cao hơn gôm arabic. Các công thức nghiên cứu sau sử dụng tới chất diện hoạt để cải thiện độ tan là natri laurylsulfat.

Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ chất diện hoạt

Các mẫu viên nén CF 100 mg có sử dụng natri laurylsulfat ở các tỷ lệ khác nhau được bào chế theo quy trình được mô tả ở trên, các công thức được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Công thức bào chế viên nén CF với các tỷ lệ của NaLS

Thành phần	Công thức	CT2 (mg)	CT4 (mg)	CT5 (mg)	CT6 (mg)
Cefixim		100	100	100	100
Lactose monohydrat		292	290	288	286
Natri laurylsulfat (NaLS)		2	4	6	8
Magnesi stearat		4	4	4	4
Talc		2	2	2	2
Tổng		400	400	400	400

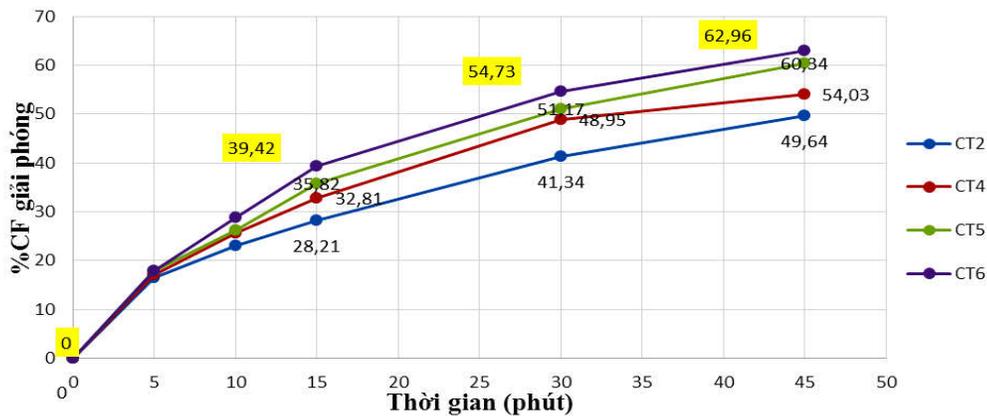
Các mẫu viên nén được tiến hành đo độ cứng, độ rã, độ hòa tan theo mô tả ở trên. Kết quả được trình bày ở bảng 5, hình 2.

Bảng 5. Một số tính chất viên nén từ mẫu CT2, CT4, CT5, CT6

Các tính chất	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Hình thức cảm quan
CT2	67 ± 1	5	Chắc, đẹp, màu trắng
CT4	62 ± 3,5	5	Chắc, đẹp, màu trắng
CT5	62 ± 1,5	4	Chắc, đẹp, màu trắng
CT6	60 ± 0,5	4	Chắc, đẹp, màu trắng

Kết quả cho thấy các mẫu viên nén đều đạt về hình thức cảm quan, viên chắc đẹp, có màu trắng. Tuy nhiên, khi sử dụng tỷ lệ chất diện hoạt càng cao thì độ cứng của viên càng giảm,

ở CT2 dùng 0,5% NaLS thì độ cứng là 67 N còn ở mẫu CT6 dùng 2% NaLS thì độ cứng chỉ còn 60 N. Thời gian rã của viên cũng giảm khi tăng tỷ lệ NaLS sử dụng trong công thức.



Hình 2. Đồ thị hòa tan mẫu viên nén CT2, CT4, CT5, CT6

Kết quả về độ hòa tan cho thấy:

+ Ở các thời điểm ban đầu thì % CF giải phóng của các mẫu viên nén không có sự khác biệt nhiều. Nhưng ở các thời điểm sau thì % CF giải phóng tăng dần từ mẫu viên nén CT2, CT4, CT5, CT6.

+ Ở thời điểm 30 phút % CF giải phóng ở mẫu CT2 (dùng 0,5 % NaLS) là 41,34%, mẫu CT4 (dùng 1% NaLS) là 48,95%, mẫu CT5 (dùng 1,5% NaLS) là 51,17% và mẫu CT6

(dùng 2% NaLS) là 54,73%. Như vậy khi tăng tỷ lệ của NaLS thì % CF được giải phóng cũng tăng lên đáng kể. Ở công thức nghiên cứu sau sử dụng NaLS với hàm lượng 2%.

Kết quả khảo sát hương của tá dược rã

Tiến hành khảo sát các loại tá dược siêu rã natri starch glyconat, crospovidon, croscamelose với các tỷ lệ khác nhau. Các mẫu viên nén được bào chế theo quy trình mô tả ở trên với các công thức được thể hiện ở bảng 6.

Bảng 6. Công thức bào chế viên nén CF với các tỷ lệ tá dược siêu rã

Công thức	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11	CT12
Thành phần	(mg)						
Cefixim	100	100	100	100	100	100	100
Lactose monohydrat	286	276	266	246	266	246	226
NaLS	8	8	8	8	8	8	8
CCS	-	10	-	-	20	40	60
CP	-	-	10	-	-	-	-
SG	-	-	-	10	-	-	-
Magnesi stearat	4	4	4	4	4	4	4
Talc	2	2	2	2	2	2	2
Tổng	400	400	400	400	400	400	400

Ghi chú : Croscamelose (CCS), Crospovidon (CP), Starch glyconat natri (SG)

Các mẫu viên nén được tiến hành đo độ cứng, độ rã, độ hòa tan theo mô tả ở trên. Kết quả được trình bày ở bảng 7, hình 3 và hình 4.

Bảng 7. Một số tính chất viên nén từ mẫu CT6 đến CT12

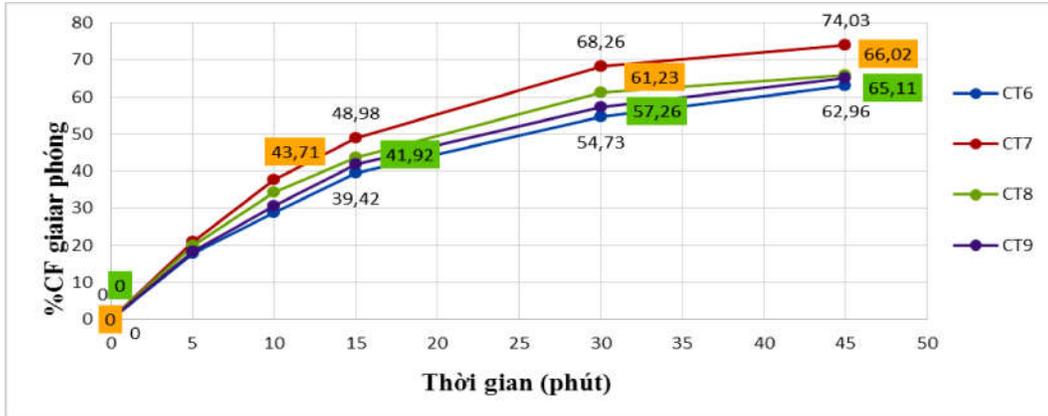
Các tính chất	Độ cứng (N)	Độ rã (phút)	Hình thức cảm quan
CT6	60 ± 0,5	4	Chắc, đẹp, màu trắng
CT7	50 ± 3	2	Chắc, đẹp, màu trắng
CT8	50 ± 3	2	Chắc, đẹp, màu trắng
CT9	50 ± 2	2	Chắc, đẹp, màu trắng
CT10	50 ± 1	2	Chắc, đẹp, màu trắng
CT11	50 ± 0,5	1	Chắc, đẹp, màu trắng
CT12	45 ± 1	1	Không đạt độ bền cơ học

Kết quả này cho thấy khi không dùng tới tá dược siêu rã thì độ bền cơ học của viên cao hơn (ở CT6 không dùng tá dược siêu rã thì độ cứng của viên là 60 N nhưng ở các công thức còn lại dùng tá dược siêu rã thì độ cứng viên chỉ còn 45-50 N); khi tăng tỷ lệ tá dược siêu rã thì độ cứng của viên giảm. Như vậy độ cứng của viên tỷ lệ nghịch với lượng tá dược siêu rã sử dụng.

Khi sử dụng với CCS với tỷ lệ 15% thì

viên không đạt độ bền cơ học, vì vậy các công thức nghiên cứu sau không dùng CCS quá 10%.

Thời gian rã của viên cũng thay đổi theo lượng tá dược siêu rã sử dụng: Khi không sử dụng tá dược siêu rã (CT6) có thời gian rã dài hơn (các công thức còn lại); và khi tăng tỷ lệ tá dược siêu rã thì thời gian rã của viên giảm. Như vậy khả năng giải phóng dược chất tỷ lệ thuận với lượng tá dược siêu rã sử dụng.



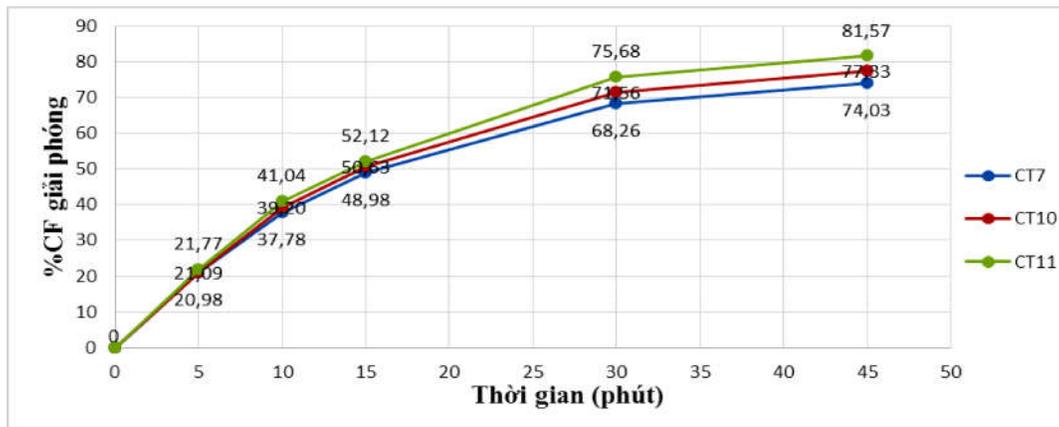
Hình 3. Đồ thị hòa tan mẫu viên nén CT6, CT7, CT8, CT9

Kết quả này cho thấy:

+ Với mẫu viên nén không sử dụng tá dược siêu rã (CT6) có % CF giải phóng thấp hơn so với các mẫu viên nén có sử dụng tá dược siêu rã (CT7, CT8, CT9) ở mọi thời điểm. Như vậy có thể nói tá dược siêu rã có khả năng cải thiện độ tan của CF từ viên nén.

+ Ở thời điểm 30 phút, % CF ở mẫu CT6 (không dùng tá dược siêu rã) chỉ giải phóng

54,73%, nhưng ở mẫu CT7 (sử dụng CCS) là 68,26%, ở mẫu CT8 (sử dụng CP) là 61,23%, và ở mẫu CT9 (sử dụng SG) là 57,26%. Như vậy với các loại tá dược siêu rã khác nhau thì khả năng cải thiện độ tan của CF trong viên nén là khác nhau, và khả năng cải thiện độ tan của CCS là cao nhất. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Remya K. S. và CS. [2].



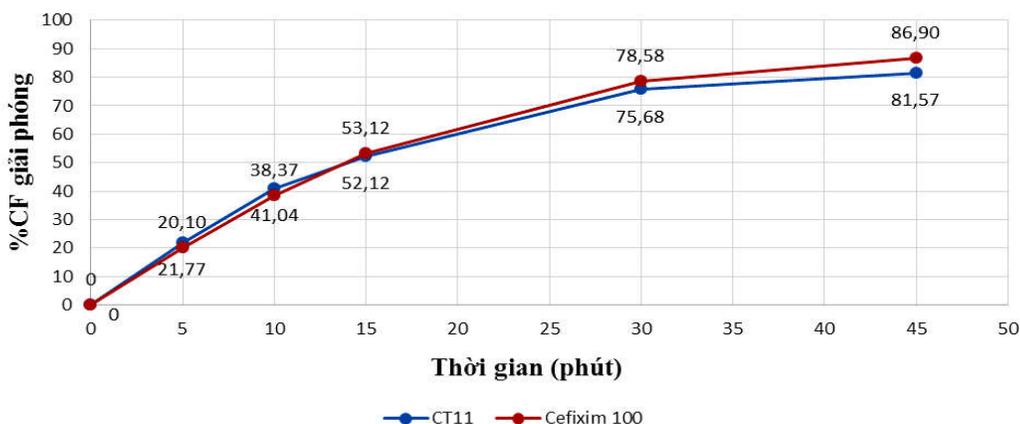
Hình 4. Đồ thị hòa tan mẫu viên nén CT7, CT10, CT11

Dựa vào kết quả thu được ở hình 4 cho thấy:
 + Khi sử dụng CCS ở các tỷ lệ khác nhau thì % CF được giải phóng cũng thay đổi. Ở thời điểm 30 phút mẫu viên nén CT7 (sử dụng 2,5% CCS) có % CF giải phóng là 68,26%; mẫu CT10 (sử dụng 5% CCS) là 71,56% và mẫu CT11 (sử dụng 10% CCS) là 75,68 %. Như vậy khi sử dụng tỷ lệ CCS trong công thức càng cao thì % CF giải phóng càng lớn.

+ Ở hai mẫu viên nén CT10 và CT11, mức độ giải phóng của CF đạt tiêu chuẩn Dược điển V. Tuy nhiên ở mẫu CT11 có mức % CF giải phóng cao hơn mẫu CT10. Như vậy sử dụng CCS với tỷ lệ 10% cho khả năng giải phóng CF là cao nhất [1].

So sánh với viên đối chiếu cefixim 100 mg

Kết quả đánh giá độ hòa tan giữa mẫu viên CT11 và viên đối chiếu được thể hiện qua hình 5.



Hình 5. Đồ thị hòa tan mẫu viên nén CT11 và viên đối chiếu

Khi so sánh với viên đối chiếu, độ hòa tan của CF từ mẫu viên nén CT11 ở thời điểm 5, 10, 15 phút gần như tương đương với mẫu viên đối chiếu, và ở các thời điểm sau đó tuy ở mẫu CT11 sự giải phóng CF thấp hơn so với viên đối chiếu, nhưng chỉ số $f_2 = 74,42 (> 50)$ thể hiện sự tương đồng giữa hai đồ thị hòa tan của CT11 và viên đối chiếu hay viên nén CF nghiên cứu có độ hòa tan tương đương viên đối chiếu.

Kết luận

Qua nghiên cứu cho ta thấy chất diện hoạt và tá dược siêu rã có khả năng cải thiện độ tan của cefixim ở dạng viên nén với hàm lượng 100 mg. Trong đó, natri lauryl sulfat là chất diện hoạt có khả năng cải thiện độ tan của CF lớn nhất

với tỷ lệ sử dụng là 2%, và croscamelose là tá dược siêu rã có khả năng giúp viên nén cefixim 100 mg có độ hòa tan dược chất cao nhất ở tỷ lệ sử dụng là 10%.

Tài liệu tham khảo

1. Mulder Al Hayder, et al. (2015), "Preparation and evaluation of cefixim dispersible tablets using co-processed excipients", *Inter. J. of Pharmacy and Pharmaceutical Res.*, 4 (2), pp. 424-436.
2. Remya K. S., et al. (2010), "Formulation development, evaluation and comparative study of effects of super disintegrants in cefixime oral disintegrating tablets", *J. Young Pharm.*, 2 (3), pp. 234-239.