

Khảo sát ảnh hưởng nhiệt độ và bao bì đến độ ổn định của viên nén chứa amoxicilin - kali clavulanat

Lê Đình Quang*, Nguyễn Phương Nhung
Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

The purpose of this study is to evaluate the influence of the moisture in excipients and packaging on the stability of tablets containing amoxiciline and potassium clavulanic. The effect of moisture excipients was evaluated by the form of blister packs, tablets and pharmaceutical substance content in tablets that were manufactured by two types of excipients (drying and not drying). The effects of packaging were studied on the tablets which were pressed by aluminum-aluminum blister and with / without the use of extra - packaging such as aluminum bags and the silicagel. The results showed that the tablets prepared from the excipients were dried (moisture < 4 %) stable at the conditions of $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5 \% \text{ RH}$ in both the appearance of blister and tablet forms. The secondary packaging did not affect the stability of tablets after 12 months of storage.

Keywords: Amoxicilin, acid clavulanic, moisture excipients, stability of amoxiciline and potassium clavulanic.

Đặt vấn đề

Amoxicilin là kháng sinh phổ rộng được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiễm khuẩn. Để tăng hiệu quả điều trị với dạng thuốc dùng cho đường uống, amoxicilin thường kết hợp với acid clavulanic. Tuy nhiên, hoạt chất amoxicilin và acid clavulanic lại kém ổn định với 2 yếu tố nhiệt độ và độ ẩm. Chính vì vậy, để thiết lập các điều kiện cơ bản trong bào chế viên nén chứa 2 hoạt chất trên, nhóm nghiên cứu đã đánh giá ảnh hưởng của độ ẩm tá dược và điều kiện đóng gói bảo quản đến độ ổn định của viên nén chứa amoxicilin và acid clavulanic.

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Amoxicilin trihydrat hạt compact (Hãng Henan Lvyuan Pharmaceutical Co., Ltd, Trung Quốc, 86,3 %, BP2013), kali clavulanat và avicel tỷ lệ 1 : 1, hạt compact (Hãng Sandoz, Slovenia, 40,1 %, TCNSX), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) K100LV, K4M (Mỹ, USP), aerosil, avicel PH102, magnesi stearat, sodium starch glycolat,

talc (Trung Quốc, USP 41), kali dihydrophosphat (Hãng Merck, Đức, PA), methanol, acid phosphoric (Hãng Merck, Đức, dùng cho HPLC), màng nhôm ép vỉ (25, 160 μm , Ấn Độ), túi silica gel (3 g, Việt Nam), chuẩn amoxicilin trihydrat SKS: 0811017.02 (amoxicilin 87,86 %), chuẩn kali clavulanat SKS: WS.0211251.01 (acid clavulanic 40,9 %).

Thiết bị

Máy dập viên quay tròn (Hãng SHAKTI, dập viên 2 lớp, 9 chày, Ấn Độ), máy ép vỉ CP-250 Tiến Tuấn (Việt Nam), tủ sấy chân không Shellap (Anh), máy trộn lập phương VC0010 (Việt Nam), cân xác định độ ẩm nhanh PRESCISA XM 60 (Thụy Điển), hệ thống máy Agilent HPLC 1260 Infinity (Mỹ), cân phân tích Sartorius TE3120 (Đức), máy đo pH Sartorius TE 412 (Đức), bể siêu âm Ultrasonic LC 60H, tủ vi khí hậu Contherm Global 5000 ($30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5 \% \text{ RH}$) (Hàn Quốc), tủ vi khí hậu DAEYANG ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5 \% \text{ RH}$) (Hàn Quốc).

Phương pháp nghiên cứu

Điều kiện bào chế viên nén

Dược chất amoxicilin và kali clavulanat ở dạng rắn không bền với nhiệt và ẩm^[2, 4]. Đặc biệt, kali clavulanat không ổn định khi nhiệt độ lớn hơn 30°C . Vì vậy, để bảo đảm độ ổn định, viên nén được bào chế ở điều kiện nhiệt độ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm $25 \pm 5 \% \text{ RH}$.

Chịu trách nhiệm: Lê Đình Quang
Email: ledinhquangdhd@gmail.com
Ngày nhận: 13/11/2020
Ngày phản biện: 27/11/2020
Ngày duyệt bài: 22/01/2021

Phương pháp xác định độ ẩm tá dược

Độ ẩm tá dược được xác định bằng phương pháp sấy nhanh, sử dụng cân PRESCISA XM 60. Tiến hành: Cân chính xác khoảng 1,0 g tá dược trên đĩa cân, dàn thành lớp mỏng. Đặt nhiệt độ 105°C, thời gian 15 phút. Giá trị độ ẩm tá dược được hiển thị và lưu giữ trên màn hình thiết bị sau khi kết thúc chương trình.

Phương pháp bào chế viên nén

Công thức bào chế

Lớp giải phóng ngay: Amoxicilin trihydrat (hạt compact, tương đương 560 mg amoxicilin) 649 mg, kali clavulanat/MCC (trộn tỷ lệ 1 : 1, hạt compact, tương đương 62,5 mg acid clavulanic) 156 mg, talc 8 mg, magnesi stearat 8 mg, natri starch glycolat 8 mg.

Lớp giải phóng kéo dài: Amoxicilin trihydrat (hạt compact, tương đương 440 mg amoxicilin) 510 mg, HPMC K100LV 156 mg; HPMC K4M 70 mg, avicel PH102 40 mg, aerosil 4 mg, magnesi stearat 4 mg.

Bào chế bột lớp giải phóng ngay

Nguyên liệu amoxicilin trihydrat (hạt compact), kali clavulanat (hạt compact) rây qua cỡ rây 1,2 mm; natri starch glycolat cho rây qua cỡ rây 0,250 mm; magnesi stearat, talc rây qua cỡ rây 0,125 mm. Toàn bộ tá dược sấy trong tủ sấy ở 40 - 50°C dưới áp suất 500 - 600 mm Hg cho đến khi độ ẩm nhỏ hơn 4 %.

Trộn đồng nhất theo thứ tự: Kali clavulanat trộn với tá dược natri starch glycolat, magnesi stearat, talc sau đó trộn với amoxicilin trihydrat.

Bào chế bột lớp giải phóng kéo dài

Nguyên liệu amoxicilin trihydrat (hạt compact) rây qua cỡ rây 1,2 mm; HPMC K100LV, K4M và avicel PH102 cho rây qua cỡ rây 0,250 mm; aerosil, magnesi stearat rây qua cỡ rây 0,125 mm. Toàn bộ tá dược sấy trong tủ sấy ở 40 - 50°C dưới áp suất 500 - 600 mmHg cho đến khi độ ẩm nhỏ hơn 4 %.

Trộn đồng nhất theo thứ tự: Amoxicilin trihydrat trộn với Avicel PH102, HPMC K100LV, K4M sau đó trộn đồng nhất với Aerosil, magnesi stearat.

Dập viên

Dập viên trên máy 2 lớp SHAKTI. Sử dụng chày cối caplet kích thước 22,5 mm x 11,0 mm, lực dập thích hợp để được viên có độ cứng từ 8 - 18 kP. Không chế điều kiện nhiệt độ < 25°C, độ ẩm < 30 % trong phòng máy dập viên 2 lớp.

Chày, cối, phân phối, phễu bột được sấy khô trước khi dập, lắp vào máy dập 2 lớp và tiến hành chạy không tải 5 - 10 vòng. Đổ bột dập viên lớp giải phóng ngay vào phân phối 1, chỉnh lại bánh nén sơ bộ theo hướng tăng độ cứng để tạo thành viên hoàn chỉnh, cân khối lượng viên lớp giải phóng ngay và điều chỉnh khối lượng lớp giải phóng ngay theo khối lượng mong muốn. Chạy liên tục 4 - 5 vòng kiểm tra lại độ đồng đều lớp giải phóng ngay. Điều chỉnh lại bánh nén theo hướng giảm dần lực nén (nén sơ bộ), thêm bột dập viên lớp giải phóng kéo dài vào phân phối 2, bật cánh khuấy, tiến hành dập viên: Điều chỉnh thông số máy (tốc độ cách khuấy, tốc độ dập) và thông số viên (khối lượng viên và độ cứng).

Phương pháp định lượng

Phương pháp: Dược chất amoxicilin, kali clavulanat trong viên được định lượng theo phương pháp **HPLC**.

Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích methanol và 95 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 % (kl/tt) đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng acid phosphoric.

Dung dịch chuẩn: Chứa đồng thời amoxicilin 160 µg/ml và kali clavulanat 10 µg/ml.

Dung dịch định lượng: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 320 mg amoxicilin, cho vào bình định mức 200 ml, thêm nước cất đến vạch, siêu âm 30 phút (thêm nước đá vào bể siêu âm), bổ sung nước cất đến vạch. Hút chính xác 10 ml hỗn dịch trên cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước tới vạch, lắc đều. Lọc dung dịch qua màng lọc 0,45 µm thu được dung dịch định lượng.

Điều kiện sắc ký: Cột Agilent (USA, 250 × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C18 (5 µm); detector tử ngoại đo ở bước sóng 220 nm; tốc độ dòng: 2,0 ml/phút; thể tích tiêm: 20 µl.

Đánh giá ảnh hưởng của độ ẩm tá dược đến độ ổn định của viên

Để nghiên cứu ảnh hưởng của độ ẩm tá dược đến độ ổn định của viên, bào chế 2 mẫu T1 (sấy toàn bộ tá dược, độ ẩm < 4 %) và T2 (không sấy tá dược). Mỗi mẫu bào chế 3000 viên nén bằng cách trộn dược chất với hỗn hợp

tá dược, dập viên với khối lượng 1613 mg, độ cứng 8 - 18 kP. Viên sau khi dập được đem ép vôi nhôm – nhôm trên máy CP 250 Tiến Tuấn, quy cách 7 viên/vỉ để theo dõi sơ bộ độ ổn định trong các điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ và $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ trong 6 tháng.

Lấy mẫu tại các thời điểm 0, 2, 4, 6 tháng bảo quản ở 2 điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ và $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ để đánh giá các chỉ tiêu:

- Hình thức của vỉ, viên: Xem xét các yếu tố độ phẳng của vỉ, màu sắc của viên nén 2 lớp.
- Hàm lượng dược chất: Đánh giá độ giảm hàm lượng dược chất.

Đánh giá ảnh hưởng của bao bì đến độ ổn định của viên

Bào chế 5000 viên nén 2 lớp amoxicilin/acid clavulanic 1000/62,5 mg (có sấy tá dược). Viên bào chế được ép vôi nhôm - nhôm với số lượng 7 viên/vỉ và đóng trong bao bì phụ như trong bảng 1.

Bảng 1. Bao bì bảo quản khi theo dõi độ ổn định của viên

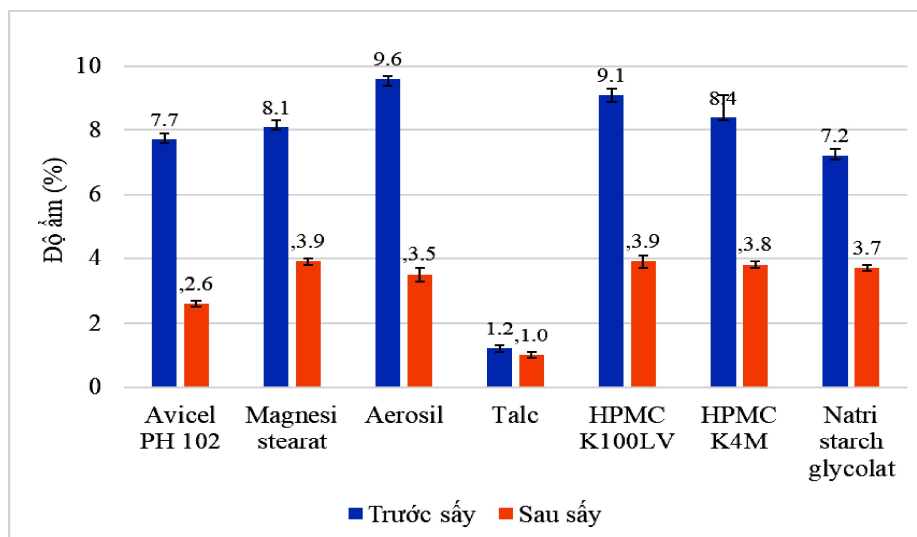
Mẫu	Bao bì chính (vỉ nhôm)	Bao bì phụ (túi nhôm)	Chất chống ẩm silicagen
1	x		
2	x	x	
3	x	x	x

Bảo quản ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$. Sau 12 tháng bảo quản, đánh giá các chỉ tiêu: Hình thức vỉ, màu sắc viên và hàm lượng dược chất.

Kết quả nghiên cứu

Kết quả xác định ảnh hưởng của độ ẩm tá dược

Độ ẩm tá dược ảnh hưởng đến độ ổn định của viên nén. Để đánh giá ảnh hưởng của nước trong tá dược đến độ ổn định của viên, xác định độ ẩm tá dược dự kiến sử dụng trước khi sấy. Sau đó sấy tá dược trong tủ sấy tĩnh ở $40 - 50^\circ\text{C}/6$ giờ dưới áp suất 500 - 600 mmHg. Xác định lại độ ẩm tá dược sau khi sấy. Kết quả khảo sát được trình bày trong hình 1.



Hình 1. Độ ẩm tá dược trước và sau sấy

Nhận xét: Đa số các tá dược trước sấy đều có độ ẩm ở mức khá cao xấp xỉ 7 - 10 %. Độ ẩm của avicel pH102 là 7,8 %, của magnesi stearat là 8,1 %, của aerosil là 9,6 % và của HPMC là 9,1 %. Talc là tá dược sơ nước có độ ẩm thấp nhất 1,2 % trước khi sấy và sau khi sấy giảm còn 1,0 %. Các tá dược khác sau khi sấy có độ ẩm giảm đáng kể xuống dưới mức 4 %. Với kết

quả này, tá dược khi chưa sấy nếu đem sử dụng bào chế viên nén có thể ảnh hưởng đến độ ổn định viên nén trong thời gian bảo quản.

Kết quả đánh giá ảnh hưởng của độ ẩm tá dược đến độ ổn định của viên nén

Bào chế 2 mẫu T1, T2 và theo dõi độ ổn định của mẫu sau khi bào chế. Kết quả theo dõi hình thức vỉ, viên và hàm lượng dược chất tại thời

điểm 0, 2, 4, 6 tháng được trình bày trong bảng 2, hình 2 và hình 3.

Về hình thức vĩ và viên

Ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$, mẫu T1 (không sấy tá dược) có hiện tượng phồng vĩ tại tháng thứ 6. Tuy nhiên, khi quan sát hình thức viên trong vĩ, viên có màu trắng đồng nhất ở cả

2 lớp. Mẫu T2 (sấy tá dược) sau 6 tháng bảo quản, hình thức của vĩ và viên không có sự thay đổi so với thời điểm ban đầu. Ngược lại, ở $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$, cả 2 mẫu T1, T2 đều bị phồng vĩ, viên nén bên trong bị ngả vàng ở lớp giải phóng ngay tại thời điểm sau 2 tháng bảo quản.

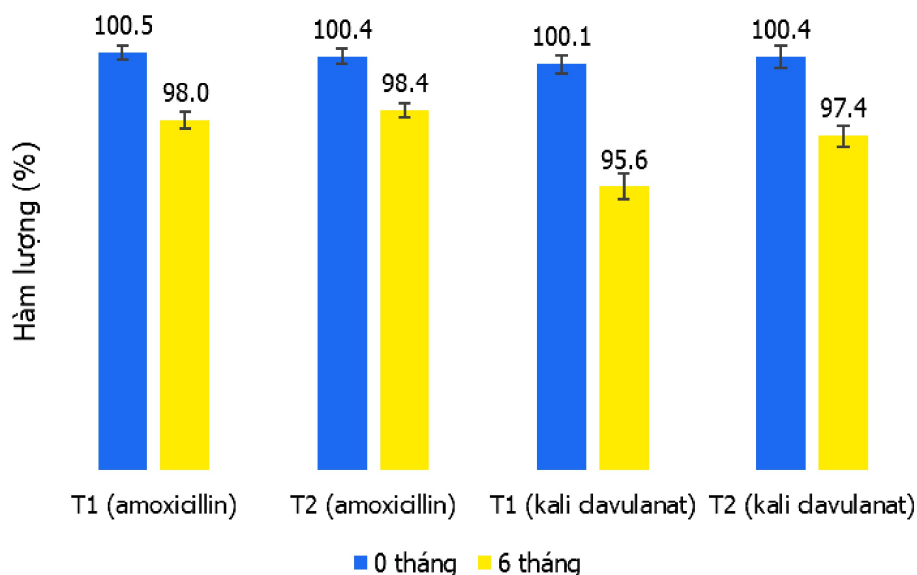
Bảng 2. Hình thức vĩ và màu sắc viên mẫu T1, T2

Thời gian (tháng)	Mẫu			
	$30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$		$40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$	
	T1	T2	T1	T2
0	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
2	Bình thường	Bình thường	Vĩ phồng/viên vàng mặt lớp GPN	Vĩ phồng/viên vàng mặt lớp GPN
4	Bình thường	Bình thường	-	-
6	Vĩ phồng/ bề mặt viên trắng	Bình thường	-	-

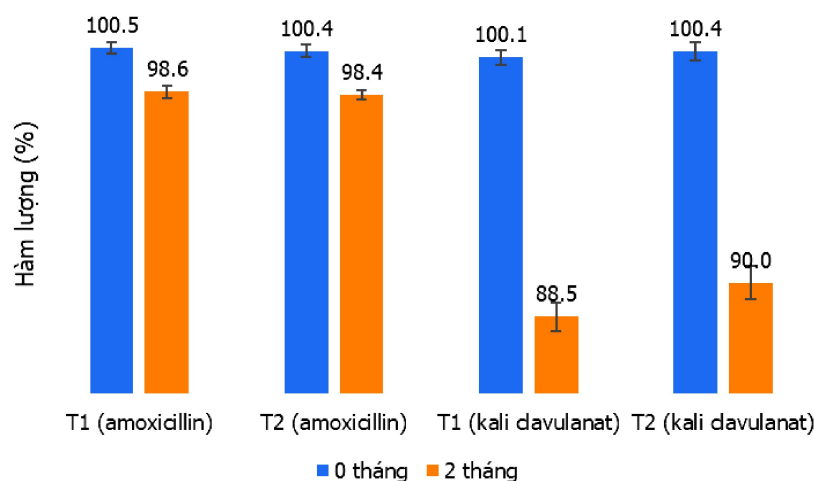
Về hàm lượng dược chất

Hàm lượng amoxicilin trong mẫu T1, T2 sau khi bào chế là 100,5 và 100,4 %. Sau 6 tháng bảo quản ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$, hàm lượng giảm còn 98,0 và 98,4 %. Phân tích ANOVA cho thấy sự khác biệt về hàm lượng amoxicilin ở mẫu T1 và T2 ở thời điểm ban đầu và sau 6 tháng bảo quản không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Ngược lại, hàm lượng kali clavulanat của 2 mẫu T1, T2 tại thời điểm

ban đầu và sau 6 tháng khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Hàm lượng trong mẫu T1 và T2 sau 6 tháng lần lượt là 95,6 và 97,4 % (hình 3). Ở $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$, hàm lượng amoxicilin của 2 mẫu T1, T2 sau 2 tháng giảm nhẹ còn 98,6 và 98,4 % (khác nhau không có ý nghĩa thống kê, $P > 0,05$). Ngược lại, hàm lượng kali clavulanat lại giảm rất mạnh xấp xỉ còn 90 % (hình 4) và sự khác biệt giữa 2 mẫu có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).



Hình 2. Hàm lượng dược chất ở sau 6 tháng ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$



Hình 3. Hàm lượng dược chất sau 2 tháng ở điều kiện $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$

Kết quả trên cho thấy rằng với cùng một điều kiện bảo quản, kali clavulanat bị tác động bởi độ ẩm và nhiệt độ mạnh hơn so với amoxicillin. Do đó, khi bào chế viên nén chứa cả 2 dược chất này cần quan tâm đến độ ổn định của kali clavulanat. Đồng thời, việc sấy các tá dược làm tăng độ ổn định của kali clavulanat so với khi không sấy. Trong quá trình bào chế cần kiểm soát chặt chẽ về nhiệt độ và độ ẩm khi sản xuất cũng như độ ẩm nguyên liệu và tá dược đầu vào. Do đó để đảm bảo độ ổn định cho viên nén bào chế, các nghiên cứu tiếp theo phải được tiến hành trong môi trường $25 \pm 2^\circ\text{C}/30 \pm 5\% \text{ RH}$ và tá dược sử dụng cho bào chế viên nén

phải được sấy trước khi dùng đến độ ẩm nhỏ hơn 4 %.

Kết quả đánh giá ảnh hưởng điều kiện bảo quản viên nén

Khi bảo quản ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$, về mặt hình thức, cả 3 mẫu bảo quản ở các điều kiện khác nhau không có sự thay đổi so với thời điểm ban đầu về hình dạng v và màu sắc của viên sau 12 tháng bảo quản. Viên màu trắng, chắc, không vỡ viên, kích thước $22,5 \times 11,5 \text{ mm}$. Kết quả này cho thấy viên nén bào chế trong 3 mẫu 1, 2, 3 ổn định về mặt hình thức v và viên sau 12 tháng bảo quản ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$.

Bảng 3. Hàm lượng amoxicillin và kali clavulanat của viên 2 lớp bảo quản ở $30 \pm 2^\circ\text{C}; 75\% \pm 5\% \text{ RH}$ ($n = 6, \bar{X} \pm \text{SD}$)

Thời gian bảo quản (tháng)	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3
<i>Hàm lượng amoxicillin (%)</i>			
0	105,5 ± 11,7		
12	102,0 ± 1,5	102,4 ± 1,3	102,1 ± 1,6
<i>Hàm lượng kali clavulanat (%)</i>			
0	104,7 ± 1,2		
12	100,4 ± 1,7	101,8 ± 1,4	102,2 ± 1,3

Hàm lượng amoxicillin và kali clavulanat trong viên nén 2 lớp giải phóng kéo dài giảm khoảng 3 - 4 % sau 12 tháng bảo quản ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}; 75\% \pm 5\% \text{ RH}$, đạt xấp xỉ hơn 100 % hàm lượng ghi trên nhãn. So sánh hàm lượng amoxicillin và kali clavulanat ở cả 3 mẫu sau 12 tháng quản bằng phân tích ANOVA một chiều

cho thấy sự khác biệt về hàm lượng ở cả 3 mẫu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Với kết quả này có thể thấy viên nén 2 lớp bào chế ổn định ở điều kiện $30 \pm 2^\circ\text{C}; 75\% \pm 5\% \text{ RH}$ sau 12 tháng. Bao bì phụ khi thêm vào để bảo quản viên nén không ảnh hưởng đến độ ổn định của viên.

Bàn luận

Về độ ẩm tá dược và nguyên liệu sử dụng khi bào chế viên nén: Hầu hết các tá dược dự kiến sử dụng trong bào chế viên nén 2 lớp đều có độ ẩm khá lớn. Do đó, giảm tỷ lệ nước trong tá dược có ý nghĩa quan trọng trong bào chế viên nén. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi chỉ tiêu độ ẩm tá dược $< 4\%$ trong tá dược giúp viên nén ổn định cả về mặt cảm quan và hàm lượng dược chất sau 6 tháng bảo quản ($P < 0,05$). Viên không bị vàng ở lớp GPN và vì không bị phồng do hiện tượng sinh khí trong quá trình bảo quản. Chỉ tiêu độ ẩm tá dược phù hợp là 4% vì nếu duy trì độ ẩm thấp hơn, thời gian sấy sẽ kéo dài. Hơn nữa, do độ ẩm tá dược thấp, ít chịu nén nên trong quá trình dập viên trở nên khó khăn hơn, khó đạt được độ cứng mong muốn. Việc sấy tá dược là yêu cầu bắt buộc trong giai đoạn đầu khi bào chế viên nén.

Hàm ẩm trong nguyên liệu amoxicilin và kali clavulanat cũng ảnh hưởng đến quá trình bào chế và độ ổn định của viên nén 2 lớp. Nguyên liệu kali clavulanat về mặt nhiệt động khi để riêng rất kém bền nên thường trộn với Avicel theo tỷ lệ 1 : 1 (kali clavulanat pha loãng)^[3]. Hỗn hợp này không bền với nhiệt và ẩm nên tiêu chuẩn cơ sở của kali clavulanat pha loãng quy định hàm lượng nước nhỏ hơn $1,5\%$. Thực tế nguyên liệu đang sử dụng cho nghiên cứu này là $0,5\%$. Vì vậy, không thể giảm hàm lượng nước của kali clavulanat. Ngược lại, amoxicilin bền vững hơn nên hàm lượng nước được quy định cao hơn. Trong USP 41 cũng như Dược điển Việt Nam V, quy định về hàm lượng nước của amoxicilin trihydrat phải nằm trong giới hạn $11,5 - 14,5\%$ ^[1, 5].

Mặt khác, trong viên 2 lớp, amoxicilin chiếm tỷ lệ lớn, vì vậy có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của viên. Việc kiểm soát chỉ tiêu nước của nguyên liệu amoxicilin giúp tăng cường độ ổn định của viên nén. Tuy nhiên việc này không phải dễ thực hiện khi amoxicilin trihydrat cũng không bền với nhiệt độ cao. Tăng nhiệt độ để giảm tỷ lệ nước là không khả thi. Giải pháp đưa

ra có thể là sấy ở áp suất 550 - 750 mmHg để giảm nhiệt độ sấy tới $40 - 50^{\circ}\text{C}$, đồng thời giảm thời gian sấy. Tuy nhiên, để sấy được amoxicilin thì vấn đề kỹ thuật liên quan nữa là thiết bị sấy ở áp suất giảm cần phải đặt đồng thời trong phòng trộn đồng nhất, dập viên, bao phim, ép vỉ để kiểm soát được độ ẩm môi trường. Vì quá trình bắt đầu và kết thúc sấy cần phải thao tác trên nguyên liệu sấy có tiếp xúc với môi trường. Trong quá trình này, nguyên liệu amoxicilin khi sấy xong có thể hút ẩm trở lại khi để nguội. Chính vì vậy, đây là một hạn chế của nghiên cứu khi chưa khảo sát được chỉ tiêu nước của nguyên liệu amoxicilin đến độ ổn định của viên.

Một vấn đề khác liên quan đến độ ổn định của viên là điều kiện bảo quản. Có thể thấy điều kiện bảo quản viên 2 lớp ảnh hưởng rất lớn đến độ ổn định của viên. Với đặc điểm khí hậu nóng ẩm ở Việt Nam thì điều kiện bảo quản này càng quan trọng hơn. Khi nhiệt độ bảo quản tăng lên trên 30°C thì thường có sự sụt giảm hàm lượng kali clavulanat trong viên. Trong khi yếu tố độ ẩm có thể không chế được thông qua hình thức ép vỉ nhôm – nhôm có đủ độ dày cần thiết. Thực tế cho thấy, trong quá trình lưu thông và sử dụng thuốc, điều kiện bảo quản không được đảm bảo như bao bì ghi trên nhãn $< 30^{\circ}\text{C}/75\%$ RH dẫn tới sự phân hủy kali clavulanat theo cơ chế tự xúc tác làm thay đổi hình thức vỉ và viên.

Kết quả khảo sát các loại vật liệu bao gói thứ cấp (túi nhôm, silica gel) cho thấy hàm lượng của cả 3 mẫu không có sự khác biệt lớn ở điều kiện $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%$ RH. Với mẫu 1 chỉ cần dùng phương pháp ép vỉ (nhôm – nhôm) cho thấy có khả năng bảo quản chống ẩm giúp dược chất ổn định trong môi trường bảo quản. Do đó, bao bì đóng gói thứ cấp là không cần thiết đối với viên nén 2 lớp giải phóng kéo dài. Việc sử dụng bao bì thứ cấp không có tác dụng bảo quản dược chất mà có thể gây lãng phí khi sản xuất làm tăng giá thành sản phẩm. Tuy nhiên, bao bì đóng gói trực tiếp viên 2 lớp đóng vai trò quan trọng đảm bảo độ ổn định của viên nén 2 lớp. Qua nghiên cứu tài liệu tham khảo cho thấy khi bảo quản trong vỉ nhôm có màng nhôm

dày 33 μm mới đủ dày để bảo quản viên nén có chứa amoxicilin và kali clavulanat. Màng nhôm càng dày khả năng ngăn cản hơi ẩm càng cao và nâng cao được tuổi thọ của thuốc ^[2]. Tuy nhiên, do điều kiện nghiên cứu, viên nén 2 lớp được ép trong vỉ nhôm có màng nhôm dày 25 μm . Điều này có thể làm giảm độ ổn định của viên nén 2 lớp. Hiện nay các doanh nghiệp sản xuất trong nước đại đa số sử dụng màng nhôm - nhôm có độ dày 25 μm để làm bao bì cho các chế phẩm viên nén chứa amoxicilin và kali clavulanat. Đây cũng có thể là nguyên nhân làm giảm tuổi thọ của các chế phẩm khi lưu hành trên thị trường.

Kết luận

Nhiệt độ và độ ẩm ảnh hưởng mạnh đến độ ổn định của viên nén chứa amoxicillin và kali clavulanat. Để đảm bảo độ ổn định cho viên, trong quá trình bào chế viên nén, cần sấy tá dược đến độ ẩm nhỏ hơn 4% và sử dụng màng nhôm ép vỉ có độ dày lớn hơn 25 μm . Khi theo dõi độ ổn định viên nén ở $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ cho thấy viên nén ổn định sau 12 tháng bảo quản và không ổn định ở $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ RH}$ sau 2 tháng bảo quản.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Arshad H. (2013), "Stability studies of amoxicillin drug product in different packaging materials", *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*, 4 (9), pp. 2275-2282.
3. BP (2016).
4. Cielecka-Piontek J. et al. (2015), "Solid-state stability and compatibility studies of clavulanate potassium", *Pharmaceutical Development*, 20 (2), pp. 146-152.
5. USP41-NF36 (2017).