

NGHIÊN CỨU LỰA CHỌN TÁ D- ỢC SIÊU RÃ CHO VIÊN NÉN IBUPROFEN

Nguyễn Hữu Mỹ*

Nguyễn Văn Minh*

Nguyễn Văn Long**

TÓM TẮT

Ibuprofen là thuốc kháng viêm không steroid, ít tan trong n- ớc. Khi sử dụng thuốc theo đ- ờng uống, tốc độ hấp thu th- ờng bị hạn chế bởi tốc độ hoà tan d- ợc chất trong hệ thống tiêu hoá. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu ảnh h- ớng của sodium starch glycolat, primellose, disolcel đến thời gian rã và tốc độ hoà tan ibuprofen từ viên nén nhằm lựa chọn tá d- ợc siêu rã phù hợp. Kết quả cho thấy, viên nén ibuprofen 200mg bào chế bằng ph- ơng pháp xát hạt - ột sử dụng 4% sodium starch glycolat cải thiện thời gian rã và tốc độ hoà tan d- ợc chất hơn so với viên sử dụng pimellose hoặc disolcel.

* *Từ khóa:* Ibuprofen; Tá d- ợc siêu rã; Thời gian rã; Tốc độ hòa tan.

CHOOSING SUPER DISINTERGRANT FOR IBUPROFEN

Nguyen Huu My

Nguyen Van Minh

Nguyen Van Long

SUMMARY

Ibuprofen is a nonsteroid antiinflammatory and poorly water soluble drug. When orally administered drug, the rate of absorption is often limited by the rate of dissolution of the drug in the gastro-intestinal tract. The purpose of this study was to investigate the effect of sodium starch glycolate, primellose and disolcel on the disintegration time and dissolution rate of ibuprofen from tablets to choose suitable super disintegrants. The results suggested that the disintegration time and dissolution rate of the ibuprofen 200mg tablets made by the wet granulation method containing 4% sodium starch glycolate was improved compared with those used primellose and disolcel.

* *Key words:* Ibuprofen; Super disintegrant; Disintegration time, Dissolution rate.

* *Học viện Quân y*

** *Tr- ờng Đại học D- ợc Hà Nội*

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, có khoảng 40% các d- ợc chất sử dụng để sản xuất những dạng thuốc khác nhau đ- ợc xếp vào loại ít tan trong n- ớc. Do vậy việc nghiên cứu cải thiện tốc độ hoà tan của chúng là một thách thức không nhỏ với các nhà bào chế. Trong những năm gần đây, một vài tá d- ợc mới (tá d- ợc siêu rã) đ- ợc ứng dụng trong bào chế các dạng thuốc rắn nhằm tăng tốc độ hoà tan d- ợc chất. Tá d- ợc siêu rã chỉ sử dụng với tỷ lệ rất nhỏ (từ 2 – 8%) nh- ng làm cho viên rã rất nhanh. Tuy nhiên, hiệu quả cải thiện thời gian rã và độ hoà tan của thuốc còn phụ thuộc vào d- ợc chất, loại tá d- ợc siêu rã, tỷ lệ sử dụng, cách phối hợp trong viên.

Ibuprofen là thuốc chống viêm không steroid, có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm, hiện đ- ợc dùng chủ yếu trong điều trị bệnh viêm khớp, giảm đau trong thống kinh, đau răng, hạ sốt ở trẻ em. Trên thị tr- ờng có rất nhiều dạng bào chế khác nhau nh- thuốc viên nén, viên nén bao film, thuốc uống hỗn dịch, trong đó phổ biến nhất là dạng thuốc viên nén. Tuy nhiên, do ibuprofen rất ít tan trong n- ớc, mức độ hoà tan d- ợc chất thấp, do đó tốc độ hấp thu chậm, hiệu quả điều trị không đạt nh- mong muốn.

Trong công trình nghiên cứu này, chúng tôi đặt mục tiêu lựa chọn đ- ợc tá d- ợc siêu rã và cách phối hợp nhằm cải thiện thời gian rã, tốc độ hoà tan ibuprofen từ viên nén trong môi tr- ờng đệm phosphat pH 6,8.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Vật liệu nghiên cứu.

* Nguyên liệu, hoá chất nghiên cứu.

- Ibuprofen chuẩn Viện Kiểm nghiệm - Bộ Y tế.

- Viên nén th- ơng mại ibuprofen 200mg do Xí nghiệp D- ợc phẩm X sản xuất, số lô: 020605-3, hạn dùng: 06-2007.

- Ibuprofen, sodium starch glycolat (SSG), primellose (croscarmellose sodium), disolcel (croscarmellose sodium), tinh bột ngô, magnesi stearat, aerosil... đạt tiêu chuẩn USP 24, BP 98, D- ợc điển Việt Nam III (ĐĐVN III).

* Ph- ơng tiện, thiết bị nghiên cứu.

- Máy quang phổ UV-VIS He λ ios, máy thử độ hoà tan Erweka DT700, máy đo độ rã Toyama TMB - 8L, máy đo pH Eutech 510, cân phân tích có độ chính xác 0,1mg Shimadzu AY 220, máy đo độ cứng Erweka...

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Bào chế viên nén:

- Sử dụng ph- ơng pháp xát hạt - ốt với tá d- ợc dính là hồ tinh bột ngô 12%, hạt xát qua rây có đ- ờng kính 1,25mm, sấy hạt ở nhiệt độ 40 - 45°C đạt hàm ẩm 2 - 3%, dập viên đ- ờng kính 10mm, lực gây vỡ viên từ 6 - 8kg lực, mỗi mẫu làm 1000 viên.

- Bào chế 9 công thức (CT) viên nén ibuprofen 200mg.

Bảng 1: Công thức bào chế của 9 mẫu viên nén ibuprofen 200mg.

THÀNH PHẦN	ĐƠN VỊ TÍNH	KHỐI LƯỢNG								
		CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9
Ibuprofen	mg	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Tinh bột ngô	mg	140,2	140,2	140,2	140,2	140,2	140,2	140,2	140,2	140,2
SSG rã trong	mg	14,4						7,2		
Disolcel rã trong	mg		14,4						7,2	
Primellose rã trong	mg			14,4						7,2
SSG rã ngoài	mg				14,4			7,2		
Disolcel rã ngoài	mg					14,4			7,2	
Primellose rã ngoài	mg						14,4			7,2
Aerosil	mg	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Magnesi stearat	mg	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7

2.2. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén:

- Độ chắc: tiến hành trên 6 viên.

- Xác định độ đồng đều khối lượng, độ rã: theo ph- ơng pháp ghi trong ĐĐVNIII.

- Định lượng d- ợc chất trong viên: dùng ph- ơng pháp quang phổ UV-VIS, môi trường là dung dịch đệm phosphat pH 6,8, đo độ hấp thụ ở bước sóng 221nm.

- Ph- ơng pháp đo độ hòa tan d- ợc chất từ viên nén: tiến hành theo ph- ơng pháp ghi trong ĐĐVNIII.

Sử dụng máy cánh khuấy, môi trường hòa tan là 900ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 ở nhiệt độ $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, tốc độ quay 50 vòng/phút. Sau thời gian 1, 2, 3, 4, 6 phút tiến

hành hút 5ml môi tr- ờng hòa tan, lọc, pha loãng đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch tại b- ớc sóng 221nm. Tính % ibuprofen hòa tan dựa vào đ- ờng chuẩn.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Độ rã của viên nén ibuprofen 200mg.

9 mẫu viên nén ibuprofen 200mg bào chế theo công thức ở bảng 1 và 1 mẫu l- u hành trên thị tr- ờng có độ chắc, độ đồng đều khối l- ượng, hàm l- ượng d- ợc chất đạt yêu cầu ĐDVN III.

Bảng 2: Thời gian rã của viên nén ibuprofen 200mg bào chế theo 10 công thức khác nhau.

CÔNG THỨC	THỜI GIAN RÃ (giây)
Công thức 1	15
Công thức 2	22
Công thức 3	19
Công thức 4	26
Công thức 5	24
Công thức 6	39
Công thức 7	19
Công thức 8	10
Công thức 9	22
Viên th- ơng mại (không có tá d- ợc siêu rã)	785

* Viên nén bào chế theo 9 công thức rã rất nhanh (d- ới 1 phút), trong đó nhanh nhất là 10 giây và chậm nhất là 39 giây. Nguyên nhân do trong công thức chứa tá d- ợc siêu rã có khả năng tr- ơng nở và hút n- ớc mạnh, nhanh chóng phá vỡ cấu trúc của viên. Viên nén rã nhanh sẽ giúp d- ợc chất giải phóng và hoà tan nhanh, dẫn đến cải thiện sinh khả dụng của thuốc. Trong khi đó, viên nén th- ơng mại đ- ợc xây dựng công thức theo quy- ớc rã quá chậm làm giảm tốc độ hoà tan d- ợc chất, ảnh h- ưởng tới tác dụng của thuốc.

Kết quả cho thấy, có sự khác nhau về thời gian rã của viên nén bào chế với các tá d- ợc siêu rã khác nhau và cách phối hợp tá d- ợc siêu rã. Nếu sử dụng 100% tá d- ợc siêu rã vào trong hạt thì viên nén chứa SSG rã nhanh nhất. Sử dụng toàn bộ tá d- ợc siêu rã ngoài hạt hoặc chia đôi trong và ngoài hạt thì viên nén sử dụng disolcel rã nhanh nhất.

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tr- ớc đây. Tuy nhiên, để chọn đ- ợc tá d- ợc hiệu quả nhất chúng tôi tiến hành đánh giá độ hoà tan d- ợc chất từ các mẫu viên nén.

2. Độ hoà tan d- ợc chất trong môi tr- ờng đệm phosphat pH 6,8.

Bảng 3: Độ hòa tan ibuprofen từ viên nén bào chế theo 9 công thức khác nhau và viên nén th- ơng mại trong môi tr- ờng đệm phosphat pH 6,8 (n=5).

t (phút)	% IBUPROFEN HOÀ TAN									
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10
1	39,27 ± 3,35	38,41 ± 3,29	57,56 ± 6,36	37,19 ± 9,34	56,11 ±12,55	29,84 ± 3,94	54,63 ± 3,21	52,83 ± 2,35	46,86 ± 4,28	1,84 ± 0,26
2	64,33 ± 2,91	58,89 ± 0,86	72,54 ± 7,43	62,37 ± 5,98	77,65 ± 6,28	48,82 ± 3,00	75,14 ± 1,85	67,65 ± 3,92	63,30 ± 3,24	2,95 ± 0,09
3	74,00 ± 2,93	74,21 ± 1,23	84,31 ± 5,43	79,63 ± 2,17	86,24 ± 1,84	60,64 ± 4,85	85,49 ± 1,67	77,42 ± 5,08	75,27 ± 1,98	4,75 ± 0,71
4	81,02 ± 1,26	82,29 ± 0,50	90,22 ± 5,22	84,82 ± 2,77	92,28 ± 3,89	69,33 ± 3,52	92,57 ± 0,99	82,00 ± 4,46	83,31 ± 2,05	8,33 ± 0,45
6	92,33 ± 0,82	92,78 ± 1,08	95,71 ± 1,92	95,52 ± 2,06	96,71 ± 1,99	80,11 ± 2,85	100,32 ± 0,47	88,36 ± 4,19	92,68 ± 1,36	16,96 ± 1,08

* Trong môi tr- ờng đệm phosphat pH 6,8, viên nén bào chế theo 9 công thức chứa tá d- ợc siêu rã có tốc độ hoà tan ibuprofen khá nhanh, sau 6 phút, > 90% l- ợng d- ợc chất đ- ợc hoà tan, trong khi viên nén th- ơng mại chỉ hoà tan đ- ợc 16,96% d- ợc chất. Nguyên nhân là tá d- ợc siêu rã trong công thức viên nén tr- ờng nở mạnh, nhanh chóng phá vỡ cấu trúc của viên, giải phóng d- ợc chất về dạng tiểu phân ban đầu làm cho bề mặt tiếp xúc của tiểu phân d- ợc chất với môi tr- ờng hoà tan tăng mạnh. Tốc độ hoà tan d- ợc chất của viên nén th- ơng mại rất chậm do bị hạn chế bởi thời gian rã của viên. Viên nén bào chế theo công thức 6 có tốc độ hoà tan d- ợc chất thấp hơn hẳn so với 8 công thức (sau 6 phút chỉ có khoảng 80% l- ợng d- ợc chất đ- ợc hoà tan). Nguyên nhân chủ yếu là do thời gian rã của viên dài hơn nhiều so với viên đối chứng. Tốc độ hoà tan d- ợc chất từ 8 công thức viên nén có khác nhau nh- ng không nhiều, sau 6 phút l- ợng d- ợc chất hoà tan từ viên nén bào chế theo công thức 7 cao nhất (đạt 100%). Trong thành phần viên nén bào chế theo công thức 7 có sử dụng 4% tá d- ợc siêu rã SSG phối hợp 50% rã trong và 50% rã ngoài. SSG là tá d- ợc siêu rã luôn có sẵn trên thị tr- ờng và đơn giá rẻ nhất trong các tá d- ợc siêu rã hiện nay. Do vậy, chúng tôi lựa chọn SSG làm tá d- ợc rã cho các nghiên cứu sau này.

KẾT LUẬN

Thời gian rã và tốc độ hoà tan d- ợc chất của viên nén ibuprofen 200mg, sử dụng 4% SSG làm tá d- ợc rã phối hợp 50% rã trong, 50% rã ngoài đ- ợc cải thiện đáng kể so với viên nén sử dụng disolcel, primellose và sản phẩm th- ơng mại thông th- ờng. Trong môi tr- ờng đệm phosphat pH 6,8, sau thời gian 6 phút, 100% l- ợng d- ợc chất đ- ợc hoà tan từ viên nén chứa SSG so với 16,96% từ viên nén th- ơng mại thông th- ờng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Tr- ờng Đại học D- ợc Hà Nội*. Kỹ thuật bào chế và sinh d- ợc học các dạng thuốc. Nhà xuất bản Y học, 2004.
2. *Bộ Y tế*. D- ợc điển Việt Nam III. Hội đồng D- ợc điển, 2002.
3. *Loyd V. Allen*. Rapid-dissolve technology. *Int. J. Pharm.*, 2003, 6, pp. 449-450.
4. *I.S. Ahmed et al*. Formulation of fast-dissolving ketoprofen tablets using freeze-drying in blisters technique, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2006, 32, pp. 437-442.
5. *R. Ballerini et al*. Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2004, 30, pp. 1-3.
6. *Mukesh Gohel et al*. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2004, 5(3), pp. 145-154.
7. *Matthew Roberts et al*. Effect of lubricant type and concentration on the punch tip adherence of model ibuprofen formulations. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, 56, pp 299-305.
8. *Beatrice Perissutti et al*. Formulation design of carbamazepine fast – release tablets prepared by melt granulation technique. *Int. J. Pharm.*, 2003, 256, pp. 53-63.
9. *A. Rostami-Hodjegan et al*. A new rapidly absorbed paracetamol tablet containing sodium bicarbonate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2002, 28 (5), pp 523-531.