

# Nghiên cứu bao bảo vệ viên Cefaclor giải phóng kéo dài

Vũ Thị Hồng Hạnh, Phạm Thị Minh Huệ\*

*Đại học Dược Hà Nội, 15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam*

---

## Tóm tắt

Viên cefaclor 500 mg giải phóng kéo dài dạng cốt thân nước đã được bào chế thành công với độ hoà tan đạt Dược điển Mỹ 37 (USP 37) và tương tự viên đối chiếu Ceclor SR [1]. Tuy nhiên trong thành phần của viên chứa nhiều tá dược có khả năng hút ẩm mạnh, trong quá trình bảo quản dễ bị biến đổi dẫn tới thay đổi độ hoà tan và hàm lượng. Nghiên cứu này tập trung vào khảo sát đặc tính chống ẩm của các tá dược bao HPMC; PVA và Eudragit E nhằm lựa chọn loại màng bao có khả năng bảo vệ cho viên mà không ảnh hưởng tới giải phóng dược chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy bao bảo vệ có hiệu quả rõ rệt để tăng độ ổn định cho viên cefaclor giải phóng kéo dài dạng cốt, trong đó PVA cho khả năng bảo vệ tốt nhất trong các tá dược đã lựa chọn. Viên bao với PVA ít thấm ẩm hơn cả, không ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng dược chất từ viên, đảm bảo độ ổn định về hàm lượng và độ hoà tan sau 12 tháng.

Nhận ngày 26 tháng 9 năm 2015, Chính sửa ngày 07 tháng 11 năm 2015, Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 6 năm 2016  
*Từ khóa:* Cefaclor, bao phim, polymer thân nước, PVA.

---

## 1. Đặt vấn đề

Cefaclor (3-chloro-7D-(2 phenylglycinamido)-3-cephem-4 cacboxylic acid monohydrat) là một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2. Viên giải phóng kéo dài (GPKD) được bào chế nhằm tăng nồng độ dược chất (DC) vào dịch mô và duy trì nồng độ DC hằng định trong máu để tăng sinh khả dụng (SKD). Viên nén cefaclor 375 mg GPKD đã được bào chế đạt độ hoà tan theo USP [1]. Tuy nhiên do DC không bền dưới tác động của ánh sáng và độ ẩm môi trường [2], hơn nữa trong viên chứa nhiều tá dược có khả năng hút ẩm mạnh (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose - HPMC) dẫn tới độ ổn định của viên không cao. Biện pháp bảo vệ DC cho viên để tăng tuổi thọ

cho sản phẩm là một trong những ứng dụng quan trọng trong công nghệ sản xuất dược phẩm. Nghiên cứu nhằm mục tiêu lựa chọn tá dược và xây dựng công thức bao bảo vệ cho viên cefaclor GPKD dạng cốt thân nước.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu

Viên nén cefaclor 375 mg GPKD; Các tá dược: polyvinyl alcohol (PVA- đạt tiêu chuẩn USP); Eudragit E100 (đạt tiêu chuẩn USP); HPMC E6 (đạt tiêu chuẩn Dược điển Anh - BP); Polyethylen Glycol 6000 (PEG 6000) (đạt tiêu chuẩn BP); Talc (đạt tiêu chuẩn BP); Titan dioxyd (đạt tiêu chuẩn BP); Chất màu xanh E133 (FD&C Blue No. 1) và một số dung môi hoá chất khác đạt tiêu chuẩn dược điển hoặc tinh khiết phân tích.

---

\* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-982152969  
Email: phamminhhuehup@gmail.com

## 2.2. Thiết bị nghiên cứu

Nồi bao Vanguard; Hệ thống thử hòa tan ERWEKA (Đức); Máy quang phổ UV - VIS Hitachi U1800; Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Agilent.

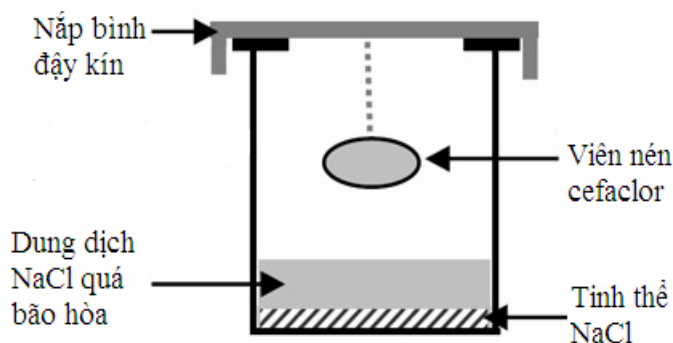
## 3. Phương pháp nghiên cứu

### 3.1. Phương pháp bao viên

Sử dụng phương pháp bao film (bao màng mỏng).

**Pha chế dịch bao film:** Nồng độ dịch bao là 5% polyme. Tá dược tạo màng và chất hoá dẻo được cân theo công thức, hoà tan trong một phần dung môi. Chất tạo màu, chống dính được nghiền mịn, trộn đều, phân tán vào dung môi thích hợp rồi phối hợp vào dung dịch polyme. Hỗn dịch trên được khuấy trên máy khuấy từ trong 3 giờ trước khi bao.

**Phương pháp bao film:** Sử dụng thiết bị bao với các thông số chính như: nhiệt độ nồi bao 45 - 50°C, tốc độ nồi bao 8-10 vòng/phút, tốc độ phun dịch 3,0 ml/phút, áp suất phun 1,8 atm. Sau khi viên bao đạt khối lượng bao, tiếp tục thổi không khí nóng để sấy khô viên trong 10 phút. Để ổn định viên ít nhất 48 giờ trước khi đánh giá.



Hình 1: Sơ đồ thiết bị đánh giá độ thấm ẩm của màng bao.

## 4. Kết quả và bàn luận

Lựa chọn 3 loại polyme dùng để bao là: HPMC E6, Eudragit E100, PVA. Mỗi mẻ bao 500 g viên với các công thức như bảng 1.

**Phương pháp thử độ hòa tan:** Sử dụng hệ thống thử hòa tan ERWEKA để đánh giá % cefaclor giải phóng từ viên theo qui định USP 37 [1, 5].

### 3.2. Phương pháp định lượng cefaclor trong viên cefaclor giải phóng kéo dài

Phương pháp HPLC theo USP 34 [5]: Pha động: hòa tan 1g natri pentansulfonat trong 780ml nước và 10ml triethylamin. Điều chỉnh pH bằng  $H_3PO_4$  đến  $pH = 2,5 \pm 1$ . Thêm methanol vừa đủ 1000 ml. Điều kiện sắc ký: Cột  $C_{18}$  (250 × 4mm), chất nhồi cột kích thước 5 $\mu$ m; Nhiệt độ cột: 25°C; Tốc độ dòng: 1,5ml/phút; Detector UV bước sóng 265nm.

### 3.3. Đánh giá độ thấm ẩm của màng bao

Cân khối lượng viên đã bao trước khi đánh giá độ thấm ẩm. Viên bao được bảo quản trong môi trường có độ ẩm tương đối khoảng 75% bằng cách đặt trong một bình kín chứa dung dịch NaCl quá bão hoà (hình 1).

Sau những khoảng thời gian nhất định, lấy viên ra cân lại khối lượng viên. Quá trình thử kết thúc khi khối lượng viên không tăng thêm nữa [2]. Độ thấm ẩm của màng bao được đánh giá bằng sự chênh lệch khối lượng viên trước và sau khi thử.

Các tá dược lựa chọn đều là các tá dược dùng phổ biến để bao bảo vệ, quá trình bao dễ dàng, có thể áp dụng ở nhiều qui mô khác nhau.

#### 4.1. Đánh giá ảnh hưởng của màng bao đến giải phóng dược chất

Thử hoà tan các mẫu viên, so sánh với viên chưa bao và tiêu chuẩn USP, kết quả được trình bày ở bảng 2.

Kết quả cho thấy các loại màng bao đã lựa chọn đều không ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ giải phóng DC từ viên.

#### 4.2. Đánh giá khả năng chống ẩm của màng bao

Viên đã bao với 3 công thức trên được đánh giá độ thấm ẩm, kết quả được thể hiện ở bảng 3, hình 2.

Ở mẫu viên bao với HPMC, ngay tại thời điểm đầu tiên khi tiếp xúc với ẩm viên bao đã hút ẩm nhanh hơn so với các mẫu viên bao bằng Eudragit và PVA. Tốc độ hút ẩm của viên bao HPMC giảm nhanh sau 8 giờ bảo quản.

Nguyên nhân có thể do HPMC là tá dược thân nước, khi gặp ẩm trương nở và hút nước mạnh hơn hai màng bao còn lại. Sau khi đã trương nở sẽ hút ẩm ít dần. Trong 3 loại polyme dùng để bao màng bảo vệ, viên bao bằng PVA ít hút ẩm hơn cả.

#### 4.3. Ảnh hưởng của màng bao đến độ ổn định dược chất

Đánh giá hàm lượng dược chất trong các viên chưa bao và đã bao ở điều kiện: viên ép vi Polyvinyl chloride (PVC), để ở phòng thí nghiệm. Kết quả thể hiện qua bảng 4.

Hàm lượng dược chất trong tất cả các mẫu viên đều giảm dần trong quá trình bảo quản tương ứng với tốc độ hút ẩm của màng bao do dưới tác động của độ ẩm, cefaclor bị hydrat hóa dẫn tới thủy phân dược chất [2].

Bảng 1: Công thức bao (tính cho 500 g viên)

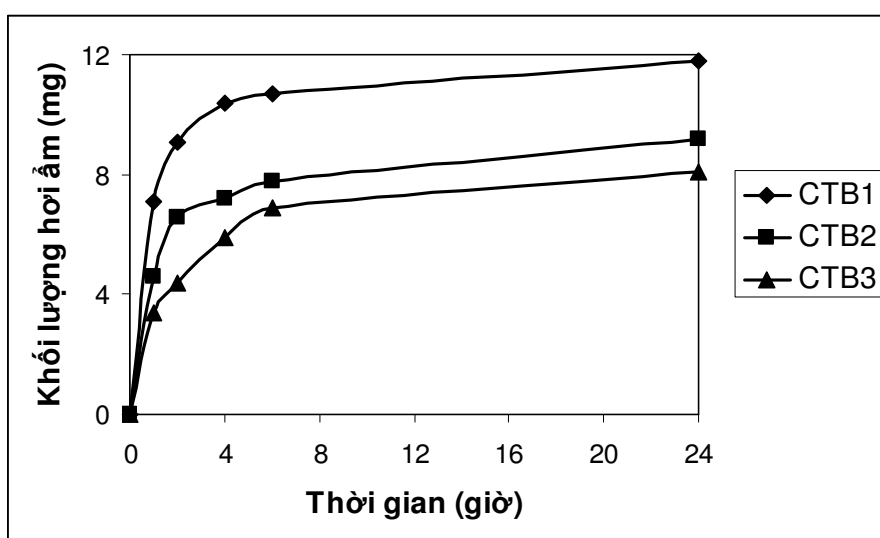
Thành phần (g)	CTB1	CTB2	CTB3
HPMC E6	30	–	–
Eudragit E100	–	30	–
PVA	–	–	30
PEG 6000	10	10	10
Talc	8	8	8
Chất màu	0,1	0,1	0,1
TiO <sub>2</sub>	8	8	8
Isopropanol (ml)	300	300	200
Dicloromethan (ml)	300	–	–
Nước tinh khiết (ml)	–	–	100

Bảng 2: Phần trăm dược chất hoà tan từ các mẫu viên bao bảo vệ với các tá dược (n=6)

Mẫu	Thời gian (phút)				
	30	60	120	180	240
CTB1	18,12±2,37	37,41±2,92	65,20±2,35	83,21±2,52	98,22±2,29
CTB2	19,36±2,47	36,41±2,47	64,22±3,18	84,83±3,17	99,23±3,25
CTB3	18,27±2,42	35,28±2,63	64,27±2,34	82,29±2,51	97,82±3,18
Viên chưa bao	20,16±2,32	35,91±2,97	63,32±3,38	84,23±3,57	99,92±3,21
USP	5-30	20-50	-	-	> 80

Bảng 3: Khối lượng hơi ẩm thấm qua màng bao (n=6)

Thời gian (giờ)	CTB1 (mg)	CTB2 (mg)	CTB3 (mg)
1	7,2±0,5	4,8±0,2	2,4±0,4
2	9,3±0,2	6,7±0,4	3,4±0,2
4	10,5±0,3	7,3±0,3	4,5±0,2
6	10,9±0,1	7,9±0,1	5,4±0,1
24	11,7±0,1	9,4±0,2	6,1±0,1



Hình 2: Lượng hơi ẩm thấm qua màng bao.

Bảng 4: Hàm lượng (%) dược chất còn lại trong viên sau thời gian bảo quản (n=3)

Thời gian (tháng)	0	1	3	9	12
Mẫu viên					
Viên chưa bao	99,13± 2,37	98,29± 1,82	89,07± 2,19	86,94± 2,81	84,94± 3,74
CTB1	102,6± 2,48	101,59± 1,39	95,49± 1,63	94,43± 2,53	92,43± 1,85
CTB2	98,54± 1,74	97,24± 2,38	96,22± 2,08	94,91± 1,94	92,91± 2,74
CTB3	100,52± 2,71	99,23± 1,92	99,18± 2,17	98,05± 2,51	97,05± 2,78

Đối với mẫu chưa bao, hàm lượng dược chất giảm rất nhanh, sau 12 tháng hàm lượng giảm tới hơn 15%. Trong khi đó với các mẫu viên bao, hàm lượng vẫn duy trì được trên 90% sau 12 tháng bảo quản. Đặc biệt là mẫu viên bao bằng PVA, hàm lượng còn duy trì trên 95%. Như vậy kết quả cho thấy màng bao có khả năng ổn định hàm lượng dược chất trong thời gian nghiên cứu.

Đánh giá tốc độ giải phóng dược chất từ các viên sau thời gian bảo quản, kết quả được trình bày ở bảng 5.

Kết quả cho thấy, trong thời gian đầu, các mẫu không thay đổi tốc độ giải phóng DC nhiều. Tuy nhiên sau 12 tháng tốc độ giải phóng DC có xu hướng tăng lên, nhất là viên chưa bao. Viên hút ẩm càng nhiều thì tốc độ giải phóng dược chất càng nhanh. Nếu màng bao film có khả năng chống ẩm tốt, quá trình hút ẩm sẽ chậm hơn và ảnh hưởng ít tới tốc độ hòa tan dược chất từ viên.

Bảng 5: Cefaclor giải phóng từ các viên trong quá trình theo dõi độ ổn định (%)

Thời điểm (tháng)	Mẫu	Thời gian (giờ)					f2 (so với ban đầu)
		0,5	1	2	3	4	
1	Churabao	21,89±2,73	34,68±3,82	66,96±2,73	86,12±3,14	98,92±3,42	73,56
	CTB1	20,06±2,31	38,5±2,17	63,96±3,16	82,29±2,84	95,97±3,71	74,07
	CTB2	21,78±2,42	38,11±3,16	66,09±2,74	87,1±1,91	95,36±3,45	72,53
	CTB3	18,82±2,61	35,12±2,91	65,24±3,18	83,52±2,67	96,14±2,73	74,65
3	Churabao	23,40±1,83	40,12±2,65	73,23±2,73	91,05±3,16	99,27±2,60	65,23
	CTB1	21,12±2,18	39,70±2,71	66,68±2,18	85,12±3,18	100,3±2,18	72,7
	CTB2	19,27±3,74	38,08±3,18	65,05±3,47	86,5±2,47	100,1±2,73	74,52
	CTB3	19,37±2,84	35,10±2,84	67,26±2,19	84,52±2,93	99,09±2,95	73,15
6	Churabao	23,39±2,81	42,15±1,69	76,24±2,13	93,25±2,16	99,13±3,62	61,48
	CTB1	20,19±2,58	40,71±2,35	68,65±2,38	87,42±2,28	98,34±3,81	73,11
	CTB2	29,23±2,71	39,18±2,16	67,45±2,17	87,52±3,27	99,13±2,53	67,36
	CTB3	18,32±2,19	36,14±2,57	67,26±2,19	84,89±3,28	100,19±2,25	73,71
9	Churabao	24,49±2,52	43,12±2,41	83,24±3,13	92,35±2,18	98,37±2,69	56,58
	CTB1	20,29±2,42	39,79±3,17	68,62±3,58	87,52±2,27	99,03±3,38	72,11
	CTB2	19,81±2,75	39,28±2,15	68,52±2,17	88,51±3,27	100,12±2,8	71,9
	CTB3	19,53±2,85	36,13±2,79	67,56±3,29	85,42±3,13	99,59±3,05	72,99
12	Churabao	25,33±3,81	45,66±3,16	86,61±3,81	99,9±2,18	100,21±3,4	51,67
	CTB1	22,46±2,74	39,11±2,73	72,52±2,83	87,24±3,19	99,98±2,19	69,11
	CTB2	22,15±3,16	38,74±2,91	71,05±3,17	85,4±2,64	99,87±3,27	70,67
	CTB3	20,28±1,67	35,96±3,82	66,35±3,45	86,75±3,43	99,91±3,48	72,47

## 5. Kết luận

Việc xây dựng màng bao bảo vệ cho viên cefaclor giải phóng kéo dài dạng cốt thân nước là rất cần thiết nhằm giúp ổn định dược chất trong quá trình bảo quản và sử dụng. Qua nghiên cứu cho thấy màng bao PVA giúp bảo vệ viên, làm cho viên ít hút ẩm hơn so với khi bao bằng màng HPMC và Eudragit E100. Màng bao bảo vệ còn có khả năng ổn định hàm lượng dược chất, ảnh hưởng ít tới tốc độ giải phóng dược chất từ viên. Lựa chọn PVA làm tá dược bao phim bảo vệ còn mang lại lợi ích về giá thành và an toàn với môi trường do không cần sử dụng nhiều dung môi hữu cơ.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Phạm Thị Minh Huệ và CS, Nghiên cứu bào chế viên cefaclor giải phóng kéo dài, Tạp chí Dược học, 474(55) (2015) 25.
- [2] Beata Medenecka et al. Stability of the crystalline form of cefaclor monohydrate and its pharmaceutical preparations, Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research, 66 (5) (2009) 563.
- [3] Felton LA, Porter SC. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery, Expert Opin Drug Deliv. 10(4) (2013) 421.
- [4] Porter SC, Felton LA. Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products, Drug Dev Ind Pharm. 36(2) (2010) 128.
- [5] USP 37- monograph: Cefaclor extended release tablets (online).

# Moisture - Protective Coating for Cefaclor Extended-Release Tablets

Vu Thi Hong Hanh, Pham Thi Minh Hue

*Hanoi University of Pharmacy,  
15 Le Thanh Tong Str., Hoan Kiem Dist., Hanoi, Vietnam*

**Abstract:** Cefaclor is a valuable antibiotic tablet belonging to the cephalosporin family. Sustained release (SR) cefaclor tablet 375mg has longer period of action, thus helps to reduce the required administration periods, to diminish side effects and to improve its bioavailability. However, cefaclor's stability and preservation is problematic as it is highly sensitive to light and humidity. Moreover, sustained release tablets so far formulated with hydrophilic polymers, such as HPMC, which is a hygroscopic excipient. This report presents the experimental data of experiments on developing film coating from three types of polymers Eudragit E100, PVA and HPMC E6. We determined the water permeability, drug release and stability of coated tablets. The results showed that PVA, with a stability period of 12 months, appeared to be the best candidate as excipient for waterproof coating of cefaclor sustained release tablets.

**Keywords:** Cefaclor, coated film, hydrophilic polymer, PVA.