

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ VÀ TIÊU CHUẨN HÓA HỖN DỊCH UỐNG ALBENDAZOLE

*Lê Hoàng Thanh My¹, Võ Thị Trà An¹,
Lê Minh Trí²*

TÓM TẮT

Với mục tiêu bào chế dạng thuốc lỏng như dạng hỗn dịch hay sệt (kem) để dễ dàng cung cấp qua đường uống cho vật nuôi, nghiên cứu này đã xây dựng được công thức hỗn dịch uống albendazole 6% như sau: albendazole 30 g; xanthan gum 1 g; saccharin natri 2,5 g; kali sorbat 2,5 g; butyl hydroxy toluen 1,25 g; sorbitol 70% 100 ml; nước cất vừa đủ 500 ml. Chế phẩm sau khi hoàn thành được bảo quản trong lọ màu, ở nhiệt độ phòng thí nghiệm trong thời gian 3 tháng đã đáp ứng được các yêu cầu chất lượng theo DDVN III (2002) và dược điển Mỹ (2007) về độ phân tán, màu sắc, pH, định tính và định lượng.

Từ khóa: Albendazole, Hỗn dịch uống, Điều chế, Tiêu chuẩn hóa

Study and standardization of albendazole oral suspension

*Lê Hoàng Thanh My¹, Võ Thị Trà An¹,
Lê Minh Trí²*

SUMMARY

The goal of this study is to produce a liquid suspension of albendazole which is easily supplied to animal orally. The study has developed the formulas of the mixture of albendazole 6% (albendazole 30 g) with xanthan gum 1 g; sodium saccharin 2,5 g; potassium sorbate 2,5 g; butylated hydroxytoluene 1,25 g; sorbitol 70% and distilled water. The preparations which were stored in dark bottle at room temperature during 3 months had passed the quality requirements of dispersion, color, pH, quantification in The Vietnam Pharmacopeia 2002 and The United States Pharmacopeia – National Formulary 2007.

Key words: Albendazole, Liquid suspension, Production

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tính chất của albendazole là không tan trong nước nên hiện nay trên thị trường lưu hành chủ yếu là dạng thuốc viên hoặc thuốc bột. Thuốc chỉ được cấp qua đường miệng, bằng cách trộn vào thức ăn hoặc cho uống trực tiếp. Đối với các loài thú lớn như loài nhai lại hoặc chó mèo việc cho thú uống thuốc viên không thuận tiện và rất khó thao tác, thú hay dùng lưỡi đẩy viên thuốc ra ngoài. Để giải quyết vấn đề này, một yêu cầu thực tiễn là cần dạng thuốc lỏng như dạng hỗn dịch hay sệt (kem) để dễ dàng bơm vào miệng gia súc (loài nhai lại) hay để cho chó mèo tự liếm (thuốc cần có thêm vị và mùi dẫn dụ).

Hiện nay, dạng thuốc lỏng albendazole rất hiếm thấy trên thị trường (trong nước chỉ có một vài sản phẩm như là Bio-Dewormer dành cho thú y và Zentel-Suspension dành cho người). Do đó, nghiên cứu về biệt dược albendazole và thử nghiệm điều chế hỗn dịch albendazole để khắc phục những khó khăn khi dùng thuốc bột, tạo điều kiện thuận lợi hơn cho người chăn nuôi trong việc phòng bệnh kí sinh trùng là cần thiết.

¹ Bộ môn Nội Dược, Khoa Chăn nuôi Thú y, Đại học Nông Lâm Tp.HCM

II. NỘI DUNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Nội dung

- Xây dựng công thức và điều chế hỗn dịch albendazole 6 %.
- Theo dõi độ ổn định của chế phẩm.
- Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho chế phẩm căn cứ vào DDVN III và USP 30 chuyên luận albendazole suspension.

-

2.2 Vật liệu

- Hóa chất: Albendazole (Trung Quốc), Kali sorbate (Merck – Đức), Saccharine natri (Trung Quốc), Butylhydroxy toluen (Trung Quốc), Sorbitol 70 % siro (OPV – Việt Nam), Xanthan gum (Merck – Đức), Nước cất.
- Cân điện tử, máy khuấy từ không gia nhiệt, máy đo pH, máy đồng hóa Erweka, cối chày bằng sứ.

-

2.3 Phương pháp nghiên cứu

- Xây dựng công thức cho chế phẩm hỗn dịch uống gồm các thành phần sau: albendazole (dược chất rắn), nước cất (dung môi), xanthan gum (tá dược treo), saccharine natri (tá dược gây ngọt), BHT (chất chống oxy hóa), kali sorbat (chất bảo quản).
- Điều chế hỗn dịch albendazole bằng phương pháp phân tán cơ học (5).
- Theo dõi độ ổn định của chế phẩm dựa trên các chỉ tiêu như: độ lắng, màu sắc cảm quan, độ pH, mùi, vị, hàm lượng albendazole của chế phẩm sau khi mới bào chế và so sánh với chế phẩm đã bảo quản được 3 tháng ở 2 điều kiện nhiệt độ: trên 32°C và 28°C – 32°C.
- Xây dựng tiêu chuẩn cho thành phẩm dựa trên những tiêu chuẩn của DDVN III (2002) chuyên luận hỗn dịch và USP 31 chuyên luận albendazole suspension.

-

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Điều chế hỗn dịch albendazole

Nước cất được chọn làm dung môi bởi vì nước dễ uống nhất, rẻ, dễ sản xuất. Các tá dược được chọn phải tan trong nước và không tương kỵ với albendazole.

Kali sorbate được chọn làm chất bảo quản vì đây là 1 chất tan trong nước lạnh, không gây ra vị khó chịu cho chế phẩm và không gây độc cho cơ thể (được Bộ Y tế cho phép sử dụng trong thực phẩm). Nồng độ sử dụng là 0,5-1%.

Về chất chống oxy hóa, butylhydroxy toluen (BHT) được chọn lựa, đó là chất chống oxy hóa tổng hợp, cơ chế tác dụng như vitamine E (6). Nồng độ sử dụng là 0,25%.

Chúng tôi cho thêm chất gây ngọt để làm giảm bớt vị đắng của albendazole. Saccharine natri là đường hóa học, ngọt gấp 400 lần đường saccharose. Nồng độ sử dụng khoảng 0,5-1%.

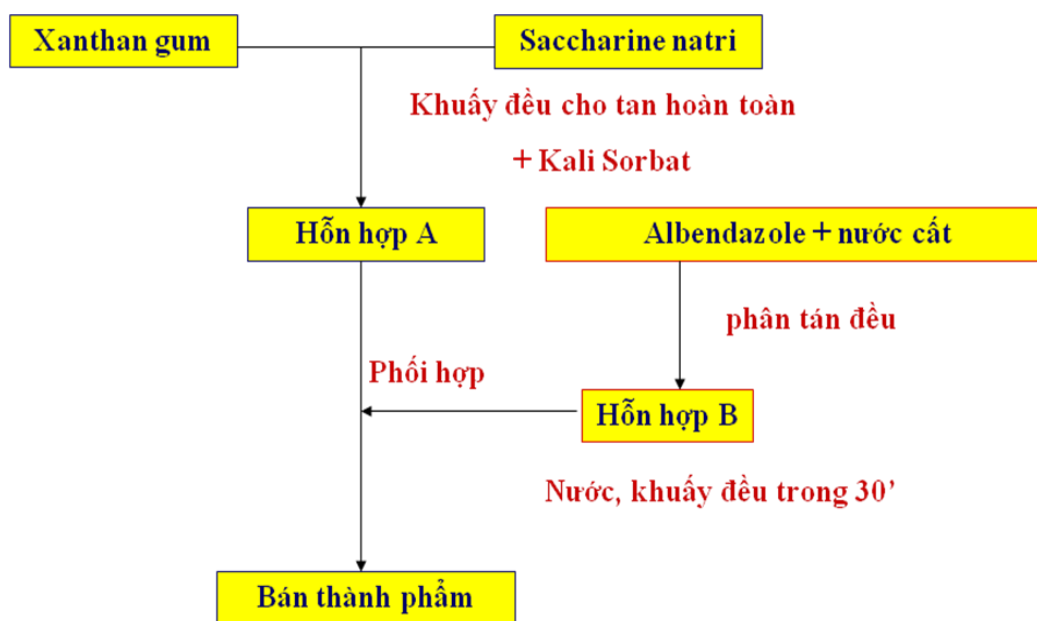
Trong thử nghiệm đầu tiên, chế phẩm được điều chế bằng cách phân tán dược chất chính vào dung môi. Kết quả là hỗn dịch rất kém bền. Sau 6 giờ, chúng tôi thấy có hiện tượng tách thành 3 lớp: dược chất ở dưới đáy và trên bề mặt còn dung môi ở

giữa. Do đó, để hỗn dịch hình thành và bền vững bắt buộc phải sử dụng tá dược gây treo. Trong nghiên cứu này, xanthan gum được sử dụng làm tá dược treo cho chế phẩm vì chất này không tương kị với albendazole, có giá thành thấp, ổn định trong một khoảng pH rộng, có độ nhớt cao, tan trong nước. Bên cạnh việc không gây độc đối với cơ thể người, xanthan gum còn có ưu điểm là không tạo bọt khi lắc và không làm cho chế phẩm có vị khó chịu khi uống. Kết quả thử nghiệm điều chế các chế phẩm có nồng độ xanthan gum khác nhau được ghi nhận ở bảng 1.

Bảng 1 Thí nghiệm nồng độ xanthan gum ảnh hưởng đến độ nhớt của chế phẩm

Lọ	Nồng độ xanthan gum	Hiện tượng ghi nhận
1	0,1 %	Chế phẩm tách thành 2 lớp sau 3 giờ. Chế phẩm loãng như nước. Để lâu hơn thì thấy có lớp màu trắng đục nổi lên trên. Khi lắc chế phẩm trở lại trạng thái phân tán đều.
2	0,15 %	Chế phẩm không tách lớp sau 24 giờ. Nhưng để lâu hơn thì thấy có lớp màu trắng đục nổi lên trên. Hơi sệt. Khi lắc chế phẩm trở lại trạng thái phân tán đều.
3	0,2 %	Chế phẩm không tách lớp sau 24 giờ. Chế phẩm sệt, hoàn toàn không tách lớp sau 3 tháng theo dõi.
4	0,4 %	Chế phẩm không tách lớp sau 24 giờ. Chế phẩm rất sệt, hoàn toàn không tách lớp sau 3 tháng theo dõi.
5	1 %	Chế phẩm rất đặc, rất khó rót ra khỏi chai.

Quy trình điều chế:



Sơ đồ 1 Quy trình bào chế hỗn dịch uống albendazole

3.2 Kết quả kiểm nghiệm

- Khả năng tách lớp: kết quả kiểm tra được ghi nhận ở bảng 2

Bảng 2 Kết quả kiểm nghiệm khả năng tách lớp của các chế phẩm mới điều chế

Số chế phẩm	Xanthan gum sử dụng	Hiện tượng ghi nhận	Kết luận
01	Không	Chế phẩm tách thành 3 lớp	Không đạt
01	0,1 %	Chế phẩm tách thành 2 lớp nhưng khi lắc thì phân tán đều trở lại. Được chất rắn nổi lên trên bề mặt	Không đạt
01	0,15 %	Không tách lớp. Được chất rắn nổi lên trên bề mặt	Không đạt
27	0,2 % trở lên	Không tách lớp.	Đạt

Sau 3 tháng bảo quản, 27/27 chế phẩm sử dụng xanthan gum từ 0,2 % trở lên đều không có hiện tượng tách lớp.

- Cảm quan: Sau khi mới điều chế, ngoại trừ chế phẩm không sử dụng tá dược rất kém bền, 29 chế phẩm có sử dụng xanthan gum sau đều có màu trắng đục, thể chất giống sữa, mùi thơm, vị ngọt. 2/30 chế phẩm có hiện tượng được chất rắn nổi lên trên bề mặt. 2 chế phẩm này không đạt tiêu chuẩn nên không được tiếp tục theo dõi. Như vậy, có 27 chế phẩm còn lại được tiếp tục theo dõi.

Sau 3 tháng theo dõi, có 16/27 chế phẩm bị biến đổi màu sắc và mùi so với ban đầu. Màu sắc không còn trắng như sữa nữa mà chuyển sang hơi sậm. Xuất hiện mùi lạ, rất nồng. 11/27 chế phẩm vẫn giữ được màu sắc trắng đục, thể chất giống sữa, có mùi thơm, vị ngọt. Như vậy, chỉ có 11/27 sau 3 tháng theo dõi đạt tiêu chuẩn về mặt cảm quan.

- pH: tất cả các chế phẩm đều đạt chỉ tiêu pH là từ 4,5-5,5

- Độ ổn định: Có 16 chế phẩm bị biến đổi màu sắc và mùi trong quá trình bảo quản không có độ ổn định cần thiết, nguyên nhân có thể do albendazole đã bị oxy hóa. Do đó, để khắc phục tình trạng trên chai lọ bảo quản chế phẩm được thay đổi như sau: chai thủy tinh màu chần sáng được sử dụng thay cho chai thủy tinh trong suốt đồng thời chất chống oxy hóa là BHT được bổ sung vào chế phẩm (16 chế phẩm bị hư không sử dụng BHT). Kết quả là 11 chế phẩm sử dụng thêm BHT và bảo quản trong chai màu chần sáng vẫn giữ được độ sệt, màu trắng, pH, mùi như lúc đầu dù được để ở nhiệt độ nào đi nữa.

- Định tính và định lượng: chọn ngẫu nhiên 2/11 chế phẩm ở trên, 2 chế phẩm này đều được bảo quản ở 28 °C -32 °C và có cùng công thức pha chế. 1 mẫu mới điều chế và 1 mẫu đã điều chế được 3 tháng. 2 mẫu chế phẩm được gửi đến Viện Kiểm Nghiệm thuốc (số 200 Cô Bắc) để tiến hành định tính và định lượng, phương pháp được sử dụng là HPLC. Kết quả là cả 2 mẫu đều đạt tiêu chuẩn định tính. Mẫu mới pha chế có hàm lượng albendazole 5,65%. Đạt 94,16% so với hàm lượng albendazole ghi trên nhãn (6%). Mẫu này đạt tiêu chuẩn. Còn mẫu đã điều chế được 3 tháng thì hàm lượng albendazole hơi giảm (chỉ còn 5,63%, đạt 93,83%) nhưng vẫn nằm trong tiêu chuẩn cho phép là từ 90 -110%. Cho nên, cả hai mẫu đều đạt chỉ tiêu định tính và định lượng.

3.3 Tiêu chuẩn thành phẩm

Tiêu chuẩn của chế phẩm hỗn dịch nghiên cứu được xây dựng dựa vào USP 30

chuyên luận albendazole suspension và ĐĐVN III tóm tắt trong Bảng 3.3 như sau:

Bảng 3 Tiêu chuẩn thành phẩm (1,8)

<i>Chỉ tiêu</i>	<i>Tiêu chuẩn</i>
Cảm quan	Chế phẩm màu trắng, thể chất giống sữa, mùi thơm, vị ngọt
Khả năng tách lớp	Không được tách lớp
Định tính	Có mặt albendazole trong chế phẩm
pH	4,5-5,5
Hàm lượng albendazole	không nhỏ hơn 90% và không quá 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

IV. KẾT LUẬN

Thành phẩm hỗn dịch uống albendazole 6% sử dụng xanthan gum làm tá dược treo với nồng độ 0,2%, kali sorbate làm chất bảo quản với nồng độ 0,5%, saccharine natri 0,5% để tạo vị ngọt, BHT 0,25% để ngăn cản sự oxy hóa và 20% sorbitol 70.

Phương pháp được sử dụng để điều chế hỗn dịch albendazole là phương pháp phân tán cơ học với dụng cụ là cối chày bằng sứ.

Nghiên cứu sơ bộ độ ổn định của chế phẩm trong 3 tháng. Kết quả cho thấy chế phẩm ổn định về mặt thể chất là: hoàn toàn không tách lớp, màu sắc, mùi, vị không thay đổi cũng như hàm lượng dược chất chính còn rất tốt. Như vậy, với điều kiện nhiệt độ 28 °C-32 °C và đựng trong chai màu chắn sáng, chế phẩm có thể bảo quản tối thiểu là 3 tháng mà vẫn đạt các tiêu chuẩn đề ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế, 2002. Dược điển Việt Nam III. NXB Y học. Hà Nội
2. Bộ Y tế, 1998. Quyết định số 867/1998/QĐ-BYT V/v ban hành danh mục tiêu chuẩn vệ sinh đối với lương thực, thực phẩm.
3. Bộ Y tế, 2001. Quyết định số 3742/2001/QĐ-BYT V/v ban hành qui định danh mục các chất phụ gia được phép sử dụng trong thực phẩm.
4. Bộ Y Tế, 2002. Dược thư quốc gia Việt Nam. Lần xuất bản thứ 1. NXB Y học, tr. 112-113.
5. Lê Quan Nghiệm và Huỳnh Văn Hóa, 2007. Bào chế và sinh dược học (Dùng cho đào tạo dược sĩ đại học). Tập 2. NXB Giáo dục Hà Nội.
6. Lương Đức Phẩm, 2000. Vi sinh vật và an toàn vệ sinh thực phẩm. NXB Nông nghiệp.
7. Nguyễn Duy Thịnh, 2004. Các chất phụ gia dùng trong sản xuất thực phẩm (Bài giảng cho học viên cao học ngành công nghiệp thực phẩm). Trường đại học Bách Khoa Hà Nội.
8. The United States Pharmacopeia – National Formulary (USP 30-NF25), 2007. The United States Pharmacopeia and the National Formulary, USA.