

4. **Ali BA, Mahmoud AM.** (2014). Frequency of glomerular dysfunction in children with Beta thalassaemia major. Sultan Qaboos Univ Med J. 14(1): e88–94.
5. **Annavev A, Karakas Z, Karaman S, et al.** (2018). Glomerular and Tubular Functions in Children and Adults with Transfusion-Dependent Thalassemia. Turk J Haematol. 35(1):66-70.
6. **Tanaka A, Suemaru K, Araki H.** (2007). A new approach for evaluating renal function and its practical application. J Pharmacol Sci. 105:1–5.
7. **Murtv MSN, Sharma UK, Pandev VB, et al.** (2013). Serum cvstatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney iniurv. Indian J Nephrol. 23(3): 180-183.
8. **Sadeqhi MV, Mirqhorbani M, Akbari R.** (2021).  $\beta$ -Thalassemia minor & renal tubular dysfunction: is there any association? BMC Nephrol. 22: 404.

## NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VI HẠT CEFUROXIM AXETIL ỨNG DỤNG CHO CỐM PHA HỖN DỊCH UỐNG

Phạm Văn Hùng<sup>1</sup>, Mai Phương Quỳnh<sup>1</sup>, Lê Đình Quang<sup>1</sup>,  
Trần Thị Hải Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Duyên<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Bào chế được vi hạt che vị đắng chứa cefuroxim axetil (CFA) và cốt pha hỗn dịch uống che vị đắng chứa CFA 150 mg ở quy mô phòng thí nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Vi hạt chứa CFA được bào chế bằng phương pháp đun chảy với acid stearic và tá dược thích hợp khác; cốt pha hỗn dịch uống chứa CFA được bào chế từ vi hạt CFA và các tá dược của hỗn dịch. **Kết quả:** Vi hạt CFA và cốt pha hỗn dịch chứa vi hạt CFA đã giảm được nồng độ CFA giải phóng trong môi trường phân tán (giảm vị đắng) đồng thời đạt tiêu chuẩn độ hòa tan theo Dược điển Mỹ USP 43-NF 38.

**Từ khóa:** acid stearic, cefuroxim acetil (CFA), che vị, hệ phân tán rắn, vi hạt.

### SUMMARY

#### FORMULATION OF CEFUROXIME AXETIL MICROPARTICLES FOR DRY ORAL SUSPENSION

**Objectives:** To prepare taste-masked cefuroxime acetil (CFA) microparticles and a taste-masked dry oral suspension containing 150 mg CFA on the laboratory scale. **Methods:** Microparticles containing CFA were prepared by melting method with stearic acid and other suitable excipients; the dry oral suspension containing CFA was prepared from CFA microparticles and excipients of the suspension. **Results:** CFA microparticles and dry oral suspension reduced the concentration of CFA released in the dispersion medium (reduced bitterness) and met the dissolution requirement according to USP 43-NF 38.

**Keywords:** cefuroxime acetil (CFA), microparticles, solid dispersion systems, stearic acid, taste-masking.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cefuroxim acetil (CFA) là một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2 phổ rộng diệt khuẩn thông qua cơ chế ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Trên thị trường, CFA lưu hành dưới dạng viên nén bao phim, bột/cốt pha hỗn dịch uống, bột pha tiêm... Theo thống kê, có khoảng 50% dân số trên thế giới gặp khó khăn trong vấn đề nuốt thuốc viên, đặc biệt đối với trẻ em và người cao tuổi, do đó dạng bào chế dùng đường uống ở dạng lỏng như bột/cốt pha hỗn dịch uống là cách hiệu quả để khắc phục vấn đề này. Tuy nhiên, CFA có vị rất đắng và không thể dễ dàng che lấp bằng cách thêm các chất làm ngọt, chất tạo hương, vì vậy việc nghiên cứu bào chế một chế phẩm đường uống dùng dưới dạng lỏng có thể hạn chế vị đắng của CFA là rất cần thiết [2]. Từ các vấn đề trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Bào chế được vi hạt che vị đắng chứa cefuroxim axetil và cốt pha hỗn dịch uống che vị đắng chứa cefuroxim axetil 150 mg ở quy mô phòng thí nghiệm.

### II. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Nguyên liệu.** Cefuroxim axetil (CFA), acid stearic, gôm xanthan, sucralose, xylitol, sorbitol (Trung Quốc); đường trắng (Việt Nam) và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học.

**2.2. Thiết bị.** Máy đo kích thước tiểu phân Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Anh), máy khuấy từ gia nhiệt Wisestir MSH-20A (Đức), máy nhào trộn Caleva mini mixer (Anh), tủ sấy Memmert (Đức), máy đo độ ẩm nhanh Ohaus MB25 (Đức), bể siêu âm Branson 3510 (Mỹ), máy đo quang phổ hấp thụ UV-VIS Hitachi U-5100 (Nhật Bản),

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Duyên

Email: duyenntt@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 17.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.5.2023

Ngày duyệt bài: 23.5.2023

máy thử độ hòa tan (ĐHT) Erweka DT 600 (Đức) và một số thiết bị, dụng cụ khác.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Phương pháp bào chế

\* *Bào chế vi hạt cefuroxim axetil.* Vi hạt CFA được bào chế bằng phương pháp đun chảy với thành phần mỗi mẻ gồm: 10 g CFA, acid stearic và đường trắng được khảo sát tỷ lệ sử dụng. Quy trình bào chế: xay đường trắng; cân và rây CFA, đường trắng qua rây số 125; trộn đều thành hỗn hợp bột kép đồng nhất. Đun acid stearic ở 70°C đến khi nóng chảy hoàn toàn, thêm từ từ hỗn hợp CFA và đường trắng vào chất mang đồng thời khuấy đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất. Để nhanh hỗn hợp vào giấy nhôm đã được làm lạnh và để ở nhiệt độ -10°C trong 2 giờ. Để hỗn hợp sau làm lạnh ở nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm rồi nghiền và rây để thu được các vi hạt có kích thước trong khoảng [0-250], [250-500], [500-750] µm [6].

\* *Bào chế cốm pha hỗn dịch uống chứa cefuroxim axetil.* Thành phần của cốm pha hỗn dịch uống CFA gồm vi hạt chứa CFA và các tá dược của hỗn dịch. Quy trình bào chế: nghiền các tá dược (nếu cần) và rây qua rây số 250. Trộn vi hạt chứa CFA với các tá dược thành hỗn hợp đồng nhất và rây hỗn hợp qua rây số 750.

#### 2.3.2. Phương pháp đánh giá

\* *Đánh giá một số đặc tính của nguyên liệu CFA.* Nguyên liệu CFA được đánh giá một số tính chất như hình dạng tiểu phân, kích thước tiểu phân và độ đẳng.

Đánh giá độ đẳng của CFA [3]: Theo Dược điển châu Âu, độ đẳng của một chất có giá trị bằng số mL nước lớn nhất dùng để hòa tan 1 g chất đó thành dung dịch còn có vị đẳng.

Tìm hệ số hiệu chỉnh cá nhân: Pha các dung dịch quinin hydroclorid trong nước tinh khiết có nồng độ chính xác khác nhau và cho lần lượt 10 mL các dung dịch thử có nồng độ từ thấp đến cao vào giữa lưỡi của 6 tình nguyện viên, ngâm trong 30 giây sau đó nhổ ra và ghi lại cảm nhận về vị đẳng (đẳng hoặc không đẳng). Hệ số hiệu chỉnh cho mỗi tình nguyện viên được tính theo công thức:

$$K = \frac{C1}{5}$$

*Trong đó:* K là hệ số hiệu chỉnh cá thể; C1 nồng độ dung dịch quinin hydroclorid nhỏ nhất có vị đẳng (µg/mL).

Xác định độ đẳng của CFA: Pha các dung dịch CFA trong nước tinh khiết có nồng độ chính xác khác nhau và thử vị đẳng tương tự như phương pháp tìm hệ số hiệu chỉnh cá nhân. Độ

đẳng của CFA được tính theo công thức:

$$B = \frac{1000000 \times K}{C2}$$

*Trong đó:* B là độ đẳng của CFA; K là hệ số hiệu chỉnh cá thể; C2 là nồng độ dung dịch CFA nhỏ nhất có vị đẳng (µg/mL). Từ độ đẳng của CFA, tính được nồng độ nhỏ nhất mà ở đó CFA còn vị đẳng, gọi là ngưỡng đẳng.

\* *Đánh giá một số đặc tính của mẫu nghiên cứu*

- Định lượng CFA trong mẫu nghiên cứu

Mẫu thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 150,0 mg CFA cho vào bình định mức 50 mL. Thêm 40 mL methanol, siêu âm 30 phút. Bổ sung methanol vừa đủ thể tích, lắc đều, pha loãng bằng đệm phosphat pH 7,0 đến nồng độ CFA chính xác khoảng 12 µg/mL. Lọc hỗn hợp qua giấy lọc, bỏ 20 – 30 mL dịch lọc đầu, thu được mẫu thử. Mẫu chuẩn: chuẩn bị tương tự mẫu thử với một lượng chính xác khoảng 150,0 mg dược chất CFA. Mẫu trắng: dung dịch đệm phosphat pH 7,0. Đo độ hấp thụ quang của mẫu thử và mẫu chuẩn ở bước sóng 280nm, từ đó tính được hàm lượng CFA trong vi hạt.

- Đánh giá nồng độ CFA giải phóng trong môi trường phân tán

Chọn môi trường phân tán (MTPT) cho vi hạt: xác định nồng độ CFA giải phóng từ vi hạt trong các môi trường đệm phosphat pH 3,0; 4,5; 5,0; 6,0; 7,0. Môi trường cho kết quả nồng độ CFA nhỏ nhất, tức là khả năng che vị tốt nhất, được chọn làm MTPT cho mẫu vi hạt.

Xác định nồng độ CFA sau khi phân tán: Mẫu thử: lấy một lượng vi hạt tương đương với 150,0 mg CFA vào ống nghiệm, thêm 20 mL MTPT, lắc 1 phút ở nhiệt độ phòng, lọc qua giấy lọc và pha loãng dịch lọc bằng đệm phosphat pH 7,0 đến nồng độ thích hợp. Mẫu chuẩn: tương tự như mẫu chuẩn ở phần định lượng. Mẫu trắng: dung dịch đệm phosphat pH 7,0. Đo độ hấp thụ quang của mẫu thử và mẫu chuẩn ở bước sóng 280 nm. Từ đó tính được nồng độ CFA sau khi phân tán. Nếu nồng độ CFA sau khi phân tán từ vi hạt nhỏ hơn nồng độ CFA sau khi phân tán từ nguyên liệu CFA thì vi hạt đã che được một phần vị đẳng của nguyên liệu CFA.

- Đánh giá độ hòa tan của mẫu nghiên cứu

Tham khảo chuyên luận "Cefuroxime axetil for oral suspension" của USP 43 và chuyên luận "Bột pha hỗn dịch Cefuroxim" của Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V) với các điều kiện: Thiết bị thử ĐHT kiểu cánh khuấy, tốc độ: 50 vòng/phút. Môi trường: đệm phosphat pH 7,0. Thể tích: 900 mL. Nhiệt độ: 37 ± 0,5°C. Thời điểm lấy mẫu: 5; 15;

30; 45; 60 phút (thời điểm 5, 15, 45, 60 phút được bổ sung thêm so với USP 43 và ĐDVN V).

Tiến hành: cân một lượng vi hạt chứa chính xác khoảng 150,0 mg CFA vào 20 mL MTPT, khuấy đều trong 1 phút, chuyển vào cốc thử ĐHT chứa môi trường đã được điều nhiệt, tráng cốc bằng môi trường thử ĐHT. Tại mỗi thời điểm lấy mẫu, hút chính xác 10 mL môi trường thử ĐHT, lọc và pha loãng đến nồng độ thích hợp, đo độ hấp thụ ở bước sóng 280 nm, mẫu trắng là dung môi thử ĐHT, mẫu chuẩn tương tự phần định lượng, từ đó tính lượng CFA hòa tan. Sau mỗi lần lấy mẫu, bổ sung 10 mL môi trường thử ĐHT vào cốc. Yêu cầu ĐHT theo tiêu chuẩn USP 43: không nhỏ hơn 60% lượng cefuroxim hòa tan sau 30 phút [1], [5].

- Ngoài ra, các mẫu vi hạt và cốm pha hỗn dịch uống chứa CFA còn được đánh giá các chỉ tiêu như tính chất, độ ẩm, độ trơn chảy.

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

**3.1. Một số đặc tính của nguyên liệu cefuroxim axetil**

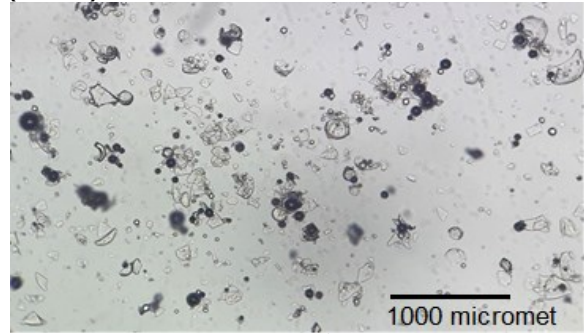
**\* Kích thước tiểu phân dược chất:**

Phương pháp tán xạ ánh sáng động cho kết quả: 90% tiểu phân CFA có kích thước nhỏ hơn 118,8 ± 2,9µm, 50% tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 65,8 ± 2,3µm, 10% tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 29,9 ± 2,2 µm. Như vậy, nguyên liệu CFA có kích thước nhỏ, có thể tiến hành bào chế vi hạt mà không cần xử lý thêm.

**\* Độ đẳng của CFA:** Độ đẳng trung bình của CFA là 20759, nghĩa là 1 g CFA hòa tan trong 20759 mL nước tinh khiết thì dung dịch tạo thành vẫn còn vị đắng. Từ đó, ngưỡng đắng của CFA là 48,17 µg/mL. Kết quả cho thấy CFA có độ đắng rất cao, chỉ thua quinin là chất đắng nhất trong tự nhiên 9 lần (độ đắng của quinin là 200000). Như vậy, việc che vị cho CFA là rất cần thiết.

**\* Hình dạng tiểu phân CFA:** nguyên liệu CFA dùng trong nghiên cứu tồn tại dưới dạng tinh thể hình đa giác có góc cạnh, ít tinh thể hình kim dài, do đó ít ảnh hưởng đến khả năng bao dược chất của chất mang, không cần xử lý thêm

(hình 1).



**Hình 1. Hình dạng tiểu phân cefuroxim axetil**

**3.2. Bào chế vi hạt chứa cefuroxim axetil.** Các vi hạt được bào chế với chất mang là acid stearic, là một chất mang thân dầu, tạo hàng rào vật lý ngăn cản quá trình khuếch tán dược chất, trong công thức (CT) vi hạt có thêm đường trắng là tá dược dễ tan trong nước, vừa đóng vai trò điều chỉnh quá trình giải phóng dược chất, vừa tạo vị ngọt cho chế phẩm. CT các mẫu vi hạt được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ acid stearic và đường trắng**

STT	Công thức	Tỷ lệ CFA/đường trắng/acid stearic	Kích thước vi hạt (µm)
1	CT 13.1	1:2:3	[0-250]
2	CT 13.2		[250-500]
3	CT 13.3		[500-750]
4	CT 14.1	1:2:4	[0-250]
5	CT 14.2		[250-500]
6	CT 14.3		[500-750]
7	CT 15.1	1:2:5	[0-250]
8	CT 15.2		[250-500]
9	CT 15.3		[500-750]
10	CT 16.1	1:2:6	[0-250]
11	CT 16.2		[250-500]
12	CT 16.3		[500-750]

Lựa chọn ngẫu nhiên mẫu vi hạt CT 13.1 và 14.1 để tìm MTPT cho các mẫu vi hạt, kết quả nồng độ CFA giải phóng trong MTPT được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2. Nồng độ cefuroxim axetil sau khi phân tán của vi hạt CT 13.1 và 14.1**

pH MTPT		3,0	4,5	5,0	6,0	7,0
Nồng độ (µg/mL, TB ± SD, n=3)	CT 13.1	1369,66 ± 9,45	1294,21 ± 10,58	1398,82 ± 5,57	1967,56 ± 8,57	2817,94 ± 11,64
	CT 14.1	1428,97 ± 10,24	1310,12 ± 5,95	1339,30 ± 8,84	2095,75 ± 8,61	2761,40 ± 12,54

**Nhận xét:** Mẫu vi hạt CT 13.1 và 14.1 phân tán ở pH 4,5 cho nồng độ CFA sau khi phân tán nhỏ nhất. Do đó, chọn pH 4,5 là MTPT cho các mẫu vi hạt CT 13.1 – 16.3. ĐHT và nồng độ CFA sau phân tán của vi hạt được trình bày ở bảng 3.

**Bảng 3. Độ hòa tan và nồng độ cefuroxim axetil sau khi phân tán của các mẫu vi hạt**

**CT 13.1 – CT 16.3**

Mẫu vi hạt	HLDC trong vi hạt (% TB $\pm$ SD, n=3)	Nồng độ CFA sau khi phân tán ( $\mu\text{g/mL}$ , TB $\pm$ SD, n=3)	Độ hòa tan (% TB $\pm$ SD, n=3)				
			5 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút
CT 13.1	17,71 $\pm$ 0,32	1294,21 $\pm$ 10,58	88,01 $\pm$ 1,58	90,24 $\pm$ 2,57	96,45 $\pm$ 1,45	98,93 $\pm$ 0,50	99,08 $\pm$ 0,36
CT 13.2	17,09 $\pm$ 0,54	1224,51 $\pm$ 7,75	51,32 $\pm$ 1,28	58,84 $\pm$ 1,50	62,12 $\pm$ 0,65	63,31 $\pm$ 0,32	69,77 $\pm$ 1,09
CT 13.3	16,36 $\pm$ 0,77	602,43 $\pm$ 2,59	32,02 $\pm$ 0,38	33,02 $\pm$ 1,17	39,14 $\pm$ 1,84	46,07 $\pm$ 1,75	51,89 $\pm$ 2,46
CT 14.1	14,34 $\pm$ 1,12	1310,12 $\pm$ 5,95	83,19 $\pm$ 2,18	84,38 $\pm$ 2,21	85,95 $\pm$ 0,65	86,54 $\pm$ 0,77	86,55 $\pm$ 0,57
CT 14.2	14,07 $\pm$ 0,75	947,72 $\pm$ 9,67	64,95 $\pm$ 1,59	66,86 $\pm$ 0,98	74,88 $\pm$ 0,25	77,35 $\pm$ 0,65	78,75 $\pm$ 1,15
CT 14.3	14,09 $\pm$ 0,19	630,69 $\pm$ 5,28	51,11 $\pm$ 0,94	54,04 $\pm$ 1,25	55,84 $\pm$ 1,18	71,09 $\pm$ 1,52	74,08 $\pm$ 2,22
CT 15.1	12,69 $\pm$ 1,57	1218,85 $\pm$ 8,19	75,49 $\pm$ 1,84	77,89 $\pm$ 2,98	78,61 $\pm$ 2,21	79,41 $\pm$ 2,59	80,87 $\pm$ 0,98
CT 15.2	12,67 $\pm$ 1,15	735,73 $\pm$ 4,84	59,06 $\pm$ 1,45	61,91 $\pm$ 2,17	66,01 $\pm$ 1,58	67,99 $\pm$ 1,25	68,31 $\pm$ 1,17
CT 15.3	12,74 $\pm$ 0,71	718,30 $\pm$ 4,58	45,40 $\pm$ 1,08	47,58 $\pm$ 1,15	52,55 $\pm$ 0,35	54,56 $\pm$ 0,67	58,69 $\pm$ 0,31
CT 16.1	11,42 $\pm$ 1,53	1166,86 $\pm$ 10,64	76,02 $\pm$ 2,28	78,79 $\pm$ 0,85	79,71 $\pm$ 2,83	80,38 $\pm$ 2,01	81,35 $\pm$ 1,57
CT 16.2	11,33 $\pm$ 0,28	614,57 $\pm$ 4,52	47,58 $\pm$ 1,13	48,83 $\pm$ 0,61	54,12 $\pm$ 1,57	54,28 $\pm$ 1,24	55,49 $\pm$ 0,62
CT 16.3	11,00 $\pm$ 0,67	882,28 $\pm$ 5,84	30,86 $\pm$ 0,67	41,66 $\pm$ 1,11	42,49 $\pm$ 2,61	43,22 $\pm$ 0,32	44,01 $\pm$ 0,55

**Ghi chú:** ngưỡng đăng của CFA là 48,17  $\mu\text{g/mL}$ ; nồng độ CFA sau khi phân tán của mẫu dược chất là 1533,75  $\mu\text{g/mL}$ .

Ảnh hưởng của kích thước vi hạt: Với các mẫu vi hạt có cùng tỷ lệ DC/đường trắng/acid stearic, kích thước vi hạt càng lớn thì nồng độ CFA sau khi phân tán càng có xu hướng giảm và ĐHT của vi hạt tại các thời điểm cũng giảm. Có thể do với cùng một khối lượng vi hạt, kích thước vi hạt càng lớn thì tổng diện tích bề mặt tiếp xúc với môi trường càng nhỏ, đồng thời DC trong vi hạt cũng phải khuếch tán qua quãng đường dài hơn trước khi giải phóng ra môi trường do đó nồng độ CFA sau khi phân tán và ĐHT của vi hạt tại các thời điểm đều có chung xu hướng giảm khi kích thước vi hạt tăng. Các mẫu vi hạt có kích thước trong khoảng 500-750  $\mu\text{m}$  nhìn chung cho nồng độ CFA sau khi phân tán khá thấp so với các mẫu khác cùng nhóm, tuy nhiên ĐHT của các mẫu vi hạt này tại thời điểm 30 phút đều thấp hơn tiêu chuẩn USP 43 và ĐVN V.

Ảnh hưởng của tỷ lệ chất mang: Với các mẫu vi hạt có cùng khoảng kích thước, tỷ lệ acid stearic trong vi hạt càng cao thì ĐHT của vi hạt tại các thời điểm càng có xu hướng giảm. Có thể do việc tăng tỷ lệ acid stearic làm tăng khả năng

“bao gói” được chất trong chất mang thân dầu do đó làm chậm sự hòa tan và khuếch tán của DC vào môi trường.

Mẫu vi hạt CT 14.2 và 15.2 đạt chỉ tiêu ĐHT theo tiêu chuẩn USP 43, ĐVN V và nồng độ CFA sau khi phân tán nhỏ nhất, thấp hơn khoảng 1,5-2 lần so với nguyên liệu CFA ban đầu được chọn để tiếp tục nghiên cứu.

**3.3. Bào chế cốm pha hỗn dịch uống từ vi hạt cefuroxim axetil và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm thu được.** Mẫu vi hạt CT 14.2 và 15.2 được chọn đã giảm được nồng độ CFA sau khi phân tán, tuy nhiên nồng độ này vẫn cao hơn ngưỡng đăng của dược chất. Do đó, cốm pha hỗn dịch uống chứa CFA được kết hợp thêm các tá dược khác để tăng hiệu quả che vị của dược chất. Dựa trên các kết quả nghiên cứu vi hạt, kali dihydrophosphat được sử dụng để điều chỉnh pH của MTPT về 4,5 vì ở pH này, nồng độ CFA sau khi phân tán là thấp nhất. Kết hợp thêm các tài liệu tham khảo [4], các mẫu cốm pha hỗn dịch uống CFA được bào chế với các thành phần cho 1 đơn vị phân liều chứa 150 mg CFA được trình bày ở bảng 4.

**Bảng 4. Công thức bào chế cốm pha hỗn dịch uống cefuroxim axetil**

STT	Nguyên liệu	CT cốm 14.2 (mg)	CT cốm 15.2 (mg)
1	Vi hạt CFA CT 14.2	1066,1*	-
	Vi hạt CFA CT 15.2	-	1183,9*
2	Đường trắng	2762,0	2762,0
3	Xylitol	21,0	21,0
4	Sucralose	21,0	21,0
5	Gôm xanthan	1,0	1,0

6	Kali dihydrophosphat	13,6	13,6
<b>Tổng</b>		<b>3884,7</b>	<b>4002,5</b>

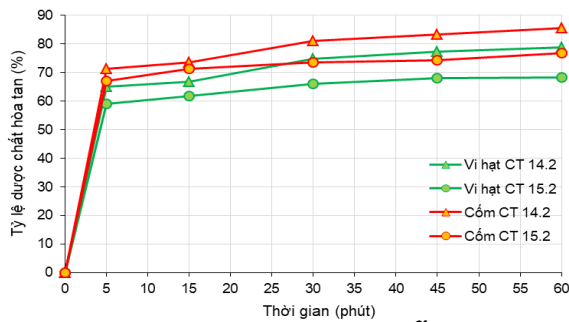
\* Tương đương 150,0 mg CFA

Các mẫu cốm được bào chế từ vi hạt CT 14.2 và 15.2 được đánh giá ĐHT và nồng độ CFA sau khi phân tán, kết quả được trình bày ở bảng 5 và hình 2.

**Bảng 5. Độ hòa tan và nồng độ cefuroxim axetil sau khi phân tán từ các mẫu cốm**

Công thức	HLDC trong cốm (% TB ± SD, n=3)	Độ hòa tan (% TB ± SD, n=3)					Nồng độ CFA sau khi phân tán (µg/mL TB ± SD, n=3)
		5 phút	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút	
<b>CT cốm 14.2</b>	3,81 ± 0,25	71,23 ± 0,57	73,59 ± 1,15	<b>80,99 ± 0,24</b>	83,43 ± 1,85	85,56 ± 1,42	780,95 ± 12,00
<b>CT cốm 15.2</b>	3,78 ± 0,18	66,95 ± 1,17	71,20 ± 2,08	<b>73,54 ± 0,16</b>	74,42 ± 0,66	76,78 ± 1,32	636,16 ± 11,32

Ghi chú: ngưỡng đăng của CFA là 48,17 µg/mL; nồng độ CFA sau khi phân tán của mẫu được chất là 1533,75 µg/mL.



**Hình 2. Độ hòa tan của các mẫu cốm 14.2 và cốm 15.2**

**Nhận xét:** ĐHT ở thời điểm 30 phút của cả 2 mẫu cốm đều tăng nhẹ và nồng độ CFA sau khi phân tán giảm nhẹ so với mẫu vi hạt tương ứng. Điều này có thể do: Ở MTPT, vi hạt được phân tán trong thể tích nhỏ (20 mL), độ nhớt của môi trường tăng lên làm giảm khả năng khuếch tán dược chất ra môi trường, dẫn đến giảm nồng độ CFA sau khi phân tán. Ở môi trường thử hòa tan với thể tích lớn hơn nhiều lần (900 mL), các tá dược tăng độ nhớt giúp phân tán đều vi hạt trong cốc, tránh hiện tượng vi hạt tập trung ở một vị trí, từ đó tăng tỷ lệ tiếp xúc của CFA với môi trường và làm tăng khả năng giải phóng dược chất. Mẫu cốm CT 15.2 đạt ĐHT theo tiêu chuẩn USP 43, ĐVN V và nồng độ CFA sau khi phân tán nhỏ nhất. Lựa chọn CT cốm 15.2 để bào chế 3 mẻ và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của các mẻ cốm, từ đó đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng cho cốm pha hỗn dịch bào chế được, kết quả được trình bày ở bảng 6.

**Bảng 6. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của mẫu cốm được chọn và một số chỉ tiêu chất lượng được đề xuất**

**cho cốm pha hỗn dịch cefuroxim acetil**

STT	Chỉ tiêu	Kết quả (TB ± SD, n=3)	Đề xuất giới hạn cần đạt
1	Tính chất	Màu trắng hoặc gần như trắng	Màu trắng hoặc gần như trắng
2	Độ ẩm (%)	0,95 ± 0,24	≤ 2,00
3	Hàm lượng dược chất (%)	3,78 ± 0,88	3,24 – 4,32
4	Độ trơn chảy (Chỉ số Carr)	Khá (18,22 ± 0,43)	Từ khá trở lên (≤ 20)
5	Nồng độ CFA sau khi phân tán (µg/mL)	636,16 ± 11,32	600 – 700
6	Độ hòa tan ở thời điểm 30 phút (%)	73,54 ± 0,16	Không ít hơn 60,00

#### IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã khảo sát ảnh hưởng của một số yếu tố thuộc công thức vi hạt như tỷ lệ các tá dược và kích thước vi hạt, từ đó xây dựng được công thức bào chế vi hạt chứa CFA bằng phương pháp đun chảy và bào chế được cốm pha hỗn dịch uống từ vi hạt CFA. Cốm pha hỗn dịch đạt tiêu chuẩn độ hòa tan theo USP 43 và ĐVN V, đồng thời nồng độ CFA giải phóng từ cốm pha hỗn dịch sau khi phân tán thấp hơn khoảng 3 lần so với dạng nguyên liệu ban đầu, góp phần làm giảm bị đắng cho chế phẩm, nâng cao khả năng tuân thủ dùng thuốc cho các đối tượng như người cao tuổi khó nuốt hoặc trẻ em.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2018), Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học, trang 238-240.
2. Bilgic M. (2011), "Pharmaceutical formulation comprising cefuroxime axetil", European Patent Office.

3. **Commission European Pharmacopoeia** (2019), "European Pharmacopoeia 10.0", European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), pp. 310-311.
4. **Manish D. et al** (2013), "Pharmaceutical composition comprising cefuroxime axetil", International search report.
5. **The United States Pharmacopoeial Convention** (2020), The United States Pharmacopoeia, pp. 3311.
6. **Yuqian D. et al** (2013), "Development and evaluation of taste-masked dry suspension of cefuroxime axetil for enhancement of oral bioavailability", Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 8(5), pp. 287-294.

## THỰC TRẠNG STRESS CỦA SINH VIÊN KHOA Y TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ ĐỒNG NAI NĂM 2023

Lâm Văn Minh<sup>1</sup>, Tạ Thị Thanh Mơ<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Mỹ Ngọc<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Phương<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Stress là một trong những vấn đề sức khỏe tâm thần đang thu hút nhiều nhà nghiên cứu, đặc biệt là trong môi trường Y khoa mà đối tượng ở đây là sinh viên đang theo học chuyên ngành y khoa, nơi tỷ lệ sinh viên bị stress nhiều nhất. **Mục tiêu:** Xác định thực trạng stress của sinh viên Khoa Y tại Trường Đại học Công nghệ Đồng Nai năm 2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế cắt ngang mô tả có phân tích trên 149 sinh viên chính quy đang theo học chuyên ngành y khoa tại Khoa Y – Trường Đại học Công nghệ Đồng Nai năm 2023. Sử dụng thang đánh giá DASS-21. **Kết quả:** Có tổng số 76 sinh viên có nguy cơ stress (51%). Tỷ lệ stress nhẹ, vừa, nặng và rất nặng tương ứng là 16,1%, 13,4%, 13,4%, 8,1%. Sinh viên nữ có nguy cơ stress (84,2%) cao gấp 5 lần sinh viên nam (15,8%), sinh viên Điều dưỡng có tỷ lệ stress cao nhất (55,3%). Tuy nhiên, sinh viên ngành Xét nghiệm lại chiếm tỷ lệ cao nhất về nguy cơ stress ở mức độ vừa (44,1%) và mức độ stress nặng (29,4%). Tỷ lệ stress của sinh viên thay đổi theo từng năm học và năm thứ 2 có nguy cơ stress cao nhất (31,6%), tiếp đó là năm thứ 4 (30,3%). **Kết luận:** Sinh viên khoa y có tỷ lệ bị stress cao. Hướng dẫn sinh viên cách đối phó, giảm áp lực từ chương trình học và tăng cường sự hỗ trợ của người thân sẽ cải thiện tình trạng này.

**Từ khóa:** Stress, Sinh viên khoa y

### SUMMARY

#### STRESS SITUATION OF MEDICAL STUDENTS AT DONG NAI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY IN 2023

**Background:** Stress is one of the mental health issues that is attracting many researchers, especially in the medical environment where the subjects are

medical students, where the proportion of students suffering from stress is high most. **Objectives:** Determining the stress situation of students of the Faculty of Medicine at Dong Nai University of Technology in 2023. **Materials and methods:** A total of 76 students (51%) are at risk of stress. The rates of mild, moderate, severe, and very severe stress are 16.1%, 13.4%, 13.4%, and 8.1%, respectively. Female students have a higher risk of stress (84.2%) compared to male students (15.8%). Nursing students have the highest rate of stress (55.3%). However, Medical Laboratory Science students have the highest rates of moderate (44.1%) and severe (29.4%) stress. The prevalence of stress varies among academic years, with second-year students having the highest risk of stress (31.6%), followed by fourth-year students (30.3%). **Results:** Medical students have a high level of stress. Guiding them on coping mechanisms to reduce academic pressure and increasing support from family members can improve this situation.

**Keywords:** Stress, medical students.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Căng thẳng tâm lý (stress) luôn tồn tại song hành cùng với sự phát triển của con người ở mọi thời đại. Tình trạng stress ban đầu có thể giúp cá nhân chủ động ứng phó với các tác nhân từ môi trường sống đồng thời sẽ là động lực thúc đẩy sự phát triển cá nhân, đó là những stress có lợi [1]. Tuy nhiên nếu stress xảy ra với cường độ cao hoặc kéo dài hay lặp đi lặp lại nhiều lần có thể phá vỡ sự cân bằng sinh học của cơ thể, làm nảy sinh nhiều vấn đề sức khỏe thể chất và tinh thần như lo âu, trầm cảm, các bệnh lý tim mạch, hô hấp, tiêu hoá,... đó là những stress có hại hay bệnh lý [2].

Giai đoạn đại học là giai đoạn có nhiều chuyển biến trong cuộc đời sinh viên. Đây là giai đoạn sinh viên thích nghi với môi trường học tập, sinh hoạt năng động, tự lập, thiết lập tình bạn, tình yêu và các hoạt động trải nghiệm khác chuẩn bị hành trang vào đời. Đây cũng là giai

<sup>1</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Trường Đại học Công nghệ Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Văn Minh

Email: vanminh89sky@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 12.5.2023

Ngày duyệt bài: 23.5.2023