

XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ BÁN THÀNH PHẨM VÀ THÀNH PHẨM VIÊN NÉN NIFEDIPIN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI THEO CƠ CHẾ BƠM THẨM THẤU

Lương Thị Thảo Vi*

TÓM TẮT

Viên nén Nifedipin giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu là dạng bào chế đầy hứa hẹn giúp duy trì nồng độ thuốc ổn định trong máu và nâng cao tuân thủ điều trị tăng huyết áp. Nghiên cứu này nhằm xây dựng bộ tiêu chuẩn cơ sở đánh giá chất lượng của bán thành phẩm và thành phẩm viên nén Nifedipin giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu. Các chỉ tiêu chất lượng được kiểm nghiệm bằng các phương pháp tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam V và Dược điển Mỹ 47. Nghiên cứu đã đề xuất bộ tiêu chuẩn cơ sở gồm: độ ẩm (2 – 3%), kích thước tiểu phân (< 250 μm chiếm dưới 20%), khối lượng riêng gõ (0,5 – 0,6 g/mL), chỉ số nén Carr (< 15%), tỷ số Hausner (1,00 – 1,18), độ phân tán hàm lượng (14,7 – 16,2%) đối với cốm; độ cứng (9 – 12 kP), độ mài mòn ($\leq 1\%$), độ đồng đều khối lượng ($\pm 5\%$) đối với viên nhân; hình thức phù hợp, hàm lượng Nifedipin (95 – 105%), độ hoà tan (4h: 5 – 17%, 12h: 43 – 80%, 24h: > 80%) đối với viên thành phẩm.

ABSTRACT

Nifedipine osmotic pump tablets represent a promising pharmaceutical dosage form that supports stable plasma drug concentrations and enhances patient adherence in the treatment of chronic hypertension. This study aimed to develop a set of internal standards for evaluating both semi-finished and finished products of Nifedipine osmotic pump tablets. Quality parameters were assessed by standard methods according to the Vietnamese Pharmacopoeia V and the United States Pharmacopoeia 47. This study proposed a set of internal standards including: moisture (2 – 3%), particle size distribution (particles < 250 μm constitute less than 20%), tapped density (0.5 – 0.6 g/mL), Carr's index (< 15%), Hausner ratio (1.00 – 1.18) and content uniformity (14.7 – 16.2%) for granules; hardness (9 – 12 kP), friability ($\leq 1\%$) and uniformity of weight ($\pm 5\%$ of the mean) for core tablets; appropriate appearance, Nifedipine content (95 – 105% of label claim) and dissolution profile (4 h: 5 – 17%, 12 h: 43 – 80%, 24 h: > 80%) for finished products.

Title: Establishment of internal standards for semi-finished and finished products of nifedipine osmotic pump tablets

Từ khóa: bơm thẩm thấu, chất lượng, giải phóng kéo dài, Nifedipin, tiêu chuẩn cơ sở

Keywords: osmotic pump, quality, sustained-release, Nifedipine, internal standards.

Lịch sử bài báo

Ngày nhận bài: 24/04/2025

Ngày nhận kết quả bình duyệt: 21/07/2025

Ngày chấp nhận đăng bài: 29/07/2025

Tác giả: *Khoa Y-Dược, Trường Đại học Yersin Đà Lạt

Email liên hệ:
viltt@yersin.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Nifedipin (NIF) là một trong những thuốc đầu tay trong điều trị tăng huyết áp, song đặc tính sinh dược học hạn chế như độ tan kém trong nước và thời gian bán thải ngắn (khoảng 2–4 giờ) khiến bệnh nhân phải dùng thuốc nhiều lần mỗi ngày (Bộ Y tế, 2022; Nokhodchi, Momin, Shokri, Shahsavari, & Rashidi, 2008). Hệ bơm thẩm thấu là công nghệ bào chế hiện đại, cho phép giải phóng hoạt chất theo động học bậc 0, không phụ thuộc pH và các yếu tố nhiệt động của môi trường hòa tan, đồng thời giúp cải thiện độ tan của các hoạt chất ít tan trong nước (Verma, Krishna, & Garg, 2002). Do đó, viên nén NIF giải phóng kéo dài (GPKD) theo cơ chế bơm thẩm thấu có tiềm năng khắc phục các hạn chế vốn có của NIF. Tại Việt Nam, hiện chưa có sản phẩm thương mại nào sử dụng công nghệ này cho NIF.

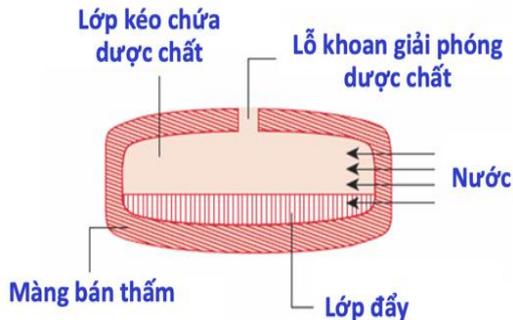
Đảm bảo chất lượng cho dạng bào chế mới là điều kiện tiên quyết để hướng đến việc sản xuất một chế phẩm thuốc tốt đưa ra thị trường. Viên nén NIF theo cơ chế bơm thẩm thấu được bào chế qua nhiều giai đoạn phức tạp, chịu tác động bởi nhiều yếu tố (Trung, Dao, Hai, & Lau, 2020; Lin, và những tác giả khác, 2022; Missaghi, Farrell, Patel, Huatan, & Rajabi-Siahboomi, 2014). Chất lượng của các bán thành phẩm có mối liên hệ mật thiết và ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thành phẩm cuối cùng. Việc thiết lập các tiêu chuẩn cơ sở nhằm kiểm soát chất lượng ở từng giai đoạn sản xuất đóng vai trò quan trọng để đảm bảo tính ổn định của quy trình cũng như độ tin cậy của sản phẩm.

2. Cơ sở lý thuyết và phương pháp nghiên cứu

2.1. Cơ sở lý thuyết

2.1.1. Viên nén Nifedipin GPKD theo cơ chế bơm thẩm thấu

Theo nghiên cứu của Trần Quang Trung và cộng sự (Trung, Dao, Hai, & Lau, 2020), viên nén NIF giải phóng kéo dài (GPKD) đã được phát triển dựa trên hệ bơm thẩm thấu kiểu kéo – đẩy. Viên gồm hai lớp chức năng: lớp kéo (chứa hoạt chất) và lớp đẩy. Hai lớp được chuẩn bị riêng và dập với nhau tạo thành viên nhân. Sau đó, viên nhân được bao phủ bằng màng bán thấm và khoan một lỗ nhỏ bằng laser ở chính giữa bề mặt lớp kéo. Khi tiếp xúc với môi trường cơ thể, lớp đẩy hấp thu nước, trương nở và tạo áp lực đẩy hoạt chất từ lớp kéo qua lỗ khoan, giúp kiểm soát tốc độ giải phóng.



Hình 1. Cấu tạo

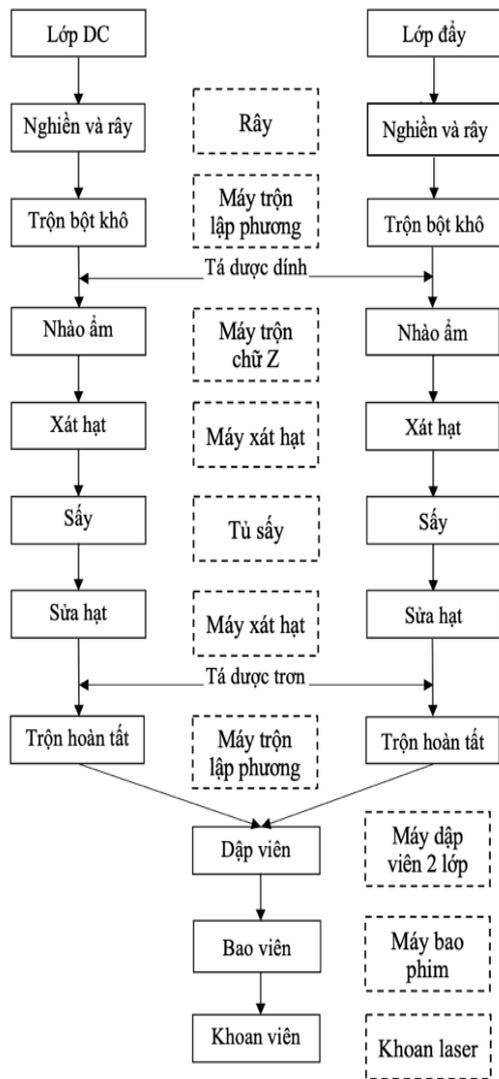
Công thức bào chế 1 viên nén NIF 30 mg GPKD:

Nifedipin 30 mg

Tá dược vừa đủ 1 viên.

Tá dược: Polyethylen oxid, lactose, natri clorid, polyvinyl pyrrolidon, oxid sắt đỏ, magie stearat, cellulose acetat, polyethylen glycol, aceton, ethanol. Khối lượng 1 viên là 300 mg (lớp kéo: 190 mg, lớp đẩy: 110 mg).

Viên nén NIF 30 mg GPKD theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo – đẩy được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt. Quy trình sản xuất ở quy mô 2000 viên/lô được trình bày tóm tắt trong **Hình 2**.



Hình 2. Quy trình sản xuất

2.1.2. Quá trình kiểm soát các chỉ tiêu chất lượng trong quy trình sản xuất

Đảm bảo sự đồng nhất về chất lượng giữa các viên trong cùng một lô và các lô khác nhau đòi hỏi phải theo dõi và kiểm soát nghiêm ngặt các chỉ tiêu kỹ thuật trong toàn bộ quy trình sản xuất.

Bảng 1. Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá

Giai đoạn	Bán thành phẩm/ Thành phẩm	Chỉ tiêu đánh giá
Sấy	Cốm	Độ ẩm
Trộn hoàn tất		Kích thước tiểu phân Khối lượng riêng Độ trơn chảy Độ phân tán hàm lượng
Dập viên	Viên nhân	Độ đồng đều khối lượng Độ cứng Độ mài mòn
Kết thúc	Thành phẩm	Hình thức Định tính Định lượng Độ hoà tan

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá bán thành phẩm (cốm, viên nhân) và thành phẩm trên 3 lô nghiên cứu với các chỉ tiêu chất lượng như sau:

2.2.1. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm

Xác định độ ẩm: Phương pháp sấy khô đến khối lượng không đổi theo phụ lục 9.6 Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V) (Bộ Y tế, 2018).

Phân bố kích thước tiểu phân: Sử dụng hệ thống rây phân tầng tầng theo phụ lục 3.5 ĐDVN V (Bộ Y tế, 2018).

Khối lượng riêng và độ trơn chảy: Cân chính xác 10 g cốm cho vào ống đong 25 mL, đọc thể tích khối bột (V_{th0}). Sau đó, đặt ống đong trên máy đo tỷ trọng gõ 5 phút. Đọc thể tích khối bột sau khi gõ (V_{g0}). Từ đó, tính khối lượng riêng thô và gõ của cốm; xác định độ trơn chảy của cốm dựa trên chỉ số nén Carr, tỷ số Hausner (United States Pharmacopeial Convention, 2024).

Độ phân tán hàm lượng: Hàm lượng NIF phân bố trong cốm được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao – HPLC (Bộ Y tế, 2018).

Điều kiện sắc ký:

- Pha động: Methanol - Nước (65 : 35)
- Detector: UV tại bước sóng 235 nm
- Cột phân tích: Phenomenex C₁₈ (4,6 mm x 25 cm; 5 µm).
- Tốc độ dòng: 1 mL/phút
- Thể tích tiêm: 25 µL

Dung dịch (dd) chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 50,0 mg NIF chuẩn vào bình định mức 100 mL. Hòa tan trong methanol và siêu âm 30 phút. Sau đó, bổ sung methanol đến vạch 100 mL.

Dd chuẩn: Hút chính xác 3 mL dd chuẩn gốc pha loãng với pha động thành 10 mL để thu được dd chuẩn nồng độ 150 µg/mL. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dd thử: Nghiền mịn 1 g cốm trong cối thủy tinh. Cân chính xác lượng bột chứa tương ứng 50,0 mg NIF, hòa tan và xử lý tương tự dd chuẩn gốc. Ly tâm hỗn dịch tạo thành với tốc độ 3500 vòng/phút trong 20 phút để thu được dịch trong. Sau đó, dịch trong được pha loãng và lọc tương tự dd chuẩn.

Tiến hành: Thực hiện sắc ký lần lượt đối với dd chuẩn và dd thử. Tính hàm lượng % NIF trong cốm (**Phụ lục 1**).

2.2.2. *Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nhân*

Độ cứng: Đo lực cần thiết để làm vỡ viên (Sharma, Jain, Kanzariya, & Upadhyay, 2014; United States Pharmacopeial Convention, 2024)

Độ mài mòn: Tiến hành cân 22 viên nhân (m_0). Cho mẫu vào thiết bị đo độ mài mòn, quay 100 vòng ở tốc độ 25 vòng/phút. Lấy viên ra, làm sạch bụi, cân khối lượng còn lại (m). Tính giá trị độ mài mòn = tỷ lệ hao hụt (British Pharmacopoeia Commission, 2023; United States Pharmacopeial Convention, 2024)

Độ đồng đều khối lượng: Phương pháp mô tả trong phụ lục 11.3 ĐDVN V (Bộ Y tế, 2018).

2.2.3. *Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên thành phẩm*

Hình thức: Đánh giá cảm quan.

Định lượng: Xác định hàm lượng NIF trong viên so với nhãn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao – HPLC (Bộ Y tế, 2018).

Điều kiện sắc ký: Tương tự phương pháp tại phần Độ phân tán hàm lượng.

Dd chuẩn: Tương tự phương pháp tại phần Độ phân tán hàm lượng.

Dd thử: Lấy 20 viên thành phẩm (loại bỏ lớp bao phim), cân, tính khối lượng trung bình (KLTB) viên, nghiền mịn trong cối thủy tinh. Cân chính xác một lượng bột tương ứng khoảng 50,0 mg NIF và tiếp tục xử lý tương tự phương pháp tại phần Độ phân tán hàm lượng.

Tiến hành: Thực hiện sắc ký lần lượt đối với dd chuẩn và dd thử. Tính hàm lượng % NIF trong viên so với hàm lượng ghi trên nhãn (**Phụ lục 2**).

Độ hoà tan

* *Xây dựng đường chuẩn của NIF trong môi trường đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5%*

Dd chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 50,0 mg NIF chuẩn vào bình định mức 100 mL. Hòa tan trong methanol và siêu âm 10 phút. Sau đó, bổ sung methanol đến vạch 100 mL để thu được dd chuẩn gốc nồng độ 500 µg/mL.

Dd chuẩn thứ cấp: Pha loãng 10 mL dd chuẩn gốc thành 100 mL bằng dd đệm. Thu được chuẩn thứ cấp nồng độ 50 µg/mL.

Pha dãy dung dịch NIF chuẩn có nồng độ 2, 4, 6, 8, 10 µg/mL từ dd chuẩn thứ cấp.

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 238 nm. Xây dựng đồ thị tương quan tuyến tính giữa độ hấp thụ và nồng độ tương ứng.

** Thử độ hoà tan*

Tiến hành thử độ hòa tan dựa trên TEST 3 – USP 47 chuyên luận viên nén NIF GPKD (United States Pharmacopeial Convention, 2024).

Thiết bị: Máy cánh khuấy.

Tốc độ quay: 100 vòng/phút.

Nhiệt độ: $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Giai đoạn 1

Môi trường: 900 mL dd đệm phosphat 0,05 M có pH 7,5.

Thời điểm lấy mẫu: 1h sau tiến hành thử.

Tiến hành: Hút 10 mL dịch hoà tan sau 1h, lọc qua giấy lọc Whatman 42, loại bỏ dịch lọc đầu.

Sử dụng phương pháp thêm chuẩn để thu được nồng độ thích hợp trong khoảng tuyến tính.

- Chuẩn bị mẫu:

Dd chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 50,0 mg NIF chuẩn hoà tan trong 100 mL methanol, thu được dd chuẩn gốc có nồng độ 500 µg/mL.

Dd chuẩn thứ cấp: Pha loãng 1 mL dd chuẩn gốc thành 25 mL bằng dd đệm phosphate 0,05M pH 7,5. Thu được dd chuẩn thứ cấp có nồng độ 20 µg/mL.

Dd chuẩn: 1 mL dd chuẩn thứ cấp + 5 mL dd đệm phosphat 0,05M pH 7,5.

Dd thử: 1 mL dd chuẩn thứ cấp + 5 mL dịch hoà tan.

Đo độ hấp thụ của dd chuẩn, dd thử tại 238 nm để xác định hàm lượng NIF đã giải phóng (**Phụ lục 3**).

Giai đoạn 2

Môi trường: 900 mL dd đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5%.

Thời điểm lấy mẫu: 4, 12, 24h.

Tiến hành: Hút 10 mL dịch hoà tan tại các thời điểm đã quy định. Sau mỗi lần lấy bổ sung lại thể tích môi trường đã hút. Lọc dịch qua giấy lọc Whatman 42, loại bỏ dịch lọc đầu. Thêm chuẩn hoặc pha loãng đến nồng độ thích hợp trong khoảng tuyến tính.

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu 4h:

Dd chuẩn gốc: Tương tự giai đoạn 1.

Dd chuẩn thứ cấp: Pha loãng 1 mL dd chuẩn gốc thành 25 mL bằng dd đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5%. Thu được dd chuẩn thứ cấp có nồng độ 20 µg/mL.

Dd chuẩn: 1 mL dd chuẩn thứ cấp + 5 mL dd đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5%.

Dd thử: 1 mL dd chuẩn thứ cấp + 5 mL dịch hoà tan.

+ Mẫu 12h, 24h:

Dd thử là dịch hoà tan tại thời điểm sau 12h, 24h pha loãng 5 lần bằng dd đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5%.

Đo độ hấp thụ của dd chuẩn, các dd thử tại bước sóng 238 nm để xác định hàm lượng NIF đã giải phóng (**Phụ lục 4**).

2.2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.

Các kết quả nghiên cứu được xử lý và biểu diễn dưới dạng: Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (TB ± SD), độ lệch chuẩn tương đối (RSD%), số lần lặp lại thí nghiệm (n).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm

3.1.1. Kết quả xác định độ ẩm

Cốm sau khi sấy xong được lấy mẫu kiểm nghiệm để xác định độ ẩm, kết quả trình bày ở **Bảng 2**.

Bảng 2. Độ ẩm của cốm sau khi sấy (n = 3)

Bán thành phẩm	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Lớp kéo	2,18 ± 0,04	2,49 ± 0,04	2,51 ± 0,05
Lớp đáy	2,35 ± 0,05	2,06 ± 0,08	2,57 ± 0,07

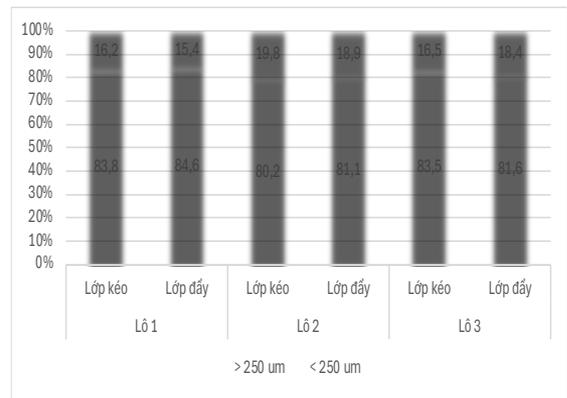
Nhận xét: Các kết quả thu được có tính lặp lại, độ ẩm của tất cả các mẫu cốm sau khi sấy ở cả 3 lô đều nằm trong khoảng 2 – 3%.

Độ ẩm của cốm ảnh hưởng đến độ trơn chảy và mức độ liên kết tiêu phân khi

đập viên. Cốm được sấy đến độ ẩm khoảng 2 – 3% cho thấy cốm trơn chảy tốt và viên đạt độ cứng phù hợp. Nếu cốm quá khô, hạt cốm sẽ kết dính với nhau kém khi đập viên hoặc nếu cốm quá ẩm, viên sẽ bị mềm, vỡ.

3.1.2. Kết quả đánh giá phân bố kích thước tiêu phân

Sau khi cốm được trộn với tá dược trơn, lấy mẫu đánh giá phân bố kích thước tiêu phân, kết quả được trình bày ở **Hình 3**.



Hình 3. Phân bố kích thước tiêu phân của cốm

Nhận xét: Cốm tạo thành giữa 3 lô và cả 2 lớp trong 1 lô khá tương đồng, phần lớn cốm có KTTP trên 250 μm (TB chiếm 82,5%), còn lại dưới 250 μm (TB chiếm 17,5%).

KTTP cốm ảnh hưởng đến độ trơn chảy, khối lượng riêng, khả năng chịu nén và sự đồng đều của khối cốm. Để đảm bảo sự ổn định của quy trình bào chế, cốm tạo thành không chỉ cần đạt độ đồng đều giữa các lô mà còn phải đồng đều giữa hai lớp trong cùng một lô. Trong nghiên cứu này, cốm của 3 lô đã thoả mãn điều trên với tỷ lệ cốm chủ yếu ở dạng thô và nửa thô (>250 μm) chiếm trên 80%, tỷ lệ bột mịn (< 250 μm) còn dưới 20%.

3.1.3. Kết quả đánh giá khối lượng riêng và độ trơn chảy

Cốm sau khi trộn tá dược trơn được lấy mẫu đánh giá khối lượng riêng và độ trơn chảy, kết quả trình bày ở **Bảng 3**.

Bảng 3. Khối lượng riêng gỗ, chỉ số nén Carr, tỷ số Hausner của cốm (n = 3)

Thông số		Lô 1	Lô 2	Lô 3
Lớp kéo	$d_{g\ddot{o}}$ (g/mL)	0,56 ± 0,02	0,59 ± 0,01	0,56 ± 0,01
	Chỉ số nén Carr (%)	10,54 ± 0,45	10,90 ± 1,56	10,89 ± 0,40
	Tỷ số Hausner	1,11 ± 0,00	1,11 ± 0,02	1,11 ± 0,00
Lớp đẩy	$d_{g\ddot{o}}$ (g/mL)	0,57 ± 0,01	0,52 ± 0,01	0,57 ± 0,02
	Chỉ số nén Carr (%)	10,99 ± 0,29	12,77 ± 1,20	11,64 ± 1,57
	Tỷ số Hausner	1,11 ± 0,00	1,13 ± 0,01	1,12 ± 0,02

Nhận xét: Cốm của 2 lớp có độ trơn chảy tốt và đồng đều. Cốm thu được ở cả 3 lô đều có khối lượng riêng gỗ nằm trong khoảng 0,5 – 0,6 g/mL, chỉ số nén Carr < 12% và tỷ số Hausner < 1,12. Giá trị SD thu được ở cả 3 lô tương đối nhỏ, cho thấy quy trình bào chế ổn định và có tính lặp lại cao.

So với các nghiên cứu khác về hệ bơm thẩm thấu, kết quả khối lượng riêng gỗ là tương đương; chỉ số nén Carr; tỷ số Hausner của cốm thực nghiệm thấp hơn và đạt mức độ trơn chảy tốt hơn (Shah, Shah, & Upadhyay, 2012; Missaghi, Farrell, Patel, Huatan, & Rajabi-Siahboomi, 2014). Đồng thời, chỉ số nén Carr < 15%, tỷ số Hausner thuộc 1,00 – 1,18 là các giá trị đạt mức độ trơn chảy tốt theo Dược điển Mỹ 47 (USP 47) (United States Pharmacopeial Convention, 2024). Chúng tôi cốm bào chế được đồng nhất và có độ trơn chảy rất tốt, có thể dễ dàng dập thành các viên đồng đều về khối lượng, hàm lượng, độ bền cơ học.

3.1.4. Kết quả đánh giá độ phân tán hàm lượng

Kết quả đánh giá độ phân tán hàm lượng NIF trong cốm lớp kéo sau khi trộn tá dược trơn được trình bày ở **Bảng 4**.

Bảng 4. Độ phân tán hàm lượng Nifedipin của cốm (n = 5)

	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Hàm lượng Nifedipin trung bình (%)	15,45	15,72	15,87
RSD	1,93	1,88	2,08

Nhận xét: Các kết quả thu được từ cả 3 lô có tính lặp lại cao (RSD ≤ 2%), chứng tỏ quy trình bào chế ổn định, hoạt chất phân bố đồng đều trong cốm. Hàm lượng NIF trong cốm đều nằm trong khoảng từ 14,7 – 16,2% (± 5% so với lý thuyết) cho thấy sự đảm bảo về hàm lượng hoạt chất cần thiết cho viên thành phẩm.

3.2. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên nhân

Bảng 5. Độ cứng, độ mài mòn và độ đồng đều khối lượng của viên nhân

Chỉ tiêu	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Độ cứng (kP, n = 6)	10,1 ± 0,6	10,1 ± 0,8	9,6 ± 0,4
Độ mài mòn (% , n = 3)	0,124 ± 0,03	0,104 ± 0,02	0,096 ± 0,02
Độ đồng đều khối lượng (mg, n = 20)	308,6 ± 4,9	310,1 ± 4,7	307,6 ± 5,0

Nhận xét: Các viên thử ở cả 3 lô đều có độ cứng thuộc khoảng 9 – 12 kP, kết



Hình 4. Viên nén Nifedipin 30 mg GPKD

Theo dõi bằng cảm quan thấy, viên nén NIF GPKD có hình trụ dẹt, hai mặt lồi. Cấu trúc hai lớp rõ rệt với màu sắc dễ phân biệt (lớp kéo màu vàng, lớp đáy màu đỏ thẫm). Bề mặt viên nhẵn bóng, màng bao trong suốt, phủ đều; cạnh và thành viên nguyên vẹn, không có hiện tượng bong tróc hoặc vụn vỡ. Lỗ giải phóng được khoan chính xác ở trung tâm bề mặt lớp kéo

3.3.2. Kết quả định lượng

Kết quả xác định hàm lượng NIF trong viên thành phẩm so với ghi trên nhãn được trình bày ở **Bảng 6**.

quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước đó (Missaghi, Farrell, Patel, Huatan, & Rajabi-Siahboomi, 2014; Trung, Dao, Hai, & Lau, 2020). Độ mài mòn của các mẫu viên tuy có RSD $\geq 2\%$ nhưng đều thuộc giới hạn cho phép của USP 47, không quá 1% (United States Pharmacopeial Convention, 2024). Khối lượng viên có sự dao động nhẹ nhưng vẫn nằm trong giới hạn cho phép của ĐDVN V, $\pm 5\%$ KLTB (Bộ Y tế, 2018).

3.3. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của viên thành phẩm

3.3.1. Kết quả đánh giá về hình thức

Bảng 6. Hàm lượng NIF trong viên so với ghi trên nhãn

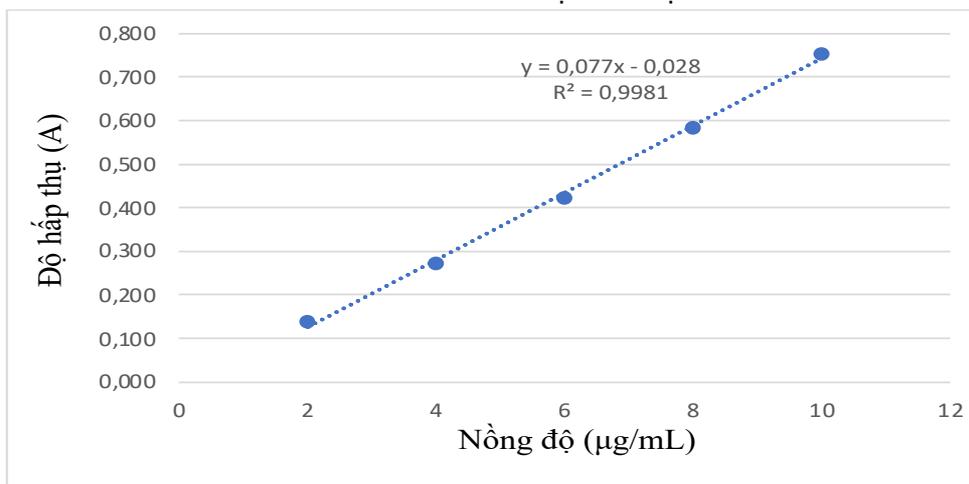
	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Trung bình (%)	99,19	100,98	101,72
RSD	1,81	1,74	2,09

Nhận xét: Kết quả thu được ở cả 3 lô có tính lặp lại cao, RSD $\leq 2\%$. Hàm lượng % NIF trong viên so với hàm lượng ghi trên nhãn đều đáp ứng tiêu chuẩn của ĐDVN V, 95,0 – 105,0% (Bộ Y tế, 2018; United States Pharmacopeial Convention, 2024; United States Pharmacopeial Convention, 2024).

3.3.3. Kết quả thử độ hoà tan

* Kết quả xây dựng đường chuẩn

Kết quả khảo sát độ tuyến tính và xây dựng đường chuẩn giữa độ hấp thụ và nồng độ NIF trong môi trường đệm pH 1,2 được thể hiện ở **Hình 5**.



Hình 5. Đồ thị biểu diễn mối tương quan tuyến tính giữa độ hấp thụ và nồng độ NIF

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy độ hấp thụ và nồng độ NIF trong môi trường đệm pH 1,2 chứa Natri lauryl sulfat 0,5% tại bước sóng 238 nm có sự tương quan tuyến tính trong phạm vi nồng độ từ 2 – 10 µg/mL, với phương trình hồi quy $y = 0,077x - 0,028$ và hệ số tương quan $R^2 = 0,998$. Điều này chứng tỏ phương pháp quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 nm có thể được áp dụng hiệu

quả để định lượng hàm lượng NIF giải phóng trong phép thử hòa tan của viên thực nghiệm.

* Kết quả thử độ hoà tan

Kết quả thử độ hoà tan viên thành phẩm được trình bày ở **Bảng 7**.

Bảng 7. Tỷ lệ % NIF giải phóng theo từng thời điểm (n = 12)

Thời gian (h)	Tỷ lệ (%) NIF giải phóng			Yêu cầu (USP 47)
	Lô 1	Lô 2	Lô 3	
1	2,53 ± 1,54	3,45 ± 0,79	5,05 ± 1,05	-
4	15,65 ± 2,29	17,44 ± 3,82	16,89 ± 2,97	5 – 17
12	62,58 ± 3,65	62,32 ± 2,17	61,65 ± 2,74	43 – 80
24	95,84 ± 1,67	96,20 ± 2,96	95,73 ± 1,66	> 80
f ₂ – ĐC	75,83	79,82	78,92	-

Nhận xét: Ở cả 3 lô, quá trình giải phóng hoạt chất từ viên đều phù hợp tiêu chuẩn quy định của USP 47 (United States Pharmacopeial Convention, 2024). Đồ thị

giải phóng của viên ở cả 3 lô đều tương đương viên đối chiếu với hệ số tương đồng $f_2 > 50$.

Kết quả thử độ hoà tan khá đồng đều giữa các lô. Như vậy, có thể bước đầu khẳng định quy trình bào chế viên nén NIF 30 mg GPKD có những đặc điểm thuận lợi cho triển khai sản xuất. Khi nâng cấp quy mô, các thông số quá trình có thể thay đổi để phù hợp với các thiết bị nhưng vẫn phải đảm bảo các yêu cầu chất lượng viên đề ra.

Kết luận

Đề xuất bộ tiêu chuẩn cơ sở để đánh giá chất lượng của bán thành phẩm (cốm, viên nhân) và thành phẩm viên nén NIF 30 mg GPKD như **Bảng 8**.

Bảng 8. Bộ tiêu chuẩn cơ sở đề xuất

STT	Chỉ tiêu chất lượng	Yêu cầu kỹ thuật
Cốm		
1	Độ ẩm	2 – 3%
2	KTTP	> 250 μm chiếm trên 80% < 250 μm chiếm dưới 20%
3	Khối lượng riêng gỗ	0,5 – 0,6 g/mL
4	Chỉ số nén Carr	< 15%
5	Tỷ số Hausner	1,00 – 1,18
6	Độ phân tán hàm lượng	14,7 – 16,2% RSD \leq 2%
Viên nhân		
7	Độ cứng	9 – 12 kP
8	Độ mài mòn	\leq 1%
9	Độ đồng đều khối lượng	\pm 5% KLTB
Viên thành phẩm		
10	Hình thức	Viên bao nhãn bóng, hình trụ dẹt, 2 lớp có 2 màu (vàng và đỏ), cạnh viên đều,

STT	Chỉ tiêu chất lượng	Yêu cầu kỹ thuật
		lành lặn, có lỗ giải phóng hoạt chất ở lớp kéo
11	Hàm lượng NIF trong viên so với nhân	95,0 – 105,0%
12	Độ hoà tan (%)	
	1h	-
	4h	5 – 17
	12h	43 – 80
	24h	> 80

Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định cần được ghi nhận. Trước hết, độ ổn định của thuốc hiện chưa được đánh giá dẫn đến chưa thể thiết lập chắc chắn thời hạn sử dụng và điều kiện bảo quản tối ưu cho dạng bào chế. Bên cạnh đó, nghiên cứu chưa thực hiện khảo sát tương tác giữa bao bì đóng gói và thuốc. Đây là yếu tố quan trọng có thể tác động đến chất lượng toàn vẹn của chế phẩm thuốc trong suốt quá trình bảo quản và lưu hành.

Từ viết tắt

Từ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
DĐVN V	Dược điển Việt Nam V	Vietnamese Pharmacopoeia V
GPKD	Giải phóng kéo dài	Sustained-release
KLTB	Khối lượng trung bình	Average weight
NIF	Nifedipin	Nifedipine
USP 47	Dược điển Mỹ 47	United States Pharmacopoeia 47

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lin, W., Li, Y., Shi, Q., Liao, X., Zeng, Y., Tian, W., ... Liu, H. (2022). Preparation and evaluation of bilayer-core osmotic pump tablets contained topiramate. *Public Library of Science One*, e0264457.
- Missaghi, S., Farrell, T. P., Patel, P., Huatan, H., & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2014). Investigation of critical core formulation and process parameters for osmotic pump oral drug delivery. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 149-160.
- Nokhodchi, A., Momin, M. N., Shokri, J., Shahsavari, M., & Rashidi, P. A. (2008). Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump. *Drug delivery*, 43-48.
- Shah, A., Shah, V., & Upadhyay, U. M. (2012). Development and evaluation of push - pull based osmotic delivery system for Ropinirole. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 3211-3218.
- Sharma, F., Jain, H., Kanzariya, V., & Upadhyay, U. (2014). Formulation and evaluation of controlled release osmotic tablet of Metoprolol Succinate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 38-43.
- Trung, T., Dao, N., Hai, N., & Lau, T. (2020). Preparation of Nifedipine Push-Pull Osmotic Pump Tablets. *Vietnam National University Journal of Science*, 12-22.
- Verma, R. K., Krishna, D. M., & Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *The Journal of Controlled Release*, 7-27.
- British Pharmacopoeia Commission. (2023). *British Pharmacopoeia*. The Stationery Office.
- Bộ Y tế. (2022). *Dược thư quốc gia Việt Nam*.
- Bộ Y tế. (2018). *Dược điển Việt Nam V*.
- United States Pharmacopeial Convention. (2024). *United States Pharmacopeia and National Formulary*.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

Hàm lượng % NIF trong cốm được tính theo công thức:

$$\%NIF = \frac{S_t \times m_c \times P \times n_t}{S_c \times m_t \times n_c} \times 100$$

Trong đó:

S_t, S_c : Lần lượt là diện tích pic của mẫu thử và mẫu chuẩn (mAU.min).

m_t, m_c : Lần lượt là khối lượng cân của mẫu thử và mẫu chuẩn (g).

P: Hàm lượng của chất chuẩn NIF (99,82%).

n_t, n_c : Lần lượt là hệ số pha loãng của dd thử và dd chuẩn.

Phụ lục 2

Hàm lượng % NIF so với nhãn được tính theo công thức:

$$\%NIF = \frac{S_t \times m_c \times P \times m_{tbv} \times n_t}{S_c \times m_t \times m_{nhãn} \times n_c} \times 100$$

Trong đó:

S_t, S_c : Lần lượt là diện tích pic của mẫu thử và mẫu chuẩn (mAU.min).

m_t, m_c : Lần lượt là khối lượng cân của mẫu thử và mẫu chuẩn (g).

P: Hàm lượng của chất chuẩn NIF (99,82%).

m_{tbv} : Khối lượng trung bình của viên (g).

$m_{nhãn}$: Lượng NIF có trong viên theo lý thuyết (0,03 g).

n_t, n_c : Lần lượt là hệ số pha loãng của dd thử và dd chuẩn.

Phụ lục 3

Hàm lượng NIF đã giải phóng trong giai đoạn 1 được tính bằng phương pháp so sánh:

$$\text{Nồng độ NIF trong dịch hoà tan: } C_x = 4P \times \left(\frac{A_t}{A_c} - 1 \right)$$

Tỷ lệ phần trăm NIF giải phóng:

$$\%NIF \text{ giải phóng/pH } 7,5 = X_{pH 7,5} = \frac{C_x \times V}{m_{nhãn}} \times 100$$

Trong đó:

X: Giá trị hoà tan trước khi hiệu chỉnh (%).

A_t, A_c : Lần lượt là độ hấp thụ của dd thử và dd chuẩn.

P: Hàm lượng của NIF chuẩn ghi trên nhãn (99,82%).

V: Thể tích môi trường thử (900 mL).

$m_{nhãn}$: Hàm lượng NIF ghi trên nhãn (30000 µg).

Phụ lục 4

Hàm lượng NIF đã giải phóng tại các thời điểm trong giai đoạn 2 được tính toán như sau:

+ Mẫu 1h: Tương tự giai đoạn 1.

+ Mẫu 4, 12, 24h (phương pháp đường chuẩn):

$$\text{Tỷ lệ phần trăm NIF giải phóng: } X = \frac{(A_t - b) \times P \times V \times n}{a \times m_{\text{nhân}}} \times 100$$

Trong đó:

X: Giá trị hoà tan trước khi hiệu chỉnh (%).

a, b: là các số đã biết trong phương trình đường chuẩn ($y = ax + b$).

A_t : Độ hấp thụ của dd thử.

P: Hàm lượng của NIF chuẩn ghi trên nhãn (99,82%).

V: Thể tích môi trường thử (900 mL).

n: Hệ số pha loãng của dd thử.

$m_{\text{nhân}}$: Hàm lượng NIF ghi trên nhãn (30000 μg)

Công thức hiệu chỉnh tỷ lệ phần trăm NIF giải phóng ở các thời điểm:

$$\% \text{NIF giải phóng/1h} = X_{\text{pH } 7,5} + X_{1\text{h}}$$

$$\% \text{NIF giải phóng/4h} = X_{4\text{h}} + X_{\text{pH } 7,5} + \frac{T}{V} \times X_{1\text{h}}$$

$$\% \text{NIF giải phóng /12h} = X_{12\text{h}} + X_{\text{pH } 7,5} + \frac{T}{V} \times (X_{1\text{h}} + X_{4\text{h}})$$

$$\% \text{NIF giải phóng/24h} = X_{24\text{h}} + X_{\text{pH } 7,5} + \frac{T}{V} \times (X_{1\text{h}} + X_{4\text{h}} + X_{12\text{h}})$$

với T là thể tích dịch hoà tan lấy ra tại mỗi thời điểm (10 mL).

So sánh lượng NIF giải phóng tại các thời điểm 1, 4, 12, 24h của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu thông qua hệ số tương đồng f_2 , được quy định bởi Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) như sau:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Trong đó:

f_2 : Đại lượng biểu thị sự giống nhau giữa 2 đồ thị giải phóng hoạt chất.

n: Số thời điểm lấy mẫu.

R_i : % NIF giải phóng của thuốc đối chiếu tại thời điểm i.

T_i : % NIF giải phóng của thuốc nghiên cứu tại thời điểm i.

Hai đồ thị được coi là tương tự nhau nếu f_2 nằm trong khoảng 50 - 100, giá trị f_2 càng gần 100 thì hai đồ thị càng giống nhau. $f_2 = 100$ khi 2 đồ thị giống nhau hoàn toàn, $f_2 = 50$ thì sự sai khác trung bình tại mỗi thời điểm là 10%. Cần có dữ liệu giải phóng của ít nhất 12 đơn vị của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu.