

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TÓM TẮT**  
**ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP ĐẠI HỌC**

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN**  
**LORNOXICAM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG**

**Mã số: ĐH2013-TN07-08**

**Chủ nhiệm đề tài: ThS. Đồng Thị Hoàng Yến**

**Thái Nguyên, tháng 5 năm 2019**

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

---

**BÁO CÁO TÓM TẮT**  
**ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP ĐẠI HỌC**

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN**  
**LORNOXICAM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG**

**Mã số: ĐH2013-TN07-08**

Xác nhận của tổ chức chủ trì  
(Ký, họ tên, đóng dấu)

Chủ nhiệm đề tài

**Đông Thị Hoàng Yến**

**Thái Nguyên, tháng 5 năm 2019**

## THÔNG TIN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Thông tin chung:

- Tên đề tài: Nghiên cứu bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng
- Mã số: DH2013-TN07-08
- Chủ nhiệm đề tài: ThS. Đồng Thị Hoàng Yến
- Tổ chức chủ trì: Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên
- Thời gian thực hiện: Từ 01/2013 đến 12/2014

### 2. Mục tiêu:

1. Xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên bao dập 2 lớp, lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh và viên nhân là cốt chứa 8 mg LNX GPKD 12 giờ.
2. Xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng và bước đầu theo dõi độ ổn định của chế phẩm nghiên cứu.

### 3. Tính mới và sáng tạo:

Đề tài tập trung vào nghiên cứu phát triển chế phẩm mới từ dược chất lornoxicam, tăng cơ hội lựa chọn cho người bệnh, giảm chi phí trong điều trị, giảm các ảnh hưởng bất lợi do tác dụng phụ của dược chất.

### 4. Kết quả nghiên cứu:

- Đã bào chế được viên nén chứa 12mg LNX KSGP, trong đó nhân là viên LNX 8 mg giải phóng kéo dài bao dập lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh.

- Đã theo dõi độ ổn định của viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng ở 2 điều kiện: thực và lão hóa cấp tốc. Kết quả cho thấy viên nén bào chế ổn định trong thời gian nghiên cứu.

### 5. Sản phẩm:

\* Sản phẩm khoa học: 3 bài báo đăng trên các tạp chí khoa học

- Đồng Thị Hoàng Yến, Trịnh Thị Vân Anh, Phạm Thành Đạt, Vũ Đình Tuấn, Nguyễn Thạch Tùng, Nguyễn Đăng Hòa, (2018), “Nghiên cứu cải thiện độ tan của lornoxicam ứng dụng bào chế viên nén giải phóng nhanh”, *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 9(2), tr. 27-32.

- Đồng Thị Hoàng Yến, Phạm Thành Đạt, Vũ Đình Tuấn, Nguyễn Thạch Tùng, Nguyễn Đăng Hòa, (2018), “Nghiên cứu xây dựng công thức viên nén dạng cốt lornoxicam giải phóng kéo dài với tá dược hydroxypropyl methylcellulose”, *Tạp chí dược học*, số 508, tr. 15-20.

- Đồng Thị Hoàng Yến, Phạm Thành Đạt, Vũ Đình Tuấn, Nguyễn Thạch Tùng, Nguyễn Đăng Hòa, (2018), “Nghiên cứu bào chế viên nén lornoxicam giải phóng kéo dài kết hợp lớp bao giải phóng nhanh”, *Tạp chí dược học*, số 509, tr. 3-7.

\* Sản phẩm đào tạo: 01 đề tài NCS; 02 đề tài sinh viên NCKH

- Đồng Thị Hoàng Yến, (2018), *Nghiên cứu bào chế và đánh giá sinh khả dụng viên lornoxicam kiểm soát giải phóng*, Luận án tiến sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.

- Trần Văn Vinh, (2011), *Nghiên cứu bào chế viên nén lornoxicam 3 mg giải phóng nhanh*, Khóa luận tốt nghiệp đại học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

- Nguyễn Quốc Tuấn, (2011), *Nghiên cứu bào chế viên nén lornoxicam 5 mg giải phóng kéo dài*, Khóa luận tốt nghiệp đại học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

\* Sản phẩm ứng dụng: 01 Quy trình bào chế viên lornoxicam 12 mg KSGP.

#### **6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu:**

- Đề xuất công thức và quy trình bào chế viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng tại trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên. Từ đó, có cơ sở khoa học để phát triển sản phẩm thuốc từ dược chất lornoxicam, có tác dụng giảm đau chống viêm mạnh, giảm thiểu tác dụng phụ, tăng cơ hội lựa chọn cho người bệnh.

- Hỗ trợ số liệu cho luận án nghiên cứu sinh.

*Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019*

**Tổ chức chủ trì**

***Chủ nhiệm đề tài***

**Đồng Thị Hoàng Yến**

## INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

### 1. General information:

Project title: Formulation of modified release tablets containing lornoxicam

Code number: ĐH2013-TN07-08

Coordinator: Ms. Yen Dong Thi Hoang

Implementing institution: Thai Nguyen university of medicine and pharmacy

Duration: from 01/2013 to 12/2014

### 2. Objectives:

- Development of formulas and prepare the modified-release tablet of lornoxicam 12 mg by compression coating the fast-release containing 4 mg lornoxicam on to the extended-release core of lornoxicam 8 mg.

- To develop the local specifications and analytical method of studied products, and to study stability of studied products.

### 3. Creativeness and innovativeness:

The research focuses on the development new preparation of lornoxicam, increasing the choice of patients, reducing the cost of treatment, and reducing the adverse effects of modern medical treatments.

### 4. Research results:

- Formulation and preparation process of the modified-release tablet lornoxicam 12 mg were developed consisting of two parts that the fast-release part containing lornoxicam 4 mg and the extended - release part lornoxicam 8 mg.

- The stability of modify released lornoxicam tablets in the real condition and accelerated storage condition was evaluated for 6 months. The results showed that modify released lornoxicam tablets were stable over the storage period in both real storage condition and accelerated storage condition.

### 5. Products:

\* 3 articles published scientific journals

- Yen Dong Thi Hoang, Anh Trinh Thi Van, Đat Pham Thanh, Tuan Vu Đinh, Tung Nguyen Thach, Hoa Nguyen Dang, (2018), "Improvement of lornoxicam solubility applied in preparation of fast release tablets", *Journal of Pharmaceutical Research and Drug information*, 9(2), pp. 27-32.

- Yen Dong Thi Hoang, Đat Pham Thanh, Tuan Vu Đinh, Tung Nguyen Thach, Hoa Nguyen Dang, (2018), "Formulation of sustained-release lornoxicam matrix tablets using hydroxypropyl methylcellulose", *Pharmaceutical Journal*, 508, pp. 15-20.

- Yen Dong Thi Hoang, Đat Pham Thanh, Tuan Vu Đinh, Tung Nguyen Thach, Hoa Nguyen Dang, (2018), "Formulation of sustained release lornoxicam tablet coated by fast release layer", *Pharmaceutical Journal*, 509, pp. 3-7.

\* 01 training doctoral students and 02 students.

\* 01 preparation process of the modified-release tablet lornoxicam 12 mg

**6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results:**

- Offer formulation and preparation process of the modified-release tablet lornoxicam 12 mg in Thai Nguyen university of medicine and pharmacy. From these database to develop the product of lornoxicam, a potent non-steroidal pain relief anti-inflammatory, reducing the adverse effects and application on the clinical to increase the choice of patients.

- Support for training 01 doctoral students.

## MỞ ĐẦU

### Tính cấp thiết của luận án

Lornoxicam là hoạt chất mới thuộc nhóm giảm đau chống viêm phi steroid, phân lớp oxicam có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm. Hiệu lực giảm đau và chống viêm của lornoxicam mạnh gấp 10 lần so với tenoxicam, liều điều trị chỉ bằng 1/6 so với các thuốc thế hệ trước do đó giảm được nhiều tác dụng không mong muốn. Khác với các dược chất thuộc nhóm oxicam, LNX có thời gian bán thải ngắn (thường chỉ từ 3 đến 5 giờ), đặc tính hòa tan phụ thuộc nhiều vào pH, rất ít tan trong môi trường pH thấp ở dạ dày nên tốc độ giảm đau không nhanh và cần sử dụng nhiều lần trong ngày. Do đó việc phát triển một dạng bào chế mới vừa có khả năng cải thiện tốc độ hấp thu dược chất, vừa có khả năng kéo dài giải phóng dược chất là cần thiết, đặc biệt là hệ giải phóng thuốc hai pha, giải phóng thuốc tại hai thời điểm khác nhau, một liều giải phóng dược chất nhanh ngay sau khi uống thuốc và một liều thuốc giải phóng kéo dài.

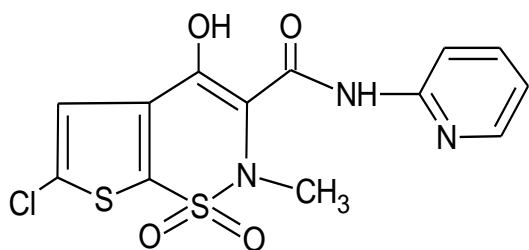
Qua tham khảo các tài liệu, hiện chưa có công trình nghiên cứu trong nước nào về hệ bào chế hai pha gồm pha giải phóng nhanh ban đầu và pha giải phóng kéo dài sau đó cho hoạt chất lornoxicam. Trên thế giới cũng có ít nghiên cứu toàn diện về viên lornoxicam giải phóng hai pha. Hạn chế của các nghiên cứu này là pha giải phóng nhanh thường không đạt hiệu quả cao do LNX rất ít tan trong pH 1,2 và hầu như chưa có bố trí thí nghiệm đánh giá sinh khả dụng để chứng minh hiệu quả của dạng bào chế mới này. Xuất phát từ ý nghĩa khoa học và thực tiễn trên, việc phát triển dạng bào chế mới khắc phục các hạn chế của các nghiên cứu trước đó và khắc phục hạn chế nội tại của LNX là vấn đề cấp thiết.

### Mục tiêu của luận án

1. Xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên bao dập hai lớp, lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh và viên nhân là cốt chứa 8 mg lornoxicam GPKD ở quy mô phòng thí nghiệm.
2. Xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng và bước đầu đánh giá độ ổn định của chế phẩm nghiên cứu.

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Công thức



- Công thức phân tử:  $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$

- Khối lượng phân tử: 371,8

- Tên khoa học: 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-5H-thieno(2,3-e)-[(1,2)]-thiazin-2-carboxamid-1,1-dioxid

**Hình 1.1. Công thức cấu tạo của lornoxicam**

### 1.2. Tính chất

- Bột kết tinh màu vàng, vị đắng, ít tan trong cloroform, rất ít tan trong methanol, hầu như không tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy  $225^{\circ}C - 230^{\circ}C$ . Lornoxicam tồn tại ở hai dạng thù hình có

độ tan khác nhau. Có tính acid yếu, hằng số phân ly  $pK_a = 4,7$  do đó tan hạn chế trong môi trường acid. Độ tan của lornoxicam phụ thuộc vào pH, tan tốt hơn trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 và 7,4 do sự hình thành liên kết hydro và tương tác tĩnh điện giữa nhóm OH và natri hydroxyd có trong dung dịch đệm phosphat. LNX hơi thân dầu, với hệ số phân bố 1,8 (n-octanol và đệm pH 7,4).

- Lornoxicam là chất lưỡng tính trong khoảng pH 2 - 5 và ở dạng anion khi  $pH \geq 6$ . Tồn tại ở dạng đồng phân hỗ biến keto-enol.

### **1.3. Chỉ định**

- Điều trị viêm khớp, viêm xương khớp mãn tính.
- Giảm đau trước và sau phẫu thuật phụ khoa, phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật răng miệng....

## **CHƯƠNG 2. NGUYÊN LIỆU, TRANG THIẾT BỊ, NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Nguyên liệu, trang thiết bị và đối tượng nghiên cứu**

#### **2.1.1. Nguyên liệu, trang thiết bị**

Các nguyên liệu sử dụng trong bào chế đạt tiêu chuẩn dược dụng theo Dược điển Anh, Mỹ, Việt Nam IV; các hóa chất sử dụng trong kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích theo quy định.

Các thiết bị bào chế và phân tích hiện đại do các nước EU, Mỹ, Đức, Nhật Bản, Ấn Độ, Trung Quốc sản xuất, đảm bảo độ tin cậy.

#### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

Lornoxicam nguyên liệu (Ấn Độ): đạt tiêu chuẩn USP 40.

Viên nén lornoxicam 12 mg KSGP nghiên cứu.

### **2.2. Nội dung nghiên cứu**

- Xây dựng công thức bào chế lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh
- Xây dựng công thức bào chế viên nhân LNX 8 mg giải phóng kéo dài
- Xây dựng công thức bào chế viên nén LNX 12 mg kiểm soát giải phóng gồm viên nhân giải phóng kéo dài kết hợp lớp bao giải phóng nhanh.
- Xây dựng quy trình bào chế viên nén LNX 12 mg kiểm soát giải phóng quy mô 2000 viên/mẻ.
- Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và bước đầu theo dõi độ ổn định của viên nghiên cứu.

### **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.3.1. Phương pháp bào chế**

- Cải thiện độ tan của lornoxicam trong môi trường acid bằng ba phương pháp: giảm kích thước tiểu phân, thêm tá dược kiểm và chất điện hoạt.
- Bào chế lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh bằng phương pháp tạo hạt ướt
- Bào chế viên nhân LNX 8 mg giải phóng kéo dài dạng cốt thân nước sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose bằng phương pháp tạo hạt ướt.



- Bào chế viên lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng gồm viên nhân chứa 8 mg LNX GPKD bao dập lớp bao chứa 4 mg lornoxicam GPN.

### **2.3.2. Các phương pháp đánh giá**

#### **2.3.2.1. Phương pháp đánh giá nguyên liệu**

- Đánh giá độ tan
- Đánh giá kích thước và phân bố kích thước
- Đánh giá kích thước và hình thái tiểu phân

#### **2.3.2.2. Phương pháp đánh giá viên nén**

- Kiểm nghiệm các chỉ tiêu chung của viên nén theo DDVN IV.

- Phương pháp đánh giá chất lượng bột, côm: độ đồng đều hàm lượng trong bột, độ trơn chảy, phân bố kích thước hạt, khối lượng riêng biểu kiến, độ ẩm của côm.

- Định lượng LNX trong chế phẩm: Sử dụng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại và phương pháp HPLC với các điều kiện: Cột Phenomenex RP18, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; Tốc độ dòng 1,5 ml/ phút; Thể tích tiêm mẫu 20  $\mu$ l; Pha động: Dung dịch natri acetat 0,025M (chứa 0,05 % (tt/tt) triethylamin) : methanol 50 : 50; Detector UV, đo ở bước sóng 379 nm. Phương pháp phân tích đã được thẩm định có khoảng tuyến tính thích hợp, độ đặc hiệu, độ đúng, độ lặp lại, độ chính xác cao.

- Phương pháp thử hòa tan: viên LNX kiểm soát giải phóng: Được thực hiện trên thiết bị hòa tan Jasco DT 810 với các thông số: tốc độ quay của cánh khuấy 100 vòng/ phút; nhiệt độ môi trường hòa tan  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Môi trường hòa tan 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N pH 1,2 trong 2 giờ đầu, dung dịch đệm phosphat pH 6,8 trong 8 giờ tiếp theo. Thời điểm hút mẫu cứ sau mỗi giờ cho đến đến 10 giờ, mật độ quang được ghi ở bước sóng 372 nm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 N pH 1,2 và bước sóng 375 nm trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

### **2.3.3. Xây dựng và thẩm định quy trình bào chế ở quy mô 2000 viên**

Nâng cấp quy trình ở mức 2000 viên/ mẻ

Quy trình bào chế viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng gồm 3 giai đoạn: Bào chế lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh, bào chế viên nhân giải phóng kéo dài chứa 8 mg LNX và bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng bằng cách kết hợp viên nhân giải phóng kéo dài bao dập lớp bao giải phóng nhanh. Trong từng giai đoạn bào chế, tiến hành đánh giá các yếu tố nguy cơ và các thông số trọng yếu của quy trình cần thẩm định cũng như đề ra các biện pháp xử lý.

Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng viên LNX 12 mg KSGP: Dựa vào chỉ tiêu chất lượng của 3 lô bào chế theo công thức tối ưu.

### **2.3.4. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của viên LNX KSGP**

- Tiến hành trên 3 lô viên nén LNX kiểm soát giải phóng đã bào chế theo công thức tối ưu, được ép vi nhôm - nhôm, hàn kín (mỗi vỉ 7 viên), đóng trong hộp giấy.

Khảo sát độ ổn định của thuốc được thực hiện theo quy định của ASEAN với một số điều chỉnh cho phù hợp với điều kiện thực nghiệm. Điều kiện thực: điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm (nhiệt độ 15 - 35 $^{\circ}\text{C}$ , độ ẩm 60 - 90%). Điều kiện lão hóa cấp tốc: Nhiệt độ 40 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , độ ẩm 75%  $\pm$  5%. Các chỉ tiêu khảo sát: Hình thức, hàm lượng LNX trong viên, thử độ hòa tan.

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Nghiên cứu xây dựng công thức

#### 3.1.1. Nghiên cứu bào chế lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh

##### 3.1.1.1. Nghiên cứu cải thiện độ tan của lornoxicam

###### *Biện pháp giảm kích thước tiểu phân dược chất*

Kích thước tiểu phân LNX được giảm bằng cách nghiền khô trên thiết bị nghiền siêu mịn sử dụng dòng khí nén. Kết quả cho thấy quá trình nghiền khô đã giảm kích thước LNX khoảng  $22,9 \pm 0,25$  lần so với trước khi nghiền. Tiếp tục giảm kích thước tiểu phân bằng cách nghiền ướt nguyên liệu LNX trong chày cối với dung dịch 5% PVP K30 là chất gây thấm và là tá dược dính trong viên nén sau này với tỷ lệ 1:10, trong thời gian 5 phút. Kết quả chụp TEM cho thấy LNX tồn tại ở dạng tinh thể hình que, kích thước khoảng 500 - 1000 nm. Từ các kết quả trên cho thấy, biện pháp nghiền bằng khí nén kết hợp với nghiền ướt có thể giảm kích thước LNX xuống vùng có kích thước cỡ nano.

###### *Biện pháp sử dụng tá dược kiềm và chất diện hoạt*

- Lựa chọn được tá dược kiềm thích hợp nhất là calci carbonat tỷ lệ 1: 2 để cải thiện độ tan của LNX.

- Trong các chất diện hoạt khảo sát, lựa chọn được natri laurylsulphat là chất diện hoạt thích hợp nhất để cải thiện độ tan của LNX.

##### 3.1.1.2. Kết quả xây dựng công thức lớp bao giải phóng nhanh

Thành phần công thức ban đầu được lựa chọn gồm: Lornoxicam (0,50 - 1,50  $\mu$ m) 4 mg; Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ; Aerosil 3 mg; Magnesi stearat 3 mg; Tá dược rã thay đổi; Tá dược độn thay đổi; Tá dược kiềm và chất diện hoạt thay đổi.

###### *Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn*

Bào chế theo công thức với tá dược độn thay đổi hoặc lactose - tinh bột tỷ lệ 1:3 hoặc tỷ lệ 2:2 hoặc Avicel PH 101. Kết quả cho thấy tá dược độn Avicel PH 101 giúp bột trơn chảy, chịu nén tốt hơn, dễ dập viên, viên dễ đảm bảo độ đồng đều về khối lượng hơn so với sử dụng hỗn hợp lactose-tinh bột. Đồng thời viên sử dụng Avicel PH 101 có thời gian rã thấp nhất trong các tá dược độn khảo sát ( $254 \pm 31$  giây) và khả năng giải phóng dược chất cao nhất, do đó chọn Avicel PH 101 cho các nghiên cứu tiếp theo.

###### *Khảo sát ảnh hưởng của tá dược siêu rã*

Tiến hành bào chế sử dụng ba loại tá dược siêu rã là SSG, Disolcel, Kollidon CL 4% kết hợp rã trong, rã ngoài với tỷ lệ 2:2. Trong các tá dược siêu rã, Disolcel cải thiện thời gian rã (102 giây  $\pm$  8 giây) và tốc độ hòa tan của dược chất tốt nhất. Cụ thể, độ hòa tan sau 5 phút ở viên sử dụng Disolcel (45%) cao hơn có ý nghĩa so với viên sử dụng SSG (33,2%) và Kollidon CL (32,93%) ( $p < 0,05$ ).

###### *Khảo sát ảnh hưởng của kích thước tiểu phân tới tốc độ hòa tan của LNX*

Tiến hành bào chế sử dụng dược chất là LNX trước và sau khi nghiền mịn. Thời gian rã của viên trước nghiền (32 giây  $\pm$  1 giây) và sau khi nghiền (33 giây  $\pm$  1 giây) không khác nhau đáng kể. Phần trăm dược chất giải phóng sau 5 phút từ mẫu viên sử dụng nguyên liệu đã nghiền mịn (N8) là 55,09% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với mẫu viên sử dụng nguyên liệu chưa nghiền (N7) chỉ là 32,50% ( $p < 0,05$ ).

### *Khảo sát ảnh hưởng của tá dược kiềm và chất điện hoạt*

Chọn calci carbonat và natri laurylsulphat làm tá dược kiềm và chất điện hoạt. Tiến hành bào chế viên nén LNX phối hợp thêm calci carbonat với tỷ lệ 1:1 (N9); 1: 2 (N10); 1: 3 (N11) so với LNX. Đồng thời sử dụng kết hợp 1% natri laurylsulphat vào viên công thức N10 để đánh giá ảnh hưởng của chất điện hoạt tới độ hòa tan của LNX (N12). Kết quả tỷ lệ dược chất : calci carbonat 1: 2 cải thiện độ tan của LNX tốt nhất so với các tỉ lệ khác. Với viên nén N10, LNX hòa tan đạt 58,01% sau 5 phút, và 71,62% sau 15 phút. Khi kết hợp thêm NLS, sau 5 phút lượng LNX đã hòa tan là 69,83% và sau 15 phút là 80,67%. Hơn thế, công thức N12 đã cải thiện đáng kể thời gian rã ( $23 \pm 2$  giây) so với các viên khảo sát trước đó.

Như vậy, từ các kết quả nghiên cứu ở trên, lựa chọn công thức bào chế lớp bao chứa 4 mg LNX GPN với thành phần gồm: LNX 4 mg, các tá dược gồm: tá dược kiềm calci carbonat, tá dược siêu rã Disolcel, chất điện hoạt natri lauryl sulfat, tá dược độn Avicel PH 101, tá dược trơn magnesi stearat và Aerosil kết hợp với kỹ thuật làm giảm kích thước tiểu phân dược chất trước khi bào chế viên.

### **3.1.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức viên nhân chứa 8 mg lornoxicam GPKD**

#### *Nghiên cứu lựa chọn polyme kiểm soát giải phóng*

Qua tham khảo các tài liệu, kết hợp với khảo sát sơ bộ, lựa chọn tiêu chí giải phóng dược chất của viên LNX GPKD trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 là: giải phóng 20 - 50% dược chất sau 2 giờ, 45 - 75% sau 4 giờ và 75 - 100% sau 8 giờ. Để xây dựng công thức, tiến hành khảo sát 3 nhóm HPMC có độ nhớt thấp, trung bình và cao.

- Đối với nhóm HPMC có độ nhớt thấp: Công thức D1, D2 sử dụng Methocel K15LV và K100LV đều không đạt % giải phóng DC trong 6 giờ đầu (32,8% và 26,7%). Công thức D3 và D4 sử dụng Methocel E6LV và E15LV (6 và 15mPa.s) đều đạt mức độ giải phóng trên 75% sau 8 giờ, do polyme tạo cốt có độ nhớt thấp hơn so với polyme sử dụng ở công thức D1, D2 (15mPas và 100mPas), tạo lớp gel mỏng chỉ có tác dụng kiểm soát giải phóng ở các thời điểm ban đầu.

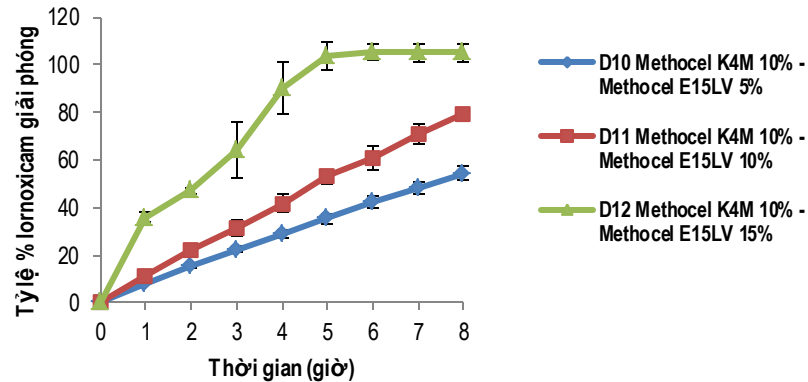
- Đối với nhóm HPMC có độ nhớt trung bình: Khi sử dụng ở tỷ lệ 10% trong viên, khả năng giải phóng dược chất của các viên thấp, không đạt % dược chất giải phóng so với dự kiến là 75 - 100% sau 8 giờ. Trong 3 công thức trên, Methocel K4M trong công thức D5 có vai trò kiểm soát giải phóng DC tốt nhất.

- Đối với nhóm HPMC có độ nhớt cao: Khi sử dụng với tỷ lệ 10% trong viên, % LNX giải phóng thấp hơn so với dự kiến. Đồ thị hình 3.16 cho thấy, % dược chất giải phóng sau 8 giờ mới đạt khoảng 30,0%. Nguyên nhân có thể do polyme có khối lượng phân tử lớn, độ nhớt cao, tạo thành hàng rào cản trở quá trình thấm nước từ môi trường và làm chậm quá trình khuếch tán dược chất. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng 2 loại HPMC có độ nhớt cao là Methocel K100M và 90SH - 100000 không khác nhau đáng kể.

Từ kết quả khảo sát các loại polyme HPMC có độ nhớt khác nhau, ở cùng tỷ lệ 10% cho thấy: nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt cao sẽ làm chậm quá trình giải phóng dược chất. Còn nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt thấp thì quá trình giải phóng dược chất lại quá nhanh. Trong nhóm HPMC có độ nhớt trung bình, Methocel K4M có khả năng kiểm soát giải phóng gần nhất với dự kiến, nhưng mức độ giải phóng dược chất sau 8 giờ chưa tới 75%. Do vậy, để tăng tốc độ giải phóng dược chất cần kết hợp Methocel K4M với một polyme HPMC có độ nhớt thấp hơn. Lựa chọn Methocel K4M và Methocel E15LV làm tá dược kiểm soát giải phóng để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

### ***Viên nén dạng cốt phối hợp 2 loại polyme***

Tiến hành bào chế các công thức kết hợp 2 loại polyme Methocel K4M và Methocel E15LV với các tỷ lệ 10% : 5% ; 10% : 10% ; 10% : 15% so với khối lượng viên.



**Hình 3.11. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng kết hợp 2 polyme**

Kết quả ở hình 3.11 cho thấy công thức D11 sử dụng polyme tạo cốt là Methocel K4M và Methocel E15LV tỷ lệ 10% có tốc độ giải phóng được chất tốt, phù hợp với tiêu chuẩn giải phóng DC dự kiến. Mỗi giờ giải phóng được khoảng 10% và sau 8 giờ giải phóng được 79,6% lượng được chất.

Từ các kết quả nghiên cứu ở trên, đã lựa chọn được công thức viên nén có thành phần cơ bản gồm: 8 mg lornoxicam, sử dụng kết hợp 2 loại polyme Methocel K4M và Methocel E15LV làm tá dược GPKD, dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% làm tá dược dính, magnesi stearat, Aerosil làm tá dược trơn, Avicel PH 101 làm tá dược độn, khối lượng vừa đủ 200 mg.

#### ***3.1.3. Kết quả xây dựng công thức viên nén LNX 12 mg kiểm soát giải phóng***

Tiến hành xây dựng công thức viên bao dập LNX 12 mg KSGP hai lớp: lớp bao GPN và nhân GPKD.

Biến đầu vào được lựa chọn là lượng calci carbonat ( $X_1$ ) biến thiên từ 4 - 10 mg. Hai biến đầu vào trọng yếu cho lớp lõi GPKD là lượng Methocel K4M ( $X_2$ ) biến thiên từ 10 - 30 mg, và Methocel E15LV ( $X_3$ ) biến thiên từ 10 - 30 mg. Biến đầu ra là phần trăm giải phóng của DC từ viên KSGP chứa 12 mg LNX sau 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 10 giờ. Khoảng biến thiên của biến đầu ra được xây dựng từ phần trăm hòa tan của viên GPN chứa 4 mg LNX trong pH 1,2 (1 giờ: 84,54% ; 2 giờ: 84,62%) và viên nhân GPKD chứa 8 mg LNX trong pH 6,8 (2giờ: 21,94% ; 4giờ: 41,87% ; 6 giờ: 60,91% ; 8h: 79,58%). Thiết kế thí nghiệm theo mô hình mặt hợp tử tại tâm được 17 công thức. Trong đó có 3 công thức tại tâm để đánh giá mức độ lặp lại của thí nghiệm. Tiến hành thử hòa tan 17 công thức, mỗi công thức tiến hành 3 lần, trong 2 giờ đầu ở môi trường pH 1,2 và 8 giờ tiếp theo trong môi trường dung dịch đệm pH 6,8.

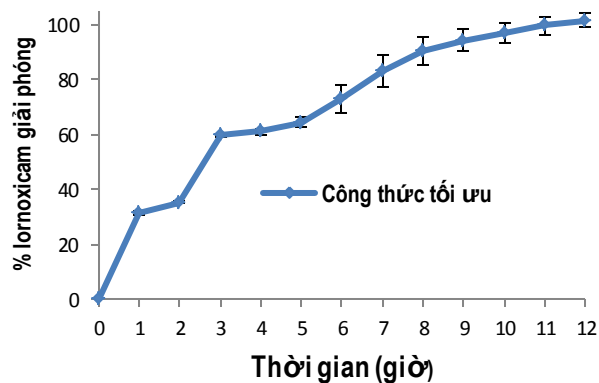
#### ***Tối ưu hóa công thức***

Để tìm ra công thức tối ưu với đích dự kiến là % LNX giải phóng sau 2 giờ: 33% ; 4 giờ: 60% , 8 giờ: 90% và 10 giờ: 100% , cần tiến hành tối ưu hóa công thức từ bộ số liệu đã xây dựng ở bảng 3.12 thông qua phương pháp phân tích mặt đáp ứng với khả năng thất bại nhỏ nhất. Kết quả cho thấy trong 20 công thức tối ưu thu được từ phần mềm thì công thức có thành phần gồm:  $X_1$  ( $\text{CaCO}_3$ ): 10,88 mg;  $X_2$  (Methocel K4M): 13,26 mg; và  $X_3$  (Methocel E15LV) có khả năng thất bại

nhỏ nhất. Tiến hành bào chế công thức tối ưu, thử hòa tan được kết quả trong bảng 3.14 và hình 3.16 % LNX giải phóng từ viên tối ưu giữa giá trị thực tế và dự đoán bằng phần mềm MODDE 12 gần như tương đồng ( $f_2 = 84$ ). So với khoảng % LNX giải phóng dự kiến, % dược chất giải phóng tại các thời điểm về cơ bản đều đáp ứng yêu cầu.

**Bảng 3.14. Công thức tối ưu thiết kế bằng phần mềm MODDE 12.0 và % LNX giải phóng**

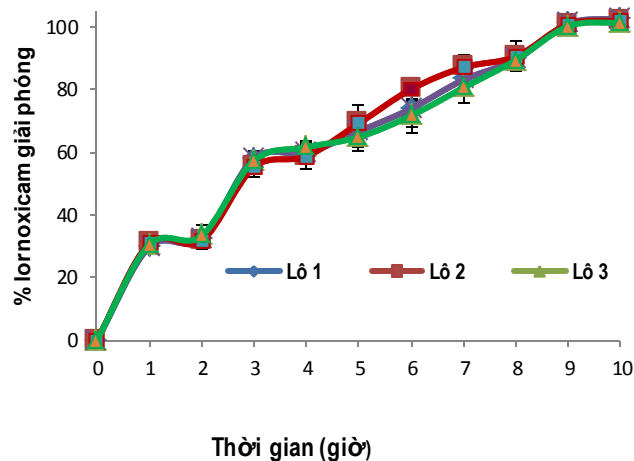
Thiết kế công thức			
Lớp nhân GPKD (mg)		Lớp vỏ GPN (mg)	
Lornoxicam	8,00	Lornoxicam (0,50 – 1,50 $\mu\text{m}$ )	4,00
Methocel K4M	13,26	Natri croscarmellose	12,00
Methocel E15LV	14,90	Calci carbonat	10,88
PVP K30	6,00	Natrilauryl sulphat	6,00
Magnesi stearat	1,00	PVP K30	25,00
Aerosil	1,00	Magnesi stearat	3,00
Avicel PH 101 vừa đủ	200 mg	Aerosil	3,00
		Avicel PH 101 vừa đủ	600 mg
% LNX giải phóng			
Yêu cầu		Giá trị dự đoán	Giá trị thực tế
Sau 2 giờ	20 - 40	35,38	35,32 $\pm$ 0,51
Sau 4 giờ	45 - 65	61,67	60,98 $\pm$ 1,16
Sau 8 giờ	75 - 95	89,38	90,47 $\pm$ 4,99
Sau 10 giờ	$\geq$ 90	100,00	97,07 $\pm$ 3,76
$f_2$			<b>84</b>



**Hình 3.16. Đồ thị giải phóng LNX từ công thức tối ưu (n = 5)**

### 3.2. Kết quả xây dựng quy trình bào chế viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng quy mô 2000 viên.

Tỷ lệ các thành phần trong công thức viên được giữ nguyên theo công thức đã chọn. Quy trình bào chế được thực hiện theo phương pháp mô tả ở mục 2.2.1.3. Kết quả cho thấy, quy trình bào chế viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng với các thiết bị tương ứng, đã lựa chọn được các thông số thiết bị tối ưu nhất trong từng giai đoạn để bào chế được 3 lô chế phẩm viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng đạt yêu cầu chất lượng đề ra và giữa các lô đã bào chế đảm bảo sự đồng đều về chất lượng.



Hình 3.18. % lornoxicam giải phóng của 3 lô viên nén quy mô 2000 viên

### 3.3. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng, nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và bước đầu đánh giá độ ổn định của viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng

#### 3.3.1. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng

##### 3.3.1.1. Phương pháp quang phổ tử ngoại

Kết quả khảo sát cho thấy: có sự phụ thuộc tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ LNX tại bước sóng 372 nm trong dung dịch acid clohydric 0,1N pH 1,2 và bước sóng 375 nm trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8 trong khoảng nồng độ đã khảo sát với hệ số tương quan  $r \approx 1$ . Như vậy, có thể sử dụng phương pháp quang phổ tử ngoại để định lượng LNX từ bột, hạt và các mẫu viên trong quá trình nghiên cứu công thức và thử độ hòa tan được chất từ các mẫu viên.

##### 3.3.1.2. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

Có thể sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Cột RP18, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m. Pha động: Dung dịch natri acetat 0,025M (chứa 0,05 % (tt/tt) triethylamin) : methanol (50 : 50). Tốc độ dòng: 1,5 ml/ phút. Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l. Detector UV bước sóng 379 nm), để định lượng hàm lượng hoạt chất trong viên LNX 12 mg KSGP.

#### 3.3.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở

Các mẫu viên được bào chế quy mô mỗi mẻ 2000 viên theo phương pháp ghi tại mục 2.2.1.3. Tiến hành bào chế 3 lô. Dựa vào kết quả kiểm nghiệm tiêu chuẩn chất lượng, đề xuất được tiêu chuẩn cơ sở cho viên nén thực nghiệm.

**Bảng 3.43. Đề xuất tiêu chuẩn chất lượng của viên nén LNX 12 mg kiểm soát giải phóng**

1.	Tính chất	Viên nén tròn màu vàng nhạt, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn
2.	Độ đồng đều hàm lượng	Hàm lượng lornoxicam ( $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ ) trong viên chứa từ 85,0% - 115,0% so với hàm lượng trung bình viên
3.	Định tính	Chê phẩm phải thể hiện phép thử định tính lornoxicam
4.	Độ hòa tan	- Sau 2 giờ trong môi trường pH 1,2: Độ hòa tan của mỗi viên phải từ 25,0% đến 40% lượng lornoxicam ( $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ ) so với lượng ghi trên nhãn. - Trong môi trường pH 6,8: Độ hòa tan lornoxicam ( $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ ) của mỗi viên so với lượng ghi trên nhãn phải: + Sau 2 giờ: 25,0% - 40,0% + Sau 4 giờ: 45,0% - 65,0% + Sau 8 giờ: 75,0% - 95,0% + Sau 10 giờ: $\geq 90\%$
5.	Định lượng	Hàm lượng lornoxicam ( $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ ) trong viên phải đạt từ 90,0% - 110,0%, so với lượng ghi trên nhãn, tính theo khối lượng trung bình viên.

### 3.3.3. Sơ bộ đánh giá độ ổn định

Do hạn chế về thời gian, mới chỉ theo dõi được độ ổn định ở điều kiện thường và điều kiện lão hóa cấp tốc trong thời gian 6 tháng. Kết quả cho thấy: ở điều kiện thường và điều kiện lão hóa cấp tốc, các mẫu không có sự thay đổi về hình thức, độ hòa tan, sự thay đổi sự thay đổi hàm lượng ở các mẫu thử nghiệm nằm trong giới hạn cho phép.

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Về nghiên cứu cải thiện độ tan của lornoxicam

Như vậy, bằng cách kết hợp 3 biện pháp trên, độ tan và tốc độ hòa tan của LNX trong môi trường acid đã được cải thiện đáng kể. Kết hợp ba biện pháp này với tá dược độn là Avicel PH 102 và tá dược siêu rã là Disolcel, đã thu được viên giải phóng nhanh với phần trăm giải phóng sau 15 phút trên 80% và thời gian rã khoảng 23 giây. Ba biện pháp này chưa được công bố trong các nghiên cứu trước đó và kết quả ban đầu cho thấy các biện pháp đơn giản, dễ thực hiện không phải tác động vào bản chất phân tử dược chất, lại sử dụng với tỷ lệ thấp nên dễ dàng áp dụng ở quy mô lớn.

### 4.2. Về nghiên cứu bào chế viên lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng

#### 4.2.1. Về nghiên cứu bào chế lớp bao giải phóng nhanh

Nghiên cứu đã lựa chọn được tá dược siêu rã phù hợp cho lớp vỏ giải phóng nhanh là Disolcel 4%, 2% rã trong và 2% rã ngoài.

Kết hợp ba biện pháp giảm kích thước tiểu phân dược chất bằng khí nén, thêm tá dược kiểm và chất diện hoạt kết hợp với sử dụng tá dược độn là Avicel PH 102 và tá dược siêu rã là Disolcel, đã thu được viên giải phóng nhanh với phần trăm giải phóng sau 15 phút trên 80% và thời gian rã khoảng 23 giây.

#### 4.2.2. Về nghiên cứu bào chế viên nhân giải phóng kéo dài

LNX có thời gian bán thải ngắn (khoảng 3 - 5 giờ) nên dạng viên nén quy ước được chỉ định dùng nhiều lần trong ngày. Do đó, để giảm số lần dùng thuốc cho LNX, việc phát triển dạng thuốc GPKD là phù hợp. Trong các kỹ thuật bào chế dạng thuốc GPKD thì viên nén dạng cốt thân nước sử dụng polyme hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) có nhiều ưu điểm như an toàn, dễ kiểm, khả năng kiểm soát giải phóng tốt.

Việc kết hợp polyme Methocel K4M có độ nhớt cao với Methocel E15LV độ nhớt thấp giúp cho quá trình giải phóng được chất đạt mục tiêu mong muốn.

#### **4.2.3. Về bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng**

Thiết kế thí nghiệm và lựa chọn công thức tối ưu cho viên LNX KSGP sử dụng phần mềm Modde 12.0. Kết quả thực nghiệm đã tìm ra công thức tối ưu nhất, tiến hành bào chế lặp lại 3 lần theo công thức tối ưu để khẳng định kết quả công thức tối ưu, làm cơ sở để nâng cấp quy mô, đã thu được kết quả khả quan, viên bào chế theo công thức tối ưu có % giải phóng LNX nằm trong khoảng tiêu chuẩn dự kiến, chứng tỏ kết quả tối ưu hóa có độ tin cậy cao.

Thông qua phân tích mặt đáp ứng, viên GPKS tối ưu đã được xây dựng gồm: phần vỏ LNX giải phóng nhanh, đạt khoảng  $35,32 \pm 0,51\%$  (~ 4,2 mg) sau 2 giờ đầu sẽ tạo ra hiệu quả giảm đau nhanh và phần viên nhân LNX giải phóng kéo dài (4 giờ: 60,98; 8 giờ: 90,47; và 10 giờ: 97,07%) đảm bảo cho việc giảm số lần dùng thuốc trong ngày. Phát triển thành công dạng viên KSGP không chỉ có ý nghĩa với riêng dược chất LNX mà còn có tiềm năng ứng dụng với các thuốc ít tan trong dạ dày nhưng cần hấp thu nhanh và có thời gian bán thải ngắn.

#### **4.3. Về quy trình bào chế**

Khi tiến hành bào chế ở quy mô 2000 viên, quá trình bào chế tự động, các giai đoạn trong quy trình đều sử dụng máy. Vì vậy, thiết bị trộn, thiết bị nhào ẩm, thiết bị xát hạt và các thông số trong quá trình như mức độ phân bố đồng đều của khối bột, của tá dược dính, tốc độ và thời gian nhào trộn, tốc độ xát hạt đều ảnh hưởng đến hiệu suất và độ bền cơ học của viên. Trong quá trình bào chế cần phải kiểm soát chặt chẽ các thông số của quá trình để đảm bảo chất lượng viên đồng đều giữa các viên trong một lô và giữa các lô với nhau.

Trong phạm vi luận án này, sử dụng LNX là nguyên liệu đắt tiền, khối lượng viên lớn (800 mg/ viên), thiết bị chỉ quy mô phòng thí nghiệm có công suất nhỏ. Do đó, qui mô mẻ chỉ mới thực hiện được ở mức 2000 viên.

#### **4.4. Về tiêu chuẩn chất lượng và sơ bộ đánh giá độ ổn định**

##### **4.4.1. Về tiêu chuẩn chất lượng**

Đã đề xuất tiêu chuẩn chất lượng cho viên nhân, hạt bao và viên lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng bào chế được về các chỉ tiêu: hình thức, cảm quan, độ đồng đều hàm lượng, định lượng, độ hòa tan. Các phương pháp có độ chính xác cao và dễ dàng áp dụng với điều kiện thực tế tại Việt nam.

##### **4.4.2. Về sơ bộ đánh giá độ ổn định**

*Về độ ổn định của LNX trong chế phẩm bào chế:* Nhìn vào công thức hóa học có thể thấy LNX dễ bị phân hủy, phản ứng phân hủy có thể là: thủy phân trong môi trường acid hay kiềm hoặc bởi nhiệt; phản ứng oxy hóa khử; phản ứng quang hóa. Sản phẩm phân hủy có thể là 5'-hydroxylornoxicam và các hợp chất khác. Để tránh phản ứng phân hủy xảy ra, có thể áp dụng các biện pháp như: sử dụng tá dược khan, hạn chế ẩm trong quá trình bào chế (sản xuất trong phòng có các thiết bị kiểm soát độ ẩm hoặc chọn ngày nắng, sử dụng các thiết bị hút ẩm), các giai đoạn bào chế tiến hành trong thiết bị kín. Sản phẩm cuối cùng được đóng gói trong vỉ nhôm - nhôm. Kết quả ban đầu cho thấy viên nghiên cứu ổn định sau thời gian 6 tháng. Tuy nhiên, để có kết luận chính xác về tuổi thọ của thuốc, cần tiếp tục theo dõi trong thời gian dài hơn.



## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### **Kết luận**

#### ***1. Về xây dựng công thức và quy trình bào chế***

- Đã nghiên cứu làm tăng độ hòa tan của lornoxicam bằng ba biện pháp: giảm kích thước tiểu phân dược chất bằng khí nén, thêm tá dược kiềm và chất diện hoạt, đã lựa chọn được chất kiềm và chất diện hoạt thích hợp cho lớp bao GPN là calci carbonat và natri laurylsulfat.

- Đã bào chế được viên nén chứa 12mg LNX KSGP, trong đó nhân là viên LNX 8 mg giải phóng kéo dài bao dập lớp bao chứa 4 mg LNX giải phóng nhanh.

- Đã xây dựng và thẩm định quy trình bào chế viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng ở quy mô 2000 viên.

#### ***2. Về xây dựng tiêu chuẩn và theo dõi độ ổn định***

- Đã đề xuất được tiêu chuẩn cơ sở cho viên nén lornoxicam 12mg KSGP gồm các chỉ tiêu: tính chất, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng, độ hòa tan.

- Đã theo dõi độ ổn định của viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng ở hai điều kiện: thực và lão hóa cấp tốc. Kết quả cho thấy viên nén bào chế ổn định trong thời gian nghiên cứu.

### **Đề xuất**

- Tiếp tục hoàn thiện công thức và quy trình bào chế viên nén lornoxicam 12 mg kiểm soát giải phóng ở quy mô lớn hơn.

- Tiếp tục theo dõi độ ổn định của chế phẩm nghiên cứu và đánh giá sinh khả dụng trên động vật thí nghiệm.