ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

BÁO CÁO TỔNG KẾT
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 TỔNG KẾT
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

Đồng Thị Hoàng Yến

Thái Nguyên, tháng 5 năm 2019

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 2
1.1. LORNOXICAM 2
1.1.1. Công thức hóa học 2
1.1.2. Tính chất 2
1.1.3. Dược động học 3
1.1.4. Tác dụng không mong muốn 4
1.1.5. Một số chế phẩm lornoxicam trên thị trường 4
1.1.6. Phương pháp định lượng lornoxicam trong chế phẩm 4
CHƯƠNG 2: NGUYÊN LIỆU, TRANG THIẾT BỊ, NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 7
2.1. NGUYÊN LIỆU, TRANG THIẾT BỊ, NỘI DUNG NGHIÊN CỨU 7
2.1.1. Nguyên liệu 7
2.1.2. Thiết bị và dụng cụ 8
2.1.3. Đối tượng nghiên cứu 9
2.1.5. Địa điểm nghiên cứu 9
2.1.6. Nội dung nghiên cứu 9
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 10
2.2.1. Phương pháp bào chế 10
2.2.2. Phương pháp đánh giá 13
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của viên 22
2.2.5. Phương pháp thiết kế thí nghiệm, tối ưu hóa công thức và xử lý số liệu 22
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 23
3.1. NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC 23
3.1.1. Nghiên cứu bào chế lớp bao giải phóng nhanh 23
3.1.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức viên nhân lornoxicam giải phóng kéo dài 32
3.1.3. Kết quả xây dựng công thức viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng 38

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NÉN LORNOXICAM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG QUY MÔ 2000 VIÊN 46
3.2.1. Mô tả quy trình bào chế viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng bằng phương pháp bao dập 47
3.2.2. Thẩm định quy trình sản xuất viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng 48
3.3. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG, XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH VIÊN NÉN LORNOXICAM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG 60
3.3.1. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng 60
3.3.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở 67
3.3.3. Đánh giá độ ổn định 68
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 71
4.1. VỀ NGHIÊN CỨU CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA LORNOXICAM 71
4.2. VỀ NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN LORNOXICAM 12 MG KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG 73
4.2.1. Về nghiên cứu bào chế lớp bao giải phóng nhanh 73
4.2.2. Về nghiên cứu bào chế viên nhân giải phóng kéo dài 74
4.2.3. Về bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng 75
4.2.4. Về lựa chọn phương pháp bào chế 76
4.3. VỀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ 77
4.4. VỀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VÀ ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH 80
4.4.1. Về tiêu chuẩn chất lượng 80
4.4.2. Về đánh giá độ ổn định 80
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT 82
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AUC	Diện tích dưới đường cong (Area under the curve)
BCS	Hệ thống phân loại Sinh dược học bào chế (Biopharmaceutics Classification System)
DC	Dược chất
DĐH	Dược động học
DĐVN	Dược điển Việt Nam
ĐLC	Độ lệch chuẩn
FDA	Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm (Food Drug Administration)
GPKD	Giải phóng kéo dài
GPN	Giải phóng nhanh
HL	Hàm lượng
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography)
HPTR	Hệ phân tán rắn
HSHQ	Hệ số hồi quy
HT	Huyết tương
HPMC	Hydroxypropylmethyl cellulose
KL	Khối lượng
KLRBK	Khối lượng riêng biểu kiến
kl/kl	Khối lượng/khối lượng
kl/tt	Khối lượng/thể tích
KSGP	Kiểm soát giải phóng
LNX	Lornoxicam
MELO	Meloxicam
MRT	Mean residence time (Thời gian lưu thuốc trung bình)
Na CMC	Natri carboxymethyl cellulose
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

PEG	Polyethylen glycol
PVP	Polyvinyl pyrolidon
QC	Kiểm nghiệm chất lượng (Quanlity control)
RSD	Độ lệch chuẩn tương đối (Relative Standard Deviation)
SD	Độ lệch chuẩn (Standard deviation)
SEM	Kính hiển vi điện tử quét (Scanning electron microscope)
STT	Số thứ tự
TB	Trung bình
TD	Tá dược
TDSR	Tá dược siêu rã
TEM	Kính hiển vi điện tử truyền qua (Transmission electron microscope)
T_{max}	Thời gian đạt nồng độ tối đa
tt/tt	Thể tích/thể tích
USP	Dược điển Mỹ (United States Pharmacopoeia)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Độ tan của lornoxicam trong các môi trường pH khác nhau ở nhiệt độ 25°C± 0,5°C 2
Bảng 1.2. Một số chế phẩm chứa lornoxicam trên thị trường 4
Bảng 2.1. Các nguyên liệu và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu 7
Bảng 2.2. Công thức cơ bản lớp bao chứa 4 mg lornoxicam 10
Bảng 3.1. Độ tan của lornoxicam trước khi nghiền trong các môi trường khác nhau ở 25°C ± 0,5°C 23
Bảng 3.2. Độ tan của lornoxicam sau khi nghiền trong các môi trường khác nhau ở 25°C ± 0,5° C 25
Bảng 3.3. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược độn khác nhau 27
Bảng 3.4. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược rã khác nhau 28
Bảng 3.5. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược kiềm và chất diện hoạt 30
Bảng 3.6. Thời gian rã của viên lornoxicam giải phóng nhanh (n = 3, TB ± SD) 31
Bảng 3.7. Công thức lớp bao GPN 32
Bảng 3.8. Công thức nghiên cứu ảnh hưởng của loại hydroxypropyl methylcellulose tới % lornoxicam giải phóng 33
Bảng 3.9. Công thức đánh giá ảnh hưởng của tỷ lệ Methocel K4M : Methocel E15LV tới % lornoxicam giải phóng 36
Bảng 3.10. Giá trị AIC và $R^2_{adjusted}$ theo các mô hình dược động học 38
Bảng 3.11. Khoảng thiết kế của biến đầu vào và yêu cầu của biến đầu ra 39
Bảng 3.12. Thiết kế thí nghiệm và % giải phóng của các mẫu viên lornoxicam kiểm soát giải phóng 40
Bảng 3.13. Hệ số hồi quy thể hiện ảnh hưởng của các biến đầu vào tới % lornoxicam giải phóng tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 10 giờ 40
Bảng 3.14. Công thức tối ưu thiết kế bằng phần mềm MODDE 12.0 và % lornoxicam giải phóng 44
Bảng 3.15. % lornoxicam giải phóng từ viên bào chế theo công thức tối ưu 45
Bảng 3.16. Công thức cho lô 2.000 viên 46
Bảng 3.17. Đánh giá nguy cơ ảnh hưởng đến độ ổn định của quy trình bào chế 48
Bảng 3.18. Các thông số trọng yếu cần thẩm định 51
Bảng 3.19. Độ phân tán hàm lượng lornoxicam khi trộn bột kép 52
Bảng 3.20. Phân bố kích thước của hạt viên nhân giải phóng kéo dài quy mô 2000 viên 53

Bảng 3.21. Một số đặc tính của hạt với tốc độ trộn tá dược trơn 50 vòng/phút 53
Bảng 3.22. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 5 vòng/ phút..... 54
Bảng 3.23. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 10 vòng/ phút 54
Bảng 3.24. Đặc tính của hạt viên nhân ở quy mô 2000 viên..... 55
Bảng 3.25. Đặc tính của viên ở quy mô 2000 viên..... 55
Bảng 3.26. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên nhân ở quy mô 2000 viên 55
Bảng 3.27. Đề xuất tiêu chuẩn viên nhân 56
Bảng 3.28. Phân bố kích thước hạt của lớp bao giải phóng nhanh ở quy mô 2000 viên..... 56
Bảng 3.29. Một số đặc tính của hạt lớp bao giải phóng nhanh với tốc độ trộn 40 vòng/phút 57
Bảng 3.30. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 1 vòng/ phút..... 57
Bảng 3.31. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 2 vòng/ phút..... 57
Bảng 3.32. Đặc tính của hạt lớp bao ở quy mô 2000 viên..... 58
Bảng 3.33. Đặc tính của viên nén ở quy mô 2000 viên 58
Bảng 3.34. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên bao 3 lô ở quy mô 2000 viên 59
Bảng 3.35. Độ hấp thụ của dung dịch lornoxicam trong môi trường acid hydrocloric pH 1,2 và đệm phosphat pH 6,8 60
Bảng 3.36. Kết quả độ thích hợp của hệ thống 61
Bảng 3.37. Ảnh hưởng của mẫu placebo đến kết quả định lượng..... 63
Bảng 3.38. Nồng độ các mức đường chuẩn..... 63
Bảng 3.39. Kết quả khảo sát độ tuyến tính..... 63
Bảng 3.40. Kết quả khảo sát độ đúng..... 65
Bảng 3.41. Kết quả khảo sát độ chính xác..... 66
Bảng 3.42. Kết quả khảo sát độ chính xác..... 66
Bảng 3.43. Đề xuất tiêu chuẩn chất lượng của viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng 67
Bảng 3.44. Hàm lượng (%) của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện thực sau 06 tháng..... 68
Bảng 3.45. Hàm lượng (%) của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc sau 06 tháng..... 68
Bảng 3.46. % dược chất giải phóng của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện thực sau 06 tháng 69
Bảng 3.47. % dược chất giải phóng của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc sau 06 tháng 69

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Công thức cấu tạo của lornoxicam 2
Hình 2.1. Mô hình dập viên hai lớp bằng máy bao dập 13
Hình 3.1. Hình ảnh chụp SEM tiểu phân lornoxicam trước và sau khi nghiền mịn bằng máy Jet Mill 24
Hình 3.2. Hình ảnh chụp TEM tiểu phân lornoxicam sau khi nghiền ướt 25
Hình 3.3. Ảnh hưởng của tá dược độn tới % lornoxicam giải phóng 27
Hình 3.4. Ảnh hưởng của tá dược siêu rã tới % lornoxicam giải phóng 28
Hình 3.5. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên nén sử dụng dược chất trước nghiền và sau nghiền 29
Hình 3.6. Ảnh hưởng của tỉ lệ calci carbonat tới % lornoxicam giải phóng 30
Hình 3.7. Ảnh hưởng của natri laurylsulfat tới % lornoxicam giải phóng 31
Hình 3.8. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt thấp 34
Hình 3.9. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt trung bình 35
Hình 3.10. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt cao 36
Hình 3.11. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên sử dụng kết hợp 2 polyme 37
Hình 3.12. Đường đồng mức biểu diễn quan hệ giữa 3 biến đầu vào và % lornoxicam giải phóng sau 2 giờ 41
Hình 3.13. Đồ thị biểu diễn quan hệ giữa hệ số hồi quy và % lornoxicam giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ 42
Hình 3.14. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng tương tác của Methocel K4M và Methocel E15LV tới % lornoxicam giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ 43
Hình 3.15. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng tương tác của calci carbonat và Methocel 4KM tới % lornoxicam giải phóng sau 8 giờ, 10 giờ 43
Hình 3.16. Đồ thị giải phóng LNX từ công thức tối ưu 45
Hình 3.17. Sơ đồ lấy mẫu độ phân tán hàm lượng giai đoạn trộn bột kép 52
Hình 3.18. % lornoxicam giải phóng của 3 lô viên nén quy mô 2000 viên 59
Hình 3.19. Sắc ký đồ của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu placebo 62
Hình 3.20. Phổ UV của mẫu chuẩn và mẫu thử 62
Hình 3.21. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ và diện tích píc lornoxicam 64

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

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: ĐH2013-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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lornoxicam (LNX) là hoạt chất 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 LNX 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. LNX đã và đang được lưu hành tại Thụy Sĩ và một số quốc gia tại Châu Âu dưới dạng viên nén giải phóng ngay 4 mg, 8 mg, thuốc tiêm 4 mg/ml để làm giảm triệu chứng đau, viêm đối với bệnh nhân viêm khớp và viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, còn được sử dụng để giảm đau trong phẫu thuật phụ khoa, phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật răng. 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 tác dụng 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 hòa tan trong môi trường acid, vừa có khả năng kéo dài giải phóng dược chất là cần thiết.

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 môi trường 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. Đặc điểm của dạng viên nén kiểm soát giải phóng hai pha này là ngay sau khi uống thuốc, dược chất nhanh chóng giải phóng liều khởi đầu có tác dụng dược lý, tiếp theo nồng độ thuốc trong máu được duy trì nhờ nhân giải phóng kéo dài tạo ra hiệu quả điều trị cao, thích hợp với dược chất như LNX, do giảm đau nhanh, giảm số lần dùng thuốc, tăng hiệu quả điều trị [12], [24], [25].

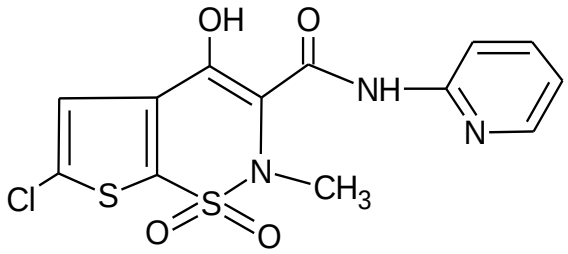
Xuất phát từ ý nghĩa khoa học và thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành đề tài "Nghiên cứu bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng" với các mục tiêu sau:

3. *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.*
4. *Xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng và bước đầu theo dõi độ ổn định của chế phẩm nghiên cứu.*

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN

1.1. LORNOXICAM

1.1.1. Công thức hóa học



Hình 1.1. Công thức cấu tạo của lornoxicam

- 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].

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

- Khối lượng phân tử: 371,8

1.1.2. 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^o C - 230^o C [23].

- Lornoxicam tồn tại ở hai dạng thù hình có độ tan khác nhau [66].

- Lornoxicam có tính acid yếu, hằng số phân ly pKa = 4,7 do đó tan hạn chế trong môi trường acid. Lornoxicam hơi thân dầu, với hệ số phân bố 1,8 (n-octanol và đệm pH 7,4) [15, [34], [58].

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 [11], [26].

- 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 [26].

Bảng 1.1. Độ tan của lornoxicam trong các môi trường pH khác nhau ở nhiệt độ 25°C± 0,5°C [27]

Môi trường	Độ tan trung bình ± SD (mg/ml)
Dung dịch acid hydrocloric 0,1N (pH=1,2)	0,006 ± 0,002
Nước khử khoáng (pH=5,1)	0,021 ± 0,009
Dung dịch đệm phosphat (pH=7,4)	0,305 ± 0,083

1.1.3. Dược động học

Hấp thu

Lornoxicam hòa tan chậm nhưng hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc khoảng 1 - 3 giờ. Thức ăn làm giảm, làm chậm hấp thu LNX và làm tăng thời gian đạt nồng độ tối đa từ 1,5 đến 2,3 giờ [15], [42], [58].

Phân bố

Thể tích phân bố của LNX sử dụng theo đường uống và đường tiêm tĩnh mạch trong khoảng 5-10L, xấp xỉ thể tích huyết tương và gần giống với các oxicam khác. LNX liên kết mạnh với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (99%). Dễ dàng thâm nhập vào các tổ chức bao khớp, đặc biệt là hoạt dịch khớp [29], [45], [58].

Chuyển hóa

Lornoxicam bị chuyển hóa phần lớn qua gan. Giống như các NSAIDS khác, enzym cytochrome P450 2C9 đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa của LNX [29], [45], [58].

Thải trừ

Lornoxicam được thải trừ qua thận (khoảng 42%) và phân (51%) dưới dạng 5'-hydroxy-lornoxicam. Thời gian bán thải 3 - 5 giờ [29], [45], [58].

1.1.4. Chỉ định và chống chỉ định

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... [30], [45].

Chống chỉ định

- Bệnh nhân mẫn cảm với các thuốc chống viêm giảm đau phi steroid, xuất huyết tiêu hóa, rối loạn đông máu, suy tim, suy giảm chức năng gan thận.

- Lornoxicam không được khuyến cáo sử dụng khi mang thai, nuôi con bú và ba tháng cuối thai kỳ... [30], [45].

1.1.5. Tác dụng không mong muốn

- Lornoxicam có tác dụng không mong muốn tương tự như các NSAIDS khác, thường là nhẹ như rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, tiêu chảy và đau đầu, đau dạ dày. Hiếm gặp các phản ứng chảy máu, co thắt khí quản và rất hiếm gặp hội chứng Steven - Johnson .... [30], [45].

1.1.6. Một số chế phẩm lornoxicam trên thị trường

Bảng 1.2. Một số chế phẩm chứa lornoxicam trên thị trường

Dạng bào chế	Tên biệt dược	Nhà sản xuất	Hàm lượng (mg)
Viên nén quy ước	Vocfor	Công ty CP dược phẩm Me Di Sun - Việt Nam	4; 8
	Arbuntec 4	Công ty CP dược phẩm Me Di Sun - Việt Nam	4
	Focgo	Nhà máy sản xuất dược phẩm Usarichpharm - Việt Nam	8
	Larfix	Kusum Healthcare Private Limited - Ấn Độ	4
	Livorax-4	Micro Labs., Ltd - Ấn Độ	4
	Xefo	Takeda - Ai Cập	4; 8
	Lorcam	Pharmed Ltd. – Nhật Bản	4; 8
Viên nén giải phóng kéo dài	Flexilor SR	Glenmark Pharmaceuticals Ltd. - Ấn Độ	16
	Lorfecam	Sun Pharma Laboratories Ltd. - Ấn Độ	16
	Xofen SR	Torrent Pharmaceuticals Ltd. - Ấn Độ	16
	Lorna	Adcock Ingram Healthcare Pvt. Ltd. - Ấn Độ	16

1.1.7. Phương pháp định lượng lornoxicam trong chế phẩm

a. Phương pháp đo quang

Phương pháp quang phổ tử ngoại thường được áp dụng để định lượng lornoxicam trong chế phẩm, xác định độ hòa tan của lornoxicam từ chế phẩm. Dược chất thường được kiềm hóa, sau đó tạo phức màu và đo phổ hấp phụ ở bước sóng 460nm, hoặc oxy hóa dược chất và tạo phức màu với thuốc thử, đo phổ hấp thụ tại bước sóng 520 - 610nm. Định lượng lornoxicam trong nguyên liệu và chế phẩm dựa vào phản ứng màu với thuốc thử và đo phổ hấp thụ cực đại tại bước sóng 530 - 650nm.

Phương pháp quang phổ tử ngoại cũng được áp dụng để đánh giá độ hòa tan của lornoxicam trong môi trường dịch vị nhân tạo (dung dịch acid hydrocloric 0,1N pH 1,2), môi trường dịch ruột nhân tạo (dung dịch đệm phosphat pH 6,8) [10], [59], [63].

Sahoo S. K. và cộng sự (2012) đã định lượng lornoxicam trong HPTR bằng phương pháp đo quang phổ tử ngoại ở bước sóng 377 nm, môi trường kiềm [51].`

b. Phương pháp sắc ký lớp mỏng

Định lượng trực tiếp trên bản mỏng, dùng kỹ thuật densitometer: chiếu chùm tia vào vết sắc ký và đo cường độ hấp thụ hoặc phổ huỳnh quang.

Patel D. J. và cộng sự đã định lượng đồng thời lornoxicam và paracetamol trong viên nén kết hợp bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hiệu năng cao. Sử dụng bản mỏng Merck TLC silica gel 60F-254, hệ dung môi ethyl acetat : methanol : toluen : acid acetic băng (7 : 2,5: 1: 0,5; tt/tt). Đo mật độ hấp thụ ở bước sóng 270 nm [46].

c. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

Trong phương pháp này LNX thường được hòa tan vào các dung môi như: natri hydroxyd, methanol trước khi hòa tan vào pha động để tiêm vào sắc ký.

Mahesh Attimarad (2010) đã định lượng LNX trong viên nén bằng phương pháp HPLC sử dụng cột Zorbax eclipse XBD C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), pha động methanol : 0,1% acid formic trong nước (80 : 20; tt/tt), tốc độ dòng 0,8 ml/phút, detector UV ở bước sóng 381 nm, thể tích tiêm mẫu 20 µl. Kết quả thu được thời gian lưu 2,63 ± 0,08 phút. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp là 0,013 µg/ml và 0,416 µg/ml [38].

Zhang J. và cộng sự (2012) đã nghiên cứu định lượng LNX trong chế phẩm tiêm bằng phương pháp HPLC sử dụng cột Shimadzu ODS (15cm x 4,6mm, 5µm), pha động natri acetat (0,05 mol/l, pH 5,8) : methanol (55 : 45), tốc độ dòng 1 ml/phút, detector UV ở bước sóng 290 nm. Kết quả thẩm định giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp là 0,010 µg/ml và 0,350 µg/ml [65].

Sharma M. C. (2011) đã định lượng đồng thời LNX và paracetamol trong viên nén kết hợp 2 thành phần bằng phương pháp HPLC, sử dụng cột Phenomenex Luna C18 pha đảo (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), pha động ethyl acetat: methanol: nước (2,5: 70 : 28,5; tt/tt), tốc độ dòng 1 ml/phút, detector UV ở bước sóng 234 nm [56].

Patil K. R. và cộng sự (2009) đã nghiên cứu định lượng LNX trong chế phẩm bằng phương pháp HPLC sử dụng cột Zorbax SB C18 (75mm x 4,6 mm, 3,5 µm), tốc độ dòng 1 ml/phút, pha động là dung dịch acid trifluoroacetic (0,05% tt/tt) : acetonitril tỷ lệ 70 : 30, thể tích tiêm mẫu 10 µl, detector UV bước sóng 295 nm. Kết quả thẩm định cho thấy giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp là 0,012 µg/ml và 0,380 µg/ml, thời gian lưu 4,9 phút [47].

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

2.1. NGUYÊN LIỆU, TRANG THIẾT BỊ, NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Nguyên liệu

Các nguyên liệu và hóa chất chính đã sử dụng trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.1.

Bảng 2.1. Các nguyên liệu và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

STT	Nguyên liệu	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn
1	Lornoxicam (hàm lượng 99,8%)	Ấn Độ	USP 40
2	Lornoxicam chuẩn (hàm lượng 98%)	TRC Canada	USP 40
3	Meloxicam chuẩn (hàm lượng 99,40%)	Viện KN thuốc TW	DĐVN IV
4	Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K100M)	Mỹ	USP 40
5	Methocel K4M	Mỹ	USP 40
6	Methocel K100 LV	Mỹ	USP 40
7	Methocel E6 LV	Mỹ	USP 40
8	Methocel E15 LV	Mỹ	USP 40
9	Metolose 90SH 4000	Nhật	USP 40
10	Metolose 90SH 15000	Nhật	USP 40
11	Metolose 90SH 100000	Nhật	USP 40
12	Crospovidon (Kollidon CL)	Trung quốc	BP 2015
13	Natri croscarmellose (Disolcel)	Trung Quốc	BP 2015
14	Natri starch glycolat	Trung Quốc	BP 2015
15	Polyvinyl pyrolidon K30	Trung Quốc	BP 2015
16	Lactose monohydrat	Trung Quốc	BP 2015

STT	Nguyên liệu	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn
17	Tinh bột mì	Việt Nam	BP 2015
18	Cellulose vi tinh thể (Avicel PH101)	Trung Quốc	BP 2015
19	Calci carbonat	Trung Quốc	BP 2015
20	Natri laurylsulfat	Đức	USP 40
21	Aerosil-200	Trung Quốc	BP 2015
22	Magnesi stearat	Trung Quốc	BP 2015
23	Trinatri phosphat	Trung Quốc	TKHH
24	Kali dihydrophosphat	Trung Quốc	TKHH
25	Acid hydrocloric	Trung Quốc	TKHH
26	Natri hydroxyd	Trung Quốc	TKHH
27	Nước tinh khiết	Việt Nam	DĐVN IV
28	Ethanol 96%	Việt Nam	DĐVN IV

2.1.2. Thiết bị và dụng cụ

2.1.2.1. Thiết bị bào chế và sản xuất

- Máy trộn lập phương ERWEKA, Đức.
- Máy trộn chữ Z ERWEKA, Đức.
- Máy xát hạt ERWEKA, Đức.
- Đầu máy KALWEKA VDM-4SP, Ấn Độ.
- Máy dập viên tâm sai ERWEKA VFD007S21A, Đức.
- Máy dập viên tâm sai KORSCH, Đức.
- Máy dập viên quay tròn 8 chày RIMEK mini Press II, Ấn Độ.
- Máy bao dập ZPW26 Core - Covered Tablet Press SECDZ106-46, Trung Quốc.
- Máy nghiền siêu mịn Jet mill Hosokawa, ALPINE PX5-001, Đức.
- Máy ép vỉ Blistering machine EVN - 250, Việt Nam.

2.1.2.2. Thiết bị và dụng cụ đánh giá

- Cân phân tích Sartorius TE 412, 0,1 mg, Đức.
- Cân kỹ thuật Sartorius TE 3102S, Đức.
- Thiết bị phân loại kích thước hạt Erweka, Đức

- Máy đo kích thước tiểu phân và khoảng phân bố kích thước tiểu phân Mastersizer 3000E, Anh
- Cân xác định độ ẩm nhanh Prescisa XM 60, Thụy Điển.
- Máy đo độ cứng Pharmatest PTB 511B, Đức.
- Máy đo độ mài mòn Pharmatest PTFE, Đức.
- Máy đo độ trơn chảy Erweka GWF, Đức.
- Máy đo thể tích biểu kiến của hạt và bột Erweka SVM10, Đức.
- Máy đo độ rã Erweka ZT, Đức.
- Máy đo pH Jenway 3505, Anh.
- Máy thử độ hòa tan Jasco DT 810, Nhật.
- Máy quang phổ UV-VIS Jasco V 730, Nhật.
- Tủ sấy Binder, Đức.
- Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Hitachi L2000 Halo RB 10, Nhật.
- Máy ly tâm 80 - 2 Centrifuge.
- Máy khuấy từ IKA, Thụy Sĩ.
- Bộ rây phân tích kích thước hạt, Trung Quốc.
- Tủ vi khí hậu Contherm, NewZealand

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

- Thuốc nghiên cứu: Viên nén LNX 12 mg KSGP - viên nghiên cứu, được bào chế với cỡ 2000 viên/mẻ tại Bộ môn Bào chế - Trường Đại học Dược Hà Nội.

2.1.4. Địa điểm nghiên cứu

Các nội dung chính của đề tài được thực hiện tại:

- Bộ môn Bào chế - Trường Đại Học Dược Hà Nội.
- Bộ môn Bào chế - Công Nghiệp Dược, Trường Đại Học Y Dược Thái Nguyên.

2.1.5. 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.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp bào chế

Việc xây dựng công thức cơ bản và lựa chọn thông số kỹ thuật bào chế viên LNX 12 mg kiểm soát giải phóng dựa trên khảo sát sơ bộ sự thay đổi về thành phần, thông số kỹ thuật và tham khảo tài liệu. Cấu trúc viên LNX 12 mg KSGP gồm hai phần:

+ Lớp bao giải phóng nhanh có chứa LNX 4 mg.

+ Viên nhân chứa 8 mg LNX giải phóng kéo dài theo cơ chế ăn mòn.

2.2.1.1. Bào chế lớp bao chứa 4 mg lornoxicam giải phóng nhanh

Do LNX rất ít tan trong môi trường acid, nên cần phải cải thiện độ tan của lornoxicam trong môi trường acid, ứng dụng trong bào chế lớp bao giải phóng nhanh, nhằm tạo ra tác dụng giảm đau nhanh ngay sau khi uống thuốc.

a. Phương pháp cải thiện độ tan của LNX

- Phương pháp giảm kích thước tiểu phân (nghiền siêu mịn bằng khí nén): Tiến hành trên máy nghiền siêu mịn Jet mill (Hosokawa, ALPINE PX5-001, Đức) với các thông số kỹ thuật: Áp suất khí cấp và khí nghiền tương ứng là 3 bar và 2,5 bar, tốc độ cấp bột 45 g/phút.

b. Bào chế lớp bao chứa 4 mg lornoxicam giải phóng nhanh

Để xây dựng công thức lớp bao GPN, thành phần công thức ban đầu được lựa chọn như ở bảng 2.2, trong đó một số tá dược thay đổi để tìm ra công thức tối ưu.

Bảng 2.2. Công thức cơ bản lớp bao chứa 4 mg lornoxicam

Thành phần	*Khối lượng*	*Ghi chú*
Lornoxicam (0,5 - 1,5 µm)	4 mg	Giữ cố định
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70%	Vừa đủ dính	Giữ cố định
Aerosil	3 mg	Giữ cố định

Magnesi stearat	3 mg	Giữ cố định
Tá dược kiềm và chất diện hoạt	Lựa chọn, thay đổi theo nghiên cứu	
Tá dược rã được chọn	24 mg	Giữ cố định
Tá dược độn được chọn	Vừa đủ 600 mg	Giữ cố định

LNX được nghiền trên máy nghiền siêu mịn Jet mill (Hosokawa, Alpine PX5-001, Đức); các tá dược độn, rã trong, tá dược kiềm được nghiền, rây qua rây 0,180 mm, sau đó trộn đều dược chất, tá dược theo nguyên tắc đồng lượng. Thêm tá dược dính vừa đủ tạo khối ẩm. Xát hạt qua rây 1,0 mm. Sấy hạt ở nhiệt độ 50^{o} C trong khoảng 3 giờ (độ ẩm của hạt khoảng 3% - 5%). Sửa hạt qua rây 1,0 mm. Trộn đều cốm thu được với tá dược trơn, tá dược rã ngoài, chất diện hoạt (đã rây qua rây 0,180 mm). Dập viên bằng máy dập viên tâm sai chày bằng, với nhân là viên placebo đường kính 8 mm mô phỏng theo viên hai lớp nghiên cứu. Viên nghiên cứu được dập với đường kính 13 mm, lực gây vỡ viên 9 - 12 kP. Để thăm dò, đã tiến hành bào chế quy mô 100 viên/mẻ nhằm tìm ra công thức tối ưu.

Bào chế viên nhân placebo: theo phương pháp như bào chế viên nhân LNX 8mg nhưng công thức không có dược chất, lượng dược chất được thay thế bằng một lượng tá dược Avicel PH 101 tương ứng để đảm bảo kích thước và khối lượng viên; viên nhân placebo được sử dụng để khảo sát quá trình dập lớp bao giải phóng nhanh chứa 4 mg LNX.

Tiến hành bào chế mẻ quy mô 2000 viên có thay đổi một số thiết bị nghiên cứu: trộn bột khô được thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA. Nhào ẩm với dung dịch PVP K30 5% trong ethanol 70%, thực hiện trên thiết bị trộn chữ Z Erweka. Xát hạt trên thiết bị xát hạt Erweka. Trộn đều cốm thu được với tá dược trơn, tá dược rã ngoài, chất diện hoạt (đã rây qua rây 0,180 mm), thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA.

2.2.1.2. Bào chế viên nhân lornoxicam 8 mg giải phóng kéo dài

Viên nhân lornoxicam 8 mg giải phóng kéo dài được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt. LNX, Methocel K4M, Methocel E15LV được trộn với Avicel PH 101 thành hỗn hợp bột đồng nhất. Nhào khối bột với dung dịch PVP K30 5% trong ethanol 70% thành khối ẩm đồng nhất, xát tạo hạt qua rây 1 mm. Sấy hạt ở nhiệt độ khoảng 50^{o}C - 60^{o}C cho đến khi hạt đạt độ ẩm khoảng 3 - 5%. Sửa hạt qua rây 1 mm và trộn đều với tá dược trơn (đã rây qua rây 0,180 mm). Dập viên bằng máy

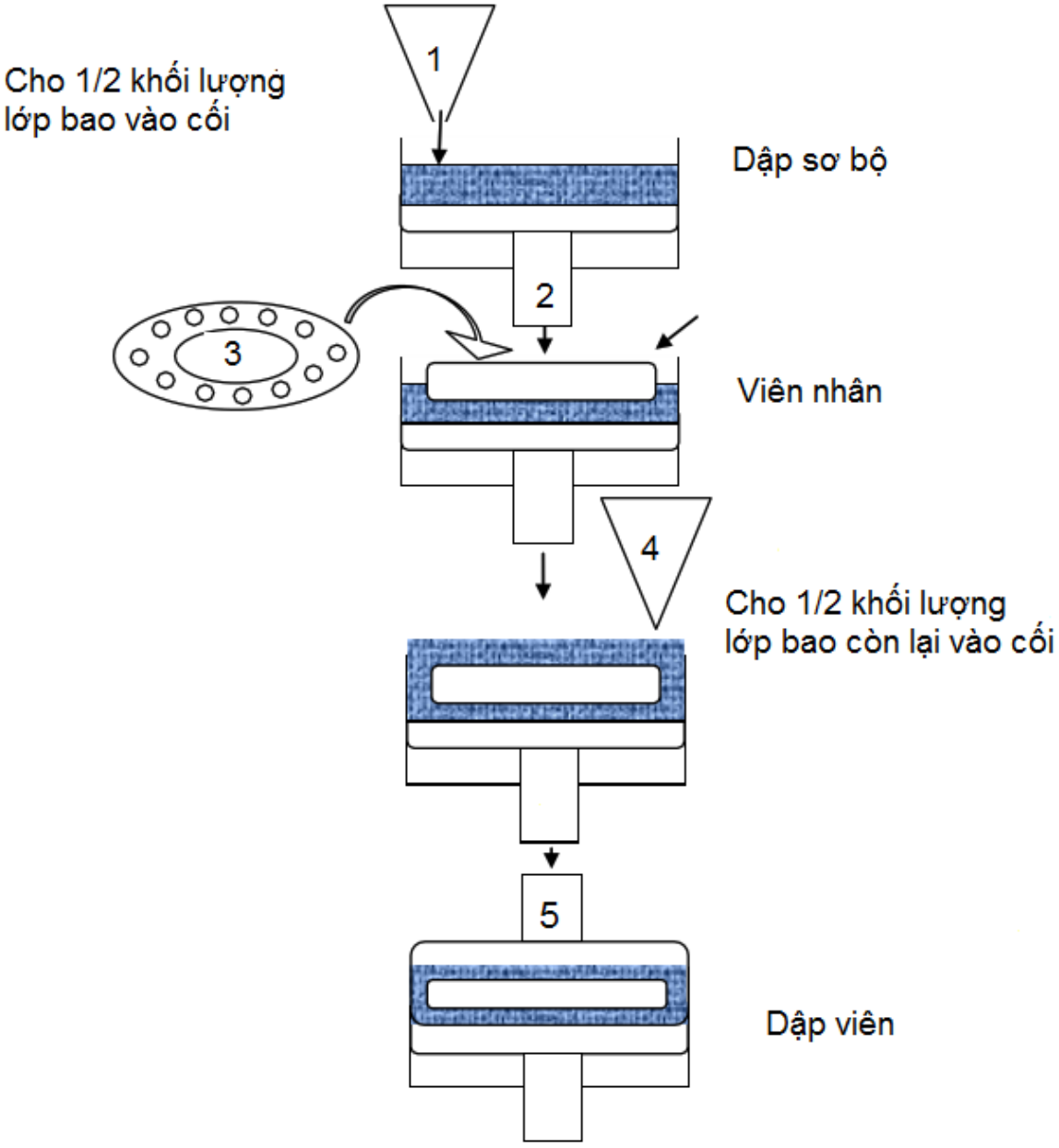
dập viên tâm sai, chày lõm, đường kính 8,0 mm, lực gây vỡ viên 7 - 9 kP. Để thăm dò, đã tiến hành bào chế quy mô 100 viên/mẻ nhằm tìm ra công thức tối ưu.

Tiến hành bào chế mẻ quy mô 2000 viên có thay đổi một số thiết bị: Trộn bột khô trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA. Nhào ẩm trên thiết bị trộn chữ Z Erweka với đầu máy KALWEKA. Xát hạt trên thiết bị xát hạt Erweka đầu máy KALWEKA. Trộn tá dược trơn trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA. Dập viên bằng máy dập viên quay tròn 8 chày, đường kính 8,0 mm, lực gây vỡ viên 7 - 9 kP.

2.2.1.3. Bào chế viên nén lornoxicam 12 mg KSGP gồm viên nhân GPKD kết hợp lớp bao GPN

Để thăm dò, đã tiến hành bào chế quy mô 100 viên, bao dập trên máy dập viên tâm sai ERWEKA chày lõm, đường kính 13 mm gồm các giai đoạn như sau: Cân, cho một nửa khối lượng hạt lớp bao GPN vào cối, tiến hành dập sơ bộ. Cho viên nhân vào giữa cối, đưa chày về vị trí thấp nhất, cho phần còn lại của khối lượng hạt GPN vào cối. Dập viên với lực gây vỡ viên từ 9 - 12 kP, dập từng viên.

Bào chế mẻ quy mô 2000 viên: Tiến hành trên máy bao dập (ZPW26 Core - Covered Tablet Press), gồm các giai đoạn như sau: Cho viên nhân vào bộ phận cấp viên nhân. Hạt bao được cấp vào hai phễu. Lớp bao dưới được cung cấp bởi phễu thứ nhất với khối lượng đã chọn và nén sơ bộ, sau đó viên nhân được chuyển vào giữa các cối qua bộ phận cấp viên nhân. Lớp bao trên được cấp bởi phễu thứ hai với khối lượng đã chọn và sau đó được dập thành viên bao với lực dập cố định. Đánh giá ảnh hưởng của lực dập và tốc độ dập đến độ đồng đều khối lượng, độ hòa tan.



Hình 2.1. Mô hình dập viên hai lớp bằng máy bao dập

2.2.2. Phương pháp đánh giá

2.2.2.1. Phương pháp đánh giá nguyên liệu

❖ *Đánh giá khả năng hòa tan*

Tiến hành xác định độ tan của LNX trong môi trường chứa 1% (kl/tt) tá dược kiềm hoặc chất diện hoạt. Các bước chính gồm: thêm vào mỗi ống nghiệm có nắp đậy kín 5 ml môi trường khảo sát và một lượng dư LNX. Lắc trong bể lắc điều nhiệt ở điều kiện 25^{o}C, tốc độ 50 vòng/phút. Sau thời gian 48 giờ lấy mẫu ra, ly tâm 5000 vòng/phút trong 10 phút. Hút lớp dịch phía trên, lọc qua màng 0,2 µm, pha loãng đến nồng độ thích hợp, đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 375 nm. Từ đó tính độ tan của LNX trong mỗi dung dịch thử dựa trên đường chuẩn định lượng đã được xây dựng.

❖ *Đánh giá kích thước và phân bố kích thước bằng máy đo kích thước tiểu phân Mastersizer 3000*

Nguyên tắc: Tán xạ ánh sáng động, Sử dụng thiết bị chiếu tia laze vào mẫu đo rồi thu nhận cường độ tán xạ của các tiểu phân. Các tiểu phân ở các vị trí khác nhau tạo ra cường độ tán xạ khác nhau. Detector ghi lại dao động cường độ tán xạ qua đó xác định được kích thước của hạt.

Tiến hành: chuẩn bị mẫu là hỗn dịch dược chất không nghiền và đã nghiền mịn phân tán trong nước cất sao cho nồng độ dược chất khoảng 0,1 mg/ml. Từ các thông số thu được về kích thước tiểu phân, trung bình KTTP theo thể tích (d [4,3]) và hệ số Span được sử dụng để đánh giá KTTP và phân bố KTTP.

❖ *Đánh giá kích thước và hình thái tiểu phân bằng bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM - Scanning Electron Microscope)*

Nguyên tắc: chùm điện tử quét trên toàn bộ bề mặt của mẫu được thu lại bởi các đầu dò để biến đổi thành những tín hiệu phản ánh bề mặt, thành phần của mẫu đưa ra màn hình quan sát. Do cách tạo ảnh, các ảnh SEM có đặc điểm của ảnh 3 chiều.

Tiến hành: phân tán mẫu bột trên một khung carbon, sau đó phủ một lớp platin mỏng rồi đặt vào buồng soi mẫu của thiết bị. Sử dụng kính hiển vi điện tử FESEM Hitachi S - 4800 có độ phóng đại M= 20x - 800000x; độ phân giải δ = 1,0 nm; điện áp gia tốc U = 0,5 - 30 kV.

❖ *Đánh giá kích thước và hình thái tiểu phân bằng bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM - Transmission Electron Microscope)*

Nguyên tắc: Sử dụng chùm điện tử có năng lượng cao chiếu xuyên qua mẫu vật rắn mỏng và sử dụng các thấu kính từ để tạo ảnh với độ phóng đại lớn (có thể

tới hàng triệu lần), ảnh có thể được tạo ra trên màn huỳnh quang, trên film quang học hay được ghi nhận bằng các máy chụp kỹ thuật số.

Tiến hành: Trộn một lượng nhỏ mẫu bột với dung môi ethanol, lắc siêu âm 30 phút, nhỏ một giọt lên khung carbon, để dung môi bay hơi rồi đặt vào buồng soi mẫu của thiết bị.

2.2.2.2. Đánh giá cốm lornoxicam

- Đánh giá phân bố kích thước hạt bằng phương pháp rây

Sử dụng thiết bị phân loại KTTP ERWEKA, chọn lựa KTTP lornoxicam trong khoảng 0,25 - 0,8 mm. Cân khối lượng hạt trên các mặt rây để đánh giá phân bố kích thước hạt.

- Đánh giá khối lượng riêng biểu kiến bằng phương pháp gõ đến thể tích không đổi

Thể tích biểu kiến của hạt được đo trên máy đo thể tích biểu kiến của hạt và bột Erweka SVM [9], [12]. Khối lượng hạt sử dụng cho mỗi lần đo là 35 g. Khối lượng riêng biểu kiến được tính theo công thức:

$$d_{bk} = \frac{m}{V_{bk}}$$

Trong đó: - d: Khối lượng riêng biểu kiến (g/ml)

- m: Khối lượng hạt (g)

- V: Thể tích biểu kiến của hạt (ml).

- Đánh giá độ trơn chảy bằng phương pháp chảy qua phễu

Tốc độ trơn chảy của hạt được đo trên máy Erweka GWF với đường kính lỗ phễu 15 mm [9], [12]. Khối lượng hạt chuẩn bị cho mỗi lần đo là khoảng 100 g. Tốc độ chảy được tính theo công thức:

$$v = tg\alpha$$

Trong đó: - v là tốc độ chảy (g/s)

- α là góc giữa đường thẳng biểu diễn sự phụ thuộc của khối lượng hạt chảy theo thời gian và trục hoành (trục thời gian).

- Xác định độ ẩm bằng phương pháp mất khối lượng do làm khô

Độ ẩm của bột (hạt) được xác định theo phương pháp mất khối lượng do làm khô (theo phụ lục 9.6 DĐVN IV) [2], trên cân xác định độ ẩm nhanh Prescisa XM 60.

Cân khoảng 1 g hạt, nghiền mịn, đặt vào đĩa cân, đặt nhiệt độ 105^{o}C, theo dõi và đọc kết quả.

2.2.2.3. Đánh giá viên

Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng viên

- Hình thức

Quan sát bằng mắt thường, viên phải nhẵn bóng, không bong mặt, sứt cạnh.

- Độ cứng

Độ cứng của viên thường được đánh giá bằng cách xác định lực gây vỡ viên. Sử dụng máy đo độ cứng ERWEKA TBH 200. Tiến hành thử với 20 viên, lấy giá trị trung bình.

- Độ mài mòn

Độ mài mòn của viên nhân được đánh giá theo Dược điển Anh BP 2015 (phương pháp 2.9.7) [18]. Sử dụng máy đo độ mài mòn ERWEKA TA 10. Tiến hành cân 10 viên (khối lượng M1), làm sạch bụi, cho vào trống quay của máy ERWERA TA10. Đặt tốc độ quay 100 vòng trong 4 phút. Sàng viên qua rây 2000, cân lại khối lượng viên (M2). Độ mài mòn được tính theo công thức:

$$X = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100\ \%$$

Trong đó:

+ X: độ mài mòn (%)

+ M_1: khối lượng viên trước khi bị mài mòn (g)

+ M_2: khối lượng viên sau khi bị mài mòn (g)

Yêu cầu: độ mài mòn không được quá 1%.

- Độ đồng đều khối lượng

Độ đồng đều khối lượng của viên được đánh giá theo phương pháp mô tả trong DĐVN IV (phụ lục 11.3) [2].

Yêu cầu: Không được có quá hai đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình ± 5% và không được có đơn vị nào có khối lượng vượt gấp đôi giới hạn này.

- *Độ đồng đều hàm lượng*

Độ đồng đều hàm lượng của viên được đánh giá theo phương pháp mô tả trong DĐVN IV (phụ lục 11.2) [2]. Tiến hành thử trên 10 viên riêng lẻ, lấy ngẫu nhiên.

Yêu cầu: Không có viên nào có hàm lượng nằm ngoài khoảng 85% đến 115% hàm lượng trung bình. Nếu có 1 viên có giá trị hàm lượng nằm ngoài khoảng 85%-115% thì tiến hành thử lại với 20 viên khác lấy ngẫu nhiên. Kết quả là đạt nếu có không quá 1 viên trong số 30 viên thử có hàm lượng nằm ngoài khoảng 85%-115% và không có viên nào có hàm lượng nằm ngoài khoảng 75%-125% của hàm lượng trung bình.

- *Định lượng:* ***Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao***

✓ *Thẩm định phương pháp định lượng lornoxicam bằng HPLC*

Chuẩn bị các dung dịch:

- *Dung môi pha mẫu*: Methanol : natri acetat 1,5 % (kl/tt) (1:1)

- *Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50,0 mg chuẩn lornoxicam và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc đều và lắc siêu âm 10 phút. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

- *Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng 12,0 mg lornoxicam và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc đều và lắc siêu âm 30 phút. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

- *Dung dịch placebo:* Cân một lượng bột placebo khoảng 807 mg hỗn hợp tá dược, chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc đều và lắc siêu âm 30 phút. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

- Điều kiện sắc ký:

Qua tham khảo các tài liệu [13], [14], [31], [33], [38], [48], [54], [56], [65] và khảo sát sơ bộ, lựa chọn các điều kiện chạy sắc ký HPLC như sau: Cột sắc ký Phenomenex RP18, 250 x 4,6 mm, 5 µm. Tốc độ dòng: 1,5 ml/ phút. Thể tích tiêm

mẫu: 20 µl. 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.

- Thẩm định phương pháp định lượng dựa trên một số tiêu chí sau:

Tính thích hợp của hệ thống

- Tiêm mẫu chuẩn có nồng độ 50 µg/ml lặp lại 6 lần qua hệ thống sắc ký theo chương trình đã chọn. Ghi lại các sắc ký đồ và xác định giá trị thời gian lưu, diện tích pic trung bình và các thông số khác của pic (độ phân giải, hệ số đối xứng, số đĩa lý thuyết …). Giá trị RSD của thời gian lưu ≤ 1,0% và diện tích pic phải ≤ 2,0%, nếu không có quy định khác. Trường hợp giá trị RSD > 2%, phải có sự giải thích phù hợp. Các thông số khác của pic phải đáp ứng yêu cầu chung của phương pháp HPLC quy định trong Dược điển và quy định cụ thể trong quy trình phân tích thẩm định.

Độ đặc hiệu

- Tiến hành sắc ký các loại mẫu sau đây theo quy trình phân tích: Mẫu trắng: Dung môi pha mẫu. Dung dịch mẫu placebo: Chuẩn bị theo qui trình. Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị theo qui trình. Dung dịch thử: Chuẩn bị theo qui trình. Ghi lại các sắc ký đồ. Xác định thời gian lưu của hoạt chất cần phân tích; độ tinh khiết của pic hoạt chất cần phân tích trong sắc ký đồ mẫu thử; phổ UV của pic hoạt chất cần phân tích trong sắc ký đồ mẫu thử và mẫu chuẩn. Sắc ký đồ các dung dịch thử cho pic có thời gian lưu khác nhau không có ý nghĩa thống kê với pic của chất chuẩn trong sắc ký đồ các mẫu chuẩn. Trên sắc ký đồ dung dịch thử nếu xuất hiện thêm các pic khác (píc tạp) không phải pic của hoạt chất cần phân tích, thì pic của hoạt chất cần phân tích phải tách hoàn toàn khỏi các pic tạp và đáp ứng các yêu cầu chung của phương pháp sắc ký lỏng được quy định trong Dược điển Việt Nam IV. Sắc ký đồ của mẫu trắng, dung dịch mẫu placebo không xuất hiện pic ở trong khoảng thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của chất chuẩn. Nếu có đáp ứng pic phải ≤ 1,0% so với đáp ứng pic của mẫu chuẩn.

Độ tuyến tính

- Chuẩn bị 05 dung dịch chuẩn, có nồng độ 60%; 80%; 100%, 120% và 140% nồng độ định lượng. Tiến hành sắc ký các dung dịch chuẩn, ghi lại các sắc ký đồ và xác định đáp ứng của pic. Xác định phương trình hồi quy tuyến, hệ số tương quan tuyến tính giữa nồng độ chất chuẩn có trong mẫu và đáp ứng pic thu được trên các sắc ký đồ bằng phương pháp bình phương tối thiểu. Hệ số tương quan tuyến

tính (r) phải ≥ 0,998. Trường hợp r < 0,998 phải có sự giải thích phù hợp.

% Hệ số chắn tại nồng độ 100% ≤ 2,0%

$$\%Y = \frac{\text{Hệ số chắn}}{\text{S pic chuẩn 100\%}} \times 100$$

Độ đúng

- Xác định độ đúng của phương pháp bằng cách thêm chính xác một lượng chất chuẩn cần phân tích vào các mẫu giả dược. Chuẩn bị 03 loại mẫu tự tạo bằng cách thêm chính xác một lượng chất chuẩn chất cần phân tích vào các mẫu placebo. Lượng chất chuẩn thêm vào tương ứng với 3 mức nồng độ 70%, 100% và 130% so với mức hàm lượng ghi nhãn. Tại mỗi mức nồng độ, thực hiện ít nhất 03 mẫu độc lập. Phân tích mẫu theo qui trình phân tích. Xác định hoạt chất thu hồi theo dung dịch chuẩn hoặc phương trình hồi quy tuyến tính.

Xác định độ đúng của phương pháp theo công thức:

$$\text{Độ đúng hay tỉ lệ thu hồi (\%)} = \frac{\text{Lượng hoạt chất tìm lại}}{\text{Lượng hoạt chất thêm vào}} \times 100\ \%$$

Xác định tỷ lệ thu hồi (98 - 102%) ở mỗi mức nồng độ. RSD tỷ lệ thu hồi (≤ 2,0%) ở mỗi mức nồng độ. Trường hợp nằm ngoài khoảng này, phải có sự giải thích phù hợp.

Độ chính xác

- Tiến hành định lượng 06 mẫu thử độc lập. Xác định hàm lượng hoạt chất có trong các mẫu thử bằng cách sử dụng dung dịch chuẩn hoặc phương trình hồi quy tuyến tính. Độ chính xác của phương pháp được xác định bằng giá trị RSD (%) kết quả định lượng hàm lượng hoạt chất có trong các mẫu. Giá trị RSD (%) kết quả định lượng hàm lượng hoạt chất có trong các mẫu ≤ 2,0%. Các trường hợp giá trị RSD > 2%, cần phải có sự giải thích phù hợp.

✓ *Định lượng lornoxicam*

Chuẩn bị dung môi pha mẫu, dung dịch chuẩn và dung dịch thử như ở mục thẩm định phương pháp định lượng. Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử vào hệ thống sắc ký, ghi lại sắc ký đồ.

- Hàm lượng lornoxicam ($C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$) trong mỗi viên được tính theo công thức:

$$X\% = \frac{S_T * D_T * HL * m_c * m_{tb}}{S_C * D_C * mt * 12} * 100$$

Trong đó:

+ S_T, S_C: diện tích pic mẫu thử và mẫu chuẩn

+ D_T, D_C: độ pha loãng mẫu thử và mẫu chuẩn

+ m_c: khối lượng cân lornoxicam chuẩn (mg)

+ m_t: khối lượng cân mẫu thử

+ m_{tb}: khối lượng trung bình viên

+ HL: hàm lượng lornoxicam chuẩn

Hàm lượng lornoxicam cũng có thể được tính toán theo phương trình hồi quy tuyến tính mô tả mối tương quan giữa diện tích pic và nồng độ lornoxicam xây dựng theo phương pháp ghi ở mục độ tuyến tính.

Phương pháp đo quang phổ:

Phương pháp quang phổ hấp thụ UV-VIS được sử dụng để định lượng LNX từ bột, hạt và các mẫu viên trong quá trình nghiên cứu công thức và thử độ hòa tan dược chất từ các mẫu viên.

Cân 10 viên, nghiền mịn, rây, sau đó cân một lượng bột tương ứng với khối lượng của 1 viên cho vào bình định mức 100 ml, lắc đều với 8 ml natri hydroxyd 0,1N, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ 100 ml. Siêu âm trong khoảng 15 phút, để khoảng 1 giờ, sau đó lọc qua giấy lọc. Bỏ dịch lọc đầu, hút chính xác 1 ml, pha loãng với đệm phosphat pH 6,8 trong bình định mức 10 ml. Đem đo quang ở bước sóng 375 nm với mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

- Hàm lượng lornoxicam ($C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$) trong mỗi viên được tính theo công thức:

$$\%\ LNX\ (\text{so với nhãn}) = \frac{A_t \times m_C \times f_t \times m_{tb}}{A_c \times m_t \times f_c \times m_{nh}} \times 100\%$$

Trong đó: + A_t, A_c: Lần lượt là độ hấp thụ của mẫu thử và mẫu chuẩn

+ m_t, m_c: Lần lượt là khối lượng cân của mẫu thử và mẫu chuẩn

+ f_t, f_c: Lần lượt là hệ số pha loãng của mẫu thử và mẫu chuẩn

+ m_{tb}: Là khối lượng trung bình của viên

+ m_{nh}: Là lượng LNX có trong viên theo lý thuyết.

- *Phương pháp thử độ hòa tan*

✓ ***Lớp bao chứa 4 mg lornoxicam giải phóng nhanh***

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 ± 0,5°C. Môi trường hòa tan 900 ml dung dịch HCl 0,1N. Thời điểm hút mẫu 15 phút một lần cho đến 120 phút, mật độ quang được ghi ở bước sóng 372nm.

Công thức tính:

$$\%\ LNX \text{ hòa tan } = \frac{A_t \times C_c \times V_t \times f_t}{A_c \times m_{nh} \times f_c} \times C_{chuẩn/nhãn}$$

Trong đó: + A_t, A_c: Độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn

+ C_c: Là nồng độ dung dịch chuẩn (mg/ml)

+ f_t, f_c: Độ pha loãng của dung dịch thử và dung dịch chuẩn

+ V_t: Thể tích môi trường thử (ml)

+ m_{nh}: Là khối lượng LNX ghi trên nhãn

+ $C_{chuẩn/nhãn}$: Là hàm lượng chất chuẩn ghi trên nhãn (%).

✓ ***Viên nhân lornoxicam 8 mg GPKD***

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 ± 0,5°C. Môi trường hòa tan 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Thời điểm hút mẫu cứ sau mỗi giờ cho đến 10 giờ, mật độ quang được ghi ở bước sóng 375 nm .

✓ ***Viên lornoxicam 12 mg KSGP***

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 ± 0,5°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 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 [27].

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của viên

- Đối tượng thử: 3 lô viên nén LNX kiểm soát giải phóng (quy mô 2000 viên/lô) được ép vỉ nhôm - nhôm (mỗi vỉ 7 viên).

- Điều kiện thử và thời gian thử:

+ Điều kiện thực: 12 tháng ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm (nhiệt độ 20°C - 35°C, độ ẩm 60% - 90%).

+ Điều kiện lão hóa cấp tốc: Nhiệt độ 40°C ± 2°C, độ ẩm 75% ± 5%. Thời gian theo dõi 6 tháng [5], [20].

- Thời gian lấy mẫu: Sau thời gian bảo quản 0, 1, 3, 6, 9, 12 tháng (điều kiện thực) và 1, 3, 6 tháng (điều kiện lão hóa cấp tốc).

- Các chỉ tiêu khảo sát: Hình thức, hàm lượng LNX trong viên, độ hòa tan LNX theo các phương pháp ở mục 2.2.2.3.

2.2.4. Phương pháp thiết kế thí nghiệm, tối ưu hóa công thức và xử lý số liệu

Thiết kế thí nghiệm

Sử dụng phần mềm Modde 12.0 để thiết kế thí nghiệm một cách ngẫu nhiên dựa trên nguyên tắc hợp tử tại tâm.

Phân tích và tối ưu hóa công thức

So sánh hai đồ thị giải phóng dược chất *in vitro* bằng chỉ số f_2, được tính theo công thức:

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

Trong đó: n là số điểm lấy mẫu

T_i và R_i là % dược chất giải phóng tại thời điểm i của mẫu thử và mẫu đối chiếu.

Hai đồ thị hòa tan được coi là tương tự nhau nếu f_2 nằm trong khoảng 50-100. Giá trị f_2 càng lớn, hai đồ thị càng giống nhau.

- Tính toán các thông số dược động học: Sử dụng phầm mềm Certara Phoenix 8.0.

- Các số liệu thống kê: Sử dụng phần mềm EXCEL 2013.

- Các kết quả nghiên cứu được xử lý và biểu thị trong luận án dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn ($\bar{X}$ ± SD) và n là số lần lặp lại thí nghiệm.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC

3.1.1. Nghiên cứu bào chế lớp bao giải phóng nhanh

3.1.1.1. Nghiên cứu cải thiện độ tan của lornoxicam trong môi trường acid

Với mục đích bào chế viên LNX KSGP có lớp bao giải phóng nhanh, giải phóng liều khởi đầu ngay tại dạ dày, tiến hành khảo sát độ tan của LNX ở các pH khác nhau, kết hợp với các khảo sát sơ bộ đánh giá độ tan dược chất trong môi trường acid (HCl 0,1N) theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.1, kết quả được thể hiện ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Độ tan của lornoxicam trước khi giảm kích thước tiểu phân trong các môi trường khác nhau ở 25°C ± 0,5°C

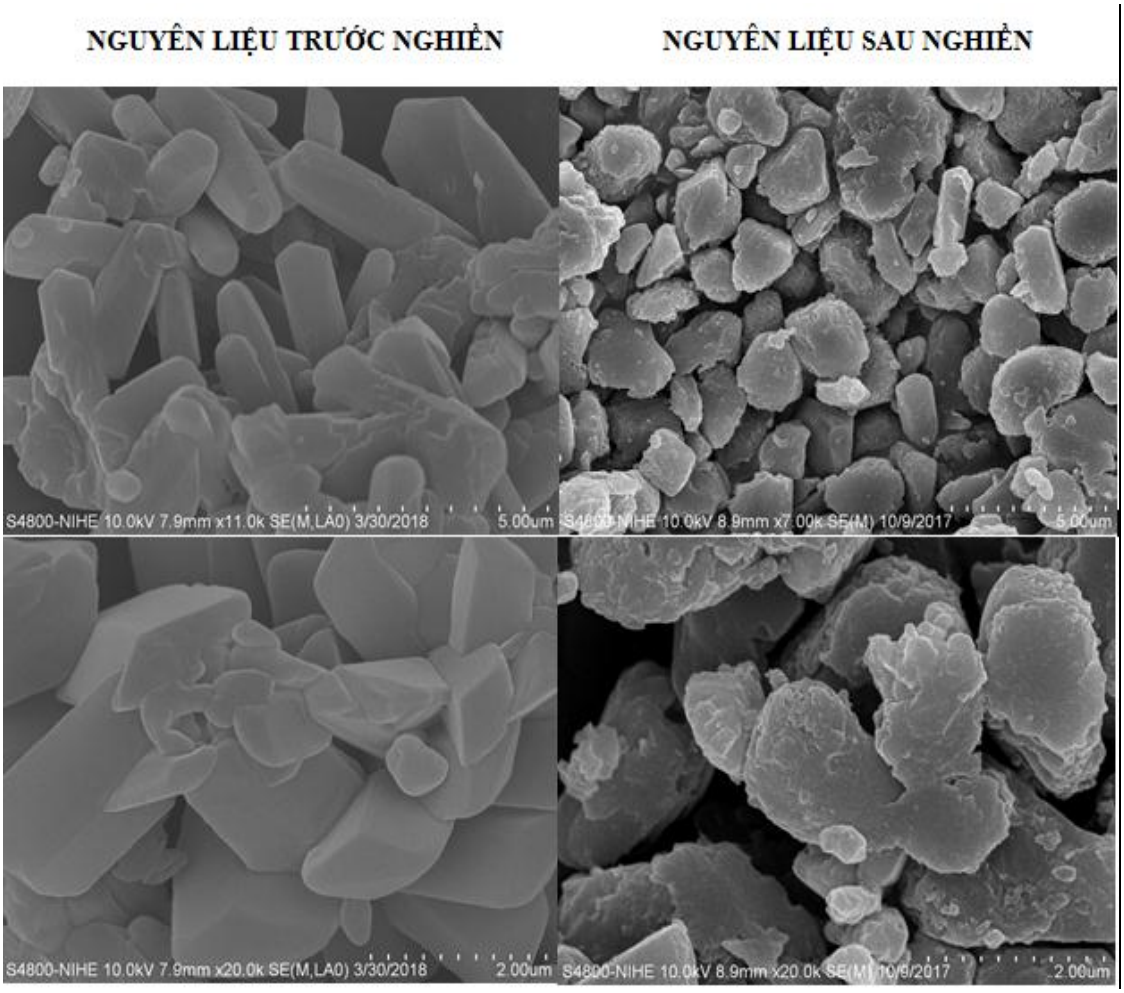
Môi trường	Độ tan (µg/ml) (n=3, TB ± SD)
Nước cất	12,82 ± 0,08
pH 1,2	4,26 ± 0,02
pH 4,5	6,79 ± 0,02
pH 6,8	73,42 ± 0,02
Ethanol	87,49 ± 0,14
pH 1,2 + 1% calci carbonat	90,63 ± 0,33*
pH 1,2 + 1% magnesi hydroxyd	32,45 ± 0,13
pH 1,2 + 1% nhôm hydroxyd	14,26 ± 0,03
pH 1,2 + 1% natri dihydrophosphat	10,85 ± 0,01
pH 1,2 + 1% dinatri hydrophosphat	8,67 ± 0,03
pH 1,2 + 1% trinatri phosphat	7,17 ± 0,02
pH 1,2 + 1% natri laurylsulfat	71,00 ± 0,12*
pH 1,2 + 1% Poloxamer 188	18,1 ± 0,00
pH 1,2 + 1% Tween 80	16,17 ± 0,06

**: Khác nhau có ý nghĩa thống kê (p< 0,05) so với độ tan ở pH 1,2*

Kết quả cho thấy LNX rất ít tan trong môi trường acid pH 1,2 (4,26 ± 0,02 µg/ml), do đó cần phải có các biện pháp cải thiện độ tan của LNX, đặc biệt là trong môi trường acid.

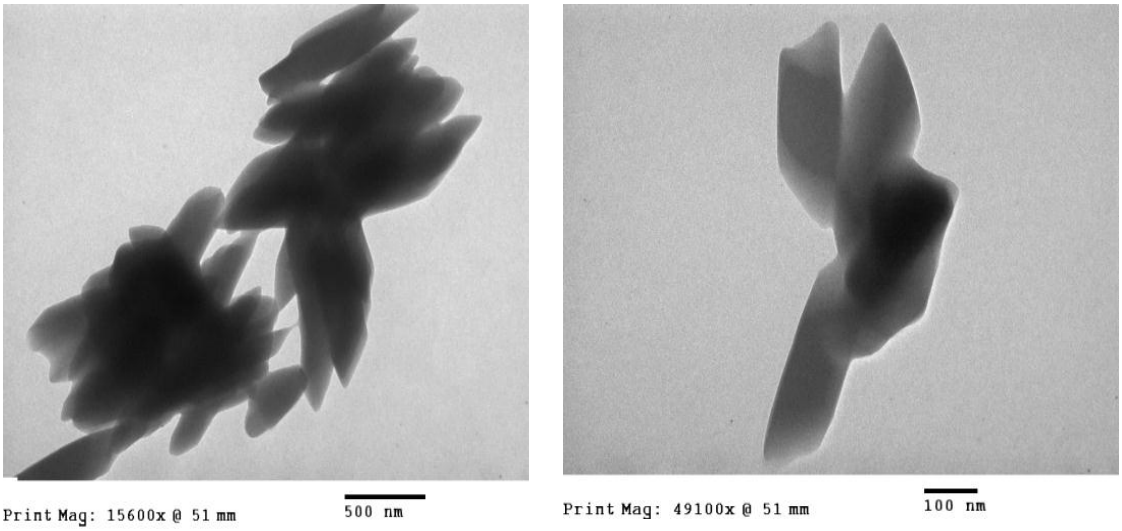
Biện pháp giảm kích thước tiểu phân dược chất

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 ± 0,25 lần so với trước khi nghiền. Hình ảnh chụp SEM (hình 3.1) và đo bằng máy Mastersizer 3000 cho thấy trước khi nghiền, các tiểu phân dược chất có dạng hình que, kích thước khoảng 19,5 µm, span khoảng 1,803. Sau khi nghiền các tiểu phân LNX có kích thước trung bình khoảng 0,85 µm, span khoảng 1,985, LNX tồn tại ở dạng phiến nhiều lớp, nhiều vết nứt gẫy trên bề mặt tiểu phân và nhiều tiểu phân có kích thước nằm trong vùng dưới 1000 nm.



Hình 3.1. Hình ảnh chụp SEM tiểu phân lornoxicam trước và sau khi nghiền mịn bằng máy Jet Mill

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 (Hình 3.2) cho thấy LNX tồn tại ở dạng tinh thể hình que, kích thước khoảng 500 - 1000 nm.



Hình 3.2. Hình ảnh chụp TEM tiểu phân lornoxicam sau khi nghiền ướt

Những kết quả này 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.

Tiến hành khảo sát độ tan của LNX sau khi nghiền ở các pH khác nhau, kết hợp với các khảo sát sơ bộ đánh giá độ tan dược chất trong môi trường acid (HCl 0,1N) với tá dược kiềm và chất diện hoạt theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.1, kết quả được thể hiện ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Độ tan của lornoxicam sau khi giảm kích thước tiểu phân trong các môi trường khác nhau ở 25°C ± 0,5° C

Môi trường	Độ tan (µg/ml) (n=3, TB ± SD)
Nước cất	28,37 ± 1,25*
pH 1,2	4,72 ± 0,54
pH 4,5	8,49 ± 1,11
pH 6,8	73,74 ± 0,99
pH 1,2 + 1% calci carbonat	87,98 ± 0,72
pH 1,2 + 1% natri laurylsulfat	92,29 ± 0,25*

***:** *Khác nhau có ý nghĩa thống kê (p< 0,05) so với độ tan trước khi giảm kích thước tiểu phân*

Kết quả đánh giá độ tan (Bảng 3.2) cho thấy, sau khi nghiền độ tan của LNX trong môi trường nước tăng lên khoảng 2,2 lần.

Biện pháp sử dụng tá dược kiềm và chất diện hoạt

Kỹ thuật nghiền bằng khí nén nhanh và hiệu quả để cải thiện độ tan của LNX trong môi trường nước, tuy nhiên, độ tan chưa được cải thiện nhiều trong

môi trường pH 1,2. Để tiếp tục cải thiện độ tan trong môi trường pH 1,2 tiến hành đánh giá ảnh hưởng của kiềm và chất diện hoạt tới độ tan của dược chất trước và sau khi nghiền. Trong các tá dược kiềm dùng để làm thay đổi pH vi môi trường cho một dược chất có tính acid như LNX, calci carbonat cải thiện độ tan của LNX trước khi nghiền nhiều nhất (khoảng 21,3 lần). Tuy nhiên, calci carbonat ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê tới độ tan của LNX sau khi nghiền. Lý do là calci carbonat không tan nên sẽ khó tạo ra điểm khác biệt đáng kể trong pH vi môi trường xung quanh nguyên liệu LNX nghiền và không nghiền.

Trong các loại chất diện hoạt, natri laurylsulfat thay đổi đáng kể độ tan của LNX so với Poloxamer 407 hay Tween 80. Hơn thế, NLS còn làm thay đổi đáng kể độ tan của LNX sau khi nghiền (92,29 ± 0,25 µg/ml) so với trước khi nghiền (71,00 ± 0,12 µg/ml). Như vậy, ba biện pháp là giảm kích thước tiểu phân, sử dụng chất diện hoạt natri laurylsulfat và thêm tá dược kiềm calci carbonat là các biện pháp hiệu quả để cải thiện độ tan của LNX và dễ dàng ứng dụng để đưa vào lớp bao giải phóng nhanh.

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

Viên nén LNX được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt. Để đánh giá ảnh hưởng của tá dược tới tính chất và khả năng giải phóng dược chất, thành phần công thức ban đầu được lựa chọn như sau:

Thành phần	Khối lượng (mg/ viên)
Lornoxicam (0,50 - 1,50 µm)	4 mg
Aerosil	3 mg
Magnesi stearat	3 mg
Tá dược độn	Thay đổi
Tá dược rã	Thay đổi
Tá dược kiềm và chất diện hoạt	Thay đổi
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70%	Vừa đủ
Tổng khối lượng viên	600 mg

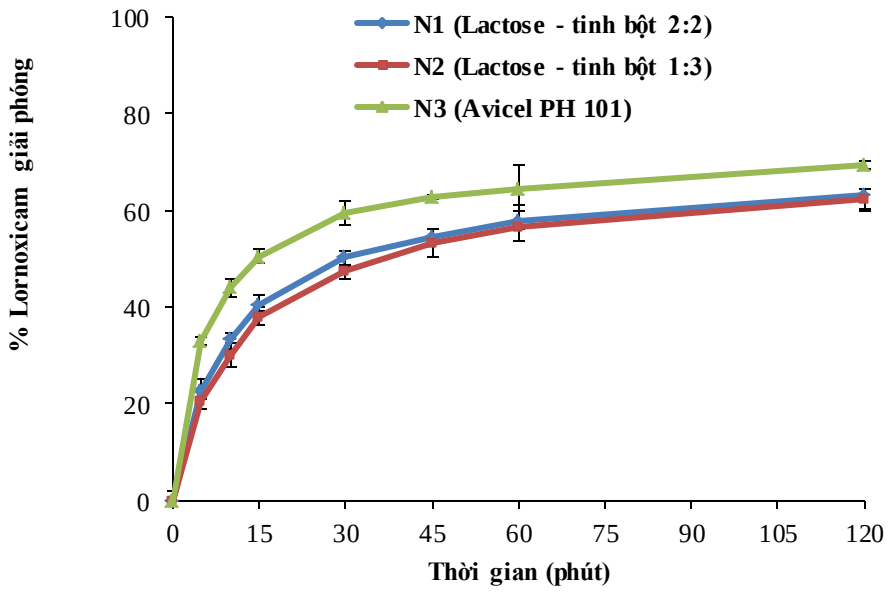
Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn

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. Tiến hành bào chế các công thức như ở bảng 3.3 theo phương pháp mô tả ở mục 2.2.1.1 quy mô 100 viên /mẻ và đánh giá

khả năng giải phóng dược chất theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được trình bày ở bảng PL 1.1 và hình 3.3.

Bảng 3.3. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược độn khác nhau

Thành phần (mg/viên)	Công thức		
	N1	N2	N3
Lornoxicam	4	4	4
Lactose	196,7	295	
Tinh bột	393,3	295	
Avicel PH101			590
Magnesi stearat	3	3	3
Aerosil	3	3	3
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ			



Hình 3.3. Ảnh hưởng của tá dược độn tới % lornoxicam giải phóng (n = 6)

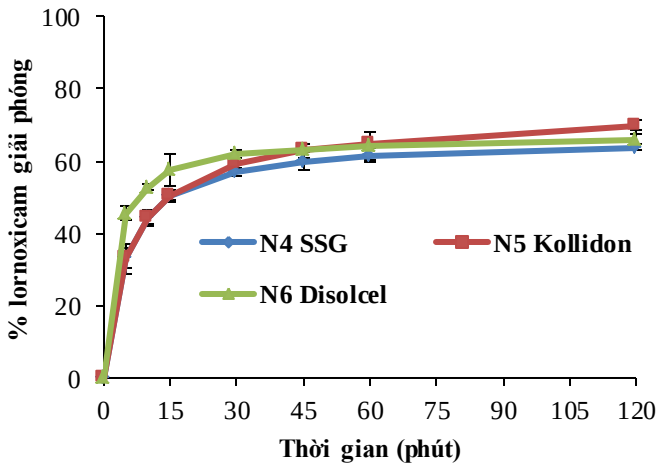
Kết quả cho thấy tá dược độn Avicel PH 101 giúp bột trơn chảy, chịu nén tốt hơn, dễ dập viên, viên dễ đảm bảo độ đồng đều về khối lượng hơn so với sử dụng hỗn hợp lactose-tinh bột. Đồng thời viên sử dụng Avicel PH 101 có thời gian rã thấp nhất trong các tá dược độn khảo sát (254 ± 31 giây) và khả năng giải phóng dược chất cao nhất (Hình 3.3), do đó chọn Avicel PH 101 cho các nghiên cứu tiếp theo.

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược siêu rã

Qua tham khảo các tài liệu trước đó [32], [35], [40] tiến hành bào chế các mẫu viên 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. Tiến hành bào chế các công thức như ở bảng 3.4 theo phương pháp mô tả ở mục 2.2.1.1 quy mô 100 viên /mẻ và đánh giá khả năng giải phóng dược chất theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được trình bày ở bảng PL 1.2 và hình 3.4.

Bảng 3.4. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược rã khác nhau

Thành phần (mg/viên)	Công thức		
	N4	N5	N6
Lornoxicam	4	4	4
Avicel PH101	566	566	566
SSG rã trong	12		
SSG rã ngoài	12		
Kollidon CL rã trong		12	
Kollidon CL rã ngoài		12	
Disolcel rã trong			12
Disolcel rã ngoài			12
Magnesi stearat	3	3	3
Aerosil	3	3	3
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ			

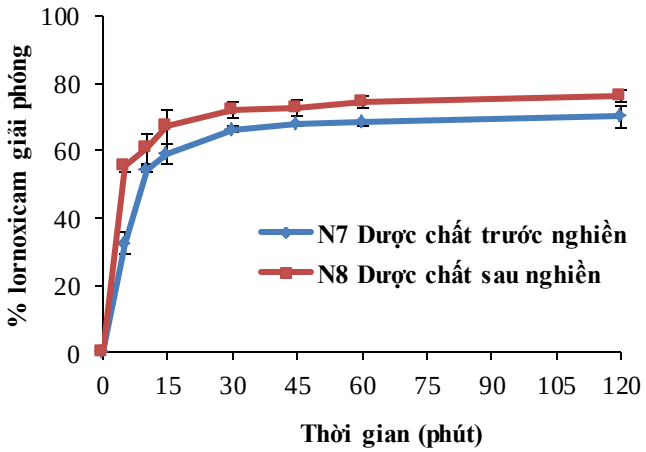


Hình 3.4. Ảnh hưởng của tá dược siêu rã tới % lornoxicam giải phóng (n = 6)

Trong các tá dược siêu rã, Disolcel cải thiện thời gian rã (102 ± 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 (45,57%) cao hơn có ý nghĩa so với viên sử dụng SSG (33,20%) và Kollidon (32,93%) ($p < 0,05$). Tuy nhiên lượng LNX hòa tan sau 2 giờ chỉ ở mức thấp khoảng 60%, vì vậy cần phải phối hợp thêm các biện pháp để cải thiện độ tan, tốc độ hòa tan của dược chất.

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

Tiến hành bào chế viên nén LNX 4 mg với công thức đã chọn ở trên, sử dụng dược chất là LNX trước và sau khi nghiền mịn. Thời gian rã của viên trước nghiền (32 ± 1 giây) và sau khi nghiền (33 ± 1 giây) không khác nhau đáng kể. Kết quả đánh giá khả năng giải phóng dược chất được trình bày ở hình 3.4. 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% ($p < 0,05$).



Hình 3.5. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên nén sử dụng dược chất trước và sau khi giảm kích thước tiểu phân (n = 6)

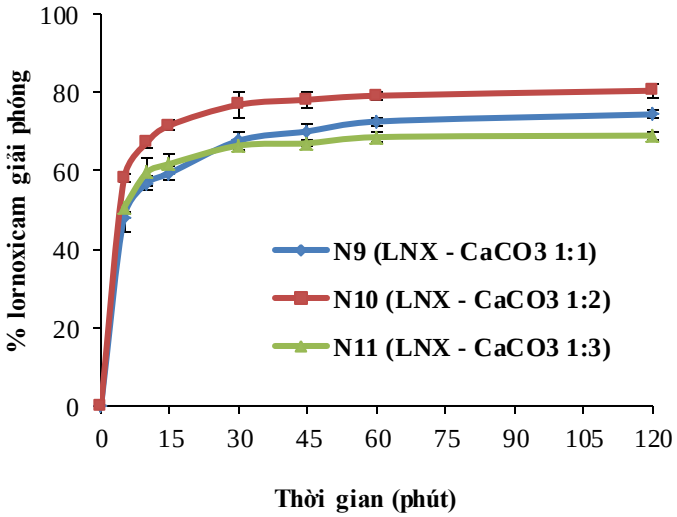
Khảo sát ảnh hưởng của tá dược kiềm và chất diện hoạt

Từ kết quả khảo sát độ tan ở trên, sử dụng LNX đã nghiền mịn, chọn calci carbonat và natri laurylsulfat làm tá dược kiềm và chất diện hoạt do cải thiện đáng kể độ tan của LNX. 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 vào công thức đã sàng lọc ở bước trên. Đồng thời sử dụng kết hợp 1% NLS vào viên N10 để đánh giá ảnh hưởng của chất diện hoạt tới độ hòa tan của LNX (N12). Tiến hành bào chế các công thức như ở bảng 3.5 theo phương pháp mô tả ở mục 2.2.1.1 quy mô 100 viên /mẻ và đánh giá

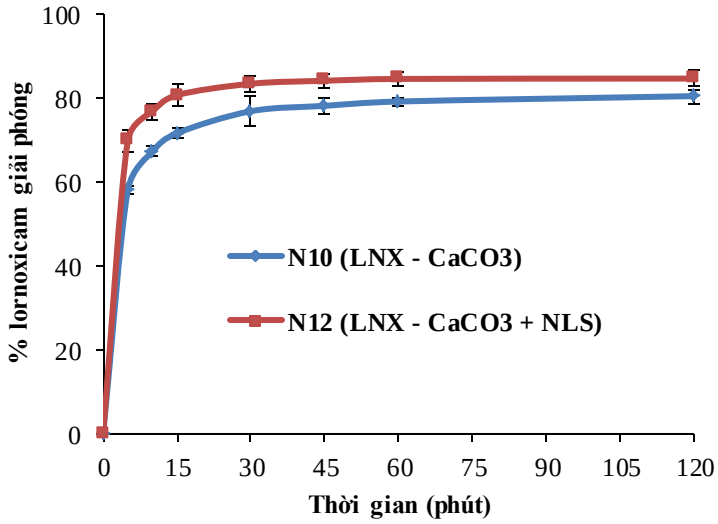
khả năng giải phóng dược chất theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được trình bày ở bảng PL 1.4; PL 1.5 và hình 3.6; 3.7.

Bảng 3.5. Công thức lớp giải phóng nhanh sử dụng tá dược kiềm và chất diện hoạt

Thành phần (mg/viên)	Công thức			
	N9	**N10**	**N11**	**N12**
Lornoxicam (0,50 - 1,50 µm)	4	4	4	4
Avicel PH101	560	560	560	554
Disolcel rã trong	12	12	12	12
Disolcel rã ngoài	12	12	12	12
Calci carbonat	6	12	18	12
Natri laurylsulfat				6
Magnesi stearat	3	3	3	3
Aerosil	3	3	3	3
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ				



Hình 3.6. Ảnh hưởng của tỉ lệ calci carbonat tới % lornoxicam giải phóng (n = 6)



Hình 3.7. Ảnh hưởng của natri laurylsulfat tới % lornoxicam giải phóng (n = 6)

Kết quả cho thấy, sử dụng calci carbonat làm tá dược kiềm với tỷ lệ dược chất : calci carbonat là 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 ± 2 giây) so với các viên khảo sát trước đó.

Bảng 3.6. Thời gian rã của viên lornoxicam giải phóng nhanh (n = 3, TB ± SD)

Công thức		Thời gian rã (giây)
Ảnh hưởng của tá dược độn	N1 (lactose : tinh bột 2 : 2)	351 ± 31
	N2 (lactose : tinh bột 1 : 3)	332 ± 2
	N3 (Avicel PH 101)	254 ± 31
Ảnh hưởng của tá dược siêu rã	N4 (SSG)	162 ± 2
	N5 (Kollidon)	126 ± 5
	N6 (Disolcel)	102 ± 8
Ảnh hưởng của kích thước LNX	N7 (LNX trước khi nghiền)	32 ± 1
	N8 (LNX sau khi nghiền)	33 ± 1
Ảnh hưởng của calci carbonat và NLS	N9 (LNX : calci carbonat 1 : 1)	40 ± 3
	N10 (LNX : calci carbonat 1: 2)	30 ± 2
	N11 (LNX : calci carbonat 1 : 3)	30 ± 1
	N12 (LNX : calci carbonat : NLS 1 : 2: 0,01)	23 ± 2

Như vậy, từ các kết quả nghiên cứu ở trên, nhận thấy đối với dược chất LNX, khi kết hợp 3 biện pháp: giảm kích thước tiểu phân dược chất, thêm tá dược kiềm và chất diện hoạt cùng với sử dụng tá dược siêu rã tỷ lệ thích hợp sẽ cải thiện đáng kể độ tan, tốc độ hòa tan của dược chất trong môi trường acid. Do đó, lựa chọn công thức bào chế lớp bao cho lornoxicam GPN để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo với thành phần như sau:

Bảng 3.7. Công thức lớp bao GPN

Thành phần	Khối lượng tính cho 1 viên (mg)
Lornoxicam (0,50 - 1,50 µm)	4
Avicel PH101	554

Disolcel rã trong	12
Disolcel rã ngoài	12
Calci carbonat	12
Natri laurylsulfat	6
Magnesi stearat	3
Aerosil	3
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ	

3.1.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức viên nhân lornoxicam giải phóng kéo dài

Nghiên cứu lựa chọn polyme kiểm soát giải phóng

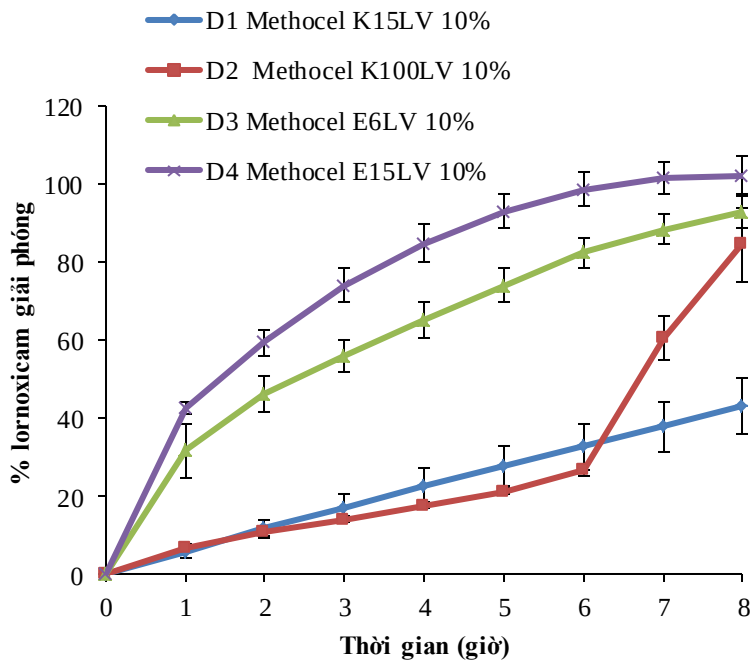
LNX là một trong những hoạt chất nhóm NSAID để điều trị triệu chứng của bệnh thấp khớp, viêm khớp, viêm xương khớp và viêm cột sống dính khớp liều 12 - 16 mg/ ngày. Với đặc tính thời gian bán thải ngắn (3 -5 giờ), khi sử dụng viên quy ước 4 mg, 8 mg để điều trị, người bệnh phải sử dụng nhiều lần trong ngày. Để giảm tần suất sử dụng và cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân, viên GPKD sử dụng một lần một ngày là cần thiết. Do LNX ít tan trong nước, nên lựa chọn polyme tạo cốt là các polyme thân nước. Trong số các polyme thân nước, HPMC được chọn vì là tá dược thông dụng, bản chất không độc hại, dễ nén, trương nở và tương hợp mức độ cao với hệ mang thuốc.

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 có thành phần như bảng 3.8, thu được kết quả thể hiện ở các hình 3.8, 3.9 và 3.10.

Bảng 3.8. Công thức nghiên cứu ảnh hưởng của loại hydroxypropyl methylcellulose tới % lornoxicam giải phóng

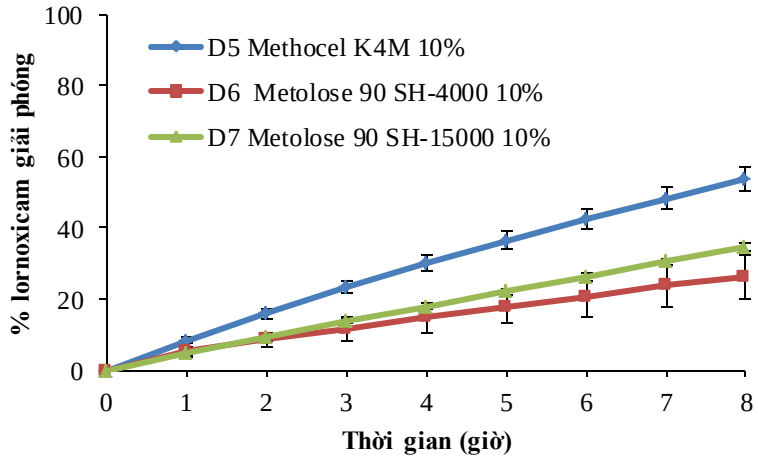
Thành phần (mg)	Công thức								
	D1	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**
Lornoxicam	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Methocel K15LV	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel K100LV	-	20	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E6LV	-	-	20	-	-	-	-	-	-
Methocel E15LV	-	-	-	20	-	--	-	-	-
Methocel K4M	-	-	-	-	20	-	-	-	-
Metolose 90SH-4000	-	-	-	-	-	20	-	-	-
Metolose 90SH-15000	-	-	-	-	-	-	20	-	-
Methocel K100M	-	-	-	-	-	-	-	20	-
Metolose 90SH-100000	-	-	-	-	-	-	-	-	20
Magnesi stearat	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Aerosil	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Avicel PH 101	170	170	170	170	170	170	170	170	170
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ									

- 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 D2, viên bị vỡ từ thời điểm 6 giờ, làm tăng đột ngột lượng dược chất giải phóng tới 84,5% sau 8 giờ. Công thức D3 và D4 sử dụng Methocel E6LV và E15LV (6 và 15 mPas) 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 (15 mPas và 100 mPas), tạo lớp gel mỏng chỉ có tác dụng kiểm soát giải phóng ở các thời điểm ban đầu.



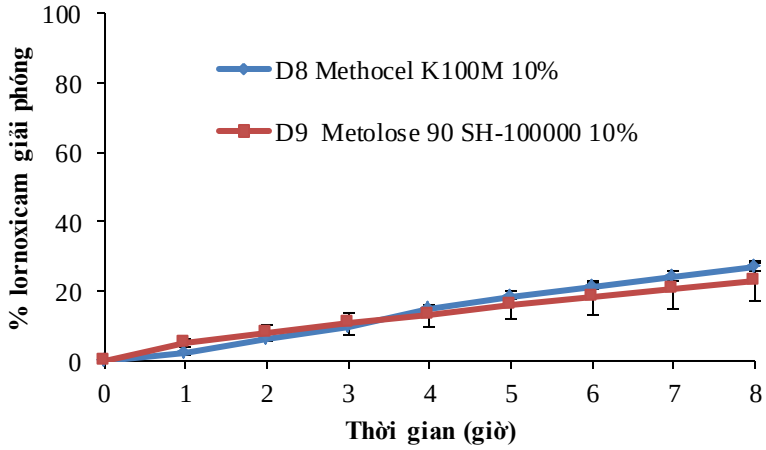
Hình 3.8. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt thấp (n = 3)

- 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. Điều đó có thể do Methocel K4M và Metolose 90SH - 4000, 15000 có độ nhớt cao, kéo dài thời gian giải phóng dược chất. Công thức D6 và D7 sử dụng Metolose 90SH - 4000 và 15000 có % LNX giải phóng thấp hơn so với công thức D5 sử dụng Methocel K4M. Trong 3 công thức trên, Methocel K4M trong công thức D5 có vai trò kiểm soát giải phóng DC tốt nhất. Vì vậy, Methocel K4M được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.



Hình 3.9. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt trung bình (n = 3)

- 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 3.10 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.



Hình 3.10. Tỷ lệ % LNX giải phóng từ viên sử dụng tá dược hydroxypropyl methylcellulose có độ nhớt cao (n = 3)

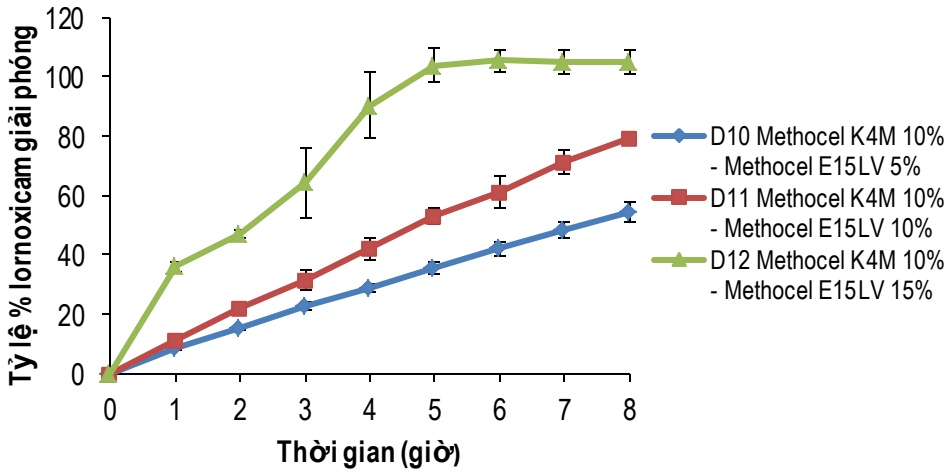
Từ kết quả khảo sát các loại polyme HPMC có độ nhớt khác nhau, ở cùng tỷ lệ 10% cho thấy: nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt cao sẽ làm chậm quá trình giải phóng dược chất. Còn nếu chỉ sử dụng HPMC có độ nhớt thấp thì quá trình giải phóng dược chất lại quá nhanh. Trong nhóm HPMC có độ nhớt trung bình, Methocel 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. Với nhận định này, Methocel K4M và Methocel E15LV đã được chọn làm tá dược kiểm soát giải phóng để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

Viên nén dạng cốt phối hợp 2 loại polyme

Để bào chế viên nén LNX giải phóng kéo dài dạng cốt có % DC giải phóng như đã dự kiến, 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 như ghi ở bảng 3.9.

Bảng 3.9. Công thức đánh giá ảnh hưởng của tỷ lệ Methocel K4M : Methocel E15LV tới % lornoxicam giải phóng

Thành phần	Công thức (mg)		
	D10	D11	D12
Lornoxicam	8	8	8
Methocel K4M	20	20	20
Methocel E15LV	10	20	30
Magnesi stearat	1	1	1
Aerosil	1	1	1
Avicel PH 101	160	150	140
Dung dịch PVP 5% trong ethanol 70% vừa đủ			



Hình 3.11. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên sử dụng kết hợp 2 polyme (n = 3)

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 dược chất tốt, phù hợp với tiêu chuẩn giải phóng DC dự kiến. Cụ thể mỗi giờ giải phóng được khoảng 10% và sau 8 giờ giải phóng được 79,58% lượng dược chất. Công thức D12, sử dụng Methocel E15LV với tỷ lệ 15%, quá trình giải phóng DC diễn ra nhanh, sau 4 giờ đã có 90,24% DC được giải phóng. Công thức D10, sử dụng Methocel E15LV với tỷ lệ 5%, quá trình giải phóng DC diễn ra chậm, sau 8 giờ mới có 54,41% DC được giải phóng.

Như vậy, từ các kết quả nghiên cứu ở trên đã lựa chọn được loại và lượng polyme tạo cốt có khả năng kiểm soát giải phóng tốt nhất, công thức gồm 10% Methocel K4M kết hợp với 10% Methocel E15LV so với khối lượng viên. Viên có tốc độ giải phóng dược chất phù hợp với mục tiêu nghiên cứu.

Mô hình động học giải phóng dược chất của mẫu viên thực nghiệm

Tham khảo tài liệu [6], đánh giá động học giải phóng LNX từ viên giải phóng kéo dài, được bào chế theo công thức D11, bằng phần mềm MathCad 14.0, kết quả được thể hiện ở bảng 3.10

Bảng 3.10. Giá trị AIC và $R^2_{adjusted}$ theo các mô hình dược động học

	Bậc 0	Bậc1	Higuchi	Weibull	Hixson-crowell	Hopfenberg
AIC	0,754	27,040	37,189	13,792	20,300	34,157
$R^2_{adjusted}$	0,998	0,955	0,839	0,992	0,981	0,900

Kết quả cho thấy, mô hình bậc 0 có giá trị AIC nhỏ nhất và $R^2_{adjusted}$ lớn nhất (AIC= 0,754 và $R^2_{adjusted}$ =0,998), phù hợp nhất để phản ánh quá trình giải phóng LNX từ viên GPKD. Do 2 polyme kiểm soát giải phóng là thân nước nên LNX giải phóng từ từ ra khỏi viên nén theo cơ chế khuếch tán và ăn mòn. Công thức được lựa chọn đạt % giải phóng dược chất như tiêu chuẩn dự kiến.

Từ các kết quả nghiên cứu ở trên, đã lựa chọn được công thức cho viên nhân giải phóng kéo dài để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo. Công thức cho một viên 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 lornoxicam kiểm soát giải phóng

Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu đã đạt được về biện pháp cải thiện độ tan của LNX trong môi trường pH 1,2 ứng dụng trong viên GPN và biện pháp kéo dài giải phóng LNX trong viên GPKD, tiếp tục phát triển dạng viên LNX 12 mg KSGP, có mô hình giải phóng kép gồm viên nhân chứa LNX 8 mg GPKD và lớp bao chứa LNX 4 mg GPN bằng phương pháp bao dập, là kỹ thuật còn chưa được nghiên cứu nhiều ở trong nước. Căn cứ trên kết quả nghiên cứu trước đó và tham khảo tài liệu [61], tiến hành xây dựng công thức viên bao dập KSGP hai lớp, lớp bao GPN và nhân GPKD.

Bảng 3.11. Khoảng thiết kế của biến đầu vào và yêu cầu của biến đầu ra

Biến đầu vào (mg)		***Khoảng thiết kế (mg)***		
		Mức dưới (-1)	***Mức giữa (0)***	***Mức trên (+1)***
X_1	Calci carbonat	4	8	12
X_2	Methocel K4M	10	20	30
X_3	Methocel E15LV	10	20	30
Biến đầu ra (%)		***Yêu cầu (%)***		

		Tối thiểu	*Đích*	*Tối đa*
Y_2	% giải phóng sau 2 giờ	20	33	40
Y_4	% giải phóng sau 4 giờ	45	60	65
Y_8	% giải phóng sau 8 giờ	75	90	95
Y_{10}	% giải phóng sau 10 giờ	90	100	105

Biến đầu vào trọng yếu lớp bao chứa lornoxicam GPN được lựa chọn là lượng calci carbonat (X_1) biến thiên từ 4 - 12 mg. Hai biến đầu vào trọng yếu cho nhân 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, 4, 8 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 môi trường acid pH 1,2 (1 giờ: 84,54%; 2 giờ: 84,62%) và viên nhân GPKD chứa 8 mg LNX trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (2 giờ: 21,94%; 4 giờ: 41,87%; 6 giờ: 60,91%; 8 giờ: 79,58%). Khoảng thiết kế của biến đầu vào và yêu cầu của biến đầu ra được thể hiện ở bảng 3.11.

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 acid hydrocloric pH 1,2 và 8 giờ tiếp theo trong môi trường đệm phosphat pH 6,8. Giá trị trung bình của kết quả hòa tan thu được thể hiện trong Bảng 3.12.

Bảng 3.12. Thiết kế thí nghiệm và % giải phóng của các mẫu viên lornoxicam kiểm soát giải phóng

TT	Biến đầu vào (mg)			Biến đầu ra (%)			
	$CaCO_3$	Methocel K4M	Methocel E15LV	Y_2	Y_4	Y_8	Y_{10}
1	4	10	10	45,46	60,33	66,80	73,38
2	12	10	10	32,94	58,73	97,50	101,22
3	4	30	10	37,19	91,32	104,78	106,36
4	12	30	10	43,89	93,74	105,49	106,94
5	4	10	30	34,3	82,61	101,45	103,03
6	12	10	30	36,09	89,32	104,37	105,37

7	4	30	30	35,57	76,7	101,93	106,12
8	12	30	30	34,42	53,23	63,01	67,95
9	4	20	20	36,48	61,44	89,8	106,25
10	12	20	20	36,09	66,66	91,01	105,01
11	8	10	20	38,00	68,36	86,66	98,94
12	8	30	20	33,16	50,97	72,00	76,48
13	8	20	10	34,43	54,64	67,63	70,31
14	8	20	30	34,71	58,14	76,12	77,24
15	8	20	20	35,9	62,37	79,64	92,32
16	8	20	20	34,61	60,2	74,61	85,58
17	8	20	20	34,18	58,54	80,58	95,37

Xử lý số liệu bằng phần mềm MODDE 12.0, thu được bảng hệ số hồi quy phản ánh ảnh hưởng các biến đầu vào và tương tác của các biến đầu vào tới phần trăm giải phóng của LNX từng thời điểm (Bảng 3.13).

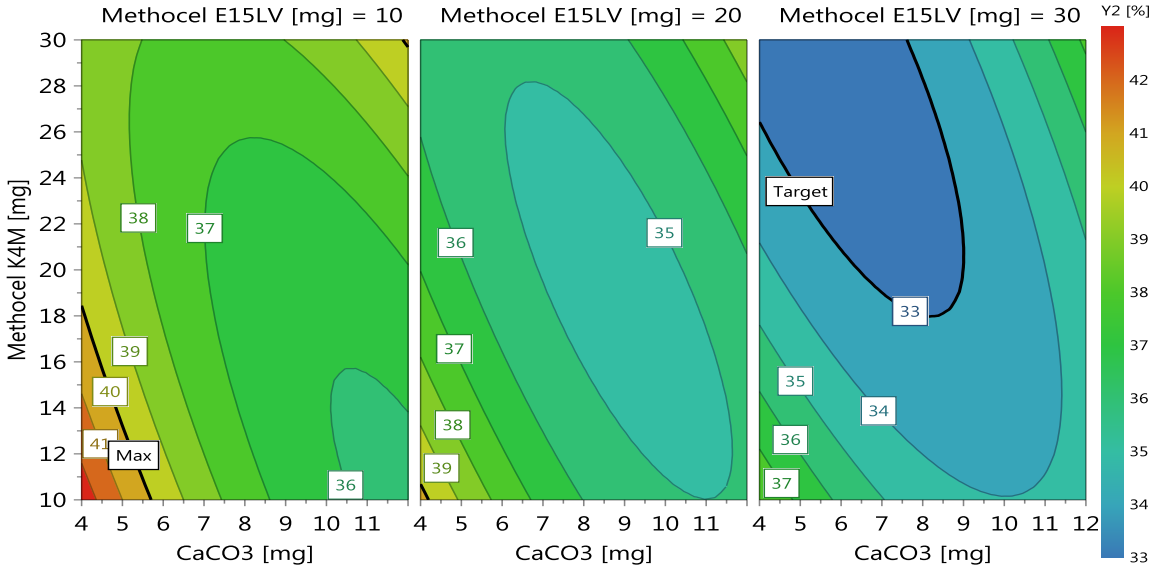
Bảng 3.13. Hệ số hồi quy thể hiện ảnh hưởng của các biến đầu vào tới % lornoxicam giải phóng tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 10 giờ

	$HSHQ_Y_2$	$HSHQ_Y_4$	$HSHQ_Y_8$	$HSHQ_Y_{10}$
Hằng số	10,12*	4,07*	5,20*	6,14*
$CaCO_3$	-0,16	-0,08	-0,02	-0,06
Methocel K4M	-0,07	0,05	-0,07	-0,13
Methocel E15LV	-0,55	0,01	0,03	0,01
$CaCO_3$*$CaCO_3$	0,50	0,73	1,04*	1,32*
Methocel K4M*Methocel K4M	0,30	0,41	0,29	0,08
Methocel E15LV* Methocel E15LV	0,00	0,18	-0,22	-0,89*
$CaCO_3$*Methocel K4M	0,59	-0,23	-0,61*	-0,59*
$CaCO_3$*Methocel E15LV	0,24	-0,16	-0,57*	-0,56*
Methocel K4M*Methocel E15LV	-0,11	-0,97*	-0,74*	-0,63*

*$p < 0,05$

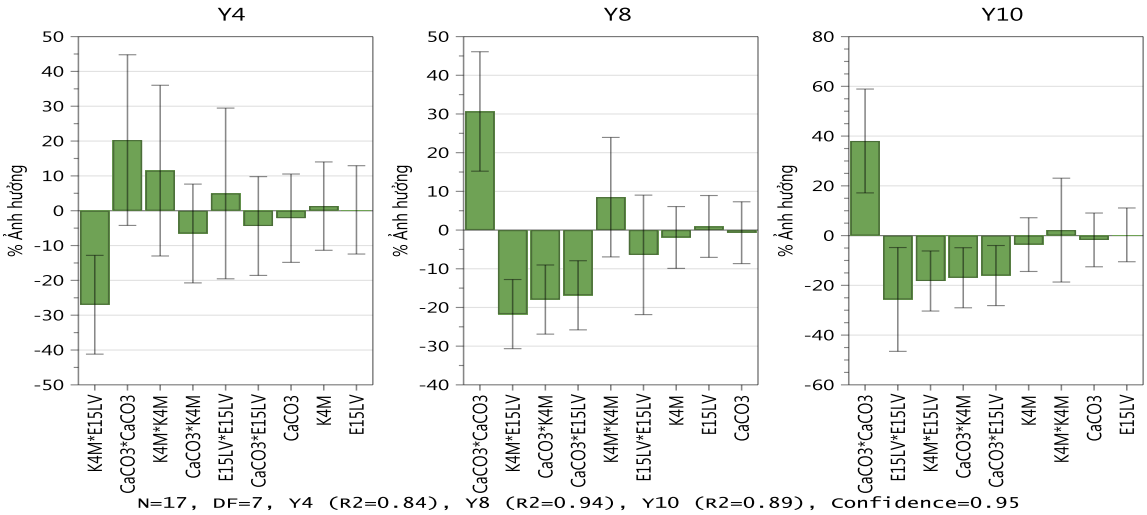
Đánh giá ảnh hưởng của các biến đầu vào

Trường hợp hệ số hồi quy dương cho thấy biến đầu vào ảnh hưởng đồng biến tới biến đầu ra và ngược lại hệ số hồi quy âm cho thấy biến đầu vào ảnh hưởng nghịch biến tới biến đầu ra [102]. Ảnh hưởng thống kê của biến đầu vào tới biến đầu ra được xét ở mức *p < 0,05. Kết quả trong bảng 3.13 cho thấy, các biến đầu vào ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê tới % giải phóng LNX sau 2 giờ. Xu hướng ảnh hưởng của các biến đầu vào được xem xét bằng phân tích đường đồng mức (Hình 3.12) ở 3 mức Methocel E15LV = 10, 20 và 30 mg.



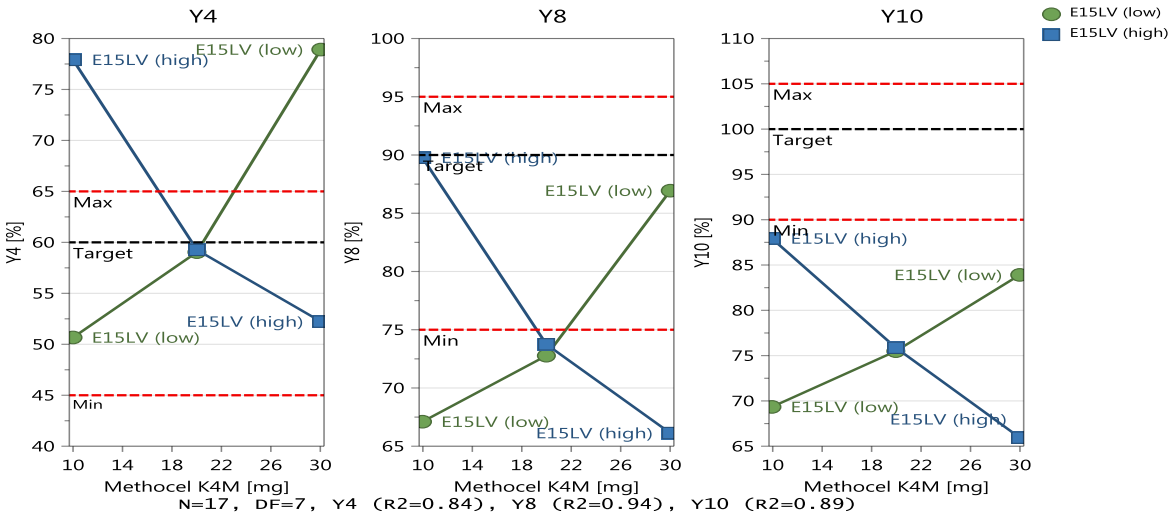
Hình 3.12. Đường đồng mức biểu diễn quan hệ giữa 3 biến đầu vào và % lornoxicam giải phóng sau 2 giờ

Kết quả cho thấy, LNX nhìn chung giải phóng lớn hơn 33% (~ 4 mg) sau 2 giờ. Điều này phản ánh lớp bao giải phóng nhanh đã tan hoàn toàn để gây hiệu quả giảm đau nhanh trong 2 giờ đầu. Các công thức có lượng tá dược đầu vào ở mức thấp đều cho % LNX giải phóng khoảng 33 - 42% cho thấy 1 phần LNX trong phần viên nhân GPKD đã hòa tan trong 2 giờ đầu.



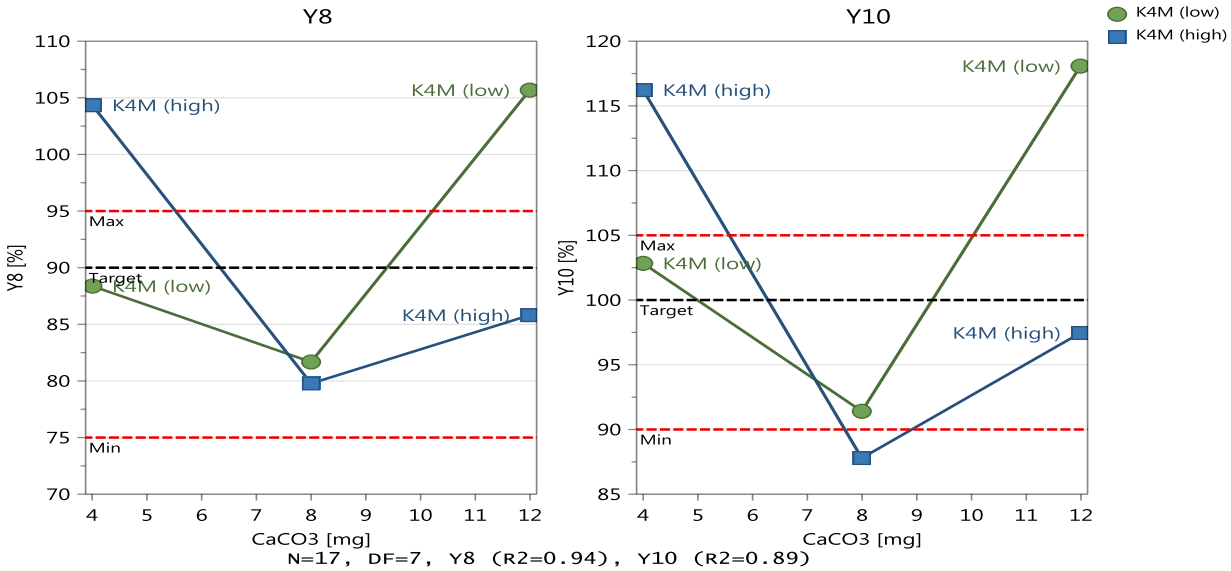
Hình 3.13. Đồ thị biểu diễn quan hệ giữa hệ số hồi quy và % lornoxicam giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ

Ảnh hưởng của biến đầu vào tới % LNX giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ được thể hiện trong bảng 3.13 và hình 3.13. Xét về xu hướng, khi tăng khối lượng Methocel K4M và calci carbonat thì phần trăm LNX hòa tan giảm, do 2 tá dược Methocel K4M có độ nhớt cao và $CaCO_3$ không tan trong nước nên hạn chế thấm ướt và khuếch tán LNX ra môi trường. Ngược lại, khi khối lượng Methocel E15LV tăng, phần trăm giải phóng dược chất tăng, do Methocel E15 LV có độ nhớt thấp tạo nhiều kênh khuếch tán kéo nước vào lòng viên. Tuy nhiên, nhìn chung các biến đơn ($CaCO_3$, Methocel K4M và Methocel E15LV) đều ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tới % dược chất giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ và 10 giờ trong vùng khảo sát. Phân tích ANOVA cho thấy % LNX giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ chủ yếu chịu ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) bởi hiệp đồng 2 biến đầu vào. Khi tăng lượng hỗn hợp Methocel K4M*Methocel E15LV làm giảm đáng kể % LNX giải phóng sau cả 3 thời điểm. Ảnh hưởng thống kê của các cặp hỗn hợp khác tới % LNX giải phóng tùy vào từng thời điểm cụ thể. % LNX giải phóng ở thời điểm 4 giờ chỉ phụ thuộc đáng kể vào cặp Methocel K4M*Methocel E15LV, trong khi đó thời điểm 10 giờ phụ thuộc đáng kể vào 5 cặp biến đầu vào (Hình 3.13).



Hình 3.14. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng tương tác của Methocel K4M và Methocel E15LV tới % lornoxicam giải phóng sau 4 giờ, 8 giờ, 10 giờ

Hai biến Methocel K4M và Methocel E15LV được xem là tương tác khi đường biểu diễn % LNX giải phóng với Methocel E15LV mức thấp cắt đường biểu diễn % LNX giải phóng với Methocel E15LV mức cao trên đồ thị hình 3.14. Ảnh hưởng của tương tác Methocel K4M và Methocel E15LV tới % LNX giải phóng sau 4 giờ xảy ra trong khoảng dự kiến, trong khi đó tương tác của cặp tá dược này tới % LNX giải phóng sau 8 giờ, 10 giờ xảy ra ngoài khoảng dự kiến.



Hình 3.15. Đồ thị biểu diễn ảnh hưởng tương tác của calci carbonat và Methocel 4KM tới % lornoxicam giải phóng sau 8 giờ, 10 giờ

Khác với cặp X_2*X_3 (Methocel K4M*Methocel E15LV), ảnh hưởng hiệp đồng của cặp tá dược X_2*X_1 ($CaCO_3$*Methocel K4M) tới % giải phóng sau 8 giờ, 10 giờ xảy ra trong khoảng % LNX dự kiến giải phóng (Hình 3.15).

Tối ưu hóa công thức

Bằng thiết kế thí nghiệm dựa trên phương trình bậc 2, đã xem xét ảnh hưởng của các biến đầu vào tới biến đầu ra. Kết quả cho thấy % giải phóng LNX các thời điểm sau (4 giờ, 8 giờ, 10 giờ) phụ thuộc đáng kể vào tác động hiệp đồng của các tá dược. 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 ($CaCO_3$): 10,88 mg; X_2 (Methocel K4M): 13,26 mg; và X_3 (Methocel E15LV): 14,90 mg có khả năng thất bại nhỏ nhất. Tiến hành bào chế theo công thức tối ưu, thử hòa tan được kết quả trong bảng 3.15 và hình 3.16. Tỷ lệ % 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.

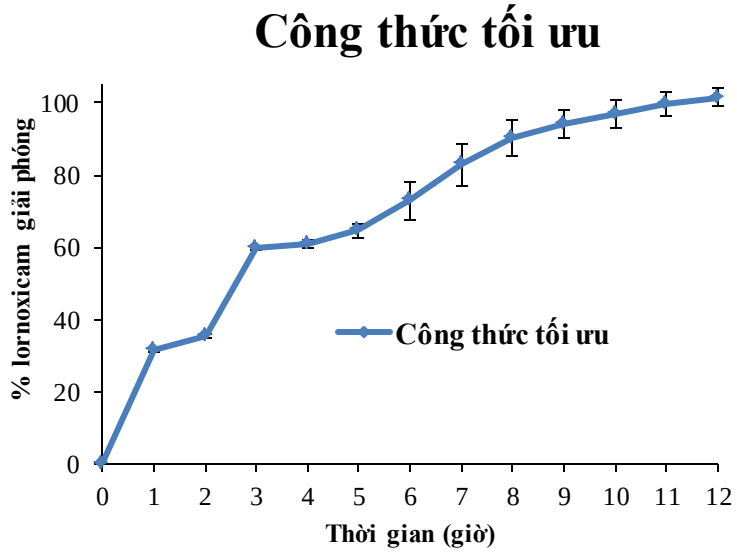
Bảng 3.14. Công thức tối ưu thiết kế bằng phần mềm MODDE 12.0 và % lornoxicam giải phóng

Thiết kế công thức			
Viên nhân GPKD (mg)		***Lớp bao GPN (mg)***	
Lornoxicam	8,00	Lornoxicam (0,50 - 1,50 µm)	4,00
Methocel K4M	13,26	Natri croscarmellose	12,00
Methocel E15LV	14,90	Calci carbonat	10,88
PVP K30	6,00	Natri laurylsulfat	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 (n = 6)**
Sau 2 giờ	25 - 40	35,38	35,32 ± 0,51
Sau 4 giờ	45 - 65	61,67	60,98 ± 1,16
Sau 8 giờ	75 - 95	89,38	90,47 ± 4,99
Sau 10 giờ	≥ 90	100,00	97,07 ± 3,76
f_2			**84**

Bảng 3.15. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên bào chế theo công thức tối ưu (n = 5)

Thời gian	% LNX giải phóng	
	Trung bình	SD
0	0	0
1	31,63	0,62
2	35,32	0,51
3	59,60	0,61
4	60,98	1,16
5	64,53	1,71
6	72,84	5,36
7	83,00	5,84
8	90,47	4,99
9	94,20	4,08
10	97,07	3,76
11	99,66	3,33
12	101,47	2,51



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

Kết quả đánh giá khả năng giải phóng dược chất từ viên tối ưu cho thấy % lornoxicam giải phóng từ viên tối ưu gần giống với giá trị dự đoán từ phần mềm. Viên giải phóng nhanh hoạt chất trong một giờ đầu (31,63%) và giải phóng kéo dài tới 12 giờ.

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NÉN LORNOXICAM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG QUY MÔ 2000 VIÊN

Do các thiết bị ở phòng thí nghiệm có công suất hạn chế, tổng khối lượng dược chất - tá dược cho một viên LNX rất lớn (0,8 g), nên trong nghiên cứu này chỉ mới có thể xây dựng quy trình bào chế viên nén LNX ở 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, quá trình tạo hạt sử dụng các thiết bị máy trộn lập phương, máy trộn chữ Z Erweka, máy xát hạt Erweka gắn với đầu máy KALWEKA VDM - 4SP. Quá trình dập viên nhân GPKD sử dụng máy dập viên quay tròn RIMEK mini press II, dập lớp bao GPN sử dụng máy bao dập ZPW26 Core - Covered Tablet Press SECDZ106 - 46.

3.2.1. Mô tả quy trình bào chế viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng bằng phương pháp bao dập

3.2.1.1. Công thức

Bảng 3.16. Công thức cho lô 2.000 viên

Thành phần	Tính cho 1 viên (mg)	Tính cho 2.000 viên (g)
Viên nhân GPKD		
Lornoxicam	8,00	16,0
Methocel K4M	13,26	26,52
Methocel E15LV	14,90	29,80
PVP K30	6,00	12,00
Magnesi stearat	1,00	2,00
Aerosil	1,00	2,00
Ethanol 70%	0,13 ml	130,00 ml
Avicel PH 101 vừa đủ	200,00 mg	400,00 g
Lớp bao GPN		
Lornoxicam (0,50 - 1,50 µm)	4,00	8,00
Natri croscarmellose	12,00	24,00
Calci carbonat	10,88	21,76

Natri laurylsulfat	6,00	12,00
PVP K30	25,00	50,00
Magnesi stearat	3,00	6,00
Aerosil	3,00	6,00
Ethanol 70%	0,5 ml	500,00 ml
Avicel PH 101 vừa đủ	600,00 mg	1200,00 g

3.2.1.2. Tóm tắt quy trình bào chế

Quy trình bào chế gồm các giai đoạn chính:

a. Bào chế viên nhân LNX

- Chuẩn bị nguyên liệu: LNX, Methocel K4M, Methocel E15LV

- Trộn bột khô: Trộn LNX với Avicel PH 101, Methocel K4M và Methocel E15LV. Thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA, tốc độ trộn giữ cố định 52 vòng/phút, thời gian trộn 15 phút. Do dung tích thiết bị trộn nhỏ nên quá trình trộn chia làm 2 mẻ.

- Nhào ẩm với dung dịch PVP K30 5% trong ethanol 70%. Thực hiện trên thiết bị trộn chữ Z Erweka với đầu máy KALWEKA, cố định tốc độ trộn 100 vòng/phút, thời gian trộn 15 phút, ủ ẩm khoảng 30 phút.

- Xát hạt qua rây 1,0 mm, thiết bị xát hạt Erweka đầu máy KALWEKA, cố định tốc độ xát hạt 100 vòng/ phút.

- Sấy cốm ở 55^{o}C đến độ ẩm 3 - 5 %. Thực hiện trên thiết bị sấy tĩnh BINDER của Đức. Sửa hạt qua rây có kích thước mắt rây 1,0 mm.

- Trộn với tá dược trơn: trộn cốm với magnesi stearat, Aerosil. Thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA. Tốc độ trộn 50 vòng/phút, thời gian 10 phút.

- Dập viên: khối lượng viên 200,0 mg, độ cứng 7 - 9 kP. Thực hiện trên thiết bị dập viên quay tròn 8 chày RIMEK mini Press II, bộ chày cối tròn, hai mặt lõm, có đường kính 8 mm.

b. Bào chế viên LNX 12 mg kiểm soát giải phóng: nhân giải phóng kéo dài bao dập lớp bao GPN

- Chuẩn bị nguyên liệu: Nghiền calci carbonat, natri laurylsulfat, natri croscarmellose tất cả đều phải đi qua rây có kích thước mắt rây 250 µm.

- Trộn bột khô: Trộn LNX (0,50 - 1,50 µm) với calci carbonat, Avicel PH 101. Thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA, cố định tốc độ trộn 52 vòng/ phút, thời gian trộn 15 phút.

- Nhào ẩm với dung dịch PVP K30 5% trong ethanol 70%. Thực hiện trên thiết bị trộn chữ Z Erweka với đầu máy KALWEKA, cố định tốc độ trộn 100 vòng/phút và thời gian trộn 15 phút, ủ ẩm khoảng 30 phút.

- Xát hạt qua rây 1,0 mm, thiết bị xát hạt Erweka đầu máy KALWEKA, cố định tốc độ xát hạt 100 vòng/ phút.

- Sấy cốm ở 55^{o}C đến độ ẩm 3 - 5 %. Thực hiện trên thiết bị sấy tĩnh BINDER của Đức. Sửa hạt qua rây có kích thước mắt rây 1,0 mm.

- Trộn tá dược trơn: Trộn hỗn hợp trên với magnesi stearat, natri laurylsulfat, natri croscarmellose và Aerosil. Thực hiện trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA. Tốc độ trộn 40 vòng/phút, thời gian 15 phút.

- Dập viên với độ cứng 9 - 12 kP, khối lượng viên 800,0 mg. Thực hiện trên thiết bị bao dập 26 chày (ZPW26 Core- Covered Tablet Press), bộ chày cối tròn có đường kính 13 mm, chày lõm. Cho khối hạt lớp bao lên trên hai phễu tương ứng với lớp trên và lớp dưới. Điều chỉnh khối lượng hạt bao chảy từ phễu xuống cối và độ cứng, ấn nút dập sơ bộ, đồng thời viên nhân được tự động thả vào giữa cối, ấn nút dập lần 2 thu được viên bao dập.

3.2.2. Thẩm định quy trình sản xuất viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng

3.2.2.1. Đánh giá nguy cơ gây mất ổn định trong quy trình bào chế

Xem xét từng giai đoạn của quy trình bào chế để đánh giá các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng và có thể làm cho quy trình bào chế không ổn định. Từ đó đề xuất biện pháp xử lý để hạn chế các nguy cơ này.

Bảng 3.17. Đánh giá nguy cơ ảnh hưởng đến độ ổn định của quy trình bào chế

Giai đoạn	Nguy cơ dự kiến	Tần suất	Ảnh hưởng	Khả năng phát hiện	Biện pháp xử lý
Giai đoạn bào chế viên nhân GPKD					
Trộn bột kép	Hàm lượng không đồng đều.	Thấp	Lớn	Khó	Kiểm soát thời gian trộn, tốc độ trộn, lượng bột đem trộn.

Giai đoạn	Nguy cơ dự kiến	Tần suất	Ảnh hưởng	Khả năng phát hiện	Biện pháp xử lý
Nhào ẩm, Xát hạt	Hàm lượng không đồng đều. Thể chất hạt không đồng nhất.	Thấp Thấp	Lớn Trung bình	Khó Dễ	Kiểm soát thời gian trộn, tốc độ trộn. Kiểm soát lượng tá dược dính, tốc độ cho tá dược dính
Sấy hạt	Độ ẩm không đạt. Độ ổn định của dược chất giảm.	Thấp Thấp	Trung bình Lớn	Dễ Khó	Kiểm soát thời gian sấy, nhiệt độ sấy, khối lượng hạt đem sấy.
Sửa hạt	Phân bố kích thước hạt thay đổi. Tỷ trọng biểu kiến thay đổi.	Trung bình Trung bình	Trung bình Trung bình	Dễ Dễ	Kiểm soát cỡ rây, tốc độ xát hạt, lượng hạt đem xát.
Trộn tá dược trơn	Hàm lượng không đồng đều. Độ trơn chảy thay đổi.	Thấp Thấp	Lớn Trung bình	Khó Khó	Kiểm soát thời gian trộn, tốc độ trộn, khối lượng cốm đem trộn.
Dập viên	Khối lượng viên không đồng đều. Độ cứng không đạt. Độ mài mòn không đạt. Độ hòa tan không đạt.	Trung bình Thấp Thấp Thấp	Lớn Trung bình Trung bình Lớn	Dễ Dễ Dễ Khó	Kiểm soát tốc độ dập, khối lượng viên, lực dập.
Giai đoạn bao dập					
Trộn bột kép	Khối lượng viên không đồng đều. Độ dày viên bao không đồng đều.	Trung bình Trung bình	Trung bình Trung bình	Khó Khó	Kiểm soát thời gian trộn, tốc độ trộn.
Nhào	Hàm lượng không	Thấp	Lớn	Khó	Kiểm soát thời

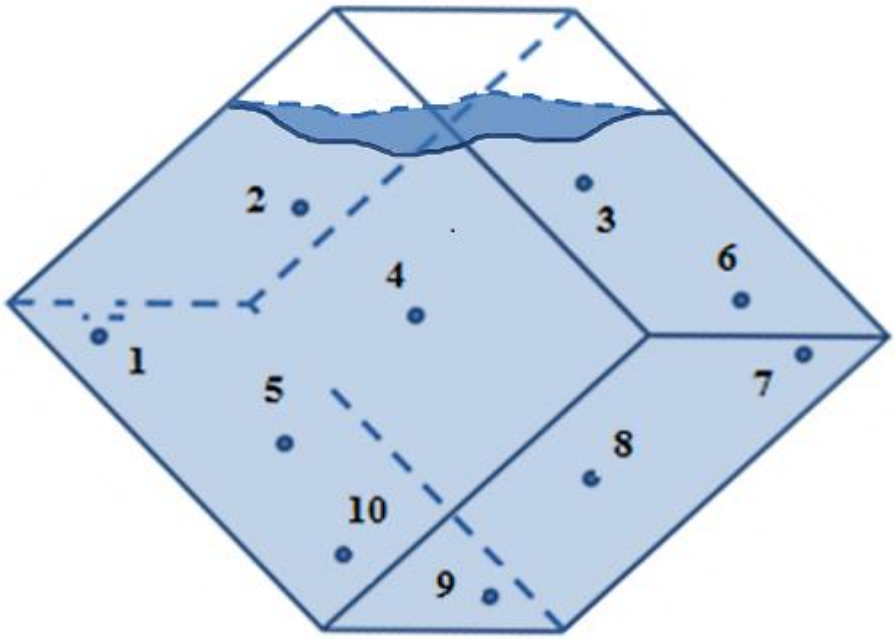
Giai đoạn	Nguy cơ dự kiến	Tần suất	Ảnh hưởng	Khả năng phát hiện	Biện pháp xử lý
ẩm, Xát hạt	đồng đều. Thể chất hạt không đồng nhất.	 Thấp	 Trung bình	 Dễ	gian trộn, tốc độ trộn. Kiểm soát lượng tá dược dính, tốc độ cho tá dược dính
Sấy hạt	Độ ẩm không đạt. Độ ổn định của dược chất giảm.	Thấp Thấp	Trung bình Lớn	Dễ Khó	Kiểm soát thời gian sấy, nhiệt độ sấy, khối lượng hạt đem sấy.
Sửa hạt	Phân bố kích thước hạt thay đổi. Tỷ trọng biểu kiến thay đổi.	Trung bình Trung bình	Trung bình Trung bình	Dễ Dễ	Kiểm soát cỡ rây, tốc độ xát hạt, lượng hạt đem xát.
Trộn tá dược trơn	Độ trơn chảy khối bột không đều. Khối lượng viên không đồng đều.	Trung bình Thấp	Nhiều Trung bình	Khó Khó	Kiểm soát thời gian gian trộn, tốc độ trộn, khối lượng cốm.
Bao dập	Khối lượng viên không đồng đều. Độ dày lớp bao không đều.	Trung bình Thấp	Nhiều Nhiều	Dễ Dễ	Kiểm soát tốc độ dập, khối lượng viên, lực dập. Định vị viển nhân đúng vị trí

3.2.2.2. Lựa chọn các thông số thẩm định

Qua đánh giá nguy cơ như trên, tiến hành thẩm định trên 3 lô nghiên cứu với các thông số cần thẩm định như sau:

Bảng 3.18. Các thông số trọng yếu cần thẩm định

Giai đoạn	Lượng mẫu	Thông số thẩm định	Yêu cầu
1. Bào chế viên nhân GPKD			
Trộn bột kép	5 g/mẫu * 10 mẫu (sơ đồ)	Độ phân tán HL	CV < 3%
Sửa hạt, sấy hạt và trộn tá dược trơn	5 g/mẫu * 6 mẫu 2g/mẫu* 3 mẫu (ngẫu nhiên) 100g/mẫu* 3 mẫu (ngẫu nhiên) 50g/mẫu * 3 mẫu (ngẫu nhiên)	Độ phân tán HL Hàm ẩm Độ trơn chảy Tỷ trọng biểu kiến	CV < 3% 3 - 5% Đồng đều giá trị của 3 lô Các giá trị đồng đều giữa 3 lô
Dập viên	20 viên * 3 lần/lô 10 viên * 3 lần/lô 10 viên * 1 lần/lô 6 viên * 1 lần/lô	Độ đồng đều khối lượng Độ cứng Độ mài mòn Độ hòa tan	Khối lượng trung bình viên ± 7,5% 7- 9 kP < 1% 2 giờ: 20% - 25% 4 giờ: 35% - 45% 8 giờ: 75% - 85%
2. Viên LNX 12 mg KSGP: nhân GPKD bao dập lớp bao GPN			
Trộn bột khô	5 g/mẫu * 10 mẫu (sơ đồ)	Độ phân tán HL	CV < 3%
Trộn tá dược trơn	100g/mẫu* 3 mẫu (ngẫu nhiên) 50g/mẫu* 3 mẫu (ngẫu nhiên) 2g/mẫu* 3 mẫu (ngẫu nhiên)	Độ trơn chảy Tỷ trọng biểu kiến Hàm ẩm.	Các giá trị đồng đều giữa 3 lô. Các giá trị đồng đều giữa 3 lô. 3-5 %.
Dập viên	20 viên * 3 lần/lô 10 viên * 3 lần/lô 10 viên * 1 lần/lô 6 viên * 1 lần/lô	Độ đồng đều khối lượng Độ cứng Độ mài mòn Độ hòa tan	Khối lượng trung bình viên ± 5%. 9 - 12 kP. < 1% 2 giờ: 25 - 40 % 4 giờ: 45 - 65 % 8 giờ ≥ 70 - 95%. 10 giờ ≥ 90%.



Hình 3.17. Sơ đồ lấy mẫu độ phân tán hàm lượng giai đoạn trộn bột kép

3.2.2.3. Khảo sát các thông số của quá trình bào chế viên nhân ở quy mô 2000 viên

a. Quá trình tạo hạt

- Quá trình trộn bột kép:

Thực hiện bằng thiết bị máy trộn lập phương với đầu máy KALWEKA, tốc độ 52 vòng/phút. Khảo sát thời gian trộn bột kép sau 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút. Kết quả xác định độ phân tán hàm lượng tại các thời điểm trộn trình bày ở bảng 3.19.

Bảng 3.19. Độ phân tán hàm lượng lornoxicam khi trộn bột kép

Thời gian trộn (phút)	Hàm lượng LNX (TB ± SD, n = 10)	CV (%)
5	3,98 ± 0,17	4,20
10	4,05 ± 0,12	3,03
15	4,03 ± 0,04	1,02
20	4,11 ± 0,06	1,46

Kết quả ở bảng cho thấy: Tại thời điểm 15 phút và 20 phút, khối lượng bột đều đạt yêu cầu về độ phân tán hàm lượng (CV ≤ 2%). Trong đó tại thời điểm 15

phút có giái trị CV nhỏ nhất. Do vậy, lựa chọn thời gian trộn 15 phút với tốc độ trộn 52 vòng/ phút trên đầu máy KALWEKA để đảm bảo bột được trộn đều và tiết kiệm thời gian trộn.

- *Quá trình nhào ẩm*

Sử dụng máy trộn chữ Z Erweka với đầu máy KALWEKA, tốc độ trộn 100 vòng/ phút. Thời gian trộn tá dược dính 15 phút, khối ẩm được lấy ra và tiến hành ủ ẩm 30 phút.

- *Quá trình xát hạt*

Khối ẩm sau khi ủ được đưa vào máy xát hạt Erweka, rây 1,0 mm và sử dụng đầu máy KALWEKA, tốc độ xát hạt 100 vòng/ phút.

- *Quá trình sấy, sửa hạt và trộn tá dược trơn*

Sử dụng hệ thống sấy tĩnh để tiến hành làm khô hạt ở nhiệt độ 50^{o}C - 60^{o}C. Sấy đến độ ẩm khoảng 3 - 5% và đem sửa hạt qua rây 1,0 mm. Trộn hạt khô với tá dược trơn bằng thiết bị trộn lập phương với tốc độ 50 vòng/ phút. Khảo sát thời gian trộn 5 phút, 10 phút, 15 phút. Kết quả đánh giá đặc tính của hạt được trình bày ở bảng 3.20 và 3.21.

Bảng 3.20. Phân bố kích thước của hạt viên nhân giải phóng kéo dài quy mô 2000 viên

KTTP (µm)	**≥ 800**	**800 - 600**	**600- 350**	**350-250**	**<250**
Tỷ lệ (%)	1,55	72,91	21,8	3,74	0

Kết quả bảng cho thấy: kích thước hạt ở quy mô 2000 viên chủ yếu nằm trong khoảng 350 - 800 µm.

Bảng 3.21. Một số đặc tính của hạt với tốc độ trộn tá dược trơn 50 vòng/phút

Chỉ tiêu	**5 phút**	**10 phút**	**15 phút**
KLRBK (g/cm3), (TB ± SD, n = 3)	0,39 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,36 ± 0,04
Tốc độ chảy (g/s), (TB ± SD, n = 3)	15,87 ± 0,53	16,60 ± 0,29	15,83 ± 0,45
Hàm ẩm (%), (TB ± SD, n = 3)	3,37 ± 0,29	3,56 ± 0,19	3,67 ± 0,09
Hàm lượng LNX (%), (TB ± SD, n=10)	4,05 ± 0,10	4,04 ± 0,06	4,14 ± 0,07

Kết quả cho thấy: Tất cả các mẫu hạt tương đối đồng đều và có khả năng trơn chảy tốt. Hàm ẩm và độ đồng đều hàm lượng đều đạt yêu cầu. Mẫu hạt có tốc độ trộn 50 vòng/ phút, thời gian trộn 10 phút có tốc độ trơn chảy cao nhất. Lựa chọn thông số tốc độ trộn tá dược trơn 50 vòng/ phút, thời gian trộn 10 phút.

b. Quá trình dập viên

Tiến hành dập viên bằng máy dập viên quay tròn 8 chày, với bộ chày cối tròn có đường kính 8 mm, chày lõm. Khảo sát tốc độ dập viên 5 vòng/ phút và 10 vòng/ phút. Theo dõi quá trình dập viên và đánh giá độ cứng của viên, độ đồng đều khối lượng tại 3 thời điểm khác nhau, kết quả được trình bày bảng 3.22 và bảng 3.23.

Bảng 3.22. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 5 vòng/ phút

Thời điểm lấy mẫu	KLTB viên (mg) (n = 20)		Độ cứng (kP) (n = 20)	Độ mài mòn (%) (n = 3)
	TB ± SD	RSD (%)	TB ± SD	TB ± SD
Đầu	202,1 ± 2,68	1,33	7,9 ± 0,65	0,24 ± 0,07
Giữa	201,5 ± 1,95	0,97	7,7 ± 0,39	0,24 ± 0,03
Cuối	202,9 ± 2,18	1,07	8,0 ± 0,47	0,28 ± 0,03

Bảng 3.23. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 10 vòng/ phút

Thời điểm lấy mẫu	KLTB viên (mg) (n = 20)		Độ cứng (kP) (n = 20)	Độ mài mòn (%) (n = 3)
	TB ± SD	RSD (%)	TB ± SD	TB ± SD
Đầu	202,1 ± 2,46	1,22	8,09 ± 0,34	0,36 ± 0,06
Giữa	202,7 ± 2,31	1,14	7,69 0,58	0,31 ± 0,03
Cuối	203,3 ± 1,82	0,90	7,73 ± 0,48	0,29 ± 0,03

Kết quả ở bảng cho thấy: Ở tất cả các mẫu viên có sự đồng đều về khối lượng ở các thời điểm lấy mẫu với RSD ≤ 2,0%. Điều này chứng tỏ hạt trơn chảy tốt trong suốt quá trình dập viên. Độ cứng của viên trong khoảng 7-9 kP. Độ mài mòn viên ≤ 1%. Lựa chọn tốc độ dập viên 10 vòng/ phút vẫn đảm bảo viên có chất lượng đồng đều và tiết kiệm thời gian.

3.2.2.4. Đánh giá quy trình bào chế viên nhân trên 3 lô ở quy mô 2000 viên

Bào chế 3 lô viên nhân theo quy trình đã lựa chọn. Đánh giá các đặc tính của hạt và viên. Kết quả được trình bày ở bảng 3.24 và 3.25.

Bảng 3.24. Đặc tính của hạt viên nhân ở quy mô 2000 viên

Chỉ tiêu	Lô 1	Lô 2	Lô 3
KLRBK (g/cm^3), (TB ± SD, n = 3)	0,38 ± 0,04	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,04
Độ chảy của hạt (g/s), (TB ± SD, n = 3)	15,77 ± 0,41	15,97 ± 0,33	15,40 ± 0,37
Hàm ẩm (%), (TB ± SD, n = 3)	3,43 ± 0,35	3,61 ± 0,35	3,82 ± 0,23
Hàm lượng (%), (TB ± SD, n = 10)	4,06 ± 0,06	4,10 ± 0,07	4,05 ± 0,08

Bảng 3.25. Đặc tính của viên ở quy mô 2000 viên

Chỉ tiêu	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Độ cứng (kp), (TB ± SD, n = 20)	7,9 ± 0,57	7,7 ± 0,35	7,9 ± 0,43
Độ mài mòn (%), (TB ± SD, n = 3)	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,03	0,29 ± 0,03
KLTB viên (mg), (TB ± SD, n = 20)	202,9 ± 2,29	202,5 ± 1,52	202,8 ± 2,38
Hàm lượng (%), (TB ± SD, n = 10)	102,89 ± 1,46	102,04 ± 1,25	101,54 ± 1,83

Kết quả bảng cho thấy: Hạt có hàm lượng đạt yêu cầu và có độ trơn chảy tốt. Viên thu được ở cả 3 lô đều có độ cứng 7 - 9 kP, độ mài mòn ≤ 1,0% và độ đồng đều khối lượng đạt yêu cầu DĐVN IV.

Tiến hành thử hòa tan các viên ở 3 lô quy mô 2000 viên theo phương pháp được ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được trình bày ở bảng 3.26.

Bảng 3.26. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên nhân ở quy mô 2000 viên (TB ± SD; n = 6)

Thời gian (giờ)	Lô 1	Lô 2	Lô 3
1	11,59 ± 0,95	11,60 ± 1,12	11,90 ± 1,34
2	21,49 ± 1,33	22,56 ± 1,68	22,17 ± 0,37
3	31,94 ± 1,56	31,16 ± 1,41	31,78 ± 1,76
4	42,19 ± 2,98	41,73 ± 1,64	41,86 ± 1,62
5	51,98 ± 1,19	51,74 ± 2,11	51,23 ± 2,42
6	60,40 ± 1,06	61,84 ± 1,29	61,34 ± 1,45
7	70,52 ± 1,08	71,18 ± 0,73	69,27 ± 1,14
8	79,47 ± 0,73	80,33 ± 1,50	81,87 ± 2,88

Kết quả cho thấy, tốc độ giải phóng LNX từ viên đều đạt yêu cầu. Như vậy, với các thông số đã lựa chọn, viên đạt yêu cầu đã đề ra.

Bảng 3.27. Đề xuất tiêu chuẩn viên nhân

Chỉ tiêu	Kết quả
Hình thức, cảm quan	Viên tròn, đều, bề mặt nhẵn bóng, màu vàng.
Độ đồng đều khối lượng	200 ± 7,5%
Độ cứng (kP)	7 - 9
Hàm lượng LNX trong viên (%)	90% - 110%
Độ hòa tan (%): 2 giờ 4 giờ 8 giờ	20% - 25% 35% - 45% 75% - 85%

3.2.2.5. Khảo sát các thông số của quy trình bào chế lớp bao quy mô 2000 viên

a. Quá trình tạo hạt

- LNX được nghiền trên máy nghiền siêu mịn Jet mill (Hosokawa, ALPINE PX5-001, Đức) để có kích thước 0,85 µm, span khoảng 1,985.

- Trộn LNX đã nghiền với Avicel PH 101, natri croscarmellose, calci carbonat trên thiết bị trộn lập phương với đầu máy KALWEKA, tốc độ 40 vòng/phút, thời gian 15 phút.

- Nhào ẩm trên máy trộn chữ Z Erweka với đầu máy KALWEKA, tốc độ trộn 100 vòng/ phút. Thời gian trộn tá dược dính 15 phút, khối ẩm được lấy ra và tiến hành ủ ẩm 30 phút.

- Khối ẩm sau khi ủ được đưa vào máy xát hạt Erweka, rây 1,0 mm và sử dụng đầu máy KALWEKA, tốc độ xát hạt 100 vòng/ phút.

- Quá trình sấy, sửa hạt và trộn tá dược trơn: Sử dụng hệ thống sấy tĩnh để tiến hành làm khô hạt ở nhiệt độ 50^{o}C - 60^{o}C. Sấy đến độ ẩm khoảng 3 - 5% và đem sửa hạt qua rây 1,0 mm. Trộn hạt khô với Aerosil, magnesi stearat, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose (đã rây qua rây 0,180 mm) bằng thiết bị trộn lập phương với tốc độ 40 vòng/ phút. Khảo sát thời gian trộn 10 phút, 15 phút, 20 phút.

Đánh giá phân bố kích thước hạt lớp bao GPN

Bảng 3.28. Phân bố kích thước hạt của lớp bao giải phóng nhanh ở quy mô 2000 viên

KTTP (µm)	≥ 800	800 - 600	600 - 350	350 - 250	< 250
Tỷ lệ (%)	0	8,51	26,24	65,25	0

Kết quả cho thấy kích thước hạt chủ yếu nằm trong khoảng 250 - 600 µm.

Bảng 3.29. Một số đặc tính của hạt lớp bao giải phóng nhanh với tốc độ trộn 40 vòng/phút (n= 3)

Chỉ tiêu	10 phút	15 phút	20 phút
KLRBK (g/cm3), (TB ± SD)	0,44 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,44 ± 0,04
Tốc độ chảy (g/s), (TB ± SD)	14,17 ± 0,25	14,63± 0,62	13,43 ± 0,50
Hàm ẩm (%), (TB ± SD)	3,69 ± 0,30	3,76 ± 0,19	3,52 ± 0,17
Hàm lượng (%), (TB ± SD)	0,67 ± 0,01	0,68 ± 0,01	0,68 ± 0,02

Kết quả thu được ở bảng cho thấy: Trong các mẫu đánh giá đặc tính, mẫu hạt bao được trộn với tốc độ 40 vòng/ phút, trong 15 phút có tốc độ chảy cao nhất. Do vậy, chọn tốc độ trộn 40 vòng/ phút với thời gian trộn 15 phút.

b. Quá trình dập viên

Tiến hành dập viên bằng máy bao dập 26 chày (ZPW26 Core- Covered Tablet Press), bộ chày cối tròn có đường kính 13 mm, chày lõm.

Khảo sát tốc độ dập viên 1 vòng/ phút, 2 vòng/ phút. Theo dõi quá trình dập viên và đánh giá độ cứng của viên, độ đồng đều khối lượng tại 3 thời điểm khác nhau, kết quả được ghi ở bảng 3.30 và 3.31.

Bảng 3.30. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 1 vòng/ phút

Thời điểm lấy mẫu	KLTB viên (g) (n = 20)		Độ cứng (kP) (n = 20)
	TB ± SD	RSD (%)	TB ± SD
Đầu	803,8 ± 3,82	0,48	10,0 ± 0,57
Giữa	804,9 ± 2,37	0,29	10,8 ± 0,48
Cuối	803,3 ± 2,35	0,29	10,5 ± 0,55

Bảng 3.31. Đặc tính của viên tại các thời điểm với tốc độ dập 2 vòng/ phút

Thời điểm lấy mẫu	KLTB viên (g) (n = 20)		Độ cứng (kP) (n = 20)
	TB ± SD	RSD (%)	TB ± SD
Đầu	804,9 ± 2,44	0,30	9,9 ± 0,47
Giữa	806,1 ± 1,62	0,20	9,8 ± 0,64
Cuối	796,2 ± 9,17	1,15	9,6 ± 0,57

Khi dập viên với tốc độ 1 vòng/phút, viên có độ cứng cao hơn, khối lượng viên đồng đều hơn so với các mẫu viên dập vớp tốc độ 2 vòng/ phút. Điều này là sự khác biệt lớn so với bao dập bằng máy dập viên tâm sai ở quy mô phòng thí

nghiệm. Vì dập thủ công, không phải chú ý đến độ trơn chảy của hạt bao. Khi nâng quy mô 2000 viên, độ trơn chảy hạt bao ảnh hưởng trực tiếp đến sự đồng đều khối lượng viên cũng như độ cứng viên. Khi tăng tốc độ dập, nếu tốc độ chảy của hạt không tốt thì lượng hạt bao vào cối chưa đủ, do đó độ đồng đều khối lượng các viên giảm, nếu không điều chỉnh lực dập phù hợp thì độ cứng của viên cũng giảm. Vì vậy, tốc độ dập phù hợp ở quy mô 2000 viên là 1 vòng/ phút. Như vậy, qua kết quả khảo sát, các thông số quá trình được lựa chọn để bào chế viên nén LNX kiểm soát giải phóng ở quy mô 2000 viên (với các thiết bị đã lựa chọn) như sau: Tốc độ trộn bột khô là 40 vòng/phút trong 15 phút, tốc độ trộn tá dược trơn 40 vòng/ phút, thời gian trộn 15 phút. Tốc độ dập viên 1 vòng/ phút.

3.2.2.6. Đánh giá quy trình bào chế viên nén LNX ở quy mô 2000 viên

Bào chế 3 lô viên nén LNX kiểm soát giải phóng theo quy trình đã lựa chọn, đánh giá các đặc tính của hạt bao và viên. Kết quả được trình bày ở bảng 3.32 và 3.33.

Bảng 3.32. Đặc tính của hạt lớp bao ở quy mô 2000 viên

Chỉ tiêu	Lô 1	Lô 2	Lô 3
KLRBK (g/cm^3), (TB ± SD, n = 3)	0,45 ± 0,03	0,45 ± 0,02	0,43 ± 0,02
Tốc độ chảy của hạt (g/s), (TB ± SD, n = 3)	15,13 ± 0,17	15,70 ± 0,42	15,53 ± 0,26
Hàm ẩm (%), (TB ± SD, n = 3)	3,54 ± 0,17	3,61 ± 0,29	3,71 ± 0,17
Hàm lượng (%), (TB ± SD)	0,68 ± 0,02	0,67 ± 0,01	0,68 ± 0,02

Bảng 3.33. Đặc tính của viên nén ở quy mô 2000 viên

Chỉ tiêu	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Lực gây vỡ viên (kP), (TB ± SD, n = 20)	9,9 ± 0,68	10,6 ± 0,72	9,8 ± 0,88
KLTB viên (g), (TB ± SD, n = 20)	802,9 ± 1,43	805,7 ± 2,08	803,7 ± 1,89
Hàm lượng (%), (TB ± SD, n = 10)	103,42 ± 1,49	102,98 ± 1,60	102,80 ± 2,68

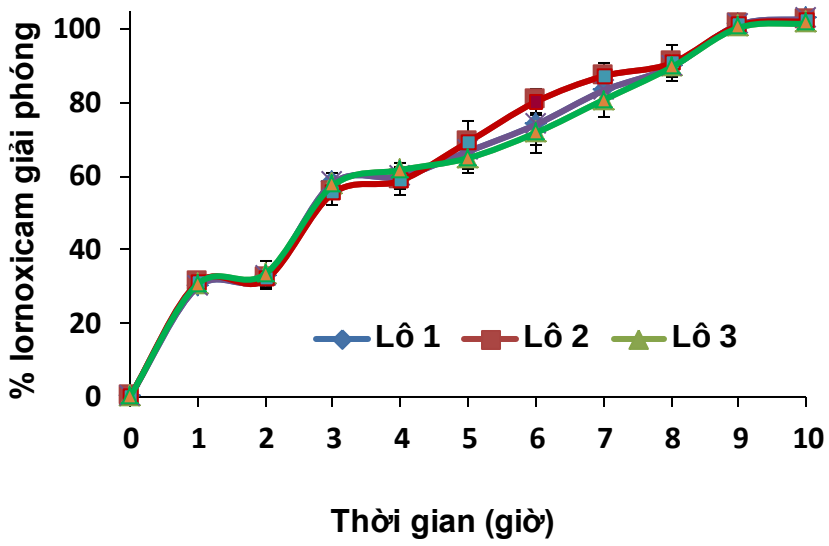
Kết quả bảng cho thấy: Bột có có độ trơn chảy đạt yêu cầu. Viên thu được của cả 3 lô đều có độ cứng 9 - 12 kP, độ đồng đều khối lượng đạt yêu cầu chất lượng đề ra. Giá trị RSD thu được ở cả 3 lô nhỏ, cho thấy quy trình bào chế ổn định và có độ lặp lại cao.

Tiến hành thử hòa tan các viên ở 3 lô quy mô 2000 viên theo phương pháp được ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được trình bày ở bảng 3.34.

Bảng 3.34. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên bao 3 lô ở quy mô 2000 viên

Thời gian (giờ)	Tỷ lệ % LNX giải phóng (TB ± SD, n = 6)				
	L1	L2	L3	Yêu cầu	Đánh giá
0	0	0	0		
2	32,53 ± 0,95	31,82 ± 2,31	33,38 ± 3,50	20 - 40	Đạt
4	59,92 ± 3,46	58,80 ± 3,84	61,67 ± 2,01	45 - 65	Đạt
8	89,68 ± 2,79	90,69 ± 4,76	89,58 ± 0,90	70 - 95	Đạt
10	102,77 ± 2,83	102,18 ± 1,34	101,54 ± 1,97	≥ 90	Đạt

Kết quả cho thấy, khả năng giải phóng LNX từ viên đều đạt yêu cầu thử giải phóng *in vitro* theo tiêu chuẩn cơ sở. Như vậy, với các thông số đã lựa chọn, viên đạt yêu cầu đã đề ra.



Hình 3.18. Tỷ lệ % lornoxicam giải phóng từ viên bao 3 lô ở quy mô 2000 viên

Nhìn vào đồ thị giải phóng có thể thấy viên giải phóng nhanh hoạt chất trong một giờ đầu. Trong khoảng thời gian 1-2 giờ, vẫn thử trong môi trường acid, độ tan trong môi trường này đã đạt mức gần tối đa nên % dược chất giải phóng tăng chậm (35,32%). Khi chuyển sang môi trường kiềm, độ tan của DC tăng lên, viên nhân

GPKD tiếp tục giải phóng DC nên sau 3 giờ đã giải phóng được gần 60% dược chất và GPKD tới 12 giờ.

3.3. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG, XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH 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

Phương pháp quang phổ hấp thụ UV-VIS được sử dụng để định lượng LNX từ bột, hạt và các mẫu viên trong quá trình nghiên cứu công thức và thử độ hòa tan dược chất từ các mẫu viên.

Pha dung dịch LNX chuẩn có nồng độ khoảng 20 µg/ml trong môi trường acid hydrocloric 0,1N pH 1,2 và đệm phos phat pH 6,8. Tiến hành ghi phổ trong vùng có bước sóng từ 200 - 400 nm. Sau đó so sánh với phổ của dung dịch chứa LNX và phổ của dung dịch hỗn hợp tá dược (loại và tỷ lệ tá dược tương ứng như trong công thức viên).

Kết quả cho thấy: Trong khoảng bước sóng từ 200 - 400 nm, LNX trong dung dịch HCl 0,1N pH 1,2 có một cực đại hấp thụ tại 372 nm và LNX trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8 có cực đại hấp thụ tại 375 nm. Tại các bước sóng này, phổ của dung dịch tá dược không xuất hiện đỉnh hấp thụ. Điều đó chứng tỏ tá dược không ảnh hưởng đến mật độ quang của LNX. Do đó có thể dùng đo quang phổ hấp thụ UV tại bước sóng 372 nm và 375 nm để xác định nồng độ LNX trong quá trình thử hòa tan trong 2 môi trường pH 1,2 và pH 6,8.

Pha dung dịch LNX có các nồng độ 2 µg/ml; 4 µg/ml; 8 µg/ml; 12 µg/ml; 16 µg/ml; 20 µg/ml trong lần lượt các môi trường dung dịch HCl 0,1N pH 1,2 và đệm phosphat pH 6,8. Đo độ hấp thụ tại các bước sóng cực đại tương ứng. Vẽ đồ thị tương quan giữa độ hấp thu A và nồng độ LNX. Kết quả được ghi ở bảng 3.35

Bảng 3.35. Độ hấp thụ của dung dịch lornoxicam trong môi trường acid hydrocloric pH 1,2 và đệm phosphat pH 6,8 (n = 3)

Nồng độ LNX (µg/ml)		2	4	8	12	16	20
Độ hấp thụ A	pH 1,2	0,136	0,275	0,499	0,760	0,997	1,251
	SD (%)	0,002	0,002	0,001	0,004	0,002	0,002
	Phương trình $y = 0,062x + 0,0108$, $R^2 = 0,9996$						
	pH 6,8	0,085	0,172	0,346	0,519	0,702	0,869
	SD (%)	0,004	0,003	0,006	0,005	0,006	0,007

	Phương trình y= 0,0436x - 0,0019, R^2 = 0,9999

3.3.1.2. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao detector UV

Sử dụng để định lượng LNX trong viên nén kiểm soát giải phóng, được tiến hành ở điều kiện sắc ký như mục 2.2.2.3.

a. Độ thích hợp của hệ thống

Tiến hành tiêm lặp lại 6 lần mẫu chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 50 µg/ml. Ghi lại các sắc ký đồ, xác định các thông số thời gian lưu và diện tích píc. Kết quả được trình bày ở bảng 3.36

Bảng 3.36. Kết quả độ thích hợp của hệ thống

Stt	**Thời gian lưu của lornoxicam** (phút)	**Diện tích pic lornoxicam** (mAU.s)
1	4,473	1747547
2	4,444	1741679
3	4,423	1747764
4	4,422	1748928
5	4,399	1747743
6	4,398	1756339
TB	**4,427**	**1748333**
SD	**0,03**	**4691**
RSD (%)	**0,6**	**0,3**

Kết quả cho thấy RSD (%) của thời gian lưu và diện tích píc đều nhỏ hơn 2%. Điều kiện HPLC cho độ lặp lại tốt về thời gian lưu và diện tích píc. Do đó, hệ thống sắc ký trên phù hợp với phép phân tích HPLC và có thể áp dụng trong định tính, định lượng LNX trong viên nén.

b. Độ đặc hiệu

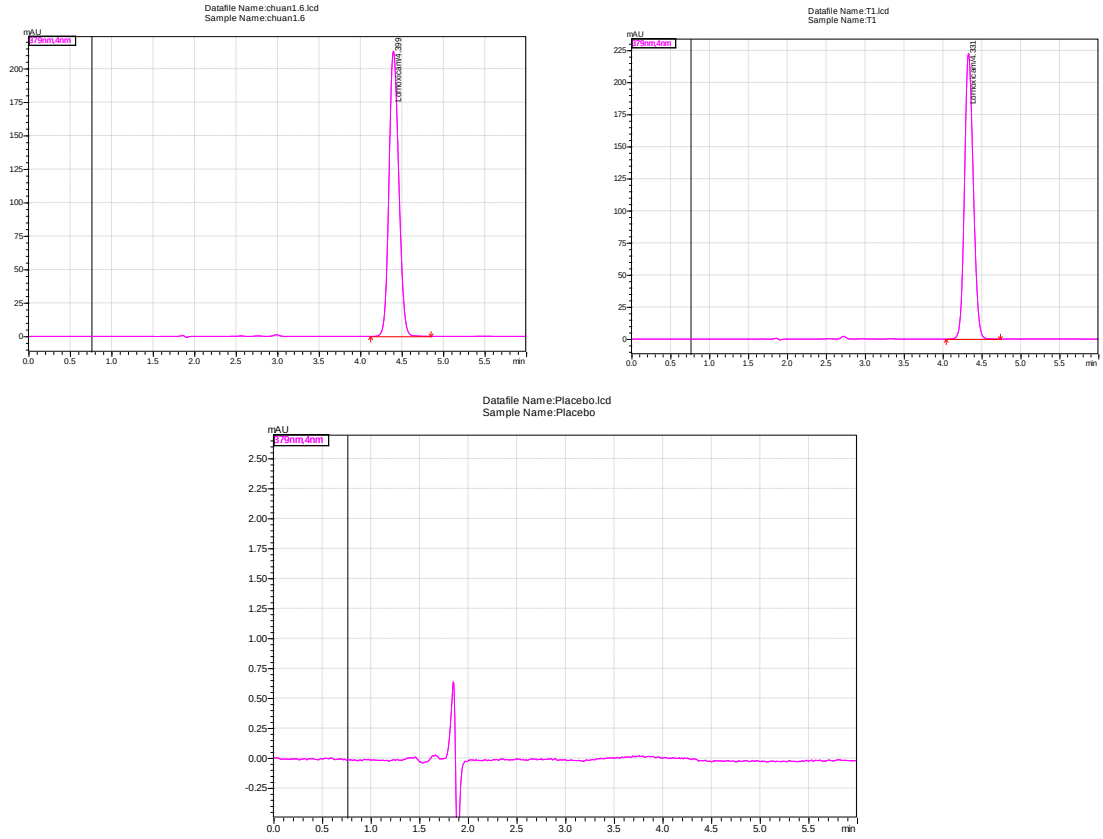
- Tiến hành sắc ký trên các mẫu tự tạo bao gồm: mẫu trắng (dung môi pha mẫu), mẫu placebo (hỗn hợp tá dược có thành phần như công thức viên), mẫu chuẩn, mẫu thử theo quy trình phân tích. Ghi lại các sắc ký đồ. Xác định thời gian lưu của hoạt chất cần phân tích; độ tinh khiết của pic hoạt chất cần phân tích trong sắc ký đồ mẫu thử; phổ UV của pic hoạt chất cần phân tích trong sắc ký đồ mẫu thử và mẫu chuẩn.

Kết quả thể hiện ở hình 3.19 và bảng 3.37.

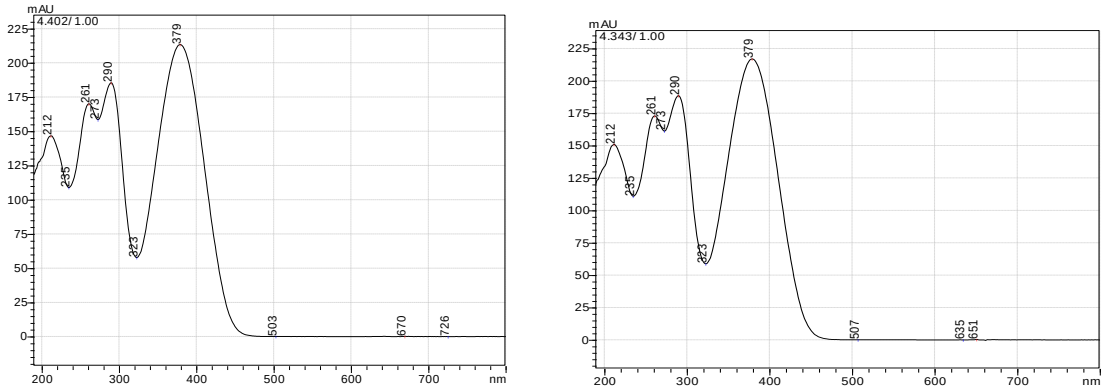
- Trên sắc ký đồ mẫu thử cho một pic có thời gian lưu $t_{R\ =}$ 4,3 phút tương ứng với thời gian lưu của lornoxicam trên sắc ký đồ mẫu chuẩn.

- Phổ UV của pic lornoxicam trên sắc đồ dung dịch chuẩn và dung dịch thử giống nhau (Hình 3.20).

- Trên sắc ký đồ mẫu placebo không cho pic nào có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của lornoxicam (Hình 3.20), ảnh hưởng của mẫu trắng là 0% - Bảng 3.37.



Hình 3.19. Sắc ký đồ của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu placebo



Hình 3.20. Phổ UV của mẫu chuẩn và mẫu thử

Bảng 3.37. Ảnh hưởng của mẫu placebo đến kết quả định lượng

STT	Lượng cân giả dược (mg)	Diện tích pic (tại thời gian lưu 4,3 phút)	% ảnh hưởng của mẫu giả dược
1	810,1	0	0

Điều đó chứng tỏ TD và dung môi pha động không làm ảnh hưởng đến kết quả định lượng LNX bằng phương pháp HPLC.

c. Độ tuyến tính

Chuẩn bị 05 dung dịch chuẩn, có nồng độ 60%; 80%; 100%, 120% và 140% nồng độ định lượng. Cách chuẩn bị được trình bày ở bảng 3.38.

Bảng 3.38. Nồng độ các mức đường chuẩn

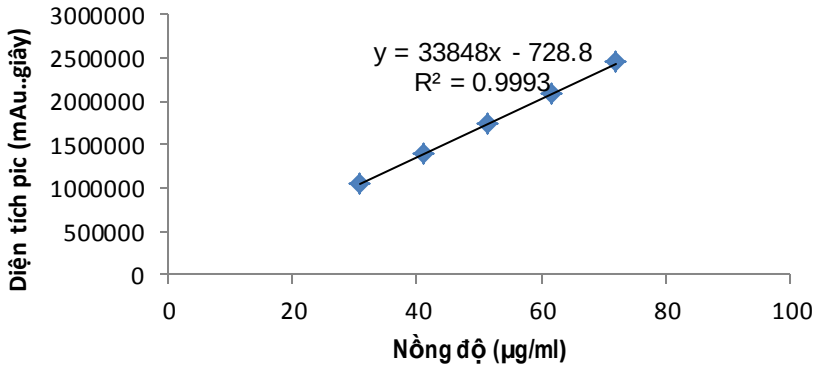
Nồng độ (%)	60%	80%	100%	120%	140%
V dd chuẩn gốc (ml)	3	4	5	6	7
V bình định mức (ml)	50	50	50	50	50

Tiến hành sắc ký các dung dịch chuẩn, ghi lại các sắc ký đồ và xác định đáp ứng của pic. Khảo sát sự tương quan giữa y (diện tích pic) và x (nồng độ) bằng phương pháp bình phương cực tiểu

Kết quả cho thấy hệ số $r^2 \approx 1{,}0000$ chứng tỏ có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic (bảng 3.39, hình 3.21).

Bảng 3.39. Kết quả khảo sát độ tuyến tính

Stt	% so với nồng độ định lượng	Lượng cân (mg)	Nồng độ (µg/ml)	Diện tích píc (mAu.s)
1	60	***52,5***	30,87	1051124
2	80		41,16	1396529
3	100		51,45	1730109
4	120		61,74	2070299
5	140		72,03	2455725
Hệ số tương quan: r = 0,9993 **Hệ số góc: a = 33848** **Hệ số chắn (intercept): b = -728,8**				



Hình 3.21. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ và diện tích píc lornoxicam

d. Độ đúng

Xác định độ đúng của phương pháp bằng cách thêm chính xác một lượng chất chuẩn cần phân tích vào các mẫu placebo.

+ Chuẩn bị mẫu 70%, 100%, 130% trên nền placebo:

* Chuẩn bị mẫu 70%: Cân chính xác khoảng 46,0 mg chuẩn lornoxicam vào bình 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu lắc siêu âm cho tan hết và định mức dung môi pha mẫu. Hút 10 ml dung dịch trên vào bình định mức 250 ml có chứa khoảng 795,0 mg tá dược, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 phút và định mức bằng dung môi pha mẫu. Lọc qua màng 0,45 µm.

* Chuẩn bị mẫu 100%: Cân chính xác khoảng 65 mg chuẩn lornoxicam vào bình 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu lắc siêu âm cho tan hết và định mức dung môi pha mẫu. Hút 10 ml dung dịch trên vào bình định mức 250 ml có chứa khoảng 795,0 mg tá dược, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 phút và định mức bằng dung môi pha mẫu. Lọc qua màng 0,45 µm.

* Chuẩn bị mẫu 130%: Cân chính xác khoảng 85,0 mg chuẩn lornoxicam vào bình 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu lắc siêu âm cho tan hết và định mức dung môi pha mẫu. Hút 10 ml dung dịch trên vào bình định mức 250 ml có chứa khoảng 795,0 mg tá dược, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 phút và định mức bằng dung môi pha mẫu. Lọc qua màng 0,45 µm.

Mỗi mức nồng độ làm 03 mẫu. Tiêm mẫu thử vào hệ thống sắc ký, ghi lại sắc ký

đồ và diện tích pic. Tính hàm lượng LNX tìm lại dựa vào đường chuẩn. Tính tỉ lệ thu hồi theo bảng sau:

Bảng 3.40. Kết quả khảo sát độ đúng

STT	% so với định lượng	Lượng cân chuẩn (mg)	Lượng cân giả dược (mg)	Thể tích chuẩn thêm vào (ml)	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Diện tích pic (mAu,s)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	% Thu hồi
1.	70	46,1	795,1	10	9,0	1218333	9,00	100,04
2.	70		798,2	10	9,0	1215419	8,98	99,80
3.	70		796,2	10	9,0	1220068	9,02	100,19
		Trung bình						**100,01**
		SD						**0,19**
		RSD (%)						**0,19**
1.	100	65,2	794,3	10	12,8	1719100	12,70	99,24
2.	100		795,4	10	12,8	1756675	12,98	101,41
3.	100		797,1	10	12,8	1734926	12,82	100,15
		Trung bình						**100,27**
		SD						**1,09**
		RSD (%)						**1,09**
1.	130	85,1	794,3	10	16,7	2272470	16,79	100,54
2.	130		796,2	10	16,7	2269141	16,77	100,39
3.	130		798,1	10	16,7	2292345	16,94	101,42
		Trung bình						**100,78**
		SD						**0,55**
		RSD (%)						**0,55**
		Tỷ lệ thu hồi hoạt chất trung bình: 100,35% **SD: 0,71** **RSD: 0,70%**						

Kết quả cho thấy, phương pháp có tỷ lệ tìm lại là 100,4 % và độ lệch chuẩn tương đối là 0,7 % (< 2%). Điều đó chứng tỏ phương pháp có độ đúng đạt yêu cầu. Có thể áp dụng phương pháp HPLC với điều kiện trên để xác định hàm lượng LNX trong chế phẩm.

e. Khoảng xác định

Kết quả độ đúng cho thấy tại nồng độ lornoxicam bằng 70% đến 130% so với nồng độ định lượng có độ đúng, độ lặp lại tốt. Như vậy khoảng xác định của phương pháp là trong giới hạn 33,6 µg/ml - 62,4 µg/ml.

f. Độ chính xác

Chuẩn bị mẫu thực hiện như đối với chuẩn bị dung dịch thử đánh giá chỉ tiêu định lượng. Tiến hành với 6 mẫu riêng biệt từ cùng một mẫu bột viên theo phương pháp ghi ở mục 2.2.2.3. Kết quả được thể hiện ở bảng 3.41 và 3.42.

Bảng 3.41. Kết quả khảo sát độ chính xác

STT	**Diện tích pic chuẩn 1** m_c = 52,5 mg	**Diện tích pic chuẩn 2** m_c = 52,6 mg
1	1747547	1739724
2	1741679	1741987
3	1747764	1735889
4	1748928	
5	1747743	
6	1756339	
TB	**1748333**	**1739200**
RSD (%)	**0,3%**	**0,2%**
Sai số giữa 2 chuẩn	**0,7%**	

→ Tính kết quả theo chuẩn 1

- *Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng 12 mg LNX và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 150 ml dung môi pha mẫu, lắc đều và lắc siêu âm 30 phút. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Khối lượng trung bình viên: 807,1 mg

Bảng 3.42. Kết quả khảo sát độ chính xác

Stt	**Lượng cân mẫu thử (mg)**	**Diện tích pic mẫu thử (mAu,s)**	**Kết quả định lượng (%)**
1	825,9	1750460	104,87
2	821,7	1719394	103,54

3	835,5	1753798	103,87
4	826,1	1750358	104,84
5	822,1	1747936	105,21
6	833,4	1794359	106,54
Trung bình			**104,81**
SD			**1,06**
RSD (%)			**1,01**

Kết quả ở bảng 3.42 cho thấy với chương trình sắc ký đã chọn, phương pháp định lượng LNX có độ chính xác cao, độ lệch chuẩn tương đối RSD < 2, điều đó chứng tỏ phương pháp có độ đúng, độ chính xác cao, đạt yêu cầu của một phương pháp định lượng.

Như vậy, phương pháp HPLC đã xây dựng có khoảng tuyến tính thích hợp, độ đặc hiệu, độ đúng, độ chính xác cao. Có thể áp dụng phương pháp HPLC với các điều kiện trên để định lượng LNX trong viên nén.

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 lornoxicam kiểm soát giải phóng (n= 6)

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	Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính lornoxicam
4.	Độ hòa tan	- 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 4 giờ: 45,0% - 65,0% + Sau 8 giờ: 70,0% - 95,0% + Sau 10 giờ: ≥ 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.

3.3.3. Đánh giá độ ổn định

Các mẫu viên nén LNX của 3 lô khác nhau bào chế theo phương pháp ghi mục 2.2.1.3. Viên được ép vỉ nhôm - nhôm rồi bảo quản ở điều kiện phòng thí nghiệm trong 12 tháng và điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ 40 ± 2^o C, độ ẩm 75 ± 5%) trong 6 tháng (theo hướng dẫn của Asean).

Do hạn chế về thời gian, mới chỉ theo dõi được độ ổn định ở điều kiện thường trong thời gian 6 tháng. Độ ổn định của các mẫu viên LNX 12 mg KSGP đang được tiếp tục theo dõi và lấy mẫu kiểm tra cho tới thời gian quy định.

Kết quả khảo sát các chỉ tiêu chất lượng của viên được trình bày dưới đây.

3.3.3.1. Theo dõi hình thức

So với mẫu viên mới bào chế, các viên bào chế được bảo quản ở điều kiện thường và điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng đều không có sự thay đổi về hình thức.

3.3.3.2. Theo dõi hàm lượng

Bảng 3.44. Hàm lượng (%) của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện thực sau 06 tháng (n = 6)

Thời gian bảo quản (tháng)	Hàm lượng LNX (%)		
	Lô 1	Lô 2	Lô 3
0	103,42 ± 1,49	102,98 ± 1,60	102,80 ± 2,68
1	102,75 ± 1,88	102,02 ± 2,16	101,84 ± 2,46
3	99,78 ± 1,54	100,13 ± 1,68	99,38 ± 1,79
6	99,29 ± 1,23	99,45 ± 1,72	98,80 ± 1,07

Bảng 3.45. Hàm lượng (%) của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc sau 06 tháng (n = 6)

Thời gian bảo quản (tháng)	Hàm lượng LNX (%)		
	Lô 1	Lô 2	Lô 3
1	103,32 ± 1,29	103,22 ± 2,46	101,96 ± 1,29
2	102,65 ± 2,23	102,34 ± 2,74	101,99 ± 1,78
3	99,69 ± 2,18	99,97 ± 1,33	98,94 ± 0,48
6	94,66 ± 2,08	95,45 ± 1,56	95,61 ± 1,04

Kết quả khảo sát hàm lượng của viên nén trong các điều kiện bảo quản với khoảng thời gian 06 tháng cho thấy: sau 6 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc và 6 tháng bảo quản điều kiện thường, sự thay đổi hàm lượng ở các mẫu thử nghiệm nằm trong giới hạn cho phép. Các mẫu viên sẽ tiếp tục được theo dõi, lấy

mẫu định lượng ở điều kiện thực để có thể có kết luận về độ ổn định của viên nghiên cứu.

3.3.3.3. Theo dõi độ hòa tan

Kết quả khảo sát độ hòa tan dược chất từ viên nén LNX trong các điều kiện bảo quản với khoảng thời gian xác định cho thấy độ hòa tan thay đổi không đáng kể so với ban đầu.

Bảng 3.46. % dược chất giải phóng của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện thực sau 06 tháng (n = 6)

Thời gian bảo quản (tháng)		% LNX giải phóng theo thời gian			
		2 giờ	4 giờ	8 giờ	10 giờ
Lô 1	0	32,53 ± 0,95	59,92 ± 3,46	89,68 ± 2,79	102,77 ± 2,83
	1	32,95 ± 1,63	59,71 ± 2,43	89,48 ± 0,88	102,33 ± 3,10
	2	34,10 ± 2,66	61,14 ± 1,89	90,02 ± 3,21	101,68 ± 2,43
	3	32,99 ± 1,39	61,32 ± 2,04	90,26 ± 1,98	100,85 ± 3,29
	6	33,48 ± 2,54	60,62 ± 1,89	89,59 ± 2,09	101,25 ± 1,95
Lô 2	0	31,82 ± 2,31	58,80 ± 3,84	89,02 ± 2,94	102,18 ± 1,34
	1	32,06 ± 2,38	59,53 ± 1,62	90,10 ± 1,32	103,10 ± 1,92
	2	32,88 ± 2,63	61,31 ± 2,88	90,06 ± 1,25	101,12 ± 2,27
	3	32,47 ± 2,42	60,97 ± 1,28	89,99 ± 0,97	100,35 ± 2,05
	6	32,28 ± 2,07	62,01 ± 1,67	89,07 ± 1,92	100,52 ± 2,28
Lô 3	0	33,38 ± 3,50	61,67 ± 2,01	89,58 ± 0,90	101,54 ± 1,97
	1	33,77 ± 1,42	59.64 ± 0,90	89,75 ± 1,70	101,50 ± 1,53
	2	31,36 ± 1,21	60,42 ± 1,15	89,79 ± 1,13	100,71 ± 2,00
	3	31,69 ± 0,97	61,79 ± 1,33	89,65 ± 0,95	100,22 ± 1,23
	6	32,21 ± 2,27	60,98 ± 1,43	89,88 ± 1,23	99,39 ± 1,39

Bảng 3.47. % dược chất giải phóng của 3 lô viên nén lornoxicam kiểm soát giải phóng được bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc sau 06 tháng (n=6)

Thời gian bảo quản (tháng)		% LNX giải phóng theo thời gian			
		2 giờ	4 giờ	8 giờ	10 giờ
Lô 1	1	33,26 ± 1,90	65,31 ± 2,51	90,32 ± 0,64	100,80 ± 1,81
	2	33,69 ± 2,07	61,94 ± 0,90	89,90 ± 1,21	99,46 ± 2,09
	3	32,28 ± 1,49	61,78 ± 1,29	89,93 ± 0,92	98,45 ± 0,59

	6	31,73 ± 2,25	60,42 ± 1,01	89,26 ± 2,50	99,41 ± 1,17
Lô 2	1	32,90 ± 3,04	61,01 ± 2,07	89,72 ± 0,91	100,46 ± 1,31
	2	32,08 ± 1,29	61,09 ± 1,44	89,98 ± 1,89	102,45 ± 1,03
	3	31,82 ± 1,05	60,41 ± 1,69	88,80 ± 1,50	101,54 ± 1,54
	6	31,47 ± 1,65	61,93 ± 2,63	89,99 ± 1,16	100,79 ± 1,48
Lô 3	1	32,36 ± 1,59	62,34 ± 2,97	89,62 ± 0,70	100,47 ± 1,94
	2	33,41 ± 1,80	60,50 ± 2,38	90,36 ± 1,79	99,57 ± 2,12
	3	32,01 ± 1,06	60,18 ± 1,54	89,72 ± 1,48	98,52 ± 4,47
	6	33,21 ± 2,40	60,22 ± 1,32	88,79 ± 2,23	100,58 ± 1,57

Các mẫu viên sẽ tiếp tục được theo dõi, lấy mẫu thử độ hòa tan ở điều kiện thực để có thể có kết luận về độ ổn định của viên nghiên cứu.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. VỀ NGHIÊN CỨU CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA LORNOXICAM

Lornoxicam là hoạt chất được xếp vào nhóm II trong bảng phân loại sinh dược học bào chế (BCS) có độ tan kém, tính thấm tốt. LNX có thời gian bán thải ngắn, theo đường uống LNX thường được bào chế dạng viên nén quy ước, viên giải phóng nhanh hoặc giải phóng kéo dài. Về độ tan, LNX rất ít tan trong nước (0,012 mg/ml) và môi trường acid ở dạ dày (0,004 mg/ml) dẫn đến làm chậm tác dụng giảm đau [24], [26], [27], [62]. Để dược chất được giải phóng nhanh, hòa tan nhanh cần có các biện pháp cải thiện độ tan, tốc độ hòa tan của dược chất, đặc biệt là trong môi trường acid. Vì lornoxicam là một acid yếu (pKa 4,7), độ hòa tan trong nước của lornoxicam phụ thuộc vào pH. Khi tăng pH dẫn đến giảm tỷ lệ dạng không ion hóa thành ion hóa, độ hòa tan tăng. Trên thế giới đã có các nghiên cứu cải thiện độ tan, độ hòa tan của lornoxicam như: Bào chế hệ phân tán rắn với các chất mang như PEG 400, 1500, 4000,6000, PVP K30, HPMC, cyclodextrin và dẫn chất [9], [17], [27], [32], [44]. Sử dụng các chất diện hoạt ion hóa như natri laurylsulfat, không ion hóa như Tween 20, Tween 80, Cremophor….[16], [17]; Bào chế hệ rắn lỏng với Tween 80 và PEG 400 [34]. Sử dụng tá dược kiềm tạo vi môi trường: Kiềm vô cơ như calci carbonat, natri bicarbonat: nhược điểm có thể sinh khí carbonic trong quá trình bào chế, sản xuất và bảo quản [19], [26]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu còn sử dụng các kiềm hữu cơ: meglumin, tromethamol, các acid amin như arginin, glycin. Bhavik Shah và cộng sự đã sử dụng meglumin cải thiện độ hòa tan của LNX trong chế phẩm viên nén [15]. Bramhane D. M. và cộng sự đã nghiên cứu cải thiện độ tan của LNX với tromethamol, arginin và được ứng dụng trong chế phẩm dung dịch tiêm và thuốc tiêm đông khô [16], [17], [22]. Tuy nhiên các kiềm hữu cơ thường sử dụng khối lượng lớn hơn, giá thành cao và không có sẵn. Vì vậy, đề tài đã chọn kiềm vô cơ có sẵn là calci carbonat để nghiên cứu, các kiềm vô cơ có ưu điểm khi uống vào sẽ tan trước, trung hòa acid làm tăng độ tan của dược chất.

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

Một trong những yếu tố quan trọng đối với viên giải phóng nhanh là thời gian rã, với 3 tá dược siêu rã sử dụng trong nghiên cứu, kết quả cho thấy Disolcel là tá dược siêu rã làm cho viên rã nhanh và hòa tan nhanh nhất. Điều đó được giải thích là quá trình hòa tan phụ thuộc chủ yếu vào sự thấm ướt, thời gian thấm ướt của 3 tá dược theo thứ tự Kollidon < Disolcel < SSG [32], [64]. Đối với Kollidon và Disolcel, khi nồng độ tá dược siêu rã tăng thì thời gian thấm ướt giảm. Tuy nhiên, đối với SSG khi nồng độ tăng thì thời gian thấm ướt cũng tăng, do khi tăng lượng SSG, tạo thành lớp gel có độ nhớt cao, khuếch tán ra môi trường phân tán, cản trở quá trình thấm ướt và rã của viên. Đối với tá dược Disolcel, khi tăng nồng độ làm tăng độ tan của dược chất do tá dược làm cho viên trương nở và rã nhanh, rã mịn. Đối với tá dược Kollidon, do hiện tượng mao dẫn và quá trình hydrat hóa xảy ra mạnh mẽ làm quá trình rã nhanh, nhưng làm cho viên rã thô thành những mảnh lớn nên chậm phân tán hơn so với Disolcel. Nghiên cứu đã lựa chọn được tá dược siêu rã phù hợp cho lớp bao giải phóng nhanh là Disolcel 4%, 2% rã trong và 2% rã ngoài.

Kích thước tiểu phân là yếu tố có ảnh hưởng tới quá trình hòa tan, vì theo phương trình Noyes - Whitney tốc độ hòa tan dược chất phụ thuộc vào bề mặt tiếp xúc giữa tiểu phân dược chất rắn và môi trường hòa tan. Giảm kích thước tiểu phân dược chất sẽ làm tăng độ tan, có thể giảm được liều dùng, tiết kiệm được dược chất, đem lại lợi ích kinh tế, lại giảm được tác dụng không mong muốn của thuốc. Bằng kỹ thuật nghiền khí nén, kích thước của tiểu phân LNX đã giảm xuống tới vùng nano. Với các dược chất ít tan như LNX, các tiểu phân LNX do kích thước nhỏ, diện tích tiếp xúc với môi trường sinh học lớn nên độ tan và tốc độ hòa tan tăng. Điều này có ý nghĩa với những dược chất thuộc nhóm 2 bảng phân loại sinh dược học, tác dụng điều trị kém do ít tan [1], [2], [3], [21], [28].

Việc thêm tá dược kiềm có thể làm tăng hấp thu LNX sau khi uống do tạo ra lớp khuếch tán có tính kiềm bao quanh các tiểu phân LNX trong đường tiêu hóa, làm tăng độ tan của LNX một dược chất có tính acid yếu. Biện pháp này thích hợp với các dược chất giảm đau chống viêm cần tác dụng nhanh, nhưng lại kém tan trong môi trường pH dạ dày như LNX.

Ngoài ra, khi sử dụng phối hợp với chất diện hoạt, làm giảm sức căng bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hòa tan, giảm năng lượng tự do bề mặt, do đó làm tăng nhanh quá trình thấm và rã của viên, tăng độ tan, tốc độ hòa tan dược chất.

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 2-3 lần trong ngày. Do đó, để giảm số lần dùng thuốc cho LNX, duy trì nồng độ thuốc trong cơ thể ở ngưỡng liều có tác dụng ổn định, tránh hiện tượng đỉnh - đáy việc phát triển dạng thuốc GPKD là phù hợp, thu hút sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu [24], [54], [55]. 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 kiếm, khả năng kiểm soát giải phóng tốt. HPMC là polyme thân nước, trương nở và hòa tan trong nước, có nhiều loại với khối lượng phân tử và độ nhớt khác nhau [26], [37]. Tuy nhiên, hiện chưa có nhiều nghiên cứu về viên nén GPKD chứa LNX sử dụng tá dược kiểm soát là HPMC. Kết quả nghiên cứu cho thấy, khi phối hợp LNX với các loại HPMC khác nhau thì % LNX giải phóng từ viên cũng khác nhau, HPMC có độ nhớt càng cao, càng làm chậm quá trình hòa tan LNX từ viên theo thứ tự: Methocel K100M> Methocel K4M> Methocel E15LV > Methocel E6 LV.

Hiện nay, việc phối hợp các polyme kiểm soát giải phóng có độ nhớt khác nhau như các dẫn chất của HPMC hoặc Eudragit trong công thức tạo cốt giúp kiểm soát tốt hơn khả năng giải phóng DC của viên nén rất phổ biến. Ví dụ như Phùng Chất và các cộng sự [4] đã kết hợp giữa 2 loại polyme có độ nhớt khác nhau là HPMC K15M và HPMC 615 để kiểm soát hiệu quả quá trình giải phóng của 2 hoạt chất là acid valproic và natri valproat từ viên phóng thích kéo dài. Nguyễn Duy Thư và cộng sự [8] đã kết hợp giữa hai loại polyme có độ nhớt khác nhau là HPMC K4M và HPMC K100LV để kiểm soát quá trình giải phóng của glipizid từ viên glipizid 5 mg GPKD 16 giờ. Với nghiên cứu hiện tại, thông qua khảo sát ảnh hưởng của các loại polyme HPMC khác nhau, nhóm nghiên cứu xác định được loại và lượng HPMC tạo cốt phù hợp cho dược chất lornoxicam. Nghiên cứu đã chọn và kết hợp 2 loại polyme Methocel K4M và Methocel E15LV để bào chế viên nhân LNX 8 mg giải phóng kéo dài dạng cốt.

Việc kết hợp polyme Methocel K4M có độ nhớt cao với Methocel E15LV độ nhớt thấp giúp sự giải phóng dược chất đạt mục tiêu mong muốn. Viên nghiên cứu giải phóng dược chất theo động học bậc 0 trong môi trường pH 6,8 cho thấy hiệu

quả hiệp đồng của 2 loại polyme trong kiểm soát giải phóng LNX. Kết quả nghiên cứu phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đó về vai trò của nhóm dẫn chất HPMC trong kiểm soát giải phóng dược chất [4], [8].

4.2.3. Về bào chế viên lornoxicam kiểm soát giải phóng

Các viên chứa LNX trên thị trường thường có hàm lượng dao động 4 mg, 8 mg và 16 mg. Trong đó, một số nghiên cứu bào chế dạng thuốc viên nén, viên nang chứa LNX với hàm lượng 4 mg [22], [57]; 8 mg [27], [43], [52], [55], [62]; 16 mg [15]. Trong luận án này, với mục tiêu bào chế viên vừa có tác dụng giảm đau nhanh, vừa giải phóng dược chất kéo dài, sử dụng 1 lần/ ngày thay thế cho các viên LNX quy ước phải uống nhiều lần/ngày, nghiên cứu đã lựa chọn bào chế viên LNX kiểm soát giải phóng có hàm lượng 12 mg.

Về thiết kế thí nghiệm và lựa chọn công thức tối ưu cho viên LNX KSGP sử dụng phần mềm Modde 12.0. Qua nghiên cứu khảo sát, lựa chọn 3 yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng dược chất trong viên nén LNX 12 mg KSGP là lượng calci carbonat, lượng Methocel K4M và lượng Methocel E15LV. Tiến hành thiết kế thí nghiệm theo mô hình mặt hợp tử tại tâm thu được 17 công thức gồm 14 công thức thí nghiệm và 3 công thức kiểm tra, với mục đích tìm ra công thức có độ hòa tan dược chất gần nhất với tiêu chuẩn dự kiến. 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.

Việc kết hợp hai lớp gồm lớp giải phóng nhanh và lớp giải phóng kéo dài trong bào chế dạng viên LNX 12 mg GPKS, có mô hình giải phóng hai pha gồm viên nhân chứa LNX 8 mg GPKD và lớp bao chứa LNX 4 mg GPN có nhiều ưu điểm, qua đó giúp rút ngắn thời gian tiềm tàng và giảm số lần dùng thuốc trong ngày.

4.2.4. Về lựa chọn phương pháp bào chế

Về nguyên tắc, có thể bào chế, sản xuất các chế phẩm thuốc viên (nén, nang cứng..) KSGP bằng một số phương pháp:

- Bào chế viên mini có khả năng kiểm soát giải phóng hoạt chất khác nhau: giải phóng nhanh, giải phóng kéo dài, sau đó dập viên lớn hoặc đóng nang cứng [43], [60]. Ưu điểm của các viên này là dễ kiểm soát độ đồng đều hoạt chất. Nhược điểm: chày cối dập viên có đường kính nhỏ (khoảng 3 - 4 mm), không có sẵn, cần

phải đặt riêng và giá thành cao, hầu như chưa có viên nén mini sản xuất ở Việt Nam. Mặt khác, khi dập các viên nén mini thành viên lớn, việc nén các viên mini rất khó kiểm soát lực dập, nếu không kiểm soát tốt, có thể làm thay đổi hình thái, tính chất cơ lý của viên mini, ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ giải phóng dược chất. Mặt khác, sau khi dập vẫn cần phải bao bảo vệ hoặc bao kháng dịch vị trong trường hợp hoạt chất kém bền với môi trường và dịch vị. Nếu đóng viên mini vào vỏ nang cứng, cần phải có thiết bị chuyên dụng, không thể phân liều theo nguyên lý thông thường như với bột, cốm.

- Công nghệ bao bồi có thể dễ áp dụng với thiết bị sẵn có ở các nhà máy trong nước như máy tạo hạt - sấy và bao tầng sôi hay thiết bị bao màng mỏng. Tuy nhiên, khó kiểm soát được lượng dược chất nằm ở lớp bao do rất khó đánh giá độ đồng đều hàm lượng hoạt chất khi phun dung dịch dược chất, bởi phụ thuộc nhiều yếu tố như độ nhớt dung dịch, tốc độ, áp suất phun, đặc điểm của súng phun…

- Công nghệ dập viên nhiều lớp: Ưu điểm là có thể phân liều tương đối chính xác hoạt chất kiểm soát giải phóng. Thiết bị dập viên hai lớp có sẵn tại các cơ sở sản xuất. Nhược điểm: cần kiểm soát trong quá trình dập viên để đảm bảo đồng nhất chất lượng viên nhiều lớp. Vấn đề này không dễ dàng, đòi hỏi phải có thiết bị như: thiết bị soi, chiếu từng viên nén, định lượng bán thành phẩm bằng phổ hồng ngoại gần (NIR).

- Công nghệ bao dập khắc phục được hầu hết các nhược điểm trên. Có thể bao dập lớp bao để bảo vệ hoặc bao kháng dịch vị, bao giải phóng tại đại tràng với nhiều loại hoạt chất khác nhau [7], [49], [50], [53]. Máy bao dập lại có sẵn tại Bộ môn Bào chế nên nhóm nghiên cứu đã lựa chọn phương pháp này. Khó khăn cần khắc phục là kiểm soát chất lượng tới từng viên bao dập. Với điều kiện phòng thí nghiệm, chưa thể có các thiết bị phụ trợ để tiến hành. Tuy nhiên, khi triển khai ở quy mô sản xuất sẽ tiến hành lắp đặt thiết bị soi chiếu, loại những viên bao không đạt tiêu chuẩn chất lượng và hình thức, tính chất cơ lý. Sẽ kiểm tra hàm lượng hoạt chất và mức độ giải phóng dược chất trong suốt quá trình sản xuất theo công nghệ sản xuất liên tục.

4.3. VỀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ

Khi bào chế ở quy mô nhỏ, quy trình chủ yếu tiến hành thủ công sử dụng chày cối để nghiền bột, trộn bột và nhào ẩm bằng tay. Chủ yếu phụ thuộc vào kinh nghiệm của người bào chế. Khi bào chế lớp bao giải phóng nhanh, do đặc điểm của công thức là khối lượng dược chất trong công thức chiếm tỷ lệ rất nhỏ (khoảng

0,67%), lượng tá dược chiếm khối lượng lớn nên khi tiến hành trộn bột phải đảm bảo độ đồng đều của khối bột, tránh sai số. Dập viên bằng máy dập viên tâm sai có ưu điểm là đơn giản khi tháo lắp, vận hành và vệ sinh máy, công suất nhỏ, thích hợp với quy mô nghiên cứu nhỏ. Tuy nhiên, khi sử dụng máy dập viên tâm sai cần chú ý: bột và hạt cốm dễ bị phân lớp do phễu di chuyển tiến - lùi, mặt khác trong quá trình dập lực chỉ do chày trên tạo ra, tức là chỉ một mặt của viên nén có lực nén tác động nên khó đảm bảo sự đồng đều khối lượng viên, dễ bị kẹt máy. Khi tiến hành bao dập trên máy dập viên tâm sai, quá trình được thực hiện như sau: cân một nửa khối lượng lớp bao, dập lần 1, đặt viên nhân vào chính giữa cối, cho một nửa lượng hạt còn lại và dập viên. Quy trình có ưu điểm là luôn đảm bảo sự đồng đều khối lượng viên và độ dày của lớp bao. Tuy nhiên, mất nhiều thời gian, thao tác thủ công, không áp dụng được ở quy mô lớn.

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. Giai đoạn trộn bột khô thực hiện trên máy trộn lập phương, do khối lượng dược chất ít so với tổng khối lượng bột, có thể dẫn đến nguy cơ trộn bột không đều. Có thể khắc phục hiện tượng phân tán dược chất không đều bằng cách trộn sơ bộ dược chất với tá dược, cho qua rây 250, sau đó trộn bằng máy trộn lập phương. Thời gian trộn bột khô ảnh hưởng đến độ phân tán hàm lượng dược chất trong khối bột. Kết quả khảo sát cho thấy, khi tiến hành trộn thời gian 5 phút, hàm lượng LNX tại một số điểm lấy mẫu nằm ngoài khoảng cho phép và RSD cao 4,2%. Tiếp tục trộn bột đến thời điểm 10, 15 phút, hàm lượng dược chất nằm trong khoảng cho phép 90 - 110%, RSD < 2%, trong đó thời điểm 15 phút có giá trị RSD nhỏ nhất 1,02%.

Trong công thức sử dụng HPMC làm tá dược kiểm soát giải phóng. Do tá dược HPMC có khả năng hút ẩm cao nên quá trình bào chế phải tiến hành trong điều kiện kiểm soát được độ ẩm của môi trường, tránh hiện tượng hút ẩm của HPMC dẫn đến giảm đồng đều của khối bột.

Trong giai đoạn tạo hạt, thời gian nhào trộn có ảnh hưởng đến chất lượng của khối ẩm. Khi kéo dài thời gian nhào ẩm, nhiệt độ khối ẩm gia tăng, dung môi cồn

bay hơi làm giảm khả năng kết dính của tá dược dính PVP K30, tạo ra nhiều bột mịn, ngoài ra, ma sát tạo ra nhiệt làm tăng nhiệt độ trong thùng trộn, tăng tốc độ bay hơi của cồn trong hỗn hợp bột, làm cho bột khô, ảnh hưởng đến giai đoạn xát hạt sau đó. Vì vậy, cần lựa chọn thời gian nhào trộn và tốc độ thêm tá dược dính thích hợp để có thể thu được khối ẩm đồng đều và đạt độ kết dính thích hợp.

Quá trình tạo hạt được tiến hành trên máy xát hạt lắc, sàng kích thước mắt rây 1,0 mm. Kết quả đánh giá đặc tính hạt cho thấy tạo hạt bằng máy xát hạt cho hạt có kích thước, hình dạng đồng đều và chắc hơn so với với quy mô thủ công. Mặt khác sử dụng máy có công suất lớn, thời gian xát hạt ngắn, tiết kiệm được thời gian, phù hợp với quy mô sản xuất lớn.

Giai đoạn sấy hạt cần chú ý, khi sấy ở quy mô nhỏ thiết bị, nhiệt độ và thời gian sấy ít ảnh hưởng đến chất lượng hạt. Khi sấy ở quy mô lớn, khối lượng hạt ẩm nhiều việc chọn tủ sấy phù hợp với lượng hạt cần sấy giúp tiết kiệm thời gian. Sử dụng dung môi pha tá dược dính là ethanol cao độ dễ bay hơi nên thời gian sấy hạt được rút ngắn. Tuy nhiên, trong quá trình sấy cần chú ý, có sự tăng nhiệt độ trong tủ sấy, vì vậy, nhiệt độ trong tủ sấy không nên để quá cao có nguy cơ gây cháy nổ do cồn cao độ là dung môi dễ gây cháy nổ. Do vậy, nhiệt độ sấy được lựa chọn là khoảng $55^{o}C$, vừa đảm bảo độ ổn định của dược chất, vừa tránh cháy nổ. Khi để hạt vào khay sấy, nên rải thành lớp mỏng đồng đều, không nên để quá dầy làm cho hạt khô không đều. Ngoài ra, cần đảo hạt và sửa hạt trong quá trình sấy.

Quá trình dập viên trên máy dập viên quay tròn có ưu điểm hơn máy dập viên tâm sai là phễu tiếp nhiên liệu được gắn cố định, giảm sự phân lớp giữa các hạt và bột. Viên nén được nén lực từ hai phía trên và dưới do đó đảm bảo độ xốp của viên, viên dễ đảm bảo đồng đều khối lượng, công suất lớn, phù hợp với quy mô sản xuất lớn. Tuy nhiên, trong quá trình dập, cần khảo sát và lựa chọn tốc độ dập viên, độ dày viên và dung tích cối phù hợp để đảm bảo thu được viên có chất lượng đồng đều.

Khi nâng quy mô lên 2000 viên, thay đổi thiết bị từ máy dập viên tâm sai lên máy bao dập 26 chày, quá trình dập viên được tiến hành tự động, có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng viên bao dập hơn ở quy mô nhỏ như: kích thước hạt của lớp bao, độ ẩm, độ trơn chảy của hạt và tốc độ dập viên. Kích thước hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy, tỷ trọng biểu kiến, khả năng chịu nén và sự đồng đều của khối bột. Độ ẩm của hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy và mức độ liên kết tiểu phân khi dập viên, thực nghiệm cho thấy, độ ẩm của hạt từ 3 - 5% hạt trơn chảy tốt, viên đảm bảo độ bền cơ học. Quá trình dập viên được tiến hành trên thiết bị bao dập, quá

trình cấp viên nhân theo cơ chế rung và chuyển viên nhân vào cối qua 1 ống inox có đường kính xác định. Viên nhân trong quá trình di chuyển vào cối có thể bị vỡ, dẫn đến độ đồng đều về khối lượng cũng như hàm lượng viên bao sẽ bị thay đổi, viên bao không đạt yêu cầu đã đề ra. Độ trơn chảy của hạt lớp bao có ảnh hưởng đến chất lượng viên bao. Trong nghiên cứu này các hạt có độ trơn chảy tốt. Trong phương pháp bao dập việc đảm bảo độ đồng đều khối lượng 2 bên bề mặt viên là tương đối quan trọng. Trong quá trình dập viên cần điều chỉnh khối lượng viên đạt yêu cầu, sau đó điều chỉnh lực nén sơ bộ cho phù hợp. Độ trơn chảy của lớp bao có vai trò quyết định trong việc đảm bảo sự đồng đều khối lượng 2 bề mặt viên. Vì khối lượng viên không đồng đều thì khối lượng 2 bên bề mặt viên cũng không đều, bởi vậy, trong nghiên cứu này, lớp bao GPN đã được tạo hạt trước khi dập viên. Kết quả cho thấy hạt đồng đều, kích thước nằm trong khoảng 250 - 600 µm, trơn chảy tốt. Tốc độ dập viên cũng ảnh hưởng trực tiếp đến sự đồng đều của bề mặt viên, đặc biệt khi bột trơn chảy kém. Thường khi tốc độ dập cao thì viên không đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng. Trong nghiên cứu lựa chọn được tốc độ dập viên phù hợp là 1 vòng/phút. Kết quả thực nghiệm cho thấy, viên bào chế có độ độ đồng đều khối lượng, độ hòa tan khá đồng đều trong một lô và giữa các lô. Như vậy có thể bước đầu khẳng định quy trình sản xuất viên LNX kiểm soát giải phóng bằng phương pháp bao dập là có triển vọng.

4.4. VỀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VÀ ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH

4.4.1. Về tiêu chuẩn chất lượng

Do trong các Dược điển chưa có chuyên luận về dạng thuốc giải phóng nhanh - kéo dài, trên thị trường cũng chưa có viên LNX giải phóng nhanh - kéo dài để đối chiếu. Vì vậy, các tiêu chuẩn đề xuất cho viên nén LNX đã bào chế căn cứ vào các tài liệu nghiên cứu và kết quả thực nghiệm xây dựng công thức bào chế viên LNX. 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, 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 đánh giá độ ổn định

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. Điều kiện phản ứng phân hủy là: độ ẩm cao, nhiệt độ, pH đường tiêu hóa, ánh sáng, oxy không khí. Phản ứng phân hủy có thể xảy ra trong quá trình bào chế, sản xuất và bảo quản. Để đánh giá độ ổn định của thuốc, các tác giả Kulandaivelu và cộng sự; Zhang J. và cộng sự đã sử dụng phương pháp HPLC với detector UV, đã thẩm định đầy đủ các thuộc tính như độ chính xác, độ lặp lại, giới hạn xác định, giới hạn định lượng, độ ổn định mẫu. Kết quả cho thấy LNX bền hơn dưới tác động của ánh sáng, nhiệt độ, có thể bị phân hủy bởi acid hay kiềm [36], [54], [65]. 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.

Đánh giá độ ổn định

Nghiên cứu độ ổn định của viên nén LNX 12 mg kiểm soát giải phóng với mục đích đánh giá sự thay đổi chất lượng của thuốc dưới tác động của các yếu tố môi trường (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng) và các yếu tố thuộc về chế phẩm thuốc (tính chất lý hóa, dạng bào chế, thành phần, quy trình bào chế, mức độ kín và bản chất của đồ bao gói trực tiếp), là cơ sở để dự đoán tuổi thọ của thuốc [5]. Nghiên cứu độ ổn định được tập trung vào các chỉ tiêu: hình thức cảm quan, hàm lượng và đặc biệt là độ hòa tan dược chất, vì chỉ tiêu này liên quan trực tiếp đến sinh khả dụng của thuốc. Kết quả ban đầu cho thấy viên nghiên cứu đạt yêu cầu chất lượng 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 ở điều kiện thường.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu của luận án, có thể rút ra một số kết luận sau:

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

- Đã nghiên cứu làm tăng độ hòa tan của lornoxicam bằng 3 biện pháp: giảm kích thước tiểu phân 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 sơ bộ 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 ban đầu 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn Bào chế, Đại học Dược Hà Nội (2009), *Sinh dược học bào chế*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 7 - 32, 101 - 113.
2. Bộ Y Tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, NXB Y học, Hà Nội, PL 182, PL 220 -230.
3. Bộ Y Tế (2012), *Kỹ thuật bào chế & sinh dược học các dạng thuốc*, Tập 1, NXB Y học, Hà Nội, tr. 32 - 41.
4. Phùng Chất, Huỳnh Thanh Phong, Trương Phan Ngọc My, Lê Hậu (2014), "Nghiên cứu xây dựng công thức viên nén giải phóng kéo dài chứa acid valproic và natri valproat", *Tạp chí dược học*, số 454, tr. 9-11.
5. Hướng dẫn của ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc, tr. 200 - 247.
6. Nguyễn Trần Linh (2005), *Mô hình hóa và so sánh các đồ thị giải phóng dược chất từ các dạng bào chế*, Chuyên đề chuyên sâu 2, Trường Đại học Dược Hà Nội.
7. Nguyễn Thu Quỳnh (2017), *Nghiên cứu bào chế và sinh khả dụng viên nén metronidazol giải phóng tại đại tràng*, Luận án tiến sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
8. Nguyễn Duy Thư (2018), *Nghiên cứu bào chế và sinh khả dụng viên nén glipizid giải phóng kéo dài*, Luận án tiến sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Tiếng Anh

9. Ambrusa R. et al. (2009), "Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam", *Int. J. Pharm.*, 381, pp. 153 -159.
10. Amin A. S. et al. (2014), "Spectrophotometric Determination of Lornoxicam in Pure and in Pharmaceutical Formulations Using Ion-Associate Complex Formation", *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*, 1(6), pp. 1 - 9.
11. Anumolu P. D., Sunitha G. (2015), "Development and Validation of Discriminating and Biorelevant Dissolution Test for Lornoxicam Tablets", *Indian J. Pharm. Sci.*, 77(3), pp. 212 - 220.

12. Auriemma G., Cerciello A., Aquino R. P. (2017), *NSAIDS: Design and Development of Innovative Oral Delivery Systems*, INTECH, pp. 33 - 65.

13. Bhavsar S. M. et al. (2010), "Validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of Lornoxicam and Thiocolchicoside in solid dosage form", *J. Chem. Pharm. Res.*, 2(2), pp. 563 - 572.

14. Bendale A. R. et al. (2011), "Analytical method development and validation protocol for Lornoxicam in tablet dosage form", *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(2), pp. 358 - 363.

15. Bhavik Shah et al. (2013), *Development and evaluation of novel extended release formulation of analgesic drugs*, A thesis submitted for the degre of doctor of Philosophy in Pharmacy, The Maharaja Sayajirao University of Baroda, pp. 140 - 177.

16. Bramhane D. M. et al. (2010), "Development, characterisation and evaluation of supersaturated triglyceride free drug delivery (s-TFDDS) of lornoxicam", *Drug Deliv. and Transl. Res.*, 69, pp. 453 - 460.

17. Bramhane D. M. et al. (2011), "Inclusion complexation of weakly acidic NSAID with β - cyclodextrin: selection of arginine, an amino acid as a novel ternary component", *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 69, pp. 453 - 460.

18. British Pharmacopoeia (2015), Appendix XVII G. Friability.

19. Christensen N. P. A. et al. (2014), "Processing-induced salt formation of two oxicams in solid dosage forms affects dissolution behavior and chemical degradation", *Powder Technology*, 266, pp. 175 - 182.

20. Dilip Kumar Singh et al., *Regulatory Guidelines on Stability Testing and Trending of Requirements Methods for Stability Testing of Pharmaceutical*, Humana Press USA, pp. 1 - 30.

21. Dressman J. B., Reppas C. (2010), *Oral Drug Absorption Prediction and Assessment*, Informa Healthcare USA, 1 - 89, pp. 155 - 176.

22. El-Setouhy D. A. et al. (2016), "Comparative study on the in-vitro performance of blister molded and conventional lornoxicam immediate release liquitablets: Accelerated stability study and anti-inflammatory and ulcerogenic effects", *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(2), pp. 256 - 265.

23. Faiyaz Shakeel, Nazrul Haq et al. (2009), "Solubility of anti-inflammatory drug lornoxicam in ten different green solvents at different temperatures", *Journal of Molecular Liquids*, 209, pp. 280 - 283.

24. Hamza Y. E. et al. (2010), "Innovation of novel sustained release compression-coated tablets for lornoxicam: formulation and in vitro investigations", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 36(3), pp. 337 - 349.

25. Hamza Y. E. et al. (2010), "Novel sustained-release fast-disintegrating multi-unit compressed tablets of lornoxicam containing Eudragit RS coated chitosan-alginate beads", *Pharm. Dev. Tech*., pp. 1 - 15.

26. Hamza Y. E. et al. (2010), "Design and in vitro evaluation of novel sustained-release matrix tables for lornoxicam based on the combination of hydrophilic matrix formers and basic pH-modofiers", *Pharm. Dev. Tech*,. 15(2), pp. 139 - 152.

27. Hamza Y. E. et al. (2009), "Design and in vitro evaluation of novel sustained-release double-layer tablets of lornoxicam: Utility of cyclodextrin and xanthan gum combination", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 10, pp. 1357 - 1367.

28. Hickey A. J., Giovagnoli S. (2018), *Pharmaceutical Powder and Particles*, Springer, pp. 73- 80.

29. Homdrum E. M. et al. (2006), "Xefo Rapid: A novel effective tool for pain treatment", *Eur. Surg*., 38(5), pp. 342 - 352.

30. Jacobson E. et al. (2006), "Pain after elective arthroscopy of the knee: a prospective, randomised, study comparing conventional NSAID to coxib Knee Surg Sports", *Traumatol Arthrosc*, 14, pp. 1166 - 1170.

31. Jain A. K. et al. (2014), "Development and validation of RP-HPLC methol of lornoxicam for stability indicating assay", *Asian J. Pharm. Sci. Tech*., 4(1), pp. 8 - 14.

32. Kalakuntla D. R. et al. (2011), "Design and development of taste masking lornoxicam orodispersible tablet", *J. Pharm. Cosmetolog*, 1(2), pp. 121 - 125.

33. Kanagala W. S. et al. (2013), "Development and validation of a RP-HPLC-DPA method for the analysis of lornoxicam in bulk, tablets and powder for injection", *Int. J. Pharm. Sci.*, 5(3), pp. 221 - 224.

34. Kharwade M. et al. (2012), "Solubility Behavior of Lornoxicam in Binary Solvents of Pharmaceutical Interest", *J. Solution Chem.*, pp. 1364 - 1374.

35. Koo O. Y. et al. (2017), *Pharmaceutical excipient,* John Wiley & Sons, Inc., pp. 65 - 74

36. Kulandaivelu et al. (2014), "A validated stability - indicating RP - HPLC method for paracetamol and lornoxicam: Application to Pharmaceutical dosage forms", *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.,* 20 (1), pp. 109 - 114.

37. Linda A. F. et al. (2017), *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms,* Taylor & Francis Group, LLC., pp. 247 - 284.

38. Mahesh Attimarad (2010), "Rapid RP HPLC method for quantitative determinaion of lornoxicam in tablets", *Journal of Basic and Clinical Pharmacy,* 1(2), pp. 115 - 118.

39. Mahrous O. Ahmed, Abdullah A.Al-Badr (2011), *Profile of drug substances, excipients and related methodology*, pp. 205 - 239.

40. Metker V. et al. (2011), "Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablet of Lornoxicam", *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 3(1), pp. 281 - 285.

41. Michael Levin (2011*), Pharmaceurical Process Scale-Up*, Informa healthcare USA, pp. 90 - 91.

42. Moffat A. C., Osselton M. D. (2011), *Clarke's analysis of drugs and poisons,* Pharmaceutical Press, pp. 1590 - 1591.

43. Mohd A. H. et al. (2013), "Matrix-mini-tablets of lornoxicam for targeting early morning peak symptoms of rheumatoid arthritis", *Iran J. Basic Med. Sci.*, 17, pp. 57 - 369.

44. Moutasin M. Y. et al. (2017), "A pharmaceutical study on lornoxicam fast disintegrating tablets: formulation and in vitro and in vivo evaluation", *Drug Deliv. and Transl. Res.*, pp. 234 - 244.

45. Olkkola K.T. et al. (1994), "Pharmacokinetics of Oxicam Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents", *Clin. Pharmakokinet,* 26(2), pp. 107 - 120.

46. Patel D. J. et al. (2010), "Simultaneous determination of paracetamol and lornoxicam in tablets by thin layer chromatography combined with densitometry", *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 2(4), pp. 1929 - 1932.

47. Patil K. R. et al. (2009), "Stability-Indicating LC Method for Analysis of Lornoxicam in the Dosage Form", *Chromatographia*, 69, pp. 1001 - 1005.

48. Priyanka A. B. et al. (2013), "Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Lornoxicam in Bulk Drug", *Int. J. Res. Pharm. and Bio. Sci.*, 4(3), pp. 960 - 966.

49. Rahul S. C. et al. (2017), "Compression Coating Tablet As A Novel Dosage Form: A Review" *Advances in Applied and Pharmaceutical Sciences Journal*, 1(3), pp. 1 - 13.

50. Rajendra A. et al. (2012), "Design and Evaluation of Compression Coated Formulations for an Antiinflammatory Drug Based on Modified okra Mucilage", *Journal of Applied Pharmaceutical Science,* 2(7), pp. 238 - 245.

51. Sahoo S. K et al. (2012), "Development of Ultraviolet Spectrophotometric Method for Analysis of Lornoxicam in Solid Dosage Forms ", *Trop. J. Pharm. Res.*, 11(2), pp. 269 - 273.

52. Sangeetamohanty et al. (2017), "Lornoxicam Sustained Release Tablets: Formulation, In-Vitro Evaluation and Comparison with Marketed Lofecam SR*", Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1), pp. 1193 - 1201.

53. Sateesh Kumar V. et al. (2017), "Compression Coating - an Aproach to Colon Specific Drug Delivery: Review", *Mod. Appl. Bioequiv. Availab.*, 1(3), pp. 1 - 5.

54. Shah D. A. et al. (2011), "Stability Indicating LC-Method for Estimation of Paracetamol and Lornoxicam in Combined Dosage Form", *Sci. Pharm.*, 7(9), pp. 113 - 122.

55. Shakir Ahmad et al. (2015), "Fomulation and evaluation of lornoxicam of sustained release matrix tablets", *Int. J. of Pharmacy and analytical reseach*, 4(2), pp. 100 - 106.

56. Sharma M. C. et al. (2011), "Isocratic RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Paracetamol and Lornoxicam in combined tablet Dosage Form and its Dissolution Assessment", *Int.J. Chem. Tech. Res.*, 3(2), pp. 997 - 1002.

57. Sheth S. K. et al. (2010), "Formulation and evaluation of taste masked oral disintegrating tablet of lornoxicam", *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 1, 1 - 9.

58. Skjodt N. M., Davies N. M. (1998), "Clinical pharmacokinetics of lornoxicam A short half-life oxicam", *Clin. Pharmacokinet.*, 34(6), pp. 421 - 428.

59. Sivasubramanian et al. (2010), "Simultaneous spectaneous spectrophotometric estimation of paracetamol and lornoxicam in tablet dosage form", *Int. J. Pharm. Sci*., 2(4), pp. 166 - 168.

60. Tawfeek H. M. et al. (2014), "Dissolution Enhancement and Formulation of Rapid-Release Lornoxicam Mini-Tablets", *J. Pharm. Sci.*, 103, pp. 2470 - 2483.

61. Tung N. T. et al. (2018), "Development of solidified self-microemulsifying drug delivery systems containing l-tetrahydropalmatine: Design of experiment approach and bioavailability comparison", *Int. J. Pharm.*, 537 (1-2), pp. 9 - 21.

62. Ulla S. N. et al. (2011), "Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of lornoxicam", *Int. J. Drug Dev. Res.* 3(1), pp. 31 - 44.

63. Venumadhav E. et al. (2011), "New spectrophotometric methods for the determination of lornoxicam in pharmaceutical dosage forms", *Int. Jour. Bio. Pharm. Tech.*, 2(1), pp. 23 - 26.

64. Zarmpi P. et al. (2017), "Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, pp. 111, 1 - 15.

65. Zhang J. et al. (2012), "Development and validation of a stability indicating HPLC method for the analysis of lornoxicam in powder for injection", *Pak. J. Pharm. Sci.*, 25(2), pp. 371 - 375.

66. Zhang J. et al. (2013), "Characterization of two polymorphs of lornoxicam", *J. Pharm. Sci*., 65, pp. 44 - 52.