

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN VĂN BẠCH

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ
VÀ ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG VIÊN NÉN
DILTIAZEM GIẢI PHÓNG THEO NHỊP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI - 2012

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN VĂN BẠCH

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ
VÀ ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG VIÊN NÉN
DILTIAZEM GIẢI PHÓNG THEO NHỊP**

**Chuyên ngành:
Mã số:**

**Bào chế
62 73 01 05**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

**Người hướng dẫn khoa học: 1. GS.TS. Võ Xuân Minh
2. PGS.TS. Phạm Thị Minh Huệ**

HÀ NỘI - 2012

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Tất cả các số liệu trong luận án là trung thực và chưa công bố trong bất kỳ công trình nào.

TÁC GIẢ

Nguyễn Văn Bạch

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

GS. TS. Võ Xuân Minh

PGS. TS. Phạm Thị Minh Huệ

Những người thầy đã tận tình hướng dẫn và hết lòng giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng uỷ, Ban Giám đốc Học Viện Quân Y, Trung tâm Đào tạo-Nghiên cứu Dược, phòng Sau Đại học, Hệ sau Đại học đã cho phép và tạo mọi điều kiện cho tôi học tập và thực hiện luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Nguyễn Minh Chính và các đồng chí giảng viên, kỹ thuật viên Trung tâm Đào tạo-Nghiên cứu Dược đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Nguyễn Trần Linh, CN. Vũ Tùng Lâm cùng toàn thể các thầy, cô giáo, kỹ thuật viên Bộ môn Bào chế, Bộ môn Phân tích-Độc chất (Trường Đại học Dược Hà Nội) đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Phùng Thị Vinh, ThS. Tạ Mạnh Hùng cùng các kiểm nghiệm viên Trung tâm Tương đương sinh học, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã ủng hộ và động viên tôi trong quá trình thực hiện luận án này.

Hà Nội, ngày 6 tháng 12 năm 2011

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Văn Bạch

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt và ký hiệu	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	3
1.1. THUỐC GIẢI PHÓNG THEO NHỊP	3
1.1.1. Bệnh học thời khắc	3
1.1.1.1. Bệnh hen	3
1.1.1.2. Bệnh viêm khớp	3
1.1.1.3. Bệnh tim mạch	4
1.1.1.4. Bệnh loét dạ dày - tá tràng	4
1.1.1.5. Một số bệnh khác	5
1.1.2. Bào chế thời khắc	5
1.1.2.1. Khái niệm và đặc điểm	5
1.1.2.2. Ưu, nhược điểm của thuốc giải phóng theo nhịp	6
1.1.3. Kỹ thuật bào chế thuốc giải phóng theo nhịp	6
1.1.3.1. Hệ kiểm soát thời gian	7
1.1.3.2. Hệ kiểm soát với tác nhân gây kích thích	13
1.1.3.3. Hệ kiểm soát với tác nhân điều chỉnh từ bên ngoài	14
1.2. Diltiazem và bào chế diltiazem giải phóng theo nhịp	15
1.2.1. Diltiazem hydroclorid	15
1.2.1.1. Công thức hoá học	15
1.2.1.2. Tính chất lý, hoá	15
1.2.1.3. Phương pháp định lượng	15
1.2.1.4. Dược động học, tác dụng dược lý và chỉ định	16
1.2.1.5. Tương tác thuốc	17
1.2.1.6. Một số biệt dược kiểm soát giải phóng	17
1.2.2. Một số nghiên cứu về kỹ thuật bào chế dạng thuốc giải phóng theo nhịp của diltiazem	18
1.2.2.1. Dạng viên nén	18
1.2.2.2. Dạng hạt và pellet	21
1.3. Tương đương sinh học và một số phương pháp đánh giá tương đương sinh học của chế phẩm diltiazem	23

giải phóng theo nhịp	
1.3.1. Đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học	23
1.3.1.1. Đánh giá sinh khả dụng in vitro	24
1.3.1.2. Đánh giá sinh khả dụng in vivo	26
1.3.1.3. Đánh giá tương đương sinh học	27
1.3.2. Một số kết quả nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học của diltiazem	31
1.3.2.1. Sinh khả dụng diltiazem in vitro	31
1.3.2.2. Sinh khả dụng diltiazem in vivo	32
CHƯƠNG 2. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Nguyên liệu, thiết bị và đối tượng nghiên cứu	36
2.1.1. Nguyên liệu	36
2.1.2. Thiết bị và dụng cụ	37
2.1.3. Thuốc đối chiếu, thuốc thử và chất chuẩn	38
2.1.4. Động vật thí nghiệm	38
2.1.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu bào chế	39
2.2.1.1. Bào chế viên nhân diltiazem	39
2.2.1.2. Bào chế viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	39
2.2.2. Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng và độ ổn định của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	41
2.2.2.1. Đánh giá tiêu chuẩn chất lượng	41
2.2.2.2. Phương pháp đánh giá độ ổn định	46
2.2.3. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp trên chó thực nghiệm	47
2.2.3.1. Xây dựng và thẩm định phương pháp HPLC-MS/MS để định lượng diltiazem trong huyết tương chó	47
2.2.3.2. Đánh giá sinh khả dụng trên chó	52
2.2.4. Công cụ tính toán số liệu, thiết kế thí nghiệm và tối ưu hoá	55
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Kết quả nghiên cứu bào chế	56
3.1.1. Định lượng diltiazem bằng phương pháp quang phổ UV và HPLC	56
3.1.1.1. Định lượng diltiazem trong môi trường hoà tan	56
3.1.1.2. Định lượng diltiazem trong viên nén giải phóng theo nhịp	57

3.1.2.	Nghiên cứu bào chế viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp theo phương pháp bao khô	61
3.1.2.1.	Khảo sát công thức viên nhân	61
3.1.2.2.	Khảo sát công thức vỏ bao	65
3.1.2.3.	Xây dựng công thức tối ưu	71
3.1.3.	Nghiên cứu bào chế viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp theo phương pháp bao màng mỏng	76
3.1.3.1.	Khảo sát công thức viên nhân	76
3.1.3.2.	Khảo sát ảnh hưởng công thức màng bao đến thời gian tiềm tàng.	80
3.1.3.3.	Tối ưu hoá công thức viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp.	82
3.1.3.4.	Tóm tắt công thức và qui trình bào chế	89
3.2.	Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và đánh giá độ ổn định của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	90
3.2.1.	Xây dựng tiêu chuẩn của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	90
3.2.1.1.	Xây dựng một số chỉ tiêu chất lượng viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	90
3.2.1.2.	Đề xuất tiêu chuẩn chất lượng và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp 60 mg	91
3.2.2.	Nghiên cứu độ ổn định của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	91
3.2.2.1.	Về hình thức	91
3.2.2.2.	Về độ hoà tan	91
3.2.2.3.	Về hàm lượng diltiazem	93
3.2.2.4.	Tính toán dự đoán tuổi thọ của thuốc	94
3.3.	Kết quả nghiên cứu sinh khả dụng	96
3.3.1.	Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng diltiazem trong huyết tương chó	96
3.3.1.1.	Xây dựng phương pháp	96
3.3.1.2.	Thẩm định phương pháp	97
3.3.2.	Kết quả đánh giá sinh khả dụng của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp trên chó.	108
3.3.2.1.	Xác định nồng độ diltiazem trong huyết tương chó sau khi uống viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp và viên nén Tildiem.	108
3.3.2.2.	Phân tích dược động học và so sánh sinh khả dụng của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp với viên nén Tildiem đối chiếu	110

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	115
4.1. Về nghiên cứu bào chế viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	115
4.1.1. Về phương pháp bao khô	115
4.1.2. Về phương pháp bao màng mỏng	117
4.2. Về nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và đánh giá độ ổn định của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	121
4.2.1. Về nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp.	121
4.2.2. Về đánh giá độ ổn định của viên nén	124
4.3. Về nghiên cứu sinh khả dụng viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp	126
4.3.1. Về xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng diltiazem trong huyết tương chó	126
4.3.2. Về nghiên cứu sinh khả dụng in vivo của viên nén diltiazem giải phóng theo nhịp trên chó	130
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	134
NHỮNG CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	AUC	: Diện tích dưới đường cong (Area Under Curve)
2	AUMC	: Diện tích dưới đường cong nồng độ x thời gian - thời gian (Area Under Moment Curve)
3	CA	: Cellulose acetat
4	CAP	: Cellulose acetat phtalat
5	C _{max}	: Nồng độ cực đại trong máu (Maximum Plasma Concentration)
6	DC	: Dược chất
7	DDH	: Dược động học
8	DDVN	: Dược điển Việt Nam
9	DEP	: Diethyl phtalat
10	DIL	: Diltiazem
11	EC	: Ethyl cellulose
12	FDA	: Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm (Food and Drug Administration)
13	GPTN	: Giải phóng theo nhịp
14	HPLC	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography)
15	HPLC-MS/MS	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao – Ghép nối khối phổ (High Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrophotometry)
16	HPMC	: Hydroxypropyl methyl cellulose
17	HQC	: Mẫu kiểm chứng giới hạn trên (High Quality Control sample)
18	KLMB	: Khối lượng màng bao
19	L-HPC	: Low hydroxy propyl cellulose
20	LLOQ	: Giới hạn định lượng thấp nhất (Lower Limit Of Quantification)
21	LQC	: Mẫu kiểm chứng giới hạn dưới (Lower Quality Control sample)
22	MQC	: Mẫu kiểm chứng giữa giới hạn dưới và trên (Middle Quality Control sample)
23	MRT	: Thời gian lưu trung bình (Mean Retention Time)
24	NaCMC	: Natri carboxymethyl cellulose
25	PVP	: Polyvinyl pyrrolidon

26	RSD	: Độ lệch chuẩn tương đối (Relative standard deviation)
27	S/N	: Tỷ lệ tín hiệu/nhiều (Signal To Noise)
28	SD	: Độ lệch chuẩn (Standard deviation)
29	SKD	: Sinh khả dụng (Biological availability)
30	SSG	: Natri starch glycolat
31	TD	: Tá dược
32	T_{lag}	: Thời gian tiềm tàng (Lag time)
33	T_{max}	: Thời điểm đạt được nồng độ cực đại (Time point of maximum plasma concentration)
34	USP	: Dược điển Mỹ
35	WHO	: Tổ chức y tế thế giới
36	\bar{X}	: Giá trị trung bình