

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ HỒNG HÀ**

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ SINH KHẢ DỤNG  
VIÊN NÉN PARACETAMOL GIẢI PHÓNG NHANH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**HÀ NỘI – 2011**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**NGUYỄN THỊ HỒNG HÀ**

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ SINH KHẢ DỤNG  
VIÊN NÉN PARACETAMOL GIẢI PHÓNG NHANH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**CHUYÊN NGÀNH BÀO CHẾ**

**MÃ SỐ: 62730105**

**Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Đăng Hoà**

**PGS.TS. Nguyễn Văn Long**

**HÀ NỘI – 2011**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

**Nguyễn Thị Hồng Hà**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Đăng Hoà và PGS.TS. Nguyễn Văn Long, những người thầy đã tận tình hướng dẫn và tạo điều kiện giúp tôi hoàn thành bản luận án này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS,TS. Phạm Thị Minh Huệ, TS. Nguyễn Thị Kiều Anh, TS. Nguyễn Ngọc Chiến, TS. Nguyễn Trần Linh và toàn thể các thầy cô giáo, kỹ thuật viên Bộ môn Bào Chế, Bộ môn Công Nghiệp Dược, Phòng Thí Nghiệm Trung Tâm, Bộ môn Dược Lâm Sàng, Phòng Sau đại học - Trường Đại Học Dược Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin cảm ơn các cán bộ, nhân viên công ty Dược Khoa, công ty CPDP Sao Kim và Trung tâm tương đương sinh học - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương đã tận tình hỗ trợ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn Ban Giám Đốc, Ban lãnh đạo Khoa Dược cùng toàn thể các anh, chị, em và các bạn đồng nghiệp công tác tại Bệnh Viện Nhi Trung Ương đã tạo điều kiện thuận lợi, động viên và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu đề tài.

Tôi cũng xin gửi tới gia đình và bạn bè lời cảm ơn chân thành vì đã dành cho tôi thời gian, tình cảm, sự giúp đỡ và những lời động viên khích lệ giúp tôi hoàn thành luận án này.

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2010*

Nguyễn Thị Hồng Hà

## MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	i
Lời cảm ơn	ii
Mục lục	iii
Danh mục các chữ cái viết tắt	vii
Danh mục các bảng	viii
Danh mục các hình	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Viên nén giải phóng nhanh	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Ưu nhược điểm của viên nén giải phóng nhanh	4
1.1.3. Một số kỹ thuật và phương pháp bào chế viên giải phóng nhanh	5
1.1.3.1. Một số kỹ thuật tác động vào dược chất	6
1.1.3.2. Sử dụng tá dược siêu rã	8
1.1.3.3. Sử dụng hệ tá dược sủi bọt	10
1.1.3.4. Phương pháp đông khô	10
1.1.3.5. Phương pháp đồ khuôn	11
1.1.3.6. Phương pháp thăng hoa	12
1.1.3.7. Kỹ thuật rần lỏng	13
1.1.3.8. Kỹ thuật “kẹo bông”	14
1.1.3.9. Kỹ thuật in phun ba chiều	14
1.1.3.10. Phương pháp xử lý sau khi dập viên	15
1.1.4. Phương pháp đánh giá chất lượng viên nén giải phóng nhanh	16
1.2. Tổng quan về paracetamol	18
1.2.1. Công thức, tính chất	18
1.2.2. Tác dụng dược lý	19
1.2.3. Dược động học	20
1.2.4. Chỉ định, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn	20
1.2.5. Một số nghiên cứu về viên paracetamol giải phóng nhanh	21
1.2.6. Phương pháp định lượng paracetamol	23
1.2.6.1. Định lượng paracetamol nguyên liệu và chế phẩm	23
1.2.6.2. Định lượng paracetamol trong dịch sinh học	27
1.3. Nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học	31

1.3.1.	Đánh giá độ hoà tan in vitro	31
1.3.2.	Đánh giá sinh khả dụng in vivo và tương đương sinh học	32
<b>Chương 2: NGUYÊN VẬT LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>		
2.1.	Nguyên vật liệu và thiết bị nghiên cứu	37
2.1.1	Nguyên vật liệu	37
2.1.2	Thiết bị, phương tiện	38
2.1.3	Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.4	Địa điểm nghiên cứu	39
2.2.	Phương pháp nghiên cứu	40
2.2.1	Phương pháp bào chế viên nén paracetamol giải phóng nhanh	40
2.2.1.1.	Phương pháp sử dụng tá dược thăng hoa	40
2.2.1.2.	Phương pháp chế tạo hạt rắn-lỏng	41
2.2.1.3.	Phương pháp bào chế viên sủi nội	42
2.2.2	Phương pháp hoàn thiện và thẩm định quy trình sản xuất	46
2.2.2.1.	Chuẩn bị trước thẩm định	46
2.2.2.2.	Tiến hành thẩm định	46
2.2.2.3.	Kiểm soát quy trình bằng phương pháp thống kê	47
2.2.3	Phương pháp đánh giá và tiêu chuẩn hoá chất lượng bán thành phẩm và thành phẩm viên nén paracetamol giải phóng nhanh.	49
2.2.4	Phương pháp nghiên cứu độ ổn định	51
2.2.5	Phương pháp đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học	51
2.2.5.1.	Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng paracetamol trong huyết tương	51
2.2.5.2.	Phương pháp nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học	52
2.2.7	Xử lý kết quả nghiên cứu	54
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b>		
3.1.	Bào chế viên paracetamol giải phóng nhanh	55
3.1.1	Sử dụng kỹ thuật thăng hoa	55
3.1.2	Bào chế viên sử dụng kỹ thuật tạo hạt rắn lỏng	59
3.1.3	Bào chế viên sủi nội	62
3.1.3.1.	Kết quả khảo sát các yếu tố thành phần công thức	62
3.1.3.2.	Kết quả đánh giá ảnh hưởng của một số thông số kỹ thuật đến thời gian rã và hoà tan paracetamol từ viên	71
3.2.	Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng viên nén paracetamol giải phóng nhanh.	77
3.2.1.	Khảo sát chỉ tiêu chất lượng	77
3.2.2.	Đề xuất tiêu chuẩn viên nén paracetamol giải phóng nhanh	81
3.3.	Nghiên cứu độ ổn định	83

3.3.1	Đánh giá độ ổn định	83
3.3.2	Xác định tuổi thọ của thuốc	88
3.4.	Hoàn thiện và thẩm định quy trình sản xuất viên nén paracetamol giải phóng nhanh	90
3.4.1	Hoàn thiện quy trình sản xuất viên nén paracetamol giải phóng nhanh	90
3.4.1.1.	Những thay đổi chính khi nâng cỡ lô	90
3.4.1.2.	Công thức viên	92
3.4.1.3.	Tóm tắt quy trình sản xuất	93
3.4.1.4.	Sơ đồ quy trình sản xuất	93
3.4.2	Thẩm định quy trình sản xuất viên nén paracetamol giải phóng nhanh.	95
3.4.2.1.	Đánh giá nguy cơ gây mất ổn định quy trình sản xuất	95
3.4.2.2.	Lựa chọn các thông số thẩm định	96
3.4.2.3.	Kế hoạch lấy mẫu trong quá trình thẩm định	98
3.4.2.4.	Giai đoạn trộn bột khô	99
3.4.2.5.	Giai đoạn nhào ẩm	101
3.4.2.6.	Giai đoạn sấy	103
3.4.2.7.	Giai đoạn sửa hạt	104
3.4.2.8.	Giai đoạn trộn hoàn tất	105
3.4.2.9.	Giai đoạn dập viên	106
3.4.2.10.	Kết quả thẩm định thông số kiểm soát	108
3.5.	Nghiên cứu sinh khả dụng viên nén paracetamol giải phóng nhanh	117
3.5.1.	Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng paracetamol trong huyết tương	117
3.5.1.1.	Xây dựng phương pháp định lượng	117
3.5.1.2.	Thẩm định phương pháp phân tích	120
3.5.2.	Kết quả nghiên cứu sinh khả dụng	128
Chương 4: BÀN LUẬN		134
4.1.	Về lựa chọn phương pháp bào chế viên paracetamol giải phóng nhanh	134
4.2	Về nghiên cứu xây dựng công thức bào chế viên	137
4.2.1.	Lựa chọn kích thước tiểu phân dược chất	137
4.2.2.	Lựa chọn tỷ lệ natri bicarbonat	138
4.2.3.	Lựa chọn tá dược dính	139
4.2.4.	Lựa chọn tá dược rã	139
4.2.5.	Lựa chọn tá dược trơn	140
4.2.6.	Lựa chọn thời gian nhào ẩm	140
4.2.7.	Lựa chọn lực gây vỡ viên	140

4.2.8. Lựa chọn kỹ thuật tạo hạt	141
4.3. Về xây dựng tiêu chuẩn chất lượng viên nén paracetamol giải phóng nhanh	141
4.4. Về độ ổn định của chế phẩm	142
4.4.1. Theo dõi độ ổn định	142
4.4.2. Dự tính tuổi thọ của chế phẩm nghiên cứu	143
4.5. Về hoàn thiện và thẩm định qui trình sản xuất	144
4.6. Về nghiên cứu sinh khả dụng viên nén paracetamol giải phóng nhanh	146
4.6.1. Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng paracetamol trong huyết tương	146
4.6.2. Nghiên cứu sinh khả dụng viên nén và tương đương sinh học viên nén paracetamol giải phóng nhanh trên người tình nguyện	148
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT	150
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	152
TÀI LIỆU THAM KHẢO	153
PHỤ LỤC	



## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ASEAN	: Hiệp hội các nước Đông Nam Á ( <i>Association of South East Asia Nations</i> )
AUC	: Diện tích dưới đường cong ( <i>Area under the curve</i> )
BCS	: Hệ thống phân loại sinh dược học ( <i>Biopharmaceutics Classification System</i> )
BP	: Dược điển Anh ( <i>British Pharmacopoeia</i> )
CE	: Điện di mao quản ( <i>Capillary electrophoresis</i> )
$C_{max}$	: Nồng độ thuốc cực đại trong huyết tương
CS	: Cộng sự
ĐĐVN	: Dược điển Việt Nam
FDA	: Cục quản lý thuốc và thực phẩm ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FPIA	: Phân tích miễn dịch huỳnh quang phân cực ( <i>Fluorescence Polarization Immunoassay</i> )
HPLC	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao ( <i>High performance liquid chromatography</i> )
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose
IVIVC	: Mối tương quan <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i> ( <i>In vitro - in vivo correlation</i> )
NaCMC	: Natri carboxymethyl cellulose
NBC	Natri bicarbonat
PEG	: Polyethylen glycol
PG	: Propylen glycol
PVP	: Polyvinyl pyrrolidon
SKD	: Sinh khả dụng
$t_{1/2}$	: Thời gian bán thải (Time terminal half-life)
$T_{max}$	: Thời gian thuốc đạt nồng độ cực đại trong huyết tương
USP	: Dược điển Mỹ (United State Pharmacopoeia)
UV	: Tử ngoại ( <i>Ultra violet</i> )
Vis	: Khả kiến ( <i>Visible</i> )

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Các nguyên liệu, hoá chất sử dụng trong nghiên cứu	37
Bảng 2.2.	Các thiết bị và phương tiện sử dụng trong nghiên cứu	38
Bảng 3.3	Công thức các mẫu viên giải phóng nhanh ứng dụng kỹ thuật thăng hoa.	55
Bảng 3.4	Tỷ trọng và độ trơn chảy của các mẫu hạt paracetamol bào chế bằng kỹ thuật thăng hoa sau khi đã trộn hoàn tất (n=5)	56
Bảng 3.5	Độ bền cơ học, độ rã và biến thiên khối lượng các mẫu viên thực nghiệm bào chế bằng phương pháp thăng hoa (giá trị trung bình $\pm$ SD, n=6)	57
Bảng 3.6	Tỷ lệ paracetamol hoà tan từ các mẫu viên điều chế bằng kỹ thuật thăng hoa trong môi trường HCl 0,1 N (n=6)	58
Bảng 3.7	Công thức bào chế một số mẫu viên khảo sát ứng dụng hệ rắn lỏng	59
Bảng 3.8	Tỷ trọng biểu kiến của hạt rắn lỏng paracetamol-PG	59
Bảng 3.9	Độ rã trung bình của các mẫu viên rắn- lỏng trong môi trường nước và acid HCl 0,1N	60
Bảng 3.10	Tỷ lệ paracetamol hoà tan từ các mẫu viên rắn lỏng trong môi trường HCl 0,1N (n=6)	61
Bảng 3.11	Thành phần công thức các mẫu viên khảo sát trong nghiên cứu (Mỗi công thức 500 g paracetamol )	63
Bảng 3.12	Phần trăm paracetamol hoà tan từ các mẫu viên có tỷ lệ natri bicarbonat khác nhau (n=6)	65
Bảng 3.13	Độ hoà tan paracetamol từ các mẫu viên có thành phần tá dược rã khác nhau	67
Bảng 3.14	Phần trăm paracetamol hoà tan từ các mẫu viên có tỷ lệ tá dược rã khác nhau (n=6)	68
Bảng 3.15	Phần trăm paracetamol hoà tan từ các mẫu viên có thành phần tá dược trơn khác nhau(n=6)	70
Bảng 3.16	Thời gian rã của các mẫu viên có thời gian nhào ẩm khác nhau	72
Bảng 3.17	Thời gian rã trung bình của các mẫu viên có độ cứng khác nhau	73
Bảng 3.18	Tốc độ giải phóng paracetamol từ các mẫu viên có độ cứng khác nhau	74