BÀI NGHIÊN CỨU

Xây dựng quy trình bào chế viên nang cứng chứa hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin

Phan Thị Nghĩa[1,2], Đặng Thị Hồng Ngọc[1], Trần Thị Hải Yến[1], Nguyễn Đăng Hòa[1], Vũ Thị Thu Giang[1]*

[1] *Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội.*

[2] *Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, 48 Hai Bà Trưng, Hoàn Kiếm, Hà Nội.*

Tác giả liên hệ: giangvtt@hup.edu.vn

(Ngày gửi đăng: 24/10/2021 - Ngày duyệt đăng: 20/4/2022)

SUMMARY

The aim of this study was to develop the preparation procedure of hard gelatin capsules containing 10 mg rosuvastatin-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) on the scale of 10.000 capsules. The influence of technical parameters in each preparation stage was evaluated. Technical parameters included mixing speed and mixing time to adsorb the SNEDDS onto the carrier mixture; speed and time of wet mixing in the kneading and granulating equipment; pre-drying and drying temperature and time; speed and time of lubricant mixing in the cube blender. The results showed that all the batches of prepared granules containing SNEDDS rosuvastatin were uniform in quality. Especially, the obtained nanoemulsion after prepared granules being selfemulsifying still possessed required characteristics: droplet size and PDI were less than 200 nm and 0.3 respectively, drug nanoemulsified efficiency was higher than 95 %, drug entrapment efficiency in the nano oil was higher than 80 %. All of the 3 hard capsule batches conformed to the in-house specifications and were in vitro dissolution equivalent to the reference product (Crestor® tablets containing 10 mg of rosuvastatin) with mean dissolution percentage in 3 different media (pH 1.2 and 4.5 and 6.8) more than 85 % within 15 minutes.

Từ khóa: *hệ nano tự nhũ hóa rắn (solid SNEDDS), nang cứng, nâng cấp (scale-up), rosuvastatin, thẩm định quy trình bào chế (pharmaceutical process validation).*

Đặt vấn đề

Rosuvastatin chủ yếu được sử dụng đường uống để điều trị tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và xơ vữa động mạch. Tuy nhiên rosuvastatin có sinh khả dụng đường uống thấp do thuốc kém tan trong nước. Với mục đích khai thác những ưu điểm trong việc cải thiện hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa, hệ nano tự nhũ hóa chứa rosuvastatin đã được tiến hành nghiên cứu bào chế tại trường Đại học Dược Hà Nội. SNEDDS bào chế là một hỗn hợp đồng nhất các thành phần: dầu (Capryol 90), chất diện hoạt (Cremophor RH 40), đồng diện hoạt (PEG 400) và rosuvastatin calci [9].

Trên cơ sở những kết quả nghiên cứu thu được, SNEDDS rosuvastatin đã bước đầu được xây dựng tiêu chuẩn chất lượng [2], nghiên cứu ứng dụng vào dạng thuốc nang mềm [3], [4] và hóa rắn để ứng dụng vào thuốc nang

cứng [5]. Chính vì vậy, nghiên cứu này được tiếp tục thực hiện với mục tiêu khảo sát các thông số kỹ thuật để xây dựng được quy trình bào chế viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg qui mô 10.000 viên.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Rosuvastatin calci (TCNSX – Enaltec, Ấn Độ); Capryol 90 (EP – Gattefossé, Pháp); Cremophor RH 40 và polyoxyethylen glycol 400 (PEG 400) (EP – BASF, Đức); Prosolv SMCC 50 (EP-JRS Pharma); Syloid XDP3050 (EP - Grace GmbH); Polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30), Talc (TCNSX, Trung Quốc); Acid stearic (TCNSX-BASF, Đức); acetonitril và methanol (HPLC – Fisher, Mỹ). Các thuốc thử khác đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích mua từ Beijing Chemical, Trung Quốc.

Thiết bị nghiên cứu

Máy nhào và tạo hạt cao tốc GHL -10 công suất 2.2 kw (Trung Quốc), Tủ sấy UM 500 Memmert (Đức), Thiết bị trộn lập phương ERWEKA (dung tích buồng trộn 8 lít, Đức), Thiết bị đóng nang tự động NJP1200-2 (Trung Quốc), Hệ thống HPLC Shimadzu (Nhật Bản), Máy đo quang phổ UV-VIS, Shimadzu (Nhật Bản); Máy đo kích thước tiểu phân Zetasizer NanoZS90 (Anh).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg

Căn cứ trên các kết quả nghiên cứu đã công bố [9], [5], công thức bào chế viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg được xây dựng như sau:

Bào chế SNEDDS rosuvastatin: Cho Capryol 90 và PEG 400 trong cốc thủy tinh có dung tích thích hợp, duy trì nhiệt độ 50 °C và khuấy để thu được hỗn hợp đồng nhất. Hòa tan dược chất trong hỗn hợp trên ở nhiệt độ 50 °C và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Thêm Cremophor RH 40, duy trì nhiệt độ và tốc độ khuấy để thu được dung dịch trong suốt.

Bảng 1. Công thức bào chế của viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin và lô 10.000 viên

Thành phần	1 viên	Lô 10.000 viên
Rosuvastatin calci	10,40 mg	104,0 g
Capryol 90	39,73 mg	397,3 g
Cremophor RH40	39,73 mg	397,3 g
PEG 400	15,14 mg	151,4 g
Prosolv SMCC 50	260,92 mg	2609,2 g
Syloid XDP 3050	8,06 mg	80,6 g
PVP K30	6,87 mg	68,7 g
Talc	3,81 mg	38,1 g
Acid stearic	7,63 mg	76,3 g
Nước tinh khiết	0,09 ml	900 ml
Vỏ nang số 0	01 vỏ	10.000 vỏ

Hòa tan 68,7 g PVP K30 trong 900 ml nước thu được dung dịch PVP K30.

Hóa rắn SNEDDS rosuvastatin: Rây tá dược Prosolv SMCC 50 qua rây cỡ 250 µm sau đó đem sấy ở nhiệt độ 50 °C đến hàm ẩm < 2 %; Trộn đều Prosolv SMCC 50 và Syloid XDP 3050 sau đó rây qua rây 250 µm; Chuyển khối bột vào thiết bị nhào trộn và tạo hạt cao tốc GHL-10, tiến hành nhào trộn thô ở tốc độ cánh trộn là 7 Hz trong 2 phút; Thêm SNEDDS rosuvastatin vào hỗn hợp chất mang để hấp phụ, trộn đều đến đồng nhất trong khoảng thời gian khảo sát; Thêm từ từ dung dịch PVP K30 vào hỗn hợp đã hấp phụ SNEDDS rosuvastatin ở trên trộn đến đồng nhất; Sấy sơ bộ hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50-60 °C trong khoảng thời gian khảo sát; Xát hạt qua rây 1000 µm; Sấy hạt thu được ở nhiệt độ khảo sát đến độ ẩm 2 % - 5 %; Sửa hạt qua rây 800 µm và 180 µm. Cốm thu được đánh giá đặc tính của hạt và nano nhũ tương tạo thành.

Nghiền mịn tá dược trơn, rây qua rây 180 µm; Trộn đều hạt SNEDDS rosuvastatin với tá dược trơn trên thiết bị trộn lập phương ERWEKA; Sau đó, đóng thuốc vào nang bằng phương pháp thể tích trên thiết bị đóng nang tự động NJP1200-2.

Phương pháp đánh giá

• Đánh giá cốm SNEDDS rosuvastatin

SNEDDS rắn được nhũ hóa như sau: cân chính xác một lượng cốm SNEDDS tương ứng với 150 mg rosuvastatin vào cốc dung tích 100 ml, thêm 20 ml nước, khuấy từ ở tốc độ 100 vòng/phút trong 5 phút. Cho vào bình định mức 50 ml, thêm nước vừa đủ. Để lắng, lọc qua màng lọc 0,45 µm thu được nano nhũ tương.

Pha mẫu trong dung môi acetonitril:nước (25:75, tt/tt) đến nồng độ rosuvastatin khoảng 12 µg/ml. Đánh giá các chỉ tiêu: định lượng hàm lượng dược chất, hiệu suất nano nhũ tương hóa, tỷ lệ dược chất trong pha dầu, kích thước giọt (KTG) và phân bố kích thước giọt nano nhũ tương (PDI), chỉ số Carr theo phương pháp đã công bố trong nghiên cứu bào chế hệ tự nano nhũ hóa rosuvastatin rắn [5].

• Xác định độ ẩm

Độ ẩm của cốm được xác định theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (theo phụ lục 9.6, DĐVN V) trên cân xác định độ ẩm nhanh Sartorius MA 30.

• Phương pháp chụp kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)

Nano nhũ tương được nhỏ lên lưới đồng, để khô tự nhiên, sau đó được mạ phủ vàng rồi đem soi dưới kính hiển vi điện tử truyền qua JOEL, Nhật Bản.

• Tỷ lệ hạt có kích thước 180-800 µm

Được tính bằng tỷ lệ khối lượng hạt kích thước 180-800 µm (g) và khối lượng nguyên liệu ban đầu trừ lượng nước trong dung dịch tá dược dính (g).

• Đồng đều khối lượng viên: Theo Dược Điển Việt Nam V (DĐVN V)

• Đồng đều đơn vị liều

Làm theo phương pháp đồng đều hàm lượng (phụ lục 11.9, DĐVN V)

Dung dịch thử: Chuyển 1 viên vào bình định mức 100 ml, lắc siêu âm hòa tan trong dung môi pha mẫu acetonitril:nước (25:75, tt/tt). Định lượng mẫu bằng phương pháp HPLC [2]. Tính giá trị chấp nhận AV.

• Độ hòa tan viên nang cứng

Điều kiện thử hòa tan [8]: thiết bị thử hòa tan cánh khuấy, có giỏ làm chìm viên 50 vòng/phút; môi trường 900 ml dung dịch đệm citrat 0,05M pH 6,6; nhiệt độ 37± 0,5°C; thời gian thử hòa tan 30 phút.

• Tạp chất liên quan: Theo chỉ tiêu tạp chất liên quan, chuyên luận viên nén Rosuvastatin, dược điển Mỹ USP 42 [8].

• Đánh giá tương đương hòa tan in vitro với thuốc chứng Crestor®

Thuốc chứng: Crestor® 10 mg (viên nén bao phim rosuvastatin 10 mg); Số lô: RE683; Ngày sản xuất: 07.11.19; Hạn dùng: 07.11.21; Nhà sản xuất: IPR Pharmaceuticals Inc., Mỹ. Viên nén Crestor® 10 mg có cấu trúc là hệ phân tán rắn với chất mang polyme HPMC.

Thiết bị thử độ hòa tan cánh khuấy, có giỏ làm chìm viên 75 vòng/phút; môi trường 900 ml dung dịch đệm pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8; nhiệt độ 37± 0,5 °C; thời gian thử hòa tan 15 phút. Mỗi môi trường thử riêng biệt 12 viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg và 12 viên thuốc chứng Crestor® 10 mg.

Định lượng dược chất trong mẫu thử hòa tan được thực hiện theo phương pháp HPLC [8]: Thiết bị HPLC Shimadzu, pha động là hỗn hợp acetonitril: nước : acid phosphoric với tỷ lệ 400 : 600 : 1 (tt/tt); cột C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); detector UV tại bước sóng 242 nm; tốc độ dòng 1,5 ml/phút; thể tích tiêm mẫu 20 µl.

Phương pháp xử lý số liệu

Các kết quả thu được sẽ được xử lý thống kê với sự hỗ trợ của phần mềm Excel 2010 và được trình bày dưới dạng TB ± SD hoặc TB ± RSD trong đó TB là giá trị trung bình, SD là độ lệch chuẩn, RSD là độ lệch chuẩn tương đối.

Kết quả nghiên cứu

Khảo sát các thông số kỹ thuật của giai đoạn hấp phụ SNEDDS rosuvastatin

Khó khăn lớn nhất khi hóa rắn các hệ SNEDDS nói chung là sau khi được hấp phụ lên các chất mang rắn phải đảm bảo giữ được đặc tính tự nhũ hóa của hệ, tạo ra được nhũ tương nano với hiệu suất nạp dược chất trong các giọt dầu nano ổn định. Ngoài ảnh hưởng của tá dược [5], các đặc tính đã nêu chịu ảnh

Bảng 2. Đặc tính khối bột sau quá trình hấp phụ SNEDDS rosuvastatin của các lô (n=7)

Kết quả	Lô 01			Lô 02	Lô 03
	5 phút	6 phút	7 phút	6 phút	6 phút
Hàm lượng TB (%)	2,69	2,74	2,77	2,70	2,72
RSD (%)	4,15	1,89	1,71	1,76	1,85
KTG (d.nm)	22,51 ± 0,54	21,25 ± 0,18	20,46 ± 1,74	25,05 ± 0,51	21,22 ± 0,65
PDI	0,248 ± 0,13	0,224 ± 0,15	0,220 ± 0,09	0,276 ± 0,07	0,271 ± 0,08
Hiệu suất nano nhũ tương hóa (%)	98,89 ± 1,54	97,53 ± 1,72	99,14 ± 1,24	98,61 ± 1,57	98,54 ± 2,17

hưởng rất nhiều bởi các thông số kỹ thuật trong quá trình bào chế. Vì vậy, khi xây dựng quy trình bào chế, các đặc tính phản ánh về khả năng tự nano được chú trọng khảo sát.

Trong giai đoạn hấp phụ SNEDDS rosuvastatin, thiết bị được vận hành ở tốc độ cánh trộn là 7 Hz, cánh cắt là 7 Hz cho thấy khối bột được nhào trộn tốt nhất. Do vậy, khảo sát thời gian nhào trộn ở các khoảng thời gian là 5 phút, 6 phút, 7 phút. Lấy mẫu ở 7 vị trí khác nhau. Kết quả đánh giá đặc tính khối bột trong các mẫu được trình bày ở bảng 2.

Kết quả khảo sát thời gian nhào trộn ở lô 01 trong bảng 2 cho thấy thời gian nhào trộn 5 phút chưa đủ để khối bột đạt chỉ tiêu về độ phân tán đồng đều hàm lượng dược chất (RSD > 2 %). Sau 6 phút và 7 phút nhào trộn, khối bột thu được khô tơi, đồng nhất, SNEDDS được hấp phụ và phân tán đồng nhất trong khối bột với RSD < 2 %. Các đặc tính của nano nhũ tương tạo thành có KTG và PDI đạt yêu cầu, hiệu suất nano nhũ tương hóa cao (> 95 %). Do đó, chọn thời gian nhào trộn để hấp phụ SNEDDS rosuvastatin là 6 phút. Tiến hành bào chế lô 02 và 03 theo các thông số đã lựa chọn như lô 01 cho thấy, khối bột thu được khô tơi đồng nhất, kết quả đánh giá của lô 02 và lô 03 như trình bày trong bảng 2, cho thấy RSD đều nhỏ hơn 2 %, nano nhũ tương tạo thành đạt yêu cầu. Như vậy, nhào trộn hấp phụ SNEDDS ở tốc độ cánh trộn là 7 Hz, tốc độ cánh cắt là 7 Hz trong thời gian 6 phút đảm bảo chỉ tiêu độ phân tán đồng đều hàm lượng dược chất cũng như khả năng tự nhũ hóa của SNEDDS rắn tạo thành.

Khảo sát các thông số kỹ thuật của giai đoạn nhào ẩm

Vận hành thiết bị ở các tốc độ khác nhau, nhận thấy ở tốc độ cánh trộn là 9 Hz, cánh cắt là 12 Hz, kết hợp thổi khí thì khối bột được nhào trộn tốt nhất. Do đó, khảo sát thời gian nhào ẩm ở 5 phút, 6 phút, 7 phút. Lấy mẫu ở 7 vị trí khác nhau. Kết quả phân bố đồng đều ẩm được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đồng đều ẩm của các lô sau giai đoạn nhào ẩm (n=7)

Kết quả	Lô 01			Lô 02	Lô 03
	5 phút	6 phút	7 phút	6 phút	6 phút
Độ ẩm TB (%)	22,73	22,69	22,98	24,07	23,00
RSD (%)	8,45	1,64	1,56	1,94	1,93

Kết quả khảo sát thời gian nhào ẩm ở lô 01 cho thấy thời gian nhào ẩm 5 phút chưa đủ để phân bố đồng đều ẩm (RSD ≥ 8 %) trong khối bột chứng tỏ lượng tá dược dính chưa được trộn đều. Các mức thời gian nhào ẩm 6 phút và 7 phút đều đảm bảo phân bố đồng đều ẩm và không có sự khác biệt đáng kể về mức phân bố ẩm (RSD < 2 %). Vì vậy, chọn thời gian nhào ẩm là 6 phút. Tiến hành bào chế lô 02 và 03 theo các thông số đã lựa chọn như lô 01 và đánh giá chỉ tiêu độ phân tán đồng đều ẩm trong khối bột của hai lô thu được. Kết quả ở bảng 3 cho thấy ẩm của lô 02 và lô 03 phân bố đồng đều trong khối bột với RSD ≤ 2 %.

Khảo sát thời gian sấy sơ bộ

Khảo sát thời gian sấy sơ bộ ở nhiệt độ 50-60 oC. Kết quả đánh giá tỷ lệ hạt có kích thước 180-800 µm được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát thời gian sấy sơ bộ (n=3)

Chỉ tiêu	Thời gian sấy sơ bộ (TB ± SD)		
	15 phút	30 phút	45 phút
Tỷ lệ hạt (%)	83,23 ± 1,21	67,55 ± 0,94	74,19 ± 1,13

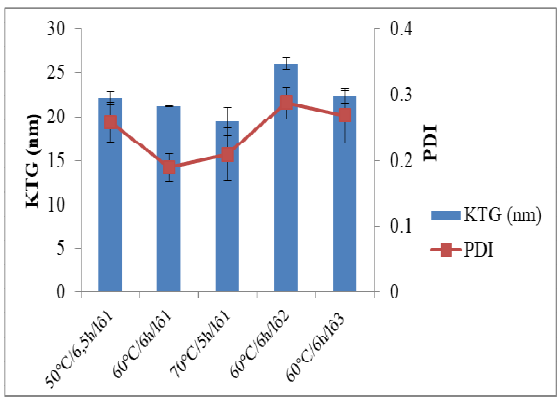
Kết quả khảo sát cho thấy, thời gian sấy sơ bộ 15 phút cho tỷ lệ hạt có kích thước 180-800 µm lớn nhất. Trên cơ sở kết quả khảo sát, chọn thời gian sấy sơ bộ là 15 phút.

Khảo sát các thông số kỹ thuật của giai đoạn sấy khô

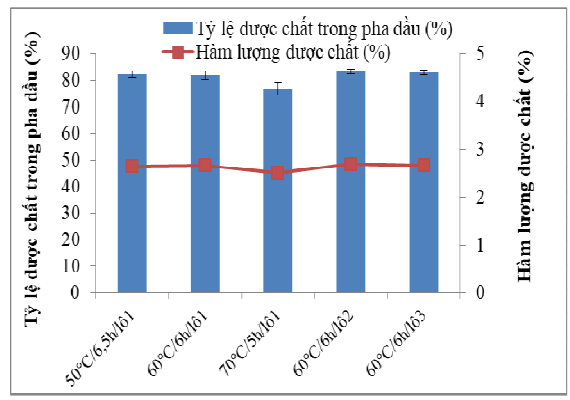
Tiến hành đánh giá đặc tính cốm ở các nhiệt độ sấy khác nhau: 50 °C, 60 °C, 70 °C đến khi đạt độ ẩm yêu cầu là 2 % - 5 %. Kết quả khảo sát đặc tính của cốm và nano nhũ tương tạo thành được trình bày ở hình 1 và hình 2, đồ thị kích thước giọt ở hình 3 và hình 4.

Kết quả đo KTG và PDI ở hình 3 và hình 4 cho thấy, ở các nhiệt độ và thời gian khảo sát, kích thước giọt dầu đều nhỏ hơn 200 nm, phân bố kích thước giọt đồng đều (PDI < 0,3). Kết quả chụp TEM ở hình 4 thể hiện KTG dầu có hình cầu và phù hợp với kích thước giọt đo được trên máy Zetasizer ZS 90.

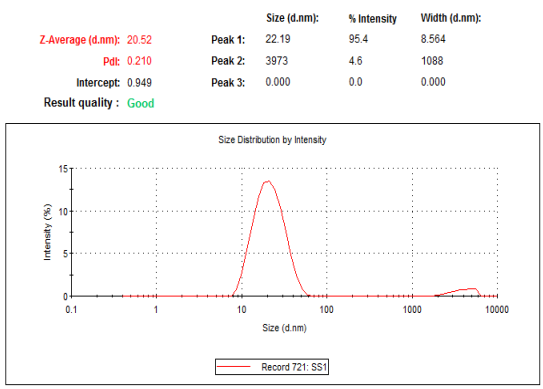
Kết quả đánh giá hiệu suất nano nhũ tương hóa của các mẫu đều đạt trên 95 %. Tuy nhiên, kết quả ở hình 2 cho thấy, khi khảo sát nhiệt độ và thời gian sấy lô 01 ở nhiệt độ 70 °C, hàm lượng dược chất trong hạt giảm so với các mẫu sấy ở 50 °C hoặc 60 °C. Chứng tỏ ở nhiệt độ 70 °C một phần dược chất đã bị



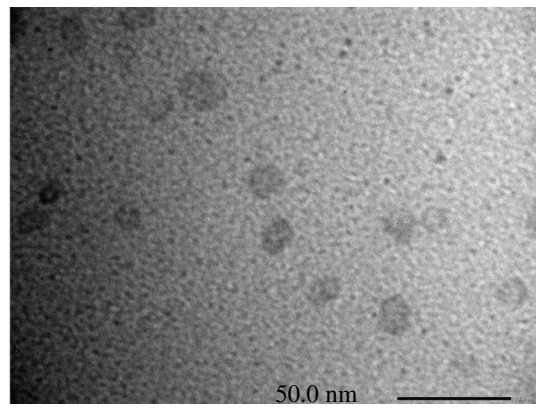
Hình 1. Đồ thị biểu diễn kích thước giọt và PDI của nano nhũ tương tạo thành



Hình 2. Đồ thị biểu diễn hàm lượng dược chất và tỷ lệ dược chất trong pha dầu của nano nhũ tương tạo thành



Hình 3. Phân bố kích thước giọt theo cường độ



Hình 4. Hình ảnh chụp TEM của nano nhũ tương

phân hủy. Ngoài ra, mẫu cốm sấy khô ở 70 °C khi nhũ hóa tạo nano nhũ tương có tỷ lệ dược chất trong pha dầu bị giảm. Trên cơ sở kết quả khảo sát, nhiệt độ sấy hạt được chọn là 60 °C, trong thời gian 6 giờ, để đảm bảo chất lượng hạt và tiết kiệm thời gian bào chế. Tiến hành bào chế lô 02 và 03 theo các thông số đã lựa chọn như lô 01 và đánh giá hàm lượng của hạt và đặc tính của nano nhũ tương tạo thành của hai lô thu được. Kết quả hiệu suất nano nhũ tương hóa của cả 2 lô đều đạt trên 95 %, trên hình 1 và hình 2 cho thấy lô 2 và lô 3 đều đạt yêu cầu về hàm lượng và đặc tính của nano nhũ tương tạo thành.

Khảo sát các thông số kỹ thuật trong giai đoạn trộn tá dược trơn

Vận hành thiết bị ở các tốc độ khác nhau, nhận thấy ở tốc độ 30 vòng/phút thì quá trình trộn tá dược trơn được tiến hành tốt. Vì vậy, khảo sát thời gian trộn sau các khoảng thời gian là 5 phút, 7 phút và 9 phút. Kết quả đánh giá đặc tính hỗn hợp sau khi trộn tá dược trơn được trình bày trong bảng 5.

Kết quả khảo sát cho thấy, thời gian trộn 5 phút chưa đủ để khối hạt đạt được chỉ tiêu độ phân tán đồng đều hàm lượng dược chất (RSD > 2 %). Thời gian trộn từ 7 phút trở đi giúp khối hạt được nhào trộn tốt hơn và đạt được chỉ tiêu độ phân tán đồng đều hàm lượng dược chất. Ngoài ra, các đặc tính của nano nhũ tương tạo thành không có sự khác biệt đáng kể so với cốm trước khi trộn tá dược trơn và đều đạt các yêu cầu đề ra. Vì vậy, lựa chọn thời gian trộn tá dược trơn là 7 phút với tốc độ trộn của thiết bị trộn lập phương là 30 vòng/phút.

Khảo sát các thông số kỹ thuật của giai đoạn đóng nang

Kết quả đánh giá dao động khối lượng đóng nang của 3 lô ở các thời điểm đầu, giữa, cuối lô được trình bày trong bảng 6.

Kết quả bảng 6 cho thấy cả 3 lô thuốc nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg bào chế ở qui mô 10.000 viên đều đạt yêu cầu về đồng đều khối lượng đóng nang.

Kết quả đánh giá chất lượng thuốc nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg bào chế được thể hiện trong bảng 7.

Trên cơ sở tham khảo tiêu chuẩn chuyên luận viên nén Rosuvastatin của Dược điển USP 42 [8], có thể thấy các lô thuốc bào chế có chất lượng ổn định và đạt yêu cầu đề ra.

Tương tương hòa tan tan in vitro giữa thuốc bào chế và thuốc chứng Crestor®

Kết quả đánh giá độ hòa tan in vitro của viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg

Bảng 5. Đặc tính hỗn hợp sau khi trộn tá dược trơn (n=7, TB ± SD)

Đặc tính	Lô 1			Lô 2	Lô 3
	5 phút	7 phút	9 phút	7 phút	7 phút
Chỉ số Carr (%)	16,67 ± 0,05	16,12 ± 0,09	16,01 ± 0,08	16,41 ± 0,08	16,60 ± 0,11
Hàm lượng dược chất (%)	2,65 ± 0,08	2,67 ± 0,04	2,68 ± 0,04	2,67 ± 0,05	2,65 ± 0,05
RSD (%)	3,05	1,66	1,63	1,94	1,78
Hiệu suất nano nhũ tương hóa (%)	97,90 ± 1,82	98,33 ± 1,70	98,18 ± 1,48	97,64 ± 1,81	98,33 ± 2,02
Tỷ lệ dược chất trong pha dầu (%)	82,11 ± 0,40	82,74 ± 1,00	81,92 ± 0,87	82,40 ± 1,08	82,00 ± 1,37

Bảng 6. Khối lượng đóng nang của 03 lô bào chế (n=10)

Thời điểm	Khối lượng viên (mg)								
	Lô 1			Lô 2			Lô 3		
	Đầu	Giữa	Cuối	Đầu	Giữa	Cuối	Đầu	Giữa	Cuối
TB	394,4	402,3	423,7	399,9	409,8	389,0	407,8	392,2	416,8
RSD (%)	1,78	1,87	2,04	1,75	2,48	2,27	3,04	2,40	3,12

Bảng 7. Đánh giá chất lượng viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg của 3 lô

Chỉ tiêu	Lô 01	Lô 02	Lô 03	Yêu cầu
Hàm lượng dược chất (%)	101,65 ± 1,28	104,67 ± 0,89	103,56 ± 1,12	90 - 110%
Đồng đều đơn vị liều (AV, %, n=10)	3,22%	5,31%	4,75%	≤ 15%
Độ hòa tan sau 30 phút (%, n = 6)	95,55 ± 3,68	96,17 ± 2,74	96,84 ± 2,31	≥ 85 %
Tạp chất liên quan	Đạt	Đạt	Đạt	*

(*): Rosuvastatin ketone ≤ 2,1%; rosuvastatin lactone ≤ 1,5%; từng tạp khác ≤ 0,2%; tổng tạp ≤ 3,6%.

Bảng 8. Kết quả so sánh độ hòa tan in vitro

Môi trường	Phần trăm hoà tan trung bình ± SD (%) (n=12)			
	Lô 01	Lô 02	Lô 03	Crestor® 10 mg
pH 1,2	92,11 ± 2,94	95,62 ± 5,11	96,82 ± 2,90	97,82 ± 2,46
pH 4,5	93,28 ± 2,66	99,80 ± 5,03	99,55 ± 2,36	98,44 ± 3,14
pH 6,8	92,70 ± 4,62	99,53 ± 1,96	99,51 ± 1,91	103,25 ± 2,25

trên 3 lô bào chế và viên thuốc chứng Crestor® 10 mg được trình bày trong bảng 8.

Kết quả đánh giá độ hòa tan in vitro tại thời điểm 15 phút, phần trăm hoà tan trung bình của 3 lô viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg và viên thuốc chứng Crestor® 10 mg đều lớn hơn 85 %. Vì vậy, viên thử có độ hoà tan in vitro tương đương với viên thuốc chứng Crestor® 10 mg trong cả ba môi trường pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8.

Bàn luận

Trong quá trình nghiên cứu ứng dụng SNEDDS rosuvastatin vào dạng thuốc nang cứng cần lựa chọn được các thông số kỹ thuật phù hợp của từng giai đoạn bào chế sao cho hỗn hợp đóng nang sau khi hóa rắn vẫn giữ được các đặc tính cơ bản của hệ nano tự nhũ hóa như kích thước nano của giọt dầu trong nhũ tương, phân bố KTG, hiệu suất nano nhũ tương hóa và tỷ lệ dược chất trong pha dầu. Các kết quả khảo sát cho thấy, các thông số đã khảo sát đều ảnh hưởng tới các đặc tính cốm thu được.Theo cách đã hóa rắn SNEDDS rosuvastatin tạo ra cốm khô tơi, có khả năng trơn chảy tốt được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng đạt yêu cầu về KTG, PDI, hiệu suất nano nhũ tương hóa lớn hơn 90 %, tỷ lệ nano nhũ hóa lớn hơn 80 % [5]. Nhưng khi ứng dụng vào viên nang cứng với cỡ lô tăng lên, các thông số quy trình bào chế sẽ ảnh hưởng tới chất lượng của viên [1], [6], [7]. Về thời gian nhào trộn cho thấy, với cỡ lô nghiên cứu, nếu thời gian nhào trộn chưa đủ, khối bột sẽ không đạt được sự đồng đều ở các vị trí khác nhau của thiết bị trộn. Kết quả khảo sát cũng cho thấy, thời gian sấy sơ bộ 15 phút cho tỷ lệ hạt kích thước 180-800 µm lớn nhất, khi kéo dài thời gian sấy lên 30 và 45 phút thì tỷ lệ hạt kích thước 180-800 µm giảm xuống, do thời gian 15 phút đủ để bề mặt hạt se lại, khi để thời gian sấy lâu hơn sẽ tạo điều kiện để tạo ra nhiều cầu nối rắn hơn, do đó đem rây sửa hạt sẽ tạo ra nhiều hạt mịn. Ngoài ra, khi tăng nhiệt độ sấy hạt lên 70 oC hàm lượng dược chất trong hạt giảm so với các mẫu sấy ở 50 °C hoặc 60 °C, chứng tỏ ở nhiệt độ cao một phần dược chất đã bị phân hủy. Điều này phù hợp với nghiên cứu về dược chất rosuvastatin, khi nhiệt độ tăng, dược chất rosuvastatin có sự phân hủy [10]. Sau khi hóa rắn với các thông số kỹ thuật phù hợp đã đảm bảo kích thước giọt của nano nhũ tương tạo thành sau tự nhũ hóa < 50 nm với PDI ≤ 0,3.

Kết quả đánh giá trên cả 3 lô viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg cũng cho thấy chỉ tiêu tạp chất đạt yêu cầu theo chuyên luận viên nén Rosuvastatin của Dược điển USP 42 [8], thực tế cũng có một số nhà bào

chế khó khăn khi kiểm soát được tạp chất liên quan, điều này cho thấy quy trình bào chế đã xây dựng đồng nhất và đạt yêu cầu chất lượng sản phẩm.

Crestor® là chế phẩm thuốc phát minh có sinh khả dụng tốt do được ứng dụng công nghệ tạo hệ phân tán rắn trước khi đưa vào viên nén. Chính vì vậy, Crestor® được chọn là chế phẩm thuốc chứng trong đánh giá tương đương sinh học, đây cũng chính là lý do nghiên cứu chọn chế phẩm này làm thuốc chứng để đánh giá tương đương hòa tan in vitro trong các môi trường pH khác nhau để tiên lượng được kết quả đánh giá tương đương sinh học trong bước tiếp theo.

Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được quy trình bào chế thuốc nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg ở quy mô 10.000 viên/lô trên cơ sở khảo sát, lựa chọn các thông số kỹ thuật phù hợp của từng giai đoạn bào chế, bao gồm: tốc độ và thời gian nhào trộn giai đoạn hấp phụ SNEDDS rosuvastatin, tạo hạt ướt trên thiết bị nhào trộn và tạo hạt cao tốc; nhiệt độ và thời gian sấy hạt sơ bộ, sấy khô hạt; tốc độ và thời gian trộn tá dược trơn trên thiết bị trộn lập phương. Các lô thuốc bào chế viên nang cứng SNEDDS rosuvastatin 10 mg đều đạt yêu cầu chất lượng đề ra, tương đương hòa tan in vitro với thuốc phát minh Crestor® cùng hàm lượng, thuốc đóng nang đảm bảo được đặc tính của hệ nano tự nhũ hóa.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi chương trình "Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng" trong đề tài "Nghiên cứu bào chế viên nang SNEDDS rosuvastatin. Mã số KC.10.34/16-20.

Trong quá trình thực hiện, nghiên cứu còn nhật được sự hỗ trợ, giúp đỡ từ công ty Cổ phần Dược phẩm Fresh Life. ½ lô 25+26+29, cụm công nghiệp An Xá, phường Mỹ Xá, thành phố Nam Định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Chiến (2019), *Nâng cấp quy mô và thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm,* Nhà xuất bản Y học.
2. Phan Thị Nghĩa, Trần Thị Hải Yến, Vũ Thị Thu Giang (2020), "Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và nghiên cứu độ ổn định hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin", *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Science,* 36(4), tr. 31-40.
3. Vũ Thị Thu Giang, Nguyễn Thị Thúy Nga và cộng sự (2020), "Xây dựng công thức vỏ nang mềm chứa hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, tập 11 (1+2), tr. 54-60.
4. Vũ Thị Thu Giang, Phan Thị Nghĩa và cộng sự (2020), "Nghiên cứu quy trình bào chế viên nang mềm chứa hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, tập 11 (6), tr. 23-30.
5. Trần Thị Hải Yến, Nguyễn Thị Yến và cộng sự (2020), "Nghiên cứu bào chế hệ tự nano nhũ hóa rosuvastatin rắn", *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences,* 36(3), tr. 1-9.
6. Anju G., Pandey P. (2017), "Process Validation of Pharmaceutical Dosages Form: A Review", *Biomedical,* 1(5), pp. 1467-1475.
7. EMA (2016), Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions.
8. United State Pharmacopoeia 2019 USP 42-NF 37, chuyên luận "Rosuvastatin Tablets".
9. Vu T.T.G, Phan T.N , et al. (2020), "Application of the artificial neural network to optimize the formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system containing rosuvastatin", *Journal of Applied Pharmaceutical Science,* 10(09), pp. 001-011.
10. Yulianita R., Sopyan I., et al. (2018), "Forced degradation study of statins: a review", *International Journal of Applied Pharmaceutics,* 10(6), pp. 38-42.