

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN NGỌC NHÃ THẢO

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ TƯƠNG ĐƯƠNG
SINH HỌC VIÊN NÉN PHÓNG THÍCH KÉO DÀI
CHỨA METFORMIN VÀ SITAGLIPTIN

Chuyên ngành: Công nghệ dược phẩm & bào chế thuốc

Mã số: 62720402

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2019

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. TRỊNH THỊ THU LOAN

PGS. TS. NGUYỄN ĐỨC TUẤN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- **Thư viện Quốc gia Việt Nam**
- **Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM**
- **Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM**

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Metformin hydroclorid thuộc nhóm biguanid và sitagliptin thuộc nhóm ức chế men DPP-4 thường được sử dụng điều trị đái tháo đường mang hiệu quả kiểm soát tốt không gây hạ đường huyết quá mức và không gây tăng cân. Tuy nhiên, nhược điểm nhược điểm của metformin hydroclorid là có thời gian bán thải ngắn 3-4 giờ, sinh khả dụng thấp (50%) gây bất tiện khi phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Ngược lại, sitagliptin có thời gian bán thải dài 12,6 giờ. Do đó, việc bào chế kết hợp thuốc metformin hydroclorid phóng thích kéo dài và sitagliptin phóng thích tức thời là giải pháp giúp kiểm soát đường huyết ổn định cả ngày, giảm tác dụng phụ không mong muốn.

Về mặt bào chế, metformin hydroclorid là hoạt chất chịu nén kém, dễ tan trong nước và hàm lượng trong dạng bào chế cao nên việc lựa chọn polyme và kỹ thuật bào chế thích hợp để kiểm soát sự phóng thích kéo dài rất khó khăn. Điều này cũng gây bất lợi cho việc phối hợp 2 hoạt chất metformin hydroclorid phóng thích kéo dài và sitagliptin phóng thích tức thời trong một dạng bào chế với khối lượng viên phù hợp cho sử dụng. Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đangj viên phối hợp 2 thành phần trên, vì vậy đề tài ***“Nghiên cứu bào chế và đánh giá tương đương sinh học viên nén phóng thích kéo dài chứa metformin và sitagliptin”*** được thực hiện nhằm bào chế viên nén 2 lớp bao phim chứa 2 thành phần metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời đạt tiêu chuẩn chất lượng, độ ổn định và tương đương sinh học với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg, góp phần phát triển các dạng thuốc mới được sản xuất trong nước, đáp ứng nhu cầu

điều trị cho nhiều đối tượng kể cả bệnh nhân có bảo hiểm y tế, thay thế thuốc ngoại nhập. **Mục tiêu nghiên cứu của đề tài là:**

- Nghiên cứu bào chế viên nén 2 lớp chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời.
- Nghiên cứu nâng cỡ lô lên quy mô 10.000 viên/lô.
- Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và theo dõi độ ổn định của sản phẩm.
- Đánh giá tương đương sinh học thuốc nghiên cứu chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Đái tháo đường là một bệnh mạn tính đang gia tăng trên toàn cầu. Ở Việt Nam, năm 2014 có khoảng hai triệu người bị bệnh đái tháo đường. Số người mắc bệnh đái tháo đường đang tăng lên với tốc độ đáng báo động, với tỷ lệ tăng gấp đôi trong vòng 10 năm qua. Bệnh không được kiểm soát tốt có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim và đột quỵ, hoại tử chi, suy thận... làm ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống. Theo hiện hội Đái tháo đường Hoa kỳ ADA 2018, có thể bắt đầu với đơn trị liệu metformin sau đó kết hợp các nhóm khác trong đó sitagliptin là thuốc không bị FDA cảnh báo đóng khung hoặc cảnh báo đặc biệt. Việc điều trị bằng cách phối hợp metformin và sitagliptin là lựa chọn kiểm soát đường huyết tốt.

3. Những đóng góp mới của luận án

Công thức và quy trình bào chế viên hai lớp chứa hoạt chất metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời đã được nghiên cứu thành công bằng phương pháp khảo sát thực nghiệm kết hợp tối ưu hóa. Thuốc nghiên cứu đạt độ ổn định, đạt tiêu chuẩn cơ sở và tương đương hòa tan *in vitro* với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg. Lần đầu tiên tại Việt Nam, kỹ

thuật phối hợp polyme giúp kiểm soát tốt sự phóng thích hoạt chất có hàm lượng cao và rất dễ tan trong nước như metformin hydroclorid 500 mg trong chế phẩm chứa đồng thời thành phần sitagliptin 50 mg với cơ chế phóng thích tức thời được công bố.

Quy trình định lượng đồng thời metformin và sitagliptin trong huyết tương người bằng phương pháp LC-MS/MS đã được xây dựng và thẩm định. Thử nghiệm trên người tình nguyện ghi nhận kết quả thuốc nghiên cứu chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời tương đương sinh học với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg. Đây là kết quả hoàn toàn mới được thực hiện trên người tình nguyện Việt Nam.

4. Bố cục luận án

Luận án có 145 trang chính: đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan tài liệu 26 trang; Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu 29 trang; Kết quả nghiên cứu 65 trang; Bàn luận 20 trang; kết luận 2 trang; kiến nghị 1 trang. Luận án có 102 bảng; 26 hình; 17 biểu đồ; 115 tài liệu tham khảo gồm 25 tài liệu tiếng Việt và 90 tài liệu tiếng Anh; 137 trang phụ lục thể hiện các kết quả thực nghiệm.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về metformin hydroclorid, sitagliptin

Metformin hydroclorid: Tinh thể màu trắng, dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong ether, cloroform, aceton và methylen clorid. pKa của metformin là 12,4, log P là - 1,8.

Sitagliptin: Tinh thể trắng hoặc vàng nhạt, không hút ẩm, tan trong nước và N,N-dimethyl formamid, ít tan trong methanol và rất ít tan trong ethanol, aceton, và acetonitril. Sitagliptin có pKa là 8,8. Độ tan trong nước là 0,034 mg/ml. Log P là 1,95.

1.2. Thuốc phóng thích kéo dài dạng khung matrix

Hệ thống khung matrix là hệ thống phân phối thuốc kiểm soát, phóng thích thuốc liên tục bởi cơ chế kiểm soát sự hòa tan cũng như kiểm soát sự khuếch tán hoặc cả hai. Để kiểm soát việc phóng thích của các loại thuốc có độ tan khác nhau, thuốc được phân tán trong tá dược thân nước có khả năng trương nở, hoặc trong một khung matrix không tan trong nước của các tá dược kỵ nước hoặc tá dược nhựa dẻo không trương nở cứng chắc.

Một số tá dược phóng thích kéo dài có cấu trúc khung xốp thường dùng: hydroxylpropyl methyl cellulose (HPMC), Na CMC, gồm xanthan.

1.3. Đánh giá tương đương sinh học

Việc đánh giá tương đương sinh học có thể được tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế, Hiệp hội các Quốc gia Đông Nam Á (ASEAN) và Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm (FDA) của Mỹ. Cần tham khảo các hướng dẫn để có thể chọn mô hình thiết kế nghiên cứu, tiêu chuẩn tuyển chọn người tình nguyện, uống thuốc và lấy mẫu, phân tích mẫu trong dịch sinh học phù hợp.

1.4. Các nghiên cứu liên quan đến 2 thành phần metformin hydroclorid và sitagliptin

Các nghiên cứu bào chế, nghiên cứu định lượng hoạt chất trong chế phẩm, định lượng trong huyết tương người, xác định giới hạn tạp chất liên quan.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Sản phẩm thuốc thử (sản phẩm thuốc nghiên cứu): 03 lô sản phẩm nghiên cứu được bào chế ở quy mô 10.000 viên/lô.

- Sản phẩm thuốc đối chiếu: Viên Janumet XR 50/500 mg (chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời) do công ty Merck Sharp & Dolme BV-Mỹ sản xuất.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời

Bào chế lớp metformin hydroclorid phóng thích kéo dài bằng phương pháp xát hạt ướt. Khảo sát từng loại polyme, phối hợp các polyme và khảo sát polyme trộn ngoài để kéo dài sự phóng thích như HPMC K100M, HPMC K15M, HPMC K100LV, gồm xanthan, Na CMC...

Bào chế lớp sitagliptin phóng thích tức thời bằng phương pháp dập thẳng với tỷ lệ tá dược siêu rã natri starch glycolat là 5%.

Bảng 2.1. Thành phần công thức viên phóng thích kéo dài Simet XR

Thành phần	Tỷ lệ (%)	Khối lượng (mg)
Metformin HCl	39,4	500
Polyme tạo khung	-	x_1
Polyme trộn ngoài	-	x_2
PVP K30	4,7	60
Magnesi stearat	0,8	10
Aerosil	0,4	5
Nước (*)	-	x_3
Ethanol 96° (*)	-	$(0,6 - x_3)$ ml
Avicel PH101	-	$1270,35 - (x_1 + x_2)$
Sitagliptin phosphat	5,1	64,25
Ludipress	3,9	50,00
Natri starch glycolat	1,2	15,00
Povidon K90	2,4	30,00
Magnesi stearat	0,2	2,50
Colloid silicon dioxid	0,04	0,50
Dicalci phosphat	10,8	137,75
Carmoisin lake	0,03	0,35
Tổng cộng	100	1270.35

(*): sẽ được loại trong quá trình điều chế

Các biến độc lập được khảo sát là

x_1 : Lượng tá dược polyme tạo khung (mg)

x_2 : Lượng tá dược polyme trộn ngoài (mg)

x_3 : Lượng nước (ml)

Kết quả độ giải phóng hoạt chất viên đối chiếu Janumet XR 50/500 mg làm cơ sở về độ phóng thích hoạt chất của lớp phóng thích kéo dài chứa metformin hydroclorid với các thông số đầu ra gồm: Y_1 : hàm lượng metformin hydroclorid phóng thích ở thời điểm 1 giờ 24,0-32,0%, Y_2 : hàm lượng metformin hydroclorid phóng thích ở thời điểm 2 giờ 42,0-50,0%, Y_3 : hàm lượng metformin hydroclorid phóng thích ở thời điểm 6 giờ 77,0-85,0% Y_4 : hàm lượng metformin hydroclorid phóng thích ở thời điểm 10 giờ 94,0-102,0%.

Xác định công thức bào chế tối ưu: sử dụng phần mềm tối ưu hóa công thức BCPharsoft OPT. Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu.

2.2.2. Nghiên cứu nâng cỡ lô lên quy mô 10.000 viên/lô

Bào chế quy mô 10.000 viên/lô trên các thiết bị: máy trộn cao tốc, máy trộn lập phương và máy sấy tầng sôi. Xác định thông số và thời gian trộn trên các thiết bị trên. Tiến hành dập viên và kiểm soát sự phân tán khối lượng trung bình viên và khối lượng trung bình từng lớp.

Bao phim viên nghiên cứu nhằm mục đích tránh cảm giác đắng khi sử dụng với hỗn dịch Opadry II, khảo sát các thông số: tốc độ nổi, nhiệt độ khí vào, nhiệt độ viên, tốc độ phun, áp suất khí nén... trên máy bao phim.

2.2.3. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho thành phẩm

Tiêu chuẩn cơ sở viên thành phẩm được xây dựng dựa theo ĐĐVN V, USP 41, và kết quả nghiên cứu gồm: hình thức cảm quan,

độ đồng đều hàm lượng, độ hòa tan, giới hạn tạp chất liên quan, định tính, định lượng.

2.2.4. Đánh giá độ ổn định của thuốc nghiên cứu

Nghiên cứu độ ổn định được thực hiện trên 3 lô ở điều kiện bảo quản dài hạn (nhiệt độ 30 ± 2 °C, độ ẩm tương đối $75 \pm 5\%$) và thời gian lấy mẫu là 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24. Các chỉ tiêu khảo sát gồm hình thức cảm quan, độ hòa tan, giới hạn tạp chất liên quan và hàm lượng hoạt chất trong viên.

2.2.5. Đánh giá tương đương sinh học thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu

Thẩm định quy trình định lượng đồng thời metformin và sitagliptin trong huyết tương bằng phương pháp LC-MS/MS theo US-FDA và EMA.

Đánh giá tương đương độ hòa tan: thử độ hòa tan của viên nghiên cứu và viên đối chiếu trong các môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8. Xác định phần trăm phóng thích hoạt chất, so sánh tương đương của thuốc thử và thuốc đối chiếu thông qua hệ số tương đồng f_2 trong mỗi môi trường.

Xác định sinh khả dụng và đánh giá tương đương sinh học: thiết kế nghiên cứu, tuyển chọn người tình nguyện, uống thuốc, lấy mẫu máu, chiết xuất và định lượng đồng thời metformin và sitagliptin trong huyết tương, phân tích các thông số dược động học gồm C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$. So sánh các thông số dược động học AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} của thuốc thử với thuốc đối chiếu theo hướng dẫn nghiên cứu sinh khả dụng và đánh giá tương đương sinh học của hiệp hội các nước ASEAN.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế viên metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời

Để xây dựng thành phần công thức tối ưu lớp metformin hydroclorid. Mô hình thực nghiệm được thiết kế bằng phần mềm Design Expert v7.0.

Bảng 3.1. Dữ liệu thực nghiệm về bào chế và kiểm nghiệm

Công thức	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4
16	220	75	0,07	31,83	49,01	83,41	101,72
17	180	75	0,14	30,19	48,28	86,74	102,54
18	180	50	0,14	32,23	52,65	87,08	103,66
19	220	90	0,14	29,38	45,43	84,63	100,14
20	260	50	0,07	35,00	53,51	82,31	100,55
21	220	90	0,07	30,49	49,08	82,58	101,67
22	260	90	0,14	27,46	45,28	80,99	96,89
23	260	75	0,07	31,10	47,72	82,01	100,05
24	180	90	0,14	29,55	45,65	84,04	102,01
25	180	75	0,07	32,57	49,73	87,08	103,81
26	260	50	0,14	31,61	50,35	83,23	99,81
27	220	75	0,14	29,82	48,18	83,38	101,14
28	220	50	0,07	35,25	54,85	87,12	102,15
29	180	50	0,07	35,45	54,93	90,39	104,85

Bảng 3.2. Công thức tối ưu dự đoán bởi phần mềm BCPharsoft OPT

Dự đoán	x_1	x_2	x_3
Thông số dự đoán	246	81	0,12

Bảng 3.3. % metformin hydroclorid phóng thích so với dự đoán

Dự đoán	Phần trăm metformin hydroclorid (%)			
	1 giờ	2 giờ	6 giờ	10 giờ
Công thức dự đoán	29,3	46,2	81,5	99,1
Công thức tối ưu thực nghiệm	31,0	47,5	80,9	97,9
Janumet XR 50/500 mg	28,2	46,6	81,6	98,9

Thuốc nghiên cứu có phần trăm phóng thích hoạt chất gần tương tự thuốc đối chiếu và đạt tiêu chuẩn USP 41 test 8 chuyên luận viên nén phóng thích kéo dài chứa metformin hydroclorid.

3.2. Kết quả nghiên cứu nâng cỡ lô lên quy mô 10.000 viên/lô

Lớp metformin hydroclorid: trộn bột khô bằng máy trộn cao tốc với tốc độ vòng 1.400 vòng/phút trong 5 phút, thời gian sấy khô cốm bằng máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ 60 °C trong 10 phút, trộn hoàn tất bằng máy trộn lập phương với tốc độ vòng 45 vòng/phút trong 15 phút.

Lớp sitagliptin: trộn hỗn hợp bột khô bằng máy trộn lập phương với tốc độ vòng 45 vòng/phút trong 10 phút.

Bảng 3.4. Chỉ tiêu kiểm nghiệm bán thành phẩm

	<i>Cốm metformin HCL</i>	<i>Hỗn hợp bột sitagliptin</i>
Độ ẩm	2-5%	< 4%
Tỷ trọng biểu kiến	0,52 - 0,58 g/ml	0,6 - 0,7 g/ml
Tốc độ chảy	9,8 – 11,1 g/s	3,1 - 3,7 g/s

Dập viên trên máy dập viên 2 lớp, tốc độ 12 vòng/ phút; chày caplet 19 x 11 mm, dập lớp metformin hydroclorid với khối lượng trung bình đạt 970 mg/viên $\pm$ 3%, độ cứng sơ bộ 70 N. Chính khối lượng trung bình viên 2 lớp đạt 1280 mg/viên $\pm$ 3%, độ cứng 150 - 210 N, độ mài mòn < 1%. Khoảng cách giữa 2 lần lấy mẫu kiểm tra khối lượng trung bình viên, khối lượng trung bình từng lớp là 15 phút. Cả 3 lô đều có độ phân tán khối lượng trung bình, độ đồng đều khối lượng và độ mài mòn đạt yêu cầu, chứng tỏ quy trình sản xuất ở quy mô 10.000 viên/lô ổn định.

3.3. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở

Bảng 3.5. Tiêu chuẩn cơ sở và kết quả kiểm nghiệm thuốc nghiên cứu

<i>Chỉ tiêu</i>	<i>Mức chất lượng</i>	<i>Kết quả</i>
		<i>Lô NC001</i>
Hình thức	Viên nén bao phim, hình caplet, màu hồng cam nhạt, cạnh và thành viên lảnh lặn	Đạt

<i>Chỉ tiêu</i>	<i>Mức chất lượng</i>	<i>Kết quả</i>
		<i>Lô NC001</i>
Độ đồng đều hàm lượng	$\pm 15\%$ so với hàm lượng trung bình	Đạt (Metformin HCl: $99,6 \pm 3,4\%$; Sitagliptin: $100,0 \pm 6,2\%$)
Độ hòa tan	Sitagliptin: 30 phút: $\geq 85\%$	Đạt
	Metformin HCl	$98,3\%$
	+ 1 giờ: 20-40%	Đạt
	+ 2 giờ: 30-50%	$31,6\%$
	+ 6 giờ: 65-85%	$46,5\%$
	+ 10 giờ: $\geq 85\%$	$80,6\%$ $97,1\%$
Tạp chất liên quan	Tạp liên quan của metformin HCl: 1-cyanoguanidin: $\leq 0,02\%$ Các tạp liên quan của sitagliptin: đạt theo USP 41	Đạt
Định tính	Metformin hydroclorid Sitagliptin phosphat	Đúng
Định lượng	95-105% so với hàm lượng ghi trên nhãn	Đạt (Metformin HCl: $103,0\%$; Sitagliptin: $99,0\%$)

3.4. Kết quả đánh giá độ ổn định của thành phẩm

Về mặt hình thức cảm quan, viên nghiên cứu vẫn giữ được bề mặt nhẵn bóng, màu sắc hầu như không thay đổi so với trước khi thử nghiệm

Bảng 3.6. Kết quả thử độ hòa tan metformin HCl ở điều kiện dài hạn

<i>Thời điểm đánh giá (giờ)</i>		<i>Thời gian theo dõi (tháng)</i>				
		<i>0</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>9</i>	<i>12</i>
<i>1</i>	<i>Lô 1</i>	31,6 ± 1,3	29,1 ± 1,4	30,7 ± 1,2	32,1 ± 1,9	31,2 ± 1,1
	<i>Lô 2</i>	31,5 ± 1,2	31,4 ± 1,2	33,0 ± 1,5	30,8 ± 0,6	30,5 ± 1,4
	<i>Lô 3</i>	31,0 ± 1,8	30,6 ± 2,1	32,1 ± 1,2	31,7 ± 1,3	30,9 ± 0,8
<i>2</i>	<i>Lô 1</i>	46,5 ± 1,7	45,8 ± 1,9	46,1 ± 1,6	45,9 ± 0,9	46,7 ± 1,4
	<i>Lô 2</i>	46,8 ± 1,0	47,1 ± 1,8	48,5 ± 0,4	46,7 ± 1,2	47,1 ± 1,0

<i>Thời điểm đánh giá (giờ)</i>		<i>Thời gian theo dõi (tháng)</i>				
		<i>0</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>9</i>	<i>12</i>
<i>2</i>	<i>Lô 3</i>	47,5 ± 1,0	47,1 ± 1,6	47,4 ± 1,0	46,2 ± 1,4	47,6 ± 1,4
	<i>Lô 1</i>	80,6 ± 1,3	79,9 ± 2,7	81,2 ± 2,2	81,3 ± 1,8	80,6 ± 1,8
<i>6</i>	<i>Lô 2</i>	80,0 ± 1,7	81,0 ± 1,6	82,1 ± 1,6	79,6 ± 1,0	81,3 ± 1,5
	<i>Lô 3</i>	81,1 ± 2,7	81,8 ± 1,3	82,3 ± 2,3	81,2 ± 1,2	80,4 ± 2,0
<i>10</i>	<i>Lô 1</i>	97,1 ± 1,8	96,4 ± 1,9	96,2 ± 2,3	97,2 ± 1,9	95,2 ± 2,4
	<i>Lô 2</i>	98,5 ± 1,9	96,4 ± 0,7	98,1 ± 2,3	95,9 ± 2,6	97,9 ± 1,5
	<i>Lô 3</i>	97,9 ± 1,5	98,3 ± 1,7	97,0 ± 2,2	96,6 ± 2,8	95,8 ± 2,5

Bảng 3.7. Kết quả thử độ hòa tan sitagliptin ở điều kiện dài hạn

<i>Thời điểm đánh giá (giờ)</i>		<i>Thời gian theo dõi (tháng)</i>				
		<i>0</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>9</i>	<i>12</i>
<i>1</i>	<i>Lô 1</i>	98,3 ± 1,4	98,1 ± 1,9	98,2 ± 3,1	97,9 ± 2,9	96,9 ± 3,2
	<i>Lô 2</i>	97,3 ± 2,3	97,2 ± 2,7	96,5 ± 2,2	96,6 ± 3,2	97,6 ± 2,9
	<i>Lô 3</i>	96,9 ± 2,2	98,0 ± 3,4	96,7 ± 2,7	96,1 ± 2,4	97,1 ± 2,7

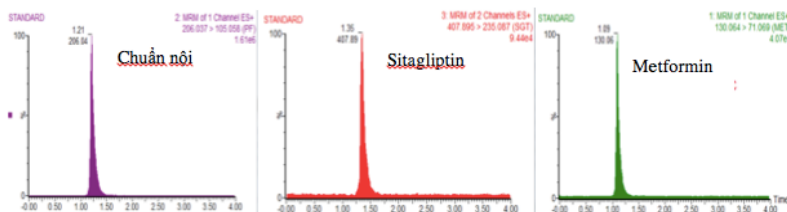
Bảng 3.8. Sự thay đổi hàm lượng metformin HCl và sitagliptin trong điều kiện dài hạn

<i>Tháng</i>	<i>Hàm lượng metformin HCL (%)</i>			<i>Hàm lượng sitagliptin (%)</i>		
	<i>Lô 1</i>	<i>Lô 2</i>	<i>Lô 3</i>	<i>Lô 1</i>	<i>Lô 2</i>	<i>Lô 3</i>
<i>0</i>	103,0	102,1	101,3	99,0	99,6	98,8
<i>3</i>	101,5	101,8	100,7	99,8	99,4	99,1
<i>6</i>	100,6	100,9	100,9	98,9	98,5	98,7
<i>9</i>	102,4	99,8	100,3	98,1	98,2	97,6
<i>12</i>	100,8	100,1	99,4	98,5	98,1	97,8

3.5. Kết quả đánh giá tương đương sinh học thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu

3.5.1. Kết quả xây dựng và thẩm định quy trình định lượng hoạt chất trong huyết tương

Đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời metformin và sitagliptin trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký lỏng ghép 2 lần khối phổ đạt yêu cầu phương pháp phân tích trong dịch sinh học theo US-FDA và EMA. Phương pháp được ứng dụng trong nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học *in vivo* và sinh khả dụng cho chế phẩm chứa metformin và sitagliptin.



Hình 3.1. Sắc ký đồ mẫu chuẩn metformin, sitagliptin và chuẩn nội ở điều kiện sắc ký phù hợp

3.5.2. Kết quả đánh giá tương đương *in vitro* giữa thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu

Bảng 3.9. Độ hòa tan metformin HCl và sitagliptin trong 3 môi trường hòa tan ($n = 12$)

Dược chất	Thời điểm	Thuốc nghiên cứu		Thuốc đối chiếu	
		% TB hòa tan	RSD (%)	% TB hòa tan	RSD (%)
Sitagliptin (pH 1,2)	5 phút	15,06	7,32	14,26	5,46
	15 phút	59,39	4,09	68,58	2,58
	30 phút	98,86	6,21	99,36	3,21
So sánh		$f_2 = 63,30$			
Metformin hydroclorid (pH 1,2)	1 giờ	32,19	6,37	30,53	9,11
	2 giờ	48,12	2,23	50,34	6,26
	6 giờ	78,84	3,49	86,38	5,25
	10 giờ	97,14	2,83	100,27	4,37
So sánh		$f_2 = 67,50$			

<i>Dược chất</i>	<i>Thời điểm</i>	<i>Thuốc nghiên cứu</i>		<i>Thuốc đối chiếu</i>	
		<i>% TB hòa tan</i>	<i>RSD (%)</i>	<i>% TB hòa tan</i>	<i>RSD (%)</i>
Sitagliptin (pH 4,5)	5 phút	16,22	4,13	14,00	3,41
	15 phút	58,84	3,54	67,43	3,86
	30 phút	99,74	0,85	99,02	2,11
So sánh		f₂= 64,05			
Metformin hydroclorid (pH 4,5)	1 giờ	32,26	3,28	28,02	5,11
	2 giờ	47,53	1,85	47,71	5,20
	6 giờ	80,77	4,85	85,02	4,46
	10 giờ	99,42	3,87	102,99	2,41
So sánh		f₂= 71,95			
Sitagliptin (pH 6,8)	5 phút	17,09	4,44	12,82	6,13
	15 phút	54,56	4,09	63,57	5,59
	30 phút	98,11	2,84	94,32	3,44
So sánh		f₂= 60,26			
Metformin hydroclorid (pH 6,8)	1 giờ	31,43	6,48	28,51	7,48
	2 giờ	47,93	7,55	46,59	5,91
	6 giờ	80,75	5,32	81,63	6,61
	10 giờ	97,27	1,72	99,20	2,95
So sánh		f₂= 83,19			

Các kết quả f_2 đều lớn hơn 50. Thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu tương đương hòa tan *in vitro*.

3.5.3. Kết quả đánh giá tương đương sinh học *in vivo*

Xác định các thông số dược động học trung bình trong tình trạng đói

Bảng 3.71. Các thông số dược động học trung bình của metformin của 14 người tình nguyện (NTN) dùng thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu trong tình trạng đói

<i>Chế phẩm</i>	<i>C_{max} ± SD (ng/ml)</i>	<i>AUC₀₋₄₈ ± SD (ng.giờ/ml)</i>	<i>AUC_{0-∞} ± SD (ng.giờ/ml)</i>	<i>T_{max} ± SD (giờ)</i>
Thuốc nghiên cứu (SiMet XR)	707,3 ± 114,7	6137,4 ± 816,1	6225,5 ± 825,1	5,2 ± 1,5
Thuốc đối chiếu (Janumet XR 50/500 mg)	741,1± 124,0	6951,2 ± 1632,1	7020,2 ± 1646,0	5,4 ± 1,5

Bảng 3.10. Các thông số dược động học trung bình của sitagliptin của 14 NTN dùng thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu tình trạng đói

Chế phẩm	$C_{max} \pm SD$ (ng/ml)	$AUC_{0-48} \pm SD$ (ng.giờ/ml)	$AUC_{0-\infty} \pm SD$ (ng.giờ/ml)	$T_{max} \pm SD$ (giờ)
Thuốc nghiên cứu (SiMet XR)	216,3 $\pm$ 52,1	1885,3 $\pm$ 226,8	1920,0 $\pm$ 234,1	2,9 $\pm$ 1,2
Thuốc đối chiếu (Janumet XR 50/500 mg)	200,7 $\pm$ 46,6	1857,4 $\pm$ 307,9	1888,3 $\pm$ 311,9	3,5 $\pm$ 1,7

Bảng 3.11. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng của metformin

Thông số	Giá trị trung bình* thuốc nghiên cứu	Giá trị trung bình* thuốc đối chiếu	Tỷ lệ giá trị trung bình thuốc nghiên cứu/đối chiếu* (%)	Khoảng tin cậy 90%
C_{max}	699,5	731,4	95,63	86,99%-105,14%
AUC_{0-48}	6087,4	6812,0	89,36	81,10%-98,47%
$AUC_{0-\infty}$	6175,1	6879,8	89,76	81,54%-98,80%

Bảng 3.12. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng của sitagliptin

Thông số	Giá trị trung bình* thuốc nghiên cứu	Giá trị trung bình* thuốc đối chiếu	Tỷ lệ giá trị trung bình thuốc nghiên cứu/đối chiếu* (%)	Khoảng tin cậy 90%
C_{max}	210,3	195,5	107,58	97,99%-118,11%
AUC_{0-48}	1872,0	1832,7	102,14	97,49%-107,02%
$AUC_{0-\infty}$	1906,1	1863,2	102,30	97,53%-107,30%

Bảng 3.13. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng của metformin trong tình trạng đói và tình trạng no

Thông số	Giá trị trung bình* thuốc nghiên cứu	Giá trị trung bình* thuốc đối chiếu	Tỷ lệ giá trị trung bình thuốc nghiên cứu/đối chiếu* (%)	Khoảng tin cậy 90%
C_{max}	856,3	918,7	93,21	78,65%-110,47%
AUC_{0-48}	10442,8	8481,1	123,13	106,32%-142,60%
$AUC_{0-\infty}$	10538,5	8555,5	123,18	106,64%-142,28%

*: Giá trị trung bình hình học

Bảng 3.14. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng của sitagliptin trong tình trạng đói và tình trạng no

Thông số	Giá trị trung bình* thuốc nghiên cứu	Giá trị trung bình* thuốc đối chiếu	Tỷ lệ giá trị trung bình thuốc nghiên cứu/đối chiếu* (%)	Khoảng tin cậy 90%
$C_{\max}$	205,3	198,0	103,69	81,95%-131,21%
AUC_{0-48}	2151,9	2038,1	105,59	94,55%-117,91%
$AUC_{0-\infty}$	2210,2	2092,3	105,63	94,99%-117,47%

*: Giá trị trung bình hình học

Nhận xét: khoảng tin cậy 90% của tỷ số các thông số được động học $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ của hai chế phẩm chênh lệch không quá 80- 125% khi chuyển qua logarit. Đối với metformin và sitagliptin có $T_{\max}$ của thuốc thử so với thuốc đối chiếu khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg tương đương sinh học với nhau trong tình trạng đói. Đối với sitagliptin: Sử dụng thuốc trong tình trạng no sẽ làm tăng nhẹ $C_{\max}$, $T_{\max}$ và AUC không bị ảnh hưởng so với tình trạng đói. Đối với metformin: Sử dụng thuốc trong tình trạng no sẽ làm $C_{\max}$ giảm, $T_{\max}$ tăng, và AUC tăng so với tình trạng đói.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế

Để tìm được công thức tối ưu cho công thức lớp metformin hydroclorid trên cơ sở công thức cơ bản đã khảo sát, phần mềm Design Expert V7.0 và BCPharsoft OPT đã được sử dụng. Trong đó, các yếu tố được khảo sát gồm lượng tá dược tạo khung, lượng tá dược trộn ngoài và lượng nước dùng trong giai đoạn xát hạt ướt. Kết quả sự ảnh hưởng các yếu tố này đến độ hòa tan ở các thời điểm cho thấy x_1 và x_2 ảnh hưởng nhiều đến độ hòa tan metformin hydroclorid

ở các thời điểm. Riêng x_3 trong khoảng khảo sát ít có ảnh hưởng đến kết quả độ hòa tan. Giới hạn dưới của khối lượng x_1 và x_2 để đạt độ hòa tan gần với thuốc đối chiếu nhất là 220 mg và 75 mg; khoảng khảo sát của x_1 và x_2 bị nằm lệch qua phần khối lượng dưới khoảng khối lượng cho độ hòa tan đạt yêu cầu gần với độ hòa tan thuốc đối chiếu nên không xác định được giới hạn trên của khối lượng x_1 và x_2 . Kết quả này có thể được giải thích vì giới hạn khối lượng viên. Mục đích thiết kế viên 2 lớp có khối lượng viên khoảng 1,3 g để gần giống với khối lượng viên đối chiếu đồng thời đảm bảo thể tích viên phù hợp để dễ uống đặc biệt là đối tượng bệnh nhân lớn tuổi. Để khảo sát cận trên khối lượng x_1 và x_2 mà vẫn đảm bảo thể tích viên phù hợp thì có thể khảo sát tăng thêm khối lượng viên hoặc chuyển kỹ thuật bào chế từ viên 2 lớp thành viên bao với lớp bao chứa hoạt chất sitagliptin. Tuy nhiên, ở mức khối lượng đã chọn thì vẫn có thể tìm được công thức tối ưu cho kết quả các biến phụ thuộc đạt yêu cầu với f_2 so với thuốc đối chiếu Janumet XR khá cao f_2 là 83 trong môi trường pH 6,8. Công thức tối ưu cho sự phóng thích hoạt chất đạt yêu cầu theo USP 41 và gần sát với kết quả độ hòa tan của thuốc đối chiếu nhất.

Việc phối hợp polyme trộn ngoài và sử dụng nước trong công thức để kiểm soát sự phóng thích chưa thấy các đề tài đã công bố áp dụng. Các nghiên cứu viên metformin phóng thích kéo dài được công bố như Trần Thị Vân Anh và cộng sự (2012), Bùi Tuyết Mai và cộng sự (2012) sử dụng HPMC làm khung khuếch tán kiểm soát sự phóng thích hoạt chất metformin, không sử dụng thêm kỹ thuật để kiểm soát sự phóng thích ở thời điểm đầu. Các nghiên cứu này bào chế được viên nén metformin phóng thích kéo dài tương đương với thuốc đối chiếu Glucophage XR 500 mg. Tuy nhiên, hệ số tương tự f_2 các nghiên cứu đạt được nhỏ hơn 75. Nếu chỉ sử dụng HPMC như các

nguyên cứu này, việc kiểm soát không tốt sự phóng thích hoạt chất ở thời điểm đầu sẽ có thể dẫn đến khả năng tương đương độ hòa tan *in vitro* với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg thấp. Lý do là thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg được bào chế dạng bao phim với lớp bao chứa hoạt chất sitagliptin, do đó làm cản trở sự phóng thích ở thời điểm đầu. Điều này cũng được chứng minh khi tiến hành thực nghiệm đánh giá và so sánh độ hòa tan của thuốc nghiên cứu (công thức tối ưu) với thuốc đối chiếu Glucophage XR 500 mg cho thấy hệ số f_2 đạt được khá cao 92 trong môi trường pH 6,8, trong khi so sánh với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg thì hệ số f_2 chỉ đạt được 83 trong môi trường pH 6,8.

4.2. Nghiên cứu nâng cấp cỡ lô

Quá trình nâng cấp cỡ lô được nghiên cứu trên các máy móc phù hợp như máy trộn cao tốc, máy sấy tầng sôi, máy trộn lập phương. Ở giai đoạn sấy khô quy mô 10.000 viên/lô thời gian sấy là 10 phút. Nếu so với dùng tủ sấy-thời gian tốn ít nhất 6 giờ thì quy mô sản xuất rút ngắn được thời gian sấy rất nhiều.

Như vậy, quy trình sản xuất quy mô 10.000 viên/lô sử dụng các máy móc có công suất cao giúp rút ngắn thời gian bào chế, giảm chi phí cho sản xuất đồng thời sản phẩm vẫn đạt các yêu cầu kiểm tra bán thành phẩm và thành phẩm.

4.3. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và đánh giá độ ổn định của thành phẩm

Chế phẩm viên nén chứa 2 thành phần metformin phóng thích kéo dài và sitagliptin phóng thích tức thời chưa có trong chuyên luận riêng của DDVN V cũng như không có trong BP 2018 và USP 41, do đó việc xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm thành phẩm được dựa trên chuyên luận riêng từng hoạt chất sẵn có trong các dược điển và kết

qua kiểm nghiệm thuốc nghiên cứu. Qua tham khảo các tài liệu về tiêu chuẩn kiểm nghiệm, các tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nén chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời được đề xuất bao gồm các chỉ tiêu: hình thức cảm quan, độ đồng đều hàm lượng, định tính, giới hạn tạp chất, độ hòa tan và định lượng.

Ba lô nghiên cứu được bào chế ở quy mô 10.000 viên, được đánh giá độ ổn định dài hạn 12 tháng và cấp tốc 6 tháng cho thấy vẫn giữ được chất lượng sản phẩm đạt yêu cầu tiêu chuẩn cơ sở. Kết quả này chứng tỏ việc chọn bao bì và cách đóng gói thuốc nghiên cứu phù hợp, thuốc nghiên cứu có thể đạt các chỉ tiêu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở nếu được bảo quản tốt trong lọ kín, nhiệt độ bảo quản $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$.

4.4. Đánh giá tương đương sinh học

4.4.1. So sánh độ hòa tan của thuốc đối chiếu và thuốc nghiên cứu

Việc tiến hành đánh giá tương đương *in vitro* thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu trên cả ba môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 và định lượng hoạt chất bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định. Từ kết quả thực nghiệm, cho thấy:

- Đối với metformin hydroclorid: hệ số tương đồng f_2 của hai chế phẩm trong 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 lần lượt là 67,5; 71,95 và 83,19 (tất cả đều lớn hơn 50). Ngoài ra, ở hầu hết các thời điểm lấy mẫu, RSD đều không quá 10% theo quy định của FDA.
- Đối với sitagliptin: cũng tương tự như với metformin hydroclorid các kết quả f_2 ở 3 môi trường đều lớn hơn 50.

Như vậy, chế phẩm được xem là tương đương *in vitro* với Janumet XR 50/500 mg trong cả ba môi trường hòa tan pH 1,2; 4,5 và 6,8.

Ngoài ra, khi sử dụng công cụ f_2 để so sánh khả năng phóng thích metformin hydroclorid trên 3 cặp môi trường, nhận thấy chế phẩm nghiên cứu phóng thích metformin hydroclorid không phụ thuộc vào các môi trường hòa tan (f_2 của các cặp môi trường đều lớn hơn 50 và tương đương), cho phép thuốc được hấp thu suốt theo chiều dài ống tiêu hóa.

Bảng 4.1. Hệ số tương đồng f_2 của thuốc nghiên cứu về độ hòa tan metformin hydroclorid trong các cặp môi trường

Cặp môi trường	pH 1,2 – pH 4,5	pH 4,5 – pH 6,8	pH 6,8 – pH 1,2
f_2	87,0	89,8	89,4

Tóm lại, từ kết quả độ hòa tan, có thể dự đoán mô hình phóng thích hoạt chất của chế phẩm nghiên cứu và thuốc đối chiếu trong ống tiêu hóa là tương tự nhau, làm cơ sở ban đầu cho sự tương đồng trong quá trình hấp thu thuốc vào máu để đạt hiệu quả trị liệu của thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu.

4.4.2. Phương pháp định lượng hoạt chất trong đánh giá tương đương sinh học

Điều kiện khô phổ và sắc ký cho thời gian lưu của metformin hydroclorid, chuẩn nội và sitagliptin lần lượt khoảng 1,18; 1,26; 1,40 phút. Thời gian phân tích cho một mẫu khoảng 4 phút là phù hợp cho một phương pháp phân tích thuốc với số mẫu sinh học lớn.

Phương pháp xử lý mẫu đơn giản, ít tốn thời gian, ít làm mất mẫu, nền mẫu sạch là một trong những mục tiêu quan trọng khi phát triển phương pháp phân tích, đặc biệt càng quan trọng đối với phân tích dịch sinh học. Nhiều phương pháp xử lý mẫu khác nhau đã được

thực hiện khảo sát: Phương pháp chiết lỏng – lỏng, phương pháp rửa protein. Kết quả thực nghiệm cho thấy quy trình xử lý mẫu bằng MeOH không sử dụng cô quay cho hiệu suất chiết hoạt chất cao nhất, cường độ tín hiệu hoạt chất cao và ổn định, hình dạng pic khá cân đối và ổn định, thời gian xử lý một mẫu nhanh và đơn giản hơn khi rửa protein bằng MeOH có sử dụng cô quay. So sánh với kỹ thuật SPE và phương pháp xử lý mẫu bằng hỗn hợp dung môi chiết khó bay, quy trình xử lý mẫu trong đề tài đơn giản hơn, không đòi hỏi trang thiết bị đặc biệt, dễ thực hiện và kinh tế khi mà tổng số mẫu trong nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học là rất nhiều.

Công trình của Bonde S.L. và cộng sự (2013) sử dụng phương pháp xử lý mẫu đơn giản, ít tốn kém, rửa protein bằng ACN. Tuy nhiên, phương pháp có hiệu suất chiết đối với metformin hydroclorid còn quá thấp (38,06 - 42,57%). Công trình của John G. S. và cộng sự (2011) sử dụng bộ kit xử lý mẫu dịch sinh học FTA DKMP-C để loại tạp, giá thành đắt và ít phổ biến tại Việt Nam nên không phù hợp để triển khai khi đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học.

Phương pháp phân tích đã được thẩm định đầy đủ đạt yêu cầu theo hướng dẫn của US-FDA 2018 về thẩm định phương pháp phân tích trong dịch sinh học với các chỉ tiêu: tính phù hợp hệ thống, tính đặc hiệu, ảnh hưởng của nền mẫu, độ nhiễu chéo, đường chuẩn và khoảng tuyến tính, giới hạn định lượng dưới, độ đúng và độ chính xác, độ ổn định của hoạt chất. Kết quả nghiên cứu này đã đảm bảo phương pháp phân tích có đủ độ tin cậy, đặc hiệu và chính xác, có thể sử dụng trong nghiên cứu tương đương sinh học trên người.

4.4.3. Đánh giá tương đương sinh học

Xác định tương đương sinh học nhằm so sánh sinh khả dụng của thuốc nghiên cứu so với thuốc đối chiếu. Từ đó, có thể làm cơ sở cho

việc lựa chọn thay thế thuốc trong nước với thuốc ngoại nhập. Ngoài ra, cũng có thể dự đoán trước được có tương đương trị liệu giữa thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu hay không.

Nghiên cứu của đề tài đã thực hiện trên cỡ mẫu 14 người tình nguyện so với thuốc đối chiếu là Janumet XR 50/500 mg. Thiết kế theo mô hình chéo, ngẫu nhiên, đơn liều, 2 thuốc, 2 giai đoạn, 2 trình tự. Toàn bộ quy trình đã được thực hiện tuân thủ nghiêm ngặt theo các quy trình thao tác chuẩn. Các kết quả đánh giá tương đương sinh học trong tình trạng đói cho thấy có sự ảnh hưởng của yếu tố cá thể lên các thông số dược động học ($C_{\max}$ và AUC) của sitagliptin.

Các kết quả nghiên cứu thống kê các thông số dược động học của hai thuốc trong tình trạng đói đã cho thấy phương pháp thử nghiệm đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học của đề tài đã thành công và chế phẩm đã đạt tương đương *in vivo* so với thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg trong tình trạng đói.

Thử nghiệm trong tình trạng no cho thấy thức ăn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của metformin so với tình trạng đói trên mẫu thuốc nghiên cứu. Kết quả đánh giá ảnh hưởng thức ăn trên thuốc nghiên cứu có sự tương đồng với ảnh hưởng thức ăn trên thuốc đối chiếu trong các nghiên cứu đã được công bố. Như vậy, trong các kết quả thông số dược động học đã được công bố ở các hàm lượng metformin khác nhau đều có ảnh hưởng của thức ăn. Kết quả đánh giá thuốc nghiên cứu cũng ghi nhận được sự ảnh hưởng thức ăn và cũng tương đồng với viên phóng thích kéo dài chứa metformin hydroclorid ở hàm lượng 500 mg là làm tăng AUC, tăng $T_{\max}$. Riêng giá trị $C_{\max}$ giảm ít. Đối với sitagliptin, kết quả đánh giá thuốc nghiên cứu cho thấy dùng chung với bữa ăn không ảnh hưởng đến dược động học của sitagliptin. Kết quả này cũng tương đồng với các tài

liệu đã trích dẫn.

Như vậy, về ý nghĩa thực tiễn kết quả tương đương sinh học của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu Janumet XR 50/500 mg cho phép thay thế cho sử dụng thuốc generic trong điều trị; về ý nghĩa khoa học, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học của thuốc chứa metformin hydroclorid phóng thích kéo dài và sitagliptin phóng thích tức thời với Janumet XR 50/500 mg được thực hiện trên người tình nguyện Việt Nam.

KẾT LUẬN

Viên nén chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời đã được nghiên cứu và hoàn thành được các nội dung, mục tiêu nghiên cứu đã đặt ra như sau:

1. Xây dựng được công thức bào chế, quy trình bào chế viên chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời: Đã chọn được thành phần tá dược tạo khung kiểm soát sự phóng thích hoạt chất lớp metformin gồm polyme HPMC K100M và carbopol trộn ngoài và lượng nước xát hạt ướt với tỷ lệ tối ưu cho sự kiểm soát phóng thích hoạt chất trong viên lần lượt là 245 mg, 81 mg và 0,12 ml; thành phần tá dược giúp hình thành viên và phóng thích tức thời cho lớp sitagliptin gồm 15 mg natri starch glycolat và 30 mg PVP K90. Ngoài ra, các thành phần tá dược khác (tá dược độn, trơn, bóng) trong công thức cũng đã được xác định.

2. Nâng cỡ lô lên quy mô 10.000 viên/lô. Cụ thể đã bào chế 3 lô ở quy mô 10.000 viên/lô kết hợp đánh giá các thông số quy trình bằng thực nghiệm. Các kết quả cho thấy quy trình đạt được sự ổn định cần thiết. Sản phẩm của 03 lô bào chế ở quy mô 10.000 viên/lô có chất lượng tương đồng nhau và đều đạt tiêu chuẩn quy định, có độ

hòa tan đạt yêu cầu đặt ra. Điều này cho thấy quá trình nâng cỡ lô lên quy mô 10.000 viên/lô đã thành công.

3. Xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm với các chỉ tiêu cơ bản (hình thức cảm quan, độ đồng đều hàm lượng, định tính, định lượng, giới hạn tạp chất, và độ hòa tan) và phương pháp kiểm nghiệm đã được thẩm định đầy đủ theo hướng dẫn của ICH. Tiêu chuẩn này cũng đã được Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương thẩm định, được đưa vào áp dụng để phân tích, kiểm nghiệm mẫu thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu trước khi tiến hành nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*.

Đã theo dõi độ ổn định của sản phẩm trong điều kiện dài hạn và điều kiện cấp tốc trên 3 lô 10.000 viên/lô. Kết quả sản phẩm đạt độ ổn định sau 12 tháng trong điều kiện dài hạn và 6 tháng trong điều kiện cấp tốc.

4. Đánh giá tương đương sinh học thuốc nghiên cứu so với thuốc đối chiếu. Các kết quả đã đạt được:

- Quy trình định lượng hoạt chất trong huyết tương người bằng phương pháp LC-MS/MS đạt yêu cầu theo các hướng dẫn của FDA 2018, đã được áp dụng để định lượng hoạt chất trong huyết tương người tình nguyện trong đánh giá tương đương sinh học thuốc.
- Đánh giá tương đương sinh học sản phẩm trên 14 người tình nguyện Việt Nam khỏe mạnh trong tình trạng đói xác nhận sản phẩm đề tài đạt tương đương sinh học với thuốc đối chiếu là Janumet XR 50/500 mg.
- Ảnh hưởng của thức ăn lên sinh khả dụng của thuốc nghiên cứu cho thấy thức ăn làm kéo dài T_{max} và tăng AUC của

metformin; $C_{\max}$ của metformin, $C_{\max}$ của sitagliptin, $T_{\max}$ và AUC của sitagliptin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

KIẾN NGHỊ

Để hoàn thiện đề tài, các nội dung sau được đề nghị:

1. Tiếp tục theo dõi độ ổn định của thuốc trong điều kiện dài hạn để xác định tuổi thọ của sản phẩm.
2. Nâng cỡ lô lên quy mô pilot.
3. Hợp tác, triển khai sản xuất.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Ngọc Nhã Thảo, Lâm Thị Kim Cương, Nguyễn Thị Ngọc Vân, Trịnh Thị Thu Loan, Nguyễn Đức Tuấn (2016), “Định lượng đồng thời metformin và sitagliptin trong viên nén hai lớp bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao”, *Tạp chí dược học*, 484, tr. 56-58.
2. Nguyen Ngoc Nha Thao, Nguyen Ngoc Hieu, Do Chau Minh Vinh Tho, Nguyen Duc Tuan (2017), “Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous determination of metformin hydrochloride and sitagliptin in human plasma”, *Proceedings of The 2nd International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN (ASEAN PharmNET II)*, pp. 323-332.
3. Nguyễn Ngọc Nhã Thảo, Nguyễn Đức Tuấn, Trịnh Thị Thu Loan (2019), “Nghiên cứu công thức viên chứa metformin hydroclorid 500 mg phóng thích kéo dài và sitagliptin 50 mg phóng thích tức thời”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 23, số 2-2019, tr. 150-160.