

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO** **BỘ Y TẾ**  
**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN MINH THỨC**

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ XÁC ĐỊNH SINH  
KHẢ DỤNG VIÊN NÉN QUETIAPIN 200 MG  
GIẢI PHÓNG KÉO DÀI**

Chuyên ngành: Công Nghệ Dược Phẩm & Bào Chế Thuốc

Mã Số: 62720402

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**TP.HỒ CHÍ MINH - Năm 2022**

Công trình được hoàn thành tại:  
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Lê Hậu

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án  
cấp trường

Họp 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 Quốc Gia Việt Nam
- Thư viện Khoa Học Tổng Hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Rối loạn tâm thần là một hội chứng với các đặc điểm như rối loạn cảm giác về thực tại (rối loạn ý nghĩ, cảm xúc), ảo giác, ảo tưởng và lẩn. Hiện nay, các thuốc ức chế tâm thần là nhóm thuốc chủ yếu để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và trong một số trạng thái tâm thần và kích động khác.

Quetiapin là thuốc kháng loạn tâm thần không điển hình thế hệ mới, với nhân dibenzothiazepin, cấu trúc tương tự clozapin và olanzapin. Thuốc đối kháng tại receptor serotonin, dopamin cụ thể là  $D_2$  và  $5-HT_2$  với tính chất là không có hoặc giảm hội chứng ngoại tháp, không tăng tiết prolactin, hiệu lực trị bệnh tâm thần kháng trị cao và chống các triệu chứng âm hơn nhóm thuốc kháng loạn thần thế hệ cũ. Quetiapin có khoảng trị liệu rộng từ 150-750 mg/ngày. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 1,5 giờ, 83 % gắn protein huyết tương, bị chuyển hóa bởi P450 của enzym CYP3A4. Thời gian bán thải khoảng 6-7 giờ. Do đó, bệnh nhân cần dùng thuốc 2-3 lần trong ngày, nên việc điều trị cho bệnh nhân rối loạn tâm thần gặp nhiều khó khăn. Các bệnh tâm thần là bệnh mãn tính cần điều trị lâu dài, liên tục, tuy nhiên bệnh nhân không có ý thức đầy đủ nên uống thuốc thất thường hoặc tự ý bỏ thuốc. Việc dùng thuốc nhiều lần trong ngày với dạng thuốc qui ước không đạt được hiệu quả trị liệu cao do bệnh nhân không tuân thủ liệu trình và quên dùng thuốc do triệu chứng lẩn và ảo giác của bệnh tâm thần.

Trong điều trị các bệnh tâm thần, dạng thuốc giải phóng kéo dài giúp tăng hiệu quả trị liệu, giảm thiểu hoặc loại bỏ các tác dụng không mong muốn. Độc tính của thuốc cũng được làm giảm do khắc phục được tình trạng dao động nồng độ trong huyết tương hoặc duy trì nồng độ tối thiểu cần thiết.

Quetiapin là dược chất thuộc nhóm II theo hệ thống phân loại sinh dược học. Quetiapin vừa tan kém trong nước khoảng 0,59 mg/ml vừa có độ tan phụ thuộc không tuyến tính theo sự thay đổi của pH môi trường, sinh khả dụng của thuốc thường dao động nhiều khi dùng thuốc. Do đó, nghiên cứu đánh giá sinh khả dụng cần được thực hiện trong phát triển dạng thuốc chứa dược chất quetiapin.

Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu về dạng thuốc generic của viên nén quetiapin giải phóng kéo dài, nhưng hiện nay tại Việt Nam chưa có công trình tương tự được công bố và dạng thuốc quetiapin giải phóng kéo dài cũng chưa được sản xuất trong nước. Các tài liệu công bố liên quan đến sinh khả dụng và tương đương sinh học của dạng thuốc chứa dược chất quetiapin cũng chưa từng được công bố tại Việt Nam. Nhằm đáp ứng mục tiêu nâng cao chất lượng thuốc trong nước và góp phần phát triển thuốc generic tại Việt Nam trong nghiên cứu các dạng bào chế mới, đề tài: *“Nghiên cứu bào chế và xác định sinh khả dụng viên nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài”*.

**Mục tiêu cụ thể:**

1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài ở qui mô phòng thí nghiệm, sản phẩm có độ giải phóng được chất tương đương với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg.

2. Nâng cấp qui mô bào chế lên cỡ lô 20.000 viên, xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và theo dõi độ ổn định của sản phẩm.

3. So sánh sinh khả dụng của thuốc nghiên cứu với sinh khả dụng của thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg trong hai tình trạng đói và no.

**2. Tính cấp thiết của đề tài**

Rối loạn tâm thần là bệnh lý thường gặp trong cộng đồng và ngày càng gia tăng. Bệnh gây ra rối loạn cảm giác về thực tại (rối loạn ý nghĩ, cảm xúc), ảo giác, ảo tưởng và lẩn. Thần kinh phân liệt là rối loạn tâm thần với các triệu chứng nêu trên, kéo dài ít nhất 6 tháng dẫn đến tổn thương mối quan hệ trong giao tiếp, công việc hay các kỹ năng trong cuộc sống hàng ngày. Dạng tâm thần thực sự chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ trong cuộc đời bệnh nhân, giữa các cơn bệnh nhân tách rời xã hội hay đúng hơn là chống lại xã hội. Thuốc ức chế tâm thần là nhóm thuốc chủ yếu để trị bệnh thần kinh phân liệt nhưng cũng hiệu quả trong một số trạng thái tâm thần và kích động khác.

Lợi ích của việc sử dụng nhóm thuốc rối loạn tâm thần thế hệ mới với dạng bào chế giải phóng kéo dài giúp tăng sự tuân thủ của bệnh nhân, giảm tác dụng phụ, độc tính của thuốc.

### **3. Những đóng góp mới của luận án**

- Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài ở qui mô 20.000 viên/lô bằng phương pháp khảo sát thực nghiệm kết hợp tối ưu hóa. Thuốc nghiên cứu ổn định, đạt tiêu chuẩn cơ sở và tương đương sinh học so với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg. Lần đầu tiên một dạng thuốc chứa dược chất quetiapin giải phóng kéo dài được công bố tại Việt Nam. Polyme được sử dụng tạo khung matrix kiểm soát độ giải phóng dược chất trong suốt 24 giờ đối với một dược chất kém tan trong nước quetiapin. Đây là một thành công trong lĩnh vực bào chế. Từ quy trình 20.000 viên/lô đã sử dụng các thiết bị trong nghiên cứu, có thể nâng cấp để ứng dụng trong sản xuất công nghiệp.

- Đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng quetiapin trong huyết tương bằng phương pháp LC-MS/MS. Quy trình đã ứng dụng để đánh giá sinh khả dụng của viên nén quetiapin giải phóng kéo dài nghiên cứu trong tình trạng đói và no so với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg.

- Đã hoàn thành đánh giá sinh khả dụng sản phẩm nghiên cứu trên 14 người tình nguyện Việt Nam khỏe mạnh trong tình trạng đói và no. Kết quả đã xác nhận sản phẩm đề tài đạt tương đương sinh học với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg.

### **4. Bố cục luận án**

Luận án gồm 152 trang: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 36 trang, kết

quả nghiên cứu 63 trang, luận 18 trang, kết luận và kiến nghị 2 trang. Luận án có 85 bảng, 1 sơ đồ, 34 biểu đồ, 5 hình, 107 tài liệu tham khảo gồm 26 tài liệu tiếng Việt và 81 tài liệu tiếng Anh, 11 phụ lục thể hiện các kết quả thực nghiệm.

## **Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Tổng quan quetiapin fumarat**

Quetiapin fumarat tồn tại ở dạng bột trắng hoặc gần trắng, tan một phần trong nước, cồn tuyệt đối và methanol. Quetiapin là base yếu, độ tan phụ thuộc pH, tan tốt trong pH thấp và tan kém trong pH cao.

Một vài chế phẩm chứa quetiapin fumarat: Seroquel XR, Quetiapin Stada, Savi Quetiapin, Daquetin 200, Exressin 300...

### **1.2. Thuốc giải phóng kéo dài dạng khung matrix**

Trong hệ thống thuốc giải phóng kéo dài theo cơ chế khuếch tán với cấu trúc khung matrix, hoạt chất dạng hòa tan hay tiểu phân rắn được phân tán đồng nhất trong khối polyme không tan thân nước hoặc thân dầu. Sự giải phóng dược chất phụ thuộc vào độ tan và sự khuếch tán dược chất ra ngoài qua các ống mao quản trong khung matrix.

Một số tá dược giải phóng kéo dài có cấu trúc khung matrix thường dùng: hydroxylpropyl methyl cellulose (HPMC), ethyl cellulose, Eudragit®, Kollidon®, gồm xanthan, natri alginat, Carbopol,...

### **1.3. Một số nghiên cứu về viên nén chứa quetiapin fumarat**

Các nghiên cứu bào chế, nghiên cứu định lượng dược chất quetiapin trong chế phẩm, định lượng hoạt chất trong huyết tương người.

### **1.4. 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 Hoa Kỳ. 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, thống kê và đánh giá mẫu trong dịch sinh học phù hợp.

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

- Thuốc nghiên cứu: 3 lô sản phẩm nghiên cứu qui mô 20.000 viên/lô.

- Thuốc đối chiếu: Viên nén Seroquel XR 200 mg giải phóng kéo dài do công ty Astrazeneca sản xuất, tại Mỹ.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài**

Bào chế viên nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài bằng phương pháp xát hạt ướt với khảo sát từng loại polyme và phối hợp các polyme như HPMC K100M, HPMC K4M, HPMC



E50, Eudragit®, Kollidon®, tá dược độn Avicel, lactose, tá dược dính PVP K30, tá dược trơn bóng magnesi stearat, Aerosil®.

**Bảng 2.1. Thành phần công thức viên nén giải phóng kéo dài Quetiapin MR 200**

Thành phần	Khối lượng trong 1 viên (mg)	% trong công thức
Quetiapin fumarat	230,25	38,38
Lactose monohydrat	90	15
Avicel PH101	60	10
PVP K30	24	4
HPMC K4M	$x_1$	$x_1/600 \times 100$
Lactose phun sấy	$x_2$	$x_2/600 \times 100$
Magnesi stearat	6	1
Aerosil®	6	1
Avicel PH102	Vđ 600	Vđ 100

**Các thông số đầu vào được khảo sát:**

$x_1$ : Tỷ lệ (%) HPMC K4M

$x_2$ : Tỷ lệ (%) lactose phun sấy

Kết quả độ giải phóng dược chất của thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg làm cơ sở về độ giải phóng dược chất của viên nén Quetiapin MR 200 (thuốc nghiên cứu) với các thông số đầu ra gồm:  $y_1$ : tỉ lệ (%) giải phóng dược chất ở thời điểm 1 giờ,  $y_2$ : tỉ lệ (%) giải phóng dược chất ở thời điểm 6 giờ,  $y_3$ : tỉ lệ (%) giải phóng dược chất ở thời điểm 12 giờ,  $y_4$ : tỉ lệ (%) giải phóng dược chất ở thời điểm 20 giờ.

Xác định công thức bào chế tối ưu: Sử dụng phần mềm tối ưu hóa Design Expert v13. Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu.

### **2.2.2. Nghiên cứu nâng cấp cỡ lô lên qui mô 20.000 viên/lô.**

Bào chế qui mô 20.000 viên/lô trên các thiết bị: Máy trộn cao tốc, máy trộn lập phương và máy sấy tầng sôi. Xác định thông số kỹ thuật và thời gian trộn trên các thiết bị trên. Tiến hành dập viên và kiểm soát sự phân tán khối lượng trung bình viên.

Bao phim viên nghiên cứu nhằm mục đích tránh đắng khi sử dụng với hỗn dịch HPMC E606, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt,..., khảo sát các thông số: Tốc độ nôi, nhiệt độ khí vào, nhiệt độ viên, tốc độ phun dịch, áp suất khí nén, lượng dịch bao,...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 40, độ hòa tan thuốc đối chiếu. Các kết quả nghiên cứu gồm: Tính chất, độ đồng đều khối lượng, độ hòa tan, 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  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , độ ẩm tương đối  $75 \pm 5\%$ ) với thời gian lấy mẫu là 0, 3, 6, 9, 12 tháng và điều kiện cấp tốc (nhiệt độ  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , độ ẩm tương đối  $75 \pm 5\%$ ) với thời gian lấy mẫu là 0, 3, 6 tháng. Các chỉ tiêu khảo sát gồm tính chất, độ hòa tan, hàm lượng dược chất trong viên.

### **2.2.5. So sánh sinh khả dụng và tương đương sinh học thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu**

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

Đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro*: Thử độ hòa tan của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu trong các môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8. Xác định phần trăm giải phóng dược chất, so sánh tương đương hòa tan của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu thông qua hệ số tương đồng  $f_2$  trong các môi trường thử trên.

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 quetiapin trong huyết tương, phân tích các thông số dược động học gồm  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-36}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ . So sánh các thông số dược động của thuốc nghiên cứu và 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 nén quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài**

Để xây dựng thành phần công thức tối ưu viên nén quetiapin giải phóng kéo dài. Mô hình thực nghiệm được thiết kế bằng phần mềm Design Expert v13, khảo sát tỉ lệ (%) HPMC K4M và tá dược tan lactose phun sấy.

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

<b>Công thức</b>	<b>x<sub>1</sub></b>	<b>x<sub>2</sub></b>	<b>y<sub>1</sub></b>	<b>y<sub>2</sub></b>	<b>y<sub>3</sub></b>	<b>y<sub>4</sub></b>
F12	23	6	8,33	40,77	62,32	82,19
F13	18	4	13,29	59,15	83,38	94,27
F14	19	6	14,12	61,31	85,98	96,59
F15	19	2	12,74	56,64	78,98	91,38
F16	23	4	8,14	37,94	59,97	78,65
F17	23	2	8,21	36,31	58,23	76,14
F18	21	4	9,64	49,25	70,84	94,19
F19	21	4	9,54	49,17	70,98	94,33
F20	21	4	9,64	49,21	70,78	94,90
F21	21	4	10,04	48,68	70,92	94,92
F22	21	6	10,76	51,83	73,85	98,00
F23	21	2	9,73	40,83	65,79	89,01
F24	21	4	9,60	49,12	70,75	94,27

Công thức tối ưu dự đoán bởi phần mềm Design Expert v13 với thông số dự đoán tỉ lệ HPMC K4M 21,21% và lactose phun sấy 2,4%, độ cứng được giữ cố định  $120 \pm 10\text{N}$ , Avicel PH 102 thay đổi để đảm bảo khối lượng viên đạt 600 mg.

Kết quả khảo sát độ giải phóng dược chất của công thức tối ưu với thuốc đối chiếu được trình bày trong bảng 3.2.

**Bảng 3.2. Phần (%) quetiapin giải phóng so với dự đoán**

Dự đoán	Phần (%) quetiapin giải phóng			
	1 giờ	6 giờ	12 giờ	20 giờ
Công thức dự đoán	9,47	44,62	67,39	90,42
Công thức tối ưu	9,03	44,74	69,25	93,56
Seroquel XR	9,31	45,18	71,20	91,75

Thuốc nghiên cứu có phần trăm giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu với  $f_2$  88,80.

### 3.2. Kết quả nghiên cứu nâng cấp cỡ lô lên qui mô 20.000 viên/lô

Quy trình bào chế: Trộn bột khô bằng máy trộn siêu tốc với tốc độ cánh trộn 500 vòng/phút, cánh tạo hạt 1.500 vòng/phút trong thời gian 5 phút, thời gian sấy khô cốm bằng máy sấy tầng sôi ở nhiệt độ 60<sup>0</sup>C trong 10 phút, trộn hoàn tất bằng máy trộn lập phương với tốc độ 30 vòng/phút trong 5 phút.

**Bảng 3.3. Chỉ tiêu kiểm nghiệm sản phẩm trung gian**

Cốm quetiapin fumarat	
Độ ẩm	1,19 %
Góc nghỉ $\alpha^0$	< 27,32 <sup>0</sup>
Chỉ số nén	< 15,37 %

Dập viên trên máy dập viên xoay tròn, chày caplet 16,5 x 6 mm, khối lượng 600 ± 5% (mg), độ cứng 120 ± 10 N, kiểm tra khối lượng trung bình cách nhau 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 qui mô 20.000 viên/lô ổn định.

### 3.3. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở

**Bảng 3.4. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kết quả kiểm nghiệm thuốc nghiên cứu**

Chỉ tiêu	Mức chất lượng	Kết quả		
		Lô NC01	Lô NC02	Lô NC03
Hình thức	Viên nén bao phim, màu vàng, một mặt nhẵn, một mặt có khắc chữ MR 200, cạnh và thành viên lạnh lặn.	Đạt	Đạt	Đạt
Định tính	Thời gian lưu của pic quetiapin trong mẫu thử tương ứng với thời gian lưu của pic quetiapin trong mẫu chuẩn	Đúng	Đúng	Đúng
Độ đồng đều về	KLTB $\pm$ 5% (mg)	Đạt (617,7) [613,0- 622,0]	Đạt (618,0) [612,0- 622,0]	Đạt (618,8) [615,0- 622,0]

khối lượng				
Định lượng	90-110% so với hàm lượng ghi trên nhãn	Đạt 99,93%	Đạt 102,18%	Đạt 100,34%
Độ hòa tan	+ 1 giờ: < 20%	Đạt 8,6%	Đạt 8,5%	Đạt 8,6%
	+ 6 giờ: 40-65%	44,3%	44,2%	44,3%
	+ 12 giờ: 60-85%	69,8%	70,3%	70,1%
	+ 20 giờ: $\geq$ 80%	92,9%	92,6%	92,5%

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

Về mặt cảm quan, thuốc nghiên cứu vẫn giữ được bề mặt nhãn bóng, màu sắc hầu như không thay đổi so với trước khi thử nghiệm.

**Bảng 3.5. Kết quả thử độ hòa tan thuốc nghiên cứu ở điều kiện dài hạn**

Tháng	Thời điểm (giờ)	% giải phóng dược chất		
		Lô NC01	Lô NC02	Lô NC03
0	1	8,51	8,48	8,43
	6	43,60	43,60	43,72
	12	71,18	71,24	70,80
	20	90,26	90,80	90,82
3	1	8,48	8,50	8,73

	6	43,59	43,30	43,88
	12	71,11	71,00	71,20
	20	91,08	91,63	91,45
6	1	8,46	8,39	8,49
	6	44,35	43,49	43,76
	12	71,34	70,57	70,81
	20	92,47	92,15	91,81
9	1	8,45	8,61	8,55
	6	43,32	43,89	43,74
	12	71,53	70,81	70,68
	20	91,28	91,95	91,73
12	1	8,45	8,53	8,44
	6	43,93	44,13	43,92
	12	70,75	70,94	70,68
	20	91,78	92,36	91,24

**Bảng 3.6. Tính chất và hàm lượng quetiapin trong điều kiện dài hạn**

Tháng	Hình thức			Hàm lượng quetiapin (%)		
	Lô	Lô	Lô	Lô	Lô	Lô
	NC01	NC02	NC03	NC01	NC02	NC03
0	Đạt	Đạt	Đạt	102,75	102,35	102,10
3	Đạt	Đạt	Đạt	97,90	97,01	99,05
6	Đạt	Đạt	Đạt	99,93	102,18	100,34



9	Đạt	Đạt	Đạt	101,92	101,75	101,55
12	Đạt	Đạt	Đạt	98,32	100,04	99,70

### 3.5. Kết quả đánh giá sinh khả dụng thuốc nghiên cứu và 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 quetiapin trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký lỏng ghép khối phổ LC-MS/MS 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 hoạt chất quetiapin.

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

Kết quả đánh giá tương đương *in vitro* giữa thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu được trình bày trong bảng 3.7.

**Bảng 3.7. Độ hòa tan *in vitro* của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu**

Môi trường	Thời điểm	Thuốc nghiên cứu		Thuốc đối chiếu	
		% hòa tan	RSD (%)	% hòa tan	RSD (%)
pH 1,2	1 giờ	29,20	1,29	24,10	2,58
	3 giờ	56,17	1,42	51,69	2,62
	6 giờ	87,54	1,49	83,32	3,70

	9 giờ	99,04	1,22	98,46	2,24
	12 giờ	101,59	0,36	100,64	1,04
	<b>So sánh</b>	<b><math>f_2 = 69,41</math></b>			
pH 4,5	1 giờ	6,49	6,90	6,81	3,27
	3 giờ	18,90	3,09	19,20	2,46
	6 giờ	35,88	4,20	36,80	2,04
	9 giờ	50,02	1,40	52,99	3,55
	12 giờ	63,79	1,99	67,49	1,54
	16 giờ	78,69	1,38	82,80	2,78
	<b>So sánh</b>	<b><math>f_2 = 78,06</math></b>			
pH 6,8	1 giờ	5,43	5,94	5,85	7,54
	3 giờ	14,27	5,81	12,98	3,80
	6 giờ	26,22	3,48	23,60	3,41
	9 giờ	38,32	3,44	35,01	2,97
	12 giờ	49,84	1,28	46,04	1,74
	16 giờ	63,53	2,92	60,13	5,90
	20 giờ	77,40	6,96	73,91	5,88
	24 giờ	89,24	2,41	86,00	2,12
	<b>So sánh</b>	<b><math>f_2 = 75,51</math></b>			

Các kết quả  $f_2$  đều lớn hơn 50. Thuộc 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 đối

**Bảng 3.8. Các thông số dược động học trung bình quetiapin của 14 người tình nguyện dùng thuốc thử và thuốc đối chiếu trong tình trạng đói**

<b>Thông số</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-36</sub></b> <b>(ng.giờ/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng.giờ/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> ±</b> <b>SD</b> <b>(giờ)</b>
<b>Thuốc nghiên cứu</b>	191,6	2180,9	2283,2	7,0 ± 3,2
<b>Thuốc đối chiếu</b>	172,3	2093,3	2200,5	6,3 ± 3,0

**Bảng 3.9. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng quetiapin trong tình trạng đói**

<b>Thông số</b>	<b>Thuốc nghiên cứu</b>	<b>Thuốc đối chiếu</b>	<b>Tỷ lệ thuốc nghiên cứu/thuốc đối chiếu(%)</b>	<b>Khoảng tin cậy 90%</b>
C <sub>max</sub>	180,40	165,79	108,81	97,60%-121,31%
AUC <sub>0-36</sub>	2105,89	2064,67	102,00	90,39%-115,10%
AUC <sub>0-∞</sub>	2202,30	2163,88	101,78	89,58%-115,64%

Xác định các thông số dược động học trung bình trong tình trạng no

**Bảng 3.10. Các thông số dược động học trung bình quetiapin của 14 người tình nguyện dùng thuốc thử và thuốc đối chiếu trong tình trạng no**

Thông số Chế phẩm	$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-36}$ (ng.giờ/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.giờ/ml)	$T_{\max} \pm SD$ (giờ)
Thuốc thử	363,1	2825,141	2881,5	4,46±0,97
Thuốc đối chiếu	354,1	2818,2	2876,6	5,93±2,97

**Bảng 3.11. Tóm tắt số liệu so sánh sinh khả dụng của quetiapin trong tình trạng no**

Thông số	Thuốc nghiên cứu	Thuốc đối chiếu	Tỷ lệ thuốc nghiên cứu/đối chiếu (%)	Khoảng tin cậy 90%
$C_{\max}$	363,12	354,10	102,55	85,03%-121,59%
$AUC_{0-36}$	2825,14	2818,09	100,25	88,29%-114,47%
$AUC_{0-\infty}$	2881,63	2876,57	100,17	88,45%-114,63%

**Nhận xét:** Khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học của các thông số dược động học  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-36}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  của hai chế phẩm thuốc thử và thuốc chứng đều nằm trong khoảng 80%-125% khi chuyển qua logarit.  $T_{\max}$  của thuốc thử so với thuốc đối chiếu khác nhau không có ý nghĩa thống kê với  $\alpha = 0,05$ . Như vậy, thuốc nghiên cứu Quetiapin MR 200 và thuốc đối

chiều Seroquel XR 200 mg tương đương sinh học với nhau trong tình trạng đói và no.

## **Chương 4. BÀN LUẬN**

### **4.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế**

Để tìm được công thức tối ưu quetiapin trên cơ sở công thức cơ bản đã khảo sát. Trong đó, các yếu tố được khảo sát gồm lượng tá dược tạo khung, lượng tá dược tan. Kết quả sự ảnh hưởng các yếu tố này đến độ hòa tan ở các thời điểm cho thấy  $x_1$  (Tỉ lệ % HPMC K4M ) và  $x_2$  (Tỉ lệ % lactose phun sấy) ảnh hưởng nhiều đến độ hòa tan của quetiapin ở các thời điểm khảo sát. Kết quả công thức tối ưu với  $x_1$  21,21% và  $x_2$  2,4% cho viên nghiên cứu có độ giải phóng dược chất tương đương so với viên đối chiếu và đạt  $f_2$  88,80.

Việc phối hợp tá dược độn lactose phun sấy trong công thức để kiểm soát sự giải phóng dược chất chưa thấy các đề tài về viên nén quetiapin giải phóng kéo dài đã công bố áp dụng. Các nghiên cứu viên nén quetiapin giải phóng kéo dài được công bố như C H.Praveen Kumar và cộng sự (2015), Himankar Baishya và cộng sự (2016), sử dụng HPMC làm khung matrix kiểm soát sự giải phóng dược chất quetiapin, không sử dụng thêm kỹ thuật kiểm soát sự giải phóng dược chất ở các thời điểm từ 6-24 giờ. Các nghiên cứu này bào chế được viên nén quetiapin giải phóng kéo dài tương đương với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg. Tuy nhiên, hệ số  $f_2$  các nghiên cứu đạt được nhỏ hơn 75. Nếu chỉ sử dụng HPMC như các nghiên cứu này, việc kiểm soát không

tốt sự giải phóng dược chất ở thời điểm 6-24 giờ sẽ có thể dẫn đến khả năng tương đương độ hòa tan *in vitro* với thuốc đối chiếu Seroquel XR thấp.

#### **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 siêu tốc, máy sấy tầng sôi, máy trộn lập phương. Ở giai đoạn sấy khô quy mô 20.000 viên/lô thời gian sấy là 10 phút. Nếu so với dùng tủ sấy, thời gian tốn ít nhất 3-5 giờ thì quy mô sản xuất rút ngắn được thời gian sấy rất nhiều.

Như vậy, quy trình sản xuất quy mô 20.000 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 chất lượng của sản phẩm trung gian và thành phẩm.

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

Chế phẩm viên nén quetiapin giải phóng kéo dài chưa có trong chuyên luận Dược Điển Việt Nam V cũng như không có trong BP 2016 và USP 40, do đó việc xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm thành phẩm được dựa trên chuyên luận riêng có trong các Dược Điển và kết quả kiểm nghiệm thuốc đối chiếu. Qua tham khảo các tài liệu về tiêu chuẩn kiểm nghiệm, các tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nén chứa quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài được đề xuất bao gồm các chỉ tiêu: Tính chất, độ đồng đều khối lượng, định tính, độ hòa tan, định lượng.

Cả 3 lô nghiên cứu được bào chế ở qui mô 20.000 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 vỉ nhôm kín, nhiệt độ bảo quản  $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 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 nghiên cứu và thuốc đối chiếu**

Việc tiến hành đánh giá tương đương *in vitro* thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu trên cả 3 môi trường pH 1,2; pH 4,5; và pH 6,8 và định lượng hoạt chất bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định. Từ kết quả thực nghiệm, cho thấy: Hệ số tương đồng  $f_2$  của hai chế phẩm trong 3 môi trường lần lượt là 69,41; 78,06; và 75,51 (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. Như vậy, chế phẩm được xem là tương đương *in vitro* với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg.

Tóm lại, từ kết quả độ hòa tan, có thể dự đoán mô hình giải phóng dược 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 dược chất trong đánh giá tương đương sinh học**

Điều kiện khối phổ và sắc ký cho thời gian lưu của quetiapin với chuẩn nội lần lượt 0,48 phút và 0,51 phút. Thời gian phân tích cho một mẫu khoảng 2 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, nên 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 sinh học. Nhiều phương pháp xử lý mẫu khác nhau đã được thực hiện khảo sát: Phương pháp chiết lỏng - lỏng, phương pháp tủa protein. Kết quả thực nghiệm cho thấy quy trình xử lý mẫu bằng acetonitril 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 mẫu nhanh và đơn giản hơn khi tủa protein bằng MeOH có sử dụng cô quay. So sánh với kỹ thuật chiết pha rắn (SPE) và phương pháp xử lý mẫu bằng hỗn hợp dung môi chiết khó hơn, 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 và tương đương sinh học là rất nhiều.

Phương pháp phân tích đã được thẩm định đầy đủ đạt yêu cầu theo hướng dẫn của US-FDA và EMA 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, đường chuẩn và



khoảng tuyến tính, giới hạn định lượng dưới, độ đúng và độ chính xác, độ ổn định của dược 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 Seroquel XR 200 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 nghiên cứu thống kê các thông số dược động học của hai thuốc trong tình trạng đói và no 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 Seroquel XR 200 mg trong tình trạng đói và no.

Như vậy, về ý nghĩa thực tiễn kết quả tương đương sinh học của thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu Seroquel XR 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 dược chất quetiapin giải phóng kéo dài với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg được thực hiện trên người tình nguyện Việt Nam.

### **KẾT LUẬN**

Đề tài nghiên cứu viên nén quetiapin giải phóng kéo dài đã đạt các mục tiêu đề ra như sau:

1. Đã xây dựng được công thức bào chế, quy trình bào chế viên nén chứa quetiapin 200 mg giải phóng kéo dài ở qui mô phòng thí nghiệm, sản phẩm có độ giải phóng dược chất tương đương với thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg.

2. Đã nâng cấp cỡ lô lên qui mô 20.000 viên/lô, xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và theo dõi độ ổn định.

3. Đã so sánh sinh khả dụng của thuốc nghiên cứu với sinh khả dụng của thuốc đối chiếu Seroquel XR 200 mg trong hai tình trạng đói và no.

### **KIẾN NGHỊ**

Tiếp tục nâng cấp và xác định quy trình bào chế ở qui mô sản xuất tại cơ sở sản xuất đạt tiêu chuẩn GMP.

Tiếp tục theo dõi độ ổn định của thuốc trong điều kiện dài hạn để xác định tuổi thọ của sản phẩm.

Xác định tạp chất và chất phân hủy trong sản phẩm nghiên cứu.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Minh Thức, Võ Thị Thanh Thúy, Lê Hậu (2020), “*Nghiên cứu bào chế viên nén Quetiapin 200 mg phóng thích kéo dài với tá dược hydroxypropyl methyl cellulose*” Tạp Chí Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Tập 24, số 2.
2. Nguyễn Minh Thức, Tạ Mạnh Hùng, Trần Hoàng, Nguyễn Thị Trang, Lê Hậu (2021), “*Định lượng Quetiapin trong huyết tương người bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối với detector khối phổ*” Tạp Chí Dược Học Số 19 - Tháng 04/2021.