

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN FELODIPIN VÀ GLIPIZID GIẢI PHÓNG KÉO DÀI THEO CƠ CHẾ BƠM THẨM THẤU SỬ DỤNG KỸ THUẬT KHOAN LASER

PGS.TS NGUYỄN THANH HẢI - Khoa Y - Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

PGS.TS PHẠM THỊ MINH HUỆ - Đại học Dược Hà Nội

TS TRẦN THỊ HỒNG ANH - Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

DS VŨ THỊ THANH HUYỀN - Học viện Quân y

Công nghệ bào chế viên giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu là công nghệ mới ở trong nước. Felodipin và Glipizid là hai dược chất được sử dụng nhiều trong lâm sàng, tuy nhiên do khó tan trong nước và thời gian bán thải ngắn nên hiệu quả điều trị không cao. Dạng bơm thẩm thấu kéo - đẩy là lựa chọn tối ưu để bào chế các dược chất này dưới dạng giải phóng kéo dài nhằm tăng sinh khả dụng (SKD), tăng hiệu quả điều trị và phát triển công nghệ sản xuất dược phẩm trong nước. Đề tài đã triển khai bào chế được viên Felodipin SR 5 mg và Glipizid SR 5 mg giải phóng có kiểm soát để kéo dài tác dụng 24 giờ. Quy trình được thực hiện ở quy mô 10.000 viên/lô đã được đánh giá đầy đủ các giai đoạn bào chế. Đã xây dựng tiêu chuẩn và đánh giá tương đương hòa tan invitro với các viên đối chiếu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các viên bào chế có chất lượng tương đương với các chế phẩm có uy tín của nước ngoài đang lưu hành trên thị trường.

Từ khóa: bơm thẩm thấu, Felodipin, giải phóng kéo dài, Glipizid, SKD invitro.

RESEARCH ON EXTENDED-RELEASE FELODIPIN AND GLIPIZID PREPARATION BY OSMOTIC PUMP MECHANISM

Summary

Extended-release systems by osmotic pump mechanism is a new field in Vietnam. Felodipine and Glipizid are in clinical use; however, their poor solubility in water and short half-life lead to low efficiency treatment. Push-pull osmotic pump is the optimal choice for the preparation of extended-release form of these drugs in order to increase the bioavailability, treatment efficacy and technological development of domestic pharmaceutical production. The Felodipine SR 5 mg and Glipizid SR 5 mg which could sustain the drug release from push-pull osmotic pump have been prepared. The batch of 10,000 coating tablets has been fully evaluated the stages of preparation. The specifications of the products have been developed, and the invitro bioavailability has also been evaluated. The study results have shown that the products are equivalent in quality to the trademark references on the market.

Keywords: osmotic pump, Felodipine, extended-release, Glipizid, vitro bioavailability.

Đặt vấn đề

Felodipin là một thuốc ức chế chọn lọc kênh calci trên mạch máu, được sử dụng điều trị bệnh cao huyết áp; Glipizid là một sulfonylurea thế hệ thứ hai có tác dụng chống đái tháo đường. Cả hai dược chất này đều có nhu cầu sử dụng lớn trong thực tế điều trị bệnh, có thời gian bán thải ngắn [4], rất cần thiết được bào chế dưới dạng thuốc giải phóng kéo dài. Hai dược chất này còn có các đặc điểm như rất khó tan trong nước, liều sử dụng nhỏ, cần kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất ở mức độ chính xác cao, vì thế rất thích hợp nếu được phát triển dưới dạng viên giải phóng có kiểm soát bằng cơ chế bơm thẩm thấu [7]. Trong số các thuốc tác dụng kéo dài, thuốc

kiểm soát giải phóng bằng cơ chế bơm thẩm thấu là một dạng có rất nhiều ưu điểm do tốc độ giải phóng theo động học bậc không và ổn định. Chính vì thế, dạng thuốc này hay được sử dụng trong thực tế nghiên cứu và phát triển, đặc biệt với các thuốc cần kiểm soát giải phóng dược chất ở mức chuẩn xác cao [5, 6]. Trong nước, viên giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu hiện chỉ được nghiên cứu trên các mô hình phòng thí nghiệm, chưa tạo được bước tiến rõ nét trong thực tế. Việc nghiên cứu phát triển công nghệ bào chế dạng thuốc này là hết sức quan trọng, giúp thúc đẩy sự phát triển và tăng cường chất lượng thuốc sản xuất trong nước. Nhằm ứng dụng các tiến bộ khoa học và công nghệ trong việc phát triển các thuốc, phát huy được ưu điểm của dạng viên kiểm soát giải phóng theo cơ chế bơm thẩm thấu, hai dược chất mô hình là Felodipin, Glipizid được lựa chọn và đặt vấn đề nghiên cứu với các mục tiêu chính: 1. Bào chế được viên Felodipin và Glipizid giải phóng kéo dài bằng cơ chế bơm thẩm thấu ở quy mô 10.000 viên; 2. Xây dựng được tiêu chuẩn chất lượng, đánh giá được tương đương hòa tan invitro với các chế phẩm đối chiếu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu: Felodipin (tiêu chuẩn USP 30); Glipizid (tiêu chuẩn USP 30), polyethylen oxyd-PEO (POLYOX 200.000; 5.000.000; 7.000.000), cellulose acetat (Opadry CA), lactose monohydrate, avicel, natri clorid, aerosil, magnesi stearat, aceton, polyvinyl pyrolidon (PVP K30), methanol, ethanol, sắt (III) oxyd (chất màu). Các tá dược và dung môi đạt tiêu chuẩn BP/USP. Viên đối chiếu Glupin CR (VellPharm Việt Nam - số lô: 10003; hạn dùng: 5.2014); Fellutam CR (VellPharm Việt Nam - số lô: 12008; hạn dùng: 1.2015).

Thiết bị nghiên cứu: nghiên cứu sử dụng một số thiết bị chính: máy dập viên 2 lớp ZP21; máy xay IKA; máy trộn lập phương; máy bao phim KBC-05; máy khoan laser EPILOG Helix (Mỹ); hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao VKN/HLII/06.28; máy đo độ cứng Pharmatest PTB (Đức); máy thử hòa tan tự động Vankel Varian VK 7010; máy khuấy từ IKA RH Basic 1 (Đức); máy đo pH InoLab PH 730; cân các loại và một số dụng cụ thiết bị khác.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế: viên thẩm thấu kéo - đẩy được bào chế với cấu trúc: dập viên nhân 2 lớp, bao màng bán thấm, khoan lỗ khoan laser trên bề mặt

viên chứa dược chất, bao màng bao film giải phóng ngay chứa 10% dược chất.

Viên nhân được bào chế bằng phương pháp dập thẳng. Xay nguyên liệu qua rây 125. Rây tá dược độn, tá dược tạo áp suất thẩm thấu, polyme... qua rây 500; tá dược trơn và chống dính để bao qua rây 125. Trộn bột kép: bằng máy trộn lập phương, trộn riêng 2 lớp: lớp 1 chứa dược chất; lớp 2 chứa tá dược. Dập viên bằng máy dập viên quay tròn ZP21. Lớp dược chất được đông trước, chỉnh bánh nén phụ để thu được viên vừa đủ có kết cấu để không vỡ khi lấy ra khỏi cối bằng cần đẩy viên. Điều chỉnh khối lượng của viên theo yêu cầu. Lớp đẩy được đông lần hai, điều chỉnh tổng khối lượng viên đến thích hợp, điều chỉnh lực dập lần hai đến khi thu được viên có lực gây vỡ viên khoảng 8 kP.

Bao viên: chuẩn bị dịch bao: phân tán và hòa tan lần lượt các thành phần vào dung môi, khuấy từ ít nhất 2 giờ trước khi bao. Thông số bao: tốc độ nổi bao: 6 vòng/phút, lưu lượng khí làm khô: 70% công suất thiết bị, van lưu lượng gió ra đặt ở mức 100%; tốc độ phun dịch: 3 ml/kg/phút đối với bao màng bán thấm và 2,5 ml/kg/phút đối với màng bao film giải phóng ngay; nhiệt độ khí vào: 50°C.

Khoan bằng tia laser: miệng giải phóng được khoan ở lớp dược chất bằng máy khoan laser EPILOG Helix. Đường kính khay 9,4 mm. Kiểm soát tốc độ chiếu tia và năng lượng chùm tia.

Phương pháp đánh giá:

- Đánh giá độ cứng, hàm lượng dược chất của viên nhân: yêu cầu độ cứng của viên nằm trong khoảng 8-9 kP. Hàm lượng dược chất được đánh giá bằng phương pháp HPLC: tiến hành theo Dược điển Việt Nam IV, phụ lục 5.3 [1].

- Đánh giá viên thẩm thấu: độ dày màng bao được tính căn cứ vào khối lượng viên tăng lên sau khi bao, theo công thức sau:

$$\% \text{ khối lượng tăng lên} = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100\%$$

Trong đó: m_1 là khối lượng viên trước khi bao; m_2 là khối lượng viên sau khi bao.

Kiểm tra đường kính miệng giải phóng bằng kính hiển vi với nguồn sáng ngoài. Đo kích thước miệng giải phóng của 10 viên, lấy giá trị trung bình. Đánh giá hàm lượng viên thẩm thấu tương tự như phương pháp ở phần định lượng viên nhân. Thử nghiệm hòa

tan bằng máy thử hòa tan tự động Vankel - Varian VK 7010. Thử nghiệm hòa tan viên thẩm thấu trong dung dịch HCl 0,1 N; đệm phosphat pH 4,5 và pH 7,4 (hoặc 6,8). Các điều kiện khác giữ nguyên để đánh giá tương đương hòa tan invitro so với viên đối chiếu. So sánh 2 đường cong giải phóng invitro theo quy định của Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) và Cơ quan đánh giá các sản phẩm y học châu Âu (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA) theo công thức sau:

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Trong đó: n là số điểm lấy mẫu; R_i , T_i : % giải phóng dược chất tại thời điểm i của mẫu đối chiếu và mẫu thử.

Giá trị f_2 càng gần 100 thì 2 đồ thị càng giống nhau. $f_2 = 100$ khi 2 đồ thị giống nhau hoàn toàn, $f_2 = 50$ thì sự sai khác trung bình tại mỗi điểm là 10%, f_2 nằm trong khoảng 50-100 thì 2 đồ thị được coi là giống nhau.

Kết quả và bàn luận

Bào chế viên Felodipin giải phóng kéo dài ở quy mô 10.000 viên

Công thức bào chế viên Felodipin giải phóng kéo dài (Felodipin SR) và Glipizid giải phóng kéo dài (Glipizid SR) được xây dựng căn cứ vào tiêu chuẩn hoà tan của viên đối chiếu [2, 3] và nâng cấp từ 1.000 viên/lô lên 10.000 viên/lô như sau:

	Felodipin SR	Glipizid SR
<i>- Lớp dược chất:</i>		
Felodipin	45 g	45 g
PEO 200.000	900 g	900 g
Natri clorid	150 g	150 g
Avicel PH 101	250 g	-
Lactose	450 g	700 g
Aerosil	-	5 g
Magnesi stearat	9 g	15 g
<i>- Lớp đẩy:</i>		
PEO 5.000.000	500 g	500 g
Natri clorid	150 g	150 g
Avicel PH 101	150 g	300 g
Lactose	300 g	250 g
Oxyd sắt đỏ	5,5 g	2 g
Magnesi stearat	5,5 g	10 g
Aerosil	-	5 g

- Công thức dịch bao màng bán thấm:

Opadry® CA (CA:PEG 3350=9:1)	248 g
Nước cất	120 g
Aceton	5.300 ml

- Đường kính lỗ khoan laser: 0,8 mm

- Công thức bao film giải phóng ngay:

HPMC 6 cps	71,4 g
Felodipin/Glipizid	5 g
PEG 4000	7,1 g
Titan dioxyd	7,1 g
Talc	14,3 g
(Oxyd sắt với viên Glipizid)	0,14 g
Ethanol 96% vừa đủ	1.400 ml

Khảo sát quá trình bào chế viên nhân: dược chất được xay bằng thiết bị xay IKA mô phỏng thiết bị xay dao. Sau khi xay, phân bố kích thước nguyên liệu như sau (bảng 1).

Bảng 1: kích thước tiểu phân (KTTP) và khối lượng riêng biểu kiến (KLRBK) của Felodipin và Glipizid sau khi nghiền

Nguyên liệu	Phân bố KTTP (%)					KLRBK (g/cm³)
	>250 µm	250-125 µm	125-90 µm	90-75 µm	<75 µm	
Felodipin	0	0	5,56	52,47	45,97	1,12
Glipizid	0	0	42,1	14,4	43,5	0,683

Quá trình xay, rây nguyên liệu để đảm bảo độ đồng đều KTTP, giúp giải phóng dược chất đồng đều hơn. Hơn nữa, KTTP đồng đều giúp cho quá trình trộn dễ đảm bảo độ đồng nhất và đồng đều hàm lượng. Mặc dù nâng quy mô lên 10.000 viên/lô, nhưng lượng bột ở mỗi lớp cũng không đủ để dùng máy trộn ở quy mô công nghiệp. Vì vậy, vẫn dùng máy trộn lập phương ở quy mô phòng thí nghiệm với tốc độ 350 vòng/phút. Kết quả đánh giá độ đồng đều hàm lượng của khối bột theo thời gian như bảng 2 và 3.

Bảng 2: kết quả đánh giá độ đồng đều hàm lượng dược chất khi trộn bột khô Felodipin (số điểm lấy mẫu: n = 10)

Thời gian trộn (phút)	10	15	20
Hàm lượng Felodipin (%)	2,48± 0,19	2,50± 0,11	2,52±0,05
RSD (%)	7,67	4,4	1,98

Bảng 3: kết quả đánh giá độ đồng đều hàm lượng dược chất khi trộn bột khô Glipizid (số điểm lấy mẫu: n = 10)

Thời gian trộn (phút)	10	15	20	25
Hàm lượng Glipizid (%)	2,48± 0,21	2,50± 0,08	2,50± 0,06	2,48±0,1
RSD (%)	8,47	3,2	2,4	4,03

Thời gian nhào trộn thích hợp được lựa chọn là 20 phút với tốc độ nhào trộn xác định trên đầu máy KALWEKA là 350 vòng/phút (RSD nhỏ nhất).

Dập viên: lấy 10 viên ngẫu nhiên để đánh giá các đặc tính của viên như: đồng đều khối lượng, đồng đều về độ cứng viên và đồng đều hàm lượng viên. Kết quả trình bày trong bảng 4, 5.

Bảng 4: đánh giá đặc tính của mẫu viên Felodipin SR

	Đặc tính viên		
	Khối lượng viên (mg)	Hàm lượng dược chất (%)	Lực gây vỡ viên (kP)
Trung bình	298,4	102,33	8,17
SD	6,703233	2,077953	0,211082
RSD	2,246392	2,030639	2,583621

Bảng 5: đánh giá đặc tính của mẫu viên Glipizid SR

	Đặc tính viên		
	Khối lượng viên (mg)	Hàm lượng dược chất (%)	Lực gây vỡ viên (kP)
Trung bình	302,7	99,8	8,2
SD	1,18	1,105592	0,150923
RSD	0,39	1,11	1,85

Nhận xét: với các thông số lựa chọn, viên đạt độ đồng đều khối lượng, hàm lượng và độ cứng.

Đánh giá viên sau khi bao màng bán thấm: sau khi bao, viên được lấy mẫu ngẫu nhiên để đánh giá các đặc tính về độ dày màng bao. Độ dày viên sau khi bao là 321,1 mg ± 6,79 đối với Felodipin SR và 324,22 mg ± 3,74 đối với Glipizid SR. Tổng khối lượng viên tăng lên sau khi bao là 7,61% đối với viên Felodipin SR và 7,11% đối với viên Glipizid SR. Như vậy, lượng chất bao phim hư hao khoảng 10,5% với viên Felodipin SR và 8% đối với viên Glipizid SR so với lý thuyết. Kết quả đánh giá khối lượng viên cho thấy viên đạt độ đồng đều khối lượng sau bao màng bán thấm.

Đánh giá quá trình khoan laser: khoan viên theo các thông số đã thiết lập: mức công suất: 25% công suất máy; tiêu cự: chỉnh tiêu cự theo thước của máy,

căn cứ vào độ dày thực tế của viên. Sau khi khoan, viên được lấy mẫu ngẫu nhiên 10 viên mỗi mẫu để xác định đường kính miệng giải phóng dược chất. Kết quả trung bình 0,81± 0,018 mm. Kết quả cho thấy, phương pháp khoan laser với các thông số đã chọn thích hợp để tạo miệng giải phóng dược chất cho viên thẩm thấu.

Đánh giá quá trình bao lớp bảo vệ chứa dược chất: sau khi bao, lấy ngẫu nhiên 10 viên định lượng hàm lượng dược chất trong màng bao bằng cách cho viên bao vào cốc, thêm chính xác 25 ml nước tinh khiết. Lắc siêu âm và lọc bằng màng lọc 0,22 µm, định lượng hàm lượng dược chất bằng phương pháp HPLC. Hàm lượng Felodipin trong lớp vỏ bao film là 0,453 mg ± 0,18; Glipizid là 0,477 mg ± 0,067. So với hàm lượng lý thuyết thì lượng hư hao này cũng phù hợp với tỷ lệ hư hao của màng bao phim nói chung. Tỷ lệ hư hao này sẽ được tính bổ sung khi xây dựng quy trình bào chế ở quy mô lớn hơn. Hàm lượng dược chất trong lớp bao bảo vệ có độ đồng nhất cao trong các viên. Độ lệch chuẩn tương đối của các giá trị hàm lượng dược chất trong màng bao bảo vệ vào khoảng 4%.

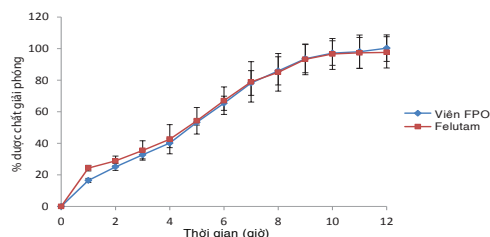
Kết luận: qua đánh giá, quy trình bào chế viên Felodipin SR và Glipizid SR ở quy mô 10.000 viên/lô ổn định với các thông số đã lựa chọn và có tính khả thi cao khi triển khai ở quy mô công nghiệp.

Xây dựng tiêu chuẩn cho các chế phẩm

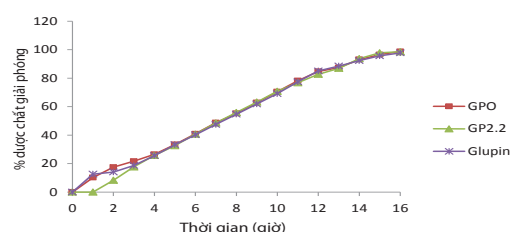
Tiêu chuẩn viên Felodipin SR và Glipizid SR được xây dựng với các chỉ tiêu về hình thức, định tính (bằng phương pháp HPLC), độ đồng đều hàm lượng (bằng phương pháp HPLC, theo Dược điển Việt Nam IV), định lượng bằng phương pháp HPLC. Xác định khả năng giải phóng dược chất từ viên bằng phương pháp HPLC. Phương pháp HPLC sử dụng trong xây dựng tiêu chuẩn viên được thẩm định đầy đủ theo quy định. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng dược chất trong viên và khả năng giải phóng dược chất đạt yêu cầu tính đặc hiệu, độ thích hợp hệ thống, độ đúng, độ chính xác, độ tuyến tính, khoảng xác định.

Các kết quả thẩm định chế phẩm trong phép định lượng hàm lượng Felodipin và Glipizid trong viên và phép thử hòa tan viên Felodipin SR và Glipizid SR đều đạt yêu cầu, về tính đặc hiệu (thời gian lưu và phổ UV phải giống pic Felodipin của mẫu chuẩn; sắc ký đồ mẫu placebo không được có pic trùng thời gian lưu với pic Felodipin, nếu có, đáp ứng pic phải ≤ 1,0% so với đáp ứng pic Felodipin của mẫu chuẩn); độ thích hợp của hệ thống; độ đúng (tỷ lệ thu hồi); độ chính xác; độ tuyến tính; khoảng xác định.

Đồ thị hòa tan của các viên được thể hiện ở hình 1 và 2.



Hình 1: đồ thị Felodipin giải phóng từ đối chiếu (Felutam) và viên Felodipin SR (FPO)



Hình 2: đồ thị Glipizid giải phóng từ đối chiếu (Glupin), viên Glipizid SR (GPO) và viên không có được chất ở vỏ bao (GP 2.2)

Viên bào chế có đồ thị giải phóng được chất tương tự viên đối chiếu, có $f_{2(Felutam-FPO)} = 75,56$; $f_{2(Glupin-GPO)} = 66,02$.

Tiêu chuẩn các viên được tóm tắt như sau: hình thức: viên bao phim màu trắng (với viên Felodipin SR) hoặc màu hồng phấn (với viên Glipizid SR), bề mặt viên có một lỗ nhỏ, sau khi loại bỏ lớp bao ngoài, chế phẩm là viên 2 lớp có màu đỏ sẫm và màu trắng. Định tính: chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Felodipin hoặc Glipizid. Độ đồng đều hàm lượng: 85,0-115,0% của hàm lượng trung bình hoạt chất trong viên. Khả năng giải phóng hoạt chất: lượng được chất được giải phóng ở từng thời điểm so với lượng ghi trên nhãn phải đạt như sau:

Viên Felodipin SR:

Thời gian (giờ)	Giới hạn
2 giờ	Từ 10 đến 30%
6 giờ	Từ 40 đến 70%
10 giờ	Không dưới 75%

Viên Glipizid SR:

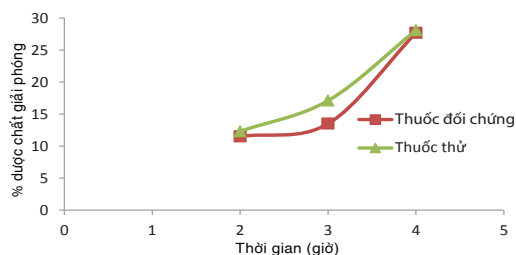
Thời gian (giờ)	Giới hạn
4 giờ	Không quá 30%
8 giờ	Từ 35 đến 75%
16 giờ	Không dưới 80%

Chế phẩm phải chứa từ 90,0-110,0% Felodipin hoặc Glipizid so với lượng ghi trên nhãn.

Đánh giá tương đương hòa tan invitro

Viên Felodipin SR và viên Felutam CR:

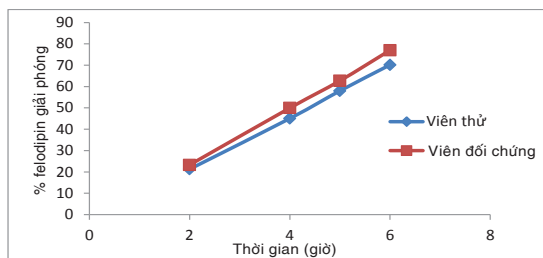
Trong môi trường pH 1,2 (hình 3).



Hình 3: đường biểu diễn độ hòa tan của Felodipin SR (thuốc thử) và Felutam (thuốc đối chứng) ở pH 1,2

Trong môi trường pH 1,2, thuốc thử tương đương invitro so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 92,9$.

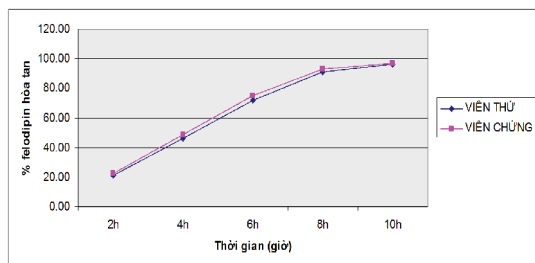
Trong môi trường đệm acetat pH 4,5 (hình 4).



Hình 4: đường biểu diễn độ hòa tan của thuốc thử và thuốc đối chứng (môi trường pH 4,5)

Trong môi trường pH 4,5, thuốc thử tương đương invitro so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 64,9$.

Trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 (hình 5).

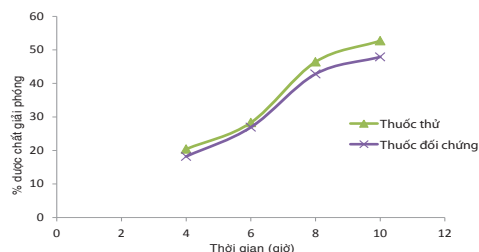


Hình 5: đường biểu diễn độ hòa tan của thuốc thử và thuốc đối chứng (môi trường pH 6,8)

Trong môi trường pH 6,8, thuốc thử tương đương invitro (bằng phép thử độ hòa tan) so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 82,9$.

Viên Glipizid SR và viên Glupin CR:

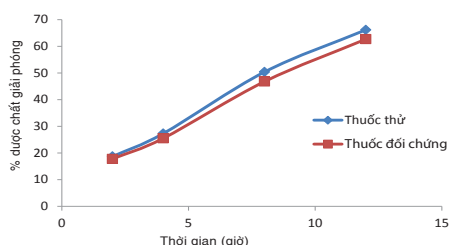
Trong môi trường pH 1,2 (hình 6).



Hình 6: đường biểu diễn độ hoà tan của thuốc thử (viên Glipizid SR) và thuốc đối chứng (viên Glupin CR) ở môi trường pH 1,2

Trong môi trường pH 1,2, thuốc thử tương đương *invitro* so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 73,26$.

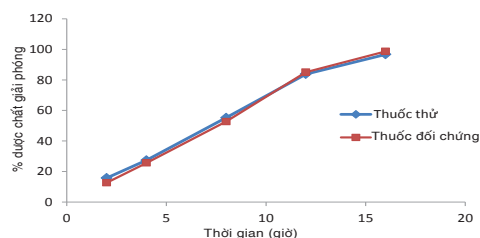
Trong môi trường đệm acetat pH 4,5 (hình 7).



Hình 7: đường biểu diễn độ hoà tan của thuốc thử và thuốc đối chứng (môi trường pH 4,5)

Trong môi trường pH 4,5, thuốc thử tương đương *invitro* so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 88,47$.

Trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 (hình 8).



Hình 8: đường biểu diễn độ hoà tan của thuốc thử và thuốc đối chứng (môi trường pH 6,8)

Trong môi trường pH 6,8, thuốc thử tương đương *invitro* so với thuốc đối chứng, với hệ số $F_2 = 92,5$.

Viên giải phóng kéo dài Felodipin SR 5 mg và Glipizid SR 5 mg tương đương độ hòa tan *invitro* ở 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 với F_2 ở cả ba môi trường lớn hơn 50 so với thuốc đối chứng Felutam CR và Glupin CR.

Kết luận

Đề tài đã nghiên cứu bào chế thành công viên thẩm thấu kéo - đẩy cho dược chất Felodipin và Glipizid, là dạng bơm thẩm thấu tiên tiến trên thế giới, nhiều ưu điểm so với dạng bơm thẩm thấu quy ước, duy trì giải phóng dược chất theo động học bậc không. Kết quả đánh giá viên bào chế về tiêu chuẩn cũng như SKD *invitro* (công cụ kiểm soát chất lượng các dạng thuốc rắn để uống) tương đương với viên đang lưu hành trên thị trường (Felutam và Glupin - có cùng cấu tạo và cơ chế giải phóng dược chất). Với các kết quả nghiên cứu đã đạt được của đề tài, có thể triển khai sản xuất viên Felodipin và Glipizid giải phóng có kiểm soát (giải phóng kéo dài) ở quy mô lớn hơn để khẳng định tính khả thi của quy trình. Mô hình nghiên cứu còn có thể áp dụng được trong bào chế và đánh giá viên giải phóng có kiểm soát theo cơ chế bơm thẩm thấu với các dược chất khó tan khác, nhằm làm phong phú thêm về mặt khoa học cũng như công nghệ trong lĩnh vực nghiên cứu và sản xuất thuốc trong nước.

Tài liệu tham khảo

- [1] Bộ Y Tế (2002). Dược điển Việt Nam IV. Nhà xuất bản Y học.
- [2] Vũ Thị Hồng Hạnh, Bùi Thị Lan Phương, Nguyễn Thanh Hải, Phạm Thị Minh Huệ (2013), Nghiên cứu bào chế viên Glipizid giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo - đẩy, Tạp chí Dược học, số 446 năm 53, tr.2-7.
- [3] Vũ Thị Thanh Huyền, Hoàng Sỹ Đường, Nguyễn Thanh Hải, Phạm Thị Minh Huệ (2013), Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới tốc độ giải phóng dược chất từ viên Felodipin giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo - đẩy, Tạp chí Y Dược học Quân sự, số 38, tr. 7-16.
- [4] Lidenbeg M., Kopps S., Dressman J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58(2), 256-278.
- [5] Prajapati H.M. et al. (2012). A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 1(3), 158-194.
- [6] Rajan K. Verma, Divi Murali Krishna, Sanjay Garg (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. Journal of Controlled Release, 79, 7-27.
- [7] Stuti Gupta, Ravindra Pal Singh, Rohitashva Sharma, Renu Kalyanwat, Priyanka Lokwani (2011). Osmotic pumps: A review. Pharmacie Globale, 6 (1), 1-8.
- [8] USP 32-NF 27 (vol. 2, pp. 2499-2501).

CHƯƠNG TRÌNH QUỐC GIA

“NÂNG CAO NĂNG SUẤT VÀ CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM, HÀNG HÓA CỦA DOANH NGHIỆP VIỆT NAM ĐẾN NĂM 2020” DỰ ÁN THÚC ĐẨY HOẠT ĐỘNG NĂNG SUẤT VÀ CHẤT LƯỢNG

Dự án “Thúc đẩy hoạt động năng suất và chất lượng” được phê duyệt theo Quyết định số 225/QĐ-TTg ngày 22/2/2012 của Thủ tướng Chính phủ thuộc Chương trình quốc gia “Nâng cao năng suất và chất lượng sản phẩm, hàng hoá của doanh nghiệp Việt Nam đến năm 2020” được triển khai trong 10 năm, từ 2011 đến 2020.

Năm 2013-2014, khoảng 500 tổ chức, doanh nghiệp có nhu cầu nâng cao hiệu quả hoạt động thông qua áp dụng các hệ thống quản lý tiên tiến và công cụ cải tiến năng suất chất lượng sẽ nhận được sự hỗ trợ từ dự án thông qua hoạt động tư vấn, đào tạo và hướng dẫn áp dụng. Các hệ thống quản lý và công cụ cải tiến năng suất chất lượng được hỗ trợ gồm:

- ❖ Hệ thống tinh gọn - LEAN: LEAN là phương pháp cải tiến có hệ thống, liên tục và tập trung vào việc loại bỏ các lãng phí, các hoạt động không tạo ra giá trị gia tăng mà lại làm tăng chi phí.
- ❖ Chỉ số đánh giá hoạt động chính - KPI (Key Performance Indicator): là một công cụ quản lý được sử dụng để đo lường, phân tích khả năng đạt được mục tiêu của tổ chức, KPI giúp cho việc thiết lập và đạt được mục tiêu cao nhất của tổ chức, doanh nghiệp thông qua việc xây dựng những mục tiêu cụ thể ở các cấp độ, thậm chí đến từng cá nhân.
- ❖ Các công cụ kiểm soát chất lượng: áp dụng các công cụ này giúp tổ chức, doanh nghiệp nâng cao chất lượng, giảm chi phí liên quan đến chất lượng và tăng sự thỏa mãn của khách hàng.
- ❖ Duy trì hiệu suất thiết bị tổng thể - TPM: là phương pháp quản lý giúp doanh nghiệp tối đa hóa hiệu suất thiết bị, giảm thiểu chi phí sản xuất và nâng cao năng suất với một hệ thống bảo trì khoa học.



Hướng dẫn áp dụng TPM tại doanh nghiệp điển hình của chương trình -
Công ty TNHH MTV Dệt kim Đông Xuân



Công ty CP May Nam Hà -
một trong các công ty áp dụng thành công KPI

- ❖ Thực hành tốt 5S: là công cụ cải tiến giúp tạo ra một môi trường làm việc khoa học, thuận lợi và an toàn, 5S không chỉ giúp loại bỏ lãng phí tại các công đoạn trong quá trình sản xuất hoặc cung cấp dịch vụ mà còn mang đến cho doanh nghiệp hình ảnh một tổ chức chuyên nghiệp.
- ❖ Hệ thống quản lý năng lượng ISO 50001: đây là một tiêu chuẩn giúp tổ chức quản lý việc sử dụng năng lượng tiết kiệm và hiệu quả. Áp dụng tiêu chuẩn này sẽ mang lại hiệu quả lâu dài cho bản thân các doanh nghiệp Việt Nam, đồng thời là cơ sở đáp ứng yêu cầu Luật Sử dụng năng lượng tiết kiệm và hiệu quả, đặc biệt là những doanh nghiệp tiêu thụ nhiều năng lượng thuộc danh sách cơ sở sử dụng năng lượng trọng điểm được Nhà nước ban hành hàng năm.
- ❖ Hệ thống quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn ISO 9000: là một hệ thống quản lý đã được trải nghiệm ở quy mô toàn cầu, ISO 9000 cung cấp phương pháp quản lý có hệ thống đối với các quá trình sản xuất, kinh doanh trong một tổ chức, từ đó tạo ra sản phẩm đáp ứng một cách ổn định các yêu cầu và mong đợi của khách hàng.
- ❖ Hệ thống quản lý an toàn vệ sinh thực phẩm ISO 22000: là tiêu chuẩn quốc tế về an toàn thực phẩm, ISO 22000 được chấp nhận trên phạm vi toàn cầu. Triển khai áp dụng và đạt được chứng chỉ ISO 22000, doanh nghiệp sẽ được đánh giá là tổ chức có hệ thống quản lý tốt và đảm bảo cung cấp sản phẩm thực phẩm an toàn, chất lượng cho người tiêu dùng.
- ❖ Hệ thống quản lý an toàn thông tin ISO/IEC 27001: với phương pháp tiếp cận khoa học, có hệ thống để nhận diện các rủi ro về an toàn thông tin và xác định giải pháp phòng ngừa, kiểm soát thích hợp, ISO 27001 giúp doanh nghiệp giảm thiểu tác động, hậu quả và tổn thất bởi việc mất an toàn thông tin.

Đảng ký tham gia dự án:

Trung tâm Năng suất Việt Nam, Điện thoại: (04) 37561501; email: sdd@vpc.vn

Phạm Thu Hằng - Phòng Phát triển dịch vụ, Điện thoại: 0906596667; email: [pthang@vpc.vn](mailto:pthag@vpc.vn)