

## TRÍCH Y U LU N ÁN

### I. Tóm tắt nội dung:

Tên tác giả: Phạm Xuân Chung

Tên luận án: “Nghiên cứu bào chế thuốc tiêm ống khô pantoprazoli”

Ngành khoa học của luận án: bào chế thuốc Mã số: 62.72.04.02

Tên cơ sở đào tạo: Trường Đại học Dược Hà Nội

### II. Nội dung bản trích yếu

#### 2.1. Mục tiêu và nội dung nghiên cứu của luận án

- Nghiên cứu bào chế thuốc tiêm ống khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm (tỉ lệ 200 l /m<sup>3</sup>).

- Nâng cấp quy mô thí nghiệm lên 4100 l /m<sup>3</sup> và triển khai sản xuất thuốc tiêm ống khô pantoprazol tại nhà máy đạt tiêu chuẩn GMP – WHO của Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương I (PHARBACO).

#### 2.2. Nguyên lý và phương pháp nghiên cứu

##### 2.2.1. Nguyên lý:

Pantoprazol natri sesquihydrat (Tây Ban Nha - EP 7), Manitol (Roquette, Pháp - EP/BP), Na<sub>2</sub>EDTA (Xilong, Trung Quốc – BP), Hydroxypropyl beta cyclodextrin (Roquette, Pháp –EP), natri hydroxyd ( c), L - thu tinh 10 ml ( c), nút cao su ống khô có đường kính 18,8 mm ( c), natri pantoprazol chuẩn (MOEHS IBÉRICA S.L (Tây Ban Nha - USP), Thuốc tiêm ống khô Pantoloc (sản xuất 10/2011, Hãng Nycomed Gmb ( c), thuốc tiêm ống khô Pipanzin (sản xuất tháng 11/2011, Công ty PYMEPHARCO).

##### 2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### 2.2.2.1. Phương pháp phân tích và xác định hiệu suất trong thuốc tiêm ống khô pantoprazol

Sử dụng phương pháp HPLC với điều kiện và bước tiến hành như sau:

\* Điều kiện:

- Cột: RP 18 (250 x 4,6 mm, 5 µm) hoặc tương đương.

- Nhiệt độ: 30<sup>0</sup>C.

- Pha loãng: acetonitril : dung dịch m phosphat pH 7,6 (300:700). Dung dịch m phosphat pH 7,6: hòa tan 1,12 g dinatri hydrophosphat và 0,18 g natri dihydrophosphat trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH 7,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 1N hoặc acid phosphoric.

- Detector UV: bước sóng 290 nm.

- Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút.

- Thể tích tiêm: 20 µl.

\* Các bước tiến hành

- Xác định tính chính xác và chính xác của phương pháp;

- Xây dựng công cụ;
- Thẩm nh: tùy n tính, ứng và l p l i c a ph ng pháp

#### 2.2.2.2. Ph ng pháp bào ch

S d ng ph ng pháp ông khô

- quy mô phòng thí nghi m (t i a 200 l /m ), s d ng máy ông khô LABCONCO (Hoa K ) v i các thông s : ông l nh (nhi t  $-70^{\circ}\text{C}$ , th i gian 6 gi ; s y khô s c p: nhi t  $15^{\circ}\text{C}$ , t c gia nhi t  $0,5^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , th i gian 20 gi ; s y khô th c p: nhi t  $22$  à  $35^{\circ}\text{C}$ , t c gia nhi t  $0,25^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , th i gian 18 à 24 gi

- quy mô 4100 l /m , máy ông khô Telstar (Tây Ban Nha) v i các thông s : ông l nh (nhi t  $-50^{\circ}\text{C}$ , th i gian 2 gi ; s y khô s c p: nhi t  $15^{\circ}\text{C}$ , t c gia nhi t  $0,5^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , th i gian 20 gi ; s y khô th c p: nhi t  $30^{\circ}\text{C}$ , t c gia nhi t  $0,25^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , th i gian 6 à 14 gi .

#### 2.2.2.3. Ph ng pháp ánh giá ch t l ng và tính ch t c a s n ph m

- Ph ng pháp ánh giá ch t l ng thu c tiêm ông khô pantoprazol

D a theo các chuyên lu n c a D VN IV và BP 2013 v : hình th c; nh tính; hàm l ng n c; chênh l ch v kh i l ng; pH; trong và màu s c dung d ch pha l i; vô khu n; n i c t ; th i gian hoà tan; ti u phân c a thu c tiêm b t.

Hàm l ng ho t ch t và t l t p ch t ánh giá b ng ph ng pháp HPLC.

- Ph ng pháp ánh giá n nh c a thu c tiêm ông khô pantoprazol

Xác nh hàm l ng ho t ch t và t l t p ch t các i u ki n: kh c nghi t (nhi t  $100^{\circ}\text{C}$ , v i th i gian 2 gi , 4 gi ); lão hóa c p t c (nhi t  $40^{\circ}\text{C}\pm 2$ , m  $75\%\pm 5$ ).

ánh giá các ch tiêu pH, th i gian hoà tan, hàm l ng ho t ch t, t l t p ch t i u ki n th c phòng thí nghi m b môn Bào ch (Tr ng i h c D c Hà N i) v i nhi t  $25 - 35^{\circ}\text{C}$ , m  $55 - 85\%$ .

ánh giá các ch tiêu pH, th i gian hoà tan, hàm l ng ho t ch t, t p ch t i u ki n b o qu n v i nhi t không quá  $30^{\circ}\text{C}$ , tránh ánh sáng.

- Ph ng pháp ánh giá tính ch t h - b t ông khô

+ Ch p b ng kính hi n vi i n t quét (SEM).

+ Nhi t l ng vi sai quét (DSC).

+ Ph nhi u x tia X (X - Ray).

#### 2.2.2.4. Th m nh quy trình s n xu t thu c tiêm ông khô pantoprazol quy mô 4100 l /m

B ng ph ng pháp truy n th ng (ph ng pháp th c nghi m) v i các b c

- Chu n b tr c th m nh;

- Th m nh thông s ;

- Ki m soát th ng kê.

### 2.3. Các k t qu chính và k t lu n

#### 2.3.1. ã nghi n c u bào ch c thu c tiêm ông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m

- ã xây d ng c ph ng pháp nh l ng và xác nh t l t p ch t liên quan trong thu c tiêm ông khô pantoprazol. Ph ng pháp c th m nh t i c s t tiêu chu n GLP c a B Y t nên có tin c y ánh giá ch t l ng s n ph m nghi n c u.

- Kiểm tra các yếu tố công thức và thông số kỹ thuật hình thức  
nhiệm vụ của pantoprazol và thu thập thông tin về pantoprazol.

- Xây dựng công thức và quy trình bào chế thu thập thông tin về  
pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm.

- Xây dựng tiêu chuẩn cho thu thập thông tin về pantoprazol. Thu thập  
các dữ liệu cần thiết.

- Xây dựng thu thập thông tin về pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm và  
công thức và quy trình thông tin về chế biến, thu thập thông tin trong thời gian 24 tháng  
đầu tiên và 6 tháng đầu tiên của quá trình.

2.3.2. Xây dựng và triển khai sản xuất thu thập thông tin về pantoprazol  
quy mô 41001 /m.

- Xây dựng quy mô bào chế thu thập thông tin về pantoprazol tại phòng thí  
nghiệm lên 41001 /m.

- Quy trình sản xuất thu thập thông tin về pantoprazol (Cafocid) đã được  
thực hiện tại nhà máy thu thập thông tin về tiêu chuẩn GMP – WHO của Công ty Cổ phần Dược  
pharm Trung ương 1. Thu thập thông tin trong 24 tháng đầu tiên (điều kiện 30°C,  
tránh ánh sáng), dung dịch pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% cần thu thập thông tin trong  
12 giờ trong các lần kiểm tra.

- Thu thập thông tin về pantoprazol bào chế quy mô phòng thí nghiệm và quy mô  
41001 /m không có sự khác nhau về phản xạ tia X (không thấy pic tinh thể của  
pantoprazol).

- So sánh về mặt số liệu chất lượng và nhiệm vụ của bột thông tin về các  
phương pháp HPLC, DSC, X ray: sản phẩm nghiên cứu có nhiệm vụ và chất lượng  
tốt hơn các thuốc khác.

- Lựa chọn tiêu chuẩn thông tin về pantoprazol đã được nghiên cứu và quy  
mô phòng thí nghiệm quy mô sản xuất. Thu thập các dữ liệu cần thiết và xây  
dựng phân phối ra thị trường về giá thành chỉ bằng 1/3 so với thuốc khác có chất  
lượng và nhiệm vụ tốt hơn.

CÁN BỘ HỌC ĐỀ

NGHIÊN CỨU SINH

PGS. TS. Nguyễn Văn Long PGS. TS. Nguyễn Văn Hòa Phạm Xuân Chung