

B GIÁO D C VÀ ĐÀO T O B Y T
TR NG Đ I H C D CHÀN I



PH M XUÂN CHUNG

NGHIÊN C U BÀO CH
THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ
PANTOPRAZOL

LU N ÁN TI N SĨ D CH C

HÀ N I, NĂM 2013

B Y T



LU NÁN TI N Sǐ D CH C

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Nguyễn Văn Long
PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa

HÀ N I, NĂM 2013

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Phạm Xuân Chung

L I C M N

Tr c h t, tôi xin bày t lòng bi t n sâu s c đ n:

PGS.TS. Nguy n Văn Long

PGS.TS. Nguy n Đăng Hòa

Là nh ng ng i th y đáng kính đã t n tình h ng d n, giúp đ tôi trong su t quá trình nghiên c u và hoàn thành lu n án này.

Tôi xin bày t lòng bi t n chân thành đ n:

B môn Bào ch – Tr ng Đ i h c D c Hà N i

Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1 (PHARBACO)

Trung tâm Ki m nghi m và Nghiên c u D c Quân đ i

Đã nhi t tình giúp đ tôi trong quá trình h c t p và nghiên c u.

Tôi xin trân tr ng c m n:

Ban Giám hi u, phòng Đào t o Sau đ i h c – Tr ng Đ i h c D c Hà N i

Tôi xin chân thành bi t n Th tr ng C c Quân y đã t o m i đi u ki n v v t ch t và tinh th n giúp đ tôi trong th i gian nghiên c u và hoàn thành lu n án này.

Tôi vô cùng c m n cha m , v con, ng i thân, các em sinh viên, b n bè và đ ng nghi p đã luôn bên c nh và đ ng viên tôi trong quá trình h c t p cũng nh trong cu c s ng.

Hà N i, ngày tháng năm 2013

Ph m Xuân Chung

M C L C

Trang

Trang bìa	
L i cam đoan	
L i c m n	
M c l c	
Danh m c ký hi u vi t t t	
Danh m c các b ng	
Danh m c các hình v , đ th , s đ	
Đ T V N Đ	1
Ch ng 1. T NG QUAN.....	3
1.1. Pantoprazol.....	3
1.1.1. C u trúc phân t	3
1.1.2. Tính ch t hóa, lý	3
1.1.3. Tác d ng và c ch tác d ng.....	4
1.1.4. Ch đ nh.....	4
1.1.5. M t s nghiên c u v lâm sàng.....	4
1.2. M t s nghiên c u v đ n đ nh c a các d c ch t nhóm c ch b m proton.....	7
1.2.1. C u trúc hóa h c nhóm c ch b m proton.....	7
1.2.2. M t s y u t nh h ng đ n đ n đ nh c a các d c ch t nhóm c ch b m proton.....	8
1.2.3. M t s bi n pháp c i thi n đ n đ nh các d c ch t nhóm c ch b m proton.....	16
1.3. Thu c tiêm đông khô.....	24
1.3.1. Khái ni m.....	24
1.3.2. Các y u t nh h ng t i ch t l ng thu c tiêm đông khô.....	24
1.3.3. Nghiên c u v bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	34

	Trang
Chương 2. Đ I T NG, NGUYÊN LI U, THIẾT B VÀ PH NG PHÁP NGHIÊN C U.....	36
2.1. Đ i t ng nghiên c u.....	36
2.2. Nguyên li u và thi t b	36
2.2.1. Nguyên li u.....	36
2.2.2. Thi t b	37
2.3. Ph ng pháp nghiên c u.....	39
2.3.1. Ph ng pháp đ nh l ng pantoprazol và xác đ nh gi i h n t p ch t trong thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	39
2.3.2. Ph ng pháp bào ch	41
2.3.3. Ph ng pháp đánh giá ch t l ng và tính ch t c a s n ph m.....	44
2.3.4. Th m đ nh quy trình s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 l /m	46
2.3.5. Ph ng pháp x lý s li u.....	47
Chương 3. K T QU NGHIÊN C U.....	48
3.1. Ph ng pháp đ nh l ng và xác đ nh gi i h n t p ch t trong thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	48
3.1.1. Ph ng pháp đ nh l ng pantoprazol.....	48
3.1.2. Xác đ nh gi i h n t p ch t b ng ph ng pháp HPLC.....	53
3.2. Nghiên c u bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m (t i đa 200 l /m)......	55
3.2.1. Kh o sát nh h ng c a y u t công th c đ n đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	55
3.2.2. Kh o sát nh h ng c a m t s thông s k thu t trong quá trình đông khô.....	72
3.2.3. Xây d ng công th c và quy trình bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m.....	75

	Trang
3.3.Đ xu t tiêu chu n ch t l ng thu c tiêm đông khô pantoprazol..	78
3.3.1. Tiêu chu n l b t đông khô pantoprazol.....	78
3.3.2. Tiêu chu n ng dung môi.....	78
3.4. Đánh giá đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol bào ch quy mô phòng thí nghi m.....	81
3.4.1. Đ n đ nh đi u ki n lão hóa c p t c.....	81
3.4.2. Đ n đ nh đi u ki n th c.....	83
3.4.3. Đánh giá tính ch t b t đông khô.....	85
3.5. Nâng c p và th m đ nh quy trình s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 l /m	88
3.5.1. Nâng c p quy mô s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol t phòng thí nghi m (t i đã 200 l /m) lên 4100 l /m	88
3.5.2.Th m đ nh quy trình s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) t i Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1 (PHARBACO)	92
3.5.3. Đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t quy mô 4100 l /lô.....	101
3.6. So sánh thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) v i s n ph m t ng t v m t s ch tiêu ch t l ng.....	105
Ch ng 4. BÀN LU N.....	108
4.1. V nh h ng c a m t s y u t đ n đ n đ nh c a pantoprazol và thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	108
4.1.1. Y u t v công th c.....	108
4.1.2. V quy trình pha ch	112
4.1.3. V m t s thông s trong quá trình đông khô.....	112
4.2. V nghiê n c u ch t l ng s n ph m và xây d ng tiêu chu n ch t l ng thu c tiêm đông khô pantoprazol.....	113
4.2.1. Gi i h n t p ch t liên quan.....	114

	Trang
4.2.2. Hàm lượng natri trong chất phẩm đông khô.....	115
4.2.3. Thời gian hòa tan bột đông khô.....	116
4.2.4. pH dung dịch pha loãng.....	116
4.3. Việc định lượng thu được tiêm đông khô pantoprazol.....	117
4.3.1. Định lượng trực tiếp thu được tiêm đông khô pantoprazol.....	117
4.3.2. Định lượng bằng phương pháp.....	118
4.4. Việc thẩm định quy trình sản xuất thu được tiêm đông khô pantoprazol.....	119
4.4.1. Việc nâng cấp quy mô từ phòng thí nghiệm (tối đa 200 l /m ³) lên quy mô 4100 l /m ³	119
4.4.2. Việc áp dụng pháp thẩm định.....	121
4.5. Việc so sánh mẫu thử với tiêu chuẩn của sản phẩm nghiên cứu và sản phẩm thương mại	122
4.6. Việc nghiên cứu tính an toàn.....	123
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	124
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ	
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC	

CÁC CHỈ VIẾT TẮT

Viết tắt

Viết đầy đủ

AUC	Diện tích dưới đường cong (Area Under Curve)
CD	Cyclodextrin
ĐKT	Điều kiện thử nghiệm
DAD	Diode Array Detector
DMSO	Dimethyl sulfoxid
DSC	Nhiệt lượng vi sai quét (Differential Scanning Calorimetry)
EDTA	Ethylen diamin tetra acetat
GERD	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal Reflux Disease)
GLP	Thực hành tốt thí nghiệm thu c (Good Laboratory Practice)
GMP	Thực hành tốt sản xuất thu c (Good Manufacturing Practice)
H.Pylori	Helicobacter Pylori
HHVL	Hình học vật lý
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography)
HPMC	Hydroxy propyl methylcellulose
HP-β-CD	Hydroxylpropyl - beta - cyclodextrin
LHCT	Lão hóa cấp tính
LPZ	Lansoprazol
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration)
NL	Nguyên liệu
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance)
OPZ	Omeprazol
PPI	ức chế bơm proton (Proton Pump Inhibitor - PPI)
PPZ	Pantoprazol
PVP	Polyvinyl pyrolidon
QTSX	Quy trình sản xuất
RO	Thẩm thấu ngược (Reverse Osmosis)
RPZ	Rabeprazol
SEM	Kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope)
SKĐ	Sắc ký đ
TBA	Tert-butanol
TT	Thu c thử
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

DANH MỤC BẢNG

TT bảng	Tên bảng	Trang
1.1	Nhiệt độ ức chế thu nhận nhóm chức b m proton di vị MIC của các kháng sinh di vị H.Pylori.	6
1.2	Thành phần công thức phân tử các hoạt chất nhóm PPI	8
1.3	Mức độ dung môi sử dụng trong công thức đông khô	29
1.4	Mức độ độ ẩm sử dụng trong công thức đông khô	31
1.5	Thành phần và kết quả đánh giá các mẫu đông khô pantoprazol	35
2.6	Nguyên lý sử dụng trong nghiên cứu, sản xuất	36
2.7	Thi nghiệm sản xuất	37-38
2.8	Thi nghiệm đánh giá	38
2.9	Thành phần công thức thu nhận tiêm đông khô pantoprazol	41
2.10	Thông số m t s ch ng trình đông khô quy mô phòng thí nghiệm (máy LABCONCO – Hoa Kỳ)	44
3.11	Giá trị các thông số s c ký của pantoprazol trong dung dịch chuẩn	48
3.12	Mức độ quan di n tích pic và nồng độ của pantoprazol	50
3.13	Kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp	52
3.14	Kết quả khảo sát độ lặp lại của phương pháp	52
3.15	Kết quả khảo sát giới hạn thấp nhất trong thu nhận tiêm đông khô pantoprazol	54
3.16	Nồng độ pantoprazol còn lại sau 24 giờ trong các dung dịch có pH khác nhau	55

TT b ng	Tên b ng	Trang
3.17	nh h ng c a tá d c t o khung đ n hình th c c a b t đông khô pantoprazol	57
3.18	Tá d c ki m trong thành ph n s n ph m đông khô pantoprazol	58
3.19	Hình th c b t đông khô và dung d ch pha l i c a s n ph m đông khô pantoprazol v i hai tá d c ki m	58
3.20	K t qu đ nh l ng b ng HPLC s n ph m đông khô pantoprazol v i hai tá d c ki m	59
3.21	nh h ng c a EDTA đ n hàm l ng c a pantoprazol trong dung d ch pha l i	60
3.22	nh h ng c a EDTA đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol	60
3.23	nh h ng c a nitrogen đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol	62
3.24	Thành ph n h n h p v t lý	63
3.25	nh h ng c a HP- β -CD đ n hình th c b t và dung d ch pha l i c a s n ph m đông khô pantoprazol	65
3.26	nh h ng c a HP- β -CD đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol	66
3.27	T l HP- β -CD/PPZ s d ng trong các công th c s n ph m đông khô pantoprazol	68
3.28	nh h ng c a t l HP- β -CD/PPZ trong thành ph n các công th c đ n đ n c a s n ph m đông khô pantoprazol	69
3.28	nh h ng c a nhi t đ s y khô th c p đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol	72
3.30	nh h ng c a th i gian s y khô th c p đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol	74

TT b ng	Tên b ng	Trang
3.31	Công th c thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m (t i đã 200 l /m)	76
3.32	Đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol bào ch quy mô phòng thí nghi m b o qu n đi u ki n lão hóa c p t c	81
3.33	Đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol bào ch quy mô phòng thí nghi m b o qu n đi u ki n th c	83
3.34	So sánh m t s thông s c a máy đông khô quy mô phòng thí nghi m và quy mô s n xu t	88
3.35	Hình th c và hàm l ng n c c a b t đông khô pantoprazol s n xu t quy mô 4100 l /m v i th i gian đông l nh khác nhau	89
3.36	M t s ch tiêu ch t l ng c a thu c tiêm đông khô pantoprazol s n xu t quy mô 4100 l /m v i th i gian s y khô th c p khác nhau	91
3.37	Công th c thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) cho m t m	92
3.38	Các nguy c d ki n trong quá trình đông khô	94-95
3.39	Các thông s tr ng y u c n th m đ nh	96
3.40	Ph ng pháp l a ch n m u th	96-97
3.41	Ph ng pháp th c nghi m và đánh giá k t qu	98
3.42	Tóm t t d li u th c nghi m v các thông s tr ng y u	99
3.43	Tóm t t k t qu th m đ nh các thông s tr ng y u	100
3.44	Đ n đ nh thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t t i Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) đi u ki n b o qu n	101-102
3.45	Đ n đ nh lý, hóa c a dung d ch pha l i c a thu c tiêm pantoprazol (Cafocid) sau 12 gi	103

TT b ng	Tên b ng	Trang
3.46	So sánh m t s ch tiêu ch t l ng c a 3 m u thu c tiêm đông khô pantoprazol c a 3 nhà s n xu t khác nhau	106
4.47	Đi u ki n và thi t b s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m và quy mô 4100 l /m	120

DANH MỤC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ VÀ SỐ Đ

TT hình	Tên hình	Trang
1.1	Pantoprazol và t p ch t liên quan	10
1.2	Ph n ng phân h y c a omeprazol	11
1.3	Ph n ng phân h y c a rabeprazol	12
1.4	C u trúc hóa h c c a cyclodextrin	17
1.5	Gi n đ DSC c a pantoprazol và vi c u pantoprazol v i s có m t c a Eudragit S100	20
2.6	S đ x lý l th y tinh, nút cao su, n p nhôm	42
2.7	S đ các giai đo n trong quy trình pha ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m	43
3.8	S c ký đ c a pantoprazol chu n	49
3.9	S c ký đ c a m u thu c tiêm đông khô pantoprazol	49
3.10	S c ký đ c a dung môi	49
3.11	Đ th bi u di n m i t ng quan gi a n ng đ pantoprazol và di n tích pic	51
3.12	S c ký đ dung d ch th c a pantoprazol nguyên li u	53
3.13	S c ký đ dung d ch đ i chi u c a pantoprazol nguyên li u (pha loãng 100 l n)	53
3.14	Đ th bi u di n n ng đ pantoprazol còn l i sau 24 gi trong các dung d ch có pH khác nhau	56
3.15	Đ th bi u th nh h ng c a EDTA đ n đ n đ nh c a pantoprazol: (a) hàm l ng pantoprazol còn l i (%), (b) t l t p ch t (%)	61

TT hình	Tên hình	Trang
3.16	Gi n đ DSC c a PPZ (1), manitol (2), HP- β -CD (3), h n h p M1 (4), M2 (5) và M3 (6).	64
3.17	Gi n đ DSC c a PPZ (1), manitol (2), HP- β -CD (3), b t đông khô theo công th c CT2-1-1 (4) và CT2-1-1-1 (5)	67
3.18	Đ th bi u di n đ gi m hàm l ng ho t ch t và t c đ tăng c a t l t p ch t trong các s n ph m đông khô pantoprazol	70
3.19	Gi n đ DSC c a pantoprazol NL (1), manitol (2), HP- β -CD (3), b t đông khô theo công th c CT2-1-1-1(4), CT2-1-1-3 (5), CT2-1-1-5 (6) và CT2-1-1-6 (7).	71
3.20	nh SEM phóng đ i 1000 l n c a pantoprazol nguyên li u (1) và m u đông khô theo công th c CT2-1-1-3 (2)	85
3.21	Ph tia X các m u pantoprazol	86
3.22	Ph TG, gi n đ DSC c a m u (a) - s n ph m nghiên c u (CT2-1-1-3) và (b) - thu c g c (Pantoloc)	87
3.23	S đ tóm t t quy trình s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)	93
3.24	Gi n đ DSC c a pantoprazol nguyên li u và b t 3 lô thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)	104
3.25	Gi n đ DSC c a các m u pantoprazol nguyên li u, Cafocid, Pipanzin và Pantoloc	106

Đ T V N Đ

Trào ngược dạ dày – thực quản, loét dạ dày, tá tràng cũng như các bệnh rối loạn liên quan đến tăng tiết acid dạ dày khác là những bệnh lý phổ biến trên thế giới và có xu hướng ngày càng tăng. So với các nhóm thuốc khác, nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPI), trong đó có pantoprazol (PPZ) ngày càng được sử dụng rộng rãi như một lựa chọn ưu tiên, đặc biệt trong các trường hợp loét có kèm chảy máu hoặc loét dạ dày, tá tràng do vi khuẩn *Helicobacter Pylori*. Ngoài ra, thuốc ít gây tác dụng không mong muốn cũng như ít tác dụng phụ so với các thuốc khác trong quá trình điều trị [13], [27], [71]. Tuy nhiên, do trong cấu trúc phân tử có hai vòng là pyridin và benzimidazol, nên vì nhau bởi nhóm methylsulfinyl ($-\text{CH}_2\text{SO}-$) nên pantoprazol cũng như các thuốc ức chế nhóm này dễ bị phân hủy, không bền trong môi trường acid, nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng và/hoặc có một tác nhân oxy hóa... Vì vậy, khi nghiên cứu bào chế các dạng thuốc của các thuốc ức chế bơm proton nói chung và pantoprazol nói riêng cần áp dụng các các biện pháp để hạn chế sự phân hủy của thuốc. Các biện pháp cần thiết nên được áp dụng trong quá trình thiết kế công thức, xây dựng quy trình pha chế và lựa chọn phương pháp bào chế phù hợp. Một trong những biện pháp kết hợp để sử dụng để hạn chế sự phân hủy của thuốc bị tác nhân là nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng... là phương pháp đông khô để bào chế thuốc tiêm [45].

Thuốc tiêm đông khô là thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn được pha thành dung dịch hay huyền dịch ngay trước khi tiêm, được bào chế bằng phương pháp đông khô. Với phương pháp này, các dung dịch thuốc và chất phụ gia sinh học được làm khô nhiệt độ thấp, dưới các điều kiện cho phép, nên được loại bỏ bằng cách thăng hoa hay thay đổi trạng thái từ rắn sang thể lỏng, không phải qua thể rắn. Do không phải tiếp xúc với nhiệt độ cao nên thuốc tiêm được bào chế bằng phương pháp đông khô có các ưu điểm là: tốc độ phân hủy hóa học phân hủy của thuốc được hạn chế, thuốc hòa tan nhanh khi thêm dung môi thích

khi sản xuất, đồng nhất hàm lượng chất trong từng đơn vị sản phẩm, hạn chế tối đa nhiễm chéo so với thuốc đã đóng vào lọ đựng bán [1], [16], [77]. Tuy nhiên, thuốc tiêm đông khô nói chung và thuốc tiêm đông khô nhóm các chất b m proton nói riêng Việt Nam cũng mới bắt đầu được đưa vào nghiên cứu và sản xuất, số lượng các sản phẩm thuốc tiêm đông khô vẫn chủ yếu là nhập khẩu từ nước ngoài, giá thành cao.

Xuất phát từ các thực trạng trên, đề tài: “Nghiên cứu bào chế thuốc tiêm đông khô pantoprazol” được tiến hành nhằm mục tiêu:

1. Nghiên cứu bào chế được thuốc tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm (tối đa 200 l /m).

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

Để thực hiện các mục tiêu trên, đề tài đã tiến hành với các nội dung nghiên cứu sau:

1. Khảo sát mặt sản xuất hiện tại để nhận định về pantoprazol và thuốc tiêm đông khô pantoprazol.

2. Xây dựng công thức và quy trình bào chế thuốc tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm.

3. Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng cho chế phẩm nghiên cứu.

4. Đánh giá để nhận định về thuốc tiêm đông khô pantoprazol bào chế quy mô phòng thí nghiệm.

5. Thẩm định quy trình sản xuất thuốc tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 l /m .

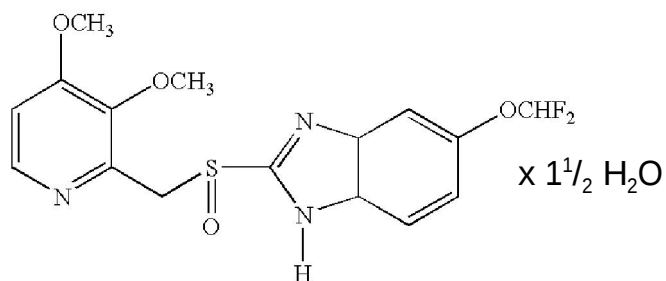
6. So sánh mặt chất tiêu chuẩn của thuốc tiêm đông khô pantoprazol nghiên cứu với sản phẩm tương tự.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. PANTOPRAZOL

1.1.1. Cấu trúc phân tử



- Công thức phân tử : $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S, 1\frac{1}{2}H_2O$

- Phân tử lượng: 432,4

- Tên khoa học: Sodium 5-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)sulfinyl]benzimidazol-1-ide sesquihydrate [80].

1.1.2. Tính chất hóa, lý

- Về mặt tính acid và tính base [46]:

+ Tính base (do nguyên tử nitơ trong nhân pyridin): tạo muối khi tác dụng với các acid.

+ Tính acid (do hiệu ứng của nhóm sulfonyl làm cho nguyên tử hydro gắn với nitơ trong vòng benzimidazol trở nên linh động): tác dụng với các base tạo thành muối (ví dụ: pantoprazol tác dụng với natri hydroxyd tạo ra muối natri pantoprazol dễ tan) hoặc tác dụng với các kim loại nặng hay kim loại màu cho muối kết tủa hoặc có màu.

- Do trong cấu trúc phân tử có nhóm sulfoxyd nên dễ bị oxy hóa, đặc biệt khi pH thấp, các proton tấn công vào nhóm này, làm phá vỡ cấu trúc của phân tử, do vậy chúng không bền về mặt nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng và nhanh chóng bị thủy phân, phân hủy trong môi trường kiềm và acid, mức độ phân hủy phụ thuộc vào pH môi trường [46].

- Do trong cấu trúc phân tử có nhân benzimidazol và nhân pyridin nên pantoprazol cũng như các chất thuộc nhóm này hấp thụ mạnh ở vùng tử ngoại, tính chất này đặc trưng để định tính và định lượng [33], [80], [81].

- Giá trị pKa của pantoprazol là 3,96 [46].

1.1.3. Tác dụng và cơ chế tác dụng

Thuộc vào các ionic acid catalyst bào thành dạ dày để chuyển thành chất sulfenamid để có hoạt tính, thuốc này liên kết không thuận nghịch với enzyme $H^+/K^+-ATPase$ (còn gọi là bơm proton) có trên bề mặt tế bào thành dạ dày, gây ức chế enzyme này, ngăn cản bơm đưa cùng các bài tiết acid vào lòng dạ dày. Vì vậy, pantoprazol có tác dụng ức chế dạ dày tiết acid clohidric và các khi dạ dày bị kích thích do bất kỳ tác nhân kích thích nào. Ngoài ra, pantoprazol có thể loại trừ *H. Pylori* dạ dày người bị loét tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược dạ dày ruột [2].

1.1.4. Chỉ định

- Trào ngược dạ dày – thực quản.
- Loét dạ dày, tá tràng.
- Dự phòng loét dạ dày, tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid.
- Các tình trạng tăng tiết acid dạ dày như hội chứng Zollinger-Ellison [2].

1.1.5. Một số nghiên cứu lâm sàng

Trào ngược dạ dày - thực quản, loét dạ dày, tá tràng cũng như các bệnh rối loạn liên quan đến tăng tiết acid dạ dày chỉ chiếm phần nhỏ trong các bệnh về đường tiêu hóa và xu hướng các bệnh này đặc biệt là tăng, đặc biệt là tăng cao tuổi. Nguyên nhân điểu trị chung bằng các thuốc kháng bài tiết là duy trì pH dạ dày lên đến 4 và vì thời gian đáng kể trong 24 giờ. Trong số các thuốc ức chế bài tiết acid, thuốc ức chế bơm proton đặc biệt chứng minh là có hiệu quả lâm sàng - rõ rệt nhất và đã được sử dụng rộng rãi. Trong một số trường hợp, nếu bệnh nhân không thấy hiệu quả hoặc bệnh nhân nặng, có thể cần phải sử dụng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch. Vì sử dụng các thuốc nhóm ức chế

b m proton theo đ ng tnh m ch đ c ch s tăng tỉ t acid d dày là nhanh h n so v i li u dùng theo đ ng u ng [11].

Pantoprazol là m t trong nh ng thu c thu c nhóm c ch b m proton có hi u qu đi u tr cao đ i v i các b nh r i lo n liên quan đ n bài tỉ t acid đ ng tiêu hóa c ng i l n, thanh thi u niên và tr em [13], [71]. Đ n nay, có r t ít t ng tác thu c - thu c đã xu t hi n v i pantoprazol, đi u này là r t quan tr ng đ i v i các b nh nhân cao tu i, nh ng ng i th ng dùng nhi u lo i thu c khác nhau. Nhìn chung, trong các th nghi m lâm sàng, pantoprazol đã th hi n hi u qu t ng t nh các thu c c ch b m proton khác và có hi u qu h n các thu c kháng th th H_2 trong đi u tr ban đ u ch ng viêm th c qu n, gi m các tri u ch ng liên quan và trong đi u tr duy trì b nh trào ng c d dày – th c qu n lành tính [85]. Pantoprazol cũng r t có hi u qu trong đi u tr và phòng ng a các t n th ng d dày ru t k t do s d ng thu c ch ng viêm không steroid [17], [23], [27].

Cũng nh các thu c khác, vi c l a ch n li u t i u s góp ph n nâng cao hi u qu đi u tr c a thu c. Đ i v i pantoprazol, vi c tăng li u không làm tăng hi u qu đi u tr c a PPZ đ i v i b nh nhân ch y máu d dày [58], [96]. Tuy nhiên, vi c s d ng đ n li u và đa li u PPZ l i có hi u qu đi u tr khác nhau. Các k t qu nghi n c u c a Kee Don Choi và c ng s cũng nh c a Jung-Hwan Oh và c ng s đ u cho th y: vi c s d ng PPZ đa li u (li u 40 mg, sau đó dùng 4 mg/gi ho c 40 mg hai l n m i ngày ho c PPZ li u cao (80 mg + 8 mg/gi) có hi u qu đi u tr cao h n so v i s d ng PPZ đ n li u (ch dùng li u 40 mg/ngày) [43], [44].

Pantoprazol và các đ c ch t thu c nhóm c ch b m pronton đ u có các đ ng đ ng phân khác nhau và hi u qu đi u tr c a các đ ng phân cũng khác nhau. Các k t qu nghi n c u c a tác gi V. G. Pai và c ng s cũng nh c a Z. Xie và c ng s đ u cho th y, đ ng đ ng phân S- pantoprazol có hi u qu đi u tr

cũng như thông số diện tích dưới đường cong (AUC) cao hơn so với dạng R-pantoprazol [56], [94].

Trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng thể H_2 , hoặc thuốc khác (sandostatin) đều có hiệu quả như nhau là giảm tiết acid. Trong khi các thuốc kháng thể H_2 mặc dù cũng có hiệu quả trong kháng acid, đặc biệt trong điều trị triệu chứng, nhưng xu hướng ngày càng gia tăng số lượng các thuốc ức chế bơm proton như hiệu quả kiểm soát pH dạ dày, đặc biệt là vào ban đêm tốt hơn [72], [85].

Hiện nay, kháng sinh là một thành phần trong các phác đồ điều trị loét dạ dày, loét tá tràng đáng kể tính về vi khuẩn *H.Pylori*. Tuy nhiên, tình hình lâm sàng kháng sinh nói chung đã làm tăng khả năng kháng thuốc của vi khuẩn này. Về việc sử dụng thuốc ức chế bơm proton trong phác đồ điều trị sẽ gì đáng kể MIC của các kháng sinh đối với vi khuẩn *H.Pylori* đa kháng thuốc (do vi khuẩn *H.Pylori* có hoạt tính thấp trong môi trường có pH cao). Trong nghiên cứu của Zhan Zhang và cộng sự, MIC của các kháng sinh (metronidazol, amoxicillin, furazolidon, clarithromycin) về sự có mặt của các thuốc ức chế bơm proton đã được đánh giá, trong đó thấp nhất là đối với pantoprazol, chất đã được tác giả thể hiện trong bảng 1.1 [97].

Bảng 1.1: Ảnh hưởng của thuốc ức chế bơm proton
đến MIC của các kháng sinh đối với *H.Pylori*

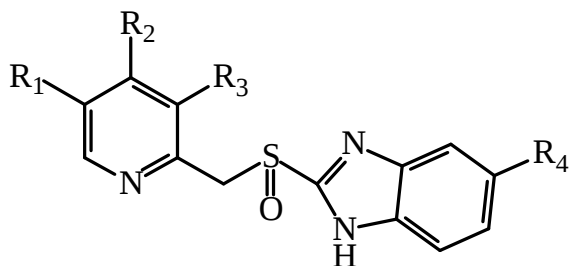
Kháng sinh	Thuốc điều trị	OPZ (Omeprazol)	LPZ (Lansoprazol)	PPZ (Pantoprazol)	RPZ (Rabeprazol)	esOPZ (Esomeprazol)
Metronidazol	4,757	3,364	2,378	1,414	1,189	2,828
Amoxicillin	3,364	2,000	1,682	1,189	1,000	1,682
Furazolidon	2,378	2,000	2,000	2,378	2,378	2,378
Clarithromycin	5,657	4,757	5,657	3,364	4,000	4,757

Mặc dù ít có tác dụng không mong muốn như do vì các thuốc thuộc nhóm ức chế bơm proton ngày càng phổ biến nên nghiên cứu về các tác dụng bất lợi của các thuốc của nhóm này là điều rất cần thiết. Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton và bệnh viêm thận kẽ cấp tính (acute interstitial nephritis - AIN) [35], nhồi máu tiêu cơ tim cấp tính trên tính cơ bóp cơ tim [74], đẹn ở vùng miệng [8]. Ngoài ra, cũng cần cân nhắc khi sử dụng các thuốc thuộc nhóm ức chế bơm proton dài ngày cho các bệnh nhân loãng xương, loét dạ dày, nhiễm trùng đường ruột, viêm phổi... Nghiên cứu thông tin này rất có ý nghĩa để vì các chuyên gia y tế trong việc nhận biết được những phản ứng bất lợi khi sử dụng những thuốc thuộc nhóm này trong điều trị, bởi vì việc phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn và kịp thời ngừng thuốc có thể ngăn ngừa được những hậu quả đáng tiếc có thể xảy ra, thậm chí có thể đe dọa tính mạng. Vì vậy, trong trường hợp phải sử dụng, cần lựa chọn thời gian điều trị hợp lý, phải định kỳ đánh giá các nguy cơ và có thể dự đoán rõ ràng để có điều trị tiếp hay không [[84].

Như vậy, pantoprazol cũng như các thuốc thuộc nhóm ức chế bơm proton khác ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh liên quan đến rỗng dạ dày và loét dạ dày. Nghiên cứu cho thấy pantoprazol cũng như các thuốc khác cùng nhóm có hiệu quả điều trị cao trong các bệnh trào ngược dạ dày thực quản, loét dạ dày tiêu hóa, dự phòng khi sử dụng thuốc không steroid... thuốc có ít tác dụng không mong muốn cũng như ít tác dụng phụ vì các thuốc khác [13], [27], [71]. Thuốc dùng tiêm được sử dụng để vì các bệnh nhân nặng, bệnh nhân bất tỉnh hoặc tiêu hóa hoặc người bệnh không thể dùng thuốc theo đường uống, thuốc có độ an toàn cao [14], [42], [79].

1.2. MÔ TẢ NGHIÊN CỨU ĐỂ NHẬN ĐƯỢC CÁC DỮ LIỆU CHỮ NHÓM ỨCH CHẾ BƠM PROTON

1.2.1. Cấu trúc hóa học nhóm ức chế bơm proton



Bảng 1.2 :Thành phần công thức phân tử các dẫn xuất nhóm PPI

Dẫn xuất	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Omeprazol	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
Lansoprazol	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H
Pantoprazol	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₂
Rabeprazol	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H

Cấu trúc phân tử nhúng dẫn đến định hướng hoạt động, pantoprazol và nhúng khác thu được nhóm chức benzylic proton để có chung cấu trúc phân tử (gồm hai vòng là pyridin và benzimidazol, nối với nhau bởi nhóm methylenesulfinyl) nên không bền [46]. Vì vậy, trong quá trình nghiên cứu, bào chế và bảo quản cần lưu ý nhúng bị phân hủy phá vỡ cấu trúc của các dẫn xuất của nhóm này. Tuy nhiên, do có cùng cấu trúc phân tử nên nhúng nghiên cứu về định hướng hoạt động trong nhóm cũng có thể áp dụng cho các chất khác trong nhóm.

1.2.2. Mối liên hệ giữa nhúng định hướng hoạt động của các dẫn xuất nhóm chức benzylic proton

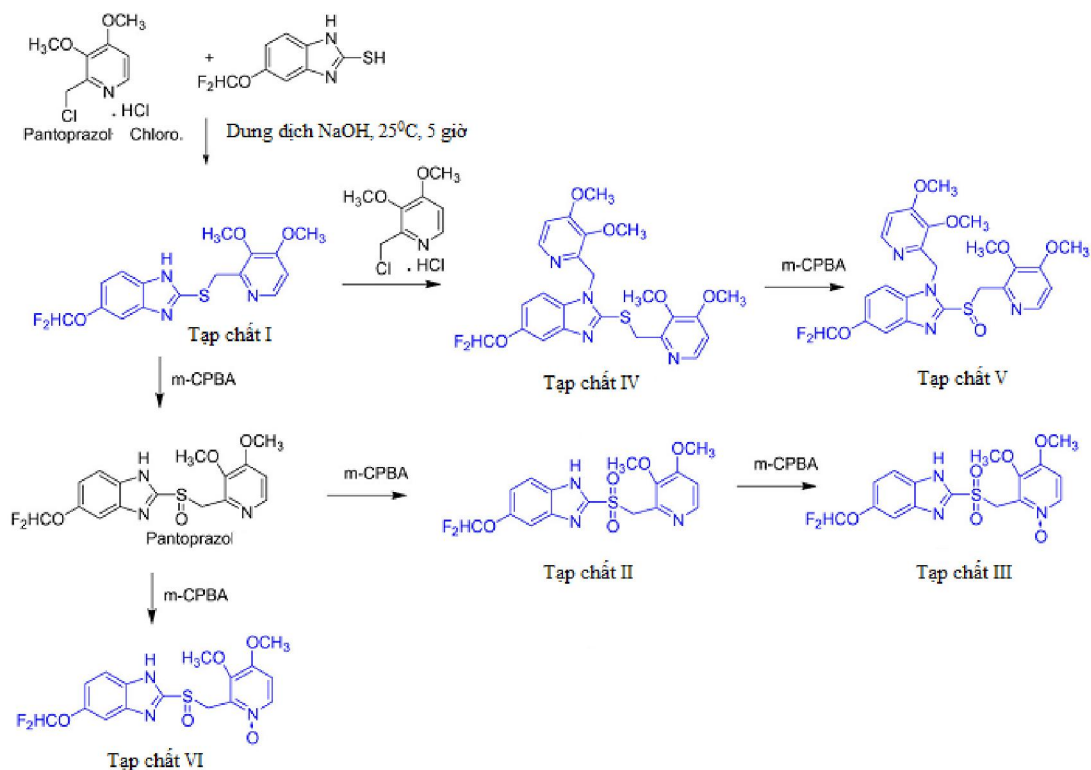
1.2.2.1. Nhúng hoạt động ở pH

Tính phân hủy của các chất thu được nhóm chức benzylic proton có cấu trúc benzimidazol tăng khi pH môi trường giảm. Bản chất của quá trình phân hủy là: khi pH thấp (đặc biệt trong môi trường pH < 7) các proton tấn công vào nhóm sulfoxid và nguyên tử N của nhân pyridin, làm phá vỡ cấu trúc của phân tử các chất này.

Khi nghiên cứu độ ổn định của OPZ, LPZ, PPZ trong các dung dịch đệm có pH khác nhau, A. Ekpe và cộng sự đã cho thấy, độ ổn định của các chất này tăng dần khi pH tăng. Mức độ ổn định của OPZ, LPZ, PPZ trong các dung dịch theo thứ tự sau: đệm phosphat < trisnatri citrat < đệm citrat ≤ đệm acetat < acid citric ≤ natri citrat ≤ calci carbonat < natri carbonat < natri clorid < nước. Hằng số tốc độ phân hủy trong dung dịch natri clorid tỉ lệ nghịch với pH và tỉ lệ thuận với nồng độ muối. Đồng hồ phân hủy của các chất trong các dung dịch đệm và muối, ngoài trừ dung dịch natri clorid là đồng hồ bậc 2 [25].

Quá trình tổng hợp pantoprazol từ 5-difluoromethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol, 2-chloromethyl-3,4-dimethoxy pyridine hydrochlorid và sodium có mặt của các tác nhân acid m-CPBA (acid m-chloroperbenzoic) và natri hydroxyd cũng kèm với quá trình phân hủy pantoprazol đã xuất hiện các tác phẩm liên quan. Bằng phương pháp IR (Infrared Spectroscopy), NMR và LC-MS (Liquid chromatography–mass spectrometry), G.M. Reddy và cộng sự đã xác định được cấu trúc 6 tác phẩm, đó là: 5-(difluoromethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol (tác phẩm I); 5-(difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol (tác phẩm II); 5-(difluoromethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-1-oxid-2-pyridinyl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol (tác phẩm III); 5-(difluoromethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]thio]-1-((3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl)-1H-benzimidazol (tác phẩm IV); 5-(difluoromethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-((3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl)-1H-benzimidazol (tác phẩm V); 5-(difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxy-1-oxid-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (tác phẩm VI).

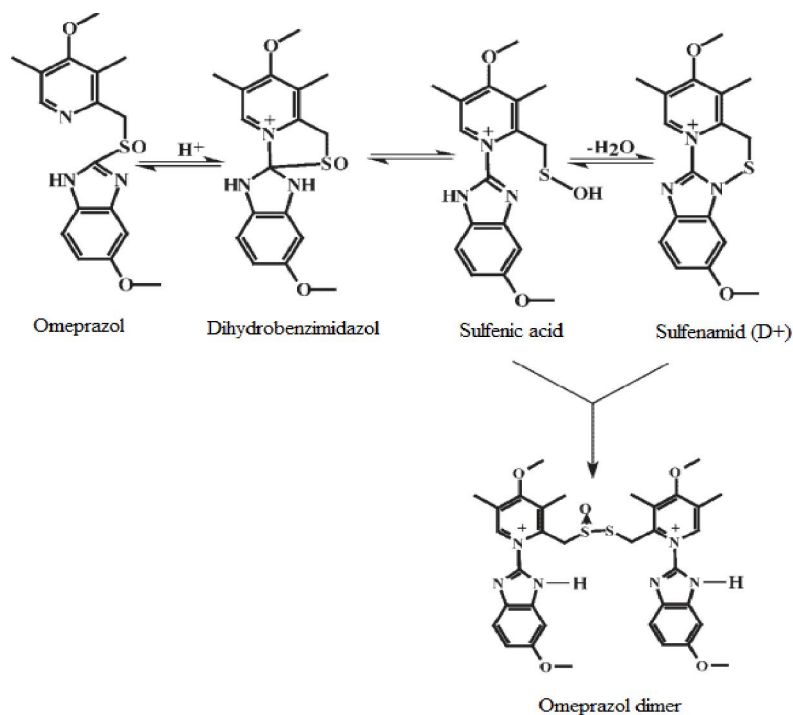
Bằng phương pháp HPLC, các tác giả cũng xác định được tỉ lệ 6 tác phẩm có trong nguyên liệu pantoprazol từ 0,05 đến 0,34%. Quá trình tổng hợp và phân hủy pantoprazol diễn ra theo sơ đồ trong hình 1.1 [66].



Hình 1.1: Pantoprazol và t p ch t liên quan

Theo A. Farinha và c ng s : môi tr ng càng acid, t c đ phân h y c a omeprazol càng tăng. Trong môi tr ng nhi t đ 20°C , pH 8,8 sau 14,6 gi , l ng OPZ còn 98,3%, pH 8 sau 15,7 gi còn 95,1%, pH 6,8 sau 1,4 gi là 95% nh ng pH 4,0, ch sau 0,3 gi , l ng OPZ ch còn 39,9% [28]. T ng t , khi nghiên c u đ n đ nh c a OPZ trong dung d ch v i giá tr pH khác nhau (t 2,2 đ n 11), M. Mathew và các c ng s cho th y, đi u ki n 25°C , trong dung d ch có pH t 2,2 đ n 4,7, OPZ b phân h y hoàn toàn sau ít h n 4 gi , v i pH t 5,9 đ n 7,0 OPZ n đ nh không quá 1 ngày, t c đ phân h y c a OPZ gi m d n khi pH tăng t 7,8 tr lên và pH 11,0 OPZ n đ nh trong 93 ngày [51].

T ng t nh pantoprazol, k t qu nghiên c u c a A. M. Qaisi và c ng s cũng cho th y: omeprazol phân h y nhanh chóng (15 – 20 phút b phân h y hoàn toàn) pH 2,0; 3,0; 4,0. T c đ phân h y c a OPZ gi m d n khi pH tăng t 2,0 đ n 8,0. S phân h y c a OPZ di n ra theo s đ trong hình 1.2 [60].



Hình 1.2: Ph n ng phân h y c a omeprazol

Theo C. Holvoet và c ng s , 4⁰C, OPZ b phân h y 5% trong n c v i th i gian 20 gi (pH 8,0), 163 gi (pH 9,2); trong dung d ch đ m phosphat là 12 gi (pH 7,4); 63 gi (pH 8,0); trong dung d ch đ m glutamat là 61 gi (pH 8,0); h n 370 gi (pH 10,0). Ng c l i, 25⁰C, cũng v i l ng b phân h y nh v y thì trong n c ch m t 3 gi (pH 8,0), 25 gi (pH 9,2); trong dung d ch đ m phosphat ch m t 1 gi (pH 7,4), 4 gi (pH 8,0); trong dung d ch đ m glutamat là 3 gi (pH 8,0) và kho ng 79 gi (pH 10,0). Nh v y, các dung d ch khác nhau, OPZ b n v ng h n trong môi tr ng có pH cao và nhi t đ th p, trong môi tr ng đ m glutamat và n c OPZ b n v ng h n trong môi tr ng đ m phosphats [38].

K t qu này cũng phù h p v i k t qu nghi n c u c a T. Moore và các c ng s , khi th y: omeprazol b t đ u b phân h y ngay trong dung d ch đ m phosphat pH 5,0 và 5,5. Trong dung d ch đ m pH 5,0 OPZ b phân h y g n nh

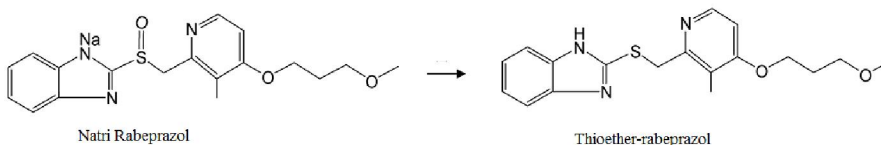
hoàn toàn 1 gi ấ u và ch ỉ còn l ỉ kho ảng 10% sau 2 gi ờ v ớ i h ấ m pH 5,5 [53].

Nghiên c ứ c a A. Figueiras và c ồng s ắ p đ ể n đ ể nh OPZ trong h ấ m Bis-Tris ((bis[2-hydroxyethyl]imino–tris[hydroxymethyl]methan) 37⁰C v ớ i pH 7,0, 7,5 và 7,9. K ết qu ả đ ể nh l ể ng cho th ấ y: sau 3 gi ờ , 4% OPZ đã b ể phân h ấ y ớ pH 7,0 và 7,5. Sau 8 gi ờ , ớ pH 7,0, 7,5 và 9,0 hàm l ể ng OPZ còn l ỉ t ể ng ể ng là 78, 87 và 100% [31].

Số v ớ i omeprazol, lansoprazol n ể nh ớ pH cao h ể n, theo nghiên c ứ c a m ắ t s ắ tác gi ớ đ ể tan c ả LPZ tăng khi pH c ả dung d ể ch có pH $\geq 9,0$ [45], [75], [76]. Tuy nhiên, ớ pH 9,0, m ắ đ ể phân h ấ y c ả LPZ là th ể p ể nh t [75].

K ết qu ả nghiên c ứ c a C.V. Garcia và c ồng s ắ cho th ấ y: rabeprazol b ể phân h ấ y hoàn toàn sau 1 gi ờ trong dung d ể ch acid hydrocloric 0,1N cũng nh ể trong dung d ể ch hydroperoxyd 30%. Khi nghiên c ứ đ ể n đ ể nh c ả viên bao RPZ trong các dung d ể ch có pH khác nhau, tác gi ớ cũng cho th ấ y, m ắ dù RPZ đ ể u đ ể dàng hòa tan trong các dung d ể ch đ ể m pH 6,8; 7,5 và 9,0. Tuy nhiên, dung d ể ch n ể nh nh ể t ớ pH 9,0, còn ớ pH 6,8 dung d ể ch chuy ể n màu vàng ngay sau ít phút, ớ pH 7,5, dung d ể ch chuy ể n màu xanh lá cây sau g ể n m ắ t gi ờ . K ết qu ả đ ể nh l ể ng b ể ng ph ể ng pháp HPLC cho th ấ y: đ ể u ki ể n 37⁰C, sau 1 gi ờ , hàm l ể ng RPZ trong dung d ể ch đ ể m pH 9,0 ch ể gi ể m 1,3%, trong khi v ớ i h ấ m pH 6,8 và 7,5 t ể ng ể ng là 30 và 13,4% [32], [33].

K ết qu ả này cũng phù h ể p v ớ i nghiên c ứ c a S. Ren và c ồng s ắ khi nghiên c ứ đ ể n đ ể nh c ả RPZ, đ ể ng th ể i các tác gi ớ cũng xác đ ể nh đ ể c s ể n ph ể m phân h ấ y chính c ả RPZ là thioether-rabeprazol. Quá trình phân h ấ y đ ể c b ể n đ ể n theo ph ể ng trình hóa h ể c đ ể c mô t ể nh hình 1.3 [67].



Hình 1.3: Ph ể n ể ng phân h ấ y c ả rabeprazol

1.2.2.2. Ảnh hưởng của ánh sáng

Những phản ứng phân hủy (như phản ứng oxy hóa khử, phản ứng thủy phân) thường được xúc tác bởi ánh sáng, đặc biệt là ánh sáng tử ngoại. Bản chất của phản ứng phân hủy các chất do tác động của ánh sáng là do khi tiếp xúc với các bức xạ điện từ, các chất sẽ hấp thụ ánh sáng nên sẽ bị kích thích và làm tăng tốc độ phân hủy của các chất. Kết quả có thể xảy ra các hiện tượng như: phân hủy hợp chất; duy trì hoặc trao đổi; biến đổi thành nhiệt; hình thành ánh sáng có bước sóng mới. Sự phân hủy bởi ánh sáng phụ thuộc vào cường độ và độ dài của sóng ánh sáng, kết hợp với phản ứng oxy hóa khử làm cho sản phẩm sẫm màu [1]. Nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến độ bền của các chất thu được nhóm các chất benzen proton có cấu trúc benzimidazol cũng cho thấy chúng không bền trong điều kiện có ánh sáng.

Cũng với những nhận xét trên, nhóm T. Comoglu và cộng sự tiến hành thử nghiệm các dung dịch của pantoprazol được thử nghiệm trong các điều kiện bóng tối, ngoài ánh sáng và nhiệt độ 4°C . Kết quả đánh giá cho thấy: điều kiện nhiệt độ 4°C và trong bóng tối, sau 8 giờ, hàm lượng PPZ trong nước đã xác định còn lại là 98,5%. Còn điều kiện nhiệt độ phòng, hàm lượng PPZ trong nước đã xác định là 98,5%, 97,5% và 96,3% theo từng ngày với 3 chu kỳ đông – rã đông (freeze-thaw cycle) với nhiệt độ -23°C [21].

Theo R.P.Raffin và cộng sự: vì các chất có chứa PPZ được bảo quản dưới ánh sáng của đèn tử ngoại có công suất 30W, điện áp 30V và mức độ cách đèn 22cm, sau 6, 24 và 96 giờ, so với ban đầu, hàm lượng PPZ còn lại tương ứng là 98,7%; 32,6% và 11,6%. Kết quả nghiên cứu tiếp theo của cùng tác giả trong điều kiện lão hóa các chất cũng cho thấy: độ phân hủy quang hóa của PPZ trong methanol là rất thấp và phân hủy hoàn toàn sau 120 phút, do đó, PPZ bị mất hàm lượng 27% sau 10 ngày [61].

Theo C. Iuga và cộng sự, OPZ không bền khi để ngoài ánh sáng. Với cùng thời gian trong nước, mức độ bảo vệ tránh ánh sáng sau 7 ngày, hàm

l ượng OPZ còn lại là 99,11% (ban đầu là 100%), phân hủy là 0,89% (ban đầu là 0%), tổng t ổng sau 14 ngày là 94,33% và 5,67%. Ngược lại, mẫu ngoài ánh sáng, sau 7 ngày, hàm lượng OPZ chỉ còn lại 67,02%, phân hủy là 32,98%, tổng t ổng sau 14 ngày là 61,91% và 38,09%. Đồng hồ phân hủy của OPZ trong nước là bình thường [39].

Cũng với phương pháp nghiên cứu như vậy như bảng 3 OPZ 3 nhiệt độ khác nhau là: 30, 40, 50⁰C với độ ẩm 75±5% trong 6 tháng (mẫu ngoài ánh sáng và mẫu tránh ánh sáng). Với kết quả thu sau khi đánh giá về hàm lượng chất còn lại cũng như phần trăm phân hủy và ngoại suy trên cơ sở phương trình Arrhenius. Các tác giả báo: nhiệt độ bình thường là 25⁰C, mẫu tránh ánh sáng ổn định trong 12,11 tháng và mẫu ngoài ánh sáng ổn định trong 8,5 tháng (căn cứ vào hàm lượng omeprazol còn lại trên 90%). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của A.M. Qaisi khi tìm thấy các thành phần phân hủy của OPZ trong môi trường có ánh sáng như hỗn hợp với môi trường không có ánh sáng [60].

Tuy nhiên, để nghiên cứu về ánh sáng tác giả phải thu thập vào trạng thái của chất. Kết quả định lượng bằng phương pháp HPLC của C.V.Garcia và cộng sự cho thấy: sau 30 phút trong methanol, rabeprazol bị phân hủy 88% như vậy về trạng thái rắn thì RPZ bền vững trong 50 ngày [33].

1.2.2.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ và độ ẩm

Nhiệt độ có ảnh hưởng đến tốc độ các phản ứng làm phân hủy chất. Tùy theo cấu trúc hóa học mà mức độ ảnh hưởng đến nhiệt độ khác nhau. Khi nhiệt độ tăng sẽ làm tăng tốc độ phản ứng phân hủy [1]. Các chất thu được nhóm carbamate proton là những chất không bền ngay nhiệt độ phòng, đặc biệt trong các dung dịch. A.M. Qaisi và cộng sự khi nghiên cứu để nghiên cứu OPZ trong dung dịch ở 23⁰C và 37⁰C thấy rằng, nhiệt độ cao hơn 37⁰C, tốc độ phân hủy của OPZ tăng nhanh hơn, điều này đặc biệt thể hiện bằng tốc độ thành phần phân hủy tăng lên [60].

Kết quả nghiên cứu của C. Holvoet và cộng sự cũng cho thấy: dung dịch omeprazol trong nước cũng như trong các hệ đệm phosphat và glutamat nhiệt độ 4°C đến ổn định hơn nhiệt độ 25°C . Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của A. Figueiras và cộng sự, kết quả là: 60°C sau 1 giờ, omeprazol bị phân hủy hoàn toàn [31].

Theo G. Garcia-Encina và cộng sự, omeprazol trong methanol ổn định 1 tuần 4°C , trong huyết thanh ổn định 6 tháng -80°C [34]. Kết quả đánh giá ổn định của 34 sản phẩm omeprazol di dạng viên nang và viên nén đang lưu hành tại 13 quốc gia khác nhau điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 1$ và độ ẩm $75\% \pm 3$) trong thời gian 1, 3 và 6 tháng với các chỉ tiêu: hình thức (màu sắc), hàm lượng OPZ còn lại, tổng lượng chất phân hủy và thử nghiệm in vitro để xác định lượng OPZ hòa tan trong dung dịch của A.G. Davidson và cộng sự cho thấy: 27/34 (79%) mẫu không đạt ít nhất một trong các tiêu chí đánh giá, trong đó 16 sản phẩm có tổng lượng chất phân hủy hơn 10%, 10 sản phẩm có tổng lượng chất phân hủy từ 2-10% và chỉ có 8 sản phẩm có tổng lượng chất phân hủy dưới 2% (trong số 8 sản phẩm này lại chỉ có 5 sản phẩm có tổng lượng chất phân hủy dưới 1%) [22].

Kết quả nghiên cứu để ổn định của thuốc tiêm đông khô pantoprazol (nồng độ 0,4 mg/ml) trong dung dịch natri clorid 0,9% của C.E. Johnson và cộng sự cho thấy, dung dịch pha lại có pH trong khoảng 10,3-10,4 ổn định sau 96 giờ khi bảo quản nhiệt độ phòng ($23-25^{\circ}\text{C}$) hoặc trong tủ lạnh ($3-5^{\circ}\text{C}$). Tỷ lệ cảm ứng đột biến gen chỉ còn 96% so với nồng độ ban đầu. Sau 72 giờ, mẫu bảo quản điều kiện thường xuất hiện màu vàng - da cam rất nhẹ, mẫu bảo quản trong tủ lạnh do ít chịu ảnh hưởng của nhiệt độ và ánh sáng nên không bị biến màu [41].

Khi nghiên cứu để ổn định của lansoprazol trong trạng thái rắn, tác giả T. Tabata và cộng sự nhận thấy rằng: lansoprazol không ổn định trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao (lúc đầu LPZ trong trạng thái rắn có màu trắng và hàm

l ăng d ể ch ể t là 100%, sau 3 phút 60⁰C hàm l ăng còn l ể 65,5% và chuy ể n màu nâu đen th ể m, sau 4 phút đi u ki ể n 40⁰C và đ ể m 75% hàm l ăng còn l ể 94,7% và chuy ể n màu nâu nh ể t) [75].

Nh ể v y, các d ể c ch ể t thu ể c nhóm ể c ch ể b ể m proton đ ể u là nh ể ng ch ể t không b ể n trong môi tr ể ng acid, nhi ể t đ ể , đ ể m, có ánh sáng, tác nh ể n oxy hóa...Vì v y, đ ể c i thi ể n đ ể n đ ể nh ể c a nh ể ng d ể c ch ể t thu ể c nhóm này c ể n s ể d ể ng nhi ể u bi ể n pháp khác nhau nh ể ng đ ể u nh ể m các m ể c tiêu h ể n ch ể tác đ ể ng c ể a:

- Nhi ể t đ ể , đ ể m.
- Môi tr ể ng acid.
- Y ể u t ể gây oxy hóa.
- Ánh sáng.

1.2.3. M ể t s ể bi ể n pháp c ể i thi ể n đ ể n đ ể nh các d ể c ch ể t nhóm ể c ch ể b ể m proton

1.2.3.1. Xây d ể ng công th ể c bào ch ể

a) D ể c ch ể t

Đ ể đ ể m b ể o d ể c ch ể t n ể đ ể nh trong các d ể ng bào ch ể , nguyên li ể u s ể d ể ng ph ể i tinh khi ể t v ể m t v ể t lý, hóa h ể c và vi sinh v ể t [1]. Các d ể c ch ể t thu ể c nhóm ể c ch ể b ể m proton đ ể u ít tan trong n ể c, vì v y th ể ng đ ể c dùng d ể i d ể ng mu ể i: omeprazol đ ể c s ể d ể ng d ể ng mu ể i natri, magnesi, pantoprazol d ể ng mu ể i natri sesquihydrat, magnesi dihydrat, mu ể i calci, kali. Tinh th ể natri pantoprazol t ể n t ể i d ể i d ể ng hydrat hóa, trong đ ể o có hai d ể ng tinh th ể th ể ng g ể p là mono và sesquihydrat. Ngoài ra còn hai d ể ng hydrat hóa khác là d ể ng A (hemihydrat) và d ể ng B (dihydrat). Khi ti ể p xúc v ể i không khí m ể ho c m ể t t ể l ể nh ể n ể c có trong dung môi, d ể ng mu ể i natri PPZ khan s

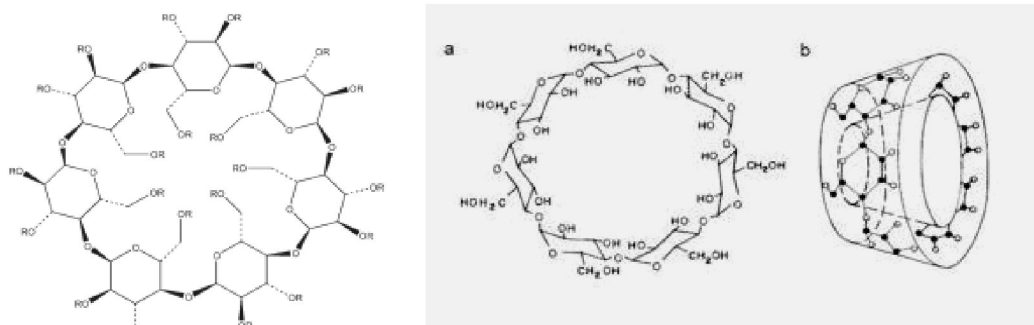
chuyển thành dạng hydrat hóa [99]. Căn cứ vào dữ kiện, tài liệu nghiên cứu nguyên liệu pantoprazol dạng muối natri sesquihydrat để nghiên cứu.

b) Tác dụng làm tăng dữ kiện

* Manitol

Vì sự có mặt của manitol (trong hỗn hợp manitol/lecithin), viên nang pantoprazol tan trong ruột dạ dày bảo vệ bằng phương pháp sấy khô dữ kiện hỗn hợp (thời gian phân hủy 1/2 lượng dữ kiện chất là 8,4 ngày) so với pantoprazol nguyên liệu (thời gian phân hủy 1/2 lượng dữ kiện chất là 6,5 ngày). Sau 6 tháng, đi u kiện 40°C, dữ kiện 75%, các mẫu viên nang pantoprazol (với tỷ lệ sấy hỗn hợp manitol/lecithin khác nhau), dữ kiện trong lọ kín cũng như trong lọ không có nắp, dữ kiện phân hủy không quá 5%, dữ kiện không quá 2%. dữ kiện phosphat pH 7,4, pantoprazol trong các mẫu dữ kiện đi u kiện phóng hoàn toàn sau 500 phút và không bị phân hủy [64].

* Cyclodextrin



Hình 1.4: Cấu trúc hóa học của cyclodextrin

Cyclodextrin và các dẫn xuất là những tá dược hiện nay đang được sử dụng phổ biến để dữ kiện các dữ kiện chất không bền (kể cả với các protein) trong quá trình nghiên cứu bảo vệ các dữ kiện thu được [29], [40], [59]. Cyclodextrin có bản chất là oligosaccharid dạng vòng có chứa ít nhất sáu đơn vị glucopyranose

g n v i nhau b i liên k t glucosid. Phân t cyclodextrin có ch a m t khoang r ng gi a, kích th c c a khoang r ng ph thu c vào d ng cyclodextrin. Bên trong khoang r ng có các nhóm ch c k n c và phía ngoài là các nhóm thân n c hydroxyl. V i c u trúc này, cyclodextrin có kh năng bao b c phân t khác trong khoang r ng đ t o ph c, nh đó c i thi n đ n đ nh lý hóa, sinh kh d ng, che gi u mùi v c a d c ch t [69].

Trong quá trình xây d ng công th c thu c tiêm đông khô omeprazol, C. Holvoet và c ng s đã ti n hành s d ng cyclodextrin làm tá d c đ n đ nh d c ch t. K t qu đánh giá tính ch t c a h phân tán r n omeprazol v i HP- β -CD b ng ph ng pháp DSC c a các tác gi cho th y: trong s n ph m đông khô OPZ đã t o ph c v i HP- β -CD, ph c này có d ng thù hình khác v i OPZ và b n v i nhi t h n so v i OPZ cho nên không b nóng ch y và phân h y t i kho ng nhi t đ đã kh o sát. Nh v y OPZ n đ nh h n khi đông khô v i 40% HP- β -CD so v i khi không s d ng HP- β -CD [38].

Khi nghiên c u m c đ n đ nh c a ph c gi a CD và OPZ b ng các ph ng pháp nhào tr n, phun s y, k t t a và đông khô, M.J. Arias và c ng s th y r ng t l (mol/mol) OPZ và CD s d ng trong h n h p là 1:2 là phù h p h n c , s n ph m đ c đánh giá b ng các ph ng pháp DSC, X-ray, SEM, đ hòa tan c a d c ch t. K t qu đánh giá b ng ph ng pháp DSC cho th y: OPZ trong các s n ph m này đã chuy n d ng thù hình nên không còn d ng k t tinh nh ban đ u. Nh v y, h n h p s y khô, k t t a và đông khô c a OPZ v i γ -CD v i các t l kh o sát b n v ng v i nhi t h n so v i OPZ đ n ch t [9].

K t qu th đ hòa tan trong h đ m borat/boric v i pH 9,3 nhi t đ $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ cũng cho th y: d c ch t trong s n ph m đông khô và k t t a ch sau 20 phút đã hòa tan hoàn toàn. Trong khi, d c ch t trong h n h p v t lý, s n ph m nhào tr n, s y khô đ u có th i gian hòa tan lâu h n, đ c bi t v i OPZ khi không s d ng CD, sau 60 phút ch hòa tan đ c 25,44% [9].

Một nghiên cứu khác của Yi Lu và cộng sự [49] cũng cho thấy: sự có mặt của CD (hoặc HP- β -CD) đã cải thiện rõ rệt độ ổn định của LPZ. Kết quả đánh giá bằng phương pháp DSC cho thấy: lansoprazol trong hỗn hợp vật lý hoặc độn bào chế dạng pellet đều bền vững về nhiệt độ nóng chảy [49].

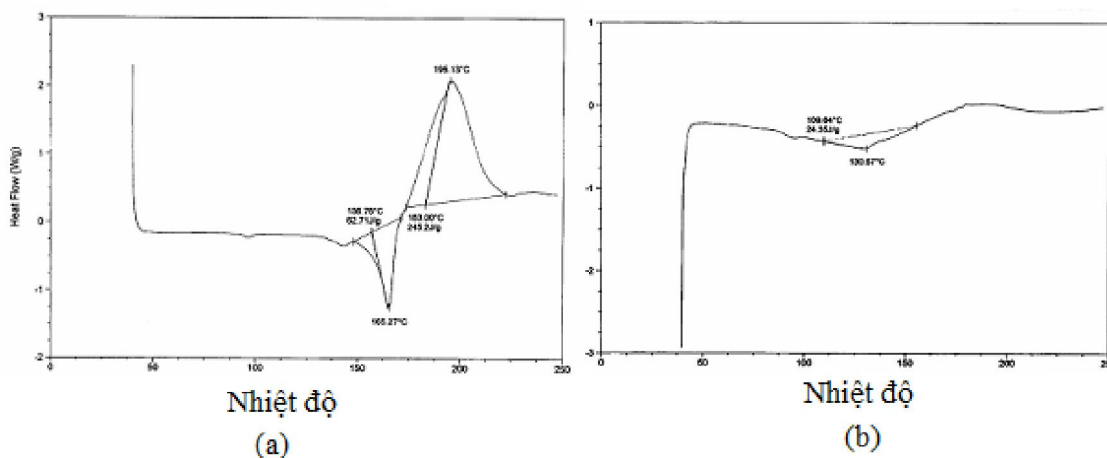
Như vậy, cyclodextrin có khả năng cải thiện độ ổn định của dược chất không bền trong đó có các dược chất nhóm ester ester proton. Tuy nhiên, do vấn đề giá thành và đặc tính nên cần giảm hàm lượng CD trong thành phần công thức để tối thiểu những vấn đề mẫn cảm đối với độ ổn định của chế phẩm, mặt trong những biện pháp đó là sử dụng các polyme thân nước và những chất phụ (0,05 - 0,25%) sẽ làm tăng khả năng tương tác của CD (do tương tác hấp phụ phân tử polyme/CD/dược chất) [50].

Kết quả đánh giá sản phẩm pellet omeprazol với kết quả làm khô khác nhau (sử dụng các polyme thân nước Kollicoat IR®, HP- β -CD làm tá dược ổn định) bằng phương pháp DSC và X-Ray của M. El-Badry và cộng sự cho thấy: omeprazol dược phẩm dưới trạng thái tinh thể thành trạng thái vô định hình. Tốc độ hòa tan của pellet dược chất cải thiện khi so sánh với hỗn hợp vật lý tương ứng. Kết quả thu được đã cho thấy Kollicoat IR® và HP- β -CD tạo thành hệ phân tán rắn với OPZ. Quy trình bào chế trong ruột đã bảo vệ các pellet OPZ pH dày và giải phóng nhanh trong môi trường ruột. Từ kết quả này, tác giả cho rằng hệ phân tán rắn với sự có mặt của hỗn hợp polyme thân nước Kollicoat IR® và HP- β -CD đã làm tăng độ hòa tan của OPZ và do đó có thể làm tăng sinh khả dụng của OPZ [26].

* Eudragit S100

Do tính ổn định quang hóa và hóa học không cao, vì vậy nhiều tác giả đã sử dụng Eudragit S100 và các polyme bào chế trong ruột để tăng sự ổn định của pantoprazol. Kết quả đánh giá bằng phương pháp DSC về sự phân tán của pantoprazol độn bào chế bằng phương pháp bột hỗn hợp môi với sự có mặt của Eudragit S100 của T. Comoglu và cộng sự cho thấy: giá trị DSC của viên pantoprazol (với

s có m t c a Eudragit 100) không xu t hi n pic thu nhi t và pic t a nhi t nh g i n đ DSC c a PPZ nguyên li u. Nh v y, vi c u PPZ đ c bào ch v i s có m t c a Eudragit 100 b n v ng v i nhi t h n so v i PPZ nguyên li u. K t qu đ c th hi n trên hình 1.5 [20].



Hình 1.5: Gi n đ DSC c a pantoprazol (a) và vi c u pantoprazol v i s có m t c a Eudragit S100 (b)

K t qu c a T. Comoglu cũng phù h p v i k t qu nghi n c u đ n đ nh c a vi c u đ c bào ch b ng ph ng pháp s y khô c a R.P. Raffin và c ng s . V i ph ng pháp bào ch này, vi c u pantoprazol (đ c bao b ng Eudragit S100) b n v ng h n so v i khi không đ c bao. K t qu đánh giá s n ph m nghi n c u đi u ki n b o qu n đ i ánh sáng t ngo i (bóng đèn 130V, 30W) v hàm l ng % PPZ còn l i so v i ban đ u sau th i gian 6, 24, 96 gi cho th y: hàm l ng PPZ còn l i đ ng vi c u là 99,2; 78,4; 54,4%. Trong khi đ ng không bao, hàm l ng PPZ còn l i t ng ng là 98,7; 32,6; 11,6%

c) Tá d c ki m

Do đ c tính không b n trong môi tr ng acid cho nên đ tăng đ n đ nh c a các đ c ch t thu c nhóm c ch b m proton, trong m t s công th c, ng i ta th ng s d ng tá d c ki m, v i m c đích là tăng pH c a môi tr ng khi ph i h p v i các đ c ch t thu c nhóm c ch b m proton. Nh ng tá d c th ng hay đ c s d ng có b n ch t ki m h u c nh : arginin, glycine,

monoethanolamin (MEA), diethanolamin (DEA), triethanolamin (TEA)...và tá
d c ki m vô c nh : natri hydroxyd, magnesi oxyd, mu i carbonat...

* L-arginin

L-arginin là m t acid amin có tính ki m, ngoài vai trò là ch t trung gian hòa tan, arginin còn là tá d c làm tăng đ n đ nh c a m t s d c ch t không b n, trong đó có các ch t thu c nhóm benzimidazol. Trong ch ph m OPZ đ t niêm m c mi ng, A. Figueiras và c ng s nh n th y, L-arginin c i thi n đáng k đ n đ nh c a d c ch t, đ c bi t khi k t h p v i malt- β -CD. Tuy nhiên, khi k t h p OPZ v i s có m t c a L-arginin (không có CD) trong môi tr ng pH 7,0 cho th y, L-arginin không làm tăng đáng k đ n đ nh OPZ, ch ng t khi dùng m t mình, L-arginin ch đóng vai trò là m t tác nhân ki m nh ng khi k t h p v i CD có th đã x y ra ph n ng gi a L-arginin và h n h p OPZ-cyclodextrin, nh đó L-arginin làm tăng đ n đ nh c a ph c này, d n t i tăng đ n đ nh c a ch ph m môi tr ng trung tính. S gia tăng này là cao nh t v i methyl- β -CD. Ngoài ra, s t o ph c c a OPZ v i methyl- β -CD v i s có m t c a L-arginin làm tăng s th m thu c 2,4 l n, nguyên nhân có th là do s t o thành c a các t ng tác ion v i các ph n mang đi n âm có trên b m t c a niêm m c [30], [31].

* Magnesi oxid

Magnesi oxid t o môi tr ng ki m, do đó làm gi m s phân h y omeprazol trong d ch v ngay c khi d ch v th m vào màng bao tan trong ru t, ho c trong môi tr ng acid y u c a n c b t ng i đ i v i ch ph m viên nén niêm m c mi ng omeprazol. Nghiên c u cho th y magnesi oxid là ch t làm tăng đ n đ nh t t nh t cho omeprazol trong bào ch d ng viên nén đ t niêm m c mi ng [19].

* Mu i carbonat

K t qu nghiên c u nh h ng c a natri carbonat t i đ n đ nh c a pellet lansoprazol cho th y: natri carbonat làm tăng đáng k đ n đ nh c a LPZ. V i

điều kiện bảo quản 40°C , giảm 75% trong 5 tháng, hàm lượng LPZ trong pellet giảm không đáng kể [37]. Trong dung dịch natri bicarbonat 8,4%, sau 28 ngày điều kiện 4°C và trong bóng tối, hàm lượng OPZ chỉ giảm đi 3% [15]. Tuy nhiên, magesi carbonat và calci carbonat có khả năng cản trở sự hòa tan của natri bicarbonat (pH 8,0), natri carbonat (pH 11,0) đối với LPZ [53]

d) Dung môi pha tiêm cho bột đông khô

Sơ đồ dung môi thích hợp để hòa tan thuốc bột tiêm cũng là một biện pháp để cản trở sự hòa tan của thuốc trừ khi đưa vào cơ thể. Cũng giống như yêu cầu đối với dung môi để hòa tan bột thuốc tiêm là: dễ dàng hòa tan bột thuốc, an toàn, ít độc tính, dễ kiếm, dễ sử dụng. Tuy nhiên, do đặc tính của thuốc tiêm đông khô để không bị biến dạng nên cần lựa chọn dung môi pha tiêm để bảo đảm sự hòa tan của thuốc khi đưa thuốc vào cơ thể (để tránh việc hình thành thuốc tiêm trực tiếp, thời gian để thuốc tan trong dung dịch lâu hơn). Thuốc tiêm đông khô pantoprazol do phải trực tiếp tiêm nên thường được pha vào trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% để trực tiếp tiêm. Theo S. Walker và cộng sự, điều kiện nhiệt độ 4°C , để hòa tan pantoprazol trong dung dịch natri clorid 0,9% so với trong dung dịch dextrose 5% có sự khác biệt là không nhiều, nhưng nhiệt độ 23°C , thì sự khác biệt là rõ ràng. Sau 21 ngày, điều kiện nhiệt độ 23°C , việc phân hủy lý thuyết 0,16 mg/ml, tốc độ phân hủy của pantoprazol trong dung dịch natri clorid 0,9% thấp hơn trong dung dịch dextrose 5% (thời gian bán rã pantoprazol còn lại tương ứng là 19,49% và 5,90%) và việc phân hủy lý thuyết 0,80 mg/ml tương ứng là (64,53% và 36,19%) [86].

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả đã nêu ở mục 1.2.2.3 trong nghiên cứu C.E. Johnson và các cộng sự.

1.2.3.1. Kỹ thuật bào chế

Ngoài việc xây dựng công thức với các thành phần phù hợp để hạn chế sự phân hủy của thuốc, việc sử dụng các biện pháp kỹ thuật thích hợp cũng là một yếu tố để cản trở sự hòa tan của thuốc.

a) Ph ́ng pháp h ́n ch ́ ti ́p x ́c v ́ i môi tr ́ng nhi ́t đ ́, đ ́ m

Các bi ́n pháp k ́ thu t ́ đ ́ h ́n ch ́ tác đ ́ng c ́a nhi ́t đ ́ và đ ́ m đ ́n đ ́n đ ́nh c ́a các đ ́ c ch ́ t thu ́ c nhóm ́ c ch ́ b ́ m proton nh ́ : ph ́ng pháp bao phim đ ́ bào ch ́ viên gi ́ i phóng kéo dài omeprazol [36], lansoprazol [37], natri rabeprazol [32], ph ́ng pháp đông khô đ ́ bào ch ́ thu ́ c tiêm đông khô [5], [48], thu ́ c tiêm đ ́ng h ́n đ ́ ch nano [54], viên nén r ́a nhanh trong mi ́ng [10]... Trong đó, đông khô là m ́t trong nh ́ng ph ́ng pháp t ́ i u đ ́ bào ch ́ các đ ́ c ch ́ t không b ́n v ́ i nhi ́t [12], [68]. V ́ i ph ́ng pháp này, đ ́ c ch ́ t không nh ́ng h ́n ch ́ ti ́p x ́c v ́ i nhi ́t đ ́ cao, s ́n ph ́m thu đ ́ c có đ ́ m th ́p...nên s ́n đ ́nh h ́n mà còn có sinh kh ́ đ ́ng cao h ́n so v ́ i thu ́ c cùng đ ́ng. K ́t qu ́ nghiên c ́u c ́a M.J. Arias và các c ́ng s ́ đ ́ c đánh giá b ́ng các ph ́ng pháp DSC, X-ray, SEM, cho th ́y s ́n ph ́m đông khô n ́ đ ́nh h ́n s ́n ph ́m đ ́ c bào ch ́ b ́ng các ph ́ng pháp khác [9].

b) Ph ́ng pháp h ́n ch ́ ti ́p x ́c v ́ i môi tr ́ng acid

Đ ́ h ́n ch ́ tác đ ́ng gây phân h ́y đ ́ c ch ́ t c ́a acid đ ́ dày và chuy ́n hóa b ́ c m ́t qua gan, đ ́ m b ́o hi ́u qu ́ đ ́ i u tr ́ c ́a thu ́ c, các thu ́ c ́ c ch ́ b ́ m proton đ ́ c bào ch ́ đ ́ i nhi ́u đ ́ng bào ch ́ khác nhau, ngoài đ ́ng thu ́ c tiêm không ph ́ i đ ́i qua đ ́ng tiêu hóa, m ́t s ́ đ ́ng khác đ ́ c bào ch ́ đ ́ tránh tác đ ́ng c ́a môi tr ́ng acid c ́a đ ́ dày nh ́ : viên ng ́m đ ́ i l ́ i [7], thu ́ c đ ́n đ ́ t tr ́ c tràng [18], viên bao tan trong ru ́t [4], [6], đ ́ng vi nang [63], [64], [65], viên bao film [52], viên bao nhi ́u l ́ p [36], [37]... Các ch ́ ph ́m dùng theo đ ́ng u ́ng đ ́ u đ ́ c bào ch ́ đ ́ i đ ́ng h ́t hay pellet bao tan trong ru ́t đ ́m đ ́ng nang c ́ng hay đ ́ p thành viên nén.

K ́t qu ́ nghiên c ́u c ́a tác gi ́ W. He và các c ́ng s ́ cho th ́y: pellet omeprazol bao nhi ́u l ́ p g ́m: pellet OPZ (bao g ́m OPZ, 20% vi ́t th ́ cellulose (MCC), 2% natri bicarbonat, 2% natri dodecyl sulfat (SDS), 20% lactose và 50% manitol, so v ́ i OPZ s ́ đ ́ng lõi pellet tr ́ (g ́m các thành ph ́n

10% MCC, 80% manitol và 10% lactose) không chỉ ổn định hình thái u ki n pH dạ dày của chu t đ c th nghi m mà còn có sinh kh đ ng t t h n (đ c bi u hi n b ng di n tích đ i đ ng cong AUC, t ng ng là $3,48 \pm 0,86$ và $2,97 \pm 0,57$ $\mu\text{g} \times \text{gi} / \text{ml}$). Đ tránh OPZ bị phân h y trong quá trình bao do pH acid của các polyme bao tan trong ru t, th ng tỉ n hành bao lót tr c khi bao tan trong ru t b ng HPMC. HPMC t o thành m t l p màng m ng ngăn c n OPZ tỉ p xúc v i polyme l p ngoài nên s tăng c ng đ n đ nh của OPZ. Ph ng pháp nhũ t ng hóa/b c h i dung môi và phun s y v i s có m t c a Eudragit S100 trong quá trình bào ch vì tỉ u phân OPZ có kích th c 25 – 56 μm , phân tán đ ng nh t có tác đ ng kháng l i acid dạ ch v , b o v đ c ch t kh i tác đ ng của dạ ch dày [36].

1.3. THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ

1.3.1. Khái ni m

Nhi u đ c ch t r t không n đ nh v tính ch t v t lý và hoá h c khi t n t i trong môi tr ng n c đ ng dung d ch hay h n d ch. Đ i v i nh ng thu c tiêm có thành ph n đ c ch t nh v y th ng đ c bào ch đ i đ ng b t khô và ch đ c pha l i thành dung d ch hay h n d ch ngay tr c khi tiêm. Thu c tiêm đ ng b t khô có th đ c bào ch b ng ph ng pháp đông khô hay s y phun [1], [55], [68].

Nh v y, thu c tiêm đông khô là thu c tiêm đ ng b t vô khu n đ c pha thành dung d ch hay h n d ch ngay tr c khi tiêm, đ c bào ch b ng ph ng pháp đông khô [1], [55].

1.3.2. Các y u t nh h ng t i ch t l ng thu c tiêm đông khô

1.3.2.1. Các y u t thu c v công th c

Bào ch đ i đ ng thu c tiêm đông khô th ng áp d ng v i các ch ph m sinh h c ho c các ch ph m thu c có đ c ch t không b n đ ng dung d ch n c, đ c bi t là v i các đ c ch t không b n v i nhi t, m...do các ph n

ng th y phân, oxy hóa...gây ra. Vì c ch ph m tr ng thái khô (sau khi đông khô) s gi cho thu c n đ nh trong su t quá trình b o qu n. Tuy nhiên, d c ch t v n có th b phân hu v i t l khá cao ngay trong quá trình đông khô dung d ch n u thành ph n c a dung d ch đem đông khô không gi m thi u hay không kh ng ch đ c s phân h y đ c ch t. Vì v y, vì c nghiên c u xây d ng công th c dung d ch đem đông khô có vai trò quy t đ nh đ n đ n đ nh c a d c ch t [1], [16], [68].

Trong thi t k công th c thu c tiêm đông khô có d c ch t d b phân h y, c n đ c bi t chú ý t i tác đ ng c a các thành ph n trong công th c, đó là: t l n c trong h n h p dung môi; pH c a dung d ch; tá d c và bao bì đóng gói tr c ti p [1], [16].

Ngoài các yêu c u c a b t pha tiêm thông th ng, thu c tiêm đông khô còn ph i đáp ng các yêu c u sau: th i gian hòa tan tr l i ng n, gi nguyên đ c tính c a dung d ch phân li u tr c khi đông khô, hình th c bánh thu c đ p.

Đ đ m b o đ c nh ng ch tiêu ch t l ng c a s n ph m, trong khi nghiên c u thi t k công th c cũng nh quy trình bào ch c n n m v ng đ c nh h ng c a các y u t thu c v công th c, đ bao gói cũng nh thông s k thu t c a quá trình đông khô t i các đ c tính c a ch ph m [55], [77].

a) D c ch t

Cũng nh các d ng thu c khác, d c ch t là thành ph n chính có tác đ ng đi u tr ho c phòng b nh. Yêu c u chung v i d c ch t là ph i có đ tính khi t cao và đ t tiêu chu n c a d c đi n đ i v i t ng lo i d c ch t. Tuy nhiên, do d c ch t trong thu c tiêm đông khô th ng là các ch t không b n, d b phân h y b i đ m, nhi t, ánh sáng...cho nên khi thi t k công th c thu c tiêm đông khô ngoài vì c n m đ c b n ch t không n đ nh c a d c ch t, c n l a ch n d c ch t đ ng b n v ng nh t trong s các d ng t n t i c a chúng đ s d ng [16], [55], [87].

b) Tá d c

Vì c l a ch n tá d c cho m t công th c thu c tiêm đông khô ph thu c vào đ c tính c a d c ch t và đ ng dùng. M t công th c có th bao g m nhi u tá d c, m i tá d c có th có nhi u vai trò khác nhau nh ng cùng h ng t i m c tiêu cu i cùng là đ m b o đ n đ nh c a d c ch t trong su t quá trình b o qu n, s d ng cũng nh đ an toàn, tác d ng sinh h c c a thu c...[55], [69].

*Tá d c t o khung

Trong tr ng h p d c ch t đ c dùng v i li u r t nh , t l d c ch t r n hòa tan trong dung môi m c th p (đ i 2%), t nó không th hình thành đ c bánh đông khô có hình d ng xác đ nh. Khi đó c n ph i thêm tá d c t o khung (có tác d ng nh m t m t giá đ) đ b t thu c có d ng hình bánh thu c (di n tích b m t tăng s làm tăng t c đ hòa tan c a b t thu c khi hòa tan tr l i) [55].

Các tá d c k t tinh t o ra bánh đông khô có hình th c đ p, đ b n c h c t t. Tuy nhiên, nh ng tá d c này không có hi u qu trong v i c n đ nh m t s ch ph m nh nhũ t ng, protein, liposome...Các tá d c th ng dùng là manitol, lactose, glucose, glycin, PEG...và d n ch t ho c h n h p c a các tá d c này. Trong đông khô, manitol đ c s d ng r ng rãi b i có m t s tính ch t đ c tr ng, u đi m nh : ngoài tác d ng nh m t tá d c đ n, t o khung, manitol còn có tác d ng làm tăng đ n đ nh c a nhi u d c ch t do k t tinh trong quá trình đông khô. Tuy nhiên, c n l u ý: n u đông l nh nhanh, có th nh h ng đ n kh năng k t tinh c a manitol, do đó, có th làm v l . Vì v y, c n ph i đông l nh ch m đ tránh đ c hi n t ng trên, đ ng th i giúp cho d c ch t không b phá v c u trúc trong quá trình đông khô cũng nh không gi m ho t l c do nh h ng c a bao bì. Ngoài ra, manitol ít t ng tác, t ng k v i d c ch t, ít hút m so v i các tá d c khác. Theo m t s tác gi , n u s d ng

PVP và inulin đã giúp, kết hợp với manitol hoặc glycine làm tăng đáng kể độ hòa tan, hóa học và tính thấm màng đông khô [69], [93].

*Tác dụng ổn định

Phần lớn các chất chống đông khô đều không ổn định, nhiều chất bị phân hủy ngay trong quá trình đông khô (hòa tan, đông lại, làm khô). Vì vậy, các tá dược ổn định có vai trò rất quan trọng trong thành phần chế phẩm đông khô. Cyclodextrin và các dẫn xuất là những chất hiện nay được sử dụng phổ biến nhất [29], [40], [59].

*Tác dụng chống oxy hóa

Huỷ diệt các chất chống oxy hóa đều có chức năng của các gốc tự do hoặc ion H^+ linh động, chúng sẵn sàng tiếp nhận bất kỳ một gốc tự do nào từ khi kết thúc chuỗi phản ứng oxy hóa khử. Trong thực tế, người ta thường sử dụng hỗn hợp các chất chống oxy hóa, nhất là vì các sử dụng phối hợp các chất oxy hóa với các chất tạo phức càng của với ion kim loại nhằm làm tăng hiệu quả chống oxy hóa, làm tăng tuổi thọ của chế phẩm, chúng hỗn hợp: phối hợp các chất chứa lưu huỳnh (natri sulfit, natri metabisulfit, natri dithionit và natri edetat ...) [88]. Cũng như các chế phẩm khác, trong chế phẩm đông khô, lượng oxy có trong chế phẩm là yếu tố quan trọng liên quan đến tốc độ oxy hóa dược chất [16]. Tuy nhiên, vì có một oxy không phải lúc nào cũng gây ra những phản ứng oxy hóa mà còn có những tác nhân xúc tác như ánh sáng hoặc các ion kim loại chuyển tiếp (như đồng hoặc sắt). Có một số đặc chất đặc trưng của oxy, người ta bỏ quên đi những lợi ích làm giảm tốc độ của phản ứng, nhưng khi nhiệt độ giảm thì lại tăng khả năng hòa tan khí oxy trong dung dịch, do đó cần sử dụng khí trơ để đuổi khí oxy có trong dung dịch hoặc trong bao gói chứa dược chất để bảo oxy hóa. Nghiên cứu của M.J. Pikal cho thấy có sự liên quan đáng kể đáng kể của hormone tăng trưởng (GH) trong chế phẩm đông khô vì sự có mặt của nitrogen so với oxy. Với chế phẩm 5mg GH,

ngay cả với nồng độ oxy 1% trong khí quyển cũng đã vượt quá 10 lần nồng độ cần thiết để oxy hóa hoàn toàn lượng protein trên [57].

*Tá dược tăng độ tan

Một số tá dược chỉ có ít tan trong nước như: kháng sinh, chất chống viêm không steroid, corticoid, chất chống ung thư ... Vì vậy, để pha thành dung dịch đồng nhất thì thường phải sử dụng một số phương pháp cụ thể để hòa tan như: sử dụng tá dược chất (hoặc tạo) dung môi để tan; sử dụng tá dược làm tăng độ tan - các polyme thân nước thích hợp (dẫn chất cellulose, polyme acrylic, cyclodextrin và dẫn chất...) [1], [69].

*Tá dược đóng vai trò chất ổn định

Trong một số trường hợp, thuốc tiêm đòi hỏi phải ổn định thì có thể sử dụng manitol, saccharose, natri clorid [16], [69].

c) Dung môi

Dung môi lý tưởng cho đông khô cần có áp suất hơi cao, điểm sôi cao, và đặc tính thấp. Do yêu cầu kỹ thuật của thuốc tiêm nên hầu hết các chất phải được sử dụng trong pha tiêm hoặc các dung dịch để tan trong nước. Tuy nhiên, nước là môi trường phân giải và rất dễ bị nhiễm khuẩn có các liên kết hoá học dễ bị phân huỷ este, lacton, lactam... Một trong những biện pháp hạn chế phân huỷ chất là giảm thiểu lượng nước trong hỗn hợp dung môi bằng vì các dung môi khan để tan với nước như propylen glycol, ethanol, glycerin, DMSO... để thay thế một phần hoặc toàn bộ lượng nước trong dung dịch [69], [78].

Ngoài các dung môi trên, người ta còn sử dụng hỗn hợp dung môi tert-butanol và nước với tỷ lệ phù hợp khi cần tăng nhanh tốc độ hòa tan trước khi bắt đầu đông khô vì tạo ra bề mặt tiếp xúc lớn sau quá trình đông khô, một khác tert-butanol còn có tác dụng sát khuẩn, do vậy sẽ đảm bảo vô khuẩn cho thuốc tiêm đông khô [24], [47], [70], [91]. Để giảm đau, giảm kích ứng khi tiêm và bảo quản chất lượng, người ta thường thêm alcol benzylic vào thuốc tiêm, do

alcol benzylic ngoài tác dụng làm dung môi còn có tác dụng gây tê tại chỗ và tác dụng sát khuẩn [69].

Tuy nhiên các dung môi dễ tan vinylic có thể gây kích ứng chemically hoặc làm tăng độc tính cá thu cá khi dùng vinylic hoặc vinylic ở nồng độ cao.

Bảng 1.3: Một số dung môi sử dụng trong công thức đông khô

TT	Dung môi	Điểm sôi ($^{\circ}\text{C}$)	Áp suất hơi (mmHg)		Điểm đông đặc ($^{\circ}\text{C}$)
			5 $^{\circ}\text{C}$	20 $^{\circ}\text{C}$	
1	Aceton	56	110	233	<-60 $^{\circ}\text{C}$
2	n-butanol	117,7	0,9	6,3	<-5 $^{\circ}\text{C}$
3	Tert-Butanol	82		31	25 $^{\circ}\text{C}$
4	Methylen clorid	40	205	430	<-75 $^{\circ}\text{C}$
5	Dimethyl acetanid (DMA)	164		2,7	100 $^{\circ}\text{C}$
6	Dimethyl formamid (DMF)	155	1,05	3,5	-10 $^{\circ}\text{C}$
7	Dimethyl sulfoxid (DMSO)	189	0,16	0,5	
8	Ethanol	78,4	21	59	-114,6 $^{\circ}\text{C}$
9	N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)	202	0,1	0,29	
10	Nước	100	6,7	21,5	0 $^{\circ}\text{C}$

d) pH của dung dịch trước khi đông khô và sau khi đông khô

Thông thì pH của dung dịch mang trước khi đông khô và pH của dung dịch hoà tan trở lại bắt đầu thu cá đông khô là tương đương nhau. Tuy nhiên nếu sử dụng acid hoặc base để thay đổi pH của dung dịch trước khi đông khô thì pH có thể thay đổi đáng kể trong quá trình đông khô [1], [69], [77].

pH của dung dịch thu cá tiêm nói chung và pH của dung dịch mang đông khô nói riêng cần được điều chỉnh để đảm bảo giá trị hoặc mức độ pH nào đó để đảm bảo độ ổn định của cá đông khô hoặc duy trì cá đông khô cá chết, giảm cho cá chết có thể ổn định cao nhất, ít kích ứng, ít gây đau lúc tiêm, đảm bảo độ sinh khả dụng cá thu cá. Nhưng ưu tiên hàng đầu vẫn là lựa chọn giá trị pH thích hợp để đảm bảo cá sống ổn định cá chết ngay trong

quá trình sản xuất cũng như trong quá trình bảo quản chế phẩm và khi sử dụng [1], [16], [77].

Kết quả nghiên cứu của C. Holvoet và cộng sự cho thấy: omeprazol ổn định nhất ở 4°C trong dung dịch đệm pH cao. Tuy nhiên, nếu thu được tiêm có pH cao sẽ gây bất lợi khi tiêm tĩnh mạch, vì vậy cần điều chỉnh pH trước khi tiêm càng về pH sinh lý (pH 7,4) càng tốt nhằm ngăn ngừa biến đổi ổn định của dược chất. Một trong những biện pháp khả thi nhất là sử dụng dung dịch amoni hydroxyd làm dung môi. Với phương pháp này, dung dịch trước đông khô sẽ có pH kiềm nên sẽ biến đổi dễ dàng và ổn định của OPZ, nhưng sau khi đông khô, amoni bay đi làm pH chế phẩm giảm xuống về pH máu, phù hợp với dạng tiêm tĩnh mạch, mặc dù bay hơi của amoni tích tụ vào thời gian đông khô, thời gian càng dài, amoni còn lại càng ít, do đó pH của dung dịch pha lại càng gần pH sinh lý hơn. Chẳng hạn với dung dịch trước đông khô có cùng pH 11,0 nếu thời gian đông khô là 6 giờ thì pH sau đông khô là 8,79 – tương đương hàm lượng amoni còn lại là 2,72mg/g (chênh lệch pH là 2,21). Trong khi đó, đông khô với thời gian là 24 giờ thì pH sau đông khô là 8,01 – tương đương với hàm lượng amoni còn lại là 2,12 mg/g (chênh lệch pH là 2,99) [38].

Để lựa chọn giá trị pH thích hợp cho một dung dịch tiêm, người ta thường nghiên cứu thí nghiệm để xác định công bố dữ liệu số liệu thu được của thí nghiệm theo giá trị pH. Khoảng giá trị pH được lựa chọn sẽ là pH thu được có độ ổn định cao nhất [1], [16].

Khi thu được kết quả thí nghiệm trên 2 năm trong khoảng pH rộng thì có thể lựa chọn pH của thuốc tiêm cho những mục tiêu khác nhau nhằm đảm bảo tính vị trí tiêm, sinh khả dụng...[1], [16].

Nếu pH mà thuốc ổn định nhất nhưng dược chất ít tan thì có thể dùng hỗn hợp dung môi hay chất trung gian tạo phức dễ tan hay các chất diện hoạt để làm tăng độ tan của dược chất [1], [16].

Trong quá trình bảo quản, pH của thuốc tiêm có thể thay đổi do sự biến đổi của các chất, do các chất có trong thành phần bao bì thuốc tinh hoà tan dần dần vào dung dịch... Khi đó, để ổn định các chất trong dung dịch sẽ giảm. Do vậy, cần sử dụng các chất đệm duy trì pH của dung dịch thuốc tiêm ổn định giá trị thích hợp. Các chất đệm sử dụng trong công thức của thuốc tiêm đông khô cũng như các chế phẩm khác với mục đích đầu tiên là duy trì pH của chế phẩm trong khoảng nhất định để đạt được độ ổn định cao nhất, ngoài ra còn có thể ngăn ngừa, giảm kích ứng, giảm đau khi tiêm vào pH của dung dịch thuốc tiêm khác xa với pH sinh lý [1], [16].

Bảng 1.4: Một số chất đệm dùng trong công thức đông khô

TT	H chất	Khoảng pH
1	Acetat-acetic	3,8 - 5,8
2	Benzoat-benzoic	6,0 - 7,0
3	Citrat-citric	2,1 - 6,2
4	Lactat-lactic	2,1 - 4,1
5	Phosphat	3,0 - 8,0
6	Glycin	8,8 - 10,0
7	Tromethamin (TRIS, THAM)	7,1 - 9,1

Các thành phần khó tan hiện trong thuốc sẽ kết tinh tạo gây ra sự mất cân bằng trong thể đệm dẫn tới thay đổi pH. Các chế phẩm thường sử dụng các chất đệm vì chúng ổn định nhất có thể và trải qua sự thay đổi pH ít nhất trong quá trình đông lạnh như đệm tromethamin, citrat, histidin. Ví dụ, đệm phosphat là đệm sử dụng phổ biến trong dung dịch thuốc, nhưng do có khả năng kết tinh cao làm cho pH thay đổi khá lớn trong giai đoạn đông lạnh nên bắt buộc phải có các công thức có các chất để bù phân; có thể khắc phục bằng cách sử dụng các chất đệm này vì chúng ổn định pH. Các chất đệm không thích hợp cũng có thể thúc đẩy phần nước phân các chất tăng lên [1], [16].

1.3.2.2. Các yếu tố thu hoạch thu hoạch

Các thông số kỹ thuật trong quá trình đông khô như: nhiệt độ và thời gian đông lạnh, tốc độ làm lạnh, nhiệt độ và thời gian sấy khô, tốc độ gia nhiệt trong sấy khô, áp suất buồng sấy khô,... là những yếu tố ảnh hưởng đến quá trình đông khô và chất lượng sản phẩm đông khô.

Thông thường các thí nghiệm đông khô duy trì nhiệt độ đông lạnh trong khoảng -70°C đến -40°C (bởi vì đây là nhiệt độ chuyển pha eutectic của phần lớn các chất kết tinh hoặc nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của phần lớn các chất vô định hình). Tuy nhiên, trong một số trường hợp cần thí nghiệm (với các chất dễ bị thủy phân) có thể làm nhiệt độ chuyển pha bằng cách sử dụng các chất khí hóa lỏng như: nitrogen lỏng (nhiệt độ sôi -196°C), carbon dioxide (nhiệt độ sôi -78°C). Tốc độ làm lạnh cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm đông khô, vì nếu quá nhanh sẽ không đảm bảo sử dụng được giá trị các phần trong chế phẩm và giá trị các chế phẩm trong cùng một lô, mẻ và sẽ ảnh hưởng đến quá trình sấy khô sau này, thông thường tốc độ làm lạnh không nên vượt quá $1^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Một công thức đông khô gồm hGH: glycine: manitol với tỉ lệ khối lượng 1:1:5 có thể đạt tới hoàn toàn dạng vô định hình nếu được làm lạnh rất nhanh, hệ số có nhiệt độ phá vỡ cấu trúc (T_{Coll}) là -24°C . Tuy nhiên, nếu tốc độ làm lạnh chậm đi một chút thì cho manitol kết tinh hoàn toàn, T_{Coll} của hệ là -5°C . Khi đó, giai đoạn sấy khô sẽ có thể tiến hành ở nhiệt độ cao hơn, thời gian của quá trình sẽ được rút ngắn [55].

Nhiệt độ và thời gian sấy khô sẽ ảnh hưởng đến những đặc tính sản phẩm đông khô. Tuy nhiên, mỗi chất có bản chất khác nhau nên nhiệt độ sấy và thời gian sấy cũng khác nhau. Trong quá trình triển khai công nghệ này cần có các thông số phù hợp. Vì những đặc chất không bền với nhiệt (các protein) cần để nhiệt độ sấy khô thấp hơn thời gian sấy sẽ kéo dài hơn, ngược lại với các đặc chất bền hơn thì có thể để nhiệt độ sấy khô thấp hơn, khi

đó th i gian s y s ng n h n. Ngoài ra, th tích thu c đem đông khô và các thành ph n khác trong công th c dung d ch đem đông khô cũng tác đ ng đ n vi c l a ch n nhi t đ và th i gian s y khô, ví d nh , vi c s d ng các disacarit trong công th c s làm gi m nhi t đ phá v c u trúc c a ch ph m, do đó, quá trình làm khô s c p c n ph i đ c ti n hành nhi t đ th p h n, kéo dài giai đo n làm khô ho c n u đông khô v i m t th tích dung d ch thu c l n thì khi làm khô s t o ra s c n tr l n đ i v i quá trình thăng hoa h i n c, do đó, quá trình đông khô s kéo dài h n.

Trong th c t , đ l a ch n đ c nhi t đ s y phù h p c n kh o sát tr c khi cho tri n khai. Tuy nhiên, công th c bào ch và thông s k thu t là hai y u t có t ng tác v i nhau. Đ c tính c a công th c s quy t đ nh t i vi c l a ch n các thông s cho quá trình.

1.3.2.3. Các y u t thu c v bao bì đóng gói tr c ti p

Bao bì đóng gói tr c ti p có vai trò: b o qu n ch ph m đông khô tránh tác đ ng c a môi tr ng (nhi t đ , đ m, ánh sáng); đ m b o đ n đ nh c a dung d ch pha l i v lý hóa và vi sinh v t. Vì v y, bao bì đ c l a ch n ph i là hàng rào t t ng n c n s xâm nh p c a h i n c, oxy và các khí khác vào ch ph m, đ c bi t là v i các đ c ch t d b th y phân. Bao bì có th làm b ng th y tinh trung tính ho c plastic. Bao bì làm b ng th y tinh có u đi m là kín, không b tác đ ng c a môi tr ng bên ngoài nh ng đ v (nguy hi m v i đ c ch t có đ c tính cao). Bao bì làm b ng plastic, có u đi m là nh , khó v nh ng đ b tác đ ng c a môi tr ng bên ngoài (đ m, không khí), nh h ng đ n đ n đ nh c a đ c ch t. M t s d ng bao bì đ c s d ng cho thu c tiêm đông khô:

a) L làm b ng th y tinh ho c plastic (màu ho c không màu) đ c đ y b ng nút cao su x rãnh và n p nhôm:: đ i v i bao bì lo i này, nút cao su cũng là m t y u t nh h ng đ n đ n đ nh c a thu c tiêm, nút càng kín thì s ti p xúc gi a thu c và môi tr ng bên ngoài càng h n ch , thu c s n đ nh h n.

Mặt khác o sát cho thấy: nút cao su được tráng silicon sẽ đóng nhanh và kín hơn các nút chế tạo qua xử lý, do silicon tạo một lớp màng mỏng bao quanh miệng l th y tinh và nút cao su, do đó, bao bì được kín hơn.

Trong quá trình sản xuất thuốc tiêm đông khô, thuốc được làm khô và tiếp tục làm khô phụ thuộc vào kích thước, thể tích dung dịch đóng gói và diện tích bề mặt miệng lọ do việc đóng nút cao su gây ra. Nút cao su được đóng quá sâu sẽ gây ra sự cản trở lớn đối với quá trình thăng hoa và chế phẩm có thể không được làm khô tối thiểu để mong muốn khi quá trình đông khô kết thúc [16], [55], [98].

Hiện nay, một số thuốc tiêm đông khô có thể được đóng trong lọ th y tinh th t đáy, giữa có nút cao su, phía trên là dung môi để hòa tan lại, phía dưới chế tạo b t đông khô. Ưu điểm của loại bao bì này là tiện lợi và hơn hẳn chế phẩm khu n khi sử dụng. Tuy nhiên, có nhược điểm là đòi hỏi công nghệ phức tạp, bên ngoài nút cao su không kín, dung môi sẽ thẩm thấu ngược lại, làm tăng độ ẩm và do đó dược chất sẽ không ổn định về mặt tính chất lý, hóa.

b) dạng th y tinh hàn kín (màu hoặc không màu): loại bao bì này được hàn kín để tránh ô nhiễm vô trùng cao, độ đàn hồi khí tr và dược chất không chịu tác động của môi trường. Tuy nhiên, loại bao bì này chỉ có thể áp dụng cho sản phẩm có khối lượng b t đông khô ít và khi tiêm thì phải cẩn thận nên dễ gây nguy hiểm, ngoài ra, khi sản xuất đòi hỏi trang thiết bị đắt tiền (bởi vì quá trình hàn ống phải phải tiến hành trong điều kiện chân không và vô khuẩn)

1.3.3. Nghiên cứu bào chế thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Cũng như các dược chất thuộc nhóm ức chế bơm proton, pantoprazol không bền, dễ bị phân hủy trong môi trường acid, nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng, tác nhân oxy hóa... Vì vậy, bào chế thuốc tiêm pantoprazol bằng phương pháp đông khô sẽ thích hợp để ổn định các dược chất. Để đạt mục tiêu: bào chế được thuốc tiêm đông khô pantoprazol đáp ứng các tiêu chuẩn về sự ổn định và phân trong Dược điển Mỹ (USP 24), Linder R. cùng cộng sự tiến hành đông khô 4 mẫu với

thành phần như trong bảng 1.5, quá trình pha chế được thực hiện trong môi trường nitrogen, nhiệt độ pha tiêm nhiệt độ 4-8⁰C, đông khô với các thông số :

- Nhiệt độ đông lạnh -45⁰C,
- Nhiệt độ sấy khô sơ cấp (-20⁰C) – (-5⁰C), áp suất (0,1-0,5 mbar)
- Nhiệt độ sấy khô thứ cấp 30⁰C, áp suất 0,01 mbar, 3 giờ.

Sau khi đông khô, tiến hành xác định số lượng tiểu phân có kích thước >10µm của các mẫu. Thành phần công thức và kết quả đánh giá được ghi trong bảng 1.5.

Bảng 1.5: Thành phần và kết quả đánh giá các mẫu đông khô pantoprazol

	TT		ĐVT	M _{us 1}	M _{us 2}	M _{us 3}	M _{us 4}
Thành phần công thức	1	Pantoprazol natri sesquihydrat	gam	12,47	12,47	12,47	12,47
	2	Dinatri EDTA	gam	0,276			0,05
	3	Dd natri hydroxyd 1N	ml	1,66			
	3	Natri hydroxyd	gam			2,45	
	4	Nước cất vô khuẩn	gam	500	500	500	500
pH dung dịch				11,76	10,85	12,02	10,2
Kết quả	Khối lượng trung bình mỗi lọ		gam	1,81	1,81	1,81	1,81
	Số tiểu phân >10µm/l		tiểu phân	109	458	144	211

Như vậy, sản phẩm đông khô của mẫu số 1 có số lượng tiểu phân có kích thước >10µm là thấp nhất (109 tiểu phân) [48].

Chương 2

ĐIỀU NG, NGUYÊN LIỆU,

THIẾT B VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐIỀU NG NGHIÊN CỨU

- Thuộc tiêm đông khô pantoprazol.

2.2. NGUYÊN LIỆU VÀ THIẾT B

2.2.1. Nguyên liệu

Bảng 2.6: Nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu, sản xuất

TT	Nguyên liệu	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn
1	Pantoprazol natri sesquihydrat (ngậm 1,5H ₂ O)	MOEHS CANTABRA- Tây Ban Nha	EP 7
2	Natri pantoprazol chuẩn, hàm lượng 94,2% Lô: 37, sản xuất 2/2009	MOEHS IBÉRICA S.L (Tây Ban Nha)	USP
3	Manitol	Roquette- Pháp	EP/BP
4	Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na ₂ EDTA)	Xilong- Trung Quốc	BP
5	Hydroxypropyl beta cyclodextrin (Kleptose HPB (parenteral grade))	Roquette- Pháp	EP/USP
6	Natri hydroxyd	Đức	Nhà SX
7	Natri clorid	Việt Nam	TCCS
81	Nitrogen	Việt Nam	Nhà SX
9	Lưu thể tinh 10 ml	Đức	Nhà SX
10	Nút cao su đông khô có đường kính 18,8 mm	Đức	Nhà SX
11	Nẹp nhôm gòn plastic màu xanh có đường kính 20 mm	Trung Quốc	Nhà SX
12	ống thủy tinh 10 ml (đã in nhãn)	Việt Nam	Nhà SX
13	Acetonitril	Đức	HPLC
14	Dinatri hydrophosphat	Đức	PA
15	Natri dihydrophosphat	Đức	PA

2.2.2. Thi t b

2.2.2.1. Thi t b s d ng đ bào ch thu c tiem đông khô pantoprazol

a) Thi t b nghiên c u t i b môn Bào ch (Tr ng Đ i h c D c Hà N i)

- Thi t b l c màng SARTORIUS v i màng l c có kích th c l l c 0,2 μ m.

- Máy đo pH Inonab pH 370 (đ chính xác đ t 0,01).

- Cân k thu t SARTORIUS.

- Cân phân tích PRECISA (đ chính xác đ t 0,01 mg).

- Máy đo pH CYBER SCAN.

- Máy đông khô LABCONCO (Hoa Kỳ).

- T s y, bình hút m.

- T vi khí h u CLIMACELL.

b) Thi t b s d ng khi s n xu t t i Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1 (PHARBACO)

B ng 2.7: Thi t b s n xu t

TT	Tên thi t b	Đ c đi m k thu t	N i s n xu t
1	Cân đi n t RS 232	P = 32 kg, S = 1g	Đ c
2	N i pha ch Seitz	V= 130 lít, P= 0,18 KW Thép không r 2 v áp su t t i đ a= 3kg/cm ²	Đ c
3	L c đĩa Seitz	Đ ng kính 142 mm Thép không r , màng l c có kích th c l l c 0,2 μ m.	Đ c
4	Máy đóng t đ ng Auto AMPACK	P = 0,4 KW 4800 l / gi	Anh
5	Máy r a siêu âm JCXP III	Năng su t 12000-18000 l /gi	Đ c

TT	Tên thí t b	Đ c đi m k thu t	N i s n xu t
6	H m s y H.STRUNK	Năng su t 9000 l /gi	Đ c
7	B r a n p nhôm, nút cao su		Vi t nam
8	T s y CD03	P=9,6 kW, nhi t đ s y t i đ a 230 ⁰ C	Vi t nam
9	T h p ti t trùng DWS 024	P=1,95 kW, th tích khoang ti t trùng 0,24 m ³	Trung qu c
10	Máy đông khô Telstar	T i đ a 8400 l /m	Tây Ban Nha
11	Máy xi t nút KGL-120	Năng su t: 120-250 l /phút	Trung Qu c
12	L c HEPA (High Efficiency Particulate Air) – H14	Hi u su t l c 99,997%	n Đ

2.2.2.2.M t s thí t b s d ng đ đánh giá ch t l ng s n ph m nghiên c u

B ng 2.8: Thí t b đánh giá

TT	Tên thí t b	N i s n xu t
T i Trung tâm Ki m nghi m – Nghiên c u D c Quân đ i		
1	Máy s c ký l ng hi u năng cao SHIMADZU 10AVP	Nh t
3	Máy chu n đ Karl- Fisher DL53	Th y Sĩ
T i Khoa Hóa – Đ i h c Qu c gia Hà N i		
5	Máy phân tích nhi t vi sai quét SETARAM DSC131.	Pháp
6	Kính hi n vi đi n t quét SM4800-HITACHI 5,0 kV	Nh t
7	Máy nhi u x tia X D8 ADVANCE - Bruker	Đ c
T i Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1 (PHARBACO)		
8	Máy đ m ti u phân Lighthouse	M
9	Máy chu n đ Karl- Fisher DL53	Th y Sĩ
10	Máy đo pH Metrohm	Th y Sĩ

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp định lượng pantoprazol và xác định giới hạn tạp chất trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol

2.3.1.1. Phương pháp định lượng pantoprazol

Qua tham khảo tài liệu [62], [80], [81], [95], đã tiến hành nghiên cứu định lượng pantoprazol bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với các điều kiện như sau:

a) Thuốc thử, hóa chất:

- Acetonitril (HPLC).
- Dinatri hydrophosphat (HPLC).
- Natri dihydrophosphat (HPLC).

b) Điều kiện sắc ký:

- Cột: RP 18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m) hoặc cột tương đương.
- Nhiệt độ cột: 30⁰C.

- Pha động: acetonitril : dung dịch đệm phosphat pH 7,6 (300:700). Dung dịch đệm 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: đo bước sóng 290 nm.

- Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút.

- Thể tích tiêm: 20 μ l.

- Yêu cầu: Tiêm dung dịch chuẩn 6 lần, hệ số kéo dài đuôi không lớn hơn 2; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1000; độ lệch chuẩn tương đối không quá 2,0%.

c) Tiến hành:

* Xây dựng đường chuẩn, tham khảo để tùy chỉnh các thông số phương pháp

Cân chính xác lượng natri pantoprazol chuẩn tương đương 40,00 mg pantoprazol, cho vào bình định mức 50 ml, hòa tan hoàn toàn trong pha động, b

sung cho để thí nghiệm. Hút chính xác 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ml vào bình định mức 50ml, bổ sung để thí nghiệm, lọc để u. Lọc qua màng lọc 0,45 µm. Tiến hành chạy sắc ký để xác định thời gian lưu và diện tích pic của các dung dịch trên, xây dựng đường chuẩn biểu thị mối liên hệ quan hệ giữa nồng độ pantoprazol và diện tích pic

* Thí nghiệm để đúng các phương pháp

- Cân chính xác khoảng 40,00 mg chất phẩm, pha trong 50 ml dung môi (dung dịch A), hút 1ml dung dịch A pha trong 25 ml (dung dịch D0), cân chính xác khoảng 25 mg natri pantoprazol chuẩn, pha trong 50 ml (dung dịch B).

- Pha các dung dịch xác định để đúng 1 (DD11, DD12, DD13): hút 1 ml của dung dịch A + 1 ml dung dịch B, thêm dung môi vào để 25 ml.

- Pha các dung dịch xác định để đúng 2 (DD21, DD22, DD23): hút 1 ml của dung dịch A + 3 ml dung dịch B, thêm dung môi vào để 25 ml.

- Pha các dung dịch xác định để đúng 3 (DD31, DD32, DD33): hút 1 ml của dung dịch A + 5 ml dung dịch B, thêm dung môi vào để 25 ml.

Tính nồng độ tìm kiếm bằng phương trình đường chuẩn và so sánh với lượng thêm vào theo lý thuyết.

* Thí nghiệm để lập phương pháp

Tiến hành cân chính xác mẫu thuốc thu được để nghiệm vi khoảng 40,00 mg pantoprazol pha trong dung môi vào để 50 ml. Hút 5 ml, pha thành 50 ml với cùng dung môi (pha để nghiệm), tiến hành chạy sắc ký và ghi lại sắc ký đồ, sau đó tính hàm lượng pantoprazol dựa trên phương trình đường chuẩn, tiến hành lặp lại 6 lần, tính hàm lượng pantoprazol trung bình và RSD%.

2.3.1.2. Phương pháp xác định hàm lượng hoạt chất trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Qua tham khảo tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu pantoprazol và viên nén hàm lượng phóng xạ được quy định trong Dược điển Mỹ (USP 35), Dược điển Anh (BP 2013), tài liệu xuất xứ hàm lượng hoạt chất trong thuốc tiêm đông khô

là d i 1%. Ph ng pháp xác đ nh gi i h n t p ch t trong thu c tiêm đông khô pantoprazol đ c ti n hành v i các đi u ki n nh sau:

Đi u ki n s c ký: Gi ng ph n đ nh l ng.

Ti n hành: (áp d ng v i c m u pantoprazol chu n và th)

- Dung d ch th : Dung d ch th ph n đ nh l ng.

- Dung d ch đ i chi u: Pha loãng dung d ch th 100 l n b ng pha đ ng.

- Tiêm l n l t dung d ch th và dung d ch đ i chi u vào h th ng s c ký, ghi l i s c ký đ .

- Ti n hành ch y 6 l n, tính k t qu trung bình.

- Yêu c u: pic c a dung d ch pha loãng 100 l n ph i b ng ho c l n h n pic c a dung d ch có n ng đ t i thi u còn phát hi n đ c..

K t qu : Tính theo công th c:

$$\text{Tỷ lệ tạp chất (\%)} = \frac{\text{Tổng diện tích các pic phụ trên sắc ký đồ dung dịch thử}}{\text{Diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu}} \times 100$$

2.3.2. Ph ng pháp bào ch

Bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol trong phòng thí nghi m t i b môn Bào ch (Tr ng Đ i h c D c Hà N i) theo ph ng pháp đông khô v i công th c, quy trình bào ch và các thông s k thu t nh sau:

2.3.2.1. Công th c

B ng 2.9: Thành phần công th c thu c tiêm đông khô pantoprazol

TT	Thành ph n	ĐVT	Cho 1 l
1	Pantoprazol (D i d ng pantoprazol natri sesquihydrat)	mg	40,00
2	Manitol	mg	v a đ
2	Natri hydroxyd	mg	v a đ
2	Di natri EDTA	mg	v a đ
2	Hydroxypropyl beta cyclodextrin	mg	v a đ
6	N c c t pha tiêm	ml	2,5

2.3.2.2. Quy trình bào chế thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm

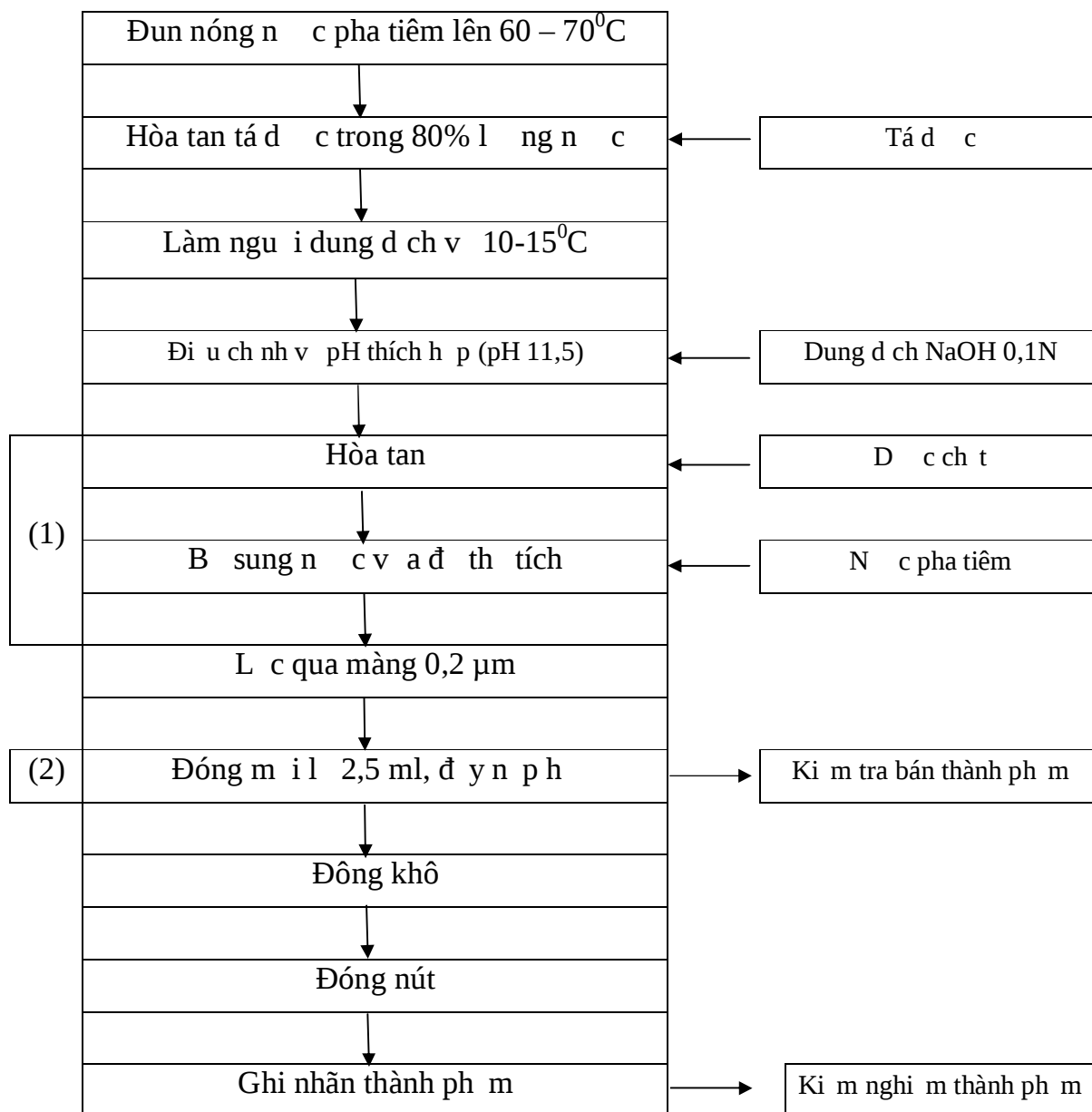
Bao gồm các bước chính thể hiện trong sơ đồ hình 2.8 và 2.9

a) X lý lý th y tính, nút cao su, n p nhôm

L th y tính	Nút cao su	N p nhôm
Ch n l a ↓ R a b ng n c sinh ho t (4 l n) ↓ R a b ng dung d ch xà phòng (4 l n) ↓ R a b ng n c sinh ho t (2 l n) ↓ R a b ng n c RO (2 l n) ↓ R a b ng n c pha tiêm đã l c qua màng 0,45μm (2 l n) ↓ Ti t khu n 160°C/3 gi	R a b ng n c sinh ho t (4 l n) ↓ R a b ng dung d ch xà phòng (4 l n) ↓ R a b ng n c sinh ho t (4 l n) ↓ S y khô ↓ Tráng silicon ↓ S y khô ↓ R a b ng n c RO (2 l n) ↓ R a b ng n c pha tiêm đã l c qua màng 0,45 μm (2 l n) ↓ Lu c sôi v i n c pha tiêm trong 1 gi ↓ S y khô 110°C/3 gi	R a b ng n c sinh ho t (4 l n) ↓ R a b ng dung d ch xà phòng (4 l n) ↓ R a b ng n c RO (2 l n) ↓ R a b ng n c c t (2 l n) ↓ S y khô 110°C/ 3 gi

Hình 2.6: Sơ đồ x lý lý th y tính, nút cao su, n p nhôm

b) Thuật các bước pha chế



Hình 2.7: Sơ đồ các giai đoạn trong quy trình pha chế thu_{ộc} tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm

Ghi chú: (1) và (2): S_ơ c_ơ nitrogen

2.3.2.3. Thông số đông khô

Bảng 2.10: Thông số m t s ch ng trình đông khô quy mô phòng thí nghiệm (máy LABCONCO – Hoa Kỳ)

Ch ng trình	Đông l nh		S y khô s c p			S y khô th c p		
	Nhi t đ ($^{\circ}\text{C}$)	Th i gian (gi)	Nhi t đ ($^{\circ}\text{C}$)	T c đ gia nhi t	Th i gian (gi)	Nhi t đ ($^{\circ}\text{C}$)	T c đ gia nhi t	Th i gian (gi)
P1	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	22	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	22
P2	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	25	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	22
P3	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	30	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	22
P4	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	32	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	22
P5	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	35	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	22
P3-1	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	30	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	18
P3-2	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	30	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20
P3-3	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	30	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	24
P3-4	-70	6	-15	0,5 $^{\circ}\text{C}$ /phút	20	30	0,25 $^{\circ}\text{C}$ /phút	18

2.3.3. Ph ng pháp đánh giá ch t l ng và tính ch t c a s n ph m

2.3.3.1. Ph ng pháp đánh giá ch t l ng thu c tiêm đông khô pantoprazol

Các lô thu c ch a d c ch t pantoprazol sau khi đ c s n xu t b ng ph ng pháp đông khô s đ c ki m tra ch t l ng. M u thu c đ c đánh giá theo tiêu chu n chung v thu c tiêm b t và thu c tiêm đông khô đ c quy đ nh trong D c đi n M (USP 35) [81] và trong D c đi n Vi t Nam (ĐĐVN IV) [3], bao g m các ch tiêu v :

- Hình th c b t đông khô;
- Đ nh tính;
- Hàm l ng n c;
- Đ đ ng đ u v kh i l ng;

- e) pH;
- f) Đ trong dung dịch pha l i;
- g) Màu sắc dung dịch pha l i;
- h) Đ vô khuẩn;
- i) N i đ c t ;
- j) Th i gian hoà tan b t đông khô;
- k) Ti u phân trong b t đông khô;
- l) Hàm l ượng natri pantoprazol;
- m) T l t p ch t liên quan.

2.3.3.2. Ph ơng pháp đánh giá đ ều n định c a thu c tiêm đông khô pantoprazol

- đi u ki n kh c nghi t (nhi t đ 100°C , v i th i gian 2 gi , 4 gi), đánh giá v : hàm l ượng pantoprazol và t l t p ch t.

- đi u ki n lão hóa c p t c (nhi t đ $40^{\circ}\text{C} \pm 2$, đ ều m $75\% \pm 5$), đánh giá v : th i gian hòa tan c a b t đông khô; pH c a dung dịch pha l i; hàm l ượng pantoprazol và t l t p ch t.

- đi u ki n th c t i b môn Bào ch - Tr ưởng Đ i h c D ược Hà N i (nhi t đ $25 - 35^{\circ}\text{C}$, đ ều m $55 - 85\%$), đánh giá v : th i gian hòa tan, hàm l ượng n c c a b t đông khô; pH dung dịch pha l i; hàm l ượng pantoprazol và t l t p ch t.

- đi u ki n b o qu n (đ i 30°C , tránh ánh sáng), đánh giá v : hình th c, đ ều tính, th i gian hòa tan, hàm l ượng n c c a b t đông khô; đ ều trong, màu s c, pH dung dịch pha l i; hàm l ượng pantoprazol và t l t p ch t.

2.3.3.3. Ph ơng pháp đánh giá đ ều n định lý, hóa c a dung dịch pha l i

Sau nh ững kho ng th i gian nh t đ ều, ti n hành đánh giá đ ều n định lý, hóa c a dung dịch pha l i b ằng cách hòa tan thu c tiêm đông khô pantoprazol v i 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Sau 12 gi , đánh giá dung dịch pha l i v : Đ ều trong và màu s c; pH; hàm l ượng pantoprazol; t l t p ch t liên quan.

2.3.3.4. Phương pháp đánh giá tính chất hình - bột đông khô

a) Phương pháp chụp SEM

Sử dụng kính hiển vi điện tử để xác định cấu trúc, đặc tính của bột đông khô với độ phóng đại từ 50 đến 10000 lần.

b) Phương pháp DSC

Nghiên cứu tính chất nhiệt học và tương tác hóa lý của pantoprazol với tá dược, để đo lường các tác động làm tăng tính ổn định của dược chất trong công thức thu được tiêm đông khô pantoprazol bằng phương pháp DSC. Với các điều kiện:

+ Tốc độ gia nhiệt: $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

+ Khoảng quét: $25 - 300^{\circ}\text{C}$ (khoảng của máy -150°C đến 520°C - vùng nhiệt độ thực tế làm lạnh bằng nitơ lỏng).

. + Mẫu chu n: nhôm hydroxyd, chén có dung tích $30\mu\text{l}$.

+ Khối lượng mẫu: từ 1mg đến 50mg

+ Môi trường: không khí.

c) Phương pháp nhiễu xạ tia X

Sử dụng để xác định cấu trúc tinh thể của bột đông khô, với các điều kiện:

+ Độ phân giải: $0,0001^{\circ}\text{C}$

+ Tốc độ quét: $0,0001^{\circ}\text{C}/\text{giây}$ - $1,27^{\circ}\text{C}/\text{giây}$

+ Bước quét nhiễu xạ: $0,0001^{\circ}\text{C}$

+ Độ góc quét 2θ : từ -110°C đến 168°C

2.3.4. Thăm dò quy trình sản xuất thu được tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 lít /m

2.3.4.1. Điều kiện nghiên cứu

Quy trình sản xuất thu được tiêm đông khô pantoprazol đã được chọn lựa.

2.3.4.2. Phương pháp thực hiện

Thăm dò bằng phương pháp truyền thống (phương pháp thực nghiệm), kết quả phân tích bằng phương pháp thực nghiệm.

a) Chuẩn bị thực nghiệm

- Tài liệu thực nghiệm đã được phê chuẩn.
- Thời gian sản xuất và kiểm nghiệm: đã được thực nghiệm.
- Kế hoạch sản xuất: 3 lô liên tiếp

b) Thực nghiệm thông số

- Chọn thông số truyền ý.
- Thực nghiệm: theo phiếu thực nghiệm (đính kèm với đề cương thực nghiệm).

c) Kiểm soát thực nghiệm

Chọn thông số kiểm soát.

2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu

- Đánh giá phương pháp phân tích và các kết quả phân tích: sử dụng phương pháp thống kê với công cụ hỗ trợ là phần mềm Microsoft Office Excel.

- Sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính, thu thập bình phương tối thiểu để đánh giá chuẩn và thời gian để thực hiện thống kê để xử lý kết quả phân tích gồm:

Giá trị trung bình: $\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n X_i$ Sai số chuẩn: $S_{(x)} = \frac{S}{\sqrt{n}}$

Độ lệch chuẩn (Standard deviation) $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Độ lệch chuẩn tương đối (Relative standard deviation) $RSD (\%) = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. PHƯƠNG PHÁP ĐƠN LẬP VÀ XÁC ĐỊNH GIỚI HẠN TẠO CHẤT TRONG THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

3.1.1. Phương pháp đơn lập pantoprazol

3.1.1.1. Tính đặc hiệu cho định tính và định lượng

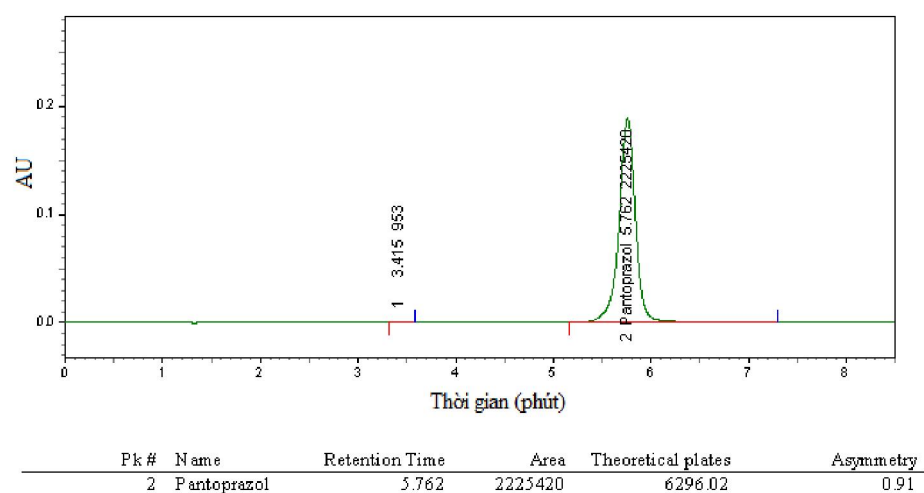
Phương pháp HPLC với detector DAD và các điều kiện như trong mục 2.3.1.1 đã được tiến hành để kiểm tra pantoprazol trong mẫu chuẩn và mẫu thử. Kết quả thể hiện trong hình 3.1.1 và hình 3.1.2 cho thấy: pic của pantoprazol trong mẫu chuẩn và thử có độ tinh khiết cao (đạt 99,99%). Phương pháp DAD của pic pantoprazol trong mẫu chuẩn và mẫu thử trùng khớp lên nhau (giống nhau tới 99,98%) với thời gian lưu là 5,568 phút (đối với mẫu chuẩn) và 5,474 phút (đối với mẫu thử).

Tiến hành chạy sắc ký với các điều kiện như trong mục 2.3.1.1 để kiểm tra mẫu pantoprazol chuẩn (với nồng độ 80 µg/ml). Kết quả các lần thử được thể hiện trong bảng 3.11 và sắc ký đồ được thể hiện trong các hình 3.8; 3.9 và 3.10.

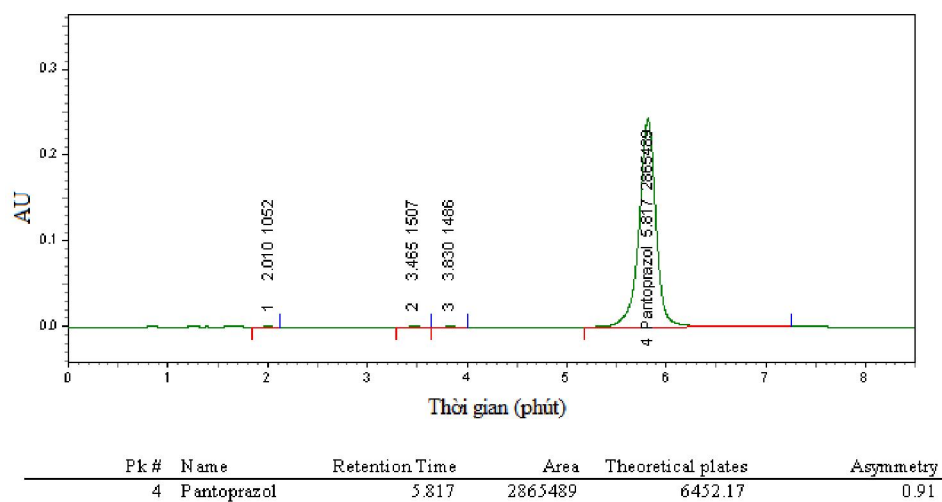
Bảng 3.11: Giá trị các thông số sắc ký

của pantoprazol trong dung dịch chuẩn:

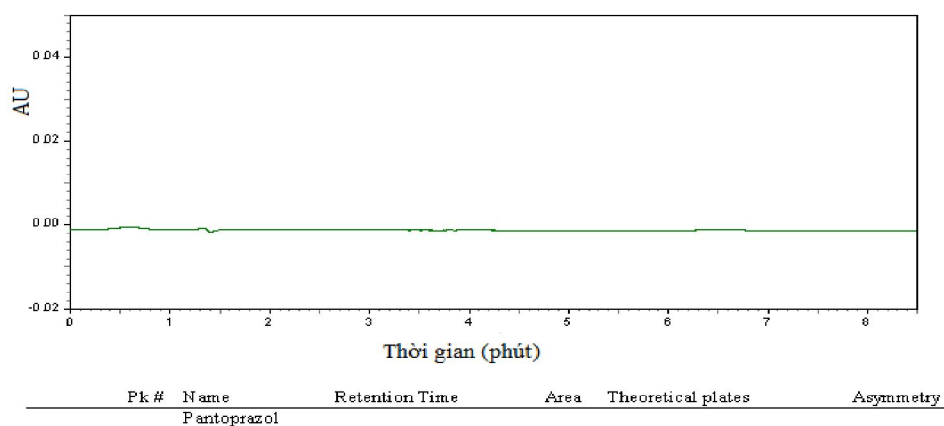
STT	S pic thử (µAU*s)	Thời gian lưu (phút)	Hệ số bội thu phóng	Số đo lý thuyết
1	2814578	5,69	0,91	6376
2	2848543	5,65	0,90	6471
3	2848915	5,65	0,91	6331
4	2884346	5,69	0,92	6436
5	2865489	5,67	0,92	6452
6	2823825	5,65	0,91	6345
Trung bình	2847616	5,67	0,91	6401
SD	25801	0,02	0,01	58,96
RSD	0,91	0,35	0,77	0,92



Hình 3.8: S c ký đ c a pantoprazol chu n



Hình 3.9: S c ký đ c a m u thu c tiêm đồng khô pantoprazol



Hình 3.10: S c ký đ c a dung môi

Nhận xét:

Sắc ký đồ của pantoprazol mẫu chuẩn và mẫu thử trong hình 3.8 và hình 3.9 cho thấy: pic của cả hai mẫu thử và mẫu chuẩn rõ ràng, gọn, tắng đi đi xng, thời gian lưu giữ của mẫu thử và mẫu chuẩn là tắng đng. Trên sắc ký đồ của mẫu thử trong hình 3.12 không có pic trùng vị trí của pantoprazol trong mẫu thử và mẫu chuẩn.

Kết quả định lượng các mẫu pantoprazol chuẩn thể hiện trong bảng 3.11 cho thấy: các mẫu có thời gian lưu khoảng 5,67 phút và tắng đi đi n đnh, s đđ lý thuyết tỉ lệ nhn 6000 là phù hợp, hệ số biến thiên trung bình là 0,91, các thông số đều có $RSD < 2$, chứng tỏ phương pháp định lượng có tính đặc hiệu và độ chính xác cao.

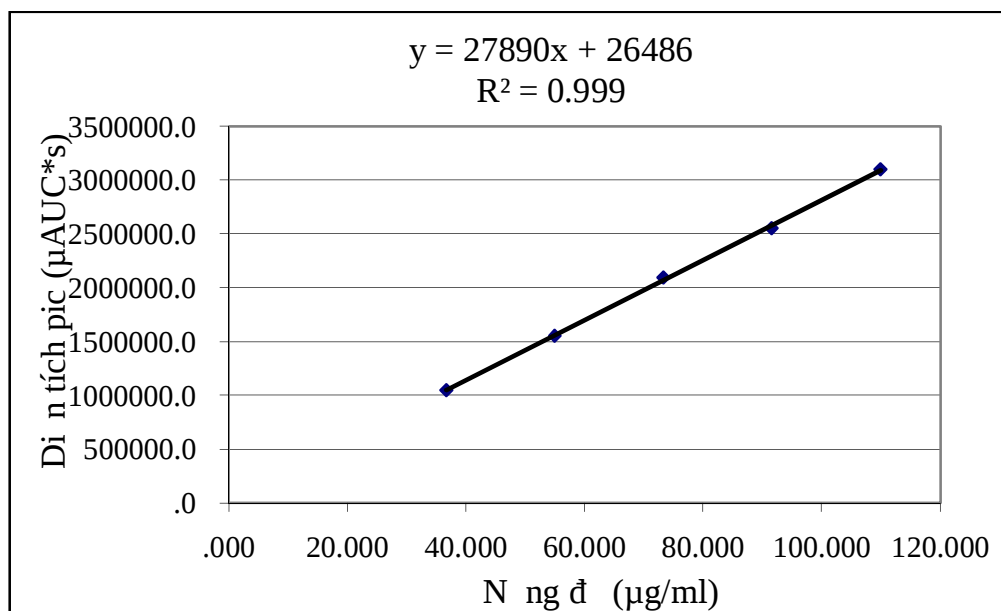
3.1.1.2. Thẩm định phương pháp định lượng

a) Độ tuyến tính

Tiến hành pha pantoprazol chuẩn trong dung môi với các nồng độ khác nhau từ 36,34 $\mu\text{g/ml}$ đến 109,92 $\mu\text{g/ml}$ và định lượng bằng phương pháp HPLC nhđi u ki n đđ ch n trong m c 2.3.1.1. Kết quả ghi trong bảng 3.12 và đồ thị biểu diễn trong hình 3.11.

Bảng 3.12: Mối quan hệ diện tích pic và nồng độ của pantoprazol

STT	Mẫu	Diện tích pic ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	Nồng độ thực ($\mu\text{g/ml}$)
1	X1	1.046.768	36,64
2	X2	1.554.394	54,96
3	X3	2.094.454	73,28
4	X4	2.554.207	91,6
5	X5	3.101.614	109,92



Hình 3.11: Đ th bi u di n m i t ng quan
gi a n ng đ pantoprazol và di n tích pic

Nh n xét:

K t qu b ng 3.12 và đ th hình 3.11 cho th y có s ph thu c tuy n tính ch t ch gi a di n tích pic và n ng đ pantoprazol trong kho ng đã kh o sát t 36,34 μg/ml đ n 109,92 μg/ml, v i ph ng trình h i quy là $y=27890x+26486$, h s t ng quan $R \approx 1$.

b) Đ đ ng

Đ đ ng c a m t quy trình phân tích là m c đ g n các giá tr tìm th y v i giá tr th t khi áp d ng quy trình đ xu t trên cùng m t m u th đã đ c làm đ ng nh t trong cùng đi u ki n xác đ nh. Đ đ ng th ng đ c bi u th b ng t l ph c h i % c a các giá tr tìm th y so v i giá tr th c c a ch t chu n đ i chi u thêm vào m u th b ng ph ng pháp đ xu t.

Sau khi xác đ nh hàm l ng PPZ có trong m u thu c đông khô, ti n hành xác đ nh đ đ ng b ng ph ng pháp thêm chu n. Ti n hành xác đ nh đ đ ng c a ph ng pháp theo m c 2.3.1.1. K t qu đ c trình bày trong b ng 3.13.

Bảng 3.13: Kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp

	Mẫu	Spectra ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	Nồng độ thêm vào ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Spectra thêm vào ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	Nồng độ tìm lại ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	% tìm lại
Đúng 1	DD1	1.166.602	20,64	598.575	20,57	99,67
	DD2	1.153.653	20,40	585.626	20,11	98,57
	DD3	1.122.420	19,36	554.393	18,99	98,08
Đúng 2	DD1	2.332.412	61,92	1.764.385	62,33	100,65
	DD2	2.311.540	61,20	1.743.513	61,58	100,62
	DD3	2.223.378	58,08	1.655.351	58,42	100,59
Đúng 3	DD1	3.499.659	103,20	2.931.632	104,13	100,90
	DD2	3.441.267	102,00	2.873.240	102,04	100,04
	DD3	3.317.916	96,80	2.749.889	97,62	100,85

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.13 thu được cho thấy: tỷ lệ phần trăm tìm lại trong khoảng 98,08% đến 100,9% (nằm trong khoảng giới hạn cho phép từ 95% đến 105% - theo quy định GLP). Như vậy, phương pháp đã nêu có độ đúng cao.

c) Độ lặp lại

Xác định độ lặp lại của phương pháp theo các bước đã nêu mục 2.3.1.1 và lặp lại 6 lần để đảm bảo độ chính xác. Kết quả được tính trong bảng 3.14.

Bảng 3.14: Kết quả khảo sát độ lặp lại của phương pháp

STT	Khối lượng cân (mg)	Diện tích pic ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	Hàm lượng (%)	Hàm lượng trung bình (%)	RSD%
1	292,2	2.769.340	98,23	98,19	0,29
2	293,6	2.778.917	98,11		
3	292,1	2.781.952	98,72		
4	286,6	2.713.983	98,13		
5	296,6	2.806.631	98,09		
6	290,6	2.744.331	97,88		

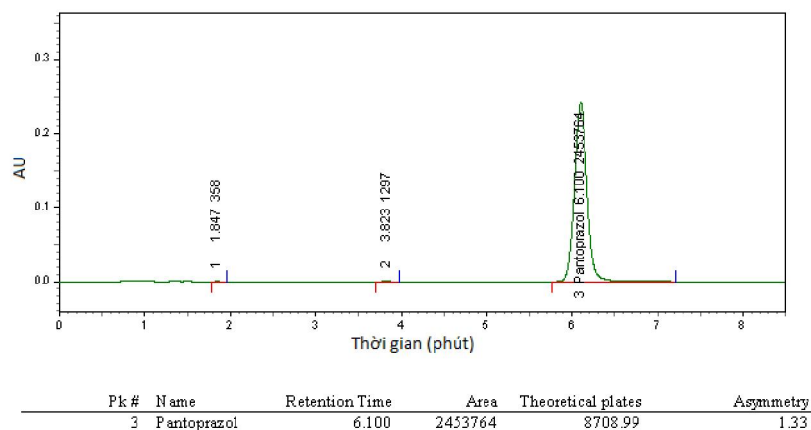
Nhận xét:

Kết quả trên bảng 3.14 cho thấy phương pháp có độ lặp lại tốt, độ lệch chuẩn $\text{RSD}\% = 0,29 < 2\%$.

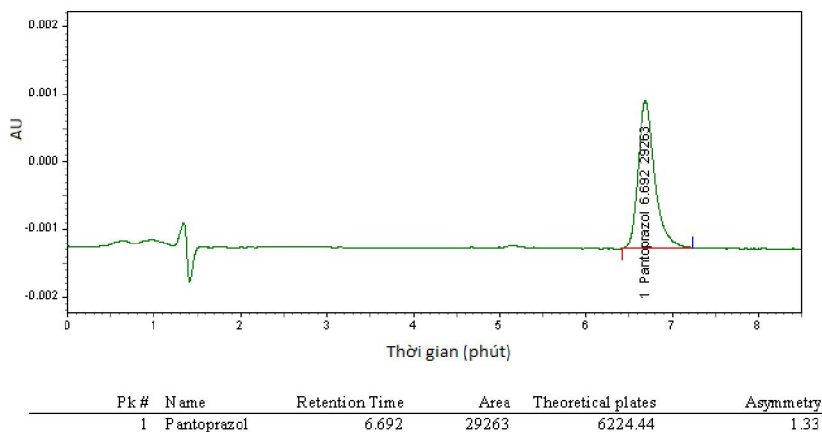
3.1.2. Xác định giá trị hàm phân bố bằng phương pháp HPLC

3.1.2.1. Xác định hàm phân bố có trong nguyên liệu pantoprazol

Tiến hành xác định hàm phân bố có trong pantoprazol nguyên liệu dùng để sản xuất thuốc tiêm đông khô pantoprazol, với các điều kiện như trong phần 3.1.1. Kết quả được thể hiện trong hình 3.12 và hình 3.13.



Hình 3.12: Sắc ký đồ dung dịch thuốc của pantoprazol nguyên liệu



Hình 3.13: Sắc ký đồ dung dịch đã lọc của pantoprazol nguyên liệu (pha loãng 100 lần)

Nhận xét:

Kết quả thể hiện trên sắc ký đồ của hình 3.12 và 3.13 cho thấy: hàm lượng di n tích các pic phân trên sắc ký đồ dung dịch thuốc của pantoprazol nguyên liệu (hình 3.12) và hàm lượng di n tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đã lọc (dung dịch pha loãng 100 lần – hình 3.13) là 0,06. Kết quả này tương đương

tiêu chuẩn của nhà sản xuất đã công bố đối với nguyên liệu pantoprazol (lô 227, sản xuất 3/2011, hạn dùng 3/2015, do Công ty MOEHS – Tây Ban Nha sản xuất, đạt tiêu chuẩn EP7, trong đó, tổng lượng tạp chất đã có trong nguyên liệu pantoprazol không quá 0,06%). Như vậy, phương pháp HPLC đã nêu để kiểm tra đã xác định giới hạn tạp chất có trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol.

3.1.2.2. Xác định lượng tạp chất có trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Tiến hành chạy sắc ký 6 lần dung dịch thử (các sản phẩm nghiên cứu) và dung dịch đối chiếu với các điều kiện như trong mục 2.3.1.1. Giới hạn tạp chất trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol được xác định theo phương pháp HPLC nêu trong mục 2.3.1.2. Kết quả thể hiện trong bảng 3.15.

Bảng 3.15: Kết quả khảo sát giới hạn tạp chất trong thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Lần	Tổng diện tích pic phụ trên SKĐ dung dịch thử ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	Diện tích pic chính trên SKĐ dung dịch đối chiếu ($\mu\text{AU}\cdot\text{s}$)	So sánh
1	7.713	28.567	0,27
2	8.269	28.513	0,29
3	6.652	25.584	0,26
4	6.892	27.567	0,25
5	7.344	28.247	0,26
6	7.635	27.268	0,28
Trung bình	7.418	27.624	0,27

Kết quả 6 lần chạy sắc ký được thể hiện trong bảng 3.15 cho thấy: tổng giới hạn diện tích pic phụ trên sắc ký được các dung dịch thử của các lần chạy sắc ký theo các điều kiện đã nêu và diện tích pic chính trên sắc ký được các dung dịch đối chiếu (dung dịch thử pha loãng 100 lần) tương đương nhau như hình 1, trung bình bằng 0,27. Điều đó chứng tỏ rằng tổng lượng tạp chất trong chủng phẩm dưới dạng hình 1% (trung bình bằng 0,27%). Ngoài ra, diện tích pic chính của các dung

dịch để chi u này cũng l n h n di n tích pic chính c a dung dịch có n ng đ pantoprazol t i thi u có th phát hi n đ c (0,02 µg/ml - ph l c 1.3).

Nh n xét chung:

K t qu th m đ nh đ đ c hi u, ch n l c, đ đúng, đ chính xác, kho ng tuy n tính c a ph ng pháp HPLC v i các đi u ki n ghi trong m c 2.3.1 đáp ng các yêu c u c a m t ph ng pháp phân tích. Ph ng pháp đ đ tin c y đ đ nh l ng hàm l ng pantoprazol và xác đ nh t l t p ch t có trong thu c tiêm đông khô pantoprazol.

3.2. NGHIÊN C U BÀO CH THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL QUY MÔ PHÒNG THÍ NGHIỆM (T I ĐA 200 L /M)

Đ xây d ng công th c thu c tiêm đông khô pantoprazol, đ tài đã tham kh o các tài li u và ti n hành kh o sát các y u t nh h ng đ n đ n đ nh c a pantoprazol và thu c tiêm đông khô pantoprazol. K t qu kh o sát nh sau:

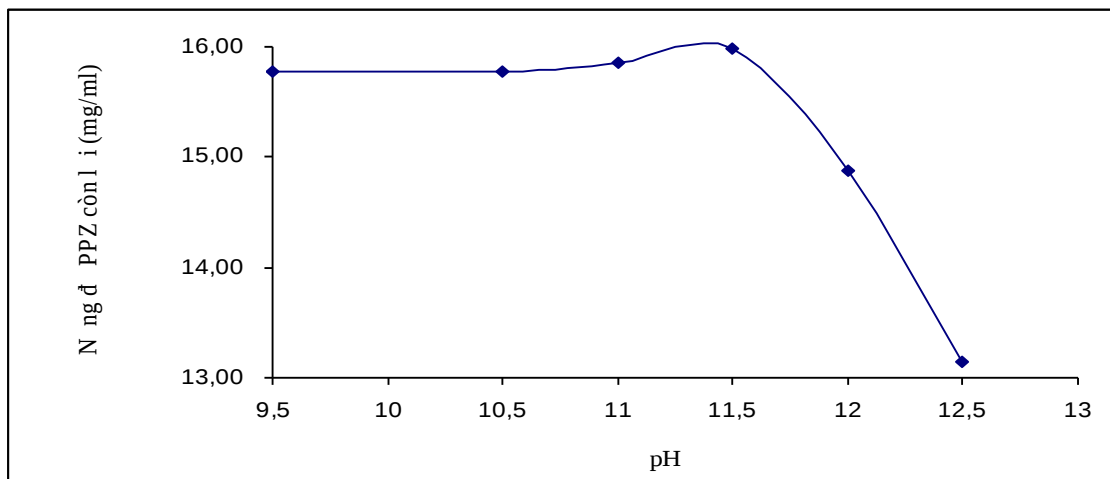
3.2.1. Kh o sát nh h ng c a y u t công th c đ n đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol

3.2.1.1. Kh o sát nh h ng c a pH

Ti n hành hòa tan pantoprazol trong dung dịch natri hydroxyd có pH t 9,5 đ n 12,0 v i n ng đ ban đ u 16 mg/ml, đ dung dịch trong phòng thí nghi m v i nhi t đ 25°C – 35°C, đ m 55% - 85%. Sau 24 gi , xác đ nh n ng đ pantoprazol còn l i, k t qu đ c trình bày b ng 3.16 và bi u di n b ng đ th trên hình 3.14.

B ng 3.16: N ng đ pantoprazol còn l i sau 24 gi trong các dung dịch có pH khác nhau (n=3)

pH	9,5	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5
N ng đ PPZ còn l i (mg/ml)	15,77 ±0,09	15,78 ±0,05	15,85 ±0,04	15,98 ±0,05	14,87 ±0,07	13,14 ±0,10
So v i ban đ u (%)	98,57 ±0,56	98,62 ±0,34	99,06 ±0,23	99,86 ±0,33	92,96 ±0,47	82,12 ±0,78



Hình 3.14: Đồ thị biểu diễn nồng độ pantoprazol còn lại sau 24 giờ trong các dung dịch có pH khác nhau

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.16 và hình 3.14 cho thấy: sau 24 giờ, so với nồng độ ban đầu (16mg/ml), nồng độ pantoprazol trong các dung dịch có pH 9,5 đến pH 12,0 còn lại đạt 92,96% đến 98,57%, đều cao hơn trong dung dịch có pH >12,0. Trong đó, pH 11,5, nồng độ pantoprazol còn lại là cao nhất (99,86%), pH 12,5, nồng độ pantoprazol còn lại so với ban đầu là thấp nhất (82,12%). Như vậy, pantoprazol ổn định hơn trong dung dịch có pH <12,0 và ổn định nhất pH 11,5. Trên cơ sở này, để tài liệu chọn khảo sát pH từ 10,0 đến 12,0 cho nghiên cứu tiếp theo.

3.2.1.2. Khảo sát hình dạng các tá dược tạo khung

Tiến hành đông khô theo quy trình P3, mỗi mẻ 100 l, theo hai công thức sử dụng các tá dược tạo khung khác nhau (sử dụng sorbitol cho công thức CT1, manitol cho công thức CT2). Sản phẩm đông khô được đánh giá về hình thức và thời gian hòa tan của bột đông khô trong 2,5ml nước pha tiêm. Kết quả được trình bày trong bảng 3.17.

Bảng 3.17: Ảnh hưởng của tá dược tới khung
định hình thức của bột đông khô pantoprazol

Công thức	Tá dược tới khung	Khối lượng số mg/l	Hình thức bột đông khô	Thời gian hòa tan bột đông khô (giây)
CT1	Sorbitol	120 mg	Không có hình bánh thu, bột mịn	120±5
CT2	Manitol	120 mg	Hình bánh thu, bột xốp, mịn, đẹp	60±5

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.17 cho thấy: manitol là tá dược kết tinh tốt nên sản phẩm đông khô công thức CT2 cho bánh thu, bột mịn, thời gian hòa tan bột đông khô ít hơn (trung bình 60 giây). Trong khi, sản phẩm đông khô công thức CT1 (số lượng sorbitol) không có hình bánh thu, bột mịn, thời gian hòa tan bột đông khô dài hơn (trung bình 120 giây). Từ kết quả này, để tài liệu chọn manitol làm tá dược tới khung cho những lần thí nghiệm tiếp theo.

3.2.1.3. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược kích

Thực hiện khảo sát ảnh hưởng của các tá dược kích thích, hoạt chất, tá dược kích thích và hoạt chất đến định hình của pantoprazol trong sản phẩm đông khô (vẫn có mặt của manitol), bao gồm:

- Kích thích: natri hydroxyd, natri carbonat, natri bicarbonat.
- Kích hoạt: triethanolamin (TEA), diethanolamin (DEA), meglumin, arginin.
- Hỗ trợ kích thích, hoạt chất: arginin và natri hydroxyd.

Khối lượng tá dược kích thích trong mỗi công thức để khảo sát dung dịch khi hòa tan pantoprazol có pH 10,0 – <12,0.

Thực hiện pha chế theo các công thức (có cùng lượng chất và tá dược tới khung) những có tá dược kích thích khác nhau như trong bảng 3.18 và đông khô theo chương trình P3. Mỗi mẻ đông khô 100 l. Sản phẩm thu được sau khi

đồng khô để pha lại với 2,5 ml nước cất. Thành phần và khối lượng mỗi tá
đơn kim để ghi trong bảng 3.18.

Bảng 3.18: Tá đơn kim trong thành phần
sản phẩm đồng khô pantoprazol

Công thức	CT2-1 (n=12)	CT2-2 (n=4)	CT2-3 (n=3)	CT2-4 (n=4)	CT2-5 (n=3)	CT2-6 (n=3)	CT2-7 (n=3)	CT2-8 (n=3)
Tá đơn kim	NaOH	Na ₂ CO ₃	NaHCO ₃	Arginin, NaOH	Arginin	Meglumin	TEA	DEA
Khối lượng	2 mg	10 mg	13 mg	0,8 mg và 1,2 mg	1,6 mg	10 mg	10 mg	10 mg

Kết quả quan sát thấy: dung dịch hòa tan tất cả đồng khô bào chế theo
công thức CT2-2, CT2-3, CT2-5, CT2-6, CT2-7, CT2-8 (sử dụng các tá đơn
natri carbonat, natri bicarbonat, arginin, meglumin, TEA, DEA) đều chuyển
màu vàng nhanh ngay sau khi pha, dung dịch hòa tan cả sản phẩm pha theo
công thức CT2-4 (sử dụng tá đơn kim là hỗn hợp natri hydroxyd, arginin) và
CT2-1 (sử dụng tá đơn kim là natri hydroxyd) không chuyển màu (hình 1 ghi).

Tiếp tục đánh giá để nhận định cả sản phẩm đồng khô theo công thức CT2-
1 và CT2-4 trong điều kiện thực nghiệm đã nêu trong mục 2.3.3.2, về hình
thức của bột đồng khô, màu sắc, để được cả dung dịch sau khi pha lại với 2,5 ml
nước pha tiêm, xác định hàm lượng dược chất, thời gian phân tích bằng pháp
HPLC. Kết quả thu được trình bày trong bảng 3.19 và bảng 3.20.

Bảng 3.19: Hình thức bột đồng khô và dung dịch pha lại
cả sản phẩm đồng khô pantoprazol với hai tá đơn kim

Thời gian	Hình thức bột đồng khô		Dung dịch pha lại	
	CT2-1 (NaOH) (n=12)	CT2-4 (arginin, NaOH) (n=4)	CT2-1 (NaOH) (n=12)	CT2-4 (arginin, NaOH) (n=4)
Ban đầu	Hình bánh thu c, trắng, mịn	Hình bánh thu c, trắng, mịn	Trong, không màu	Trong, không màu
Sau 2 giờ	Hình bánh thu c, trắng, mịn	Bánh thu c hơi co, màu hơi vàng	Trong, không màu	Trong, hơi vàng
Sau 4 giờ	Hình bánh thu c, hơi vàng, mịn	Bánh thu c co lại nhiều, màu vàng đậm	Hơi đục, vàng	Đục, nâu

Bảng 3.20: Kết quả định lượng bằng HPLC
sản phẩm đông khô pantoprazol với hai tá dược kích thích

Thời gian	Hàm lượng pantoprazol (%)		Tỷ lệ thất thoát ($\times 10^{-2}$) (%)	
	CT2-1 (NaOH) (n=12)	CT2-4 (arginin, NaOH) (n=4)	CT2-1 (NaOH) (n=12)	CT2-4 (arginin, NaOH) (n=4)
Ban đầu	102,88 $\pm 0,24$	101,05 $\pm 0,33$	9,91 $\pm 0,13$	12,96 $\pm 0,48$
Sau 2 giờ	100,32 $\pm 0,44$	95,07 $\pm 0,60$	108,80 $\pm 1,09$	260,87 $\pm 3,33$
So sánh	$\downarrow (2,56 \pm 0,20)$	$\downarrow (5,98 \pm 0,55)$	$\uparrow 11$ (lần)	$\uparrow 20$ (lần)
Sau 4 giờ	96,62 $\pm 0,43$	87,08 $\pm 0,17$	411,09 $\pm 4,11$	820,09 $\pm 7,77$
So sánh	$\downarrow (6,26 \pm 0,45)$	$\downarrow (13,97 \pm 0,12)$	$\uparrow 41$ (lần)	$\uparrow 63$ (lần)

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.19 và 3.19 cho thấy: điều kiện khếch tán, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1 (sản phẩm tá dược kích thích là natri hydroxyd), sau 2 giờ, hàm lượng dược chất giảm 2,56% (từ 102,88% xuống 100,32%), tỷ lệ thất thoát tăng 11 lần (từ 0,0991% lên 1,088%), sau 4 giờ, tổng lượng là 6,26% (từ 102,88% xuống 96,62%) và 41 lần (từ 0,0991% lên 4,411%). Sản phẩm đông khô theo công thức CT2-4 (sản phẩm tá dược kích thích là hỗn hợp natri hydroxyd và arginin), sau 2 giờ, hàm lượng dược chất giảm 5,98% (từ 101,05% xuống 95,07%), tỷ lệ thất thoát tăng 20 lần (từ 0,1296% lên 2,601%), sau 4 giờ, tổng lượng là 13,97% (từ 101,05% xuống 87,08%) và 63 lần (từ 0,1296% lên 8,21%). Như vậy, điều kiện khếch tán, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1 (sản phẩm tá dược kích thích là natri hydroxyd) nên định hình so với sản phẩm đông khô theo công thức CT2-4 (sản phẩm tá dược kích thích là hỗn hợp natri hydroxyd và arginin). Kết quả này, đã tài liệu là chọn natri hydroxyd làm tá dược kích thích cho nhúng l nh o sát tỉ lệ theo.

3.2.1.4. Kh o sát nh h ng c a các bi n pháp ch ng oxy hóa

a) Kh o sát nh h ng c a EDTA

Ti n hành pha ch theo công th c CT2-1-1 (công th c CT2-1 v i 1 mg dinatri EDTA/l) và không có EDTA (công th c CT2-1), đông khô theo ch ng trình P3. M i m 100 l . K t qu đánh giá đi u ki n th c v hàm l ng pantoprazol còn l i sau 6, 12 gi trong dung d ch pha l i (v i 2,5 ml n c c t) đ c th hi n trong b ng 3.21

B ng 3.21: nh h ng c a EDTA

đ n hàm l ng c a pantoprazol trong dung d ch pha l i (n=5)

Hàm l ng PPZ còn l i (%) M u	Ban đ u	Sau 6 gi	Sau 12 gi
CT2-1-1 (có EDTA)	101,05±0,33	100,52±0,33	99,44±0,27
CT2-1 (không có EDTA)	100,32±0,44	98,32±0,27	96,15±0,51

Nh n xét:

K t qu trong b ng 3.21 cho th y: đi u ki n th c, sau th i gian theo dõi (6 gi , 12 gi), hàm l ng pantoprazol còn l i trong dung d ch pha l i t s n ph m đông khô theo CT2-1-1 (có EDTA) đ u cao h n so v i dung d ch pha l i t s n ph m đông khô theo CT2-1 (không có EDTA). Ti p t c đánh giá hàm l ng đ c ch t, t l t p ch t c a b t đông khô sau th i gian 30, 45, 60, 75 và 90 ngày đ c b o qu n trong phòng thí nghi m. K t qu đ c trình bày b ng 3.22 và hình 3.15.

B ng 3.22: nh h ng c a EDTA

đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol (n=5)

M u		Sau đông khô	Sau 30 ngày	Sau 45 ngày	Sau 60 ngày	Sau 75 ngày	Sau 90 ngày
Hàm l ng PPZ (%)	CT2-1-1 (có EDTA)	101,05 ±0,33	99,44 ±0,27	99,42 ±0,18	99,15 ±0,23	98,77 ±0,18	98,56 ±0,36
	CT2-1 (không có EDTA)	99,45 ±0,50	92,63 ±0,47	89,74 ±0,78	87,08 ±0,17	86,01 ±0,56	84,50 ±0,78
T l t p ch t x10 ⁻² (%)	CT2-1-1 (có EDTA)	10,91 ±0,26	12,96 ±0,48	15,42 ±0,20	16,20 ±0,60	18,91 ±0,21	23,38 ±0,28
	CT2-1 (không có EDTA)	12,23 ±0,14	84,50 ±0,78	120,72 ±0,48	186,72 ±0,62	250,12 ±0,76	289,91 ±0,86



(b)

Nhận xét:

Kết quả thí nghiệm trong bảng 3.22 và đồ thị biểu diễn trên hình 3.15 cho thấy: sau 90 ngày, hiệu suất phân hủy của bột đông khô pha chế theo công thức CT2-1 (không có EDTA) có hàm lượng chất giảm 14,94% (từ 99,45% xuống 84,50%) và tổng protein tăng 23,7 lần (từ 0,1223% lên 2,8991%). Trong khi, bột đông khô pha chế theo CT2-1-1 (có EDTA) có hàm lượng chất giảm 2,49% (từ 101,05% xuống 98,56%), tổng protein tăng 2,1 lần (từ 0,1091% lên 0,2338%). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả theo dõi định tính a dung dịch pha loãng bột đông khô pha chế theo hai công thức đồ thị thí nghiệm trong bảng 3.26. Như vậy, bột đông khô pha chế theo công thức CT2-1-1 (có EDTA) định hình bột đông khô pha chế theo công thức CT2-1 (không có EDTA). Trong kết quả này, số lượng công thức CT2-1-1 và tá dược kim là natri hydroxyd, tá dược tạo khung là manitol, tá dược chống oxy hóa là EDTA cho nên nên thí nghiệm tiếp theo.

b) Kh o sát nh h ng c a nitrogen

Ti n hành pha ch theo công th c CT2-1-1 và đông khô theo ch ng trình P3 nh ng m t n a (lô 01CT2-1-1) có s d ng nitrogen và m t n a (lô 02CT2-1-1) không s d ng nitrogen trong quá trình pha ch . V i lô 01CT2-1-1, s c

nitrogen vào dung dịch trong khi hòa tan pantoprazol, dung dịch sau khi lọc và vào lọ sau khi đóng dung dịch. Tiến hành đánh giá sản phẩm đông khô về hàm lượng pantoprazol, tổng tạp chất bằng phương pháp HPLC ngay sau khi đông khô và sau 6 tháng để điều kiện thử nghiệm và điều kiện lão hóa có thể khác. Kết quả được trình bày trong bảng 3.23 (phía dưới) cho thấy:

Sản phẩm ngay sau khi đông khô (ban đầu) của cả hai lô pha chế theo công thức CT2-1-1 (sử dụng và không sử dụng nitrogen) đều cho kết quả HPLC (hàm lượng dược chất, tổng tạp chất) tương đương nhau. Tuy nhiên, sau 6 tháng bảo quản điều kiện thử nghiệm và điều kiện lão hóa có thể khác nhau rõ rệt, cụ thể:

Bảng 3.23: Ảnh hưởng nitrogen đến độ ổn định của sản phẩm đông khô pantoprazol (n=3)

Chỉ tiêu	Lô	Ban đầu	Sau 6 tháng ĐKT	So sánh	Sau 6 tháng LHCT	So Sánh
Hàm lượng pantoprazol (%)	01CT2-1-1 (sử dụng nitrogen)	100,44 ±0,27	99,15 ±0,23	↓(1,29±0,02)	97,88 ±0,59	↓(2,56±0,32)
	02CT2-1-1	101,45 ±0,50	97,65 ±0,48	↓(3,80±0,02)	95,35 ±0,59	↓(6,10±0,09)
Tổng tạp chất x 10 ⁻² (%)	01CT2-1-1 (sử dụng nitrogen)	8,47 ±0,05	19,48 ±0,19	↑2,3(l n)	57,60 ±0,67	↑6,8(l n)
	02CT2-1-1	9,41 ±0,06	78,23 ±0,87	↑8,3(l n)	135,25 ±0,35	↑14,4(l n)

Điều kiện thử nghiệm: hàm lượng pantoprazol của sản phẩm từ lô 01CT2-1-1 (sử dụng nitrogen) giảm 1,29% (từ 100,44% xuống còn 99,15%), tổng tạp chất tăng 2,3 lần (từ 0,0847% lên 0,1948%). Trong khi đó, sản phẩm từ lô 02CT2-1-1 (không sử dụng nitrogen) có hàm lượng pantoprazol giảm 3,80% (từ 101,45%

xuống 97,65%), tụt pch tăng 8,3 l n (t 0,0941% lên 0,7823%). Trong t , đi u ki n lão hóa c p t c: hàm l ng pantoprazol c a s n ph m t lô 01CT2-1-1 (s d ng nitrogen) giảm 2,56% (t 100,44% xuống còn 97,88%), tụt pch tăng 6,8 l n (t 0,0847% lên 0,5760%). Trong khi đó, s n ph m t lô 02CT2-1-1 (không s d ng nitrogen) có hàm l ng pantoprazol giảm 6,10% (t 101,45% xuống còn 95,35%), tụt pch tăng 14,4 l n (t 0,0941% lên 1,3525%).

Nh v y, sau 6 tháng b o qu n đi u ki n th ng và đi u ki n lão hóa c p t c, s n ph m t lô 01CT2-1-1 (s d ng nitrogen) n đ nh h n s n ph m t lô 02CT2-1-1 (không s d ng nitrogen). T k t qu này, s d ng công th c CT2-1-1, v i tá d c ki m là natri hydroxyd, tá d c t o khung là manitol, tá d c ch ng oxy hóa là EDTA và s c nitrogen trong quá trình pha ch cho nh ng l n kh o sát ti p theo.

3.2.1.5. Kh o sát nh h ng c a hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD)

a) Kh o sát nh h ng c a HP- β -CD đ n đ n đ nh c a pantoprazol

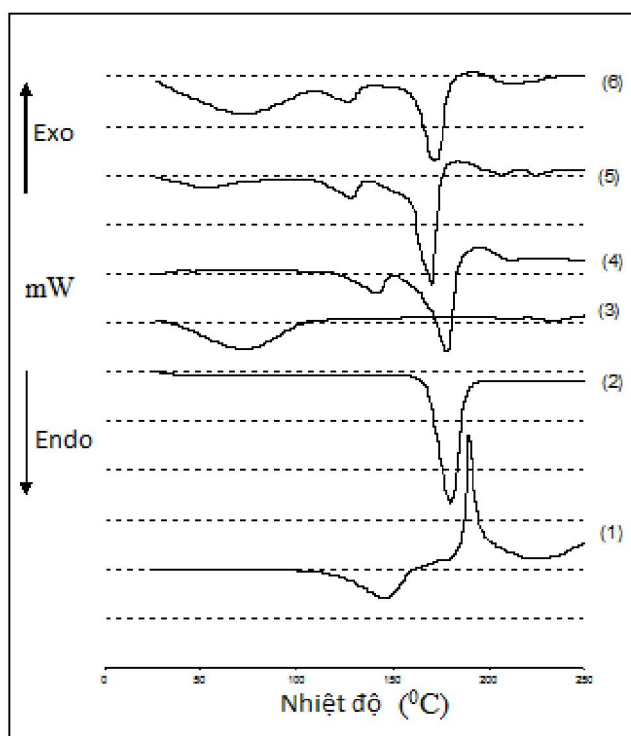
S d ng ph ng pháp DSC v i các đi u ki n đ c ghi m c 2.3.3.4. đ đánh giá nh h ng c a hydroxypropyl- β -cyclodextrin (v i s có m t c a manitol) đ n đ n đ nh c a pantoprazol trong các h n h p v t lý M1, M2, M3 g m: pantoprazol NL, manitol và HP- β -CD v i các t l HP- β -CD/PPZ khác nhau.

Thành ph n h n h p v t lý đ c ghi trong b ng 3.24.

B ng 3.24: Thành ph n h n h p v t lý

H n h p v t lý	M1	M2	M3
T l HP- β -CD:PPZ	0:1	1:1	3:1

K t qu DSC đ c trình bày trong hình 3.16.



Hình 3.16: Ghi nhận DSC của PPZ (1), manitol (2), HP- β -CD (3), hỗn hợp M1 (4), M2 (5) và M3 (6).

Nhận xét:

Kết quả hình 3.16 cho thấy: ghi nhận DSC của các hỗn hợp vật lý M2, M3 gồm pantoprazol, manitol, HP- β -CD có pic rỗng trong khoảng 50-100 $^{\circ}$ C (tương ứng với sự mất nước của HP- β -CD), một pic thu nhiệt với cường độ nhỏ trong khoảng 160-170 $^{\circ}$ C (tương ứng đi kèm với sự mất nước của manitol), một pic tỏa nhiệt không đáng kể trong khoảng 180 $^{\circ}$ C - 190 $^{\circ}$ C (tương ứng nhiệt độ phân hủy của PPZ) có cường độ tương ứng (21,4 mW và 8 mW) thấp hơn so với pic tỏa nhiệt của PPZ trong hỗn hợp M1 (53 mW) và PPZ tinh khiết (130 mW). Điều này có thể được giải thích như sau: trong hỗn hợp M2 và M3, HP- β -CD bao bọc xung quanh phân tử PPZ cho nên hạn chế sự tiếp xúc của PPZ với môi trường xung quanh, do đó có khả năng ngăn ngừa PPZ bị phân hủy nhiệt. Tuy nhiên, đây chỉ là hỗn hợp vật lý và tất cả HP- β -CD sử dụng có thể chưa đủ để bao bọc hết các phân tử PPZ nên vẫn còn các phân tử PPZ tinh khiết. Trong quá trình gia nhiệt, phần hỗn hợp

PPZ - HP- β -CD thì b n v ng v i nhi t nh ng PPZ t do thì d dàng b phân h y trong kho ng nhi t đ ã kh o sát. Đi u này đ c bi u hi n b ng c ng đ pic t a nhi t ch gi m đi ch không m t, c ng đ c a pic ph thu c vào t l HP- β -CD có trong h n h p.

Nh v y, trong h n h p v t lý v i HP- β -CD (v i s có m t c a manitol), pantoprazol b n v ng v i nhi t h n so v i pantoprazol đ n ch t, h n h p M3 có t l HP- β -CD cao h n so v i h n h p M2 nên b n v ng v i nhi t h n.

b) Kh o sát nh h ng c a HP- β -CD đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol

Ti n hành đông khô theo hai công th c, công th c CT2-1-1 trong thành ph n không có HP- β -CD và công th c CT2-1-1-1 trong thành ph n có HP- β -CD (v i t l kh i l ng HP- β -CD/PPZ (1:1). M i công th c đông khô 200 l theo ch ng trình P3.

* Đánh giá b ng c m quan và b ng ph ng pháp HPLC

S n ph m sau khi đông khô đ c theo dõi trong đi u ki n kh c nghi t nh ã nêu m c 2.3.3.2. M i 2 gi , đánh giá v hình th c c a b t đông khô; màu s c, đ đ c c a dung d ch pha l i v i 2,5 ml n c pha tiêm; hàm l ng đ c ch t và t l t p ch t xác đ nh b ng ph ng pháp HPLC. K t qu đ c trình bày trong b ng 3.25 và 3.25.

B ng 3.25: nh h ng c a HP- β -CD đ n hình th c b t và dung d ch pha l i c a s n ph m đông khô pantoprazol (n=3)

Th i gian	Hình th c b t đông khô		Dung d ch pha l i	
	CT2-1-1-1 (có HP- β -CD)	CT2-1-1 (không có HP- β -CD)	CT2-1-1-1 (có HP- β -CD)	CT2-1-1 (không có HP- β -CD)
Ban đ u	Bánh thu c, tr ng, m n	Bánh thu c, tr ng, m n	Trong, không màu	Trong, không màu
Sau 2 gi	Bánh thu c, tr ng, m n	Bánh thu c, tr ng, m n	Trong, không màu	Trong, không màu
Sau 4 gi	Bánh thu c, tr ng, m n	Bánh thu c, vàng, không m n	Trong, không màu	Trong, màu vàng nh t

Bảng 3.26: Ảnh hưởng của HP- β -CD đến độ nhũ hóa sản phẩm đông khô pantoprazol (n=3)

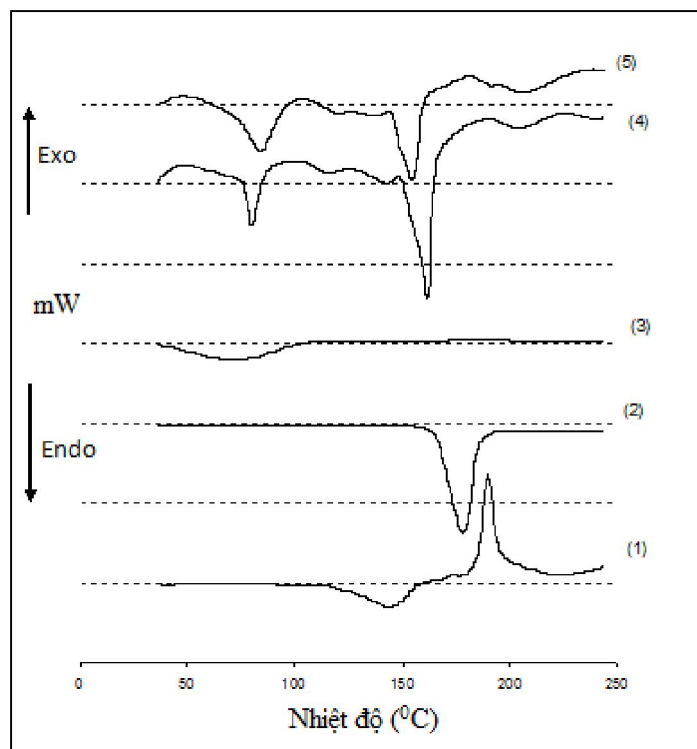
Thời gian	Hàm lượng pantoprazol (%)		Tỷ lệ tách (x10 ⁻²) (%)	
	CT2-1-1-1 (có HP- β -CD)	CT2-1-1 (không có HP- β -CD)	CT2-1-1-1 (có HP- β -CD)	CT2-1-1 (không có HP- β -CD)
Ban đầu	100,05 ±0,33	104,88 ±0,24	12,23 ±0,14	9,91 ±0,13
Sau 2 giờ	95,35 ±0,59	99,15 ±0,23	120,72 ±0,48	133,89 ±0,42
So sánh	↓(4,70±0,26)%	↓(5,73±0,01)%	↑10(lần)	↑14(lần)
Sau 4 giờ	93,33 ±0,58	95,15 ±0,57	253,01 ±4,63	453,14 ±9,46
So sánh	↓(6,72±0,25)%	↓(9,73±0,23)%	↑21(lần)	↑46(lần)

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.26 cho thấy: điều kiện khảo sát, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD) thể hiện sự ổn định so với sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1 (không có HP- β -CD). Cụ thể, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD), sau 2 giờ, hàm lượng chất giảm 4,7% (100,05% xuống 95,35%), tỷ lệ tách tăng 10 lần (t 0,1223% lên 1,1207%), sau 4 giờ, tỷ lệ giảm là 6,72% (t 100,05% xuống 93,33%) và 21 lần (t 0,1223% lên 2,5301%). Trong khi đó, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1 (không có HP- β -CD), sau 2 giờ, hàm lượng chất giảm 5,73% (104,88% xuống 99,15%), tỷ lệ tách tăng 14 lần (t 0,0991% lên 1,3389%), sau 4 giờ, tỷ lệ giảm là 9,73% (t 104,88% xuống 95,15%) và 46 lần (t 0,0991% lên 4,531%). Trong khi đó,

* Đánh giá bằng phương pháp DSC

Các sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD) và CT2-1-1 (không có HP- β -CD) đã được đánh giá bằng phương pháp DSC với các điều kiện được ghi trong mục 2.3.3.4. Kết quả được trình bày trong hình 3.17.



Hình 3.17: Ghi nhận DSC của PPZ (1), manitol (2), HP- β -CD (3), bột đông khô theo công thức CT2-1-1 (4) và CT2-1-1-1 (5)

Nhận xét:

Kết quả hình 3.17 cho thấy: ghi nhận DSC của pantoprazol, sản phẩm đông khô theo các công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD), CT2-1-1 (không có HP- β -CD) đều cho pic thu nhiệt tương ứng khoảng 160-170°C (tương ứng với nhiệt độ nóng chảy manitol) và ngay sau khi nóng chảy là mất trạng thái kết tinh không đáng kể (tương ứng với khoảng nhiệt độ phân hủy của pantoprazol là 180°C - 190°C). Tuy nhiên, cần để ý các pic trên ghi nhận DSC của sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD) đều thể hiện các pic tương ứng trên ghi nhận DSC của sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1 (không có HP- β -CD) và của pantoprazol nguyên liệu.

Như vậy, kết quả đánh giá bằng các phương pháp quan, HPLC và DSC đều cho thấy: bột đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (có HP- β -CD) bền vững về nhiệt hơn bột đông khô theo công thức CT2-1-1 (không có HP- β -CD),

điều này chứng tỏ rằng HP- β -CD đã làm tăng đáng kể hiệu suất của sản phẩm đông khô pantoprazol.

Tổng quát này, sử dụng công thức CT2-1-1-1 với tá dược kiềm là natri hydroxyd, tá dược tạo khung là manitol, tá dược chelat oxy hóa là EDTA, tá dược ổn định là HP- β -CD cho thấy kết quả thí nghiệm tốt.

c) Khảo sát hình thức của bột HP- β -CD/PPZ để ổn định của sản phẩm đông khô pantoprazol

Thí nghiệm đông khô theo công thức CT2-1-1-1, có cùng tá dược kiềm, tá dược tạo khung, tá dược chelat oxy hóa, nhưng sử dụng lượng HP- β -CD khác nhau (các công thức được đánh số từ CT2-1-1-1 đến CT2-1-1-12 tăng dần về tỷ lệ HP- β -CD/PPZ có trong mỗi công thức từ 1/1 đến 21/1). Tỷ lệ HP- β -CD/PPZ trong các công thức được ghi trong bảng 3.27.

Bảng 3.27: Tỷ lệ HP- β -CD/PPZ sử dụng trong các công thức sản phẩm đông khô pantoprazol (n=3)

Công thức	CT2-1-1-1	CT2-1-1-2	CT2-1-1-3	CT2-1-1-4	CT2-1-1-5	CT2-1-1-6	CT2-1-1-7
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Tỷ lệ HP- β -CD/PPZ trong công thức	1/1	2/1	3/1	4/1	5/1	6/1	7/1
Công thức	CT2-1-1-8	CT2-1-1-9	CT2-1-1-10	CT2-1-1-11	CT2-1-1-12	CT2-1-1-13	CT2-1-1-14
	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
Tỷ lệ HP- β -CD/PPZ trong công thức	8/1	9/1	12/1	13/1	15/1	18/1	21/1

* Đánh giá bằng cảm quan và bằng phương pháp HPLC

- Về cảm quan:

Khi đông lạnh, các mẫu pha chế theo các công thức CT2-1-1-11 đến CT2-1-1-14 không đông rắn. Các mẫu pha chế theo công thức CT2-1-1-8 đến CT2-1-1-10, sau khi đông khô, bột đông khô không thành hình bánh thu nhỏ hoặc bánh thu nhỏ có bề mặt không mịn, có tách lớp, không xẹp. Vì vậy, các sản phẩm sau đông khô theo các công thức này không thể tiến hành đánh giá các chỉ tiêu khác.

- Sản phẩm sau khi đông khô theo các công thức CT2-1-1-1 đến CT2-1-1-7 có bột đông khô với hình bánh thu được, màu nên tiếp tục được đánh giá để nhận định điều kiện khách nghiệm đã nêu trong mục 2.3.3.2. Kết quả xác định hàm lượng dược chất và tỷ lệ tạp chất bằng phương pháp HPLC được ghi trong bảng 3.28 và hình 3.18.

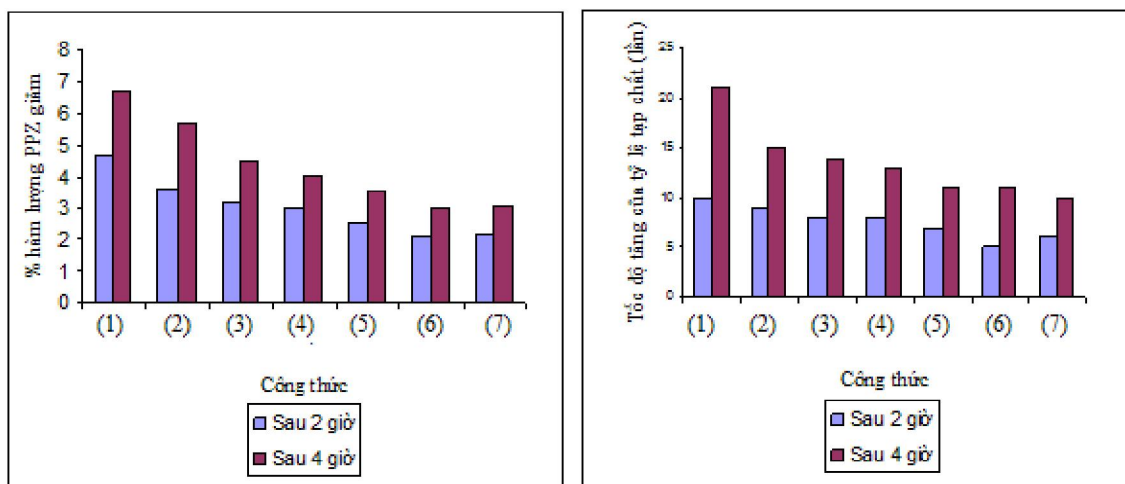
Bảng 3.28: Hình ảnh các mẫu HP- β -CD/PPZ trong thành phần công thức để nhận định các sản phẩm đông khô pantoprazol (n=3)

a) Hàm lượng pantoprazol (%)

Thời gian	CT2-1-1-1 (1)	CT2-1-1-2 (2)	CT2-1-1-3 (3)	CT2-1-1-4 (4)	CT2-1-1-5 (5)	CT2-1-1-6 (6)	CT2-1-1-7 (7)
Ban đầu	100,05 $\pm 0,33$	99,99 $\pm 0,44$	106,65 $\pm 0,30$	102,21 $\pm 0,42$	106,57 $\pm 0,59$	99,92 $\pm 0,69$	107,67 $\pm 0,48$
Sau 2 giờ	95,35 $\pm 0,59$	96,36 $\pm 0,18$	103,43 $\pm 0,33$	99,18 $\pm 0,46$	104,00 $\pm 0,62$	97,78 $\pm 0,72$	105,65 $\pm 0,52$
So sánh	$\downarrow(4,7 \pm 0,26)$	$\downarrow(3,63 \pm 0,26)$	$\downarrow(3,22 \pm 0,03)$	$\downarrow(3,03 \pm 0,05)$	$\downarrow(2,57 \pm 0,04)$	$\downarrow(2,14 \pm 0,03)$	$\downarrow(2,02 \pm 0,04)$
Sau 4 giờ	93,33 $\pm 0,58$	94,29 $\pm 0,22$	102,12 $\pm 0,38$	98,19 $\pm 0,50$	103,04 $\pm 0,66$	96,88 $\pm 0,76$	104,60 $\pm 0,58$
So sánh	$\downarrow(6,72 \pm 0,04)$	$\downarrow(5,70 \pm 0,22)$	$\downarrow(4,53 \pm 0,10)$	$\downarrow(4,02 \pm 0,10)$	$\downarrow(3,53 \pm 0,11)$	$\downarrow(3,04 \pm 0,12)$	$\downarrow(3,07 \pm 0,15)$

b) Tỷ lệ tạp chất ($\times 10^{-2}$) (%)

Thời gian	CT2-1-1-1 (1)	CT2-1-1-2 (2)	CT2-1-1-3 (3)	CT2-1-1-4 (4)	CT2-1-1-5 (5)	CT2-1-1-6 (6)	CT2-1-1-7 (7)
Ban đầu	12,23 $\pm 0,14$	14,55 $\pm 0,50$	13,39 $\pm 0,31$	13,35 $\pm 0,21$	9,98 $\pm 0,18$	8,90 $\pm 0,14$	10,04 $\pm 0,23$
Sau 2 giờ	120,72 $\pm 0,48$	125,29 $\pm 2,30$	113,07 $\pm 3,88$	109,77 $\pm 2,01$	66,05 $\pm 2,26$	47,68 $\pm 0,87$	57,10 $\pm 1,96$
So sánh	$\uparrow 10(1 \text{ n})$	$\uparrow 9(1 \text{ n})$	$\uparrow 8(1 \text{ n})$	$\uparrow 8(1 \text{ n})$	$\uparrow 7(1 \text{ n})$	$\uparrow 5(1 \text{ n})$	$\uparrow 6(1 \text{ n})$
Sau 4 giờ	253,01 $\pm 4,63$	222,48 $\pm 3,57$	189,60 $\pm 3,47$	170,19 $\pm 2,73$	111,99 $\pm 2,05$	99,00 $\pm 1,59$	100,90 $\pm 1,85$
So sánh	$\uparrow 21(1 \text{ n})$	$\uparrow 15(1 \text{ n})$	$\uparrow 14(1 \text{ n})$	$\uparrow 13(1 \text{ n})$	$\uparrow 11(1 \text{ n})$	$\uparrow 11(1 \text{ n})$	$\uparrow 10(1 \text{ n})$



(a) Độ giảm hàm lượng pantoprazol (b) Tốc độ tăng của tốc độ phân rã

Hình 3.18: Đồ thị biểu diễn độ giảm hàm lượng (a)

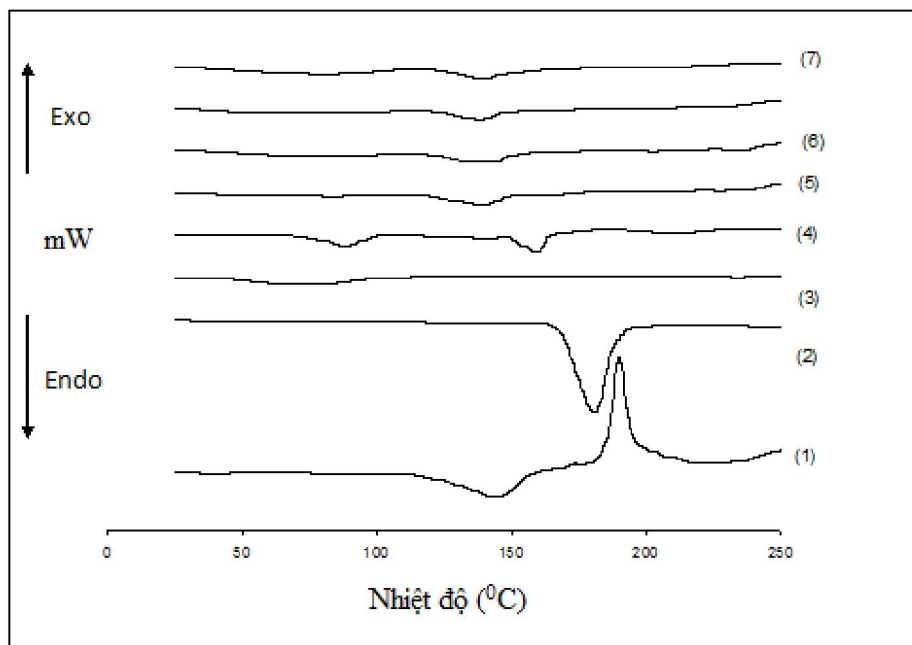
và tốc độ tăng của tốc độ phân rã (b) trong các sản phẩm đông khô PPZ

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.28 cho thấy: điều kiện khảo nghiệm, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-1 (với tỷ lệ HP- β -CD/PPZ là 1/1), sau 2 giờ, hàm lượng PPZ giảm giảm 4,70% (t 100,05% xuống 95,35%), tốc độ phân rã tăng 10 lần (t 0,1223% lên 1,2072%), sau 4 giờ, tốc độ phân rã là 6,72% (t 100,05% xuống 93,33%) và 21 lần (t 0,1223% lên 2,53%) như với tỷ lệ HP- β -CD/PPZ là 6/1, sản phẩm đông khô theo công thức CT2-1-1-6, sau 2 giờ, hàm lượng PPZ trong sản phẩm pha chế theo công thức CT2-1-1-6 chỉ giảm 2,14% (t 99,92% xuống 97,98%), tốc độ phân rã chỉ tăng 5 lần (t 0,089% lên 0,4768%), sau 4 giờ, tốc độ phân rã là 3,04% (t 99,92% xuống 96,88%) và 11 lần (t 0,089% lên 0,99%). Tuy nhiên, nếu tiếp tục tăng tỷ lệ HP- β -CD sử dụng trong thành phần công thức (với tỷ lệ HP- β -CD/PPZ là 7/1), để đánh giá các sản phẩm đông khô PPZ theo công thức CT2-1-1-7 cũng không tăng nữa, sau 2 giờ, hàm lượng PPZ giảm 2,02%, tốc độ phân rã tăng 6 lần, sau 4 giờ, tốc độ phân rã là 3,07% và 10 lần.

* Đánh giá bằng phương pháp DSC

Các sản phẩm đông khô đã được đánh giá bằng phương pháp HPLC để kiểm tra chất lượng cũng đã được đánh giá bằng phương pháp DSC với các điều kiện đã ghi trong mục 2.3.3.4. Kết quả được trình bày trong hình 3.19.



Hình 3.19: Ghi nhận DSC của pantoprazol NL(1), manitol(2), HP- β -CD(3), bột đông khô theo công thức CT2-1-1-1(4), CT2-1-1-3(5), CT2-1-1-5(6) và CT2-1-1-6(7).

Nhận xét:

Kết quả hình 3.19 cho thấy: so với ghi nhận DSC của pantoprazol nguyên liệu, ghi nhận DSC của sản phẩm đông khô theo các công thức CT2-1-1-1, CT2-1-1-3, CT2-1-1-5 và CT2-1-1-6 đều không có hoặc có pic phân hủy của PPZ như nguyên vật liệu ban đầu (không đáng kể). Chứng tỏ bột đông khô theo các công thức CT2-1-1-3 đến CT2-1-1-6 (sở dĩ gọi là HP- β -CD/PPZ trong mục công thức t 3/1 đến 6/1) bền vững về mặt nhiệt học so với pantoprazol dạng nguyên liệu.

Như vậy, kết quả đánh giá bằng các phương pháp cảm quan, HPLC và DSC đều cho thấy: với cùng thành phần trong công thức, để nhận được sản phẩm đông khô pantoprazol phải thu nạp vào tất cả HP- β -CD/PPZ sở dĩ gọi, tất cả

HP- β -CD/PPZ có trong thành phần công thức tăng trong giới hạn (t 1/1 đến 7/1), để nhận được sản phẩm đông khô PPZ tăng.

3.2.2. Khảo sát hình ảnh camera thông số thu thập trong quá trình đông khô

3.2.2.1. Khảo sát hình ảnh camera nhiệt độ sấy khô thực phẩm

Tiến hành đông khô 5 lô theo công thức CT2-1-1-6 và quy trình đông khô theo các chương trình P1 đến P5 (được ghi chép trong bảng 2.10).

Sản phẩm sau khi đông khô được đánh giá về: hình thức cá biệt đông khô; hàm lượng pantoprazol, tỷ lệ tạp chất; hàm lượng nước cá biệt đông khô; chênh lệch pH giữa dung dịch pha loãng và dung dịch trước khi đông khô. Kết quả được trình bày trong bảng 3.29.

Bảng 3.29: Hình ảnh camera nhiệt độ sấy khô thực phẩm để nhận được sản phẩm đông khô pantoprazol (n=5)

Lô	Nhiệt độ sấy khô thực phẩm ($^{\circ}\text{C}$)	Hình thức cá biệt đông khô	Hàm lượng PPZ (%)	Tỷ lệ tạp chất $\times 10^{-2}(\%)$	Hàm lượng nước $\times 10^{-2}(\%)$	Chênh lệch pH
NS01	22	Trắng, mịn, không nứt	98,56 $\pm 0,36$	26,76 $\pm 0,44$	108,19 $\pm 0,10$	0,5 $\pm 0,1$
NS02	25	Trắng, mịn, không nứt	99,15 $\pm 0,23$	14,04 $\pm 0,52$	67,72 $\pm 0,68$	0,3 $\pm 0,1$
NS03	30	Trắng, mịn, không nứt	101,05 $\pm 0,33$	5,56 $\pm 0,06$	49,96 $\pm 0,50$	0
NS04	32	Trắng, mịn, không nứt	100,32 $\pm 0,44$	9,91 $\pm 0,13$	45,16 $\pm 0,58$	0,2 $\pm 0,1$
NS05	35	Trắng, nứt ngang	99,45 $\pm 0,50$	12,96 $\pm 0,48$	45,52 $\pm 0,46$	0,3 $\pm 0,1$

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.29 cho thấy: sản phẩm cá biệt các lô sau khi đông khô (với nhiệt độ sấy khô thực phẩm khác nhau từ 22°C đến 35°C), đều có hàm lượng pantoprazol trong giới hạn cho phép (từ 98,56% đến 101,05%), Tuy nhiên, với nhiệt độ sấy khô thực phẩm thấp (22°C và 25°C), sản phẩm sau khi đông

khô m c dù có hình bánh thu c đ p, tr ng, m n, không n t nh ng có t l t p ch t cao h n, chênh l ch pH c a dung d ch sau khi pha l i so v i dung d ch tr c đông khô cũng cao h n, C th : lô NS01 và lô NS02, đông khô v i nhi t đ s y khô th c p là 22°C và 25°C , s n ph m đông khô có t l t p ch t t ng ng là 0,2676% và 0,1404%, chênh l ch pH là 0,5 và 0,3. Trong khi, s n ph m đông khô c a lô NS03 (v i nhi t đ s y khô th c p là 30°C) ch có t l t p ch t 0,0556% và không có s chênh l ch pH gi a dung d ch pha l i và dung d ch tr c khi đông khô. Nh ng đi u này đ c gi i thích nh sau: v i nhi t đ s y khô th c p th p, s n ph m đông khô thu đ c có hàm l ng n c cao h n (s n ph m c a lô NS01 là 1,08%, lô NS02 là 0,68%) nên kh năng pantoprazol b phân h y cao h n s n ph m đông khô c a lô NS03 (do có hàm l ng n c th p h n - 0,49%),

V i lô NS04 - s d ng nhi t đ s y khô th c p cao h n (32°C), m c dù cho s n ph m là b t đông khô có hình bánh thu c tr ng, m n, không n t, hàm l ng n c th p (0,46%) nh ng t l t p ch t (0,0991%) cao h n so s n ph m đông khô lô NS03 (0,0556%). Đi u này đ c gi i thích nh sau: do lô NS04 ti p xúc v i nhi t đ cao h n nên hàm l ng n c trong ch p h m đông khô th p h n nh ng l i làm tăng m c đ phân h y c a pantoprazol do nhi t.

Ti p t c tăng nhi t đ s y khô th c p lên cao h n (lô NS05 s d ng nhi t đ s y khô th c p là 35°C) thì hàm l ng n c c a s n ph m v n không gi m (là 0,46%, b ng v i hàm l ng n c c a s n ph m lô NS04 – có th đây là hàm l ng n c t i thi u còn l i trong ch p h m nghiê n c u). Trong khi đó, b t thu c r t khô và n t ngang, t l t p ch t (0,1296%) đ u cao h n so v i s n ph m đông khô c a lô NS03 và lô NS04. K t qu này cho th y, nhi t đ s y quá cao không nh ng không gi m đ c hàm l ng n c có trong ch p h m nghiê n c u mà còn tăng m c đ phân h y c a đ c ch t.

Nh v y, nhi t đ s y khô th c p trong quá trình đông khô đã nh h ng đ n đ n đ nh c a s n ph m đông khô pantoprazol. V i các nhi t đ s y khô

thực phẩm đã khảo sát thì nhiệt độ 30°C cho sản phẩm ổn định hơn và đây cũng là nhiệt độ thích hợp để áp dụng cho những lần đông khô tiếp theo.

3.2.2.2. Khảo sát hình thức và thời gian sấy khô thực phẩm

Thực hiện đông khô 4 lô theo công thức CT2-1-1-6 với các chủng trình P3, P3-1, P3-2, P3-3 (như đã ghi chi tiết trong bảng 2.10).

Sản phẩm sau khi đông khô được đánh giá về hình thức bột đông khô; hàm lượng pantoprazol; tỷ lệ tạp chất; hàm lượng nước trong bột đông khô; chênh lệch pH giữa dung dịch pha lại và dung dịch trước khi đông khô (theo các phương pháp ghi trong mục 2.3.3.1). Kết quả được trình bày trong bảng 3.30.

Bảng 3.30: Hình thức và thời gian sấy khô thực phẩm để ổn định các sản phẩm đông khô pantoprazol ($n=4$)

Lô	Thời gian sấy khô thực phẩm (giờ)	Hình thức bột đông khô	Hàm lượng PPZ (%)	Tỷ lệ tạp chất $\times 10^{-2}(\%)$	Hàm lượng nước $\times 10^{-2}(\%)$	Chênh lệch pH
TS01	18	Trắng, mịn, không vón	100,32 $\pm 0,44$	51,77 $\pm 0,67$	181,44 $\pm 3,33$	0,5 $\pm 0,1$
TS02	20	Trắng, mịn, không vón	101,05 $\pm 0,33$	40,04 $\pm 0,45$	122,70 $\pm 0,52$	0,5 $\pm 0,1$
TS03	22	Trắng, mịn, không vón	99,45 $\pm 0,50$	8,88 $\pm 0,09$	73,48 $\pm 0,87$	0,3 $\pm 0,1$
TS04	24	Trắng, mịn, không vón	99,15 $\pm 0,23$	4,45 $\pm 0,04$	67,72 $\pm 0,68$	0,2 $\pm 0,1$

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.30 cho thấy: với cùng nhiệt độ sấy khô thực phẩm là 30°C , lô TS01 có thời gian sấy khô là 18 giờ thì hàm lượng nước trong phẩm là 1,8%, tỷ lệ tạp chất là 0,52%. Trong khi đó, lô TS03 có thời gian sấy khô là 22 giờ thì hàm lượng nước còn lại trong sản phẩm đông khô chỉ là 0,73%,

tỉ lệ thất bại là 0,09%, nhưng nếu tiếp tục tăng thời gian sấy lên 24 giờ, mức độ lắng đọng tiêu hao sẽ tăng thì hàm lượng nước trong chế phẩm đông khô cũng không giảm là bao (nước trong bột đông khô còn 0,67%). Như vậy, với cùng nhiệt độ sấy khô, thời gian sấy khô thời gian càng dài, hàm lượng nước cũng như tỉ lệ thất bại của sản phẩm đông khô càng thấp nhưng để giảm nhiệt độ thì dù có tăng thời gian sấy khô thời gian, để đảm bảo chất lượng sản phẩm đông khô cũng không tăng nữa.

Nhìn xét chung:

Đã mô tả được đảm bảo chất lượng sản phẩm đông khô pantoprazol pha chế trong phòng thí nghiệm với thí nghiệm đông khô hiện có (ghi trong mục 2.2.2.1), sau khi khảo sát, đã tài liệu lại các bước quy trình đông khô P3, với các thông số như sau:

- + Đông lạnh: -70°C , thời gian 6 giờ ;
- + Sấy khô sơ cấp: -15°C , tốc độ gia nhiệt $0,5^{\circ}\text{C/phút}$, thời gian 20 giờ ;
- + Sấy khô thứ cấp: 30°C , tốc độ gia nhiệt $0,25^{\circ}\text{C/phút}$, thời gian 22 giờ .

3.2.3. Xây dựng công thức và quy trình bào chế thu được tiêm đông khô quy mô phòng thí nghiệm

3.2.3.1. Công thức

Trên cơ sở kết quả khảo sát nhằm mục đích xây dựng công thức để đảm bảo chất lượng thu được tiêm đông khô pantoprazol, đã tài liệu lại các công thức thu được tiêm đông khô với các thành phần như sau:

+ Dược chất: pantoprazol natri sesquihydrat – là dạng bột vng nh t trong các dạng tồn tại của pantoprazol (gồm 4 loại: monohydrat, sesquihydrat, hemihydrat và dihydrat);

+ Tá dược tạo khung: manitol, sẽ đóng để bột đông khô có hình bánh thu c, có cấu trúc khung làm giá đỡ cho bột đông khô, để đảm bảo chất lượng;

+ Tá dược kiềm: natri hydroxyd, có tác dụng tạo pH kiềm để đảm bảo chất lượng;

+ Tá d c ch ng oxy hóa: di natri EDTA v i t l <1%, có tác d ng khóa các ion kim lo i hóa tr cao có m t trong dung môi, tá d c đ h n ch m c đ phân h y d c ch t do các ion kim lo i này;

+ Tá d c t o ph c: Hydroxyl propyl - β -cyclodextrin v i t l phù h p, có tác d ng t o ph c v i pantoprazol, ph c này có tác d ng b o v d c ch t b i các tác nhân bên ngoài. Ngoài ra còn tăng đ x p và t c đ tan c a b t đông khô.

B ng 3.31: Công th c thu c tiêm đông khô pantoprazol
quy mô phòng thí nghi m (t i đa 200 l /m)

TT	Thành ph n	ĐVT	Cho 1 l
1	Pantoprazol natri sesquihydrat (tính theo hàm l ng $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$)	mg	42,3
2	Manitol	mg	120
3	Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na EDTA)	mg	2
4	Hydroxypropyl beta cyclodextrin	mg	150
5	Natri hydroxyd	mg	2
6	N c pha tiêm v a đ	ml	2,5

3.2.3.2. Thông s đông khô

Trên c s thi t b hi n có t i phòng thí nghi m và k t qu kh o sát m t s thông s đông khô trong quá trình bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m, đ tài đã l a ch n quy trình đông khô v i các thông s nh sau:

+ Đông l nh: Nhi t đ -70°C , th i gian 6 gi ;

+ S y khô s c p: Nhi t đ -15°C , t c đ gia nhi t $0,5^{\circ}\text{C/phút}$, th i gian 20 gi ;

+ S y khô th c p: Nhi t đ 30°C , t c đ gia nhi t $0,25^{\circ}\text{C/phút}$, th i gian 22 gi .

3.2.3.3. Quy trình bào chế

Tổng hợp khảo sát các yếu tố thu được thành phần công thức và các thông số kỹ thuật nhằm hướng đến để nhận được pantoprazol và sản phẩm đông khô pantoprazol, để tài liệu xuất quy trình bào chế thu được tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghiệm với các bước cụ thể như sau:

- + Đun nóng nước pha tiêm lên khoảng 70°C .
- + Hòa tan hoàn toàn tá dược theo thứ tự: natri hydroxyd, dinatri EDTA, manitol, HP- β -CD trong 80% thể tích dung môi có trong công thức.
- + Làm nguội dung dịch bằng nước đá, sau đó nitrogen, giữ cho nhiệt độ trong khoảng từ $10-15^{\circ}\text{C}$ (để đảm bảo cho đến khi đóng hộp dung dịch thu được vào trong lọ).
- + Điều chỉnh pH của dung dịch về pH 11,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.
- + Hòa tan pantoprazol natri sesquihydrat.
- + Tiếp tục điều chỉnh pH của dung dịch về pH 11,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.
- + Thêm nước pha tiêm vào để thể tích.
- + Tilt khuôn dung dịch bằng cách lắc qua màng lọc có kích thước lọc $0,2\mu\text{m}$.
- + Đóng chính xác 2,5 ml dung dịch lọc vào lọ thủy tinh đã xử lý (sau đó nitrogen vào lọ trước khi bịt mui dung dịch thu được). Dùng hộp nút cao su xỏ rãnh.
- + Chuyển lọ vào buồng đông khô, tiến hành chạy máy đông khô theo chương trình với các thông số đã lựa chọn.
- + Sau khi chạy trình kết thúc, dùng bình nén thủy lực để đẩy kín nút cao su trước khi xả chân không trong buồng đông khô.
- + Lấy sản phẩm ra khỏi buồng đông khô và tiến hành đóng nắp nhôm, xiết chặt, hoàn thiện sản phẩm.

3.3. Đ X U T TIÊU CHU N CH T L NG THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

Thu c tiêm đông khô pantoprazol g m: 1 l b t đông khô pantoprazol và ng dung môi (10 ml dung d ch natri clorid 0,9%).

3.3.1. Tiêu chu n l b t đông khô pantoprazol

3.3.1.1. Yêu c u v ch t l ng s n ph m

Qua tham kh o các tài li u v b t thu c tiêm và thu c tiêm đông khô đ c quy đ nh chung trong D c đi n M (USP 35) và D c đi n Vi t Nam (ĐĐVN IV) và th c t c a quá trình nghiên c u, đ tài đ xu t tiêu chu n ch t l ng cho thu c tiêm đông khô pantoprazol v i các n i dung sau:

a) Hình th c: Kh i b t đông khô màu tr ng đ n tr ng ngà đ c ch a trong l th y tinh trong su t, không màu, n p l đ c đóng kín.

b) Đ nh tính: Ch ph m ph i th hi n phép th đ nh tính c a natri pantoprazol.

c) N c: D i 2,0%.

d) Đ đ ng đ u v kh i l ng: Kh i l ng trung bình b t thu c trong l $\pm$ 10%.

e) pH: T 10,0 đ n 12,0.

f) Đ trong và màu s c dung d ch t o thành: Ph i đ t yêu c u.

g) Đ vô khu n: Ph i vô khu n.

h) N i đ c t : $\leq 6,25\text{EU/mg}$.

i) Th i gian hoà tan: Không quá 30 giây.

j) Ti u phân:

Trong m i gam ch ph m:

+ Ti u phân có kích th c $\geq 10\mu\text{m}$: Không quá 6000.

+ Ti u phân có kích th c $\geq 25\mu\text{m}$: Không quá 600.

k) Hàm lượng natri pantoprazol ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$): Phải đạt ít nhất 90,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn.

l) Tỷ lệ tạp chất liên quan: Không quá 1,0%.

3.3.1.2. Phương pháp thử

a) Hình thức: Thể rắn dạng viên.

b) Định tính: Theo 1 trong 2 phương pháp:

- Trên sắc ký độ phân giải “Định tính”, thời gian lưu của pic chính của dung dịch thử phải trùng với thời gian lưu của pic chính của dung dịch chuẩn.

- Hòa tan một lượng nhỏ chất thử (khoảng 10 mg pantoprazol) trong 20 ml nước, lấy 2 ml dung dịch này, thêm 5 giọt dung dịch acid sulfuric (TT) và thêm từng giọt 1 ml dung dịch acid silicovanframic (TT), xuất hiện tủa trắng đục màu trắng.

c) Nồng độ: Theo DĐVN IV, phần 10.3, phương pháp Karl-Fischer [3]. Sử dụng khoảng 0,2 gam chất thử.

d) Độ đồng đều về khối lượng: Theo DĐVN IV, phần 11.3 [3].

e) pH: Theo DĐVN IV, phần 6.2 [3]. Hòa tan 0,5 gam chất thử trong nước 50 ml nước cất không có carbon dioxide, đo pH.

f) Độ trong và màu sắc dung dịch tạo thành

- Độ trong: Theo DĐVN IV, phần 9.2 [3]. Thêm vào mỗi 10 ml nước pha tiêm, lượng cho tan hoàn toàn. Dung dịch tạo thành phải trong.

- Màu sắc: Theo Dược điển Anh (BP 2013), phần IV B, phương pháp II [80]. Hòa tan 0,2 gam chất thử trong nước 20 ml nước pha tiêm.

g) Độ vô khuẩn: Theo DĐVN IV, phần 13.7 [3].

h) Nhiệt độ: Theo DĐVN IV, phần 13.2 [3].

i) Thời gian hòa tan

Lấy 10 ml, thêm vào mỗi 2,5 ml nước pha tiêm, giữ lại thời gian bắt đầu tan hoàn toàn. Tính thời gian hòa tan trung bình.

j) Tỉ u phân: Th theo ĐĐVN IV, ph l c 11.8, m c A [3]. L y 2,0 gam ch ph m, pha v a đ 50 ml n c c t đã l c qua màng l c 0,2 μ m, đ m tỉ u phân trong dung d ch và tính s tỉ u phân có trong 1 gam ch ph m.

k) Đ nh l ng: S d ng ph ng pháp HPLC.

*Thu c th , hóa ch t và đi u ki n s c ký: nh m c 2.3.1.1

*Ti n hành:

+ Dung d ch chu n: Hòa tan chính xác m t l ng natri pantoprazol chu n t ng đ ng v i 40 mg pantoprazol trong v a đ 50 ml n c. Pha loãng 10 l n b ng pha đ ng. L c qua màng l c 0,45 μ m.

+ Dung d ch th : S d ng 300 ml n c đ chuy n toàn b l ng thu c c a 10 l vào bình đ nh m c dung tích 500 ml, thêm n c đ n đ th tích, l c đ u. Pha loãng 10 l n b ng pha đ ng. L c qua màng l c 0,45 μ m.

+ Tiêm l n l t dung d ch chu n và dung d ch th lên h th ng s c ký, ghi l i s c ký đ . D a vào di n tích pic, l ng cân chu n, hàm l ng chu n, h s pha loãng tính ra hàm l ng natri pantoprazol ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$) trong ch ph m.

l) T p ch t liên quan: nh m c 2.3.1.2

- Đi u ki n s c ký gi ng ph n đ nh l ng.

- Dung d ch th : Dung d ch th ph n đ nh l ng.

- Dung d ch đ i chi u: Pha loãng dung d ch th 100 l n b ng pha đ ng.

- Tiêm l n l t dung d ch th và dung d ch đ i chi u vào h th ng s c ký, ghi l i s c ký đ .

3.3.2. Tiêu chu n ng dung môi (10 ml dung d ch natri clorid 0,9%)

Yêu c u v ch t l ng và ph ng pháp th nh trong quy đ nh c a Đ c đ i n Vi t Nam IV (chuyên lu n “thu c tiêm natri clorid”).

3.4. ĐÁNH GIÁ Đ N Đ NH C A THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL BÀO CH QUY MÔ PHÒNG THÍ NGHIỆ M

Ti n hành bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol theo công th c và quy trình pha ch đã đ c ch n l a (m c 3.2.3). S n ph m sau khi đông khô đ c b o qu n đi u ki n lão hóa c p t c và đi u ki n th c. V i nh ng kho ng th i gian quy đ nh, ti n hành đánh giá m t s ch tiêu ch t l ng theo các ph ng pháp ghi trong m c 2.3.3.1, c th nh sau:

3.4.1. Đ n đ nh đi u ki n lão hóa c p t c

Sau nh ng kho ng th i gian 3, 6 tháng, ti n hành đánh giá v : hình th c b t đông khô, th i gian hòa tan b t đông khô, đ trong, màu s c và pH c a dung d ch pha l i v i 2,5 ml n c pha tiêm, hàm l ng d c ch t và t l t p ch t.

K t qu theo dõi các s n ph m đông khô nh đã nêu trên trong th i gian 6 tháng đi u ki n lão hóa c p t c cho th y:

- V hình th c b t đông khô: Có hình bánh thu c, đ p, b m t m n.
- Dung d ch pha l i đ u trong, không màu.
- pH dung d ch; th i gian hòa tan c a b t đông khô; hàm l ng d c ch t và t l t p ch t đ c trình bày trong b ng 3.32.

B ng 3.32: Đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol bào ch quy mô phòng thí nghi m b o qu n đi u ki n lão hóa c p t c

Ch tiêu	Công th c	Lô	Ban đ u	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
pH	CT2-1-1-3	2411-1	11,45 ±0,43	11,37 ±0,31	11,39 ±0,29
	CT2-1-1-4	2310N	11,36 ±0,31	11,33 ±0,28	11,39 ±0,29
	CT2-1-1-5	2610N	11,33 ±0,28	11,42 ±0,35	11,51 ±0,37
	CT2-1-1-6	1811-1	11,42 ±0,35	11,45 ±0,45	11,28 ±0,26

Ch tiêu	Công th c	Lô	Ban đ u	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Th i gian hòa tan b t đông khô (giây)	CT2-1-1-3	2411-1	23±2	24±2	24±2
	CT2-1-1-4	2310N	24±2	21±2	24±1
	CT2-1-1-5	2610N	24±2	20±2	23±1
	CT2-1-1-6	1811-1	23±2	24±2	24±2
Hàm l ng PPZ (%)	CT2-1-1-3	2411-1	99,42 ±0,18	98,77 ±0,18	98,33 ±0,36
	CT2-1-1-4	2310N	99,44 ±0,27	97,92 ±0,23	95,94 ±0,40
	CT2-1-1-5	2610N	98,62 ±0,34	97,79 ±0,27	96,75 ±0,45
	CT2-1-1-6	1811-1	101,37 ±0,35	100,52 ±0,33	98,94 ±0,50
T l t p ch t $\times 10^{-2}$ (%)	CT2-1-1-3	2411-1	8,88 ±0,09	19,98 ±0,20	25,53 ±0,26
	CT2-1-1-4	2310N	4,45 ±0,04	10,01 ±0,09	21,12 ± 0,19
	CT2-1-1-5	2610N	11,13 ±0,13	23,38 ± 0,28	32,20 ±0,32
	CT2-1-1-6	1811-1	13,76 ±0,44	33,45 ± 0,54	46,70 ±0,43

Nh n xét:

K t qu theo dõi đ n đ nh c a các lô thu c tiêm thu c tiêm đông khô pantoprazol đ c bào ch trong phòng thí nghi m đ c trình bày trong b ng 3.32 cho th y: sau 6 tháng b o qu n đ i u ki n lão hóa c p t c, s n ph m đông khô đ c bào ch theo công th c và quy trình ch n l a không có s thay đ i v hình th c b t đông khô, đ trong và màu s c dung d ch pha l i so v i ngay sau khi đông khô, pH c a dung d ch pha l i n m trong kho ng 10,0 – 12,0 (th p nh t 11,28, cao nh t 11,39), hàm l ng pantoprazol n m trong kho ng 90 – 105% (th p nh t đ t 95,94%, cao nh t là 98,94%), t l t p ch t không quá 1% (cao nh t là 0,47%).

Như vậy, sản phẩm đông khô theo công thức và quy trình đã đề xuất
lựa chọn (mục 3.2.3) ổn định sau 6 tháng bảo quản điều kiện lão hóa cấp 1.

3.4.2. Đánh giá ổn định điều kiện thực

Sau những khảo sát thời gian 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng, tiến hành đánh giá
về: hình thức bột đông khô, thời gian hòa tan bột đông khô, hàm lượng nước, độ
trong và pH của dung dịch pha loãng, hàm lượng chất khô và tổng protein.

Kết quả theo dõi các sản phẩm đông khô như đã nêu trên trong thời gian
24 tháng điều kiện thực cho thấy:

- Về hình thức bột đông khô: Có hình bánh thu nhỏ đẹp, bề mặt mịn.
- Dung dịch pha loãng đều trong, không màu.
- pH; thời gian hòa tan của bột đông khô; hàm lượng nước; hàm lượng
chất khô và tổng protein đã trình bày trong bảng 3.33.

Bảng 3.33: Đánh giá ổn định của thu nhận viên đông khô pantoprazol
bảo quản quy mô phòng thí nghiệm bảo quản điều kiện thực

Chỉ tiêu	Công thức	Lô	Ban đầu	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 9 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng	Sau 24 tháng
pH	CT2-1-1-3	2411-1	11,45 ±0,43	11,35 ±0,24	10,82 ±0,49	10,88 ±0,78	11,19 ±0,20	11,15 ±0,23	11,14 ±0,50
	CT2-1-1-4	2310N	11,36 ±0,31	11,32 ±0,21	11,39 ±0,24	11,54 ±0,21	11,04 ±0,23	11,58 ±0,32	11,08 ±0,80
	CT2-1-1-5	2610N	11,33 ±0,28	11,17 ±0,23	10,99 ±0,22	11,15 ±0,23	11,12 ±0,50	11,10 ±0,80	11,21 ±0,21
	CT2-1-1-6	1811-1	11,42 ±0,35	11,23 ±0,24	11,32 ±0,21	11,21 ±0,50	11,32 ±0,21	11,39 ±0,24	11,50 ±0,24
Thời gian hòa tan bột đông khô (giây)	CT2-1-1-3	2411-1	24±1	23±1	21±2	22±1	19±2	24±1	23±1
	CT2-1-1-4	2310N	20±2	24±2	23±2	24±2	24±2	20±2	24±2
	CT2-1-1-5	2610N	24±2	21±2	24±2	21±2	24±1	24±2	21±2
	CT2-1-1-6	1811-1	23±2	24±2	24±2	20±2	23±1	21±2	22±1

Ch tiêu	Công th c	Lô	Ban đ u	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 9 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng	Sau 24 tháng
Hàm l ng n c $\times 10^{-2}$ (%)	CT2-1-1-3	2411-1	108,19 $\pm 0,10$	109,96 $\pm 0,11$	114,88 $\pm 0,23$	119,80 $\pm 0,36$	120,72 $\pm 0,48$	130,13 $\pm 0,41$	133,89 $\pm 0,42$
	CT2-1-1-4	2310N	98,06 $\pm 0,16$	99,94 $\pm 0,12$	104,88 $\pm 0,24$	119,78 $\pm 0,39$	122,70 $\pm 0,52$	130,17 $\pm 0,46$	138,80 $\pm 0,51$
	CT2-1-1-5	2610N	87,08 $\pm 0,17$	89,94 $\pm 0,13$	89,88 $\pm 0,22$	94,81 $\pm 0,33$	99,05 $\pm 0,25$	109,00 $\pm 0,31$	113,76 $\pm 0,49$
	CT2-1-1-6	1811-1	135,14 $\pm 0,35$	139,88 $\pm 0,24$	140,79 $\pm 0,39$	139,70 $\pm 0,52$	145,11 $\pm 0,41$	150,00 $\pm 0,44$	156,57 $\pm 0,80$
Hàm l ng PPZ (%)	CT2-1-1-3	2411-1	99,42 $\pm 0,18$	98,99 $\pm 0,18$	98,56 $\pm 0,36$	97,89 $\pm 0,54$	96,34 $\pm 0,71$	94,43 $\pm 0,52$	94,03 $\pm 0,52$
	CT2-1-1-4	2310N	99,44 $\pm 0,27$	99,15 $\pm 0,23$	98,92 $\pm 0,41$	97,88 $\pm 0,59$	96,81 $\pm 0,76$	95,35 $\pm 0,59$	94,91 $\pm 0,55$
	CT2-1-1-5	2610N	98,62 $\pm 0,34$	98,32 $\pm 0,27$	97,79 $\pm 0,45$	96,89 $\pm 0,62$	96,62 $\pm 0,43$	96,05 $\pm 0,49$	95,15 $\pm 0,57$
	CT2-1-1-6	1811-1	101,37 $\pm 0,35$	101,05 $\pm 0,33$	99,45 $\pm 0,50$	98,18 $\pm 0,68$	97,65 $\pm 0,48$	96,15 $\pm 0,51$	95,07 $\pm 0,60$
T l t p ch t $\times 10^{-2}$ (%)	CT2-1-1-3	2411-1	8,88 $\pm 0,09$	12,23 $\pm 0,14$	16,68 $\pm 0,19$	17,79 $\pm 0,20$	17,79 $\pm 0,20$	40,04 $\pm 0,45$	57,83 $\pm 0,65$
	CT2-1-1-4	2310N	4,45 $\pm 0,04$	9,91 $\pm 0,13$	16,52 $\pm 0,21$	16,20 $\pm 0,60$	17,62 $\pm 0,23$	35,25 $\pm 0,46$	47,82 $\pm 0,54$
	CT2-1-1-5	2610N	11,13 $\pm 0,13$	15,27 $\pm 0,36$	17,79 $\pm 0,20$	18,91 $\pm 0,21$	18,54 $\pm 0,44$	31,94 $\pm 0,41$	45,16 $\pm 0,58$
	CT2-1-1-6	1811-1	13,76 $\pm 0,44$	14,04 $\pm 0,52$	14,32 $\pm 0,19$	15,42 $\pm 0,20$	16,20 $\pm 0,60$	38,92 $\pm 0,44$	51,77 $\pm 0,67$

Nh n xét:

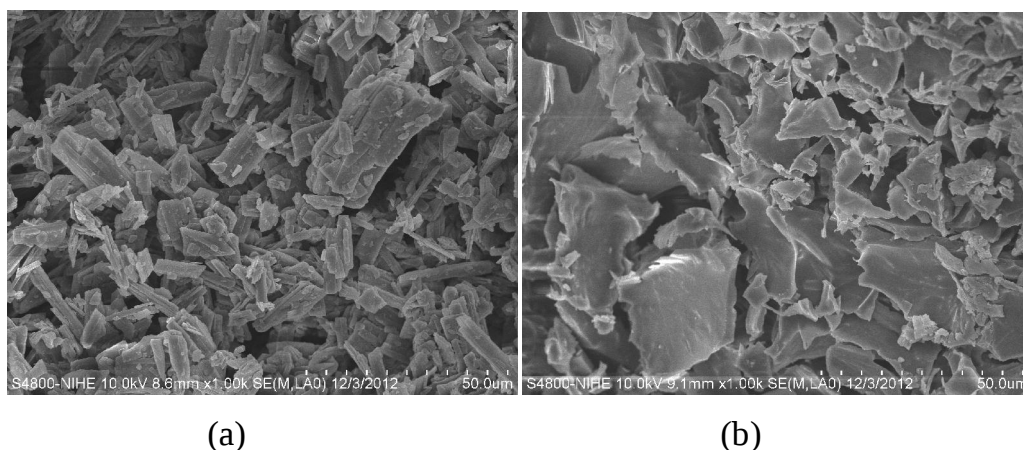
K t qu trong b ng 3.33 cho th y: đi u ki n th c (m c 2.3.3.2) v i th i gian theo dõi 24 tháng, hàm l ng n c c a thu c tiêu đồng khô pantoprazol c a các lô đ c đánh giá đ u th p h n 2% (cao nh t là 1,57%); pH c a dung d ch pha l i trong kho ng 10,0 đ n 12,0 (pH th p nh t là 10,82 và cao nh t là 11,58); hàm l ng pantoprazol đ u n m trong kho ng 90% đ n 105% (th p nh t là 94,03%); t l t p ch t không quá 1% (cao nh t là 0,58%).

Như vậy, sản phẩm đông khô theo công thức và quy trình đã đề xuất (mục 3.2.3) ổn định sau 24 tháng bảo quản điều kiện thực.

3.4.3. Đánh giá tính chất bột đông khô

3.4.3.1. Cấu trúc và đặc tính của bột đông khô

Tiến hành đánh giá cấu trúc và đặc tính của bột đông khô được bào chế theo công thức và quy trình đã đề xuất. Mẫu bánh được cắt thành 3 lát mỏng, lát cắt giữa được phủ màng titan và quét điện kính hiển vi điện tử quét để phóng đại từ 60 lần đến 10.000 lần. Kết quả được trình bày trong hình 3.20 và phần 5.



Hình 3.20: Ảnh SEM phóng đại 1000 lần của pantoprazol nguyên liệu (a) và bột đông khô theo công thức CT2-1-1-3 (b)

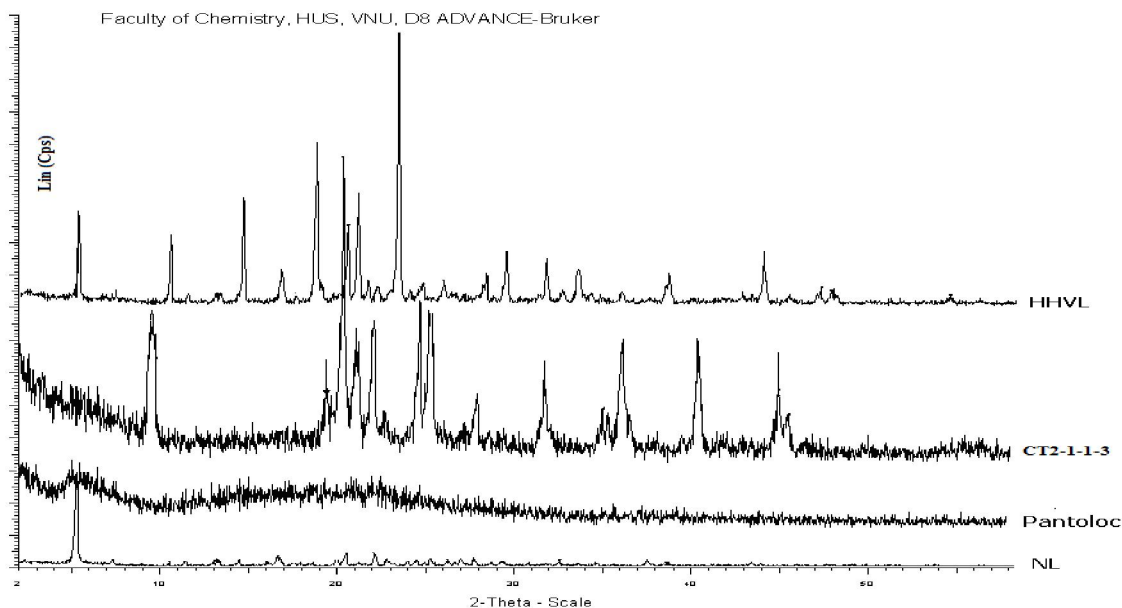
Nhận xét:

Kết quả chụp SEM của pantoprazol nguyên liệu và bột đông khô theo công thức CT2-1-1-3 trong phần 5 cho thấy: điện phóng đại 60 lần có thể thấy cấu trúc của bên trong bánh đông khô không đồng nhất mà có sự hiện diện của nhiều khe, lỗ xốp làm diện tích bề mặt tiếp xúc với nước tăng lên rất nhiều nên thời gian hòa tan của chế phẩm là ngắn (từ 10 đến 20 giây). Do trong thành phần công thức có một lượng lớn manitol (120mg/công thức) nên bột

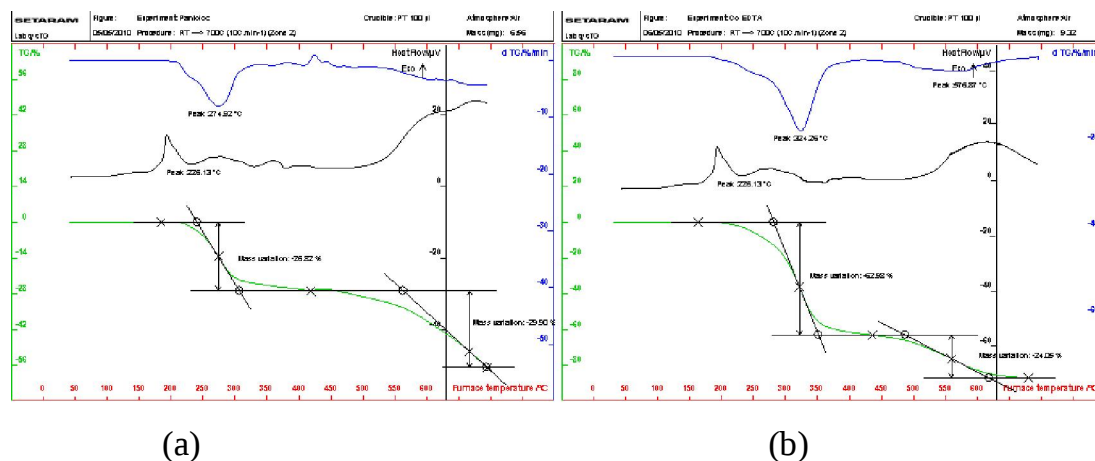
phóng điện 500 l n đã có thể thấy những cấu trúc dạng tinh thể của manitol, điều này cũng phù hợp với những dữ liệu thu được từ nhiễu xạ tia X (hình 3.21) và lượng manitol có trong công thức đã tạo thành giá trị nên bột đông khô có dạng hình bánh, là cấu trúc khó bị phá vỡ. Để phóng điện 1000 l n (hình 3.20) hoặc l n h n (phần 5), vẫn có thể thấy những lớp trong cấu trúc của bột đông khô chỉ không phải là những tinh thể to với những góc cạnh phẳng của pantoprazol nguyên liệu, chứng tỏ quá trình đông khô đã diễn tiến hành cho chất phẩm với cấu trúc dạng xốp, trong đó manitol kết tinh để tạo nên một giá trị để bột tan nhanh.

3.4.3.2. Trạng thái tồn tại của các thành phần

Tiến hành quét nhiễu xạ tia X với 4 mẫu: pantoprazol natri sesquihydrat (NL), thuốc đã chi u - Pantoloc, sản phẩm đông khô theo công thức và quy trình được chọn lựa (CT2-1-1-3), hình ảnh vật lý của pantoprazol và được chuyển vị tương đương trong chất phẩm và tá dược (HHVL). Kết quả được thể hiện trong hình 3.21 và 3.22.



Hình 3.21: Nhiễu xạ tia X các mẫu pantoprazol



Hình 3.22: Ph TG, gi n đ DSC c a m u (a)-s n ph m nghi n c u (CT2-1-1-3) và (b) thu c đ i chi u - Pantoloc

Nh n xét:

K t qu tr n các hình 3.21 và 3.22 cho th y: có s trùng l p v pic t i góc nhi u x đ c tr ng c a pantoprazol trong ph NL và HHVL, do đó có th k t lu n tr ng thái c a PPZ trong 2 m u này đ u là tr ng thái k t tinh. V i s n ph m đông khô nghi n c u (CT2-1-1-3) và Pantoloc, pic t i góc nhi u x đ c tr ng cho tinh th PPZ không th y xu t hi n, ch ng t quá trình đông khô có th đã chuy n d ng c a PPZ t k t tinh thành vô đ nh hình. Các pic còn l i trên ph đ c ch ng minh h u h t là các pic c a tinh th manitol (ph l c 1.4) và m t s ít là pic c a natri hydroxyd (ph l c 1.5). Ph c a m u đ i ch ng Pantoloc (ph l c 1.8) không cho th y b t kỳ pic nào, có th trong thành ph n công th c không có manitol. Đi u này cũng phù h p v i k t qu DSC (hình 3.22) khi mà m u Pantoloc và m u đông khô theo công th c CT2-1-1-3 có m t pic t a nhi t t i 226,13°C, nh ng trên đ ng TG l i không cho th y s thay đ i khi l ng t ng ng v i s chuy n d ng t vô đ nh hình thành k t tinh khi nhi t đ tăng lên. Gi n đ DSC c a m u HHVL có pic trùng v i pic c a NL cho th y pantoprazol trong HHVL v n t n t i đ ng k t tinh.

T nh ng d ki n thu đ c có th s b k t lu n v i c đông khô theo công th c và quy trình đã ch n l a (m c 3.2.3) có th đã chuy n d ng thù hình c a

pantoprazol t k t tinh thành vô đ nh hình và tăng đ c t c đ hòa tan c a ch ph m. Manitol v n t n t i d i d ng tinh th và đóng vai trò nh khung nâng đ cho c u trúc c a bánh đông khô.

3.5. NÂNG C P VÀ TH M Đ NH QUY TRÌNH S N XU T THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL QUY MÔ 4100 L /M

3.5.1. Nâng c p quy mô s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol t phòng thí nghi m (t i đa 200 l /m) lên 4100 l /m

M c dù thu c tiêm đông khô pantoprazol sau khi đ c bào ch theo công th c và quy trình đông khô nh đã nêu trong m c 3.2.3 có đ n đ nh 24 tháng đi u ki n th c và 6 tháng đi u ki n lão hóa c p t c. Tuy nhiên, do có s khác nhau v quy mô và công su t c a máy đông khô (thi t b chính đ s d ng bào ch s n ph m đông khô) nên khi đ a vào s n xu t quy mô 4100 l /m t i nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP-WHO c a Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) v i trang thi t b đ c ghi m c 2.2.2.1 c n ph i đi u ch nh l i m t s thông s c a quá trình đông khô cho phù h p. M c tiêu c a vi c đi u ch nh này là đ m b o đ n đ nh c a thu c khi tri n khai quy mô l n h n nh ng v i chi phí ph i h p lý nh t (đi n năng tiêu th).

S li u trong b ng 3.34 th hi n s khác nhau c a máy đông khô s d ng đ bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol phòng thí nghi m (b môn Bào ch , Tr ng Đ i h c D c Hà N i) và nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP-WHO c a Công ty CPDPT 1 (PHARBACO).

B ng 3.34: So sánh m t s thông s c a máy đông khô quy mô phòng thí nghi m và quy mô s n xu t

Quy mô	Phòng thí nghi m (máy LABCONCO) (Hoa Kỳ)	S n xu t (máy Telstar) (Tây Ban Nha)
S l (đ ng kính 20mm) m i m pha ch	T 100 - 200 l /m	4.100 l /m
Công su t c a máy đông khô	T i đa 200 l	T i đa 8.400 l
Nhi t đ đông l nh	M c đ nh -70 ⁰ C	M c đ nh -50 ⁰ C

Căn cứ vào mức độ nh huyết động đã nghiên cứu của thuốc tiêm đông khô pantoprazol đã khảo sát mức 3.1 và thí nghiệm có tại nhà máy, đã tài liệu xu hướng khảo sát hai thông số là thời gian đông lạnh và thời gian sấy khô thích hợp khi tham khảo quy trình sản xuất thuốc tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 l/m.

3.5.1.1. Khảo sát sự thay đổi thời gian đông lạnh trong quá trình đông khô quy mô 4100 l/m

Trên cơ sở chương trình P3 khi đông khô quy mô phòng thí nghiệm, tiến hành đông khô 3 lô theo công thức ghi trong bảng 3.31 trên dây chuyền đông khô tại nhà máy thuốc tiêm để tiêu chuẩn GMP-WHO của Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) nhằm có sự thay đổi về thời gian đông lạnh, chất đông khô và các thông số:

- Đông lạnh: Nhiệt độ -50°C (là nhiệt độ mức độ của máy), thời gian đông lạnh là: 0,5; 1; 2; 3 giờ;

- Sấy khô thích hợp: Nhiệt độ -15°C , tốc độ gia nhiệt $0,5^{\circ}\text{C/phút}$, thời gian 20 giờ, áp suất 0,1 -0,15mbar;

- Sấy khô thích hợp: Nhiệt độ 30°C , tốc độ gia nhiệt $0,25^{\circ}\text{C/phút}$, thời gian 22 giờ, áp suất 0,1 -0,15mbar.

Sau khi đông khô đã đánh giá về hình thức bột đông khô, hàm lượng nước. Kết quả thí nghiệm trong bảng 3.35.

Bảng 3.35: Hình thức và hàm lượng nước của bột đông khô pantoprazol sản xuất quy mô 4100 l/m với thời gian đông lạnh khác nhau (n=3)

Lô	Thời gian đông lạnh	Hình thức bột đông khô	Hàm lượng nước ($\times 10^{-2}$) (%)
LT001	0,5 giờ	Tốc độ không đông rã	-
LT002	1 giờ	2500/4100 l không đông rã	-
LT003	2 giờ	Hình bánh thuốc, trắng, mịn	$70,04 \pm 0,65$
LT004	3 giờ	Hình bánh thuốc, trắng, mịn	$58,92 \pm 0,54$

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.35 cho thấy: quy mô 4100 l/m³, vì trạng thái bề hiện có tại nhà máy thu c tiêm đã đạt tiêu chuẩn GMP-WHO của Công ty CPDPT 1 (PHARBACO), nhiệt độ đông lạnh -50°C (là nhiệt độ mức định của máy nên không thay đổi để) sản phẩm pha chế theo công thức đã nêu trong bảng 3.31 của lô LT001, vì thời gian đông lạnh 0,5 giờ, tất cả các lô đều không đông rạn; lô LT002 vì thời gian đông lạnh là 1 giờ, có 2500/4100 (61%) lô không đông rạn; lô LT003 và LT004 vì thời gian đông lạnh từ 2 giờ trở lên, tất cả các lô trong lô đều đông rạn hoàn toàn, bột đông khô có hình bánh thu c, xốp, trắng, mịn, hàm lượng nước thấp (<2%).

Như vậy, vì công thức đã được xuất (bảng 3.31) và trạng thái bề hiện có tại nhà máy thu c tiêm đã đạt tiêu chuẩn GMP-WHO của Công ty CPDPT 1 (PHARBACO), quá trình đông khô thu c tiêm đông khô pantoprazol có thể đông rạn được nhiệt độ -50°C vì thời gian đông lạnh ít nhất là 2 giờ. Và đây cũng là nhiệt độ và thời gian đông lạnh để lựa chọn khi tiến hành thử nghiệm quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô sản xuất 4100 l/m³.

3.5.1.2. Khảo sát sự thay đổi thời gian sấy khô thực phẩm trong quá trình đông khô quy mô 4100 l/m³

Sau khi lựa chọn được thời gian đông lạnh (2 giờ), tiếp tục đông khô 5 lô theo công thức đã nêu trong bảng 3.31 trên đây chuyển đông khô tại nhà máy thu c tiêm đã đạt tiêu chuẩn GMP-WHO của Công ty CPDPT 1 (PHARBACO), vì các thông số:

- Đông lạnh: Nhiệt độ -50°C, thời gian 2 giờ;
- Sấy khô sơ cấp: Nhiệt độ -15°C, tốc độ gia nhiệt 0,5°C/phút, thời gian 24 giờ, áp suất 0,1 -0,15mbar;

- S y khô th c p: Nhi t đ 30°C, t c đ gia nhi t 0,25°C/phút, th i gian s y khô th c p là 6, 8, 10, 12, 14 gi , áp su t 0,1 -0,15mbar.

S n ph m sau khi đông khô đ c đánh giá v hình th c b t đông khô, hàm l ng n c, hàm l ng d c ch t, t l t p ch t. K t qu đ c ghi trong b ng 3.36.

B ng 3.36: M t s ch tiêu ch t l ng c a thu c tiêm đông khô pantoprazol s n xu t quy mô 4100 l /m v i th i gian s y khô th c p khác nhau

Lô	Th i gian s y khô th c p (gi)	Hình th c b t đông khô	Hàm l ng n c (%) ($\times 10^{-2}$)	Hàm l ng PPZ (%)	T l t p ch t (%) (10^{-2})
M005	6	Bánh thu c, tr ng, m n	560,00 $\pm 0,51$	95,35 $\pm 0,59$	156,57 $\pm 0,80$
M006	8	Bánh thu c, tr ng, m n	300,18 $\pm 0,55$	96,34 $\pm 0,71$	130,17 $\pm 0,46$
M007	10	Bánh thu c, tr ng, m n	150,00 $\pm 0,44$	98,56 $\pm 0,36$	45,16 $\pm 0,58$
M008	12	Bánh thu c, tr ng, m n	119,78 $\pm 0,39$	98,99 $\pm 0,18$	40,04 $\pm 0,45$
M009	14	Bánh thu c, tr ng, m n	109,96 $\pm 0,11$	99,15 $\pm 0,23$	35,25 $\pm 0,46$

Nh n xét:

K t qu trong b ng 3.36 cho th y: b t đông khô c a t t c các lô kh o sát đ u có hình bánh thu c, tr ng, m n. Tuy nhiên, lô thu c tiêm đông khô pantoprazol đ c s n xu t quy mô 4100 l /m v i th i gian s y khô th c p là 6 gi (lô M005) và 8 gi (lô M006) có hàm l ng n c t ng ng là 5,60 và 3,02% (> 2%) và t l t p ch t t ng ng là 1,57% và 1,30% (>1%) đ u có ch s cao h n so v i gi i h n trong TCCS, nh ng lô M007, M008, M009 có th i gian s y khô th c p t ng ng là 10, 12, 14 gi có hàm l ng n c (t 1,09% đ n 1,50%, <2%), hàm l ng d c ch t (t 98,56% đ n 99,15%), t l t p ch t (t 0,35% đ n 0,45%, <1%) đ u trong gi i h n c a TCCS. Nh v y, đ thu c tiêm đông khô pantoprazol s n xu t đ t TCCS, ngoài nh ng thông s đã nêu, th i gian s y khô th c p ít nh t ph i là 10 gi . Và đây cũng là th i gian s y khô

thực phẩm để ăn khi tiến hành thẩm định quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô sản xuất 4100 l /m .

3.5.2. Thẩm định quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) tại Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 1 (PHARBACO)

3.5.2.1. Mục đích, yêu cầu

Hướng dẫn tổng quát về thẩm định quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid).

3.5.2.2. Phạm vi áp dụng

Quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid).

3.5.2.3. Danh mục thí nghiệm

Chi tiết có trong bảng 2.7 và 2.8

3.5.2.4. Quy trình sản xuất

a) Công thức

Bảng 3.37: Công thức thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) cho mỗi mẻ

TT	Thành phần	ĐVT	Cho 1 l	Cho 4.100 l
1	Pantoprazol natri sesquihydrat (tính theo hàm lượng $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$)	mg	42,3	173.530
2	Manitol	mg	120	492.000
3	Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na_2EDTA)	mg	2	8.200
4	Hydroxypropyl beta cyclodextrin	mg	150	615.000
5	Natri hydroxyd	mg	2	8.200
6	Nước pha tiêm vô khuẩn	ml	2,5	10.250

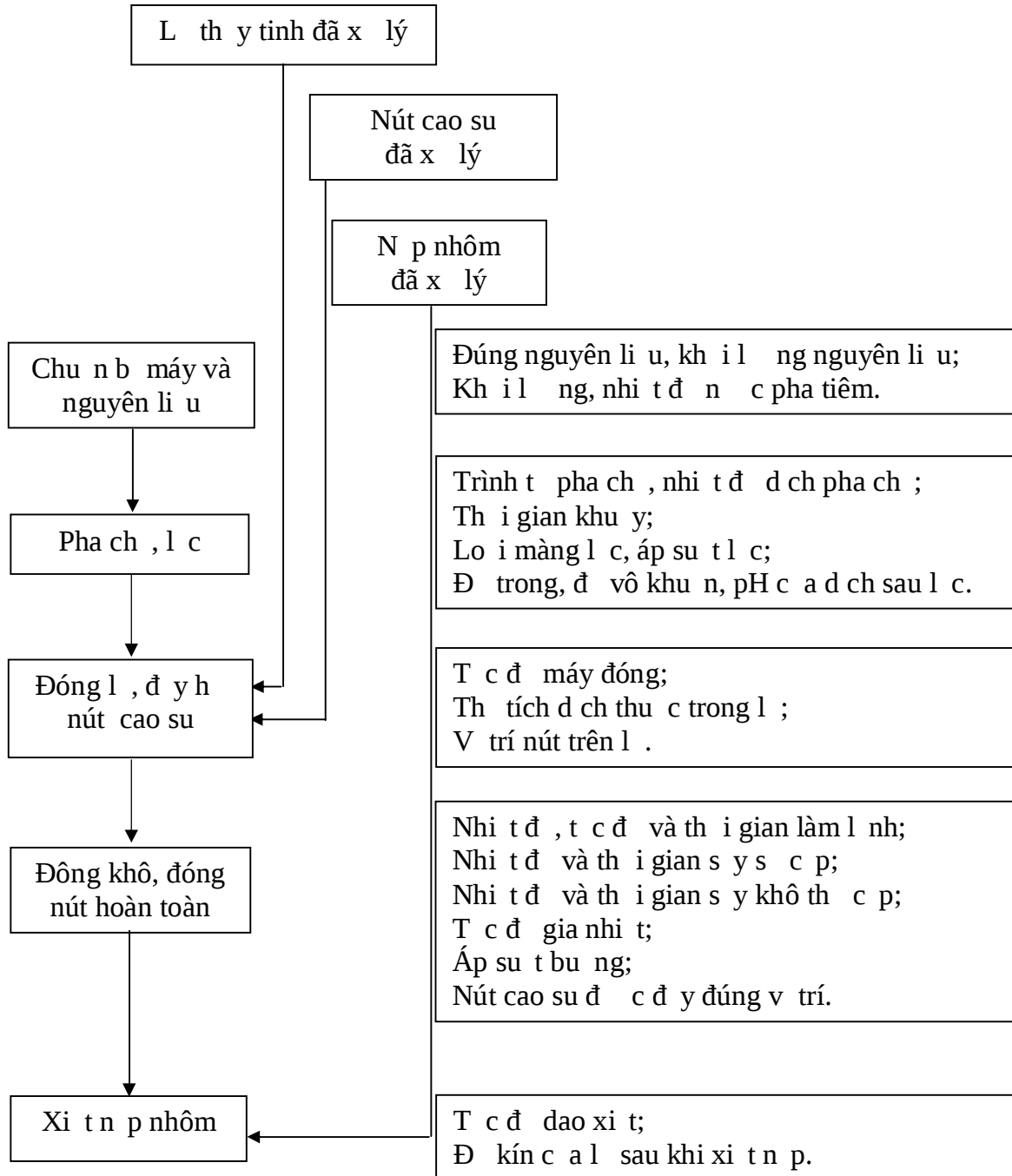
b) Thông số đông khô

- Đông lạnh: Nhiệt độ $-50^{\circ}C$, thời gian đông lạnh 2 giờ ;
- Sấy khô sơ cấp: Nhiệt độ $-15^{\circ}C$, tốc độ gia nhiệt $0,5^{\circ}C$ /phút, thời gian 20 giờ , áp suất 0,1 -0,15mbar;
- Sấy khô thứ cấp: Nhiệt độ $30^{\circ}C$, tốc độ gia nhiệt $0,25^{\circ}C$ /phút, thời gian 10 giờ , áp suất 0,1 -0,15mbar.

c) Tóm tắt quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất

Kiểm soát trong quá trình



Hình 3.23: Sơ đồ tóm tắt quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)

d) Mô tả các bước trong quy trình pha chế

Chi tiết có trong phụ lục 16

3.5.2.5. Thông số thẩm định

a) Đánh giá các nguy cơ

Bảng 3.38: Các nguy cơ tiềm ẩn trong quá trình đông khô

Giai đoạn	Nguy cơ tiềm ẩn	Xảy ra	Nguyên nhân	Phát hiện	Biện pháp xử lý
		Ít/vừa/thường xuyên	Ít/vừa/lớn	Khó/dễ	
Pha chế, lọc	- Nguyên liệu không tan hết.	Ít	Lớn	Dễ	Kiểm soát nhiệt độ trong pha tiêm, thời gian khuếch tán, nhiệt độ chế pha chế và trình tự pha chế.
	- Dung dịch sau khi lọc không để được trong, màu sắc theo quy định.	Ít	Lớn	Khó	Kiểm tra màng lọc.
	- Dung dịch sau khi lọc không để được vô khuẩn.	Ít	Lớn	Khó	Kiểm tra màng lọc.
	- Dung dịch sau khi lọc không để được pH theo quy định.	Ít	Lớn	Dễ	Kiểm soát dung dịch natri hydroxyd để điều chỉnh pH.
	- Đóng chai, bịt nút không đúng.	Ít	Lớn	Khó	Kiểm soát để đảm bảo đúng cách, đúng quy trình đóng chai, đóng gói trên màng lọc. Thẩm định để trong, màu sắc của dung dịch thu được sau khi lọc. Thẩm định để vô khuẩn dung dịch. Thẩm định pH dung dịch.

Giai đo n	Nguyên c d ki n	X y ra	nh h ng	Phát hi n	Bi n pháp x lý
		ít/v a/ th ng xuyên	ít/v a/ l n	Khó/ d	
Đóng l , đ y h nút cao su	Không đ t th tích dung d ch thu c trong l .	V a	L n	D	Ki m soát l ng dung d ch trong bình pha ch , ki m soát t c đ đóng.
	Nút đ t không đúng v trí.	V a	L n	D	Đi u ch nh máy và ki m soát ch t l ng nút cao su. Th m đ nh th tích dung d ch thu c trong l .
Đông khô, đóng nút hoàn toàn	*) Đông khô				
	1) Giai đo n đông l nh: + Ch a t o đá hoàn toàn.	ít	L n	D	Ki m soát nhi t đ , th i gian và t c đ làm l nh.
	+ D c ch t b nh h ng.	ít	L n	Khó	Ki m soát đ n đ nh d c ch t.
	2) Giai đo n s y khô: + Đ m không đ t.	ít	L n	D	Ki m soát nhi t đ , th i gian s y khô s c p và s y khô th c p, áp su t bu ng.
	+ Phá v k t c u bánh thu c.	ít	L n	D	Ki m soát nhi t đ s y khô s c p và s y khô th c p, áp su t bu ng.
	+ D c ch t b nh h ng.	ít	L n	Khó	Ki m soát đ n đ nh d c ch t.
Xi t n p nhôm	L không đ t đ kín.	ít	L n	D	Ki m soát t c đ dao xi t. Th m đ nh đ kín c a l .

b) Thông số thử nghiệm yêu cầu trong quá trình thử mẫu định

Bảng 3.39: Các thông số thử nghiệm yêu cầu thử mẫu định

Giai đoạn	Thông số thử mẫu định	Phương pháp
X lý lý rung, nút cao su, n p nhôm	L rung: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n, n i đ c t . N p nhôm, nút cao su: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n.	Th c nghi m
Pha ch , l c	Đ trong, màu s c c a dung d ch thu c sau khi đóng l ; Đ vô khu n dung d ch sau khi l c; pH c a dung d ch sau khi l c; Hàm l ng d c ch t; T l t p ch t.	Th c nghi m
Đóng l , đ y h nút cao su	Th tích dung d ch thu c trong l .	Th c nghi m
Đông khô, đóng nút hoàn toàn	Hàm l ng n c c a b t trong l .	Th c nghi m
Xi t n p nhôm	Đ kín c a l .	Th c nghi m

c) Mẫu thử

Bảng 3.40: Phương pháp lựa chọn mẫu thử

Giai đoạn	Thông số	S l ng m u
X lý lý rung, nút cao su, n p nhôm	L rung: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n, n i đ c t .	L th y tinh: - 39 l /m u, l n l t l y m u vào đ u ca và sau khi máy r a 0,5; 1; 2; 4; 6 gi .

Giai đo n	Thông s	S l ng m u
X lý l r ng, nút cao su, n p nhôm	N p nhôm, nút cao su: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n.	Nút cao su: - Đ s ch nút: 4 m u/1 ca s n xu t, 5 nút cao su b t kỳ trong c i/ 1 m u. - Đ khô, đ vô khu n sau h p tì t trùng, s y khô: 5 m u/1 m , 10 nút b t kỳ t i m i v trí. N p nhôm: - Đ s ch sau r a: 4 m u/1 lô s n xu t, 5 n p nhôm b t kỳ trong r / 1 m u. - Đ khô, đ vô khu n sau khi s y: 5 m u/1 m s y, 10 n p nhôm b t kỳ t i m i v .
Pha ch , l c	Đ trong, màu s c, đ vô khu n c a dung d ch l c.	5 m u/lô, m i m u 50ml, l y m u sau khi l c đ c 5, 10, 20, 30, 45 phút.
	Hàm l ng d c ch t, t l t p ch t, pH c a dung d ch thu c sau khi l c.	3 m u/lô, m i m u 50ml, l y m u sau giai đo n pha ch .
Đóng l , đ y h nút cao su	Th tích c a dung d ch thu c trong l .	6 m u/ca s n xu t, 5 l liên tì p/m u, l y m u l n l t vào đ u ca và sau khi máy đóng l v n hành đ c 1/2; 1; 2; 4; 6 gi .
Đông khô, đóng nút hoàn toàn	Hàm l ng n c c a b t trong l .	6 m u/ lô, m i m u 05 l b t kỳ t i m i v trí. V trí l y m u: Trên 6 giá trong bu ng đông khô.
Xi t n p nhôm	Đ kín c a l .	6 m u/ca s n xu t; 05 l liên tì p/m u; l n l t l y m u vào đ u ca và sau khi máy xi t v n hành đ c 1/2, 1, 2, 4, 6 gi .

3.5.2.6. Phương pháp thử nghiệm và đánh giá kết quả

Bảng 3.41: Phương pháp thử nghiệm và đánh giá kết quả

Giai đoạn	Thông số	Phương pháp đánh giá
X lý lý rung, nút cao su, n p nhôm	L rung: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n, n i đ c t N p nhôm, nút cao su: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n.	Theo các phương pháp ghi trong Ph l c 6; Ph l c 7; Ph l c 8;
Pha ch , l c	Đ trong c a dung d ch l c	Theo phương pháp ghi trong ĐĐVN IV, ph l c 9.2 [3].
	Màu s c c a dung d ch l c	So v i màu chu n
	Đ vô khu n c a dung d ch l c	Theo phương pháp ghi trong ĐĐVN IV, ph l c 13.7 [3].
	Hàm l ng d c ch t (%)	Phương pháp HPLC, m c 2.3.1.1
	T l t p ch t (%)	Phương pháp HPLC, m c 2.3.1.2
	pH dung d ch sau khi l c	Theo phương pháp ghi trong ĐĐVN IV, ph l c 6.2 [3].
Đóng l , đ y h nút cao su	Th tích c a dung d ch thu c trong l	Theo phương pháp ghi trong ĐĐVN IV, ph l c 11.1 [3].
Đông khô, đóng nút hoàn toàn	Hàm l ng n c c a b t trong l	Theo phương pháp ghi trong ĐĐVN IV, ph l c 10.3 [3]
Xi t n p nhôm	Đ kín c a l	Theo ph l c 12

3.5.2.7. K t qu th m đ nh

a) K t qu các thông s tr ng y u

K t qu đánh giá sau khi đông khô c a 3 lô đ c trình bày tóm t t trong b ng 3.42. D li u chi ti t đ c trình bày trong các ph l c 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.

B ng 3.42: Tóm t t d li u th c nghi m v các thông s tr ng y u

Giai đo n	Thông s	K t qu (lô)		
		611001	611002	611003
X lý l r ng, n p nhôm, nút cao su	L r ng: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n, n i đ c t . N p nhôm, nút cao su: Đ s ch, đ khô, đ vô khu n.	Đ t	Đ t	Đ t
Pha ch , l c	Đ trong c a dung d ch l c	Đ t	Đ t	Đ t
	Màu s c c a dung d ch l c	Đ t	Đ t	Đ t
	Đ vô khu n c a d.d ch l c	Đ t	Đ t	Đ t
	Hàm l ng d c ch t (%)	99,65 ±1,91	100,21 ±3,81	100,65 ±1,90
	T l t p ch t $\times 10^{-2}$ (%)	5,01 ±0,18	4,12 ±0,24	4,85 ±0,28
	pH dung d ch sau khi l c	10,82 ±0,49	11,52 ±0,19	11,15 ±0,23
Đóng l , đ y h nút cao su	Th tích c a dung d ch thu c trong l (ml)	2,7 ±0,1	2,7 ±0,1	2,6 ±0,1
Đông khô, đóng nút hoàn toàn	Hàm l ng n c c a b t trong l $\times 10^{-2}$ (%)	112,1 ±4,1	119,12 ±3,10	91,25 ±2,13
Xi t n p nhôm	Đ kín c a l	Đ t	Đ t	Đ t

b) K t qu th m đ nh tr c c a các thông s tr ng y u

T các d li u đ c nêu và đ i chi u v i yêu c u, k t qu th m đ nh các thông s tr ng y u đ c trình bày tóm t t trong b ng 3.43.

B ng 3.43: Tóm t t k t qu th m đ nh các thông s tr ng y u

Stt	Giai đo n	Thông s	Yêu c u	K t qu
1	X lý l r ng, nút cao su, n p nhôm	Đ s ch	Ph i đ t yêu c u	Đ t
2		Đ khô	Ph i đ t yêu c u	Đ t
3		Đ vô khu n	Ph i đ t yêu c u	Đ t
4		N i đ c t	Ph i đ t yêu c u	Đ t
5	Pha ch , l c, đóng l	Đ trong c a dung d ch	Ph i đ t yêu c u	Đ t
6		Màu s c c a dung d ch	Ph i đ t yêu c u	Đ t
7		Đ vô khu n c a dung d ch	Ph i vô khu n	Đ t
8		Hàm l ng d c ch t (%)	Trong kho ng 90 – 105%	Đ t
9		T l t p ch t (%)	D i 1%	Đ t
10		pH dung d ch sau khi l c	10,0 – 12,0	Đ t
11		Th tích đóng l	2,5 ml $\pm$ 10%	Đ t
12	Đông khô, đóng nút hoàn toàn	Hàm l ng n c c a b t trong l	D i 2%	Đ t
13	Xi t n p nhôm	Đ kín c a l	Ph i đ t yêu c u	Đ t

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.43 cho thấy: thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid), đã c s n xu t quy mô 4100 l /m , v i công th c, quy trình pha ch và đông khô v i các thông s k thu t theo m c 3.5.4, n đ nh, đ ng nh t v ch t l ng v i các ch tiêu đã th . Quy trình đã đ c th m đ nh t i Nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP - WHO c a Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) và đã đ c B Y t c p s đăng ký.

3.5.3. Đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t quy mô 4100 l /m

3.5.3.1. Đ n đ nh đi u ki n b o qu n (đ i 30°C, tránh ánh sáng)

Ba lô thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) (lô 611001, 611002, 611003) s n xu t quy mô 4100 l /m đ c b o qu n nhi t đ đ i 30°C, tránh ánh sáng, ti p t c đ c theo dõi đ đánh giá đ n đ nh. Sau t ng th i gian 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng đánh giá theo các tiêu chu n nh đã ghi m c 3.3. Kết qu theo dõi đ n đ nh c a 3 lô đ c th hi n trong b ng 3.44.

B ng 3.44: Đ n đ nh thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t t i Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) đi u ki n b o qu n

Ch tiêu	Lô	Ban đ u	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
Hình th c	611001	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
	611002	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
	611003	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
Đ nh tính	611001	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng
	611002	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng
	611003	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng
Hàm l ng n c x10 ⁻² (%)	611001	112,1 ±4,1	112,12 ±7,35	109,11 ±8,24	110,55 ±7,11	118,04 ±7,65	119,67 ±8,17	120,45 ±8,56
	611002	118,9 ±2,41	122,36 ±2,29	120,27 ±2,32	121,59 ±2,55	122,41 ±2,34	123,55 ±2,45	124,57 ±3,12
	611003	91,1 ±1,96	102,47 ±2,56	106,15 ±2,71	110,36 ±3,57	115,97 ±4,11	117,38 ±3,55	118,67 ±3,91

Ch tiêu	Lô	Ban đ u	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
pH	611001	10,82 ±0,49	10,88 ±0,78	11,10 ±0,80	11,19 ±0,20	10,98 ±0,69	10,99 ±0,40	10,88 ±0,68
	611002	11,19 ±0,20	11,04 ±0,23	11,15 ±0,23	11,32 ±0,21	11,17 ±0,23	11,22 ±0,31	11,23 ±0,31
	611003	11,35 ±0,24	11,19 ±0,20	11,04 ±0,23	11,21 ±0,50	11,29 ±0,23	11,29 ±0,45	11,31 ±0,19
Đ trong và màu s c dung d ch pha l i	611001	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
	611002	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
	611003	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t	Đ t
Th i gian hòa tan b t đông khô (giây)	611001	24±1	23±1	21±2	22±1	19±2	24±1	23±2
	611002	20±2	24±2	23±2	24±2	24±2	23±2	22±2
	611003	24±2	21±2	24±2	21±2	24±1	21±1	23±1
Hàm l ng PPZ (%)	611001	97,36 ±0,67	98,02 ±0,71	96,31 ±0,56	96,72 ±0,57	96,21 ±0,53	95,92 ±0,48	95,21 ±0,38
	611002	99,41 ±0,79	99,82 ±0,82	99,21 ±0,71	98,62 ±0,72	97,53 ±0,74	97,32 ±0,67	97,03 ±0,65
	611003	103,52 ±0,85	99,54 ±0,79	99,33 ±0,76	98,72 ±0,82	97,82 ±0,72	97,12 ±0,81	96,92 ±0,79
T l t p ch t $\times 10^{-2}$ (%)	611001	4,41 ±0,06	9,91 ±0,13	17,79 ±0,20	18,54 ±0,44	18,91 ±0,21	19,04 ±0,42	20,31 ±0,31
	611002	10,91 ±0,26	15,27 ±0,36	16,52 ±0,21	17,62 ±0,23	17,79 ±0,20	18,61 ±0,27	19,19 ±0,22
	611003	12,96 ±0,48	14,04 ±0,52	14,32 ±0,19	16,20 ±0,60	16,68 ±0,19	17,20 ±0,55	17,69 ±0,47

Nh n xét:

K t qu trong b ng 3.44 cho th y: c 3 lô thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) đ c s n xu t quy mô 4100 l /m , v i thành ph n công th c và quy trình đã ch n l a (m c 3.5.2.4) t i Nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP-WHO c a Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) n đ nh trong th i

gian theo dõi. Các chỉ tiêu chất lượng để đánh giá được nêu trong sơ đồ của TCCS (mục 3.3.1).

3.5.3.2. Đánh giá định lý, hóa học dung dịch pha loãng của thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Sau 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng tiến hành đánh giá định lý, hóa học sau 12 giờ của pantoprazol (của thuốc tiêm đông khô Cafocid) trong 10ml dung dịch natri clorid 0,9% (là dung môi cho thuốc tiêm đông khô Cafocid) và các chỉ tiêu: độ trong và màu sắc của dung dịch; pH; hàm lượng pantoprazol; tỷ lệ kết tủa theo tiêu chuẩn ghi trong mục 3.3.1. Kết quả được trình bày trong bảng 3.45.

Bảng 3.45: Đánh giá định lý, hóa học của dung dịch pha loãng của thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) sau 12 giờ

Chỉ tiêu	Lô	Ban đầu	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
pH	611001	10,82 ±0,49	10,88 ±0,79	10,63 ±0,49	10,91 ±0,26	10,85 ±0,49	10,89 ±0,42	11,05 ±0,39
	611002	11,10 ±0,80	11,21 ±0,50	11,12 ±0,50	11,04 ±0,23	11,19 ±0,20	10,94 ±0,33	11,10 ±0,25
	611003	11,35 ±0,24	11,15 ±0,23	11,10 ±0,24	11,21 ±0,21	11,17 ±0,23	11,00 ±0,27	11,21 ±0,22
Độ trong và màu sắc	611001	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
	611002	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
	611003	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Hàm lượng PPZ (%)	611001	97,36 ±0,67	97,52 ±0,71	96,61 ±0,56	96,49 ±0,56	96,44 ±0,57	96,49 ±0,56	96,14 ±0,55
	611002	99,4 ±0,79	98,86 ±0,81	98,22 ±0,67	97,63 ±0,68	97,55 ±0,65	96,93 ±0,63	96,25 ±0,55
	611003	103,5 ±0,85	101,08 ±0,91	99,31 ±0,73	98,77 ±0,73	98,24 ±0,64	97,79 ±0,74	97,11 ±0,62
Tỷ lệ kết tủa x 10 ⁻² (%)	611001	4,41 ±0,06	11,02 ±0,12	19,22 ±0,71	20,22 ±0,48	20,83 ±0,27	21,23 ±0,41	21,83 ±0,32
	611002	10,91 ±0,26	16,82 ±0,22	18,37 ±0,21	19,03 ±0,70	19,78 ±0,22	20,03 ±0,69	20,32 ±0,42
	611003	12,96 ±0,48	15,32 ±0,36	15,77 ±0,20	18,02 ±0,20	18,37 ±0,24	19,02 ±0,24	19,31 ±0,29

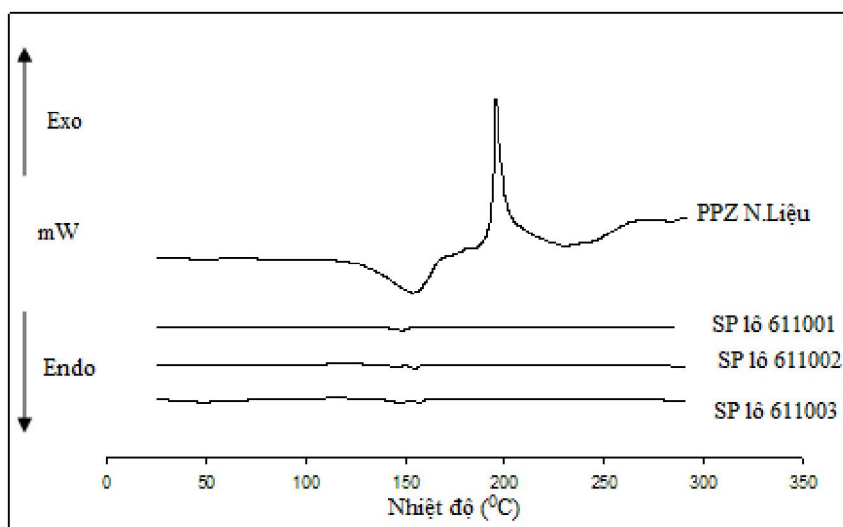
Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.45 cho thấy: trong thời gian 24 tháng điều kiện bảo quản (nhiệt độ 30°C , tránh ánh sáng), dung dịch pha loãng của thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9% ổn định sau 12 giờ.

3.5.3.3. Đánh giá tính chất phân tán của bột 3 lô thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) được sản xuất quy mô 4100 l/m

a) Bảng phân tích bằng pháp DSC

Thi hành đánh giá tính chất phân tán của bột 3 lô thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) (lô 611001, 611002, 611003) sản xuất quy mô 4100 l/m bằng phân tích bằng pháp DSC với các điều kiện như mục 2.3.3.4. Kết quả được thể hiện trong hình 3.24.



Hình 3.24: Giá trị DSC của pantoprazol nguyên liệu và bột 3 lô thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)

Nhận xét:

Kết quả hình 3.24 cho thấy: giá trị DSC của bột thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) với các lô 611001, lô 611002, lô 611003 là tương đương nhau.

Cũng đã các pic thu nhiệt được thấp (trong khoảng -4 mW đến -2 mW) và không thấy các pic tỏa nhiệt. Trong khi đó, các pic thu nhiệt và pic tỏa nhiệt tương ứng của nguyên liệu pantoprazol là -30 mW và 130 mW. Như vậy, 3 lô thuốc tiêm đông khô pantoprazol được sản xuất theo công thức, quy trình và trạng thái đã tiến hành có thể nhận nhiệt lẫn nhau và bền vững hơn so với nguyên liệu. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả thu được từ phương pháp HPLC ở mục 3.5.3.1.

b) Bằng phương pháp X-Ray

Kết quả được thể hiện trong phần 1.7 và phần 3 cho thấy: thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) sản xuất quy mô 4100 l/m không có sự khác biệt với sản phẩm đông khô pantoprazol được bào chế quy mô phòng thí nghiệm và tính chất tinh thể của bột, cả hai phần đều không có pic tinh thể của pantoprazol.

3.6. SO SÁNH THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL (CAFOCID) VỚI SẢN PHẨM TẠO TẠO VÀ MÔ TẢ CÁC TIÊU CHUẨN

Tiến hành so sánh một số chỉ tiêu chất lượng theo phương pháp ghi trong mục 2.3.3 và: hình thức và thời gian hòa tan của bột đông khô; độ trong và pH của dung dịch pha loãng; hàm lượng chất chủ; độ ổn định và tính chất hòa tan của bột đông khô để kiểm tra thuốc tiêm đông khô pantoprazol (sau 03 tháng sản xuất) có cùng điều kiện bảo quản (dưới 30°C, tránh ánh sáng) do 3 công ty sản xuất gồm: sản phẩm nghiên cứu (Cafocid – do Công ty CPDPT 1 (PHARBACO) sản xuất 11/2011; hết hạn 11/2013), sản phẩm của Việt Nam (Pipanzin – do Công ty PYMEPHARCO sản xuất 11/2011; hết hạn 11/2013), sản phẩm của nước ngoài (Pantoloc – sản phẩm của Hãng Nycomed – Đức, sản xuất 10/2011; hết hạn 10/2103). Kết quả kiểm tra cho thấy:

- Các sản phẩm đều dễ dàng tan trong 2,5 ml nước cất, thời gian hòa tan đều <30 giây; dung dịch pha loãng trong, không màu; pH của dung dịch pha loãng trong khoảng 10,0 – 12,0.

Kết quả đã nêu lên được ghi trong bảng 3.46.

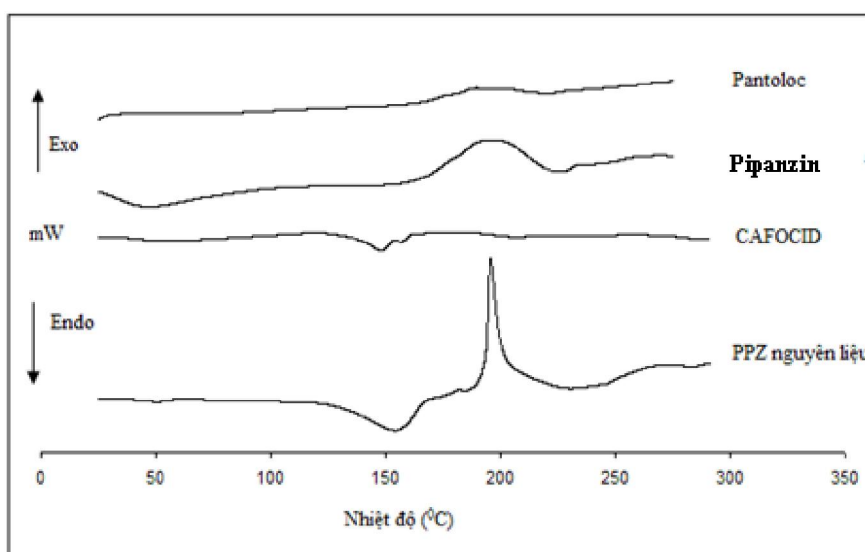
Kết quả đánh giá tính chất nhiệt động học bằng phương pháp DSC được thể hiện trong hình 3.25.

Bảng 3.46: So sánh một số chỉ tiêu chất lượng của 3 mẫu thuốc tiêm đông khô pantoprazol của 3 nhà sản xuất khác nhau

Sản phẩm	Nhà sản xuất	Sản xuất	Hạn dùng	Hàm lượng PPZ (%)	Tỷ lệ tạp chất (%)
Cafocid	C.ty CPDPT 1 – Việt Nam	11/2011	11/2013	103,5	0,04
Pipanzin	C.ty PYMEPHARCO – Việt Nam	11/2011	11/2013	99,06	0,48
Pantoloc	C.ty Nycomed Gmb – Đức	10/2011	10/2013	102,6	0,29

Nhận xét:

Kết quả trong bảng 3.46 cho thấy: ba sản phẩm thuốc tiêm đông khô pantoprazol đều đảm bảo các chỉ tiêu chất lượng đã đề ra. Tuy nhiên, thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) được sản xuất theo công thức và quy trình nghiên cứu có tỷ lệ tạp chất là thấp nhất.



Hình 3.25: Ghi nhận DSC của các mẫu pantoprazol nguyên liệu, Cafocid, Pipanzin và Pantoloc

Nhận xét:

Kết quả thể hiện trong hình 3.25 cho thấy: ghi nhận DSC của pantoprazol nguyên liệu có pic thu nhiệt trong khoảng $150 - 160^{\circ}\text{C}$ với năng lượng $-28,78 \text{ mW}$ (tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của pantoprazol) và pic tỏa nhiệt trong khoảng $180 - 190^{\circ}\text{C}$ với năng lượng $129,52 \text{ mW}$ (tương ứng với nhiệt độ phân hủy của pantoprazol). So sánh với ghi nhận DSC của 3 sản phẩm đông khô thì Pipanxin vẫn còn pic tỏa nhiệt trong khoảng nhiệt độ này (với năng lượng $46,37 \text{ mW}$), trong khi 2 sản phẩm còn lại (Cafocid và Pantoloc) gần như không thấy. Như vậy, pantoprazol trong sản phẩm Cafocid và Pantoloc có thể đã chuyển dạng thù hình và dạng thù hình này bền vững với nhiệt hơn so với pantoprazol trong sản phẩm Pipanxin.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU CÁC AM T S Y U T Đ N Đ N Đ NH C A PANTOPRAZOL VÀ THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

4.1.1. Y u t v công th c

Pantoprazol cũng như các chất thuộc nhóm các chất bơm proton đều không bền trong môi trường acid, nhiệt độ, độ ẩm, có mặt các chất oxy hóa... Vì vậy, cần lựa chọn công thức với các thành phần có tính phù hợp cho môi trường bào chế để đảm bảo tăng độ bền của thuốc. Chọn hình thức thuốc uống (viên nén, viên nang cứng...) thì được chọn bằng hình thức trong quá trình pha chế và bảo quản song cần lựa chọn các thành phần tá dược để đảm bảo cho được chất không bị phân hủy bởi pH dạ dày và khi sử dụng, dễ dàng giải phóng thuốc. Tuy nhiên, để việc dùng thuốc tiêm thì vì cần lựa chọn trạng thái tồn tại của được chất, thành phần và tính tá dược, dung môi để đảm bảo cho được chất bền vững ngay trong quá trình pha chế và bảo quản là yếu tố quyết định đến độ bền của thuốc.

4.1.1.1. Được chất

Tính chất natri pantoprazol tồn tại dưới dạng hydrat hóa, trong đó có hai dạng tinh thể thông thường là mono và sesquihydrat. Ngoài ra còn hai dạng hydrat hóa khác là dạng A (hemihydrat) và dạng B (dihydrat). Trong đó dạng sesquihydrat bền vững hơn cả và muối natri của dạng này được sử dụng trong suốt quá trình nghiên cứu.

4.1.1.2. Tá dược

a) Tá dược tạo khung

Trong nghiên cứu, đề tài đã sử dụng một tá dược tồn tại dưới dạng kết tinh (manitol) và một tá dược tồn tại dưới dạng vô định hình (sorbitol) để làm tá dược tạo khung. Vì tá dược là manitol, do sau khi đông khô, manitol dưới dạng kết tinh và tạo thành khung giá đỡ cho được chất (dạng phân phối với cyclodextrin) làm cho bột đông khô có hình bánh thuốc, bám dính, tích tụ. Vì cấu trúc này,

b t đông khô d dàng hòa tan l i trong dung môi. Ngoài ra, manitol không có t ng tác, t ng k v i d c ch t, ít hút m nên đ m b o đ n đ nh c a thu c.

b) Tá d c ki m

Do pantoprazol d b phân h y trong môi tr ng acid, nên trong quá trình xây d ng công th c c n s d ng tá d c ki m (t o môi tr ng có pH cao nh t đ nh) đ đ m b o đ n đ nh c a d c ch t. K t qu kh o sát cho th y trong kho ng pH 10,0 – 12,0, pantoprazol cho đ n đ nh cao nh t (b ng 3.16 và hình 3.14). Trong nh ng tá d c ki m đã kh o sát, natri hydroxyd v a đ m b o đ n đ nh c a c a thu c tiêm đông khô pantoprazol, v a có giá thành th p, d đ m b o.

c) Tá d c ch ng oxy hóa và bi n pháp h n ch t c đ oxy hóa c a d c ch t

Do trong c u trúc phân t có hai d vòng là benzimidazol và pyridin, đ c n i v i nhau b ng c u n i sulfonyl, nên pantoprazol r t d b oxy hóa, các tác nhân làm tăng t c đ oxy hóa có th xu t hi n trong quá trình pha ch và b o qu n là: oxy c a không khí, m t s ion kim lo i hóa tr cao có trong dung môi ho c tá d c. Vì v y, c n s d ng các bi n pháp đ gi m thi u tác đ ng c a các y u t này.

Đ i v i ion kim lo i hóa tr cao có m t trong dung môi và tá d c, s d ng dinatri EDTA v i t l d i 1% s khóa các ion kim lo i này. K t qu nghiên c u cho th y, EDTA làm ch m quá trình oxy hóa pantoprazol. Trong cùng m t đi u ki n b o qu n, b t đông khô cũng nh dung d ch pha l i c a b t đông khô đ c pha ch theo công th c trong thành ph n có EDTA có hàm l ng pantoprazol còn l i cao h n, t l t p ch t th p h n m u không có EDTA (b ng 3.21; 3.22 và hình 3.15). Nh v y, s có m t c a EDTA trong thành ph n công th c đã h n ch m c đ phân h y c a d c ch t. Đi u này có th lý gi i: do s có m t c a m t l ng n c dù nh trong b t cũng có th hòa tan pantoprazol và gây ra nh ng ph n ng oxy hóa trong dung d ch d i s xúc tác

các ion kim loại và ánh sáng nhúng có mặt của EDTA đã có tác dụng khóa các ion và ngăn ngừa phản ứng oxy hóa.

Đi v i oxy t do, s d ng nitrogen (khí tr) bão hòa s c vào dung d ch tr c, trong quá trình hòa tan pantoprazol và s c vào trong l tr c khi đóng dung d ch thu c (v i m c đích t o áp l c l c nén đ đ u i oxy t do cũng nh đ tránh ti p xúc v i dòng khí nén thông th ng t ngoài vào), s h n ch t i đa s ti p xúc c a pantoprazol v i oxy trong quá trình pha ch và b o qu n, do đó, s tăng đ n đ nh c a đ c ch t. Tuy nhiên, vì c s c nitrogen ch th c s đ t hi u qu cao khi ta s d ng bao bì là th y tinh hàn kín.

d) Tá d c t o ph c v i đ c ch t

Pantoprazol là đ c ch t không b n v ng, đ b phân h y, vì v y, s d ng tá d c làm tăng đ n đ nh, c i thi n đ tan...là v n đ c n quan tâm trong quá trình xây d ng công th c. Hi n nay, cyclodextrin và các d n ch t đ c s d ng ph bi n làm tá d c c i thi n đ n đ nh c a các đ c ch t không b n. B n ch t c a cyclodextrin là m t oligosaccharid d ng vòng có ch a ít nh t sáu đ n v glucopyranose g n v i nhau b i liên k t glucosid. Phân t cyclodextrin có ch a m t khoang r ng gi a, kích th c c a khoang r ng ph thu c vào d ng cyclodextrin. Bên trong khoang r ng có các nhóm ch c k n c và phía ngoài là các nhóm thân n c hydroxyl. V i c u trúc này, khi k t h p v i các đ c ch t không b n, cyclodextrin có kh năng bao b c phân t c a đ c ch t này trong khoang r ng đ t o ph c, nh đó c i thi n đ n đ nh v t lý và hóa h c, đ tan, sinh kh d ng, che gi u mùi v c a đ c ch t. Ngoài ra, cyclodextrin còn c i thi n đ tan c a s n ph m khi hòa tan tr l i. Vì v y, cyclodextrin đ c s d ng trong nhi u ch ph m bào ch , trong đó có thu c u ng, thu c tiêm, thu c nh m t...[38], [49].

K t qu nghiên c u c a C.Holvote và c ng s [38] cho th y, v i s có m t c a HP- β -CD, h n h p v t lý và b t đông khô c a omeprazol b n v ng v i nhi t h n so v i omeprazol, t ng t cũng v i lansoprazol, khi có m t cyclodextrin (ho c d n ch t), h n h p v t lý và pellet c a lansoprazol đ u b n

v ng v i nhi t h n lansoprazol nguyên li u [49]. Tuy nhiên, cyclodextrin có nhi u d n ch t v i tr ng l ng phân t khác nhau, khi k t h p v i d c ch t trong công th c s cho đ n đ nh khác nhau.

Trong s các d n ch t c a cyclodextrin s d ng đ kh o sát thì HP- β -CD cho s n ph m đông khô pantoprazol có đ n đ nh cao nh t. K t qu đánh giá b ng các ph ng pháp DSC và nhi u x tia X đ u cho th y: v i s có m t c a HP- β -CD, h n h p v t lý cũng nh b t đông khô pantoprazol b n v ng v i nhi t h n đ ng pantoprazol nguyên li u cũng nh v i b t đông khô s d ng các d n ch t cyclodextrin khác.

Tuy nhiên, đ n đ nh pantoprazol cũng nh thu c tiêm đông khô pantoprazol ph thu c vào t l HP- β -CD có trong thành ph n công th c. K t qu đánh giá đ n đ nh s n ph m đông khô bào ch quy mô phòng thí nghi m t các công th c s d ng HP- β -CD v i t l khác nhau cho th y: t l tá d c HP- β -CD có trong thành ph n công th c tăng, đ n đ nh c a thu c tiêm đông khô pantoprazol tăng. Tuy nhiên, n u t l HP- β -CD trong thành ph n công th c quá l n s làm cho dung d ch thu c không đông khô đ c ho c bánh thu c không x p và do đó nh h ng đ n đ n đ nh c a thu c (đi u này có th đ c lý gi i: v i t l HP- β -CD trong công th c l n s t o dung d ch tr c đông khô có đ nh t cao, do đó, kh năng bay h i c a dung môi trong quá trình đông khô b h n ch nên sau khi đông khô s n ph m không đông r n) .

V i các t l HP- β -CD trong thành ph n các công th c đã kh o sát (b ng 3.27), s n ph m đông khô theo công th c CT2-1-1-6 (có t l HP- β -CD/PPZ trong công th c là 6/1) có đ n đ nh cao nh t (k t qu đ c th hi n trong b ng 3.28 và hình 3.18). M c dù v y, HP- β -CD cũng nh các cyclodextrin khác n u s d ng nhi u s tích lũy và gây đ c trên th n [35]. Ngoài ra, tá d c này hoàn toàn nh p ngo i, s d ng nhi u s làm tăng giá thành c a s n ph m, gi m tính c nh tranh. Vì v y, khi đ a vào s n xu t, c n l a ch n t l HP- β -CD/công th c phù h p đ s n ph m thu đ c v a đ m b o đ n đ nh, v a có giá thành h p lý.

4.1.2. Quy trình pha chế

Thuyết các bước pha chế và tá dược có nhúng để định dạng sản phẩm đông khô. Do pantoprazol định trong môi trường có pH 10,0 – 12,0 nên trước khi hòa tan pantoprazol vào trong dung môi cần điều chỉnh pH về khoảng pH này. Ngoài ra, pantoprazol không bền về nhiệt, đặc biệt cho thấy, chế độ điều kiện nhiệt độ phòng, khi hòa tan pantoprazol vào trong dung dịch cũng làm cho pantoprazol bị phân hủy, điều này đặc biệt thể hiện bằng màu vàng của dung dịch xuất hiện ngay sau khi hòa tan pantoprazol, cho nên, trước, trong và sau khi hòa tan pantoprazol vào dung dịch, trong quá trình sản xuất, cần luôn duy trì nhiệt độ dung dịch dưới 15°C. Chỉ tiêu này là một trong những bí quyết để định dạng thuốc tiêm đông khô pantoprazol.

4.1.3. Vấn đề thông số trong quá trình đông khô

4.1.3.1. Nhiệt độ sấy khô thích hợp

Về mặt các nhân tố sấy khô thích hợp sẽ quyết định đến hiệu quả bền vững về nhiệt của dược chất. Pantoprazol là một trong những chất không bền về nhiệt và độ ẩm, vì vậy nhiệt độ sấy khô thích hợp cao sẽ dễ dàng làm phân hủy dược chất, nhưng nếu sử dụng nhiệt độ sấy khô thích hợp thấp sẽ không đạt được nhiệt độ cần trong sản phẩm đông khô để hình thành lớp bảo vệ nhiệt độ cần thiết để duy trì hàm lượng nước cần thiết để ngăn ngừa khi đó sẽ phải chi phí để nâng lên nhiệt độ. Cần hai trường hợp để không cho hiệu quả kinh tế khi tiến hành sản xuất. Vì vậy, cần lựa chọn nhiệt độ sấy khô thích hợp với thời gian sấy khô hợp lý để vừa đảm bảo để định dạng cũng như giá thành của sản phẩm đông khô. Về các nhiệt độ đã khảo sát, 30°C là nhiệt độ phù hợp để lựa chọn là nhiệt độ sấy khô thích hợp cho quá trình đông khô thuốc tiêm pantoprazol.

4.1.3.2. Thời gian sấy khô thích hợp

Về cùng nhiệt độ sấy khô thích hợp, thời gian sấy khô sẽ ảnh hưởng đến hàm lượng nước còn lại trong chế phẩm đông khô. Nếu thời gian sấy khô ngắn thì chi phí để nâng ít nhưng nước còn lại nhiều, do đó sản phẩm đông khô sẽ không

nđnh, đc bít vớ các s n ph m không b n v ng trong môi tr ng đ m cao nh pantoprazol. Tuy nhiên, th i gian s y khô càng lâu, hàm l ng n c còn l i trong s n ph m càng th p, s n ph m sau khi đông khô nđnh h n nh ng khi đó chi phí năng l ng cho quá trình này s cao, nh h ng đ n giá thành c a s n ph m. Ngoài ra, đ m cũng không th th p h n đ m gi i h n n u t i p t c s y khô. Vì v y, trong quá trình đông khô c n l a ch n th i gian s y khô th c p cho phù h p.

Đ i v i quy mô phòng thí nghi m, m c tiêu c a nghi n c u là đ c ó đ c s n ph m đông khô pantoprazol v i hàm l ng n c th p nh t mà ch a tính đ n giá thành c a s n ph m nên th i gian s y khô th c p nhi t đ 30°C đ c l a ch n là 22 gi . Tuy nhiên, quy mô s n xu t thu c ti m đông khô pantoprazol 4100 l /m (l n h n 20 – 40 l n so v i quy mô phòng thí nghi m – t i đa 200 l /m) thì vì c l a ch n th i gian s y khô ngoài vì c đ m b o đ nđnh c a s n ph m (hàm l ng n c th p trong gi i h n) nh ng cũng ph i đ m b o chi phí cho s n xu t là ít nh t. Trong th c t s n xu t thu c ti m đông khô pantoprazol, n u kéo dài th i gian s y khô, s n ph m đông khô có hàm l ng n c th p h n nh ng kèm theo s là chi phí (đ i n năng tiêu th) l n h n. Do đó, s làm tăng giá thành s n ph m, gi m s c c nh tranh trên th tr ng. Vì v y, đ v a đ m b o ch tiêu ch t l ng v a gi m t i đa chi phí, thu c ti m đông khô pantoprazol đã đ c s n xu t quy mô 4100 l /m v i th i gian s y khô th c p là 10 gi nhi t đ 30°C . S n ph m đông khô thu đ c có hàm l ng n c n m trong gi i h n cho phép (đ i 2%), đ m b o cho thu c có đ nđnh ít nh t trong 24 tháng.

4.2. V NGHI N C U CH T L NG S N PH M VÀ XÂY D NG TIÊU CHU N CH T L NG THU C TI M ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

Qua theo dõi các lô bào ch trong phòng thí nghi m quy mô 200 l /m và s n xu t quy mô 4100 l /m , k t qu cho th y ch t l ng các s n ph m đ u n đnh. Tuy nhiên, s n ph m đông khô đ c pha ch , s n xu t theo công th c, quy

trình và các thông số quy mô 4100 l /m³ để ngửi và hít thở và bào chế quy mô phòng thí nghiệm. Sản phẩm thu được tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) có tính chất cơ bản quan trọng nhất về độ pH, độ nhớt và độ hòa tan trở lại.

Có nhiều chỉ tiêu đánh giá chất lượng thu được tiêm đông khô, tuy nhiên với thu được tiêm đông khô pantoprazol như các tiêu sau đây như quan trọng để nhận định chất lượng thu được:

4.2.1. Giới hạn tính chất liên quan

Tính chất trong chế phẩm thu được là những chất đã có sẵn trong nguyên liệu, (xuất hiện trong quá trình tổng hợp), hoặc phát sinh do quá trình phân hủy của dược chất, do đó sẽ làm giảm hàm lượng của dược chất. Tính chất tính chất có trong chế phẩm thu được liên quan đến độ nhớt và quy định chất lượng của thu được, vì vậy xác định tính chất liên quan trong chế phẩm thu được cho biết độ nhận định chất lượng thu được. Tuy nhiên, các tính chất khác nhau có mặt để nhận định chất lượng thu được khác nhau, phần lớn các tính chất là không có hiệu quả đi kèm hoặc ngăn cản hiệu quả đi kèm của dược chất, mặt khác còn có đặc tính, mặt khác không có tác động nào. Vì các nhà sản xuất có tiềm năng lớn, hiện nay, để xác định giới hạn tính chất trong chế phẩm thu được (đặc biệt là thu được tiêm) bằng phương pháp định lượng và tính chất. Sản phẩm tính chất để đánh giá giới hạn tính chất liên quan trong chế phẩm cho ta biết chính xác tính chất đó chiếm bao nhiêu, tính chất càng cao, chất lượng thu được càng giảm, hiệu quả đi kèm càng thấp. Tuy nhiên, vì có đặc tính tính chất để xác định tính chất liên quan trong chế phẩm là đi kèm rất khó vì các nhà sản xuất dược phẩm Việt Nam, bởi vì, hệ thống tính chất là nhập ngoại, giá các tính chất là rất cao và cũng có ít nhà phân phối cho nên nếu sản phẩm thì giá thành sản phẩm sẽ lớn, khó cạnh tranh với hàng nhập ngoại cùng loại. Vì vậy, thay vì xác định tính chất tính chất liên quan, trong các chuyên luận của Dược điển Việt Nam IV [3], cho phép xác định tính chất các tính chất liên quan so với dược chất bằng phương pháp HPLC, vì phương pháp này cũng cho ta biết độ nhận định chất lượng sản phẩm (tính chất tính chất liên quan càng lớn,

ch ng t m c đ n đ nh c àng th p) đ ng th i không nh h ng đ n giá thành c a s n ph m.

Có nhi u ph ng pháp đánh giá đ tnh khi t c a s n ph m. V i nguyên li u pantoprazol, D c đ i n Anh (BP 2013) và D c đ i n M (USP 35) đ u s d ng ph ng pháp HPLC đ xác đ nh gi i h n c a t p ch t, 6 t p ch t có trong nguyên li u pantoprazol đã đ c xác đ nh gi i h n v i t l t 0,1 đ n 0,2% và t ng t t c các t p ch t đ c gi i h n không quá 0,5%. V i s n ph m đ ong khô, m c đ n đ nh đ c th hi n b ng t l t p ch t có m t trong ch ph m. B ng ph ng pháp HPLC, k t qu th trên 6 m u đ ong khô đ u cho th y: t ng di n tích pic ph trên s c ký đ c a dung d ch th c a t t c các l n ch y s c ký theo các đi u ki n đã nêu là t ng t nhau và đ u nh h n di n tích pic chính trên s c ký đ c a dung d ch đ i chi u, trung bình ch b ng 0,27 l n (b ng 3.15). Đ i u đó ch ng t r ng hàm l ng t p ch t trong ch ph m đ u nh h n 1%. Theo dõi t l này c a các s n ph m đ ong khô pantoprazol đ c bào ch quy mô phòng thí nghi m (t i đa 200 l /m) và s n xu t quy mô 4100 l /m trong các đi u ki n đã nêu đ u không quá 1%.

4.2.2. Hàm l ng n c trong ch ph m đ ong khô

Ph n l n các đ c ch t trong thu c tiêm đ ong khô là không b n, d b phân h y b i các ph n ng th y phân, oxy hóa...N c là m t trong nh ng tác nhân làm gia tăng đ phân h y c a đ c ch t không n đ nh do ph n ng th y phân. Vì v y, hàm l ng n c trong b t đ ong khô có ý nghĩa r t quan tr ng đ i v i đ n đ nh c a s n ph m đ ong khô. Pantoprazol là đ c ch t không b n, d b phân h y b i đ m cho nên hàm l ng n c trong b t đ ong khô càng cao, t l t p ch t trong ch ph m càng l n. Tuy nhiên, hàm l ng n c trong ch ph m đ ong khô đ c quy t đ nh b i các thông s đ ong khô. K t qu nghi n c u cho th y nhi t đ và th i gian s y khô th c p nh h ng tr c ti p đ n hàm l ng n c trong s n ph m đ ong khô. Ki m soát đ c hàm l ng n c trong ch ph m đ ong khô gi i h n t i thi u là m c tiêu quan tr ng đ góp ph n nâng cao t i th c a thu c.

Có nhiều phương pháp xác định hàm lượng trong chất phẩm đông khô như : phương pháp xác định khối lượng do làm khô, phương pháp định lượng nước có trong bột đông khô... Với phương pháp xác định khối lượng do làm khô, ta chỉ có thể xác định được hàm lượng của bột đông khô mà không xác định được lượng nước nằm trong phân tử của chất (pantoprazol lượng 1,5 phân tử nước) như bằng phương pháp Karl-Fisher chúng ta có thể xác định hàm lượng nước có trong thuốc tiêm đông khô (bao gồm cả nước trong và ngoài phân tử của chất), bằng phương pháp này Dược điển M (USP) 35 quy định hàm lượng nước có trong nguyên liệu pantoprazol natri sesquihydrat từ 5% đến 8%. Kết quả theo dõi để nhận định của thuốc tiêm đông khô pantoprazol cho thấy: sản phẩm đông khô đều có hàm lượng nước rất thấp (dưới 2%), chứng tỏ nước kết tinh trong phân tử pantoprazol đã biến mất sau khi đông khô. Điều này cũng phù hợp với yêu cầu chung, để đảm bảo để nhận định của thuốc tiêm đông khô thì nước trong bột đông khô phải dưới 2%.

4.2.3. Thời gian hòa tan bột đông khô

Đối với các bột thuốc đông khô so với bột thuốc thông thường là có tính chất tơi, xốp, biến mất tiếp xúc liền nên khả năng hòa tan rất nhanh trong dung môi nhanh, mặc dù không có trong Dược điển M (USP) 35 và Dược điển Việt Nam IV nhưng đây cũng là một chỉ tiêu quan trọng để kiểm tra các sản phẩm đông khô. Qua quá trình kiểm tra các mẫu thuốc sau 24 tháng thì thời gian hòa tan rất nhanh cũng dưới 30 giây. Vì vậy, trong xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm và đặt tiêu chuẩn cho chất tiêu này. Dung môi dùng để xác định thời gian hòa tan rất thích hợp bột đông khô là 2,5 ml nước cất. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sản phẩm đông khô bảo quản quy mô phòng thí nghiệm cũng như quy mô 4100 lít /m³, sau 24 tháng bảo quản điều kiện nhiệt độ và 6 tháng điều kiện lão hóa cấp tốc (để kiểm tra sản phẩm đông khô quy mô phòng thí nghiệm) đều tan nhanh trong 2,5 ml nước cất (dưới 30 giây).

4.2.4. pH dung dịch pha loãng

Pantoprazol cũng như các dược chất khác thuộc nhóm ức chế bơm proton, rất dễ bị phân hủy trong môi trường có pH thấp. Vì vậy duy trì pH mà tại đó vial đậy nắp không bị rò rỉ, để ổn định các dược chất là yêu cầu cần thiết trong nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy pantoprazol ổn định trong khoảng pH 10,0 – 12,0 cho nên khi pha dung dịch thử để đông khô đã lựa chọn khoảng pH này để hòa tan pantoprazol. Tuy nhiên, trong quá trình đông khô, bộ quần áo pH bị thay đổi sẽ ảnh hưởng đến độ ổn định của bột đông khô. Vì vậy, việc đánh giá sự thay đổi pH của dung dịch pha lio cũng là một yếu tố của quá trình theo dõi để ổn định các dược chất. Các sản phẩm đông khô theo công thức, quy trình và thông số đông khô đã nêu, sau khi pha lio có pH nằm trong khoảng cho phép, chúng tôi thu được ổn định trong thời gian theo dõi.

4.3. VẬT LIU NỔNG NHỎ THUỘC TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

4.3.1. Độ ổn định vật lý của thuốc tiêm đông khô pantoprazol

Đã tiến hành đánh giá độ ổn định của sản phẩm đông khô các điều kiện như đã nêu mục 2.3.3.2.

Kết quả nghiên cứu cho thấy điều kiện khắc nghiệt, có thể xác định ngay được mức độ phân hủy của dược chất chỉ trong vài giờ. Điều này giúp ta khảo sát sơ bộ được ảnh hưởng của các thành phần trong công thức để ổn định các dược chất, trên cơ sở đó lựa chọn được tá dược và tỷ lệ tá dược phù hợp trong công thức. Trong nghiên cứu, đã đưa ra điều kiện khắc nghiệt với nhiệt độ 100°C và thời gian tối đa không quá 4 giờ, đây là giới hạn còn quan sát được với bình đẳng các dược chất.

Điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối $75 \pm 5\%$), thuốc tiêm đông khô pantoprazol ổn định sau 6 tháng theo dõi.

Theo dõi dài hạn các điều kiện:

+ Điều kiện thực tế phòng thí nghiệm của Bộ môn Bảo quản (Trường Đại học Dược Hà Nội): với nhiệt độ $25 - 35^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $55 - 85\%$, đây là điều kiện gần với điều kiện của khí hậu Việt Nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy sản phẩm có ổn định sau 24 tháng.

+ Điều kiện bảo quản (dưới 30°C , tránh ánh sáng): các dữ liệu cho thấy trong nhóm các chất bảo quản proton đầu là những chất kém bền, đặc biệt với nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng. Kết quả nghiên cứu của C.Holvoet cho thấy: nhiệt độ 25°C , omeprazol trong tất cả các dung dịch đặc biệt phân hủy nhanh hơn so với nhiệt độ 4°C [38], còn theo A. Figueiras và cộng sự thì 60°C sau 1 giờ, omeprazol bị phân hủy hoàn toàn [31]. Với lansoprazol thì nhiệt độ 40°C , giảm 75%, sau 4 phút hàm lượng đã giảm 5,3% [75]. Với pantoprazol, nếu bảo quản điều kiện tránh ánh sáng và nhiệt độ thấp thì bền vững hơn so với bảo quản điều kiện nhiệt độ cao và/hoặc có ánh sáng [20], nếu điều kiện lão hóa cấp tốc, sau 10 ngày, hàm lượng pantoprazol giảm 27% [61]. Như vậy, để thu được tiêm đông khô pantoprazol cũng như các prazol khác nên, trong quá trình bảo quản cần khống chế nhiệt độ càng thấp càng tốt, tốt nhất là thấp hơn 25°C . Tuy nhiên, theo quy định về điều kiện bảo quản của WHO thì Việt Nam thu được vùng khí hậu IVB (nhiệt độ $30^{\circ}\text{C} \pm 2$, giảm $75\% \pm 5$) nên trong hồ sơ xin đăng ký của thu được tiêm đông khô pantoprazol và nộp đi điều kiện bảo quản là dưới 30°C . Mặc dù vậy, kết quả nghiên cứu và cho thấy, thu được tiêm đông khô pantoprazol được sản xuất theo công thức và quy trình đã được xuất hiện trong thị trường theo dõi điều kiện bảo quản.

Để nên định của thu được tiêm đông khô còn được thể hiện bằng dung dịch sau khi pha loãng. Mặc dù, dung môi để pha chế pantoprazol từ đông khô là nước cất nhưng khi sử dụng, pantoprazol thường được tiêm tĩnh mạch chậm hoặc pha loãng trong các dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Kết quả khảo sát cho thấy: trong dung dịch natri clorid 0,9% (nguyên liệu đầu vào, giá thành thấp, dễ pha chế, sản xuất) pantoprazol nên định trong 12 giờ. Vì vậy, dung dịch natri clorid 0,9% được chọn là dung dịch pha loãng cho thu được tiêm đông khô pantoprazol.

Như vậy, thu được tiêm đông khô pantoprazol sản xuất quy mô 4100 lít /m (cả bột đông khô cũng như dung dịch pha loãng trong dung môi – dung dịch natri clorid 0,9%) được nên định sau 24 tháng điều kiện bảo quản.

4.3.2. Độ ổn định của hệ thống đông khô

Bằng phương pháp DSC, dữ liệu nghiên cứu đã cho thấy mức độ biến dạng vật lý của sản phẩm đông khô được bảo vệ theo công thức và quy trình đã lựa chọn. So với pantoprazol dạng nguyên liệu, pantoprazol dạng thuốc tiêm đông khô biến dạng vật lý nhiều hơn, điều này có thể được giải thích là do sự thay đổi dạng thù hình của pantoprazol trong thuốc tiêm đông khô và dạng này biến dạng vật lý nhiều hơn dạng pantoprazol nguyên liệu. Dạng nguyên liệu, các pic thu nhiệt (tăng năng lượng nhiệt để nóng chảy) và pic tỏa nhiệt (tăng năng lượng nhiệt để phân hủy) của pantoprazol là rõ ràng và có cùng độ lớn, trong khi dạng thuốc tiêm đông khô, dường như không thấy xuất hiện các pic này. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả phân tích nhiễu xạ tia X, trên pha X của mẫu bột đông khô (cụm bào chế quy mô phòng thí nghiệm và mẫu sản xuất quy mô 4100 l/m) đều không thấy pic đặc trưng của tinh thể pantoprazol mà chỉ có pic thể hiện của tá dược manitol (pha 1 và pha 3). Như vậy, kết quả đánh giá bằng phương pháp DSC và nhiễu xạ tia X đã cho thấy: trong bột đông khô, pantoprazol đã chuyển thành dạng thù hình khác với dạng ban đầu (trong nguyên liệu) và dạng thù hình này biến dạng vật lý nhiều hơn.

Với phương pháp chụp SEM, thực tế đã cho thấy: hình ảnh phóng đại khác nhau từ 60 lần đến 10000 lần, vẫn có thể thấy hình ảnh lổp trong cấu trúc của bột đông khô, với cấu trúc lổp này, diện tích bề mặt tiếp xúc với không khí tăng lên rất nhiều nên thời gian hòa tan của các phẩm màu (từ 10 đến 20 giây).

4.4. VẬT THỰC NGHIỆM QUY TRÌNH SẢN XUẤT THUỐC TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL

4.4.1. Việc nâng cấp quy mô từ phòng thí nghiệm (tối đa 200 l/m) lên quy mô 4100 l/m

Quy mô và điều kiện pha chế, sản xuất như trên đã được lựa chọn để sản phẩm thuốc tiêm đông khô [89]. Thuốc tiêm đông khô pantoprazol sau khi nghiên cứu quy mô phòng thí nghiệm có độ ổn định sau 6 tháng điều

ki n lão hóa c p t c và sau 24 tháng đi u ki n th c đã đ c tri n khai quy mô s n xu t. Tuy nhiên, đi u ki n trong s n xu t và đi u ki n phòng thí nghi m có s khác bi t r t nhi u nên đ n đ nh c a s n ph m đông khô ch c ch n s khác nhau. B ng 4.47 th hi n s khác nhau v đi u ki n và thi t b gi a quy mô phòng thí nghi m và quy mô s n xu t trong quá trình nghi n c u bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol.

B ng 4.47: Đi u ki n và thi t b s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m và quy mô 4100 l /m

		Quy mô phòng thí nghi m	Quy mô s n xu t
Đi u ki n (nhi t đ , đ m, vi sinh v t c a phòng pha ch và trang, thi t b , d ng c ...).		Không đ c ki m soát	Đ t tiêu chu n GMP – WHO
Dung môi, tá d c, l th y tinh, nút cao su, n p nhôm		Không đ c ki m soát	Đ c ki m soát t t c các ch tiêu theo tiêu chu n ch t l ng
Quy trình		Gián đo n	Liên t c
Công đo n	R a l , nút	B ng tay	Máy r a siêu âm JCXP III Năng su t 12000-18000l /gi
	Pha ch dung d ch	B ng c c th y tinh 500 ml	N i pha ch Seitz V= 130 lít, P= 0,18 KW Thép không r 2 v áp su t t i đa= 3kg/cm ²
	L c không khí	L c LAF (Laminar Air Flow) không ki m soát đ c	L c HEPA (High Efficiency Particulate Air) – H14 có hi u su t l c 99,997%
	Đóng l	Đóng b ng pipet 5 ml	Máy đóng t đ ng Auto AMPACK P = 0,4 KW, 4800 l / gi
	Đông khô	Máy đông khô LABCONCO USA, t i đa 200 l /m	Máy đông khô Telstar, t i đa 8400 l /lô
	Xi t nút	B ng tay	Máy xi t nút KGL-120 Năng su t: 120-250 l /phút
	T s y	Không l c khí	Có l c khí

Tất cả khác nhau về điều kiện và thời gian sấy khô trong quá trình bào chế, sản xuất nên đã điều chỉnh liều lượng thông số trong quá trình đông khô. Vì các điều chỉnh này phải được tiến hành trước khi thẩm định quy trình sản xuất.

Trong các thông số đông khô, thời gian đông lạnh (do đặc điểm của hai thời điểm đông khô là khác nhau: máy đông khô LABCONCO – Hoa Kỳ quy mô phòng thí nghiệm là -70°C , máy đông khô Telstar – Tây Ban Nha quy mô sản xuất là -50°C) và thời gian sấy khô thực tế (do công suất và đặc điểm của hai máy đông khô là hoàn toàn khác nhau) đã được lựa chọn để điều chỉnh. Đây là những thông số quy định nên được nhận xét sản phẩm đông khô. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy, để dung dịch thu được đông rắn hoàn toàn, thời gian đông lạnh của máy Telstar và thu được tiêm đông khô pantoprazol ít nhất là 2 giờ (trong khi máy LABCONCO - ít nhất là 6 giờ).

Điểm yếu của sấy khô thực tế, đây là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến hàm lượng nước trong sản phẩm đông khô. Về thời điểm đông khô quy mô phòng thí nghiệm (máy LABCONCO – Hoa Kỳ) do đặc điểm không kém (áp suất có thể lên đến 0,6 – 0,7 mbar) nên để đảm bảo chất lượng hàm lượng nước, thời gian sấy khô phải đảm bảo ít nhất là 22 giờ. Trong khi đó, máy đông khô Telstar (quy mô sản xuất) có đặc điểm không tốt (áp suất luôn duy trì 0,10 – 0,15 mbar) nên việc đảm bảo thời điểm chi phí trong quá trình sản xuất (sản phẩm có giá thành hợp lý) để giảm thiểu việc đảm bảo chất lượng của sản phẩm (hàm lượng nước nằm trong giới hạn của TCCS), thời gian sấy khô thực tế được lựa chọn là 10 giờ.

4.4.2. Về phương pháp thẩm định

Do đặc điểm khai thác nhà máy đạt tiêu chuẩn GMP-WHO [90] nên việc thẩm định mô phỏng đã được tiến hành thực tế. Vì vậy, việc thẩm định quy trình sản xuất thu được tiêm đông khô pantoprazol chắc chắn sẽ tiến hành theo phương pháp truyền thống, tức là trên cơ sở các quy trình xác định và có sẵn, cụ thể:

- Việc đánh giá nhà xưởng, các thí nghiệm sản xuất cũng như các yêu cầu về hiệu suất thí nghiệm đã có đầy đủ.

- Nhân viên thao tác, giám sát đã hiểu rõ quy trình và các yêu cầu của nó.

- Việc thí nghiệm công thức, thông số kỹ thuật và thí nghiệm với các lô pilot phòng thí nghiệm đã hoàn thành, trong đó, các công đoạn trực tiếp yêu cầu kỹ thuật và các biến số của quy trình đã được xác định, các ghi nhận về hành động kỹ thuật cho mỗi thông số đã được cung cấp.

- Các thông số kỹ thuật chi tiết về sản phẩm và QTSX đã được cung cấp bao gồm tài liệu chứng minh và tính năng đặc trưng của sản phẩm.

Vì vậy, khi đưa vào sản xuất, đã tiến hành triển khai 3 lô liên tiếp, trong đó lô đầu tiên được xác định là lô nâng cấp lô [82], các lô sau khi sản xuất xong đã được đánh giá theo các chỉ tiêu trong TCCS và đạt yêu cầu đưa ra.

4.5. V SO SÁNH M T S CH TIÊU CH T L NG C A S N PH M NGHIÊN C U V I S N PH M T NG T

Đã tiến hành so sánh một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm nghiên cứu với những chỉ tiêu kỹ thuật: hình thức, thời gian hòa tan bột đông khô, độ trong, pH của dung dịch pha loãng, hàm lượng chất và tạp chất. Ngoài ra, đã tiến hành sử dụng phương pháp DSC để đánh giá tính chất của bột đông khô của sản phẩm đông khô này. Sản phẩm được lựa chọn để so sánh gồm: sản phẩm nghiên cứu (Cafocid), thuốc đái chi u (Pantoloc) và một thuốc đái chi u sản xuất trong nước, các sản phẩm này đều được bảo quản cùng điều kiện (dưới 30°C, tránh ánh sáng).

Kết quả đánh giá cho thấy có sự khác nhau về hình thức bột đông khô, (các sản phẩm đái chi u không có hình bánh thuốc, chỉ nằm trong công thức không có tá dược tạo khung là manitol như đối với sản phẩm nghiên cứu – điều này cũng đã được thể hiện trên phổ nhiễu xạ tia X, sản phẩm thuốc đái chi u – Pantoloc không có các pic tinh thể của manitol) nhưng các chỉ tiêu chất lượng khác nhau: thời gian hòa tan của bột đông khô; độ trong và pH của dung dịch pha

l i; hàm l ợng pantoprazol và t ỉ l ợ t p ch t đ ợ trong gi ợ h ợ n c ợ TCCS (đánh giá theo các ph ợ ng pháp ghi m ợ c 2.3.3.1). Tuy nhiên, t ỉ l ợ t p ch t c ợ a s ợ n ph ợ m nghiên c ợ u (Cafocid) là th ợ p nh t. V ợ i ph ợ ng pháp DSC, s ợ n ph ợ m nghiên c ợ u (Cafocid) b ợ n v ợ ng v ợ i nhi ợ t t ợ ng t ợ v ợ i thu c đ ợ i chi u (Pantoloc) nh ợ ng b ợ n v ợ ng h ợ n s ợ n ph ợ m t ợ ng t ợ s ợ n xu t trong n ợ c. Thu c ti ợ m đ ợ ng khô Cafocid đ ợ t ti ợ u chu n Đ ợ c đ ợ i n M ợ (USP 35) và Đ ợ c đ ợ i n Vi t Nam IV nên có th ợ s ợ d ợ ng trong n ợ c và xu t kh ợ u.

4.6. V Ợ Ý NGHĨA TH Ợ C TI Ợ N C Ợ A Đ Ợ TÀI

H ợ i n nay, nhu c ợ u s ợ d ợ ng các thu c đ ợ ng khô nói chung và thu c đ ợ ng khô ch ợ a các đ ợ c ch t thu c nhóm c ợ ch ợ b ợ m proton nói riêng ợ trong n ợ c là khá l ợ n. Tuy nhiên, các thu c này ch ợ y u v ợ n ph ợ i nh p kh ợ u, giá thành cao ho c đ ợ c đ ợ a vào tri n khai s ợ n xu t nh ợ ng v ợ i c ợ nghiên c ợ u đ ợ c i thi n đ ợ n đ ợ nh c ợ a thu c còn nhi ợ u h ợ n ch ợ . V ợ i v ợ i c ợ ti ợ n hành đ ợ tài “Nghiên c ợ u bào ch ợ thu c ti ợ m đ ợ ng khô pantoprazol”, l ợ n đ ợ u tiên t ợ i Vi t Nam, thu c ti ợ m đ ợ ng khô pantoprazol đ ợ c nghiên c ợ u m ợ t cách đ ợ y đ ợ t quy mô phòng thí nghi m cho đ ợ n quy mô s ợ n xu t. V ợ i c ợ k ợ t h ợ p nghiên c ợ u quy mô phòng thí nghi m và quy mô s ợ n xu t đã hoàn thi n s ợ n ph ợ m thu c ti ợ m đ ợ ng khô pantoprazol (Cafocid), thu c đ ợ c B Ợ y t ợ c p s ợ đ ợ ng ký và đã cung c ợ p cho m ợ t s ợ c s ợ đ ợ u tr v ợ i giá thành ch ợ b ợ ng 1/3 so v ợ i thu c đ ợ i chi u nh p ngo i nh ợ ng có đ ợ n đ ợ nh t ợ ng đ ợ ng. Ngoài ra, do có c ợ u trúc phân t ợ t ợ ng t ợ nhau (c ợ u trúc phân t ợ g ợ m 3 ph ợ n: nh ợ n benzimidazol, nh ợ n pyridin và c ợ u nh ợ i sulfonyl) nên có th ợ áp d ợ ng ph ợ ng pháp nghiên c ợ u bào ch ợ thu c ti ợ m đ ợ ng khô pantoprazol đ ợ nghiên c ợ u bào ch ợ các đ ợ c ch t khác trong cùng nhóm c ợ ch ợ b ợ m proton (nh ợ omeprazol, esomeprazol, rabeprazol). M ợ t khác, v ợ i c ợ nghiên c ợ u bào ch ợ đ ợ c thu c ti ợ m đ ợ ng khô pantoprazol có đ ợ n đ ợ nh và ch ợ t l ợ ng t ợ ng đ ợ ng nh p ngo i s ợ góp ph ợ n nâng cao uy t ợ n c ợ a s ợ n ph ợ m trong n ợ c, h ợ giá thành s ợ n ph ợ m, góp ph ợ n h ợ ng ợ ng cu c v ợ n đ ợ ng “Ng ợ i Vi t Nam dùng thu c Vi t Nam” mà Chính Ph ợ đã đ ợ ra đ ợ i v ợ i ngành y t ợ .

K T LU N VÀ Đ XU T

K T LU N

V nghiên c u bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m (t i đã 200 l /m)

- Đã kh o sát đ c các y u t v công th c và thông s k thu t nh h ng đ n đ n đ nh c a pantoprazol và thu c tiêm đông khô pantoprazol, bao g m: pH, tá d c t o khung, tá d c ki m, tá d c ch ng oxy hóa, tá d c t o ph c, các bi n pháp h n ch s có m t c a tác nhân oxy hóa trong quá trình pha ch (oxy t do), thông s đông khô (nhi t đ và th i gian s y khô th c p).

- Đã xây d ng đ c công th c và quy trình bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô phòng thí nghi m.

- Đã xây d ng đ c tiêu chu n ch t l ng cho thu c tiêm đông khô pantoprazol. Thu c đã đ c B Y t c p s đăng ký.

- Thu c tiêm đông khô pantoprazol bào ch quy mô phòng thí nghi m v i công th c và quy trình đã l a ch n n đ nh trong th i gian 24 tháng đi u ki n b o qu n và 6 tháng đi u ki n lão hóa c p t c.

V nâng c p và tri n khai s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol quy mô 4100 l /m t i nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP – WHO c a Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1.

- Đã nâng c p quy mô bào ch thu c tiêm đông khô pantoprazol t phòng thí nghi m lên 4100 l /m .

- Quy trình s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) đã đ c th m đ nh theo ph ng pháp truy n th ng t i nhà máy thu c tiêm đ t tiêu chu n GMP – WHO c a Công ty C ph n D c ph m Trung ng 1. Thu c tiêm đông khô pantoprazol s n xu t quy mô 4100 l /m đ t t t c các ch tiêu ch t l ng đã đăng ký v i B Y t , thu c n đ nh trong 24 tháng đi u ki n b o qu n (d i 30°C, tránh ánh sáng).

- Vì cùng điều kiện bảo quản (dưới 30°C , tránh ánh sáng), thuốc tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) được sản xuất theo công thức và quy trình đã là chất có chất lượng và ổn định về mặt nhiệt độ nên việc thu được chỉ số – Pantoloc.

ĐỀ XUẤT

Trên cơ sở phương pháp nghiên cứu bào chế thuốc tiêm đông khô pantoprazol, có thể phát triển nghiên cứu cho các chất cùng nhóm ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol...).

Tiến hành đánh giá tác dụng điều trị sản phẩm nghiên cứu và thuốc đối chiếu.

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

1. Phạm Xuân Chung, Nguyễn Văn Long, Đào Minh Huy (2010), “Nghiên cứu xây dựng công thức thu c tiêm đông khô pantoprazol”, Tạp chí Dược học, số 412, trang 16 – 19.
2. Phạm Xuân Chung, Nguyễn Văn Long, Đào Minh Huy, Nguyễn Minh Trang (2010), “Nghiên cứu nhúng c a hydroxyl- β -cyclodextrin để ổn định c a thu c tiêm đông khô pantoprazol”, Tạp chí Dược học, số 416, trang 19 – 23.
3. Phạm Xuân Chung, Nguyễn Văn Long, Nguyễn Đăng Hòa (2011), “Nghiên cứu nhúng c a m t s y u t trong quy trình bào chế để ổn định c a thu c tiêm đông khô pantoprazol”, Tạp chí Dược học, số 428, trang 22 – 26.
4. Phạm Xuân Chung, Nguyễn Văn Long, Nguyễn Đăng Hòa, Tăng Di u Linh, Lê Thị Thu Hằng, Đào Minh Ngọc (2012), “Thẩm định quy trình sản xuất thu c tiêm đông khô pantoprazol”, Tạp chí Dược học, số 432, trang 11 – 15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. B môn Bào ch , Tr ng Đ i h c D c Hà N i (2005), M t s chuyên đ v bào ch hi n đ i, Nhà xu t b n Y h c, Hà N i.
2. B Y t (2009), D c th qu c gia Vi t Nam, Nhà xu t b n Y h c, Hà N i.
3. B Y t (2009), D c đi n Vi t Nam, Nhà xu t b n Y h c, Hà N i.
4. Nguy n Nam H ng (2009), Nghiên c u bào ch viên nang ch a pellet omeprazol tan trong ru t, Khóa lu n t t nghi p đ c sĩ, Tr ng Đ i h c D c Hà N i, Hà N i.
5. Nguy n Thanh Huy n (2007), Nghiên c u bào ch thu c tiêm đông khô omeprazol, Khóa lu n t t nghi p đ c sĩ, Tr ng Đ i h c D c Hà N i, Hà N i.
6. Nguy n Th Lý (2007), Nghiên c u bào ch viên bao tan trong ru t omeprazol, Khóa lu n t t nghi p đ c sĩ, Tr ng Đ i h c D c Hà N i, Hà N i.

Tiếng Anh

7. Abraham S. et al. (2010), “Formulation and optimization of sublingual tablets of rabeprazole sodium”, Int. J. Pharm., 5 (2), pp. 50-54.
8. Altman K.W. (2008), “Effect of proton pump inhibitor pantoprazole on growth and morphology of oral lactobacillus strains”, Laryngoscope, 118, pp. 599 – 604.
9. Arias M.J. et al. (2000), “Study of omeprazole- γ -cyclodextrin complexation in the solid state”, Drug Dev. Ind. Pharm., 26 (3), pp. 253–259.
10. Baldi F. et al. (2005), “Lansoprazole oro-dispersible tablet, pharmacokinetics and therapeutic use in acid-related disorders”, Drugs, 65 (10), pp. 1419-1426.

11. Bardou M. et al. (2009), "Intravenous proton pump inhibitors an evidence - based review of their use in gastrointestinal disorders", *Drugs*, 69 (4), pp. 435-448.
12. Bedu-Addo F.K. (2004), "Understanding lyophilization formulation development", *Pharm. Technol.*, 10, pp.10 - 16.
13. Bortolotti M. et al. (2012), *Gastroesophageal reflux disease*, Published by InTech, Croatia, pp. 109 - 128
14. Bosseckert H. et al. (2000), "Tolerability and efficacy of intravenous administration of pantoprazole in routine clinical practice", *Clin. Drug Invest.*, 19 (2), pp. 103-109.
15. Burnett J.E. et al. (2006), "Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use", *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 63, pp. 2240-2247.
16. Cartensen J.T. et al. (2000), *Drug stability*, 3th edition, Marcel Dekker.
17. Cheer S.M. et al. (2003), "Pantoprazole, an update of its pharmacological properties and therapeutic, use in the management of acid-related disorders", *Drugs*, 63 (1), pp. 101-132.
18. Choi. M.S. et al. (1996), "Rectal absorption of omeprazole from suppository in humans", *J. Pharm. Sci.*, 85 (8), pp. 893-894.
19. Chul Soon Yong et al. (2001), "Physicochemical characterization and evaluation of buccal adhesive tablets containing omeprazole", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27 (5), pp. 447–455.
20. Comoglu T. et al. (2008), "Development and in vitro evaluation of pantoprazole-loaded micropheres", *Drug Del.*, 15, pp. 295-298.
21. Cui J.X. et al. (2006), "Freeze-drying of liposomes using tertiary butyl alcohol/water cosolvent systems", *Int. J. Pharm.*, 312, p 131-136.
22. Davidson A.G. et al. (1996), "A survey of the stability of omeprazole products from 13 countries", *Drug Dev. Ind. Pharm*, 22 (12), pp. 1173-

1185.

23. Dias L.M. et al. (2009), "Pantoprazole a proton pump inhibitor", *Clin. Drug Invest.*, 29 (2), pp. 3-12.
24. Drooge D.J.V. et al. (2004), "Incorporation of lipophilic drugs in sugar glasses by lyophilization using a mixture of water and tertiary butyl alcohol as solvent", *J. Pharm. Sci.*, 93 (3), pp. 713-725.
25. Ekpe A. et al. (1999), "Effect of various salts on the stability of lansoprazole, omeprazole, and pantoprazole as determined by high-performance liquid chromatography", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25 (9), pp. 1057-1065.
26. El-Badry M. et al. (2010), "Effects of Kollicoat IR and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on the dissolution rate of omeprazole from its microparticles and enteric-coated capsules", *Pharm. Dev. Technol.*, 15 (5), pp. 500-510.
27. Echizen H. et al. (2010), "Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors", *Clin. Pharmacokinet*, 49 (8), pp. 509-533
28. Farinha A. et al. (2000), "Dissolution of omeprazole from delayed-release solid oral dosage forms", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26 (7), pp. 785-790.
29. Figueiras A. et al. (2009), "In vitro evaluation of natural and methylated cyclodextrins as buccal permeation enhancing system for omeprazole delivery", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 71, pp. 339-345.
30. Figueiras A. et al. (2007), "Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified beta-cyclodextrin", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67, pp.531-539.
31. Figueiras A. et al. (2010), "The role of L-arginine in inclusion complexes of omeprazole with cyclodextrins", *Pharm. Sci. Tech.*, 11

(1), pp. 233-240.

32. Garcia C.V. et al. (2006), "Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 41, pp. 833–837.
33. Garcia C.V. et al. (2008), "Structural elucidation of rabeprazole sodium photodegradation products", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 46, pp. 88–93.
34. Garcia-Encina G. et al. (1999), "Validation of an automated liquid chromatographic method for omeprazole in human plasma using on-line solid-phase extraction", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 21, pp. 371–382.
35. Härmark L. et al. (2007), "Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 64 (6), pp. 819–823
36. He W. et al. (2009), "Design and in vitro/in vivo evaluation of multi-layer film coated pellets for omeprazole", *Chem. Pharm. Bull.*, 57 (2), pp. 122-128.
37. He W. et al. (2010), "Influences of sodium carbonate on physicochemical properties of lansoprazole in designed multiple coating pellets", *Pharm. Sci. Tech.*, 10, pp. 1208.
38. Holvoet C. et al. (2007), "Development of an omeprazole parenteral formulation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin", *Pharm. Dev. Tech.*, 12, pp. 327-336.
39. Iuga C. et al. (2010), "Stability study of omeprazole", *Farmacia*, 58 (2), pp. 203-210.
40. Iwai J. et al. (2007), "Effects of various cyclodextrins on the stability of freeze-dried lactate dehydrogenase", *J. Pharm. Sci.*, 96, pp.3140–3143.
41. Jonhson C.E. et al. (2005), "Stability of pantoprazole in 0,9% sodium chloride injection in propylene syringes", *Am. J. Health. Sys. Pharm.*,

62 (22), pp. 2410-2412.

42. Jun Wang. et al. (2009), "Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding", *J. Gastroenterol*, 23 (4), pp. 287–299.
43. Jung-Hwan Oh et al. (2007), "Low-dose intravenous pantoprazole for optimal inhibition of gastric acid in Korean patients", *J. Gastroenterology and Hepatology*, 22, pp. 1429–1434.
44. Kee Don Choi et al. (2009), "Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea", *J. Gastroenterology and Hepatology*, pp. 1-8
45. Kristl A. et al. (2000), "Preformulation investigation of the novel proton pump inhibitor lansoprazole", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26 (7), pp. 781–783.
46. Kristl A. et al. (2009), "Acido-basic properties of proton pump inhibitors in aqueous solutions", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 35, pp. 114-117.
47. Li C. et al. (2006), "Free drying of liposome using tertiary butyl alcohol/ water cosolvent systems", *Int. J. Pharm*, 312, pp.131-136.
48. Linder R. et al. (2009), "Freeze-dried pantoprazole preparation and pantoprazole injection", <http://www.FreshPatents.com>.
49. Lu Y. et al. (2012), "Enhanced dissolution and stability of lansoprazole by cyclodextrin inclusion complexation: Preparation, characterization, and molecular modeling", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 13 (4), pp. 1222 – 1229.
50. Lu Y. et al. (2012), "Phase solubility behavior of hydrophilic polymer/cyclodextrin/lansoprazole ternary system studied at high polymer concentration and by response surface methodology", *Pharm. Dev. Technol.*, 17(2), pp. 236–241.

51. Mathew M. et al. (1995), "Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high-performance liquid chromatography", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21 (8), pp. 965-971.
52. Missaghi S. et al. (2010), "Delayed release film coating applications on oral solid dosage forms of proton pump inhibitors: case studies", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 36 (2), pp. 180–189.
53. Moore T. et al. (2009), "Generic omeprazole delayed-release capsules: in vitro performance evaluations", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 35 (8), pp. 917–921.
54. Moschwitz J. et al. (2004), "Development of an intravenously injectable chemically stable aqueous omeprazole formulation using nanosuspension technology", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, pp. 615–619.
55. Nail S.L. et al. (2010), *Pharmaceutical dosage forms: Parenteral medications*, 3th edition, Chapter 15, Informa, pp. 353 - 382
56. Pai V.G. et al. (2006), "Comparative clinical trial of S-pantoprazole versus racemic pantoprazole in the treatment of gastro-esophageal reflux disease", *World J. Gastroenterol*, 12 (37), pp. 6017-6020.
57. Pikal M.J. et al (1991), "Formulation and stability of freeze dried proteins: Effects of moisture and oxygen on the stability of freeze dried formulations of Human Growth Hormone", *Dev. Biol. Standard.*, 74, pp.323-340.
58. Pisegna J.R. et al. (2009), "Effect of preoperative intravenous pantoprazole in elective-surgery patients: a pilot study", *Dig. Dis. Sci.*, 54, pp. 1041–1049.
59. Pralhad T. et al. (2004), "Study of freeze-dried quercetin-cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis",

J. Pharm. Biomed. Anal., 34, pp.333 - 339.

60. Qaisi A.M. et al. (2006), "Acid decomposition of omeprazole in the absence of thiol: a differential pulse polarographic study at the static mercury drop electrode (SMDE)", J. Pharm. Sci., 95, pp. 384–391.
61. Raffin R.P. et al. (2007), "Enteric controlled-release pantoprazole-loaded microparticles prepared by using Eudragit S100 and poly (ε-caprolactone) blend", Pharm. Dev. Tech., 12, pp. 463–471.
62. Raffin R.P. et al. (2007), "Gastro-resistant microparticles containing sodium pantoprazole: Stability studies and in vivo anti-ulcer activity", The Open Drug J., 1, pp. 28-35.
63. Raffin R.P. et al. (2008), "Increasing sodium pantoprazole photostability by microencapsulation: Effect of the polymer and the preparation technique", Eur. J. Pharm. Biopharm., 69, pp. 1014-1018.
64. Raffin R.P. et al. (2009), "Agglomerates containing pantoprazole microparticles: modulating the drug release", Pharm. Sci. Tech., 10, 2, pp. 335-344.
65. Raffin R.P. et al. (2010), "Pharmacokinetics evaluation of soft agglomerates for prompt delivery of enteric pantoprazole-loaded microparticles", Eur. J. Pharm. Biopharm., 74, pp. 275-280.
66. Reddy G.M. et al. (2007), "Structural identification and characterization of potential impurities of pantoprazol sodium", J. Pharm. Biomed. Anal., 45, pp. 201-210.
67. Ren S. et al. (2008), "Effect of pharmaceutical excipients on aqueous stability of rabeprazole sodium", Int. J. Pharm., 350, pp. 197–204.
68. Rey L. et al. (2010), Freeze-drying/lyophilization of pharmaceutical and biological products, Marcel Dekker, pp. 373-462
69. Rowe R.C. et al (2009), Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition, Pharma. Press, pp. 210-214.

70. Sakchai W.A. et al. (1998), "Freeze - drying of tert-butyl alcohol/water cosolvent systems: effects of formulation and process variables on residual solvents", *J. Pharm. Sci.*, 87, pp. 491- 495.
71. Savarinoa V. et al. (2008), "Proton pump inhibitors in GORD an overview of their pharmacology, efficacy and safety", *Pharm. Res.*, 59, pp. 135-153.
72. Scarpignato C. et al. (2008), "Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning?", *Current Opin. Pharmacol.*, 8, pp. 677-684.
73. Scholten T. et al. (2007), "Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease", *Clin. Drug Invest.*, 27 (4), pp. 287-296.
74. Schillinger W. et al. (2009), "Recent in vitro findings of negative inotropy of pantoprazole did not translate into clinically relevant effects on left ventricular function in healthy volunteers", *Clin. Res. Cardiol.*, 98, pp. 391–399.
75. Tabata T. et al. (1992), "Stabilization of a new antiulcer drug (lansoprazole) in the solid dosage forms", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18 (13), pp. 1437-1447.
76. Tabata T. et al. (1994), "Manufacturing method of stable enteric granules of a new antiulcer drug (lansoprazole)", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, pp. 1661–1672.
77. Tang X.C. et al. (2004), "Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice", *Pharm. Res.* , 21 (2), pp.191-200.
78. Teagarden D.L. et al. (2004), Practical aspects of freeze-drying of pharmaceutical and biological products using non-aqueous co-solvent systems, 3th edition, Chapter 10, Informa, pp. 254-287
79. Thomson A. B. et al. (2010), "Safety of the long-term use of proton

pump inhibitors”, *World J. Gastroenterol*, 16(19), pp. 2323-2330.

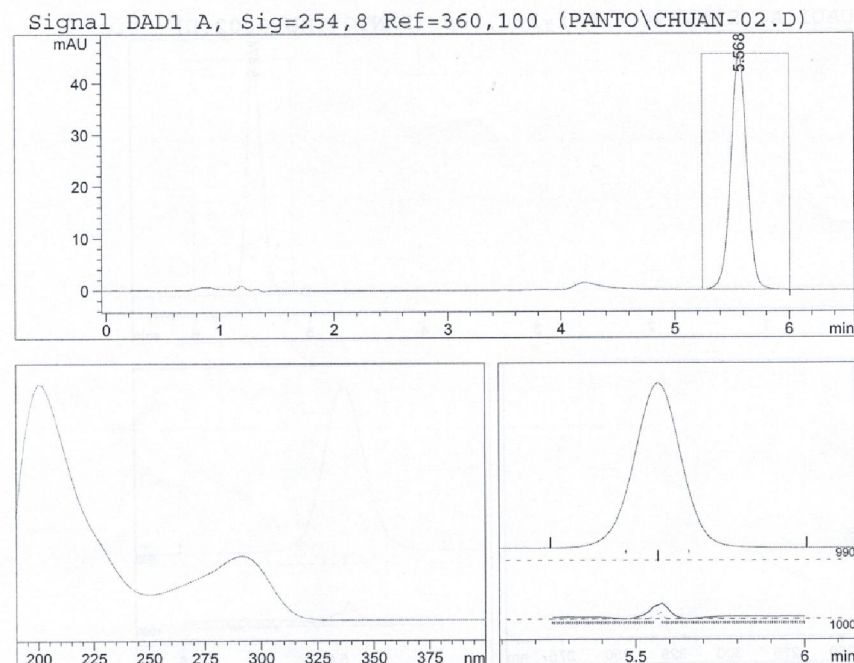
80. The British Pharmacopoeia (BP) 2013.
81. The United States Pharmacopoeia (USP) 35.
82. Tsinontides S. C. et al. (2004), “Freeze drying – principles and practice for successful scale up to manufacturing”, *Int. J. Pharm.*, pp. 1-16
83. Tutuian R. et al. (2002), “Dose-dependent control of intragastric pH by pantoprazole, 10, 20 or 40 mg, in healthy volunteers”, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 16, pp. 829–836.
84. Vakil N. (2012), “Prescribing proton pump inhibitors is it time to pause and rethink?”, *Drugs*, 72 (4), pp. 437- 445.
85. Varensburg C. et al. (2008), “Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial”, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 29, pp. 497-507.
86. Walker S. et al. (2009), “Extended stability of pantoprazole for injection in 0.9% sodium chloride or 5% dextrose at 4°C and 23°C”, *Can. J. Hosp. Pharm.*, 62 (2), pp. 135–141.
87. Waterman K.C. (2002), “Hydrolysis in pharmaceutical formulation”, *Pharm. Dev. Technol.*, 7 (2), pp.113 - 146.
88. Waterman K.C. (2002), “Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation”, *Pharm. Dev. Technol.*, 7 (1), pp. 1- 32.
89. Wei Y. Kuu et al. (2005), “Correlation of laboratory and production freeze drying cycles”, *Int. J. Pharm.*, 302, pp. 56-57.
90. WHO (2003), *Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles*.
91. Wiley-Liss (2002), “Freeze-drying of tert-butanol/water cosolvent systems: A case report on formation of a friable freeze-dried powder of tobramycin sulfate”, *J. Pharm. Sci.*, 91, pp. 1147 - 1155.

92. Wurzer H. et al. (2002), "Intravenous administration of pantoprazole ", Clin. Drug Invest., 22 (8), pp. 507-511.
93. Xiangmin L. et al (2005), "Influence of the active pharmaceutical ingredient concentration on the physical state of manitol – implications in freeze-drying", Pharm. Res., 22 (11), pp. 1978-1985.
94. Xie Z. et al. (2005), "Pharmacokinetic differences between pantoprazole enantiomers in rats", Pharm. Res., 22 (10), pp. 1678-1684.
95. Xu A. Q. et al. (2010), "Stability indicating HPLC methods for drug analysis", Third Edition, Pharm. Press, pp. 245
96. Yao-Chun Hsu et al. (2009), "A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding", Br. J. Clin. Pharmacol., 69 (3), pp. 245–251.
97. Zhan Zhang et al. (2010), "Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter Pylori", World J. Gastroenterol., 16 (10), pp. 1279-1284
98. Zhao X. et al. (2007), "The effect of rubber closures on the haze state of ceftriaxone sodium for injection", Drug Dev. Ind. Pharm., 33, pp. 35 - 44.
99. Zupancic V. et al. (2005), "Physical characterization of pantoprazole sodium hydrates", Int. J. Pharm., 291, pp. 59-68.

DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC

Ph l c	Tên ph l c	Trang
1.1	K t qu xác đ nh đ tnh khi t c a pantoprazol trong m u chu n và m u th b ng ph ng pháp HPLC v i detertor DAD	1
1.2	Ph DAD c a pantoprazol m u chu n và m u th	2
1.3	S c ký đ c a pantoprazol v i n ng đ 0,02 µg/ml	3
1.4	Ph tia X c a manitol	4
1.5	Ph tia X c a natri hydroxyd	5
1.6	Ph tia X c a pantoprazol natri sesquihydrat	6
1.7	Ph tia X c a m u đông khô theo công th c CT2-1-1-3 bào ch qui mô phòng thí nghi m	7
1.8	Ph tia X c a m u đông khô Pantoloc	8
2	So sánh ph tia X c a m u PPZ nguyên li u (NL), Pantoloc, s n ph m đông khô theo công th c CT2-1-1-3 và HHVL	9
3	Ph tia X c a thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t quy mô 4100 l /lô	10
4	Ph TG, gi n đ DSC c a pantoprazol natri sesquihydrat (1), h n h p v t lý (2), s n ph m đông khô theo công th c CT2-1-1-3 (3) và s n ph m Pantoloc (4)	11
5	nh SEM c a m u đông khô theo công th c CT2-1-1-3 phóng đ i 60 l n (1), 500 l n (2), 2000 l n (3) và 10000 l n (4)	12
6	Phi u th m đ nh quy trình x lý l th y tnh	13
7	Phi u th m đ nh quy trình x lý nút cao su	16
8	Phi u th m đ nh quy trình x lý n p nhôm	18
9	Phi u th m đ nh pH, hàm l ng ho t ch t, t l t p ch t c a dung d ch sau khi pha ch	20
10	Phi u th m đ nh đ trong, màu s c, đ vô khu n c a dung d ch sau khi l c	22
11	Phi u th m đ nh th tích c a dung d ch thu c trong l	24
12	Phi u th m đ nh đ kín c a l sau khi xi t n p nhôm	26
13	Phi u th m đ nh hàm l ng n c c a b t đông khô	28
14	Tiêu chu n c s thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)	30
15	Gi n đ DSC c a 3 lô thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) và s n ph m Pipanazin	33
16	Ph ng pháp s n xu t thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)	34
17	Các phi u ki m nghi m và hình nh thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)	50

Purity results peak 1 at 5.568 min.

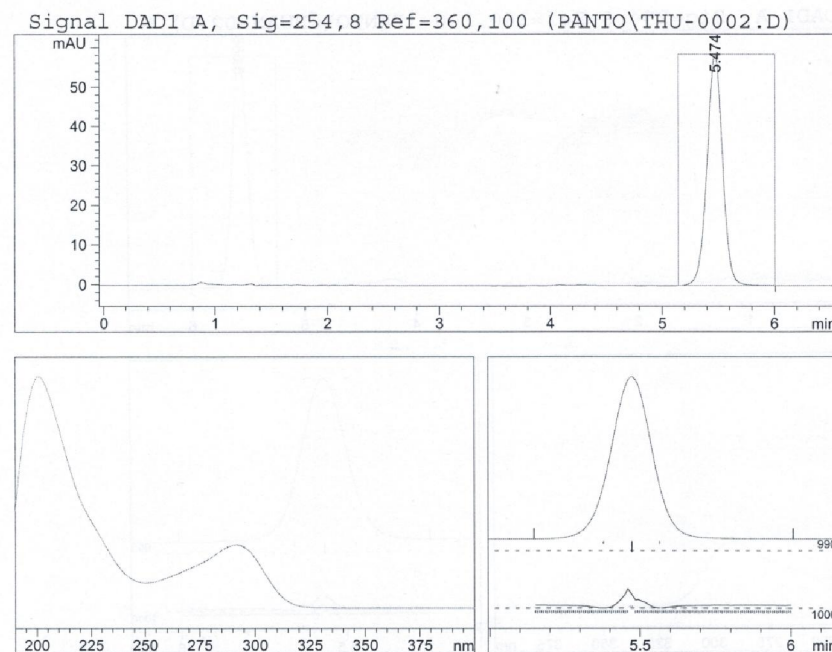


-> The purity factor exceeds the calculated threshold limit. <-

Purity factor : 999.896 (110 of 110 spectra exceed the
calculated threshold limit.)
Threshold : 999.996 (Calculated with 110 of 110 spectra)
Reference : Peak Apex (integrated) (5.566)
Spectra : 2 (Selection automatic, 3)
Noise Threshold: 0.027 (12 spectra, St.Dev 0.014 + 3 * 0.0044)

*** End of Report ***

Purity results peak 1 at 5.474 min.



-> The purity factor exceeds the calculated threshold limit. <-

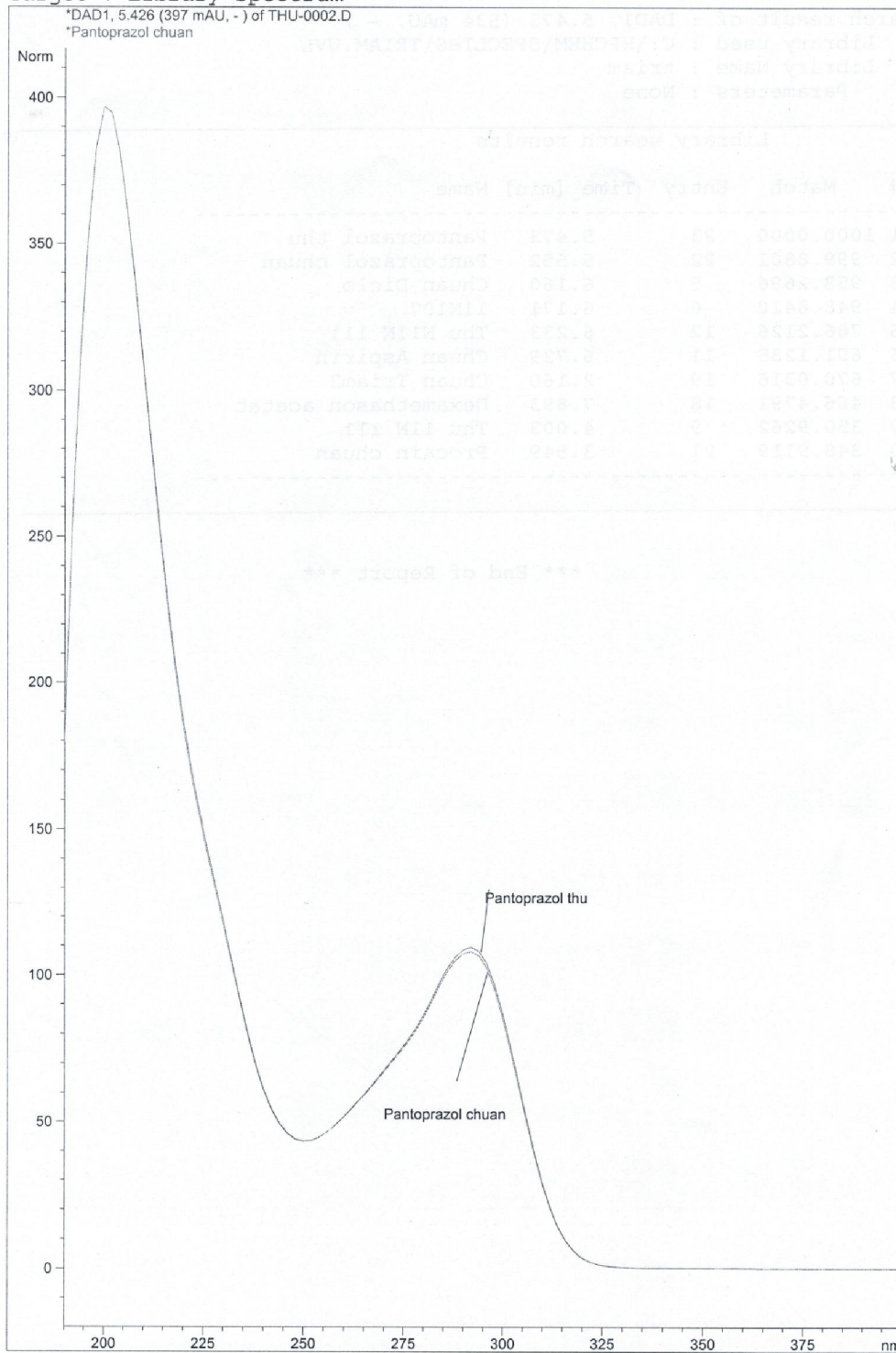
Purity factor : 999.864 (125 of 125 spectra exceed the
calculated threshold limit.)
Threshold : 999.998 (Calculated with 125 of 125 spectra)
Reference : Peak Apex (integrated) (5.473)
Spectra : 2 (Selection automatic, 3)
Noise Threshold: 0.027 (12 spectra, St.Dev 0.014 + 3 * 0.0044)

*** End of Report ***

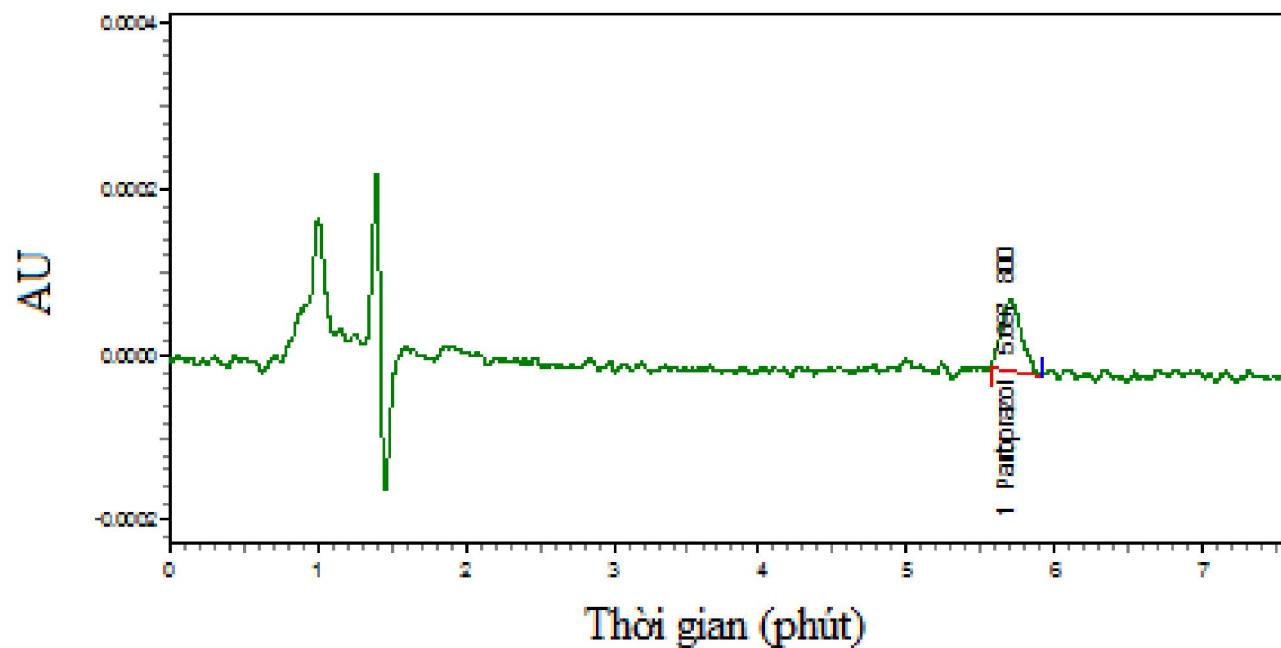
Ph 1 c 1.1: K t qu xác đ nh đ tinh khi t c a pantoprazol trong m u chu n và m u th
b ng ph ng pháp HPLC v i detertor DAD

Print of window 39: Target + Library Spectrum

Target + Library Spectrum

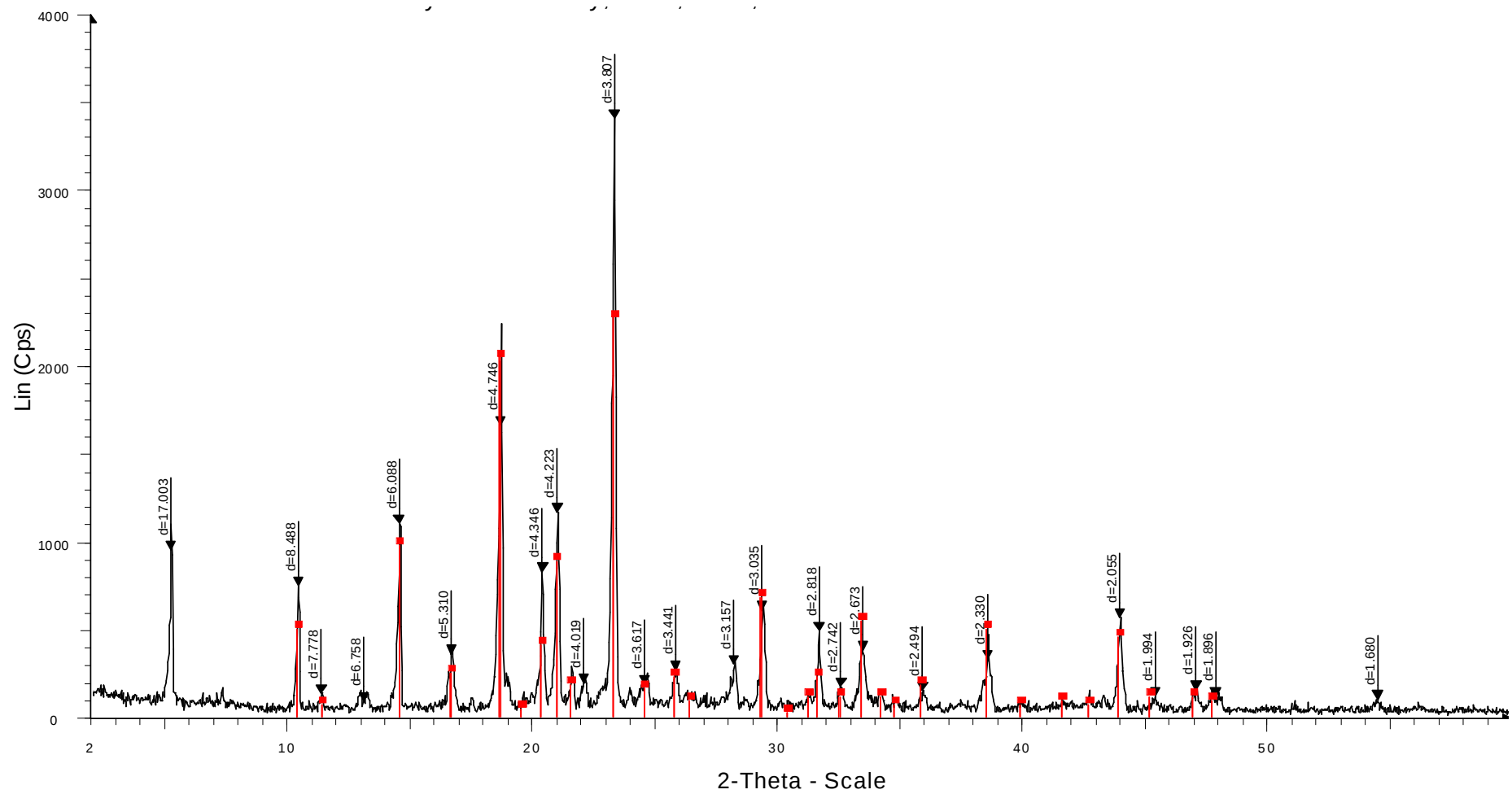


Ph 1 c 1.2: Ph DAD c a pantoprazol m u chu n và m u th



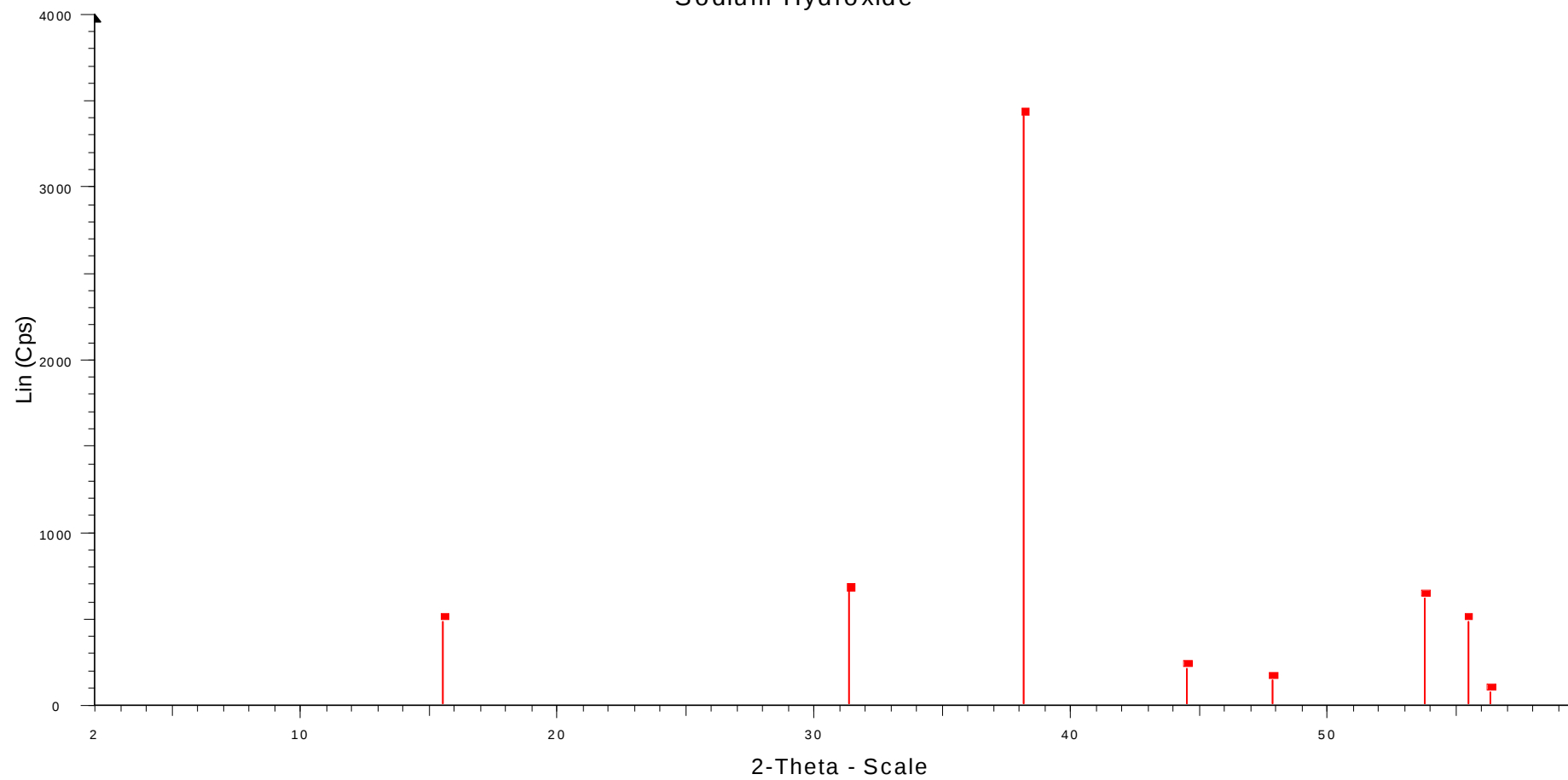
Pk#	Name	Retention Time	Area	Theoretical plates	Asymmetry
1	Pantoprazol	5.697	800	8644.76	1.16

Ph 1 c 1.3: S c ký đ c a pantoprazol v i n ng đ 0,02 µg/ml



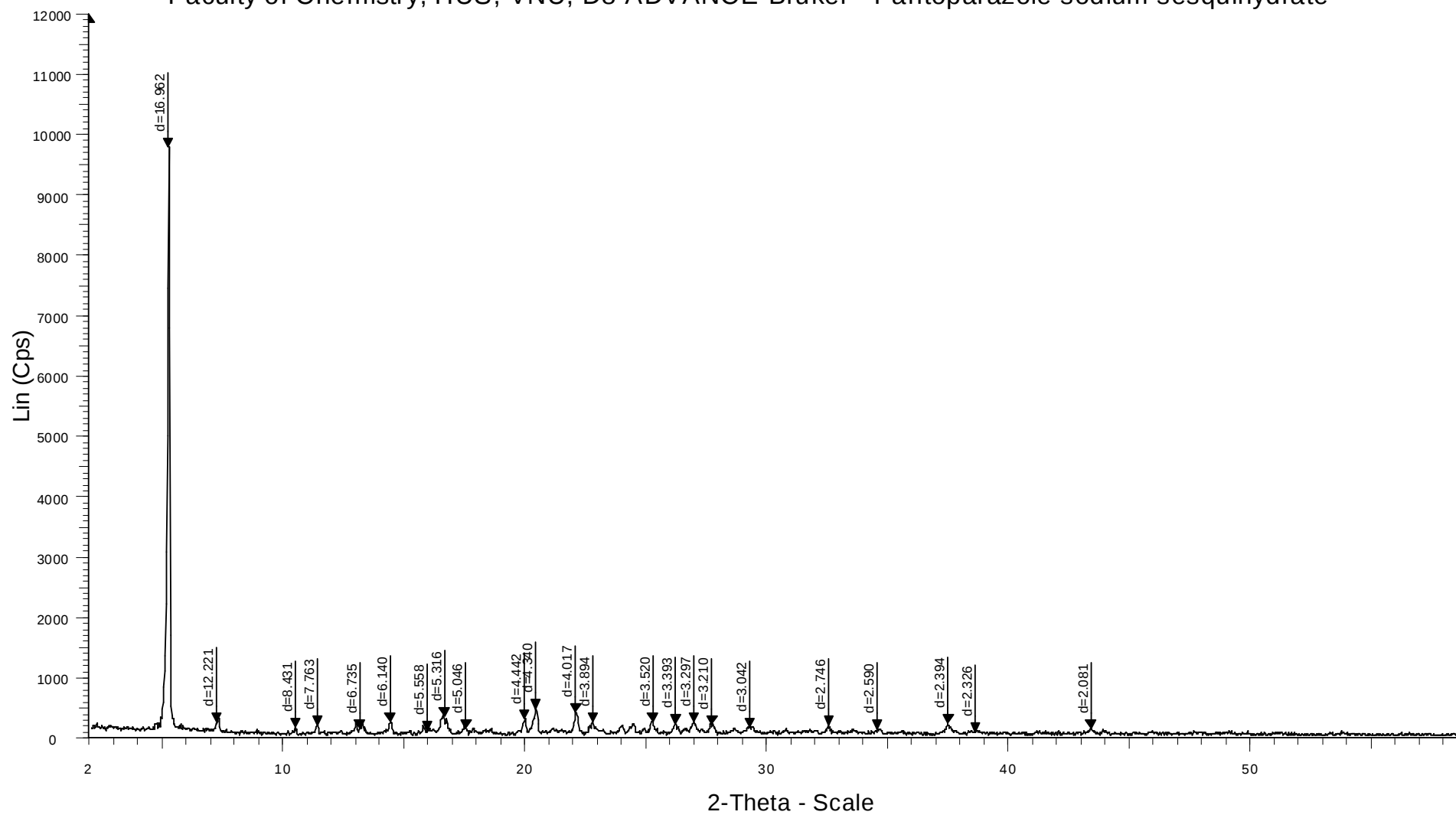
Ph 1 c 1.4: Ph tia X c a manitol

Sodium Hydroxide



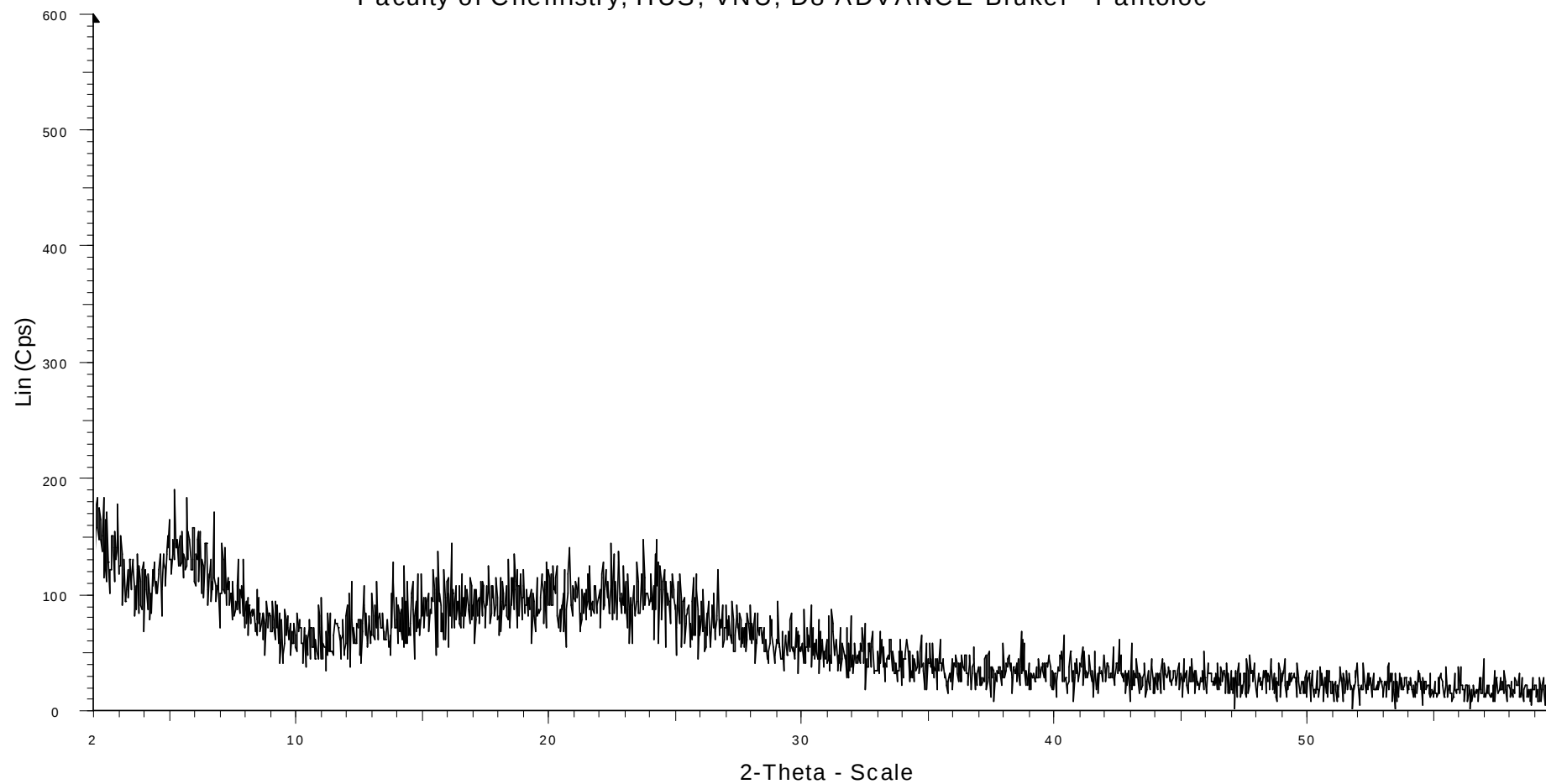
Ph 1 c 1.5: Ph tia X c a natri hydroxyd

Faculty of Chemistry, HUS, VNU, D8 ADVANCE-Bruker - Pantoprazole sodium sesquihydrate

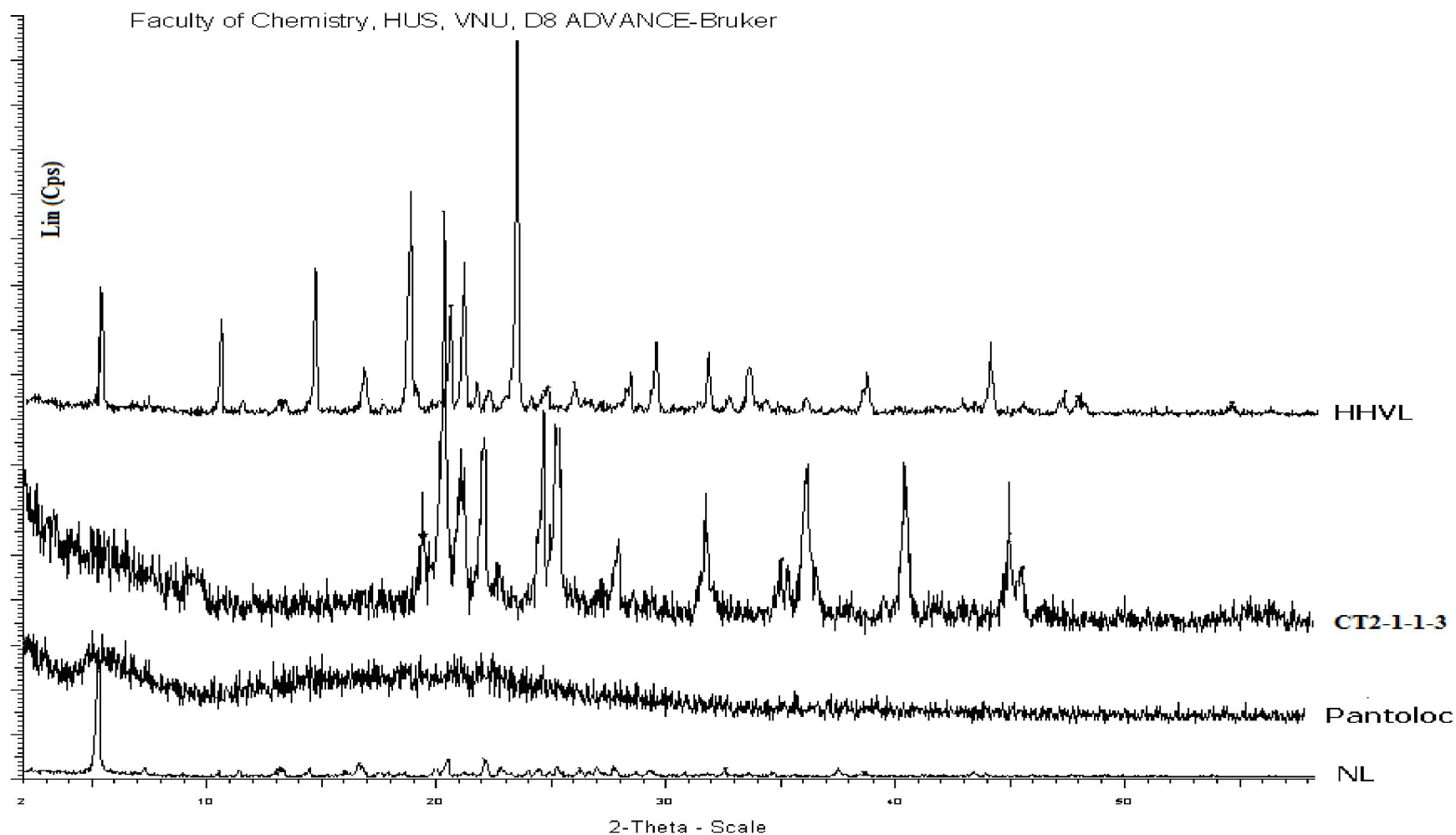


Ph 1 c 1.6: Ph tia X c a pantoprazol natri sesquihydrat

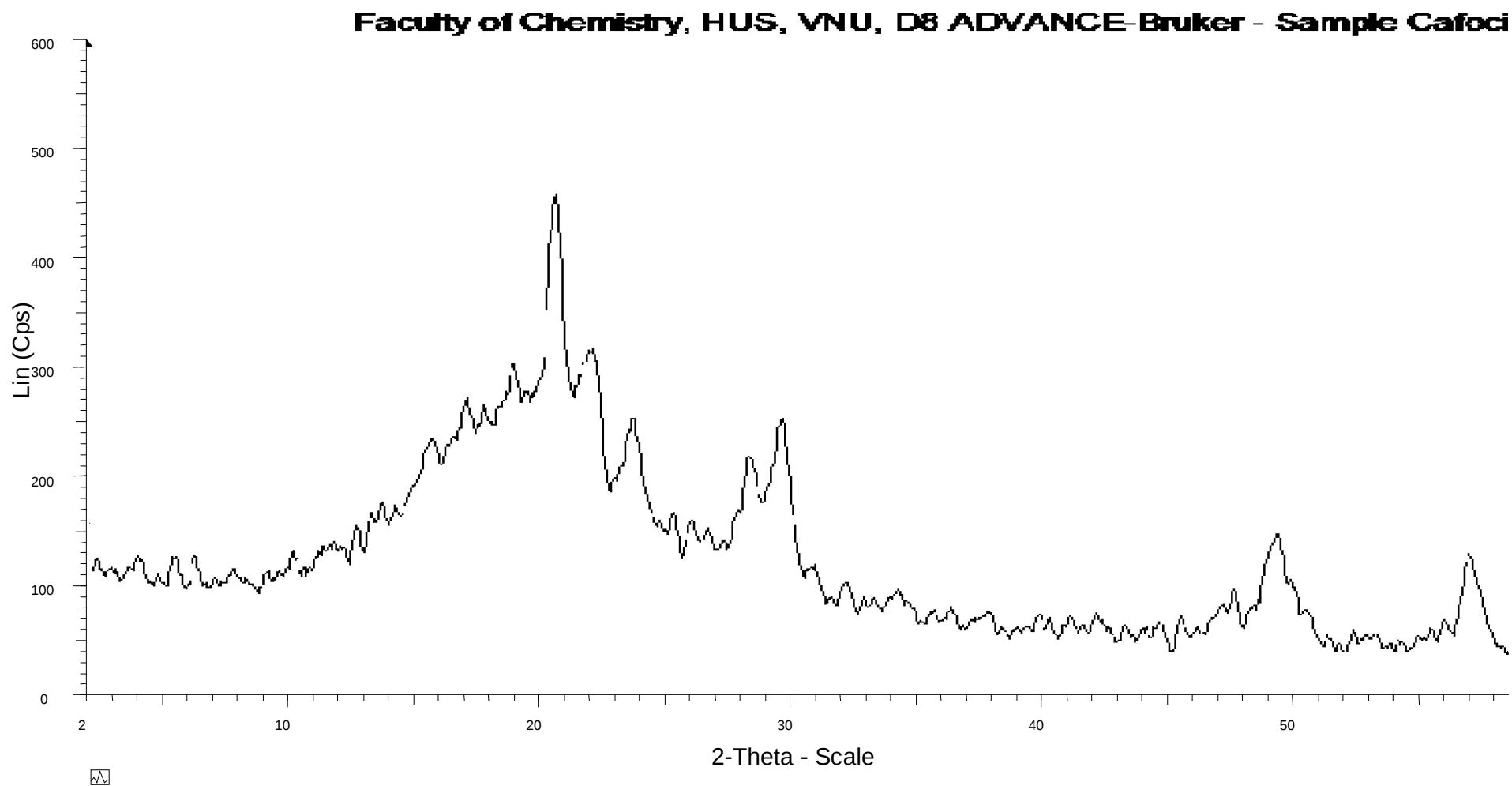
Faculty of Chemistry, HUS, VNU, D8 ADVANCE-Bruker - Pantoloc



Ph l c 1.8: Ph tia X c a m u ðông khô Pantoloc

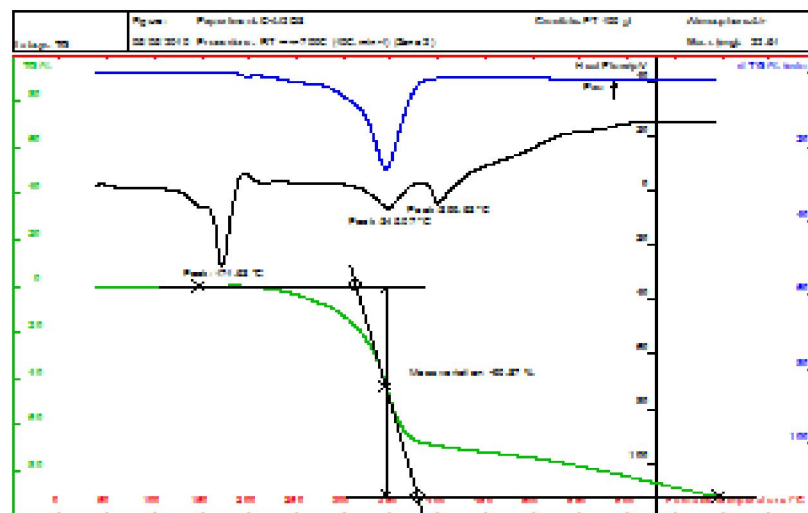


Ph 1 c 2: So sánh ph tia X c a m u PPZ nguyên li u (NL), Pantoloc, s n ph m đông khô theo công th c CT2-1-1-3 và HH

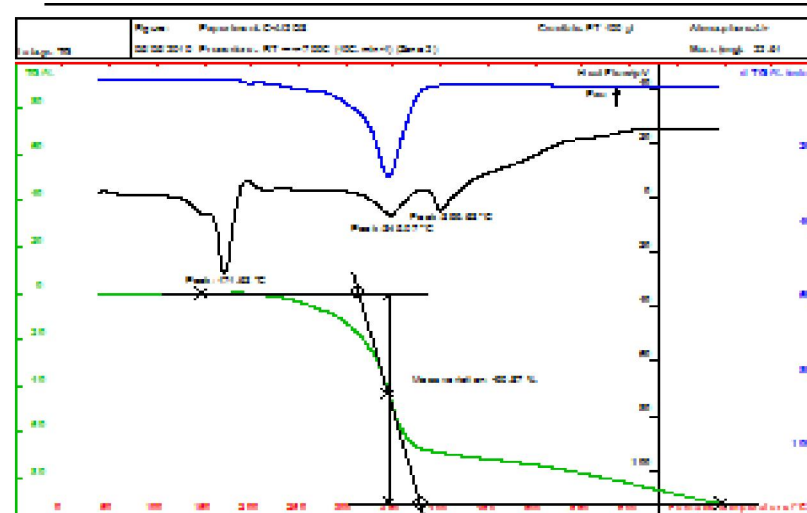


Ph 1 c 3: Ph tia X c a thu c tiem ong khô pantoprazol (Cafocid) s n xu t quy mô 4100 l /lô

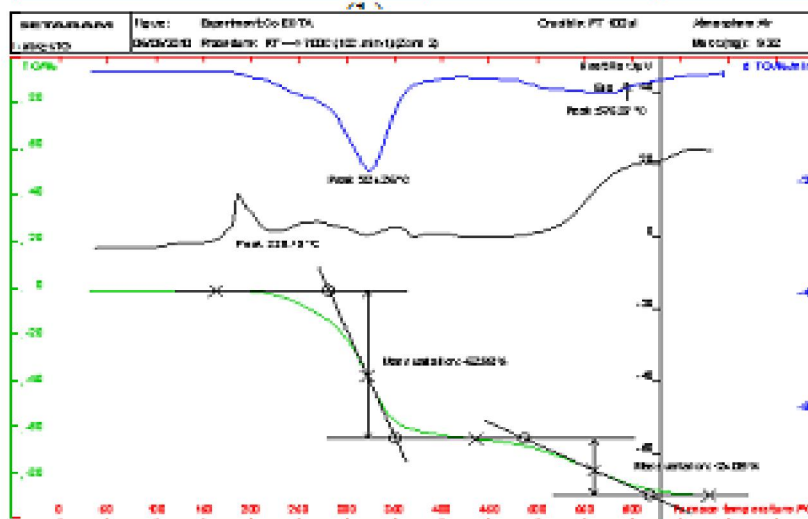
(1)



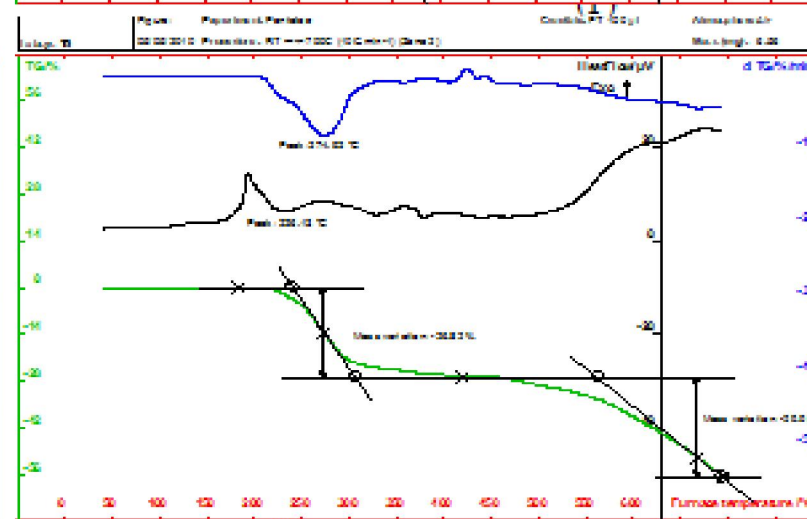
(2)



(3)

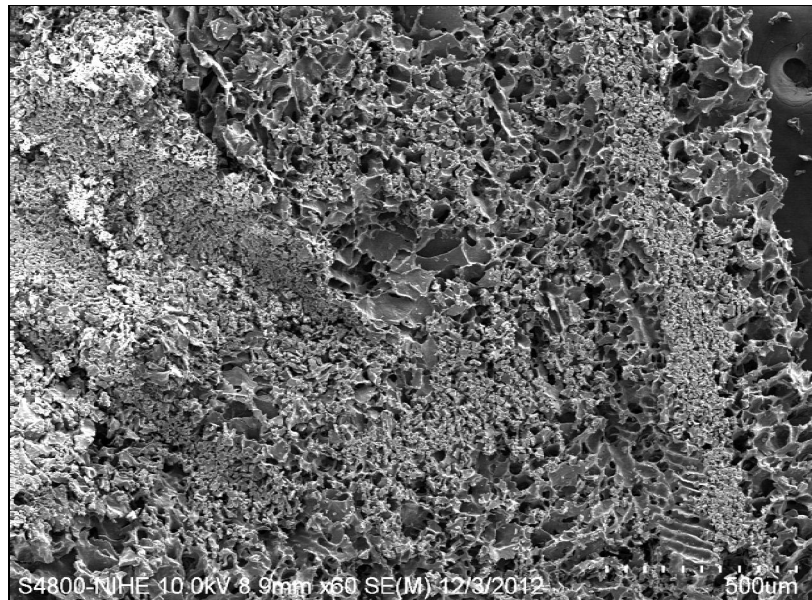


(4)

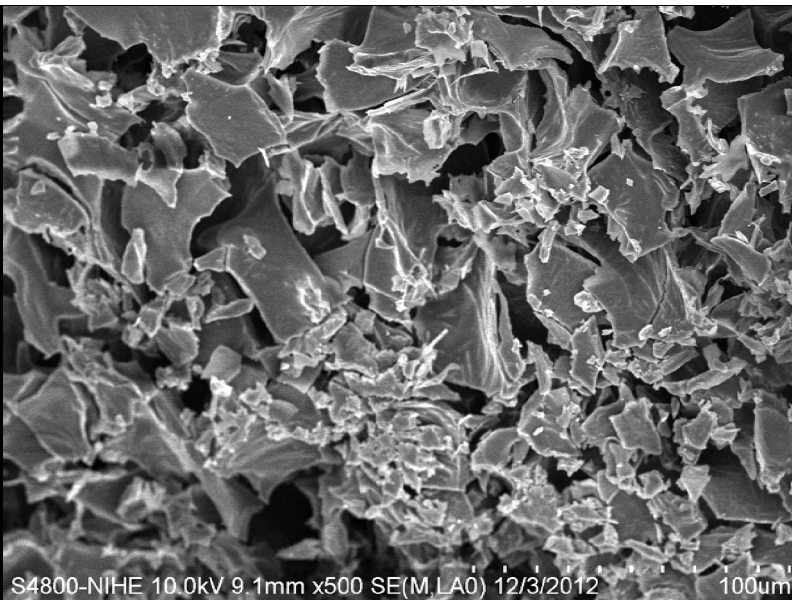


Ph 1 c 4: Ph TG, gi n đ DSC c a pantoprazol natri sesquihydrat (1), h n h p v y lý (2), s n ph m đông khô theo công th c CT2-1-1-3 (3) và s n ph m Pantoloc (4)

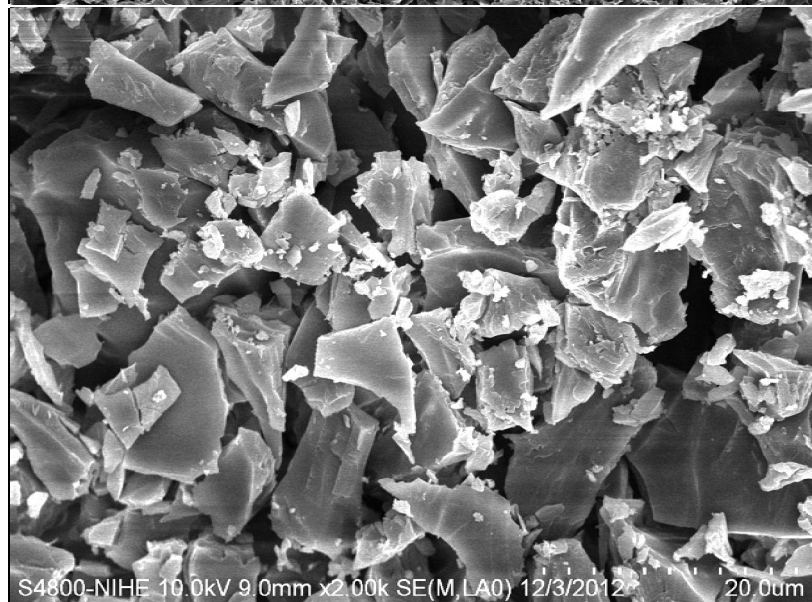
(1)



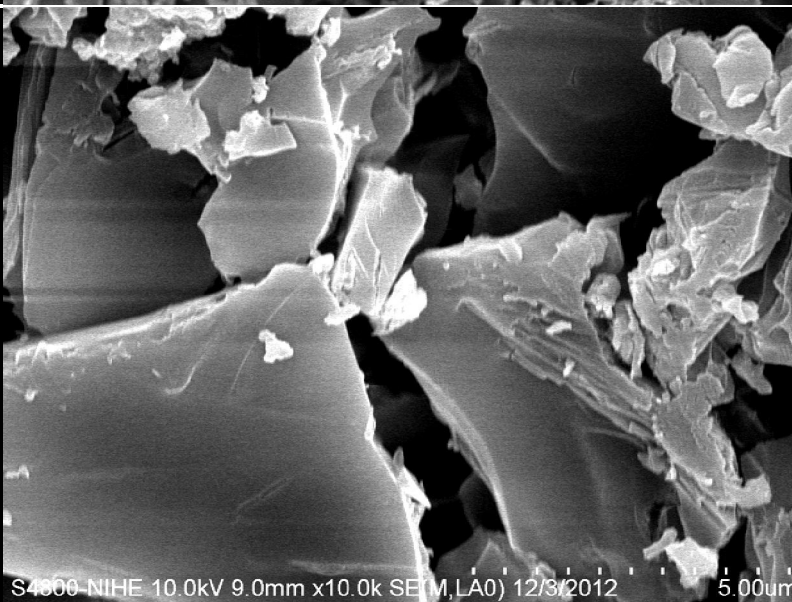
(2)



(3)



(4)



Ph 1 c 5: nh SEM c a m u đông khô theo công th c CT2-1-1-3 phóng đ i 60 l n (1), 500 l n (2), 2000 l n (3) và 10000 l n (4)

Phụ lục 6

PHIẾU THẨM ĐỊNH

QUY TRÌNH XỬ LÝ LỌ THỦY TINH

Đối tượng thẩm định: Quy trình xử lý lọ thủy tinh

Mã số: T1QTXL001

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU

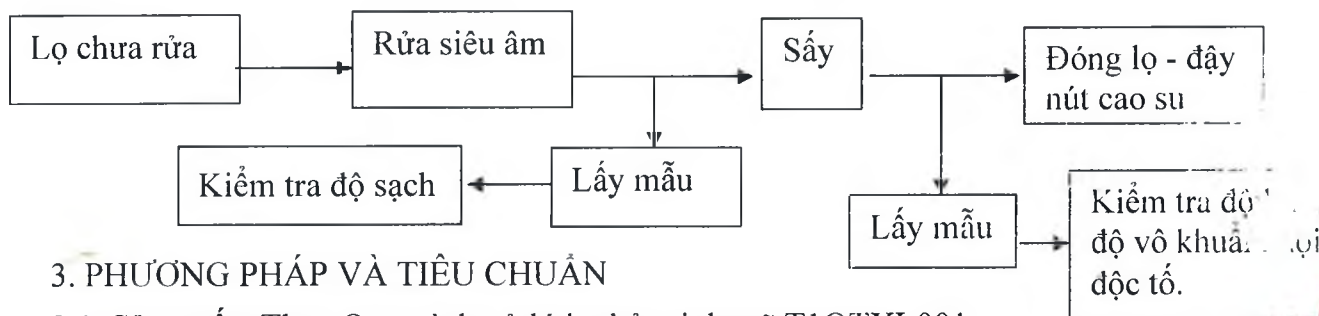
- Xác định các thông số thẩm định của quy trình xử lý lọ thủy tinh (độ sạch, độ khô, độ vô khuẩn, nội độc tố). Các thông số này phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

2.1. Lấy mẫu

- Vị trí lấy mẫu: Theo sơ đồ
- Thời gian lấy mẫu: Lần lượt lấy mẫu vào đầu ca và sau khi máy rửa (độ sạch, độ khô, độ vô khuẩn, nội độc tố) vận hành được 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, + giờ.
- Cỡ mẫu: 39 lọ/ mẫu

2.2. Sơ đồ lấy mẫu



3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo Quy trình xử lý lọ thủy tinh mã T1QTXL001.

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

3.2.1. Kiểm tra độ sạch của lọ thủy tinh sau khi rửa

Phương pháp:

- Kiểm tra về độ sạch bụi cơ học của lọ sau khi rửa:

Cho vào mỗi lọ 5 ml nước cất. Lắc đều rồi soi dưới ánh đèn sáng trắng 40 W trên nền, rồi nền trắng.

- Kiểm tra về độ sạch các chất hoá học

- Chuẩn bị lọ thử cho quy trình rửa:

Pha dung dịch thử:

Dung dịch NaCl 5%:

Natri clorid50 gam

Nước cất vừa đủ..... 1 lít

Chuẩn bị lọ thử:

Nhúng số ống thử vào dung dịch NaCl 5% -> Sấy khô (Mẫu A).

- Tiến hành: Tại các thời điểm đầu ca, sau khi máy rửa chạy được 1/2; 1; 2; 4; 6 giờ tiến hành rửa các lọ thử ở mẫu A và lấy mẫu kiểm tra. Dùng nước cất tráng các ống

ở mẫu A → lấy dung dịch tráng đo độ dẫn điện, kiểm tra sự có mặt của NaCl theo ĐĐVN IV, phụ lục 8.1.

Yêu cầu:

- Độ sạch bụi cơ học: Không được có lọ nào có các vẩy màu, các vẩn, xơ bông phát hiện bằng mắt thường.
- Độ sạch các chất hoá học:
 - + Độ dẫn điện của dung dịch tráng của tất cả các lọ < 2 $\mu\text{S}/\text{cm}$
 - + NaCl: Không có chất kết tủa khi kiểm tra sự có mặt của NaCl.

3.2.2. Kiểm tra độ khô, độ vô khuẩn, nội độc tố của lọ thủy tinh sau khi sấy

Phương pháp:

- Lấy mẫu theo SOP QCQTLTM002
- Độ khô: Tiến hành kiểm tra theo SOP QCQTKN009
- Độ vô khuẩn: Tiến hành kiểm tra theo ĐĐVN IV phụ lục 13.7
- Nội độc tố: Tiến hành kiểm tra theo ĐĐVN IV phụ lục 13.2

Yêu cầu:

- Phải đạt tất cả các chỉ tiêu đã quy định.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

* Dữ liệu thực nghiệm: Xử lý lọ thủy tinh dùng sản xuất lô thử nghiệm 612001 của thuốc tiêm đông khô CAFOCID.

* Xác định độ sạch của lọ sau khi rửa ở các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi:

Tiêu chuẩn		Thời gian lấy mẫu					
		Đầu ca	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Tốc độ máy (%)		80%	80%	80%	80%	80%	80%
Thời gian rửa siêu âm (giây)		2	2	2	2	2	2
Số lần phun nước rửa		4	4	4	4	4	4
Số lần thổi khí nén		2	2	2	2	2	2
Độ sạch bụi cơ học		Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ dẫn điện	Mẫu phân tích	1,2	1,1	1,0	1,1	1,2	1,1
	Mẫu trắng	1,0	1,0	1,0	0,9	1,1	1,0
Tạo tủa với NaCl	Mẫu phân tích	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
	Mẫu trắng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Tiêu chuẩn nước cất	Độ dẫn điện	0,5	0,7	0,5	0,6	0,6	0,7
	Tạo tủa với NaCl	0	0	0	0	0	0

- Mẫu trắng: Dung dịch tráng từ lọ không nhúng muối
- Mẫu phân tích: Dung dịch tráng từ các lọ đã nhúng muối NaCl 5%

* Xác định độ khô, độ vô khuẩn, nội độc tố của lọ sau khi sấy và ghi kết quả vào bảng theo dõi:

Tiêu chuẩn	Thời gian lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Tốc độ băng chuyền tối đa	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Nhiệt độ tiệt trùng ($^{\circ}\text{C}$)	350	350	350	350	350	350
Độ khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Nội độc tố	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

* So với yêu cầu:

- Kết quả thẩm định về độ sạch của lọ thuỷ tinh sau khi rửa:

Đạt

☒

Không đạt

☐

- Kết quả thẩm định về độ khô, độ vô khuẩn, nội độc tố của lọ thuỷ tinh sau khi sấy:

Đạt

☒

Không đạt

☐

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký:

Ng

Họ và tên:

Le Thị Thu Hằng



Phụ lục 7

PHIẾU THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH XỬ LÝ NÚT CAO SU

Đối tượng thẩm định: Quy trình xử lý nút cao su

Mã số: T1QTXL002

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

- Xác định các thông số thẩm định của quy trình xử lý nút cao su (độ sạch, độ khô, độ vô khuẩn). Các thông số này phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

2.1. Lấy mẫu

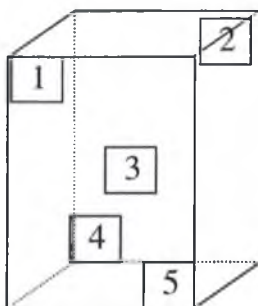
* Kiểm tra độ sạch sau rửa:

- Thời điểm: Lần lượt lấy mẫu ở các coi thứ 1, 8, 15 và coi cuối cùng.
- Số mẫu: 4 mẫu/1 ca sản xuất.
- Cỡ mẫu: 5 nút cao su bất kỳ trong coi/ 1 mẫu.

* Kiểm tra độ khô, độ vô khuẩn sau hấp tiệt trùng, sấy khô:

- Vị trí lấy mẫu: ở giữa và 4 góc của khoang hấp.
- Số mẫu: 5 mẫu/1 mẻ.
- Cỡ mẫu: 10 nút bất kỳ tại mỗi vị trí.

2.2. Sơ đồ lấy mẫu (kiểm tra độ khô, độ vô khuẩn sau hấp tiệt trùng, sấy khô)



3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo Quy trình xử lý nút cao su mã T1QTXL002.

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* Phương pháp:

- Lấy mẫu theo SOP QCQTLM002.
- Độ sạch, độ khô: Tiến hành kiểm tra theo SOP QCQTKN009.

- Độ vô khuẩn: Tiến hành kiểm tra theo ĐĐVN IV phụ lục 13.7.

* *Đánh giá kết quả:*

- Phải đạt tất cả các chỉ tiêu đã quy định.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Dữ liệu thực nghiệm: Xử lý nút cao su dùng sản xuất lô thử nghiệm 612001 của thuốc tiêm đông khô CAFOCID (nút cao su được hấp ở 121°C trong 20 phút, thời gian làm khô 45 phút).

Xác định độ sạch của nút cao su sau khi rửa ở các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi:

Mẫu	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Mẫu 4
Thông số				
Số lần rửa nước cất	3	3	3	3
Độ sạch	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Xác định độ khô, độ vô khuẩn của nút cao su tại các vị trí và ghi vào bảng theo dõi:

Chỉ tiêu kiểm tra	Vị trí				
	VT 1	VT 2	VT 3	VT 4	VT 5
Độ khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

* So với yêu cầu:

- Kết quả thẩm định về độ sạch của nút cao su sau khi rửa:

Đạt

☒

Không đạt



- Kết quả thẩm định về độ khô, độ vô khuẩn của nút cao su sau khi hấp tiệt trùng, sấy khô:

Đạt

☒

Không đạt



Ngày: 16/12/2011

Chữ ký:

Họ và tên: Lê Thị Thu Hằng

Phụ lục 8

PHIẾU THẨM ĐỊNH

QUY TRÌNH XỬ LÝ NẮP NHÔM

Đối tượng thẩm định: Quy trình xử lý nắp nhôm

Mã số: T1QTXL003

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

- Xác định các thông số thẩm định của quy trình xử lý nắp nhôm (độ sạch, độ khô, độ nhiễm khuẩn). Các thông số này phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

2.1. Lấy mẫu

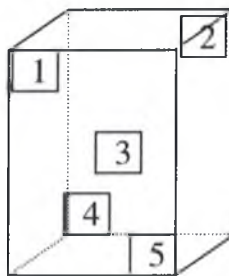
* Kiểm tra độ sạch sau rửa:

- Thời điểm: Lần lượt lấy mẫu ở các rổ thứ 1, 8, 15 và rổ cuối cùng.
- Số mẫu: 4 mẫu/1 lô sản xuất
- Cỡ mẫu: 5 nắp nhôm bất kỳ trong rổ/ 1 mẫu

* Kiểm tra độ khô, độ nhiễm khuẩn sau khi sấy:

- Vị trí lấy mẫu: Ở giữa tủ và 4 góc tủ sấy
- Số mẫu: 5 mẫu/1 mẻ sấy
- Cỡ mẫu: 10 nắp nhôm bất kỳ tại mỗi vị trí

2.2. Sơ đồ lấy mẫu (kiểm tra độ khô, độ nhiễm khuẩn sau khi sấy)



3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo Quy trình xử lý nắp nhôm T1QTXL003

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* Phương pháp:

- Tiến hành kiểm tra độ sạch, độ khô, độ nhiễm khuẩn của nắp nhôm theo QCQTKN009.

* *Đánh giá kết quả:*

- Phải đạt tất cả các chỉ tiêu đã quy định.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Dữ liệu thực nghiệm: Xử lý nắp nhôm dùng sản xuất lô thử nghiệm 612001 của thuốc tiêm đông khô CAFOCID.
- Xác định độ sạch của nắp nhôm sau khi rửa ở các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi:

Mẫu Thông số	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Mẫu 4
Số lần rửa dung dịch Natrilaurylsulphat 0,1%	1	1	1	1
Số lần rửa nước sinh hoạt	4	4	4	4
Số lần rửa nước tinh khiết	2	2	2	2
Số lần rửa nước cất	2	2	2	2
Độ sạch	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

- Xác định độ khô, độ nhiễm khuẩn của nắp nhôm sau khi sấy tại các vị trí và ghi vào bảng theo dõi:

Chỉ tiêu kiểm tra	Vị trí				
	VT 1	VT 2	VT 3	VT 4	VT 5
Độ khô	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ nhiễm khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt



5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

* So với yêu cầu:

- Kết quả thẩm định về độ sạch của nắp nhôm sau khi rửa:

Đạt

☒

Không đạt

☐

- Kết quả thẩm định về độ khô, độ nhiễm khuẩn của nắp nhôm sau khi sấy:

Đạt

☒

Không đạt

☐

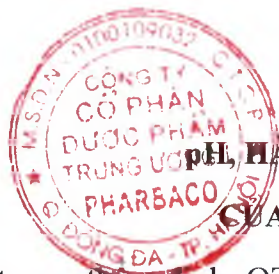
Ngày: 16/12/2011

Chữ ký:

Họ và tên: Le Thi Thu Hằng

Phụ lục 9

PHIẾU THẨM ĐỊNH



**pH, HÀM LƯỢNG HOẠT CHẤT, TỶ LỆ TẠP CHẤT
CỦA DUNG DỊCH THUỐC SAU KHI PHA CHẾ**

Đối tượng thẩm định: QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID

Mã: T1QTSX039

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

Xác định pH, hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ tạp chất của dung dịch thuốc sau khi pha chế. Các giá trị trên phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

* Lấy mẫu:

- Thời điểm: Sau giai đoạn pha chế
- Số mẫu: 3 mẫu/1 lô sản xuất
- Cỡ mẫu: 50 ml/1 mẫu

3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID, Mã: T1QTSX039

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* Phương pháp:

- Kiểm tra pH của dung dịch sau khi lọc bằng máy đo pH.
- Định lượng và xác định tỷ lệ tạp chất: Theo TCCS

* Đánh giá kết quả:

- Dung dịch phải có pH nằm trong khoảng 10,0 – 12,0 theo quy định.
- Hàm lượng dung dịch phải nằm trong khoảng 90,0 – 105,0% theo quy định.
- Tỷ lệ tạp chất: $\leq 1\%$

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Xác định pH, hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ tạp chất của dung dịch sau khi pha chế và ghi vào bảng theo dõi.
- Dữ liệu thực nghiệm:



Lô	Loại	Chỉ tiêu		
		pH	Hàm lượng hoạt chất (%)	Tỷ lệ tạp chất (%)
611001	1	11,52	100,4%	0,05%
	2	11,49	99,5%	0,06%
	3	11,53	99,8%	0,06%
	Trung bình	11,51	99,9%	0,06%
611002	1	11,46	101,4%	0,07%
	2	11,54	100,5%	0,05%
	3	11,51	99,9%	0,04%
	Trung bình	11,50	100,6%	0,05%
611003	1	11,59	100,1%	0,03%
	2	11,51	100,5%	0,05%
	3	11,52	101,8%	0,04%
	Trung bình	11,54	100,8%	0,04%

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

So với yêu cầu:

- | | | | |
|--|-----|---|---|
| - Kết quả thẩm định về pH của dung dịch: | Đạt | ☒ Không đạt |  |
| - Kết quả thẩm định về hàm lượng của dung dịch: | Đạt | ☒ Không đạt | |
| - Kết quả thẩm định về tỷ lệ tạp chất của dung dịch: | Đạt | ☒ Không đạt | |

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký: 

Họ và tên: Lê Thị Thu Hằng

Phụ lục 10

PHIẾU THẨM ĐỊNH

ĐỘ TRONG, MÀU SẮC, ĐỘ VÔ KHUẨN CỦA DUNG DỊCH SAU KHI LỌC

Đối tượng thẩm định: QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID

Mã: T1QTSX039

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

Xác định độ trong, màu sắc và độ vô khuẩn của dung dịch sau khi lọc. Các giá trị trên phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

* Lấy mẫu:

- Thời điểm: Lần lượt lấy mẫu sau khi lọc được 5, 10, 20, 30, 45 phút
- Số mẫu: 5 mẫu/1 lô sản xuất
- Cỡ mẫu: 50 ml/ 1 mẫu

3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID, Mã: T1QTSX039

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* Phương pháp:

- Độ trong: Lấy 10 ml dung dịch, lắc đều, soi dưới ánh đèn 40w trên nền đen, nền trắng.
- Màu sắc: So sánh với màu chuẩn.
- Kiểm tra độ vô khuẩn của dung dịch sau khi lọc theo DDVN IV phụ lục 13.7.

* Đánh giá kết quả:

- Dung dịch sau khi lọc không có vảy màu, các vẩn, xơ bông phát hiện bằng mắt thường.
- Màu sắc: Dung dịch sau khi lọc có màu giống với màu chuẩn.
- Độ vô khuẩn: Không được có vi khuẩn và nấm ở tất cả các mẫu đem thử.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Xác định độ trong, màu sắc và độ vô khuẩn của dung dịch sau khi lọc ở các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi.

- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611001.

Chỉ tiêu	5 phút	10 phút	20 phút	30 phút	45 phút
Áp suất lọc (bar)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Độ trong	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611002.

Chỉ tiêu	5 phút	10 phút	20 phút	30 phút	45 phút
Áp suất lọc (bar)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Độ trong	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611003.

Chỉ tiêu	5 phút	10 phút	20 phút	30 phút	45 phút
Áp suất lọc (bar)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Độ trong	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Màu sắc	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ vô khuẩn	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

* So với yêu cầu:

- Kết quả thẩm định về độ trong của dung dịch sau khi lọc:

Đạt

☒

Không đạt

☐

- Kết quả thẩm định về màu sắc của dung dịch sau khi lọc:

Đạt

☒

Không đạt

☐

- Kết quả thẩm định về độ vô khuẩn của dung dịch sau khi lọc:

Đạt

☒

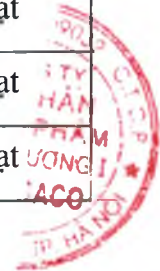
Không đạt

☐

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký: 

Họ và tên: Lê Thị Thu Hằng



Phụ lục 11

PHIẾU THẨM ĐỊNH

THỂ TÍCH CỦA DUNG DỊCH THUỐC TRONG LỌ

Đối tượng thẩm định: QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID

Mã: T1QTSX039

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU

- Xác định thể tích của dung dịch thuốc đóng trong lọ trong quá trình sản xuất. Thể tích của dung dịch thuốc trong lọ phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

* Lấy mẫu:

- Thời điểm: Lần lượt lấy mẫu vào đầu ca và sau khi máy đóng lọ vận hành được 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ.
- Số mẫu: 6 mẫu/1 ca sản xuất.
- Cỡ mẫu: 05 lọ liên tiếp / 1 mẫu.

3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID, Mã: T1QTSX039.

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* Phương pháp: Theo ĐDVN IV, Phụ lục 11.1.

* Đánh giá kết quả: Không được có lọ nào có thể tích dung dịch thuốc đóng trong lọ nằm ngoài giới hạn 2,5 - 2,8 ml.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Xác định thể tích của dung dịch trong lọ tại các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi.
- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611001, thể tích đóng: 2,5 ml.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ máy (%)	80	80	80	80	80	80
LỌ 1	2,6	2,7	2,6	2,7	2,8	2,6
LỌ 2	2,7	2,7	2,7	2,8	2,7	2,7
LỌ 3	2,7	2,8	2,7	2,8	2,7	2,8
LỌ 4	2,7	2,7	2,8	2,7	2,8	2,6
LỌ 5	2,8	2,8	2,7	2,7	2,6	2,7
Trung bình	2,7±0,1					

- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611002, thể tích đóng: 2,5 ml.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ máy (%)	80	80	80	80	80	80
LQ 1	2,6	2,7	2,8	2,5	2,8	2,8
LQ 2	2,7	2,7	2,6	2,8	2,5	2,6
LQ 3	2,7	2,7	2,7	2,6	2,5	2,7
LQ 4	2,7	2,8	2,8	2,7	2,8	2,8
LQ 5	2,8	2,7	2,5	2,8	2,5	2,8
Trung bình	2,7±0,1					

- Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611003, thể tích đóng: 2,5 ml.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ máy (%)	80	80	80	80	80	80
LQ 1	2,6	2,7	2,6	2,5	2,8	2,5
LQ 2	2,7	2,7	2,6	2,5	2,5	2,5
LQ 3	2,6	2,7	2,7	2,6	2,5	2,5
LQ 4	2,7	2,8	2,8	2,7	2,8	2,8
LQ 5	2,6	2,7	2,5	2,8	2,5	2,8
Trung bình	2,6±0,1					

- So với yêu cầu, kết quả thẩm định về thể tích của dung dịch thuốc trong lọ:

Đạt

☒ X

Không đạt

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký: 

Họ và tên: Lê Thị Thu Hằng



Phụ lục 12

PHIẾU THẨM ĐỊNH ĐỘ KÍN CỦA LỌ SAU KHI XIẾT NẮP NHÔM

Đối tượng thẩm định: QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID

Mã: T1QTSX039

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU

- Xác định độ kín của lọ thuốc sau khi xiết nắp nhôm.
- Độ kín của lọ phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

* Lấy mẫu:

- Thời điểm: Lần lượt lấy mẫu vào đầu ca và sau khi máy xiết vận hành được 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ.
- Số mẫu: 6 mẫu/1 ca sản xuất.
- Cỡ mẫu: 05 lọ liên tiếp / 1 mẫu.

3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID , mã: T1QTSX039.

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

* *Phương pháp và đánh giá kết quả:* Tiến hành theo quy trình kiểm nghiệm QCQTKN017.

* *Yêu cầu:* Tất cả các lọ đều đạt tiêu chuẩn độ kín.

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

Xác định độ kín của lọ sau khi xiết nắp nhôm ở các thời điểm và ghi vào bảng theo dõi:

+ Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611001.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ xiết (%)	75	75	75	75	75	75
Lọ 1	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 2	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 3	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 4	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 5	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

+ Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611002.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ xiết (%)	75	75	75	75	75	75
Lọ 1	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 2	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 3	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 4	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 5	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

+ Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611003.

Kết quả	Thời điểm lấy mẫu					
	Đầu ca	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Tốc độ xiết (%)	75	75	75	75	75	75
Lọ 1	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 2	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 3	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 4	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Lọ 5	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

- So với yêu cầu, kết quả thẩm định về độ kín của lọ sau khi xiết:

Đạt

☒ X

Không đạt

☐

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký:

(Chữ ký)

Họ và tên:

Le' Thị Thu Hằng

Phụ lục 13

PHIẾU THẨM ĐỊNH HÀM LƯỢNG NƯỚC CỦA BỘT ĐÔNG KHÔ

Đối tượng thẩm định: QTSX thuốc tiêm đông khô CAFOCID

Mã: T1QTSX039

1. MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

- Xác định hàm lượng nước của bột đông khô trong lọ.
- Hàm lượng nước của bột phải đạt yêu cầu.

2. MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

* Lấy mẫu:

- Vị trí lấy mẫu: Trên 6 giá trong buồng đông khô.
- Số mẫu: 6 mẫu/1 lô.
- Cỡ mẫu: 05 lọ bất kỳ tại mỗi vị trí.

3. PHƯƠNG PHÁP VÀ TIÊU CHUẨN

3.1. Sản xuất: Theo QTSX thuốc tiêm đông khô Cafocid, Mã: T1QTSX039

3.2. Kiểm nghiệm và yêu cầu

- *Phương pháp*: Thử theo phương pháp Karl-fisher.
- *Đánh giá kết quả*: Không được có lọ nào chứa bột có hàm lượng nước vượt

ngoài giới hạn 6,0%

4. KẾT QUẢ THẨM ĐỊNH

- Xác định hàm lượng nước của bột trong lọ của các lô ở các vị trí và ghi vào bảng theo dõi:

Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611001

Vị trí	Hàm lượng nước (%)					
	Giá 1	Giá 2	Giá 3	Giá 4	Giá 5	Giá 6
Lọ 1	0,98	1,17	1,07	1,28	1,25	1,00
Lọ 2	1,17	1,07	1,26	1,19	1,08	1,06
Lọ 3	1,27	1,17	0,99	1,21	1,11	0,99
Lọ 4	0,97	1,16	1,06	1,16	1,23	0,99
Lọ 5	0,95	1,25	1,04	1,22	1,21	0,97
Trung bình lọ	1,07	1,16	1,08	1,21	1,18	1,00
Trung bình giá	1,12±0,04					

Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611002

Vị trí	Hàm lượng nước (%)					
	Giá 1	Giá 2	Giá 3	Giá 4	Giá 5	Giá 6
Lọ 1	1,23	1,07	1,17	1,11	1,27	1,20
Lọ 2	1,17	1,19	1,13	1,18	1,20	1,19
Lọ 3	1,11	1,14	1,22	1,14	1,24	1,26
Lọ 4	1,18	1,11	1,26	1,30	1,15	1,16
Lọ 5	1,25	1,21	1,19	1,26	1,31	1,10
Trung bình lọ	1,19	1,14	1,19	1,20	1,23	1,18
Trung bình giá	1,19±0,03					

Dữ liệu thực nghiệm: Lô 611003

Vị trí	Hàm lượng nước (%)					
	Giá 1	Giá 2	Giá 3	Giá 4	Giá 5	Giá 6
Lọ 1	0,94	0,82	0,90	0,85	0,98	0,92
Lọ 2	0,90	0,91	0,86	0,90	0,92	0,91
Lọ 3	0,85	0,87	0,94	0,88	0,95	0,97
Lọ 4	0,90	0,85	0,97	1,00	0,88	0,89
Lọ 5	0,96	0,93	0,91	0,96	1,00	0,84
Trung bình lọ	0,91	0,88	0,92	0,92	0,95	0,91
Trung bình giá	0,91±0,02					

5. NHẬN XÉT VÀ KẾT LUẬN

- So với yêu cầu, kết quả thẩm định về hàm lượng nước của bột đông khô:

Đạt

☒

Không đạt

☐

Ngày: 16/12/2011

Chữ ký:

(Chữ ký)

Họ và tên:

Le thi thu Hằng

TIÊU CHU N C S

	THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ CAFOCID	S tiêu chu n:
		Có hi u l c t ngày ký:

Hà N i, ngày tháng năm 20

Ph n 1: YÊU C U K THU T

1.1. Công th c cho 1 l đông khô

Pantoprazol (d i d ng pantoprazol natri sesquihidrat) 40mg.

Tá d c:

Manitol , natri EDTA, natri hydroxyd, hydroxypropyl beta cyclodextrin (v a đ)

1.2. Công th c cho 1 l dung môi

Natri clorid (NaCl) 90 mg

N c pha tiêm v a đ 10 ml

1.3. Tiêu chu n nguyên, ph li u

Pantoprazol natri sesquihidrat ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S.1/2H_2O$) Đ t tiêu chu n EP7.

Manitol Đ t tiêu chu n ĐĐVN IV.

Hydroxypropyl beta cyclodextrin Đ t tiêu chu n EP/USP.

Natri EDTA Đ t tiêu chu n BP 2012.

Natri hydroxyd Đ t tiêu chu n ĐĐVN IV.

Natri clorid Đ t tiêu chu n ĐĐVN IV.

N c c t pha tiêm Đ t tiêu chu n ĐĐVN IV.

1.4. Tiêu chu n thành ph m l b t đông khô

1.4.1. Hình th c: Kh i b t đông khô màu tr ng đ n tr ng ngà đ c d ng trong l th y tinh trong su t, không màu, n p l đ c hàn kín.

1.4.2. Đ nh tính: Ch ph m ph i th hi n phép th đ nh tính c a natri pantoprazol.

1.4.3. N c: D i 2,0%.

1.4.4. Đ đ ng đ u v kh i l ng: Kh i l ng trung bình b t thu c trong l $\pm 10\%$.

1.4.5. pH: T 10,0 đ n 12,0.

1.4.6. Đ trong và màu s c dung d ch t o thành: Ph i đ t yêu c u.

1.4.7. Đ vô khu n: Ph i vô khu n.

1.4.8. N i đ c t : $\leq 6,25\text{EU/mg}$.

1.4.9. Th i gian hoà tan: Không quá 30 giây.

1.4.10. Ti u phân:

Trong m i gam ch ph m:

+ Ti u phân có kích th c $\geq 10\mu\text{m}$: Không quá 6000.+ Ti u phân có kích th c $\geq 25\mu\text{m}$: Không quá 600.1.4.11. Đ nh l ng: hàm l ng natri pantoprazol ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$): Ph i đ t t 90,0% đ n 105,0% so v i l ng ghi trên nhãn.

1.4.12. T p ch t liên quan: Không quá 1,0%.

1.5. Tiêu chu n thành ph m l dung môi (dung d ch natri clorid 0,9%)

1.5.1. Tính ch t: Dung d ch trong, không màu.

1.5.2. Đ nh tính: Ch ph m ph i có ph n ng c a ion natri và ion clorid.

1.5.3. pH: từ 4,5 đến 7,0.

1.5.4. Thể tích: 10 ml ± 10%.

1.5.5. Nồng độ: Không quá 2,5 EU/ml.

1.5.6. Hàm lượng: Hàm lượng natri clorid phải từ 95% đến 105% so với lượng ghi trên nhãn.

Phần 2: PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Đặc tính vật lý và tính chất

2.1.1. Hình thức: Thể rắn màu trắng, không có tạp chất.

2.1.2. Độ tinh khiết: Theo 1 trong 2 phương pháp:

- Trên sắc ký độ phân giải “Độ tinh khiết”, thời gian lưu của pic chính của dung dịch thử phải trùng với thời gian lưu của pic chính của dung dịch chuẩn.

- Hòa tan một lượng nhỏ chất thử (khoảng 10 mg) trong 20 ml nước, lấy 2 ml dung dịch này, thêm 5 giọt dung dịch acid sulfuric (TT) và thêm 1 ml dung dịch acid silicovonframic (TT), xuất hiện tủa trắng.

2.1.3. Nồng độ: Theo ĐVN IV, phần 10.3. Phương pháp Karl-Fischer. Số lượng khoảng 0,2 gam chất thử.

2.1.4. Độ dẫn điện: Theo ĐVN IV, phần 11.3.

2.1.5. pH: Theo ĐVN IV, phần 6.2. Hòa tan 0,5 gam chất thử trong nước để 50 ml nước không có carbon dioxyd, đo pH.

2.1.6. Độ trong và màu sắc dung dịch trong nước

- Độ trong: Theo ĐVN IV, phần 9.2. Thêm vào mỗi 10 ml nước pha thêm, lọc cho tan hoàn toàn. Dung dịch trong nước.

- Màu sắc: Theo Dược điển Anh (BP) 2012, phần IV B, phương pháp II. Dung dịch phải không đổi màu màu m u B₆. Hòa tan 0,20 gam chất thử trong nước pha thêm.

2.1.7. Độ vô khuẩn: Theo ĐVN IV, phần 13.7.

2.1.8. Nồng độ: Theo ĐVN IV, phần 13.2.

2.1.9. Thời gian hòa tan

Lấy 10 ml, thêm vào mỗi 2,5 ml nước pha thêm, ghi lại thời gian bắt đầu tan hoàn toàn. Thời gian hòa tan trung bình không quá 30 giây.

2.1.10. Tỷ lệ phân: Theo ĐVN IV, phần 11.8, mục A. Lấy 2,0 gam chất thử, pha vào nước để 50 ml nước đã lọc qua màng lọc 0,2 µm, để tỷ lệ phân trong dung dịch và tính số tỷ lệ phân có trong 1 gam chất thử.

2.1.11. Độ tinh khiết: Sử dụng phương pháp HPLC.

- Thu thập, hóa chất: acetonitril, dinatri hydrophosphat, natri dihydrophosphat.

- Điều kiện sắc ký:

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

+ Nhiệt độ cột: 30°C.

+ Pha động: acetonitril : dung dịch đệm phosphate pH 7,6 (300:700). Dung dịch đệm phosphate 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 1M hoặc acid phosphoric.

+ Detector UV: đo bước sóng 290 nm.

+ Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút.

+ Thể tích tiêm: 20 µl.

+ Yêu cầu: tiêm dung dịch chuẩn 6 lần, hệ số kéo dài đuôi không lớn hơn 2; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1000; độ lệch chuẩn không quá 2,0%.

- Tiến hành:

+ Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng natri pantoprazol chuẩn trong dung dịch 40 mg pantoprazol trong volume đã 50 ml nước. Pha loãng 10 lần bằng pha loãng. Lấy qua màng lọc 0,45 µm.

+ Dung dịch thử: Suspend 300 ml nước để chuyển toàn bộ lượng thu được vào 10 l vào bình định mức dung tích 500 ml, thêm nước để đến thể tích, lọc đều. Pha loãng 10 lần bằng pha loãng. Lấy qua màng lọc 0,45 µm.

+ Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử lên hệ thống sắc ký, ghi lại sắc ký đồ. Dựa vào diện tích pic, lượng cân chuẩn, hàm lượng chuẩn, hệ số pha loãng tính ra hàm lượng natri pantoprazol ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$) trong chất phẩm.

2.1.12. Tệp chất liên quan

- Điều kiện sắc ký ghi nhận định lượng.
- Dung dịch thử: dung dịch thử nhận định lượng.
- Dung dịch đối chiếu: pha loãng dung dịch thử 100 lần bằng pha loãng.
- Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu vào hệ thống sắc ký, ghi lại sắc ký đồ.

- Yêu cầu: trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không diện tích các pic phụ không định lượng định lượng pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1%).

2.2. Điều kiện dung môi pha tiêm (lượng 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%)

2.2.1. Định tính: Theo ĐVN IV, phần 8.1.

2.2.2. Định trọng: Theo ĐVN IV, phần 9.2.

2.2.3. Định vô khuẩn: Theo ĐVN IV, phần 13.7.

2.2.4. Định độ tinh khiết: Theo ĐVN IV, phần 13.2.

2.2.5. pH: Theo ĐVN IV, phần 6.2.

2.2.6. Định lượng: Theo ĐVN IV, chuyên luận “thuốc tiêm natri clorid”.

Phụ lục 3: ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BỐ QUẢN.

Hộp 01 liều thuốc tiêm đông khô, 01 ống dung môi kèm theo 01 hướng dẫn sử dụng thuốc.

Bố quản: nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

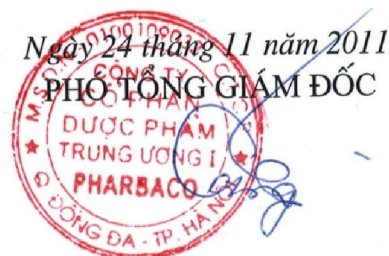
Nhãn rõ ràng, đúng quy định.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

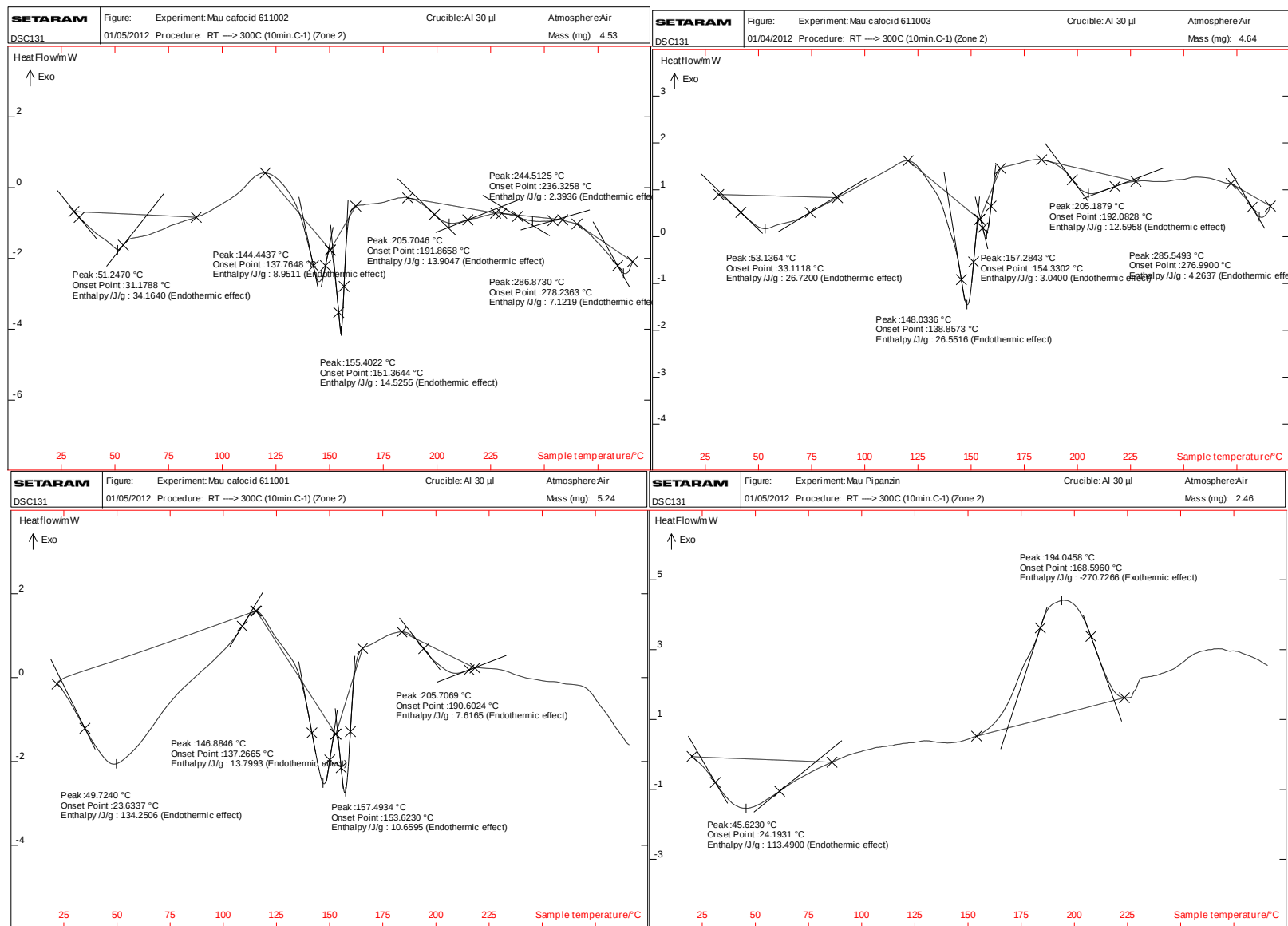
PHÒNG NGHIÊN CỨU-PHÁT TRIỂN

Handwritten signature

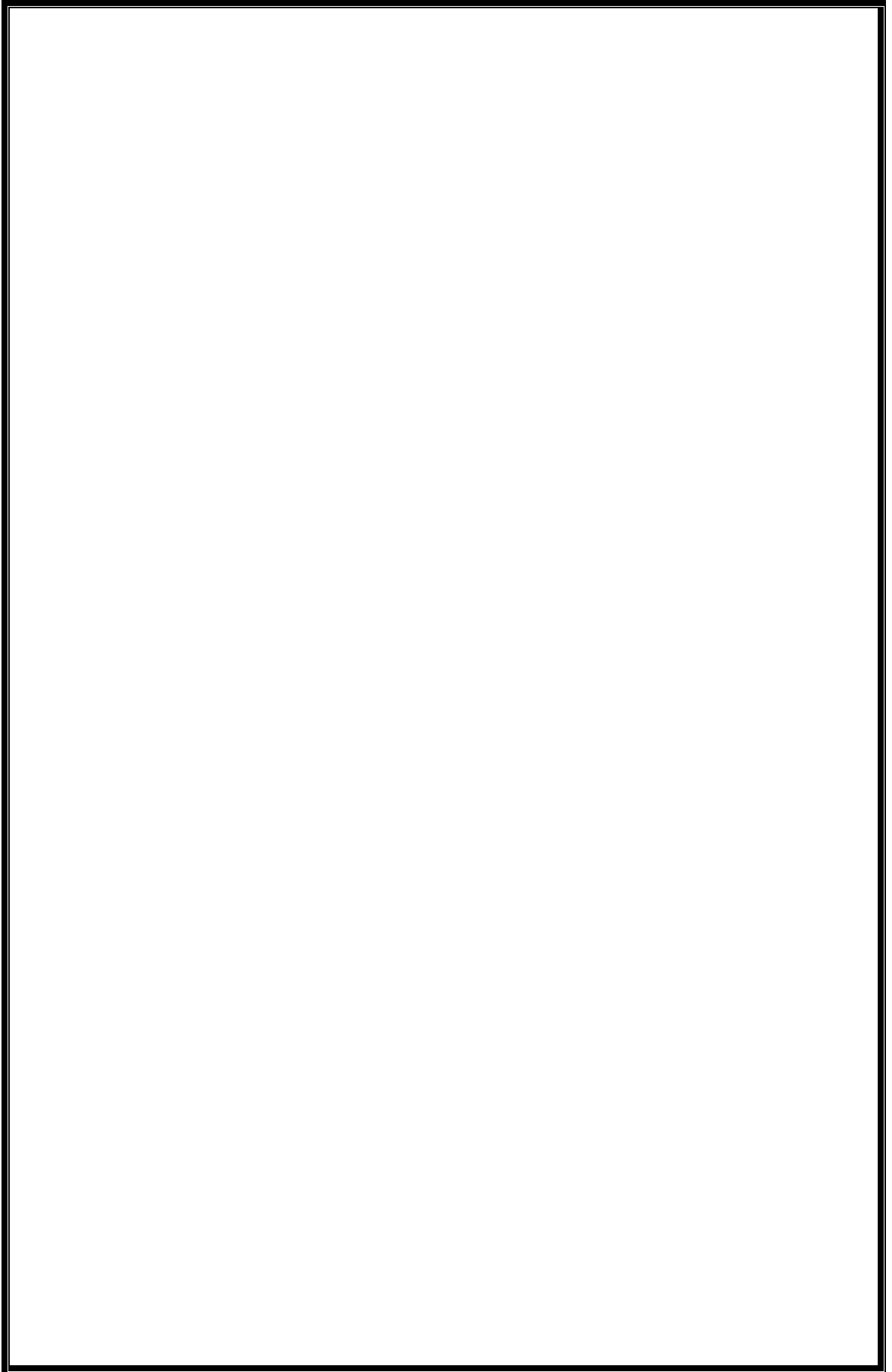
DS. HÀ THỊ THANH HOA



Handwritten signature: Hoàng Quốc Cường



Ph 1 c 15: Gi n đ DSC c a 03 lô thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid) và s n ph m Pipanazin



CÔNG TY C PH N D C PH M TRUNG NG I – PHARBACO

Ph l c 16:

PH NG PHÁP S N XU T
THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL
(CAFOCID)

— —

Tên và địa chỉ cơ sở đăng ký thuốc:

CÔNG TY C PH N D C PH M T. I – PHARBACO
160 TÔN Đ C TH NG - HÀ N I

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY C PH N D C PH M T. I – PHARBACO
THANH XUÂN- SÓC S N- HÀ N I

C quan ban hành và phạm vi hiệu lực:

CÔNG TY C PH N D C PH M T. I – PHARBACO
160 TÔN Đ C TH NG - HÀ N I

C quan duy trì và lưu: C C QU N LÝ D C – B Y T

M C L C

- Ch ng 1. Đ c đi m thành ph m
- Ch ng 2. Đ c đi m nguyên ph li u
- Ch ng 3. S đ các giai đo n s n xu t
- Ch ng 4. Th ng kê máy móc thi t b
- Ch ng 5. Mô t quá trình s n xu t
- Ch ng 6. Ph ng pháp ki m soát, ki m nghi m
- Ch ng 7. K thu t an toàn lao đ ng
- Ch ng 8. D ph m và ph ph m
- Ch ng 9. Quy đ nh nh ng h s kèm theo

CH NG 1

Đ C ĐI M THÀNH PH M

1. Tên thu c, hàm l ng

1.1. Tên thu c

CAFOCID

1.2. Thành ph n công th c

M t l thu c tiêm đông khô

Pantoprazol natri sesquihydrat

(tính theo hàm l ng $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$) 42,3 mg

Manitol 120 mg

Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na EDTA) 2 mg

Hydroxypropyl beta cyclodextrin 150 mg

Natri hydroxyd 2 mg

N c pha tiêm v a đ 2,5 ml

M t ng dung môi:

Natri clorid (NaCl) 90 mg

N c pha tiêm v a đ 10 ml

3. Ch t l ng thành ph m

3.1. L b t đông khô

a) Hình th c: Kh i thu c tiêm đông khô màu tr ng đ n tr ng ngà đ c đ ng trong l th y tinh trong su t, không màu, n p l đ c đóng kín.

b) Đ trong và màu s c dung d ch t o thành: Ph i đ t yêu c u.

c) Ti u phân:

Trong m i gam ch ph m:

- Ti u phân có kích th c $\geq 10 \mu m$: Không quá 6000.

- Ti u phân có kích th c $\geq 25 \mu m$: Không quá 600.

d) pH: Dung d ch 1,0% ch ph m trong n c không có carbon ph i có pH t 10,0 đ n 12,0.

e) Đ đ ng đ u kh i l ng: Kh i l ng trung bình b t thu c trong l $\pm 10\%$.

f) Thời gian hoà tan: Không quá 30 giây.

g) Độ nhớt: Chỉ phẩm phải thể hiện phép thử độ nhớt của natri pantoprazol.

h) Nồng độ: Không quá 2,0%.

i) Nồng độ: Không quá 6,25 EU/mg.

j) Độ vô khuẩn: Phải vô khuẩn.

k) Tác dụng liên quan: Không quá 1,0%.

k) Độ nhớt: Hàm lượng natri pantoprazol ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$) phải đạt từ 90,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn.

3.2. Dung dịch môi (dung dịch natri clorid 0,9%)

a) Tính chất: Dung dịch trong không màu.

b) pH: 4,5 – 7,0.

c) Thể tích: 10 ml $\pm$ 10%.

d) Nồng độ: Không quá 2,5 EU/ml.

c) Hàm lượng: Hàm lượng natri clorid phải đạt từ 95% đến 105% so với lượng ghi trên nhãn.

4. Tiêu chuẩn: TCCS.

5. Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6. Bảo quản: Nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

7. Trình bày: Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô và 1 dung dịch môi 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

8. Các đặc tính lâm sàng

8.1. Chỉ định điều trị

Khi bệnh nhân có chỉ định trong:

- Loét dạ dày tá tràng đang chảy máu.

- Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản để phòng ngừa biến chứng viêm loét thực quản.

8.2. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Li u pantoprazol tĩnh m ch trung bình là 1 l (40 mg pantoprazol) m i ngày. Li u t i đa có th đ n 6 l /ngày chia làm nhi u l n. Đi u tr ng n ngày b ng đ ng tiêm tĩnh m ch trong vòng t 7 đ n 10 ngày

Cách dùng

- Đ tiêm tĩnh m ch: B m 10 ml dung d ch natri clorid 0,9% vào l pantoprazol 40 mg, tiêm tĩnh m ch ch m ít nh t 2 phút.

- Đ truy n tĩnh m ch: B m 10 ml dung d ch natri clorid 0,9% vào l , sau đó pha loãng v i 100 ml dung d ch natri clorid 0,9% hay 100 ml glucose 5% hay 100 ml glucose 10%, truy n tĩnh m ch ít nh t 15 phút.

- Không pha pantoprazol v i dung môi nào khác ngoài các dung môi nói trên.

8.3. Ch ng ch đ nh

- Không nên dùng pantoprazol cho các tr ng h p có ti n s nh y c m v i pantoprazol.

8.4. Th n tr ng

- Tr c khi đi u tr v i pantoprazol, ph i lo i tr kh năng loét d dày ác tính ho c viêm th c qu n ác tính, vì có th nh t th i làm lu m các tri u ch ng c a b nh loét ác tính, do đó có th làm ch m ch n đoán.

- Hi n ch a có kinh nghi m v i c đi u tr v i pantoprazol tr em.

8.5. T ng tác v i các thu c khác, các d ng t ng tác khác

- Pantoprazol có th làm gi m đ h p thu c a các thu c khác dùng đ ng th i mà đ h p thu ph thu c vào pH (thí d : ketoconazol). Đi u này cũng x y ra v i nh ng thu c dùng tr c pantoprazol i.v. m t th i gian ng n.

- Pantoprazol đ c chuy n hóa gan nh h enzyme cytochrome P450. Không lo i tr kh năng pantoprazol t ng tác v i nh ng thu c khác chuy n hóa cùng h enzyme cytochrome P450. Tuy nhiên, lâm sàng ch a th y t ng tác đáng k trong nh ng th nghi m đ c hi u v i m t s thu c ho c h p ch t có tính ch t nói trên, nh carbamazepin, cafein, diazepam, diclofenac, digoxin,

ethanol, glibenclamid, metoprolol, nifedipin, phenprocoumon, phenytoin, theophylin, warfarin và các thuốc tránh thai dùng bằng đường uống.

- Cũng không thấy pantoprazol tương tác với thuốc kháng acid (trào ngược dạ dày) khi dùng đường uống.

- Không thấy có tương tác với các kháng sinh dùng phối hợp (clarithromycin, metronidazol, amoxycillin) trong điều trị diệt *Helicobacter Pylori*.

8.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng pantoprazol cho phụ nữ có thai còn hạn chế. Trong các nghiên cứu về sinh sản đường uống, các dấu hiệu về độc tính trên bào thai dường như đã ghi nhận liều trên 5 mg/kg. Chưa biết thuốc có đi qua sữa mẹ hay không. Do đó không sử dụng pantoprazol cho phụ nữ mang thai và cho con bú.

8.7. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Hiện chưa rõ tác động của thuốc khi dùng cho người lái xe hay vận hành máy móc.

8.8. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Điều trị với pantoprazol thỉnh thoảng có thể có những dấu hiệu tiêu chảy nhẹ và những triệu chứng dị ứng như: buồn nôn, đau bụng trên, ngứa, phát ban da, ngứa và choáng váng.

Vài triệu chứng dị ứng cá biệt hiếm xảy ra như phù nề, sốt, viêm tĩnh mạch huyết khối.

8.9. Sử dụng quá liều

Hiện chưa biết triệu chứng khi dùng quá liều nghiêm trọng.

Trong trường hợp dùng quá liều và có triệu chứng nghi ngờ độc lâm sàng, áp dụng các quy tắc giải độc thông thường.

9. Các đặc tính dược lý

9.1. Các đặc tính dược động học

Pantoprazol là một dẫn xuất thiazol của benzimidazol, nó ức chế bài tiết acid hydrochloric dạ dày bằng một tác động chuyên biệt trên bơm proton tế bào thành.

Pantoprazol được chuyển đổi thành dạng có hoạt tính trong các tế bào niêm mạc dạ dày, là nơi nó ức chế enzyme H^+ , K^+ -ATPase, nghĩa là ức chế giai đoạn cuối cùng sản xuất ra acid hydrochlorid dạ dày. Khả năng ức chế của pantoprazol phụ thuộc vào liều lượng và có tác động trên các bài tiết acid dạ dày cũng như kích thích. Cũng như với các thuốc ức chế bơm proton và ức chế thụ thể H_2 khác, vì cần duy trì với pantoprazol có thể gây ra sự giảm acid dạ dày và do đó làm tăng gastrin theo từng liều giảm acid. Tuy nhiên sự gia tăng gastrin có thể đáng kể. Vì pantoprazol gắn với enzyme xa với thụ thể niêm mạc dạ dày, do đó nó có thể ảnh hưởng đến sự bài tiết acid hydrochloric để loại bỏ sự kích thích bởi các tác nhân khác (acetylcholin, histamin, gastrin) và tác động này là lẫn lộn nhau nên dùng pantoprazol để duy trì hoặc điều chỉnh mức độ.

9.2. Các đặc tính dược động học

Tổng lượng kết quả của pantoprazol với hiệu suất chuyển hóa cao (khoảng 98%) và được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P450.

Khả năng tích lũy thuốc trong cơ thể chưa được ghi nhận. Các chất chuyển hóa chủ yếu của thuốc bài tiết qua nước tiểu (80%) và qua phân (20%). Sản phẩm chính của quá trình chuyển hóa là demethyl-pantoprazol là một muối sulfat liên hợp có thể có thời gian bán hủy là 1,5 giờ.

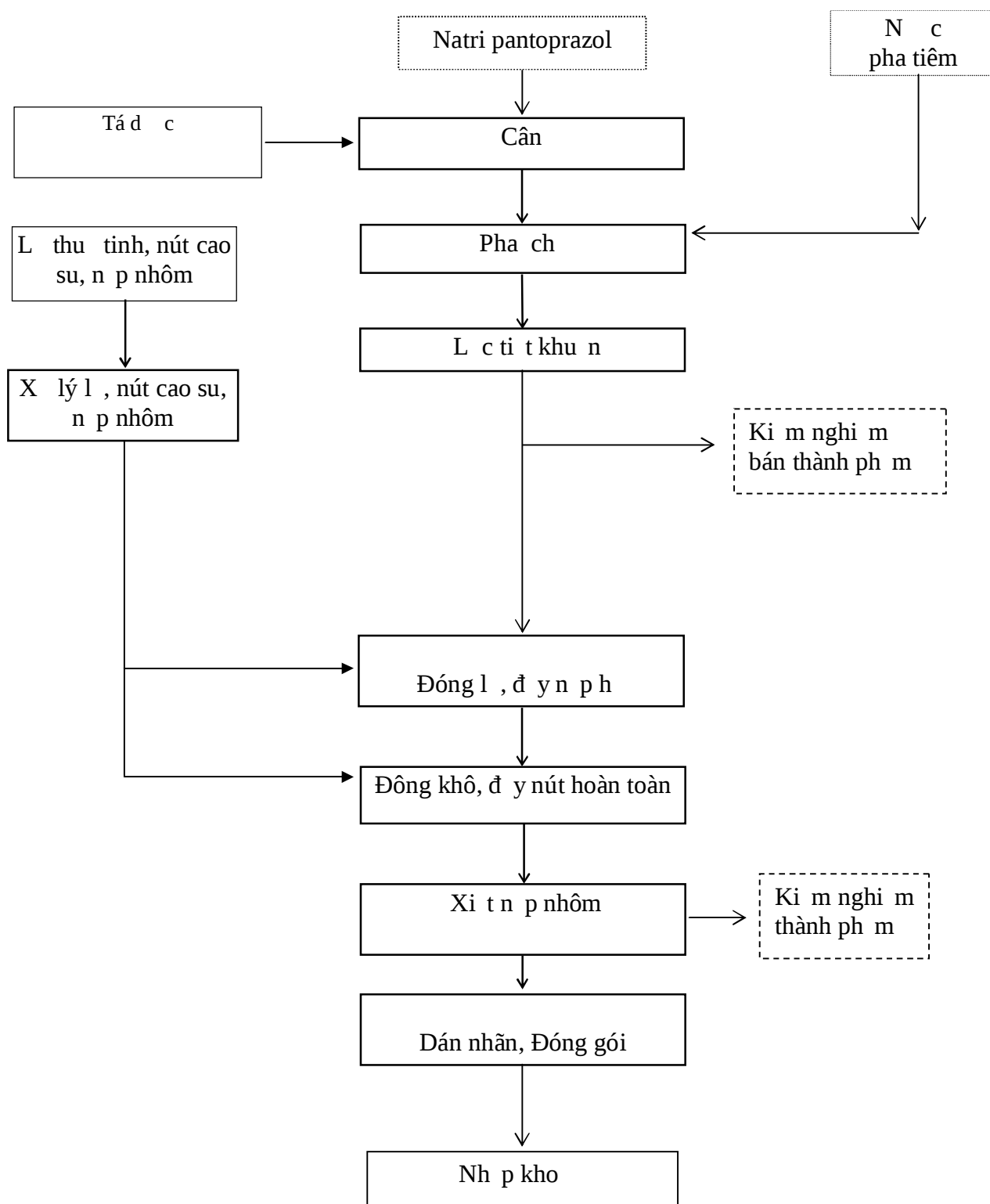
9.3 Các sự kiện an toàn tiềm ẩn lâm sàng

Không thấy trong các tài liệu đã tham khảo được

CHƯƠNG 2
ĐỀ CƯƠNG M NGUYỄN, PH L I U

TT	Nguyên li u	Ngu n g c	Tiêu chu n
1	Pantoprazol natri sesquihydrat (ng m 1,5H ₂ O)	MOEHS CANTABRA- Tây Ban Nha	EP 7
12	Natri pantoprazol chu n, hàm l ng 94,2% Lô: 37, s n xu t 2/2009	MOEHS IBÉRICA S.L (Tây Ban Nha)	USP
2	Manitol	Roquette- Pháp	EP/BP
3	Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na ₂ EDTA)	Xilong- Trung Qu c	BP
4	Hydroxypropyl beta cyclodextrin (Kleptose HPB (parenteral grade)	Roquette- Pháp	EP/USP
5	Natri hydroxyd	Đ c	Nhà SX
9	Natri clorid	Vi t Nam	TCCS
11	Nitrogen	Vi t Nam	Nhà SX
6	L thu tinh 10 ml	Đ c	Nhà SX
7	Nút cao su đông khô có đ ng kính 18,8 mm	Đ c	Nhà SX
8	N p nhôm g n plastic màu xanh có đ ng kính 20 mm	Trung Qu c	Nhà SX
10	ng th y tinh 10 ml (đã in nhân)	Vi t Nam	Nhà SX
13	Acetonitril	Đ c	HPLC
14	Dinatri hydrophosphat	Đ c	PA
15	Natri dihydrophosphat	Đ c	PA

CHƯƠNG 3
SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT



CHƯƠNG 4
THI CÔNG KÊ MÁY MÓC THI T B

Stt	Tên thi t b	Đ c đi m k thu t	N c s n xu t	S l ng
1	Cân đi n t RS 232	P = 32 kg, S = 1g	Đ c	01
2	N i pha ch Seitz	V= 130 lít P= 0,18 KW Thép không r 2 v áp su t t i đa= 3kg/cm ²	Đ c	01
3	L c đĩa Seitz	Đ ng kính 142 mm Thép không r	Đ c	02
4	Máy đóng t đ ng Auto AMPACK	P = 0,4 KW 4800 l / gi	Anh	04
5	Máy r a siêu âm JCXP III	Năng su t 12000-18000 l /gi	Đ c	01
6	H m s y H.STRUNK	Năng su t 9000 l /gi	Đ c	01
7	B r a n p nhôm, nút cao su		Vi t nam	01
8	T s y CĐ03	P=9,6 kW, nhi t đ s y t i đa 230 ⁰ C	Vi t nam	01
9	T h p t i t trùng DWS 024	P=1,95 kW, Th tích khoảng t i t trùng 0,24 m ³	Trung qu c	01
10	Máy đông khô Telstar	T i đa 8400 l /m	Tây Ban Nha	01
11	Máy xi t nút KGL-120	Năng su t: 120-250 l /phút	Trung Qu c	01
12	Máy l c khí HEPA – H14	Hi u su t l c 99,997%	n Đ	01

CHƯƠNG 5 MÔ TẢ QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

A. QUY ĐỊNH CHUNG

- Trong quá trình sản xuất, hồ sợt luôn đi cùng với sản phẩm.
- Luôn đảm bảo tốt tất cả điều kiện sinh vô trùng trong các phòng đã quy định.
- Phải mặc đúng trang bị bảo hộ lao động, vệ sinh sạch sẽ trước khi vào phòng vô trùng.

B. QUY TRÌNH SẢN XUẤT:

1. Thành phần công thức thu nhận tiêm đông khô pantoprazol cho mỗi mẻ

TT	Thành phần	ĐVT	Cho 1 l	Cho 4.100 l
1	Pantoprazol natri sesquihydrat (tính theo hàm lượng $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$)	mg	42,3	173.430
2	Manitol	mg	120	492.000
3	Dinatri ethylen diamin tetra acetat dihydrat (Na EDTA)	mg	2	8.200
4	Hydroxypropyl beta cyclodextrin	mg	150	615.000
5	Natri hydroxyd	mg	2	8.200
6	Nước pha tiêm vô khuẩn	ml	2,5	10.250

2. Mô tả các bước trong quy trình pha chế

a) Xử lý lợt thợt tinh, nút cao su, nắp nhôm:

- Xử lý nút cao su:

Nút cao su đạt tiêu chuẩn chất lượng và kích thước, đem ngâm bằng dung dịch natri laurylsulphat 0,5% trong 1 – 3 phút, chà sát kỹ, rửa bằng nước máy 4 lần, nước RO 2 lần. Tráng nút 2 lần bằng nước cất, sau đó đem hấp tiệt trùng $121^{\circ}C$ trong 30 phút. Sấy khô $125^{\circ}C/2,5$ giờ. Để nhiệt độ hạ xuống $60^{\circ}C$, chuyển vào phòng vô trùng. Các nút cao su vô trùng chỉ sử dụng trong vòng 24 giờ.

- Xử lý nắp nhôm:

+ Nhúng nắp nhôm đạt tiêu chuẩn vào dung dịch natri laurylsulphat 0,5%, khuấy đều trong 1 phút. Rửa bằng nước máy 4 lần, nước RO 2 lần. Tráng nắp 2 lần bằng nước cất.

+ Sấy 120°C trong 4 giờ.

+ Đun sôi ở 60°C và chuyển vào phòng xi-tan-p. Các nanopinh đã được xử lý sạch sẽ trong vòng 48 giờ.

- Xử lý lọc tinh:

+ Lọc đã đưa vào rabin máy rabin siêu âm với RO ripun và rabin ngấm cct đã lọc qua màng lọc $0,45\mu\text{m}$.

+ Kiểm tra đã sạch cả 2 giờ liên theo quy trình thao tác chuẩn xử lý lọc tinh.

+ L đã rửa sạch để tiệt trùng 180°C trong 4 giờ.

+ Đun sôi ở 60°C và chuyển vào phòng vô trùng. L vô trùng để sạch sẽ trong vòng 24 giờ sau khi sấy.

b) Pha chế:

- Cân nguyên liệu:

Các nguyên liệu đưa phải có phiếu kiểm nghiệm để tiêu chuẩn. Cân các nguyên liệu theo công thức trên (trên các pha tiêm). Để riêng từng loại, ghi nhãn.

- Pha chế:

+ Cho khoảng 8,0 lít nước pha tiêm nóng ($60-70^{\circ}\text{C}$) vào (nồi Seitz).

+ Hoà tan lần lượt dinatri EDTA, manitol, HP- β -CD và NaOH.

+ Làm mát dung dịch trong khoảng nhiệt độ $10-15^{\circ}\text{C}$ và duy trì suốt trong quá trình pha chế.

+ Sục nitrogen trong 10 phút.

+ Đo pH, điều chỉnh pH bằng dung dịch NaOH 1N để pH = 11,5.

+ Cho lượng pantoprazol natri sesquihydrat đã cân vào nồi Seitz, khuấy cho tan hoàn toàn.

+ Tiếp tục đo pH, điều chỉnh pH bằng dung dịch NaOH 1N để pH = 11,5.

+ Thêm nước pha tiêm (đã làm mát trong khoảng $10-15^{\circ}\text{C}$) và để thix pha chế. Khuấy tiếp để dung dịch đồng nhất hoàn toàn.

+ Tiếp tục sục nitrogen trong 10 phút.

- Lọc tiệt trùng:

+ Dùng đĩa lọc Seitz : lọc lần lượt qua 2 kích thước lọc 0,45 μ m và 0,2 μ m, áp suất nitrogen để lọc khoảng 1,0-1,5 kg/cm².

+ Kiểm tra bán thành phẩm v : để trong, pH, để nguội s b .

- Đóng lọ 2,5 ml và để nút h : để cẩn thận hành động Máy lọc khí HEPA-H14:

+ Thu c để c n p vào l b ng Máy đóng t để ng Auto AMPACK.

+ Để nút h cho l sau khi đóng thu c. Để t các l đã để nút h trong khay inox đã tiệt trùng, để y n p khay.

c) Đông khô:

Chuyển các khay l vào buồng đông khô. Tiến hành đông khô theo chương trình:

- Đông lạnh: nhiệt độ -50⁰C, thời gian 2 giờ .

- Làm khô sơ cấp: nhiệt độ -15⁰C, áp suất buồng trong khoảng 0,10-0,15 mbar, gia nhiệt 2 giờ , duy trì 24 giờ .

- Làm khô thứ cấp: nhiệt độ 30⁰C, áp suất buồng trong khoảng 0,10-0,15 mbar, gia nhiệt 3 giờ , duy trì 10 giờ .

Quá trình đông khô kết thúc, nút cao su để cẩn thận kín hoàn toàn buồng h th ng để nút thu l c.

d) Xi t n p nhôm:

L sau khi để c để nút cao su hoàn toàn, để c chuyển đến t ng khay qua t truy n sang phòng xi t n p. Thu c để c để y n p nhôm và si t b ng máy xi t n p. Chuyển thu c đã xi t n p sang phòng dán nhãn.

e) Dán nhãn:

- Để t cu n nhãn vào mâm tua nhãn.

- B t công t c gia nhiệt, để t nhiệt độ trong khoảng 130 - 150⁰C. Khi đèn báo gia nhiệt chuyển sang màu xanh m i th c hi n quá trình in.

- Để t ch ng trình cho máy in (kiểm tra đúng số lô s n xu t, h n dùng).

- Để t l thu c trên băng chuyển và cho l thu c ch y qua m t th n để nh n d ng s n phẩm.

- Đ t th i gian in, nh p đ ng kính s n ph m, đ dài nhãn vào b đi u khi n.

- Cho máy ch y đ th c hi n vi c dán nhãn. Nhãn dán ph i ph ng, cân đ i, không b xiên.

- Ki m tra t t c các l s n ph m đ u ph i đ c dán nhãn, các nhãn ph i đ c in đ y đ lô s n xu t, h n dùng.

f) Trình bày - đóng gói:

B 1 l thu c tiêm đông khô, 1 ng dung môi và 1 t h ng d n s d ng thu c vào h p. Khi b thu c vào h p ph i ki m tra các nhãn đã dán: S lô s n xu t, h n dùng: in đúng v trí và rõ ràng (các ch s không b nhoè, m ho c đ m). Lo i b các l ch a in s lô s n xu t đ dán nhãn l i (nhãn dán cân đ i, không nhãn nhúm). X p các h p thu c vào thùng carton sóng 5 l p, phía ngoài có đai n p, băng dính. Sau khi đóng thùng xong dán nhãn ch ki m nghi m.

g) Nh p kho:

Thu c đóng thùng, nh p kho. B o qu n nhi t đ d i 30°C, tránh ánh sáng.

CH NG 6
PH NG PHÁP KI M SOÁT, KI M NGHI M

Giai đo n	N i dung	PP. Ki m soát	S l n ki m tra	Yêu c u	Ng i ki m soát
X lý l , n p, nút	L , n p, nút tr c khi vào s n xu t	Ki m tra phi u ki m nghi m	1 l n / lô	Đ t	Ki m soát viên Công nhân
	Nhi t đ và th i gian s y, h p	Nhi t k và đ ng h đo	1l n/gi	Đ t	Ki m soát viên Công nhân
	Đ khô c a l , n p, nút sau khi s y	C m quan	1l n/gi	Đ t	Ki m soát viên
Pha ch	Nguyên li u	Ki m tra phi u ki m nghi m	1 l n /lô	Đ t (Th i gian l y m u ghi trên phi u ki m nghi m đ n ngày pha ch không đ c quá 6 tháng).	Ki m soát viên
	Cân, đong	Cân đi n t Bình đong	1 l n / m	Đúng theo l nh	Ki m soát viên Công nhân
	Nhi t đ c a n c pha tiêm	Nhi t k	1 l n / m	Theo quy đ nh	Ki m soát viên
	Đ trong pH Đ nh l ng	TCCS	1 l n / m	Đ t quy đ nh	Ki m soát viên
Đóng l	Dung tích thu c đóng vào l	Đo th tích	Nhi u l n / m	Đ t quy đ nh	Ki m soát viên Công nhân
Đông khô	Nhi t đ , áp su t và th i gian t ng công đo n	Nhi t k và đ ng h đo	Nhi u l n / m	Đúng	Ki m soát viên Công nhân
Đóng gói	N p, nút ch t, in s lô SX, h n dùng rõ ràng.	C m quan	Nhi u l n / m	Đúng, đ	Ki m soát viên Công nhân
	S l ng thu c và đ n trong h p	C m quan	Nhi u l n / m	Đúng, đ	Ki m soát viên Công nhân
	S l ng h p thu c trong thùng carton	C m quan	Nhi u l n / m	Đúng, đ	Ki m soát viên Công nhân
Ki m nghi m thành ph m	Toàn b các ch tiêu	TCCS	1 l n /lô	Đ t quy đ nh	Ki m nghi m viên

CH NG 7

K THU T AN TOÀN LAO ĐỘNG VÀ V SINH VÔ TRÙNG

- Phòng pha ch và phòng đóng thu c: Phòng ph i v sinh s ch s , xông formol, th i b ng máy l c khí HEPA-H14 cho s ch formol. Phòng ph i đ m b o ch tiêu s h t b i có kích th c 0,5 – 5 μm ít h n 350.000 h t (tr ng thái ho t đ ng). Tr c khi b t đ u đ t s n xu t và m t tu n m t l n trong khi s n xu t ph i t ng v sinh t i t trùng b ng hoá ch t. Hàng ngày sau ca s n xu t ph i v sinh s ch s , b t đèn c c tím. Phòng ch đ c s d ng trong vòng 24h sau khi v sinh, n u quá th i gian trên ph i v sinh l i.

- V sinh máy đông khô: theo quy trình v sinh t i ch và t i t trùng t i ch .

- V sinh d ng c theo quy đ nh T1QĐVS002.

- Công nhân làm vi c trong các phòng s n xu t ph i có đ trang b b o h theo đúng quy đ nh c a công ty và th c hi n đúng quy đ nh v v sinh cá nhân tr c và sau khi s n xu t.

- Trang b b o h phòng pha ch - đóng thu c không đ c dùng chung v i các phòng khác.

- Không đ c m c a phòng và t do ra vào trong khi đang s n xu t. Sau khi ngh gi a ca, ph i th c hi n v sinh cá nhân đúng quy đ nh nh lúc vào đ u ca.

- Tuân th ch đ dùng áp l c, ch đ phòng cháy ch a cháy.

- Th c hi n các quy đ nh an toàn c a công ty, trang b b o h lao đ ng, các quy đ nh s d ng bình pha ch pharmatec, máy đóng hàn ng tiêm AFV 6010, máy r a siêu âm AWU 12005, h m s y t i t trùng DHT 2550, n i h p t i t trùng SBM, cân đi n RS 232....

CH NG 8

D PH M VÀ PH PH M

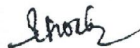
X lý và hu b d ph m, ph ph m theo đúng quy đ nh.

CH NG 9

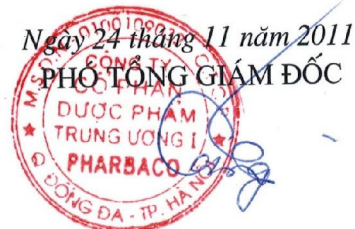
QUY Đ NH NH NG H S KÈM THEO

- Quy ch d c chính.
- N i quy s n xu t c a Công ty.
- N i quy phòng cháy ch a cháy.
- N i quy quy đ nh s d ng các thi t b áp l c.
- Các quy trình v n hành thi t b .
- Quy trình v sinh vô trùng.
- Quy trình phòng vô trùng đ c bi t.
- Ch đ b o h lao đ ng.
- D c đi n Vi t Nam IV.
- Tiêu chu n c s .

PHÒNG NC - PT



DS. HÀ THỊ THANH HOA



Hoàng Quốc Cường

PH L C 17
CÁC PHI U KI M NGHI M
VÀ HÌNH NH THU C TIÊM ĐÔNG KHÔ PANTOPRAZOL (CAFOCID)

1. Phi u ki m nghi m nguyên li u pantoprazol natri sesquyhydrat
2. Phi u ki m nghi m pantoprazol natri sesquyhydrat chu n
3. Phi u ki m nghi m c a thu c tiêm đông khô Cafocid lô 611001
4. Phi u ki m nghi m c a thu c tiêm đông khô Cafocid lô 611002
5. Phi u ki m nghi m c a thu c tiêm đông khô Cafocid lô 611003
6. Hình nh thu c tiêm đông khô pantoprazol (Cafocid)

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Code: 15642

Product : PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE Ph. Eur. 7

Batch Nr: 227

Manufacture: 03 /2011

Re-test Date: 03 /2015

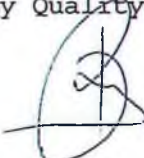
Client : PHARBACO CENTRAL PHARMACEUTICAL JC NO 01

Shipment (Kg): 1.00

Packs: 1

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
CHARACTERS IDENTIFICATION .IR spectrum .Sodium reaction TESTS Clarity of 1 p.cent solution Colour of 1 p.cent solution Optical rotation Water content Heavy metals Related substances (HPLC) .Impurity A .Impurity B .Impurity C .Impurity E .Sum impurities D and F .Any unspecified imp (biggest) .Total impurities ASSAY (Potent.) (oas) ADDITIONAL TESTS NIR Identification POTENTIAL GENOTOXIC IMP. Sum of CS2, Dimethyl sulphate and PZP (*) CLASS 3 SOLVENTS .tert-Buthyl methyl ether .Isopropyl alcohol (*) 3,4-dimethoxy-2- chloromethylpyridine·HCl	Conforms Ph.Eur. Conforms to St Positive Clear (Max Ref I opal) Maximum ref. B-6 -0.4° to +0.4° 5.9 to 6.9 p.cent Maximum 20 ppm (0.002%) Maximum 0.2 p.cent Maximum 0.1 p.cent Maximum 0.1 p.cent Maximum 0.1 p.cent Maximum 0.2 p.cent Maximum 0.10 p.cent Maximum 0.5 p.cent 99.0 to 101.0 p.cent Conforms to St Maximum 9 ppm Maximum 2000 ppm Maximum 500 ppm (0.05%)	Conforms Conforms Conforms Conforms Conforms 0.00 ° 6.49 p.cent <20 ppm 0.06 p.cent < 0.05 p.cent < 0.05 p.cent < 0.05 p.cent < 0.05 p.cent < 0.05 p.cent 0.06 p.cent 100.3 p.cent Conforms <9 ppm 180 ppm <500 ppm

We hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch has been manufactured, including packaging and quality control, in the above mentioned site, in full compliance with the GMP requirements. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with ICH Q7A.

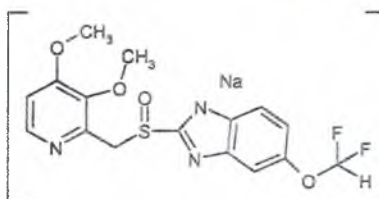
	Released by QA on 02/05/2011 CoA issued on 17/07/2011 Signed by Quality Control 	Pag.: 1/1
--	---	-----------

SAO Y BẢN CHÍNH

NGÀY 13/05/2010



Trần Quang Hạnh

MOEHS IBÉRICA S.L.
CERTIFICATE OF ANALYSISMoehs Working Standard 1336
PANTOPRAZOLE SODIUM SALT3/2 H₂O

Chemical name	1H-Benzimidazole, 5-(difluoromethoxy)-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfonyl], sodium salt, hydrate (2:3)
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ O ₄ SNa 3/2 H ₂ O
Molecular weight	432.35
CAS Register number	164579-32-2
Source of material	Moehs Cantabra S.L.
Batch number	37
Manufactured	February 2009
Last qualification	May 2010

REQUALIFICATION STUDY

This material MWS 1336 has been requalified against ORS 1335 (USP batch F0H266) by the method code 121-1 MA4 33. The analytical work of this requalification study is registered in the Logbook 788060510.

PURITY ASSESSMENT

Analysis	Method	Result
Chromatographic purity	121-1 MA 4 05	<0.05 per cent
Water (KF)	121-1 MA 4 03	6.67 per cent
Residual solvents (class 3)		
tert-butylmethyleter	121-1 MA 4 04	< 0.2 per cent
2-propanol	121-1 MA 4 11	< 0.05 per cent

CERTIFIED IDENTITY AND PURITY

Infrared spectrum
The transmission minima (absorption maxima) in the spectrum obtained with this MWS correspond in position and relative size to those in the spectrum obtained with the Official Reference Standard (EP batch 1.0 and USP batch F0H266).

Certified value of Pantoprazole Sodium Salt content	Purity of Pantoprazole Sodium Salt, (as is)
(94.20 ± 0.52) %	94.2 %

The reported uncertainty of this certified value is calculated with the standard uncertainty of this measure ($s=0.722$) a coverage factor of 2.977 based on the t-distribution for $v=14$ degrees of freedom and with a level of confidence of 99 percent. The expression "(value ± reported uncertainty) %" is according to the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement ISO1993 (GUM).

APPLICATION

This material MWS 1336 is intended for use in the infrared Absorption Spectrophotometry identification test and in the Assay HPLC (for this test use the Purity number). The codes of these methods are 121-1 MA 4 02 and 121-1 MA 4 33.

EXPIRATION OF CERTIFIED VALUES

The certification of this MWS is valid until **May 13, 2012**, within the uncertainties specified, provided the MWS is stored in accordance with the instructions given in this certificate. However, the certification is invalid if the MWS is damaged, contaminated, or modified.

STORAGE AND USE INSTRUCTIONS

This material is slightly hygroscopic. Store in a temperature-controlled room at $5 \pm 3^\circ\text{C}$, in a tightly closed container protected from light and air. Do not dry before use.

Rubí

Certificate Issue Date: May 13, 2010

Antoni Tintó
Reference Materials Service
Analytical Resources

PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM

Số: 227

Tên mẫu kiểm nghiệm: *Thuốc tiêm đông khô Cafocid.*

Số lô sản xuất: 611001

Hạn dùng: 14/11/ 2013

Số lượng: 3.417 lọ

Nơi lấy mẫu: Nhà máy sản xuất thuốc tiêm.

Quy cách đóng gói: 1 lọ thuốc + 1 ống dung môi/hộp, 112 hộp/ thùng.

Ngày lấy mẫu: 17/11/2011

Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn: TCCS

TT	Tiêu chuẩn	Yêu cầu	Kết quả
1	Hình thức	Bột thuốc đông khô màu trắng đến trắng ngà, đóng trong lọ thuỷ tinh trung tính, nút kín bằng nút cao su, nắp ngoài bằng nhôm.	Đạt
2	Định tính	Pantoprazol natri	Đúng
3	Nước	Không quá 2 %	Đạt (1,12 %)
4	Chênh lệch khối lượng	KLTB $\pm$ 10% (KLTB = 0,306g/lọ)	Đạt
5	pH	Từ 10,0 đến 12,0	Đạt (10,80)
6	Độ trong dung dịch tạo thành	Phải đạt quy định	Đạt
7	Độ vô khuẩn	Chế phẩm phải vô khuẩn	Đạt
8	Nội độc tố	Không quá 6,25 EU/mg	Đạt
9	Thời gian hoà tan	Không quá 30 giây	Đạt
10	Màu sắc dung dịch tạo thành	Phải đạt yêu cầu	Đạt
11	Tạp chất liên quan	Không quá 1,0%	Đạt (0,1%)
12	Định lượng	Hàm lượng Pantoprazol natri ($C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S.H_2O$) trong mỗi lọ từ 90,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn	Đạt (97,36%)

KẾT LUẬN: ĐẠT TIÊU CHUẨN

TRƯỞNG PHÒNG KIỂM NGHIỆM

DS. Nguyễn Kim Anh

BM.QCQTKN001.08



Hoàng Quốc Cường

PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM

Số: 241

Tên mẫu kiểm nghiệm: *Thuốc tiêm đông khô Cafocid.*

Số lô sản xuất: 611002

Hạn dùng: 28/11/ 2013

Số lượng: 3.417 lọ

Nơi lấy mẫu: Nhà máy sản xuất thuốc tiêm

Quy cách đóng gói: 1 lọ thuốc + 1 ống dung môi/ hộp, 112 hộp/ thùng.

Ngày lấy mẫu: 02/12/2011

Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn: TCCS

TT	Tiêu chuẩn	Yêu cầu	Kết quả
1	Hình thức	Bột thuốc đông khô màu trắng đến trắng ngà, đóng trong lọ thủy tinh trung tính, nút kín bằng nút cao su, nắp ngoài bằng nhôm.	Đạt
2	Định tính	Pantoprazol và ion Na ⁺ .	Đúng
3	Nước	Không quá 2 %	Đạt (1,1%)
4	Chênh lệch khối lượng	KLTB ± 10% (KLTB = 0,311g/lọ)	Đạt
5	pH	Từ 10,0 đến 12,0	Đạt (11,1)
6	Độ trong dung dịch tạo thành	Phải đạt quy định	Đạt
7	Độ vô khuẩn	Chế phẩm phải vô khuẩn	Đạt
8	Nội độc tố	Không quá 6,25 EU/mg	Đạt
9	Thời gian hoà tan	Không quá 30 giây	Đạt (20 giây)
10	Tiểu phân	Phải đạt yêu cầu	Đạt
11	Tạp chất liên quan	Không quá 1,0%	Đạt (0,1%)
12	Định lượng	Hàm lượng Pantoprazol (C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S) trong mỗi lọ từ 90,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn	Đạt (99,4%)

KẾT LUẬN: ĐẠT TIÊU CHUẨN

TRƯỞNG PHÒNG KIỂM NGHIỆM



DS. *Nguyễn Kim Anh*
BM.QCQTKN001.08

Ngày 16 tháng 12 năm 2011

TỔNG GIÁM ĐỐC



Hoàng Quốc Lương

PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM

Số: 248

Tên mẫu kiểm nghiệm: *Thuốc tiêm đông khô Cafocid.*

Số lô sản xuất: 611003

Hạn dùng: 05/12/ 2013

Số lượng: 3.417 lọ

Nơi lấy mẫu: Nhà máy sản xuất thuốc tiêm

Quy cách đóng gói: 1 lọ thuốc + 1 ống dung môi/ hộp, 112 hộp/ thùng.

Ngày lấy mẫu: 09/12/2011

Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn: TCCS

TT	Tiêu chuẩn	Yêu cầu	Kết quả
1	Hình thức	Bột thuốc đông khô màu trắng đến trắng ngà, đóng trong lọ thủy tinh trung tính, nút kín bằng nút cao su, nắp ngoài bằng nhôm.	Đạt
2	Định tính	Pantoprazol và ion Na ⁺ .	Đúng
3	Nước	Không quá 2 %	Đạt (0,9%)
4	Chênh lệch khối lượng	KLTB $\pm$ 10% (KLTB = 0,311g/lọ)	Đạt
5	pH	Từ 10,0 đến 12,0	Đạt (10,7)
6	Độ trong dung dịch tạo thành	Phải đạt quy định	Đạt
7	Độ vô khuẩn	Chế phẩm phải vô khuẩn	Đạt
8	Nội độc tố	Không quá 6,25 EU/mg	Đạt
9	Thời gian hoà tan	Không quá 30 giây	Đạt (20 giây)
10	Tiểu phân	Phải đạt yêu cầu	Đạt
11	Tạp chất liên quan	Không quá 1,0%	Đạt (0,1%)
12	Định lượng	Hàm lượng Pantoprazol (C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S) trong mỗi lọ từ 90,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn	Đạt (103,5%)

KẾT LUẬN: ĐẠT TIÊU CHUẨN

TRƯỞNG PHÒNG KIỂM NGHIỆM



DS. Nguyễn Kim Anh

BM.QCQTKN001.08

Ngày 23 tháng 12 năm 2011

TỔNG GIÁM ĐỐC



Hoàng Quốc Lương



Hình ảnh thu c tiêm đông khô Cafocid