



Original Article

# Bioavailability Study of Experimental Push–pull Osmotic Pump Tablet of Nifedipine in Dogs

Tran Quang Trung<sup>1,\*</sup>, Nguyen Thanh Hai<sup>2</sup>, Trinh Van Lau<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vietnam Military Medical University, 160 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>National Institute of Drug Quality Control, 48 Hai Ba Trung, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 22 August 2023

Revised 14 December 2023; Accepted 18 March 2024

**Abstract:** This study aimed to assess the bioavailability of experimental extended-release nifedipine tablets of push-pull osmotic pump type composed of a semipermeable membrane-coated bilayer core tablet containing PEO N10 and PEO 303 in drug layer and push layer, respectively on dogs. A test on dogs was performed using a two-way randomized crossover design with a single oral dose, fasting condition. Plasma samples were obtained at intervals and analyzed for nifedipine by UPLC-MS/MS after liquid-liquid extraction using glibenclamide as the internal standard. The pharmacokinetic parameters were calculated and the bioavailability of nifedipine extended-release tablets was evaluated by comparing the pharmacokinetic parameters between the prepared extended-release tablets of 30 mg NIF and the reference tablets of Adalat LA 30 mg. It was found that the prepared push-pull osmotic pump tablets of 30 mg nifedipine were equivalent in bioavailability to Adalat LA reference tablets of 30 mg nifedipine in experimental dogs according to the regulations of US-FDA and Vietnamese pharmacopeia 5<sup>th</sup> edition. The main pharmacokinetic parameters of nifedipine test and reference tablets after a single oral administration were as follows:  $C_{max}$   $26.95 \pm 7.82$  (ng.mL<sup>-1</sup>) and  $27.20 \pm 6.99$  (ng.mL<sup>-1</sup>),  $T_{max}$   $12.33 \pm 3.44$  hours and  $11.50 \pm 3.33$  hours,  $AUC_{0-96}$   $728.96 \pm 328.87$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>) and  $702.48 \pm 404.48$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>),  $AUC_{0-\infty}$   $741.05 \pm 340.39$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>) and  $710.71 \pm 408.76$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>), MRT  $21.80 \pm 5.25$  hours and  $22.06 \pm 5.20$  hours, respectively. The 90% confidence intervals for the ratio of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , and MRT values for the test and reference products, using logarithmically transformed data were 90.82% - 108.09%, 91.97% - 118.21%, 90.74% - 107.62%, respectively. No statistically significant difference was found for the  $T_{max}$  value.

**Keywords:** Nifedipine, UPLC-MS/MS, dog plasma, Push-pull osmotic pump.

\* Corresponding author.

E-mail address: [tqt201316@gmail.com](mailto:tqt201316@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4547>

# Nghiên cứu sinh khả dụng của viên nifedipin giải phóng kéo dài theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo – đẩy trên chó

Trần Quang Trung<sup>1,\*</sup>, Ngô Đức Liêm<sup>3</sup>, Nguyễn Thanh Hải<sup>2</sup>, Trịnh Văn Lâu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Học viện Quân y, 160 Phùng Hưng, Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, 48 Hai Bà Trưng, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 22 tháng 8 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 12 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 3 năm 2024

**Tóm tắt:** Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá sinh khả dụng trên chó của viên nifedipin 30 mg giải phóng kéo dài (GPKD) theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo đẩy bào chế được trên thực nghiệm chứa 1 viên nhân 2 lớp được bao màng bán thấm trong đó có chứa PEO N10 và PEO 303 lần lượt trong lớp chứa dược chất (nifedipin) và lớp đẩy. Nghiên cứu được tiến hành trên chó theo phương pháp chéo đôi, ngẫu nhiên, đơn liều, 2 thuốc, hai giai đoạn, ở trạng thái đói. Các mẫu huyết tương thu được trong từng khoảng thời gian được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC)-MS/MS sau khi được chiết tách bằng phương pháp chiết lỏng-lỏng dùng glibenclamid là chuẩn nội. Tính toán các thông số dược động học và đánh giá sinh khả dụng của viên nén nifedipin 30 mg GPKD bằng cách so sánh các thông số dược động học của viên nén bào chế được với viên đối chiếu Adalat LA 30 mg. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nifedipin 30 mg GPKD bào chế được có sinh khả dụng tương đương với viên đối chiếu Adalat LA 30 mg trên chó thực nghiệm theo quy định của FDA – Mỹ và Dược điển Việt Nam V. Các thông số dược động học chính của nifedipin sau khi uống viên thử và viên đối chiếu lần lượt là  $C_{max}$   $26,95 \pm 7,82$  (ng.mL<sup>-1</sup>) và  $27,20 \pm 6,99$  (ng.mL<sup>-1</sup>),  $T_{max}$   $12,33 \pm 3,44$  giờ và  $11,50 \pm 3,33$  giờ,  $AUC_{0-96}$   $728,96 \pm 328,87$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>) và  $702,48 \pm 404,48$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>),  $AUC_{0-\infty}$   $741,05 \pm 340,39$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>) và  $710,71 \pm 408,76$  (ng.h.mL<sup>-1</sup>), MRT  $21,80 \pm 5,25$  giờ và  $22,06 \pm 5,20$  giờ. Khoảng tin cậy 90% của  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , MRT sau khi đã chuyển dạng logarit lần lượt là 90,82% - 108,09%, 91,97% - 118,21%, 90,74% - 107,62%. Giá trị  $T_{max}$  khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

**Từ khóa:** Nifedipin, UPLC-MS/MS, huyết tương chó, bơm thẩm thấu kéo – đẩy.

## 1. Mở đầu

Các khảo sát trên lâm sàng trong các nghiên cứu khác nhau đối với dạng bào chế giải phóng ngay theo đường uống của nifedipin đều cho thấy nồng độ thuốc trong huyết tương tăng quá cao, dẫn đến sự tăng đột ngột nhịp tim kéo theo các tác dụng không mong muốn như: đỏ bừng mặt, đau đầu, tăng đường huyết, toan chuyển

hóa, thiếu oxy, sốc tim liên quan đến phổi phù nề [1]. Do nifedipin có thời gian bán thải ngắn nên việc sử dụng dạng bào chế nifedipin tác dụng ngắn làm tăng nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân cao tuổi [2]. Bởi vậy, hiện nay trong điều trị đang có xu hướng thay thế bằng các dạng bào chế GPKD dùng 1 lần/ngày của nifedipin giúp làm giảm các tác dụng không mong muốn trên.

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tq201316@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4547>

Để khắc phục những nhược điểm của viên nén nifedipin giải phóng ngay, chúng tôi đã tiếp cận nghiên cứu và bào chế được viên nén 2 lớp dạng bom thẩm thấu kéo-dẩy chứa PEO N10 và PEO 303 lần lượt trong lớp dược chất và lớp đẩy, được bao bằng màng bán thấm cellulose acetat và khoan lỗ giải phóng dược chất. Việc nghiên cứu bào chế này dựa trên các thử nghiệm độ hòa tan *in vitro*. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu giải phóng thuốc *in vitro* có thể không đem lại nhiều ý nghĩa trong dự đoán sinh khả dụng của chế phẩm. Đánh giá sinh khả dụng mới đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của viên nén 2 lớp dạng bom thẩm thấu kéo-dẩy bào chế được.

Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá sinh khả dụng của chế phẩm thực nghiệm bào chế được trên chó và so sánh với chế phẩm đối chiếu viên nén Adalat LA 30 mg.

## 2. Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu, hóa chất

Nifedipin (NIF) (Chuẩn phòng thí nghiệm, số kiểm soát: WS. 0216200.02, hàm lượng: 99,82%); glibenclamid (GLI) (Chuẩn dược điển Việt Nam, số kiểm soát: 0103129, hàm lượng: 99,7%) dùng làm chuẩn nội trong phương pháp phân tích; methanol, acetonitril, acid formic đạt tiêu chuẩn tinh khiết dùng cho sắc ký UPLC; cloroform đạt tiêu chuẩn tinh khiết dùng cho phân tích.

### 2.2. Thuốc đối chiếu, thuốc thử, động vật thí nghiệm

Thuốc đối chiếu (viên nén Adalat LA 30 mg, số lô BXHAL06, hạn sử dụng 02/03/2020) được cung cấp bởi công ty Bayer Pharma AG – Đức. Thuốc thử (viên nén NIF 30 mg GPKD theo cơ chế bom thẩm thấu) đạt tiêu chuẩn cơ sở [3]. Viên có chứa các thành phần là: NIF, lactose, PEO, magnesi stearat, natri clorid, oxid sắt đỏ, CA, PEG.

Chó đực trưởng thành, khoẻ mạnh, cân nặng 12±2 kg, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được nuôi

dưỡng trong điều kiện thí nghiệm 7 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

### 2.3. Thiết bị

Các thiết bị phân tích đều được chuẩn hóa đáp ứng yêu cầu của ISO/IEC 17025 – 2017 và GLP bao gồm: Hệ thống sắc ký lỏng khối phổ siêu hiệu năng UPLC-MS/MS (Water), cân phân tích Mettler Toledo có độ chính xác 0,01 mg (Thụy Sĩ), máy lắc siêu âm Elmasonic S100H (Elma, Đức), máy lắc ngang HS 260 (IKA, Đức), máy lắc xoay Genius 3 (IKA, Đức), thiết bị bốc hơi dung môi có thổi khí Organomation (Mỹ), tủ lạnh âm sâu Panasonic (Nhật). Các dụng cụ thủy tinh, bình định mức, pipet có độ chính xác phù hợp.

### 2.4. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm trên chó theo phương pháp chéo đôi, ngẫu nhiên, đơn liều, hai thuốc, hai giai đoạn, ở trạng thái đói với thời gian nghỉ giữa 2 giai đoạn là 7 ngày. Chó được theo dõi trước khi tiến hành thí nghiệm 1 tuần, nhịn đói 12 giờ trước khi thí nghiệm, cho uống nước tự do. Sáu chó được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm 03 chó cho 2 giai đoạn thử:

- Giai đoạn 1: nhóm 1 uống thuốc thử. Mỗi chó trong nhóm uống 1 viên nén NIF 30 mg GPKD. Nhóm 2 uống thuốc đối chiếu. Mỗi chó trong nhóm uống 1 viên nén Adalat LA 30 mg.
- Giai đoạn 2: đổi ngược lại giai đoạn 1.

#### 2.4.2. Lấy máu và bảo quản mẫu huyết tương

Cho chó uống thuốc với 50 ml nước trong tình trạng không gây mê. Lấy máu tại các thời điểm 0 giờ (trước khi cho uống thuốc) và 2, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 giờ sau khi uống thuốc. Mỗi lần lấy khoảng 3,5 mL máu từ tĩnh mạch đùi chó và cho ngay vào ống nghiệm có tráng chất chống đông là EDTA, lắc nhẹ, ly tâm 4000 vòng/phút trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Tách lấy phần huyết tương, bọc ống eppendorf chứa huyết tương bằng giấy nhôm tránh ánh sáng. Bảo quản trong tủ lạnh âm sâu ở nhiệt độ -60 ± 5 °C. Trong quá trình thí nghiệm,

chó được bổ sung dung dịch glucose 20% bằng đường uống.

#### 2.4.3. Xử lý mẫu

Lấy 0,5 mL huyết tương, thêm 50  $\mu$ L dung dịch chuẩn nội (dung dịch GLI 0,4  $\mu$ g/mL). Lắc xoáy 5 giây. Thêm 4 mL cloroform. Lắc ngang cơ học 300 lần/phút trong 5 phút. Ly tâm 4000 vòng/phút trong 5 phút. Hút 2 mL lớp dịch trong phía dưới, bốc hơi (không nhiệt) dưới dòng khí nitơ. Hòa tan cần thu được trong 0,5 mL pha động. Tiêm sắc ký.

#### 2.4.4. Định lượng nồng độ nifedipin trong huyết tương chó

Mẫu huyết tương chứa NIF sau khi chiết tách được định lượng bằng phương pháp UPLC, tiến hành theo các điều kiện sau:

\* Điều kiện sắc ký: thiết bị phân tích UPLC MS/MS Water; detector Xevo TQD; cột sắc ký Hypersil Gold C18 (50 x 2,1 mm; 1,9  $\mu$ m); nhiệt độ cột 40°C; pha động ACN: dung dịch acid formic 0,1% (tỷ lệ 90:10); tốc độ dòng 0,2 mL/phút; thể tích tiêm 5  $\mu$ L; nhiệt độ buồng tiêm 20 °C.

\* Điều kiện khối phổ:

- Kiểu khối phổ: MS/MS, nguồn ion hóa ESI (+).

- Các thông số của thiết bị khối phổ để phát hiện NIF và GLI được trình bày ở Bảng 1.

Trước khi đánh giá sinh khả dụng, tiến hành thẩm định phương pháp theo hướng dẫn của US-FDA về định lượng thuốc trong dịch sinh học [4, 5].

Bảng 1. Các thông số của detector khối phổ để định tính, định lượng NIF và chuẩn nội GLI

Thông số \ Chất phân tích	NIF	GLI
Chế độ ion hoá	ESI (+)	ESI (+)
Thế nguồn (kV)	4	4
Thế hội tụ (V)	24	34
Nhiệt độ hóa hơi (°C)	350	350
Lưu lượng khí mang (L/H)	850	850
Lưu lượng khí hỗ trợ (L/H)	20	20
Năng lượng bắn phá (V)	8	14
m/z ion mẹ	347,07	494,20
m/z ion con	315,02	369,12

#### 2.4.5. Xác định các thông số dược động học và đánh giá sinh khả dụng

Đánh giá sự giống nhau về sinh khả dụng của thuốc thử và thuốc đối chiếu bằng cách so sánh các thông số  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ , MRT,  $T_{max}$  theo quy định của Dược điển Việt Nam V [6] và US-FDA [7].

\* Với  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ , MRT: phân tích ANOVA và xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ thuốc thử so với thuốc đối chiếu. Các thông số cần so sánh của thuốc thử và thuốc đối chiếu thu được từ thiết kế chéo đôi, đơn liều chuyển qua dạng logarit tự nhiên và đưa vào phân tích ANOVA. Khoảng tin cậy 90% (CI) được tính theo công thức:

$$CI = \ln\left(\frac{T}{R}\right) \pm t(0,1; N') \sqrt{2 \times \frac{EMS}{N}}$$

Trong đó:

- T: giá trị  $C_{max}$  hoặc  $AUC_{0-\infty}$  hay MRT của thuốc thử chuyển sang logarit;

- R: giá trị  $C_{max}$  hoặc  $AUC_{0-\infty}$  hay MRT của thuốc đối chiếu chuyển sang logarit;

- N': bậc tự do của sai số xác định bằng ANOVA ( $N'=N-2$ );

- N: tổng số động vật thí nghiệm;

- EMS: trung bình bình phương sai số xác định bằng phân tích ANOVA.

\* Với  $T_{max}$ : so sánh dựa trên phương pháp thống kê phi tham số (Wilcoxon signed rank test) [8], dựa trên việc xác định tổng giá trị xếp hạng dương và âm theo giá trị Z như sau:

$$Z = \frac{|R - N(N + 1)/4|}{\sqrt{N(N + \frac{1}{2})(N + 1)/12}}$$

Trong đó:

- R: tổng xếp hạng (dương hoặc âm).

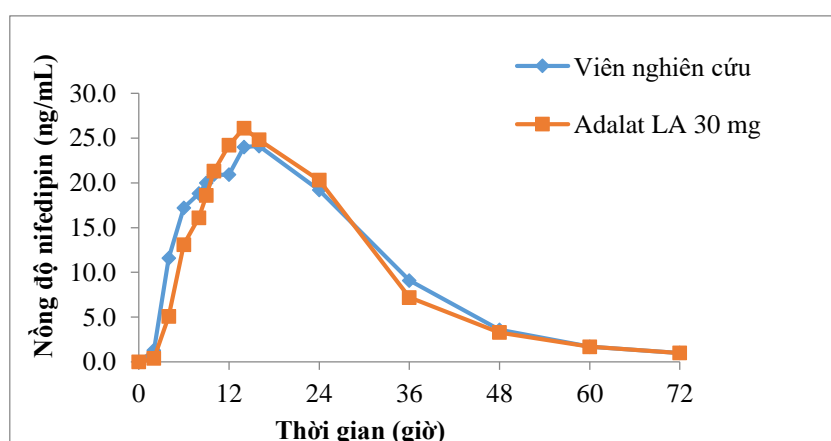
- N: số cặp giá trị  $T_{max}$  của thuốc thử và thuốc đối chiếu có sai khác.

Hai chế phẩm được coi là tương đương sinh học nếu CI của thuốc thử so với thuốc đối chiếu nằm trong giới hạn 70 – 143% đối với  $C_{max}$  trung bình và nằm trong giới hạn 80 – 125% đối với giá trị AUC trung bình và  $T_{max}$  của thuốc thử và thuốc đối chiếu khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Xác định các thông số dược động học theo phương pháp không dựa vào mô hình ngăn.

Bảng 2. Nồng độ NIF trong huyết tương chó sau khi uống liều đơn viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg (n = 6,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời gian (giờ)	Nồng độ NIF trong huyết tương chó sau khi uống viên NIF 30 mg GPKD (ng/mL)	Thời gian (giờ)	Nồng độ NIF trong huyết tương chó sau khi uống viên Adalat LA 30 mg (ng/mL)
0	0,0	0	0,0
2	1,3 ± 1,3	2	0,4 ± 0,6
4	11,6 ± 8,2	4	5,1 ± 4,1
6	17,2 ± 9,5	6	13,1 ± 10,0
8	18,8 ± 8,2	8	16,1 ± 8,0
9	20,0 ± 7,4	9	18,6 ± 9,5
10	20,9 ± 4,1	10	21,3 ± 10,2
12	20,9 ± 5,9	12	24,2 ± 8,6
14	24,0 ± 7,3	14	26,1 ± 7,7
16	24,1 ± 7,5	16	24,8 ± 7,8
24	19,2 ± 9,7	24	20,3 ± 10,2
36	9,1 ± 9,4	36	7,2 ± 8,0
48	3,6 ± 5,1	48	3,3 ± 4,9
60	1,7 ± 2,5	60	1,7 ± 2,9
72	1,0 ± 1,2	72	1,0 ± 2,1



Hình 1. Đường cong nồng độ NIF trung bình trong huyết tương chó theo thời gian sau khi uống liều đơn viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg.

### 3. Kết quả nghiên cứu

#### 3.1. Xác định nồng độ nifedipin trong huyết tương chó

Phân tích các mẫu huyết tương chó ở cả hai nhóm (uống thuốc thử và thuốc đối chiếu) theo phương pháp đã được xây dựng [5]. Xác định nồng độ NIF có trong mẫu dựa vào đường chuẩn được tiến hành đồng thời trong ngày.

#### 3.2. Phân tích dược động học và đánh giá sinh khả dụng của viên NIF 30 mg giải phóng kéo dài

##### 3.2.1. Xác định các thông số dược động học

Từ kết quả định lượng nồng độ NIF trong huyết tương chó (Bảng 2) và dựa vào phương pháp xác định các thông số dược động học, xác định được một số thông số dược động học cơ bản của NIF.

Bảng 3. Các thông số dược động học trên chó sau khi uống viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg (n=6,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thông số	Viên NIF 30 mg GPKD	Viên Adalat LA 30 mg
$C_{max}$ (ng/mL)	26,95 ± 7,82	27,20 ± 6,99
$T_{max}$ (giờ)	12,33 ± 3,44	11,50 ± 3,33
$K_e$ (1/giờ)	0,08 ± 0,03	0,09 ± 0,04
$AUC_{0-72}$ (giờ.ng/mL)	720,58 ± 319,50	690,53 ± 382,02
$AUC_{0-\infty}$ (giờ.ng/mL)	740,84 ± 344,95	717,38 ± 435,51
MRT (giờ)	22,73 ± 6,70	22,51 ± 7,11

##### 3.2.2. Phân tích thống kê và đánh giá sinh khả dụng viên nén GPKD

Đánh giá sinh khả dụng viên nén GPKD chứa NIF bằng cách so sánh giá trị  $C_{max}$ ,

$AUC_{0-\infty}$ , MRT và xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ thuốc thử so với thuốc đối chiếu, tính trên số liệu đã chuyển logarit; sử dụng phần mềm Microsoft Excel.

Bảng 4. Phân tích phương sai với các biến phụ thuộc là  $\ln[C_{max}]$ ,  $\ln[AUC_{0-\infty}]$ ,  $\ln[MRT]$

Biến phụ thuộc	Nguồn biến thiên	Bậc tự do	Tổng bình phương	Trung bình bình phương	F	P
$\ln[C_{max}]$	Trình tự thử	1	0,0061	0,0061	0,0377	0,8554
	Chó	4	0,6485	0,1621	32,6699	0,0026
	Thuốc	1	0,0010	0,0010	0,1995	0,6782
	Giai đoạn	1	0,0040	0,0040	0,8054	0,4202
	Sai số	4	0,0199	0,0050		
$\ln[AUC_{0-\infty}]$	Trình tự thử	1	0,0581	0,0581	0,1073	0,7597
	Chó	4	2,1659	0,5415	45,3094	0,0014
	Thuốc	1	0,0151	0,0151	1,2596	0,3245
	Giai đoạn	1	0,0039	0,0039	0,3223	0,6006
	Sai số	4	0,0478	0,0120		
$\ln[MRT]$	Trình tự thử	1	0,0755	0,0755	0,4109	0,5564
	Chó	4	0,7352	0,1838	26,9152	0,0038
	Thuốc	1	0,0004	0,0004	0,0564	0,8239
	Giai đoạn	1	0,0124	0,0124	1,8182	0,2488
	Sai số	4	0,0273	0,0068		

Bảng 5. Các thông số dùng để phân tích khoảng tin cậy 90% của các tỷ số  $\ln[C_{max}]$ ,  $\ln[AUC_{0-\infty}]$ ,  $\ln[MRT]$  giữa hai mẫu viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg

Số liệu	$\ln[C_{max}]$	$\ln[AUC_{0-\infty}]$	$\ln[MRT]$
T	3,29398	6,60778	3,12369
R	3,30322	6,57561	3,11396
T - R	-0,00924	0,03217	0,00973
Bậc tự do	4	4	4
t (0,1; 4)	2,132	2,132	2,132
Giá trị trung bình bình phương sai số	0,0050	0,0120	0,0068

i) Phân tích phương sai và xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[C_{max}]$  giữa hai mẫu viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg

Từ kết quả xác định giá trị trung bình bình phương của sai số và bậc tự do của sai số, xác định được khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[C_{max}]$  giữa hai mẫu T và R:

$$CI = \ln\left(\frac{C_{maxT}}{C_{maxR}}\right) \pm t(0,1; 4) \times \sqrt{2 \times \frac{0,0050}{6}}$$

$$= (-0,09627; 0,07779)$$

Vậy giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ giá trị  $\ln[C_{max}]$  giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu là -0,09627 và giới hạn trên là 0,07779. Do đó, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ  $C_{max}$  giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu là 90,82% - 108,09% nằm trong giới hạn 80 - 125%. Hai giá trị  $C_{max}$  của thuốc thử và thuốc đối chiếu tương đương nhau theo qui định của Dược điển Việt Nam V;

ii) Phân tích phương sai và xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[AUC_{0-\infty}]$  giữa hai mẫu viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg

Từ kết quả xác định giá trị trung bình bình phương của sai số và bậc tự do của sai số, xác định được khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[AUC_{0-\infty}]$  giữa hai mẫu T và R:

$$CI = \ln\left(\frac{AUC_{0-\infty T}}{AUC_{0-\infty R}}\right) \pm t(0,1; 4) \times \sqrt{2 \times \frac{0,0120}{6}}$$

$$= (-0,10267; 0,16701)$$

Vậy giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ giá trị  $\ln[AUC_{0-\infty}]$  giữa thuốc thử và

thuốc đối chiếu là -0,10267 và giới hạn trên là 0,16701. Do đó, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ  $AUC_{0-\infty}$  giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu là 90,24% - 118,18% nằm trong giới hạn 80 - 125%. Hai giá trị  $AUC_{0-\infty}$  của thuốc thử và thuốc đối chiếu tương đương nhau theo qui định của Dược điển Việt Nam V;

iii) Phân tích phương sai và xác định khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[MRT]$  giữa hai mẫu viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg

Từ kết quả xác định giá trị trung bình bình phương của sai số và bậc tự do của sai số, xác định được khoảng tin cậy 90% của tỷ số  $\ln[MRT]$  giữa hai mẫu T và R:

$$CI = \ln\left(\frac{MRT_T}{MRT_R}\right) \pm t(0,1; 4) \times \sqrt{2 \times \frac{0,0068}{6}}$$

$$= (-0,09177; 0,11123)$$

Vậy giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ giá trị  $\ln[MRT]$  giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu là -0,09177 và giới hạn trên là 0,11123. Do đó, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ MRT giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu là 91,23% - 111,77% nằm trong giới hạn 80 - 125%. Hai giá trị MRT của thuốc thử và thuốc đối chiếu tương đương nhau theo qui định của Dược điển Việt Nam V;

iv) Kết quả so sánh  $T_{max}$  của viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg

So sánh giá trị  $T_{max}$  của viên NIF 30 mg GPKD với thuốc đối chiếu Adalat LA 30 mg theo phương pháp thống kê phi tham số (Wilcoxon Signed Rank Test).

Bảng 6. So sánh giá trị  $T_{max}$  của 2 thuốc theo phương pháp thống kê phi tham số

Chó	$T_{max}$ (giờ)		Chênh lệch		Thứ tự	
	Viên NIF GPKD	Viên Adalat LA	(+)	(-)	(+)	(-)
1	14,0	9,0	5,0		1,5	
2	8,0	6,0	2,0		1,5	
3	16,0	12,0	4,0			4
4	10,0	14,0		4,0		4
5	10,0	14,0		4,0	4	
6	16,0	14,0	2,0		6	
TB	12,3	11,5		Tổng	13	8
SD	3,4	3,3				

Với giá trị tra bảng (values leading to significance for the Wilcoxon Signed Rank Test) ứng với cặp sai khác là  $n = 6$  là: 0 ở mức tin cậy 95%. Tổng thứ tự xếp hạng dương và âm đều lớn hơn giá trị tra bảng.

$$Z = \frac{|R - N(N + 1)/4|}{\sqrt{N(N + \frac{1}{2})(N + 1)/12}} = 0,5241 \text{ (Với } R = 13, N = 6)$$

Area = 0,6915 (tra bảng: Cumulative Normal Distribution).

$P - \text{area} = 1 - 0,6915 = 0,3085$  lớn hơn 0,05.

Như vậy, giá trị  $T_{max}$  của thuốc thử và thuốc đối chiếu khác nhau không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 4. Bàn luận

Qua nghiên cứu và đánh giá sinh khả dụng trên chó của viên nifedipin 30 mg GPKD theo cơ chế bơm thẩm thấu kéo dài bào chế được trên thực nghiệm, nhận thấy: đồ thị nồng độ NIF theo thời gian ở cả hai chế phẩm thử và đối chiếu thể hiện quá trình dược động học của dạng thuốc GPKD. Bên cạnh đó, có sự khác nhau ở các thời điểm 4, 6, 10, 16 và 36 giờ có thể lý giải do dao động giữa các cá thể. Đây là đặc tính thường gặp khi đánh giá thuốc trên động vật thực nghiệm. Kết quả đánh giá sinh khả dụng của chế phẩm thử trên chó cho thấy có sự biến thiên các thông số dược động học, chứng tỏ có sự khác biệt về tốc độ và mức độ hấp thu NIF giữa các cá thể. Kết quả phân tích phương sai cho thấy ảnh

hưởng của thuốc nghiên cứu, trình tự thử, giai đoạn thử đến các thông số dược động học  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , MRT không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, sự khác nhau giữa các cá thể ảnh hưởng đến  $AUC_{0-72 \text{ giờ}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  cho thấy có sự khác biệt về mức độ hấp thu giữa các cá thể. Kết quả xác định nồng độ thuốc trong huyết tương chó có sự tương đồng ở hai loại thuốc: viên NIF 30 mg GPKD đạt  $C_{max}$  (26,95 ng/ml) tương đương với viên Adalat LA 30 mg (27,20 ng/ml), thời gian đạt  $C_{max}$  của viên NIF 30 mg GPKD (12,33 giờ) khá tương đồng với viên Adalat LA 30 mg (11,50 giờ) và thời gian lưu trú trung bình của viên NIF 30 mg GPKD (22,73 giờ) khá dài và cao hơn so với viên Adalat LA 30 mg (22,51 giờ). Điều này thể hiện xu hướng GPKD của viên NIF 30 mg GPKD. Thời gian duy trì nồng độ tối thiểu có tác dụng (khoảng 13,4 ng/ml) của hai thuốc là tương tự nhau và đều duy trì đến giờ thứ 24 vẫn còn tác dụng (nồng độ trong huyết tương của viên NIF 30 mg GPKD và viên Adalat LA 30 mg lần lượt là 19,2 ng/ml và 20,3 ng/ml). Sinh khả dụng tương đối của viên NIF 30 mg GPKD so với viên Adalat LA 30 mg với độ tin cậy 90% là 90,24% - 118,18%.

#### 5. Kết luận

Đã tiến hành đánh giá sinh khả dụng và xác định một số thông số dược động học của viên NIF 30 mg GPKD bào chế được trên chó thực nghiệm. Kết quả cho thấy: các giá trị  $C_{max}$ ,



AUC<sub>0-∞</sub> và MRT của viên NIF 30 mg GPKD và viên đối chiếu Adalat LA 30 mg là tương đương nhau hay nói cách khác là sự khác nhau của các giá trị trên giữa hai chế phẩm không có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 90%. Điều này có nghĩa là khi uống viên NIF 30 mg thẩm thấu kéo – đẩy và viên đối chiếu Adalat LA 30 mg ở điều kiện đói, đơn liều, nồng độ NIF cực đại trong máu, tốc độ và mức độ hấp thu NIF vào máu và thời gian lưu trú trung bình là tương đương nhau. Các thông số dược động học xác định được từ viên NIF 30 mg GPKD thể hiện rõ tính chất đặc trưng của một chế phẩm thuốc GPKD dạng bom thẩm thấu kéo – đẩy theo đường uống.

### Tài liệu tham khảo

- [1] J. Gajendran, J. Kramer, V. P. Shah et al., Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Nifedipine, *J Pharm Sci*, Vol. 104, No. 10, 2015, pp. 3289-3298, <http://doi.org/10.1002/jps.24560>.
- [2] J. Lee, B. J. Park, S. Y. Jung et al., Short-acting Nifedipine and Risk of Stroke in Elderly Hypertensive Patients, *Neurology*, Vol. 77, 2011, pp. 1229-1234, <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318230201a>.
- [3] T. Q. Trung, N. T. Hai, T. V. Lau et al., Preparation of Nifedipine Push-pull Osmotic Pump Tablets, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Science*, Vol. 36, No. 4, 2020, pp. 12-22 (in Vietnamese).
- [4] FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, The US Department of Health and Human Services, 2018.
- [5] T. Q. Trung, N. T. Hai, T. V. Lau et al., Study on Determination of Nifedipine in Dog Plasma by Ultra Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection, *Journal of Military Pharmacology-Medicine*, Vol. 45, No. 5, 2020, pp. 8-16 (in Vietnamese).
- [6] Vietnamese Ministry of Health, Vietnamese Pharmacopoeia, Medical Publishing House, 5<sup>th</sup> Edition, Hanoi, 2017, pp. PL.358-363 (in Vietnamese).
- [7] FDA, Guidance for Industry: Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations, The US Department of Health and Human Services, 2019.
- [8] S. Bolton, B. Charles, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: Pharmaceutical Statistics – Practical Clinical Application*, Informa Healthcare, New York, 2010, pp. 162-164.