BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO ỦY BAN NHÂN DÂN TPHCM

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

KHOA DƯỢC

Digitally signed by LibPNTU
DN: cn=LibPNTU, c=VN,
o=Thư viện Trường ĐHYK
Phạm Ngọc Thạch,
email=thuvienso@pnt.edu.vn

CHUYÊN ĐỀ TỐT NGHIỆP

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG NHÓM TÁ DƯỢC BETA-CYCLODEXTRIN NHẰM CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA DƯỢC CHẤT LINAGLIPTIN

SINH VIÊN THỰC HIỆN : HUỲNH THỊ NGỌC HÂN
MÃ SINH VIÊN : 2052010025
NGÀNH/CHUYÊN NGÀNH : DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO ỦY BAN NHÂN DÂN TPHCM

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

KHOA DƯỢC

CHUYÊN ĐỀ TỐT NGHIỆP

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG NHÓM TÁ DƯỢC BETA-CYCLODEXTRIN NHẰM CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA DƯỢC CHẤT LINAGLIPTIN

THƯ VIỆN

SINH VIÊN THỰC HIỆN : **HUỲNH THỊ NGỌC HÂN**

MÃ SINH VIÊN : **2052010025**

NGÀNH/CHUYÊN NGÀNH : **DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC**

GIẢNG VIÊN HƯỚNG DẪN **1. ThS. DS. NGUYỄN MẠNH HUY**

2. TS. DS. CHƯƠNG NGỌC NÃI

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2025

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Ban Giám hiệu Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Ban Chủ nhiệm Khoa Dược đã tạo điều kiện thuận lợi cho em được học tập và thực hiện đề tài chuyên đề tốt nghiệp này.

Em xin chân thành cảm ơn quý thầy cô trong Khoa Dược, những người đã tận tâm giảng dạy, truyền đạt những kiến thức quý báu và tạo dựng nền tảng vững chắc cho em trong suốt quá trình học tập tại trường.

Đặc biệt, em xin gửi lời tri ân chân thành đến giảng viên hướng dẫn thầy Nguyễn Mạnh Huy, cô Chương Ngọc Nãi và thầy Nguyễn Kim Thuận – những người thầy cô đã nhiệt tình chỉ bảo, định hướng, đóng góp nhiều ý kiến quý giá và luôn đồng hành, hỗ trợ em trong suốt quá trình thực hiện chuyên đề tốt nghiệp. Sự tận tâm, nhiệt huyết và kiến thức chuyên môn sâu rộng của thầy cô chính là nguồn động lực lớn giúp em hoàn thành tốt đề tài này.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến tập thể lớp Dược 2020, những người bạn đã luôn bên cạnh giúp đỡ, động viên và sẻ chia cùng em trong suốt chặng đường học tập và thực hiện đề tài.

Cuối cùng, em xin kính chúc quý thầy cô luôn dồi dào sức khỏe, hạnh phúc và thành công trong sự nghiệp trồng người. Chúc các bạn học cùng lớp đạt được nhiều thành công tốt đẹp trong học tập và cuộc sống.

THƯ VIỆN

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Các số liệu và kết quả thu được là do bản thân trực tiếp theo dõi, thu thập với một thái độ hoàn toàn khách quan trung thực, các tài liệu đã trích dẫn của các tác giả đều được liệt kê đầy đủ, không sao chép bất cứ tài liệu nào mà không có trích dẫn.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với cam đoan này.

SINH VIÊN

Huỳnh Thị Ngọc Hân

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN i
LỜI CAM ĐOAN ii
MỤC LỤC iii
TÓM TẮT NỘI DUNG v
ABSTRACT vi
DANH MỤC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT vii
DANH MỤC BẢNG viii
DANH MỤC HÌNH x
MỞ ĐẦU 1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Tổng quan về linagliptin 3
1.2. Tổng quan về hệ phân tán rắn 6
1.3. Tổng quan về phương pháp sấy phun 14
1.4. Tổng quan về β-cyclodextrin và 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 18
1.5. Tổng quan về poloxamer 188 21
1.6. Phương pháp định lượng bằng máy đo quang phổ tử ngoại khả kiến 22
1.7. Tổng quan về thẩm định phương pháp phân tích 23
1.8. Tổng quan về tối ưu hóa 24
1.9. Tình hình nghiên cứu về cải thiện độ tan của linagliptin trong và ngoài nước 25
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 27
2.1. Đối tượng nghiên cứu 27
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu 28
2.3. Phương pháp nghiên cứu 28
Chương 3: KẾT QUẢ 35
3.1. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong methanol 35
3.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức hệ phân tán rắn 40
3.3. Tối ưu hóa quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn linagliptin 43
3.4. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong các dung dịch đệm 47
3.5. Kết quả đánh giá các đặc tính của hệ phân tán rắn chứa linagliptin 58
Chương 4: BÀN LUẬN 65

THƯ VIỆN

4.1. Kết quả thiết kế thí nghiệm 65
4.2. Kết quả tối ưu hóa 66
4.3. Đặc tính của hệ phân tán rắn 66
Chương 5: KẾT LUẬN 69
5.1. Kết luận 69
5.2. Kiến nghị 69
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

TÓM TẮT NỘI DUNG

Chuyên đề tốt nghiệp Dược sĩ đại học – 2025

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG NHÓM TÁ DƯỢC BETA-CYCLODEXTRIN NHẰM CẢI THIỆN ĐỘ TAN CỦA DƯỢC CHẤT LINAGLIPTIN

HUỲNH THỊ NGỌC HÂN

Giảng viên hướng dẫn: 1. ThS. DS. NGUYỄN MẠNH HUY

2. TS. DS. CHƯƠNG NGỌC NÃI

Mở đầu: Linagliptin là chất ức chế DPP-4 được sử dụng trong điều trị đái tháo đường týp 2 nhưng có độ tan trong nước kém. Beta-cyclodextrin (β-CD) là nhóm tá dược phổ biến có khả năng cải thiện độ tan của dược chất ít tan, trong khi Poloxamer 188 là chất diện hoạt giúp tăng cường độ tan và ổn định chế phẩm.

Mục tiêu: Tối ưu hóa công thức hệ phân tán rắn chứa linagliptin nhằm cải thiện độ tan, sử dụng nhóm tá dược beta-cyclodextrin và poloxamer 188.

Phương pháp: Bào chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp sấy phun. Quá trình tối ưu hóa công thức được thực hiện trên phần mềm Design Expert Version 13 để khảo sát ảnh hưởng của các thông số quan trọng bao gồm tỷ lệ dược chất/tá dược, nhiệt độ đầu vào và tỷ lệ Poloxamer 188. Các kỹ thuật đặc trưng hóa bao gồm hiển vi điện tử quét (SEM), nhiệt lượng kế vi sai (DSC), thử nghiệm hòa tan, định lượng linagliptin và đánh giá hiệu suất bao bọc (Encapsulation Efficiency – EE) được tiến hành nhằm khảo sát các tính chất của hệ phân tán rắn.

Kết quả: Hệ phân tán rắn tối ưu tạo thành bởi β-CD và poloxamer 188 cho thấy sự cải thiện đáng kể độ tan của linagliptin so với dược chất nguyên liệu (4.815,22 µg/ml so với 881,29 µg/ml). Các nghiên cứu đặc trưng hóa đã xác nhận sự hình thành của hệ phân tán rắn, góp phần làm tăng độ tan của dược chất.

Kết luận: Việc ứng dụng nhóm tá dược β-CD trong hệ phân tán rắn đã cải thiện hiệu quả độ tan của linagliptin. Công thức tối ưu hóa này có tiềm năng nâng cao sinh khả dụng và hiệu quả điều trị của linagliptin trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: beta-cyclodextrin, cải thiện độ tan, hệ phân tán rắn, linagliptin, sấy phun.

ABSTRACT

STUDY ON THE APPLICATION OF BETA-CYCLODEXTRIN EXCIPIENTS TO IMPROVE THE SOLUBILITY OF LINAGLIPTIN

HUYNH THI NGOC HAN

Supervisor: 1. MSc. Pharm. NGUYEN MANH HUY

2. PhD. Pharm.CHUONG NGOC NAI

Introduction: Linagliptin is a DPP-4 inhibitor used in the treatment of type 2 diabetes mellitus but exhibits poor aqueous solubility. Beta-cyclodextrin (β-CD) and Poloxamer 188 are pharmaceutical excipients known for improving solubility and stabilizing formulations.

Objective: To optimize a solid dispersion formulation containing Linagliptin to enhance its solubility, using β-CD and Poloxamer 188.

Methods: Solid dispersions were prepared by spray drying. The formulation was optimized using Design Expert Version 13 software, investigating the effects of drug-to-carrier ratio, inlet temperature, and Poloxamer 188 ratio. Characterization techniques included scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), dissolution testing, Linagliptin quantification, and encapsulation efficiency (EE) assessment.

Results: The optimized formulation containing β-CD and Poloxamer 188 significantly improved the solubility of Linagliptin (4.815,22 µg/ml compared to 881,29 µg/ml for the pure drug). Characterization studies confirmed the formation of a solid dispersion, contributing to enhanced drug solubility.

Conclusions: The application of β-CD and poloxamer 188 in the solid dispersion system effectively improved the solubility of linagliptin, offering potential for increased bioavailability and therapeutic efficacy in clinical use.

Keywords: beta-cyclodextrin, linagliptin, solid dispersion, solubility enhancement, spray drying.

DANH MỤC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	*Tiếng Anh*
AOAC	Assosiation of Official Analytical Chemists
AUC	Area Under the Curve
BBD	Box Behnken – Thiết kế Box Behnken
CCD	Central Composite Design – Thiết kế tổ hợp trung tâm
C_{max}	Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương
CRSD	Controlled release solid dispersion – phân tán rắn giải phóng có kiểm soát
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DSC	Differential Scanning Calorimetry – phân tích nhiệt quét vi sai
EE	Encapsulation Efficiency – hiệu suất bao bọc
EtOH	Ethanol
FDA	Food and Drug Administration – Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HP-βCD	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin
ICH	International Conference on Harmonisation - Hội nghị Quốc tế và Hài hòa hóa các Thủ tục đăng ký Dược phẩm sử dụng cho người
MeOH	Methanol
PPO	Poly(propylene oxide)
PVP	Polyvinylpyrrolidone
SEM	Scanning Electron Microscopy – kính hiển vi điện tử quét
T_g	Nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh
T_{max}	Thời gian thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương
UV-Vis	Ultravioliet–visible – Vùng ánh sáng tử ngoại và khả kiến
βCD	Beta-cyclodextrin

THƯ VIỆN

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các phương pháp đánh giá hệ phân tán rắn và ý nghĩa của chúng.....11
Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của phương pháp sấy phun 18
Bảng 1.3. Các nghiên cứu sử dụng tá dược βCD với các dược chất khác nhau 20
Bảng 1.4. Các nghiên cứu sử dụng tá dược HPβCD với các dược chất khác nhau ..21
Bảng 1.5. Một số bài báo nghiên cứu cải thiện độ tan của linagliptin bằng hệ phân tán rắn ở ngoài nước.....26
Bảng 2.1. Nguyên liệu và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu 27
Bảng 2.2. Thiết bị và dụng cụ sử dụng trong nghiên cứu 27
Bảng 2.3. Các cỡ và dung tích của nang cứng 32
Bảng 2.4. Phân hạng khả năng chảy của bột dựa trên tỷ số Hausner 33
Bảng 3.1. Độ hấp thu của linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm. .36
Bảng 3.2. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ chuẩn linagliptin.....36
Bảng 3.3. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin.....37
Bảng 3.4. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian.....38
Bảng 3.5. Kết quả độ đúng.....39
Bảng 3.6. Tổng hợp các kết quả thẩm định.....40
Bảng 3.7. Kết quả khảo sát độ tan của linagliptin trong các loại dung môi 40
Bảng 3.8. Kết quả khảo sát lựa chọn tỷ lệ dung môi : chất rắn 41
Bảng 3.9. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược tạo khung matrix 42
Bảng 3.10. Kết quả khảo sát nhiệt độ sấy phun 42
Bảng 3.11. Các biến sử dụng trong thiết kế tối ưu hóa quy trình sấy phun.....43
Bảng 3.12. Kết quả thực nghiệm các thí nghiệm đề xuất bởi phần mềm 44
Bảng 3.13. Kết quả phân tích phương sai của các biến phụ thuộc 44
Bảng 3.14. Kết quả thực nghiệm của công thức tối ưu được đề xuất.....46
Bảng 3.15. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán của phần mềm 46
Bảng 3.16. Các thông số quy trình sấy phun được tối ưu hóa 47
Bảng 3.17. Định lượng linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm. 48
Bảng 3.18. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ chuẩn linagliptin.....49
Bảng 3.19. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin.....50
Bảng 3.20. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian.....51

THƯ VIỆN

Bảng 3.21. Kết quả thẩm định độ đúng.....52
Bảng 3.22. Tổng hợp các kết quả thẩm định.....53
Bảng 3.23. Định lượng linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm.....54
Bảng 3.24. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ mẫu chuẩn linagliptin.....55
Bảng 3.25. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin.....56
Bảng 3.26. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian.....56
Bảng 3.27. Kết quả độ đúng.....57
Bảng 3.28. Tổng hợp các kết quả thẩm định.....58
Bảng 3.29. Dữ liệu độ hòa tan của các viên trong từng loại dung dịch đệm.....62
Bảng 3.30. Kết quả định lượng linagliptin trong hệ phân tán rắn.....63
Bảng 3.31. Kết quả tỷ lệ bột qua rây.....64

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Công thức cấu tạo của linagliptin 3
Hình 1.2. Một số chế phẩm chứa linagliptin 5 mg dạng đơn trị liệu 6
Hình 1.3. Một số chế phẩm chứa linagliptin 5 mg dạng phối hợp.....6
Hình 1.4. Kính hiển vi điện tử quét SEM 12
Hình 1.5. Máy phân tích nhiệt lượng quét vi sai DSC.....12
Hình 1.6. Máy thử độ hòa tan 13
Hình 1.7. Hệ thống sấy phun điển hình.....15
Hình 1.8. Máy sấy phun sương 15
Hình 1.9. Cấu trúc không gian của một cyclodextrin 18
Hình 1.10. Cấu trúc hóa học của beta-cyclodextrin.....19
Hình 1.11. Các dẫn xuất của β-cyclodextrin.....20
Hình 1.12. Cấu trúc của Poloxamer 188 22
Hình 1.13. Cơ chế hoạt động của máy quang phổ UV-Vis.....23
Hình 1.14. Phổ UV-Vis của linagliptin.....23
Hình 1.15. Mô hình Box – Behnken 24
Hình 1.16. Phần mềm Design – Expert® 13.0.....25
Hình 3.1. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo.....35
Hình 3.2. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong MeOH 37
Hình 3.3. Mô hình 3D thể hiện sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên độ tan 45
Hình 3.4. Bột sấy phun đã tối ưu 47
Hình 3.5. Nhãn dán bán thành phẩm.....47
Hình 3.6. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo.....48
Hình 3.7. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong đệm pH 1,2.....49
Hình 3.8. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo.....54
Hình 3.9. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong đệm pH 6,8.....55
Hình 3.10. Hình ảnh chụp SEM của các mẫu 59
Hình 3.11. Kết quả phân tích DSC của các mẫu.....60
Hình 3.12. Biểu đồ độ hòa tan trong dung dịch đệm 62
Hình 4.1. Kết quả phân tích ANOVA của biến độ tan.....65

THƯ VIỆN

MỞ ĐẦU

Đái tháo đường là một trong những bệnh mạn tính phổ biến nhất trên thế giới, số lượng người mắc bệnh hàng năm ngày càng tăng và số ca mắc ở người trẻ ngày càng nhiều. Trong đó, đái tháo đường type 2 chiếm tới 90% của bệnh lý đái tháo đường[1]. Các biến chứng mạch máu lớn (bệnh tim mạch) và biến chứng mạch máu nhỏ (như bệnh thận đái tháo đường, bệnh võng mạc đái tháo đường và bệnh thần kinh đái tháo đường) là nguyên nhân dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong, mù lòa, suy thận và giảm chất lượng cuộc sống nói chung ở những người mắc bệnh đái tháo đường[2]. Để giảm thiểu tác hại của bệnh lên chất lượng sống và tuổi thọ của người bệnh, việc kết hợp các biện pháp không dùng thuốc và dùng thuốc là cần thiết[1].

Hiện nay, nhiều nhóm thuốc có tác dụng hạ đường huyết được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với nhau cho bệnh nhân đái tháo đường. Trong đó, linagliptin - một dược chất thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) được chú ý vì tác dụng kiểm soát đường huyết tốt, ít gây hạ đường huyết quá mức đồng thời ít gây ra tác dụng phụ và biến chứng trên tim mạch, gan, thận của người bệnh, được sử dụng phổ biến trong điều trị đái tháo đường type 2[3]. Linagliptin được xem là dược chất nổi trội nhất trong nhóm ức chế DPP-4. Do bị chuyển hóa qua gan lần đầu, ít tan trong nước và bị đào thải bởi P-glycoprotein, linagliptin có sinh khả dụng đường uống thấp[4,5].

Để cải thiện sinh khả dụng của các dược chất khó tan, nhiều phương pháp được sử dụng như tạo hệ tiểu phân nano, tạo muối hay bào chế hệ phân tán rắn. Nhiều nghiên cứu gần đây đã được tiến hành nhằm cải thiện sinh khả dụng của linagliptin như sử dụng công nghệ nhũ tương để cải thiện độ tan[6], sử dụng nanosponges đa lớp[4], thay đổi dạng bào chế[7],… Trong đó, sử dụng phân tán rắn (Solid dispersion - SD) là một trong những phương pháp được sử dụng phổ biến để khắc phục vấn đề sinh khả dụng bị giới hạn bởi độ tan của các hoạt chất có độ tan trong nước thấp[8]. Hệ phân tán rắn dạng vô định hình không chỉ cải thiện tốc độ và mức độ hòa tan mà còn ổn định công thức thông qua việc sử dụng ma trận polymer – đóng vai trò là chất mang[8].

Nhiều loại chất mang đã được quan tâm nghiên cứu, trong đó nổi trội hơn cả là các dẫn xuất từ cyclodextrin, một oligosaccharid không gây độc hại, có khả năng cải thiện độ hòa tan của các hợp chất hữu cơ khó tan trong nước. Nhiều phương pháp được sử dụng bào chế hệ phân tán rắn, trong đó phương pháp sấy phun sương được sử dụng

phổ biến với các ưu điểm như hiệu suất bao bọc cao, kiểm soát tốt kích thước tiểu phân và có khả năng tăng quy mô bào chế.

Vì vậy, đề tài "***Nghiên cứu ứng dụng nhóm tá dược beta-cyclodextrin nhằm cải thiện độ tan của dược chất linagliptin***" được thực hiện với các mục tiêu cụ thể sau:

1. Khảo sát lựa chọn giá mang là dẫn xuất của nhóm beta-cyclodextrin nhằm cải thiện độ tan của linagliptin bằng phương pháp sấy phun tạo hệ phân tán rắn.
2. Tối ưu hóa công thức và quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn nhằm cải thiện độ tan của linagliptin.
3. Đánh giá được một số đặc tính của hệ phân tán rắn linagliptin thu được: hình ảnh chụp bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM), phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC), độ hòa tan, định lượng linagliptin, tỷ lệ bột qua rây.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về linagliptin

1.1.1. Giới thiệu về linagliptin

Linagliptin, một chất ức chế DPP-4, được phát triển bởi Boehringer Ingelheim. Dược chất này lần đầu tiên xuất hiện trên thị trường với tên biệt dược là Tradjenta, được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt chính thức vào ngày 02 tháng 05 năm 2011 để điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2[9].

Linagliptin nổi bật nhờ cơ chế hoạt động khác biệt so với các chất ức chế DPP-4 khác, bao gồm thời gian tác dụng kéo dài và tính chọn lọc cao[10]. Nó có cấu hình dược động học không tuyến tính, đào thải chủ yếu qua phân và tuân theo sự liên kết protein phụ thuộc nồng độ[11]. Linagliptin đã trở thành một phương pháp điều trị quan trọng trong việc quản lý bệnh tiểu đường tuýp 2, đặc biệt đối với những bệnh nhân có vấn đề về chức năng thận như bệnh thận mạn tính. Vai trò đó được thể hiện qua việc cải thiện kiểm soát glucose, giảm albumin niệu bất kể mức độ lọc cầu thận ước tính ban đầu của bệnh nhân[12]. Bên cạnh đó, linagliptin còn giúp giảm nhu cầu sử dụng các liệu pháp điều trị đường huyết khác bao gồm insulin, mà không làm tăng nguy cơ tim mạch và không có tác dụng tổng thể đáng kể đến kết quả điều trị thận[12].

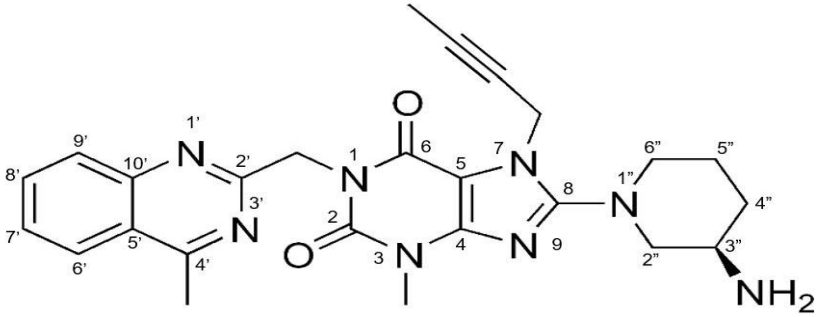
1.1.2. Cấu trúc và gọi tên

Công thức phân tử: $C_{25}H_{28}N_8O_2$[9,13].

Khối lượng phân tử: 472,5 g/mol[9,13].

Danh pháp IUPAC: 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione[10].

Linagliptin với cấu trúc hóa học dựa trên bộ khung xanthine, có công thức cấu tạo được minh họa ở **Hình 1.1**[14].



Hình 1.1. Công thức cấu tạo của linagliptin

1.1.3. Tính chất vật lý

1.1.3.1. Trạng thái

Linagliptin tồn tại ở trạng thái rắn có màu trắng đến vàng nhạt, không hoặc chỉ hơi hút ẩm[15].

1.1.3.2. Nhiệt độ nóng chảy

Nhiệt độ nóng chảy của linagliptin là 202 ^{o}C[16,17].

1.1.3.3. Độ tan

Độ tan của linagliptin trong các dung môi khác nhau là khác nhau: rất ít tan trong nước (0,9 mg/ml)[15,18]; tan trong metanol (khoảng 60 mg/ml) và ít tan trong ethanol (khoảng 10 mg/ml)[15].

1.1.4. Tác dụng dược lý

Thuộc nhóm chất ức chế enzyme DPP-4 theo cơ chế cạnh tranh thuận nghịch, linagliptin được sử dụng để kiểm soát bệnh đái tháo đường type 2. DPP-4 là một loại enzyme giúp phân huỷ các hormone incretin, bao gồm các hormone GLP-1 (glucagon-like peptide-1) và GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Tốc độ phân hủy của các hormon incretin bị giảm khi DPP-4 bị ức chế[9]. Hai hormone này đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa glucose, bằng cách kích thích sự tiết insulin từ các tế bào beta của tuyến tụy và ức chế sự tiết glucagon từ các tế bào alpha[9]. Kết quả là, quá trình phân giải glycogen trong gan bị hạn chế, đồng thời lượng insulin được tiết ra để đáp ứng với glucose trong máu tăng lên[9]. GLP-1 cũng làm giảm quá trình làm rỗng dạ dày gây cảm giác no, có thể dẫn đến giảm lượng thức ăn và có tác động trung tính lên cân nặng[11].

1.1.5. Dược động học

1.1.5.1. Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của linagliptin là khoảng 30%[9,11]. Một bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} đi 15% và tăng AUC thêm 4%; tác động này không có ý nghĩa lâm sàng[15,18]. Sau khi uống liều 5 mg, linagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương T_{max} đạt được sau 1,5 giờ[11,15].

1.1.5.2. Phân bố

Linagliptin được cho là có khả năng phân bố rộng rãi vào các mô. Nhiều nghiên cứu quan sát được thể tích phân bố biểu kiến của linagliptin truyền tĩnh mạch liều 5 mg

là 1110 L[9,11,15]. Tuy nhiên, truyền tĩnh mạch với liều 0,5 – 10 mg thì có thể tích phân bố dao động từ 380 – 1540 L[9,11]. Ở nồng độ thấp (1 nmol/L), sự gắn kết của linagliptin với protein huyết tương đạt mức hoàn toàn (99%), giảm xuống 75 – 89% khi vượt nồng độ quá 30 nmol/L và còn 70 – 80% khi nồng độ trên 100 nmol/L[9,15,18]. Sự liên kết với protein huyết tương của linagliptin không thay đổi ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan[15].

1.1.5.3. Chuyển hóa

Quá trình chuyển hóa tại gan của linagliptin là rất ít và chất chuyển hóa của nó chủ yếu là CD1790[11,15]. Chất này không có hoạt tính ức chế DPP-4 và ở nồng độ µmol nó không ức chế bất kỳ enzyme hoặc thụ thể nào. Do đó, CD1790 được coi là không có hoạt tính dược lý.

1.1.5.4. Thải trừ

Ở những người có chức năng gan bình thường, ít hơn 10% liều linagliptin được thải qua đường thận[19]. Điều này dẫn tới việc sử dụng linagliptin mà không cần chỉnh liều để điều trị đái tháo đường tuýp 2 ở bệnh nhân có bệnh thận.

1.1.6. Một số chế phẩm trên thị trường hiện nay

Linagliptin hiện nay là thuốc bán kê đơn tồn tại trên thị trường dược phẩm với dạng đơn trị liệu hoặc dạng phối hợp với các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường type 2 khác với mục đích tăng cường hiệu quả hoặc làm giảm tác dụng phụ có thể xảy ra. Hàm lượng linagliptin được tìm thấy trên thị trường là 5 mg với tác dụng đơn trị liệu như Trajenta® (Boehringer Ingelheim – Đức), Linagliptin 5 (Medipharco – Việt Nam), Linliptin 5mg (Meyer-BPC – Việt Nam), Tranagliptin 5 (Tipharco – Việt Nam),… Bên cạnh đó linagliptin còn được phối hợp với các hoạt chất khác với cáchàm lượng khác nhau trong các chế phẩm như Trajenta® Duo (Boehringer Ingelheim – Đức), Glyxambi (Boehringer Ingelheim – Đức). Một số chế phẩm được thể hiện trên **hình 1.2 và 1.3**.

Hình 1.2. Một số chế phẩm chứa linagliptin 5 mg dạng đơn trị liệu

Hình 1.3. Một số chế phẩm chứa linagliptin 5 mg dạng phối hợp

1.1.7. Một số phương pháp cải thiện sinh khả dụng của thuốc

Với những đặc điểm như không gây hạ đường huyết quá mức, không ảnh hưởng lên cân nặng, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có mắc kèm thêm bệnh như suy thận,… linagliptin thể hiện được giá trị của mình trong việc điều trị bệnh đái tháo đường type 2. Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin chỉ khoảng 30%. Đối với linagliptin, việc cải thiện độ tan của dược chất khi đi vào trong cơ thể sẽ góp phần vào việc tăng sinh khả dụng của thuốc. Hiện nay, có nhiều phương pháp để cải thiện độ hòa tan của thuốc như thông qua phương pháp hóa học (tạo muối, gắn nhóm phân cực/ion hóa vào dược chất) hoặc bào chế (hòa tan, giảm kích thước tiểu phân, tạo hệ phân tán rắn)[20]. So với các kỹ thuật khác, hệ phân tán rắn được xem là phương pháp hiệu quả và khả thi hơn trong việc cải thiện độ tan và sinh khả dụng của thuốc kém tan trong nước.

1.2. Tổng quan về hệ phân tán rắn

1.2.1. Khái niệm

Hệ phân tán rắn được định nghĩa là hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần dược chất khó tan trong nước được phân tán trong một chất mang thân nước ở trạng thái rắn đến mức phân tử, là một kỹ thuật hiệu quả để cải thiện tốc độ hòa tan của các thuốc kém tan trong nước và do đó cải thiện sinh khả dụng của chúng[20,21].

1.2.2. Phân loại hệ phân tán rắn

– Thế hệ thứ nhất

Hệ phân tán rắn đầu tiên sử dụng chất mang dạng tinh thể như urê và đường. Chúng ổn định về mặt nhiệt động lực học nhưng giải phóng thuốc chậm. Hệ này được ghi nhận đầu tiên là hỗn hợp eutectic hoặc hỗn hợp monotectic[22]. Ngoài ra thế hệ thứ nhất cũng có hệ dung dịch rắn bao gồm dung dịch rắn liên tục và dung dịch rắn không liên tục[22]. Do sử dụng chất mang tinh thể nên hệ phân tán có tính ổn định nhưng có tốc độ hòa tan thấp hơn hệ vô định hình.

– Thế hệ thứ hai

Những hệ ở thế hệ thứ hai chứa các chất mang vô định hình như PVP, PEG, dẫn xuất của cellulose như cyclodextrin,…[22] Phân tán rắn thế hệ hai được đánh giá là hiệu quả hơn so với thế hệ thứ nhất do tính ổn định nhiệt động. Dung dịch rắn vô định hình là hỗn hợp đồng nhất ở cấp độ phân tử giữa dược chất và chất mang vô định hình. Trong phân tán rắn thế hệ hai, dược chất bị hòa tan cưỡng bức trong chất mang và tồn tại ở trạng thái siêu bão hòa[22]. Khi độ dài chuỗi hoặc khối lượng phân tử của polymer tăng, độ hòa tan trong nước giảm và độ nhớt tăng. Polymer có độ nhớt cao có thể giúp ngăn chặn quá trình kết tinh lại của dược chất trong quá trình sản xuất, bảo quản và hòa tan[22]. Tuy nhiên, việc sử dụng polymer có độ nhớt cao có thể làm chậm tốc độ hòa tan của dược chất trong môi trường nước. Vấn đề chính của phân tán rắn thế hệ hai là hiện tượng kết tủa và kết tinh lại của dược chất, ảnh hưởng đến khả năng giải phóng thuốc.

– Thế hệ thứ ba

Hệ này chứa chất mang là các chất có hoạt tính bề mặt hoặc tính chất tự nhũ hóa[14]. Mục tiêu của hệ phân tán rắn thế hệ này là khắc phục các vấn đề kết tủa và tái kết tinh. Việc sử dụng chất hoạt động bề mặt hoặc chất nhũ hóa không chỉ cải thiện khả năng hòa tan của dược chất mà còn tăng cường độ ổn định vật lý và hóa học của thuốc

trong hệ phân tán rắn[22]. Các ví dụ về chất mang này bao gồm inulin, Gelucire, poloxamer,…[22]

– Thế hệ thứ tư

Các loại phân tán rắn này có thể được gọi là phân tán rắn giải phóng có kiểm soát (CRSD – controlled release solid dispersion)[22]. Chúng chứa các dược chất khó tan trong nước có thời gian bán hủy sinh học ngắn[22]. Các chất mang sử dụng có thể là chất mang tan trong nước hoặc không tan trong nước. Mục tiêu chính trong CRSD là tăng độ tan và kéo dài thời gian giải phóng thuốc một cách có kiểm soát[22]. Các chất mang tan trong nước được sử dụng trong CRSD bao gồm ethyl cellulose, Eudragit RS, Eudragit RL, HPC,…[22]

1.2.3. Yêu cầu về chất mang và dung môi dùng trong hệ phân tán rắn

1.2.3.1. Yêu cầu về chất mang

– Độ hòa tan trong nước cao – giúp cải thiện khả năng làm ướt và tăng tốc độ hòa tan[20,23].

– Nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh cao (T_g) – nâng cao tính ổn định của hệ phân tán[20,23]. Nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh là nhiệt độ mà tại đó, chất vô định hình chuyển từ trạng thái thủy tinh (cứng) sang trạng thái cao su (mềm dẻo). Một chất vô định hình có nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh càng cao thì hệ vô định hình càng ổn định. Nếu bảo quản một chất vô định hình với nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển thủy tinh, các phân tử trong hệ sẽ trở nên linh động và có xu hướng kết tinh lại.

– Hấp thụ nước tối thiểu, ngăn ngừa hiện tượng kết tinh[20,23].

– Hòa tan tốt trong dung môi chung với dược chất – phù hợp với phương pháp bay hơi dung môi[20,23].

– Điểm nóng chảy tương đối thấp – thuận lợi cho quy trình nóng chảy[20,23].

– Trơ về mặt dược lý, không làm ảnh hưởng tác dụng dược lý của dược chất[22].

1.2.3.2. Yêu cầu về dung môi

Để bào chế hệ phân tán rắn, việc lựa chọn dung môi cần dựa trên các tiêu chí sau:

– Khả năng hòa tan cả dược chất và tá dược: Dung môi phải có khả năng hòa tan cả hai thành phần chính để đảm bảo tạo ra một hệ phân tán đồng nhất[20,23].

– Tránh các dung môi độc hại: Các dung môi như chloroform và dichloromethane nên tránh sử dụng do nguy cơ tồn dư trong sản phẩm sau bào chế[20,23].

– Ưu tiên các hệ dung môi gốc nước: Dung môi gốc nước không chỉ an toàn hơn mà còn thân thiện với môi trường[20,23].
– Sử dụng chất diện hoạt: Các chất diện hoạt có thể hỗ trợ tạo dung dịch đồng nhất giữa tá dược và dược chất[20,23].

1.2.3. Mục tiêu của hệ phân tán rắn

Mục tiêu chính của việc bào chế phân tán rắn là tăng độ tan của dược chất, từ đó cải thiện tốc độ hòa tan và sinh khả dụng, cũng như phát triển hệ phân tán rắn giải phóng có kiểm soát[22]. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan của thuốc bao gồm kích thước tiểu phân, độ xốp, tính thấm ướt,…[22]

– Giảm kích thước hạt

Sau khi chất mang hòa tan, thuốc được phân tán ở cấp độ phân tử trong môi trường hòa tan. Phân tán rắn tận dụng nguyên lý này để cải thiện quá trình giải phóng thuốc thông qua việc tạo ra hỗn hợp giữa dược chất kém tan trong nước và chất mang có độ tan cao. Quá trình này làm tăng đáng kể diện tích bề mặt tiếp xúc, từ đó tăng tốc độ hòa tan và nâng cao sinh khả dụng của thuốc[24].

– Cải thiện tính thấm ướt

Việc bổ sung chất hoạt động bề mặt trong các hệ phân tán rắn đã góp phần làm tăng khả năng cải thiện tính thấm ướt của hệ phân tán rắn[24].

– Các hạt có độ xốp cao

Các hạt trong các hệ phân tán rắn đã được phát hiện có độ xốp cao hơn. Sự tăng lên của độ xốp cũng phụ thuộc vào tính chất của chất mang[24]. Ví dụ, các phân tán rắn chứa polymer tuyến tính tạo ra các hạt lớn hơn và xốp hơn so với các phân tán chứa polymer lưới, và do đó, chúng dẫn đến tỷ lệ hòa tan cao hơn[24]. Độ xốp tăng lên của các hạt phân tán rắn cũng làm tăng tốc độ giải phóng thuốc, do các hạt xốp dễ dàng hòa tan hơn trong môi trường[24].

– Thuốc ở trạng thái vô định hình

Các dược chất kém tan trong nước dưới dạng tinh thể, khi ở trạng thái vô định hình, có xu hướng có độ tan cao hơn vì không cần năng lượng để phá vỡ mạng tinh thể trong quá trình tan[24].

THƯ VIỆN

1.2.4. Hạn chế của hệ phân tán rắn

Bên cạnh những ưu điểm, hệ phân tán rắn cũng còn hạn chế, đặc biệt là độ ẩm. Độ ẩm có tác động lớn đến độ ổn định của sản phẩm trong quá trình lưu trữ. Nó có thể làm tăng độ di động của thuốc và thúc đẩy quá trình kết tinh của các phân tử vô định hình[22]. Hầu hết các polymer sử dụng trong hệ phân tán rắn có thể hấp thu độ ẩm, dẫn đến tách pha, sự phát triển của tinh thể hoặc chuyển từ trạng thái vô định hình sang trạng thái tinh thể hoặc từ dạng tinh thể không ổn định sang cấu trúc ổn định hơn trong quá trình lưu trữ[21,22]. Một nhược điểm khác của phân tán rắn là khó khăn trong việc mở rộng quy mô sản xuất[21,22].

1.2.5. Phương pháp bào chế

Có nhiều phương pháp bào chế hệ phân tán rắn nhưng nhìn chung chúng được bào chế dựa trên phương pháp nóng chảy và phương pháp bay hơi dung môi.

1.2.5.1. Phương pháp nóng chảy

Phương pháp nóng chảy là pha trộn vật lý giữa thuốc với tá dược tan trong nước, gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn điểm hỗn hợp eutectic một chút để nóng chảy hỗn hợp hoàn toàn[21]. Sau đó hỗn hợp được làm nguội để thu được khối rắn bằng một số kỹ thuật như khuấy trong bồn đá, trải trên bề mặt kim loại là làm mát bằng luồng khí lạnh,…[24] Khối này tiếp tục được nghiền mịn để thuận tiện trong xử lý[24].

Tuy nhiên phương pháp này có hạn chế như yêu cầu nhiều giai đoạn (nóng chảy, làm nguội, nghiền), thuốc và tá dược có nguy cơ bị phân hủy hoặc bay hơi do nhiệt[21,23].

1.2.5.2. Phương pháp bay hơi dung môi

Dược chất và tá dược được hòa tan trong dung môi hữu cơ chung, sau đó loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi[20,21,24]. Phương pháp này giúp ngăn ngừa sự phân hủy nhiệt của dược chất hoặc tá dược vì dung môi bay hơi ở nhiệt độ thấp[21,24]. Tuy nhiên, do cần sử dụng một lượng dung môi lớn nên có thể còn dung môi tồn dư và có nguy cơ gây vấn đề về độc tính[23].

Quy trình bay hơi dung môi có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm sấy chân không, làm nóng hỗn hợp trên bếp điện, bay hơi dung môi ở nhiệt độ thấp, sử dụng máy bay hơi quay, phun sấy, đông khô và dùng chất lỏng siêu tới hạn (SCF)[24]. Các phương pháp này giúp loại bỏ dung môi một cách hiệu quả tùy thuộc vào đặc tính của từng loại dung môi và điều kiện cụ thể của quá trình[24].

1.2.6. Phương pháp đánh giá hệ phân tán rắn

Có nhiều phương pháp có thể khảo sát về một số tính chất vật lý của hệ phân tán rắn. Cần kết hợp hai hoặc nhiều phương pháp để nghiên cứu toàn diện hệ thống này[21]. Một số phương pháp đánh giá hệ phân tán rắn được đề xuất trong **Bảng 1.1**[22].

Bảng 1.1. Các phương pháp đánh giá hệ phân tán rắn và ý nghĩa của chúng

Đặc điểm	Phương pháp sử dụng	Ý nghĩa
Kiểm tra trạng thái vật lý	Phân tích nhiệt độ vi sai (DSC), phương pháp X-ray bột, kính hiển vi nóng, kính hiển vi trong môi trường độ ẩm	Xác định trạng thái vật lý của mẫu, độ tinh thể và mức độ kết tinh của dược chất, polymer, hệ phân tán rắn.
Kính hiển vi bề mặt	Kính hiển vi điện tử quét (SEM), kính hiển vi nóng, kính hiển vi quang học có ánh sáng phân cực	Để kiểm tra kính hiển vi và độ kết tinh
Xác định cấu trúc	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier	Nghiên cứu liên kết giữa dược chất và tá dược, ví dụ như liên kết hydro
Tương tác giữa dược chất và tá dược	Phân tích nhiệt độ vi sai (DSC), phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier	Nghiên cứu tương tác vật lý và hóa học giữa dược chất và polymer
Tốc độ hòa tan	Nghiên cứu hòa tan, nghiên cứu độ tan động	Nghiên cứu tốc độ và mức độ phóng thích dược chất
Độ ổn định	Phân tích nhiệt độ vi sai, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier	Nghiên cứu tương tác vật lý và hóa học giữa dược chất và polymer trong quá trình sản xuất và bảo quản

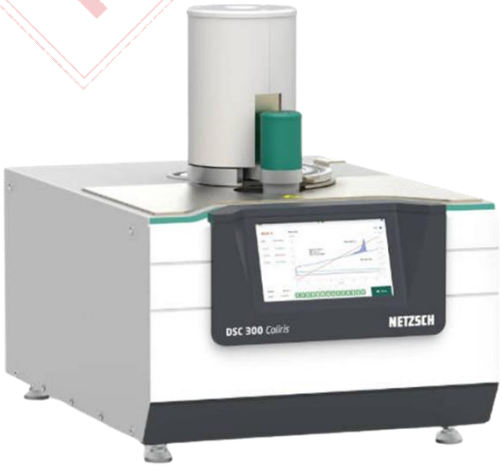
1.2.6.1. Kính hiển vi điện tử quét

Kính hiển vi điện tử quét SEM (Scanning Electron Microscopy) hoạt động phụ thuộc vào sự phát xạ electron. Đây là một phương pháp hiệu quả để phân tích các vật liệu hữu cơ và vô cơ ở quy mô từ nanomet đến micromet (μm)[25]. SEM hoạt động với độ phóng đại cao, đạt tới 300.000 lần và thậm chí lên đến 1.000.000 lần (trong một số mẫu hiện đại), giúp tạo ra hình ảnh chính xác của nhiều loại vật liệu[25]. SEM cung cấp

Hình 1.4. Kính hiển vi điện tử quét SEM

hình ảnh chi tiết để đánh giá sự đồng nhất của hệ phân tán rắn, giúp phân tích hình thái học, quan sát kích thước, hình dạng và bề mặt của các hạt.

1.2.6.2. Phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai



Hình 1.5. Máy phân tích nhiệt lượng quét vi sai DSC

Phân tích nhiệt quét vi sai DSC (Differential Scanning Calorimetry) là một công cụ nhiệt động học được sử dụng để đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược thông qua đánh giá trực tiếp sự hấp thụ năng lượng nhiệt xảy ra trong một mẫu khi nhiệt độ tăng hoặc giảm theo cách kiểm soát. Phương pháp này đặc biệt được áp dụng để theo

dõi các thay đổi trong quá trình chuyển pha, là một kỹ thuật đo sự chênh lệch tốc độ truyền nhiệt vào một chất và một mẫu tham chiếu khi nhiệt độ thay đổi, trong khi mẫu được xử lý theo một chương trình nhiệt độ được kiểm soát[26,27].

1.2.6.3. Đánh giá độ tan

Chỉ số độ tan là yếu tố quyết định đối với đề tài. Đánh giá độ tan bằng phương pháp quá bão hòa là một cách tiếp cận thường được sử dụng để cải thiện và kiểm tra khả năng hòa tan của dược chất kém tan. Phương pháp này dựa trên việc tạo ra một dung dịch bão hòa của dược chất trong môi trường dung môi, sau đó tăng nồng độ của dược chất vượt quá mức bão hòa. Cuối cùng, thực hiện đo quang để xác định độ tan của dược chất.

1.2.6.4. Độ hòa tan

Khả năng hòa tan là một tiêu chí quan trọng để xem xét phương pháp bào chế. Đánh giá khả năng hòa tan và phóng thích dược chất nhằm xác định tốc độ cũng như lượng dược chất được hòa tan trong các môi trường khác nhau, qua đó đánh giá hiệu quả trong việc cải thiện độ tan, phản ánh mối quan hệ về trạng thái vật lý, sự phân tán của dược chất trong chất mang ở mức độ phân tử, sự tương tác giữa dược chất và tá dược, cùng với các đặc tính của chất mang.

Hình 1.6. Máy thử độ hòa tan

Theo phụ lục 11.4 DĐVN V về phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều (bao gồm các dạng thuốc giải phóng tức thời, giải phóng kéo dài hoặc giải phóng muộn), có 3 kiểu thiết bị dùng để thử độ hòa tan: thiết bị kiểu giỏ quay, thiết bị kiểu cánh khuấy và thiết bị kiểu buồng dòng chảy. Các phương pháp tiến hành gồm 2 phương pháp là phương pháp giỏ quay hoặc phương pháp cánh khuấy và phương

pháp buồng dòng chảy. Tùy theo dạng thuốc và yêu cầu của phép thử mà lựa chọn thiết bị và phương pháp thực hiện cho phù hợp.

1.2.6.5. Hiệu suất bao bọc:

Xác định hiệu suất bao bọc EE (Encapsulation Efficiency) là tính phần trăm dược chất được bao bọc trong hệ phân tán rắn. Đây là một chỉ số quan trọng để đánh giá hiệu quả của hệ phân tán rắn, đặc biệt trong việc cải thiện độ tan và tăng sinh khả dụng của các dược chất kém tan. EE cho biết tỷ lệ dược chất được bao bọc hoặc phân tán thành công trong chất mang (như polymer hoặc cyclodextrin) so với lượng dược chất được sử dụng ban đầu. EE được xác định theo công thức dưới đây:

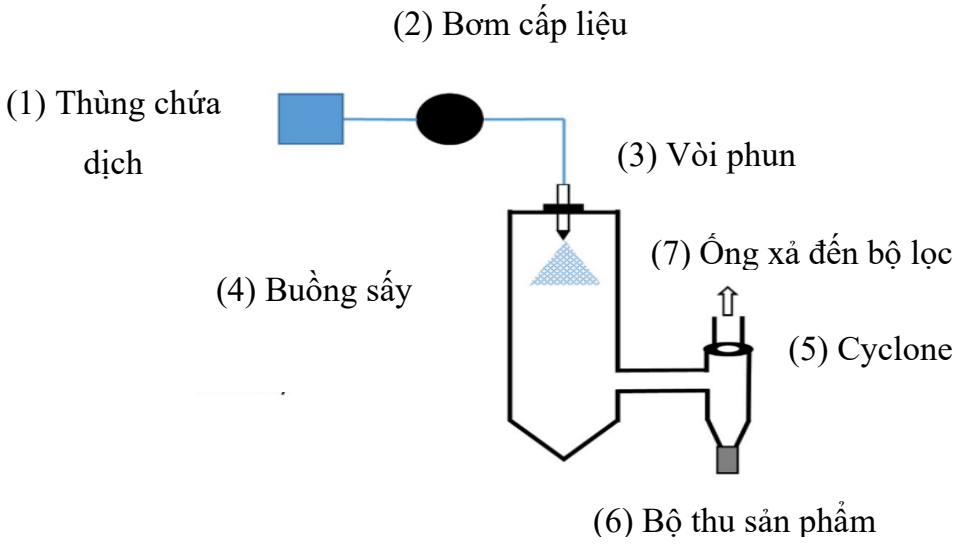
$$EE(\%) = \left(\frac{Lượng\ dược\ chất\ thực\ tế\ trong\ hệ}{Lượng\ dược\ chất\ ban\ đầu}\right) x100$$

1.3. Tổng quan về phương pháp sấy phun

Trong các phương pháp bay hơi để tạo hệ phân tán rắn đã nêu trên, phương pháp phun sấy là một trong những quy trình bay hơi dung môi phổ biến nhất trong việc sản xuất phân tán rắn. Quy trình này bao gồm việc hòa tan hoặc phân tán dược chất và tá dược, sau đó phun hỗn hợp vào dòng không khí nóng để loại bỏ dung môi[24]. Nhờ vào diện tích bề mặt lớn của các giọt, dung môi bay hơi nhanh chóng và phân tán rắn được hình thành trong vài giây, ngăn ngừa sự phân tách pha[21].

1.3.1. Nguyên lý chung của sấy phun

Quá trình sấy phun diễn ra tuần tự qua nhiều bước, liên quan đến các thành phần khác nhau như minh họa trong **Hình 1.7**[28]. Trước tiên, dung dịch đầu vào được bơm vào buồng sấy thông qua vòi phun (thành phần 1, 2 và 3). Khi thoát ra từ đầu vòi phun, các giọt chất lỏng được phun sương và tiếp xúc với dòng khí sấy (thường là không khí nóng) bên trong buồng sấy (thành phần 4). Thời gian lưu của các giọt trong buồng sấy phụ thuộc vào các thông số quy trình và kích thước thiết bị, thường kéo dài trong vài mili giây. Trong quá trình di chuyển qua buồng sấy, hiện tượng trao đổi năng lượng và khối lượng xảy ra trên bề mặt động của giọt chất lỏng. Cuối cùng, vật liệu đã sấy khô được tách khỏi môi trường sấy thông qua bộ cyclone (thành phần 5) và được thu gom trong thiết bị thu sản phẩm (thành phần 6). Khí thải được lọc qua các bộ lọc (thành phần 7).



Hình 1.7. Hệ thống sấy phun điển hình

Để thực hiện các bước trên, có thể sử dụng các cấu hình thiết bị khác nhau. **Hình 1.8** là hình ảnh thực tế của một máy sấy phun sương.

Hình 1.8. Máy sấy phun sương

1.3.2. Các yếu tố quan trọng trong kỹ thuật sấy phun

Các yếu tố ảnh hưởng trong quá trình sấy phun có thể chia thành hai nhóm chính: yếu tố liên quan đến dịch nguyên liệu và yếu tố quá trình. Yếu tố dung dịch cấp bao gồm độ nhớt, sức căng bề mặt, mật độ, độ ổn định hóa học và thành phần dung dịch. Yếu tố quá trình chủ yếu liên quan đến các yếu tố kỹ thuật của máy móc như nhiệt độ vào/ra, tốc độ cấp dung dịch, lưu lượng khí phun, loại khí phun, kiểu vòi phun, kiểu dòng không khí và kiểu dòng khí sấy.

1.3.2.1. Các yếu tố liên quan đến dịch nguyên liệu

Sự kết hợp giữa dược chất, tá dược và dung môi là các thành phần chính của dịch nguyên liệu, có vai trò quyết định các yếu tố quá trình sấy phun cần thiết[29].

– Tá dược

Vai trò của tá dược polymer không chỉ là ổn định dược chất vô định hình mà còn giúp cải thiện khả năng tan và hấp thu của dược chất[29]. Yêu cầu quan trọng là độ tan và tính ổn định hóa học của dược chất và tá dược trong dung môi, việc sàng lọc độ hòa tan của các thành phần này là cần thiết trước khi sấy phun.

Nhiệt độ chuyển thủy tinh là một chỉ tiêu quan trọng cần được xem xét trước khi chọn nhiệt độ đầu vào cho quá trình sấy phun, vì nhiệt độ đầu vào cao có thể dẫn đến việc lắng đọng trên thành buồng sấy do sự làm mềm của các hạt và do đó làm giảm hiệu suất[29].

Một yếu tố quan trọng khác là sự tương tác hóa học giữa dược chất và tá dược. Tương tác này càng mạnh thì dịch nguyên liệu càng đồng nhất, tạo nên một hệ phân tán rắn lý tưởng cho quá trình sấy phun[29]. Độ hút ẩm của tá dược cũng vô cùng quan trọng vì có thể gây ra hiện tương tách pha hay tái kết tinh của chất vô định hình.

– Dung môi

Việc chọn lựa dung môi phù hợp quan trọng không kém so với việc chọn tá dược thích hợp. Thông thường, các tiêu chí ban đầu để chọn dung môi thích hợp bao gồm: (1) độ hòa tan cao của thuốc và tá dược trong dung môi được chọn (> 50 $mg.ml^{-1}$), (2) độ nhớt của dung dịch cuối, (3) độc tính thấp và ít nguy hiểm đối với môi trường, (4) độ bay hơi cao để dễ dàng bay hơi trong quá trình sấy, (5) tính ổn định hóa học của dược chất và tá dược trong dung môi, (6) không cháy trong môi trường sấy phun[30].

Độ bay hơi tương đối của dung môi nên được xem là tiêu chí chính để đạt được hiệu suất hợp lý và giảm thiểu dung môi dư trong sản phẩm cuối cùng. Độ nhớt của giọt và lực căng bề mặt là các yếu tố quan trọng để đảm bảo quá trình phun dung dịch hiệu quả trong sấy phun[31]. Độ nhớt của dung dịch phụ thuộc vào nồng độ polymer và trọng lượng phân tử của nó.

1.3.2.2. Các yếu tố liên quan đến quá trình sấy phun

– Nồng độ nguyên liệu

Nồng độ nguyên liệu là phần trăm hạt rắn trong thể tích dung dịch. Nồng độ nguyên liệu cao làm tăng khả năng kết tụ hoặc sự hình thành các đa phân tử giữa các chuỗi polymer hoặc phân tử dược chất, dẫn đến các hạt xốp hơn với mật độ thấp và bề mặt

thô hơn[31]. Nồng độ nguyên liệu cao hơn tương ứng với ít dung môi hơn trong mỗi giọt, làm giảm thời gian bay hơi dung môi.

– Tốc độ cấp liệu

Tốc độ cấp liệu trong quá trình sấy phun thường được báo cáo là khối lượng bột chuyển giao trên mỗi đơn vị thời gian. Nó kiểm soát lượng dung môi và thành phần rắn vào buồng sấy. Vì vậy, các tính chất vật lý - hóa học như tốc độ bay hơi dung môi, hình thái, kích thước hạt và mật độ có thể thay đổi khi thay đổi tốc độ cấp liệu. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng tốc độ cấp liệu cao hơn dẫn đến hàm lượng ẩm cao hơn trong các hạt cuối cùng[32]. Hơn nữa, năng suất cao hơn cũng đã được báo cáo khi giảm tốc độ cấp liệu. Tốc độ cấp liệu nguyên liệu tăng lên ở cùng một lưu lượng khí phun sẽ dẫn đến giọt (tức là hạt) lớn hơn do năng lượng phun thấp hơn.

– Nhiệt độ đầu vào

Nhiệt độ đầu vào có ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình truyền nhiệt và khối lượng trong quá trình sấy giọt. Khi nhiệt độ đầu vào cao, quá trình bay hơi dung môi xảy ra nhanh hơn, ảnh hưởng đến việc hình thành hạt. Điều này có thể tạo ra sự chênh lệch áp suất giữa bên trong và bên ngoài giọt, làm thay đổi hình thái của bột cuối cùng, ví dụ như độ nhám bề mặt.

Quá trình sấy nhanh nhờ nhiệt độ cao có thể hình thành các phân tán rắn vô định hình có nhiệt độ chuyển thủy tinh cao hơn. Điều này chủ yếu do quá trình sấy nhanh, chuyển đổi chất lỏng cân bằng thành dạng thủy tinh không cân bằng. Ngược lại, tốc độ sấy chậm hơn có thể tạo ra các sản phẩm có T_g thấp, khiến hạt trở nên dính hơn, điều này làm giảm năng suất cuối cùng do hiện tượng bám vào thành buồng sấy.

– Loại và lưu lượng của khí phun

Việc chọn loại khí sấy và khí phun cũng như lưu lượng của chúng là rất quan trọng để xác định kích thước, mật độ, vận tốc giọt và các đặc tính của các hạt cuối cùng. Các loại khí phun khác nhau như không khí nén, N_2 và CO_2 đã được sử dụng trước đây trong quá trình sấy phun.

1.3.3. Ưu và nhược điểm của phương pháp sấy phun

Ưu và nhược điểm của phương pháp sấy phun được thể hiện trong **Bảng 1.2**.

Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của phương pháp sấy phun

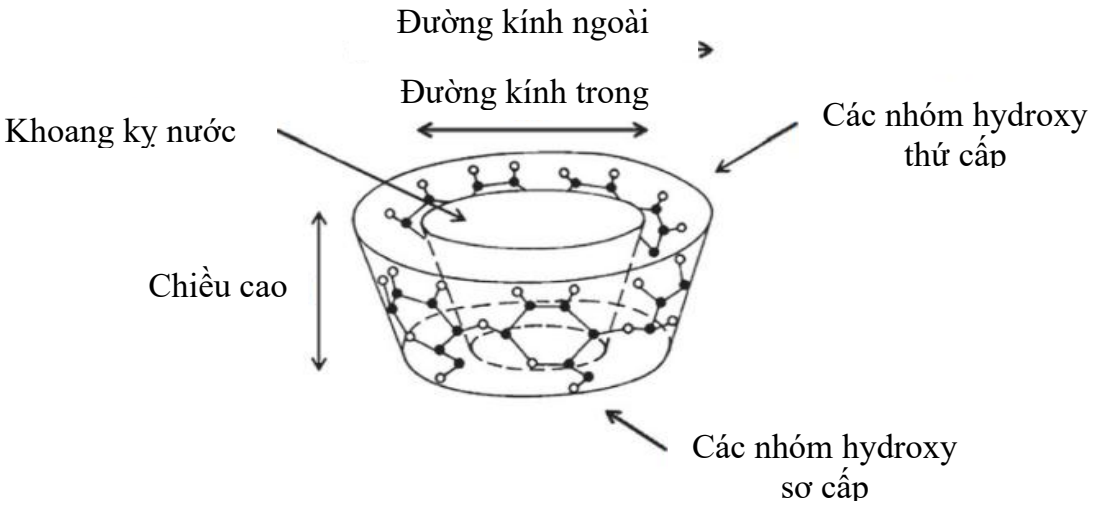
Ưu điểm	Nhược điểm
• Chi phí vận hành thấp. • Công nghệ tiết kiệm năng lượng và xử lý nhanh. • Hiệu suất bao bọc cao. • Sản phẩm bao bọc ổn định. • Kiểm soát kích thước, hình dạng và hình thái hạt tốt. • Có thể áp dụng ở quy mô công nghiệp. • Quy trình đơn giản và dễ vận hành.	• Hiệu suất thấp đối với các lô nhỏ. • Rất nhạy cảm ở nhiệt độ cao.

1.4. Tổng quan về β-cyclodextrin và 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin

β-cyclodextrin (βCD) là cyclodextrin được sử dụng phổ biến nhất trong lĩnh vực dược phẩm do kích thước khoang bên trong của nó phù hợp với nhiều chất khác nhau, dễ chế tạo và chi phí thấp[33].

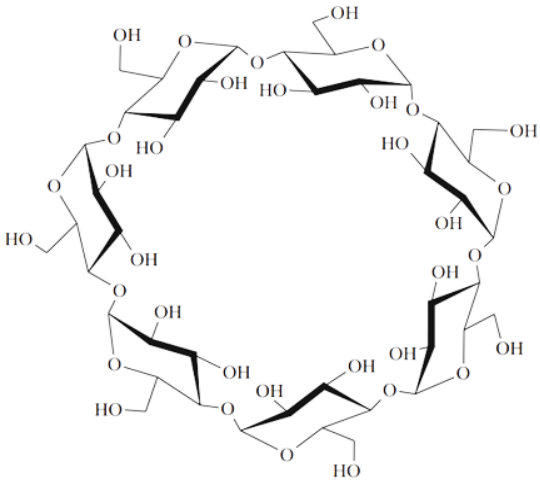
1.4.1. Cấu trúc

β-cyclodextrin (tên gọi khác là Cyclomaltoheptose; Cycloheptaamylose; Betadex (Ph.Eur.)) là oligosaccharide vòng chứa 7 đơn vị D-glucopyranose liên kết α-1,4[34]. Do cấu trúc ghế của các đơn vị glucopyranose, các phân tử CD có dạng hình nón, với các nhóm hydroxyl thứ cấp nằm ở cạnh rộng hơn và các nhóm hydroxyl sơ cấp ở cạnh hẹp hơn[34]. Điều này mang lại cho phân tử CD một bề mặt ngoài ưa nước, bên



Hình 1.9. Cấu trúc không gian của một cyclodextrin

trong kỵ nước. Cấu trúc không gian của CD được thể hiện qua **Hình 1.9**[34] và cấu trúc ghế của β-cyclodextrin được thể hiện qua **Hình 1.10**[35].



Hình 1.10. Cấu trúc hóa học của beta-cyclodextrin

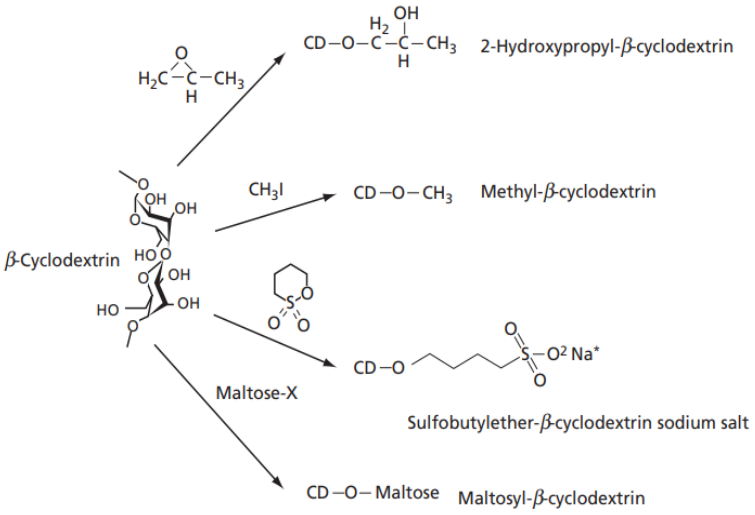
1.4.2. Tính chất vật lý

1.4.2.1. Tính chất vật lý của βCD

- Khối lượng phân tử: 1134,98 Dalton[34].
- Hàm lượng nước: 13,0% – 15,0%[34].
- Kích thước gần đúng: Chiều cao: 0,79 nm, đường kính trong: 0,50 nm, đường kính ngoài: 1,54 nm.[36]
- Độ hòa tan trong nước ở 25 °C: 18,4 ± 0,2 mg/ml[34].
- Góc quay cực riêng $(\alpha)_D$: +161,1[34].
- Log$K_{o/w}$ (Hệ số phân bố octanol – nước) ở 25 °C: -10,2[34].
- Hằng số bền $K_{1:1}$ ở 25 °C (giá trị trung bình ± SD): 490 ± 8[34].

Có giả thuyết rằng, do liên kết tương đối mạnh giữa các phân tử cyclodextrin hoặc do liên kết hydro liên phân tử mạnh mẽ trong trạng thái tinh thể (năng lượng mạng tinh thể tương đối cao) nên độ tan trong nước của βCD khá hạn chế[34,37].

Việc thay thế ngẫu nhiên các nhóm hydroxyl, thậm chí bằng các nhóm kỵ nước như methoxy, sẽ cải thiện đáng kể độ tan của chúng. Các dẫn xuất CD có ý nghĩa trong dược phẩm bao gồm các dẫn xuất hydroxypropyl của β- và γCD (HPβCD và HPγCD), βCD được methyl hóa ngẫu nhiên (RMβCD), muối natri sulfobutylether βCD (SBEβCD) và các cyclodextrin phân nhánh như maltosyl-βCD (MβCD) được thể hiện trong **Hình 1.11**[34].



Hình 1.11. Các dẫn xuất của β-cyclodextrin

Trong môi trường nước, các cyclodextrin ổn định về mặt hóa học trong điều kiện trung tính và kiềm[34].

1.4.2.2. Tính chất vật lý của 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD)

– Khối lượng phân tử: 1400 Dalton[34].

– Độ hòa tan trong nước: > 600 mg/ml[34].

– $LogK_{o/w}$: -8,5[34].

1.4.3. Dược động học và độc tính

Sinh khả dụng đường uống của HPβCD ở người nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,3%, với 50 – 65% liều uống được thải trừ nguyên vẹn qua phân, phần còn lại chủ yếu được chuyển hóa bởi vi khuẩn trong đại tràng. CD được hấp thu ở dạng nguyên vẹn sẽ nhanh chóng được bài tiết qua nước tiểu. HPβCD được đề cập trong danh sách các tá dược không hoạt tính của FDA[34].

1.4.4. Các bài nghiên cứu về βCD với HPβCD với các dược chất khác nhau

Một số các nghiên cứu cải thiện độ tan được thực hiện trên các dược chất khác nhau dùng tỉ lệ dược chất với βCD và HPβCD được trình bày trong **Bảng 1.3** và **Bảng 1.4**.

Bảng 1.3. Các nghiên cứu sử dụng tá dược βCD với các dược chất khác nhau

Dược chất	Phương pháp	Tỷ lệ dược chất với βCD
Arbidol Hydrochloride[38]	Nhào trộn	1:1
	Bay hơi dung môi	1:1
Atenolol[33]	Bay hơi dung môi	1:1
Rutin[39]	Sấy phun	1:1 - 1:2 - 1:5 - 1:10

Dược chất	Phương pháp	Tỷ lệ dược chất với βCD
Cefixim[40]	Nhào trộn	1:1 - 1:2 - 1:3 - 1:4 - 1:5 - 1:6 - 1:7 - 1:8 - 1:9
Cefpodoxime[41]	Trộn vật lý Bay hơi dung môi Đông khô	1:2
Zafirlukast[42]	Trộn vật lý Bay hơi dung môi Nhào trộn	1:0,5 - 1:0,75 - 1:1

Bảng 1.4. Các nghiên cứu sử dụng tá dược HPβCD với các dược chất khác nhau

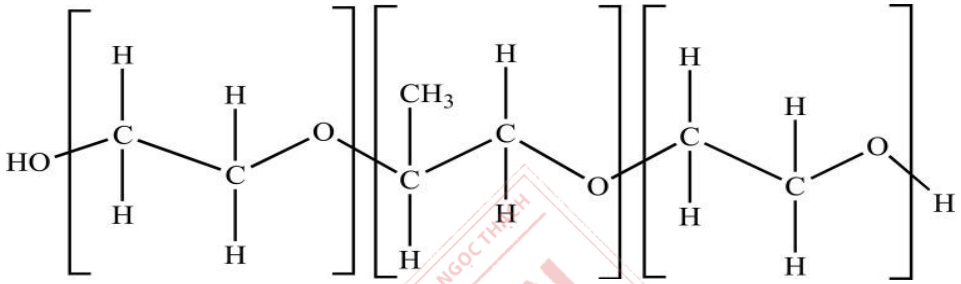
Dược chất	Phương pháp	Tỷ lệ dược chất với HPβCD
Curcuminoid[43]	Bay hơi dung môi trong tủ hút	1:1
Meloxicam[44]	Nghiền ướt	1:1 - 1:2
Cefdinir[45]	Trộn vật lý	1:1
Cefdinir[45]	Nhào trộn	1:1
Dexibuprofen[46]	Sấy phun và sấy tầng sôi	1:7

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

1.5. Tổng quan về poloxamer 188

– Tên khoa học: α-Hydro-ω-hydroxypoly(oxyethylene)poly(oxypropylene) poly-
– (oxyethylene) block copolymer[47].
– Poloxamer 188 tồn tại ở dạng rắn, hầu như không có mùi và không vị[47].
– Khối lượng phân tử trung bình: 7680 – 9510[47]
– HLB 29 tan tốt trong nước[47]
– Nhiệt độ nóng chảy 52 – 57 ^{o}C[47]
– Poloxamer 188 tan tốt trong nước và ethanol 95%[47].

Poloxamer là một copolymer ba khối tổng hợp bao gồm một chuỗi trung tâm kỵ nước của polyoxypropylene và hai chuỗi ưa nước của polyoxyethylene, với tỷ lệ trọng lượng là 4:2:4[48]. Cấu trúc của Poloxamer 188 được thể hiện trong **Hình 1.12**[48]. Poloxamer 188 có tính lưỡng tính và tính chất hoạt động bề mặt cao[8] nên có thể được sử dụng làm chất mang polyme hoặc chất hoạt động bề mặt trong hệ phân tán rắn vô định hình để cải thiện độ hòa tan và tốc độ hòa tan của các dược chất khó tan[10]. Nhìn chung, các poloxamer được coi là các chất không độc hại, không gây kích ứng và không bị chuyển hóa trong cơ thể[47]. FDA đã phê duyệt copolymer này gần 50 năm trước như một tác nhân điều trị nhằm giảm độ nhớt trong máu trước khi truyền máu[48].



Hình 1.12. Cấu trúc của Poloxamer 188

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

1.6. Phương pháp định lượng bằng máy đo quang phổ tử ngoại khả kiến

Cơ chế hoạt động của máy đo quang phổ tử ngoại khả kiến (UV-Vis) được thể hiện trong **Hình 1.13.**

Dựa theo định luật hấp thụ Lambert - Beer:

Độ hấp thu ánh sáng của vật chất tỷ lệ thuận với nồng độ của vật chất hấp thụ và độ dày của ánh sáng truyền qua vật chất. Công thức tính độ hấp thu:

$$A = -\lg T = -\lg(I/Io) = \lg(Io/I) = \varepsilon l C$$

Chú thích:

A (absorbance): độ hấp thu

Io: cường độ tia tới

I: cường độ tia ló

ε (molar absorption = extinction coefficient): hệ số hấp thụ mol (lít/mol.cm)

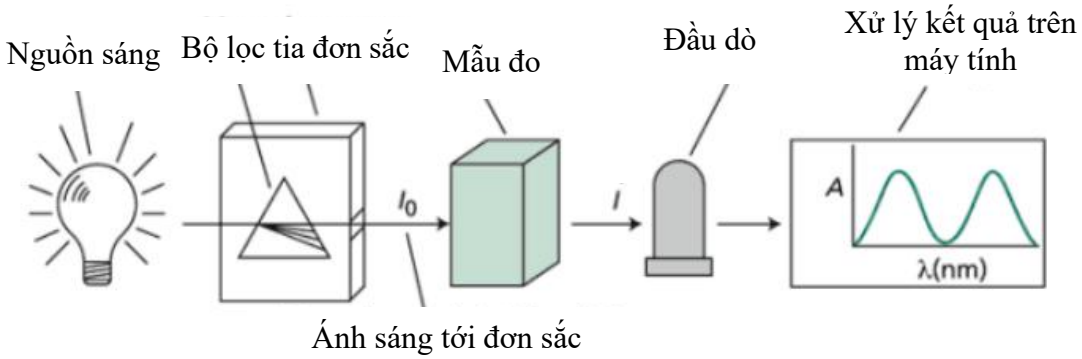
l: bề dày của lớp chất hấp thụ (cm)

C: nồng độ của chất hấp thụ (mol/lít)

Các phương pháp định lượng trực tiếp 1 thành phần bằng máy quang phổ UV-Vis:

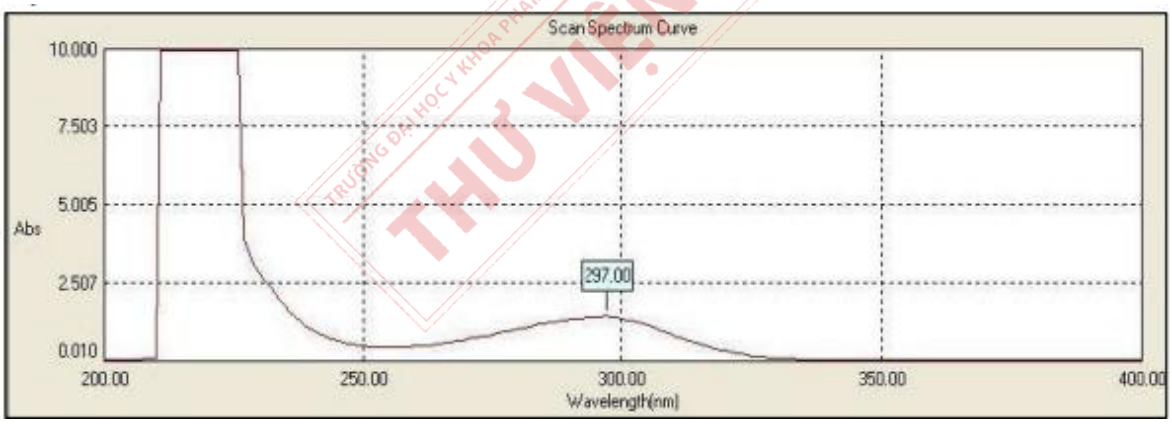
– Phương pháp đo tuyệt đối (không có chuẩn)

– Phương pháp sử dụng hệ số hấp thụ mol ε của một chất
– Phương pháp so sánh độ hấp thu với chuẩn
– Phương pháp sử dụng đường tuyến tính



Hình 1.13. Cơ chế hoạt động của máy quang phổ UV-Vis

Hình 1.14[49] thể hiện phổ UV-Vis của linagliptin, cho thấy độ hấp thu cực đại được phát hiện tại bước sóng 297 nm trong một bài nghiên cứu được thực hiện bởi Reshma Dhakate và cộng sự (2024) được đăng trên tạp chí International Journal of Pharmaceutical Sciences.



Hình 1.14. Phổ UV-Vis của linagliptin

1.7. Tổng quan về thẩm định phương pháp phân tích

Việc thẩm định quy trình phân tích là nhằm chứng minh quy trình đó có phù hợp với mục đích ứng dụng không. Tài liệu về thẩm định quy trình phân tích gồm: Thẩm định quy trình phân tích của ICH (International Conference on Harmonisation) - Hội nghị Quốc tế và Hài hòa hóa các Thủ tục đăng ký Dược phẩm sử dụng cho người: ICH Q2(R2); Thẩm định quy trình phân tích theo AOAC (Assosiation of Official Analytical Chemists); Thẩm định phương pháp trong phân tích hóa học và vi sinh của Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia; Phụ lục 8 Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc của Bộ Y tế.

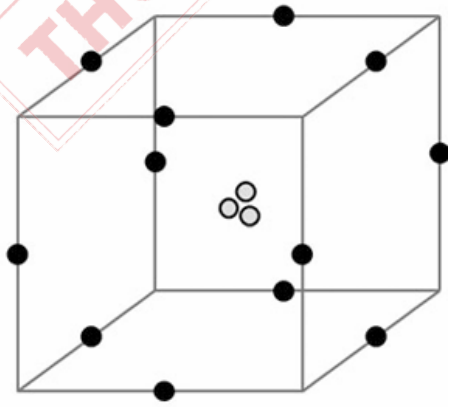
1.8. Tổng quan về tối ưu hóa

1.8.1. Khái niệm về tối ưu hóa

Tối ưu hóa là một trong các lĩnh vực của toán học có ảnh hưởng đến hầu hết các lĩnh vực (khoa học - công nghệ, kinh tế - xã hội). Về thực tế, vai trò của việc tìm kiếm giải pháp tối ưu cho một vấn đề là rất quan trọng và phương án tối ưu sẽ là lựa chọn hợp lý, tốt nhất, tiết kiệm nguồn lực, tài nguyên, chi phí và đem đến hiệu quả cao. Phương pháp bề mặt đáp ứng có thể được sử dụng để tìm các thông số tạo ra kết quả mong muốn (tối đa, tối thiểu, hoặc tối ưu), để tìm các cài đặt yếu tố đáp ứng các thông số quản lý và để mô hình hóa mối quan hệ giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc[50]. Trong đó, hai mô hình được sử dụng phổ biến là mô hình hợp tâm (CCD) và Box - Behnken (BBD).

1.8.2. Mô hình Box – Behnken (BBD)

Mô hình này có thể áp dụng cho số lượng các yếu tố từ 3 đến 21, chỉ yêu cầu ba mức độ cho mỗi yếu tố là -1, 0 và +1. Bởi vì chỉ có ba cấp độ, thiết kế Box - Behnken là một giải pháp tiết kiệm, thay thế cho mô hình hợp tâm (mô hình mà mỗi yếu tố phải được nghiên cứu ở năm cấp độ) do đó cần số lượng thực nghiệm ít hơn. Mô hình Box được thể hiện trong **Hình 1.15**.



Hình 1.15. Mô hình Box – Behnken

1.8.3. Giới thiệu phần mềm Design – Expert® 13.0

Design – Expert là phần mềm thống kê do Stat – Ease phát triển nhằm mục đích tối ưu hóa sản phẩm hoặc quy trình. Phần mềm cung cấp nhiều công cụ như thiết kế sàng lọc, các phương pháp đáp ứng bề mặt, các thiết kế hỗn hợp,... để phục vụ các hướng nghiên cứu: Sàng lọc (screening), mô tả đặc điểm (characterization), tối ưu hóa (optimization).

Hình 1.16. Phần mềm Design – Expert® 13.0

1.9. Tình hình nghiên cứu về cải thiện độ tan của linagliptin trong và ngoài nước

1.9.1. Các nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, vẫn chưa tìm thấy nghiên cứu nào có liên quan đến cải thiện độ hòa tan của linagliptin.

1.9.2. Các nghiên cứu ngoài nước

Một số bài nghiên cứu về cải thiện độ tan của linagliptin bằng hệ phân tán rắn đã được thực hiện như hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa[51], tạo nanosphere[52], hệ thống dẫn thuốc tự nhũ hóa nano siêu bão hòa sinh học dạng rắn[53],… Một số bài báo nghiên cứu về cải thiện độ tan của linagliptin được trình bày trong **Bảng 1.5.**

THƯ VIỆN

Bảng 1.5. Một số bài báo nghiên cứu cải thiện độ tan của linagliptin bằng hệ phân tán rắn ở ngoài nước

Tác giả và năm công bố	Tên tạp chí công bố	Phương pháp	Kết quả	TLTK
Hend Mohammed Mansour và cộng sự, 2023	Journal of Pharmaceutical Research International	Hệ thống dẫn thuốc tự nhũ hóa nano siêu bão hòa sinh học dạng rắn	Ss-bio-SNEDDS được coi là chất mang nano tốt cho linagliptin với ưu điểm là tăng cường sinh khả dụng và có thể giảm liều	53
Aluru Nishitha, 2021	Journal of Pharmaceutical Sciences and Research	Tạo nanosphere	Qua các thử nghiệm, công thức F9 chứa nanospheres Linagliptin với sự kết hợp các polymer đã được xác định là công thức tối ưu, giải phóng hơn 98,9% lượng thuốc trong vòng 24 giờ.	52
Dr. Madhubhai M Patel, 2019	Journal of Drug Delivery and Therapeutics	Tạo hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa	Hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa này cho thấy được sự ổn định nhiệt động, khả năng giải phóng thuốc được cải thiện. Ngoài ra, nó còn có tiềm năng tự nhũ hóa do khả năng chảy tự do.	51

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

Cho tới thời điểm hiện tại, qua quá trình khảo sát tìm kiếm tài liệu, chưa tìm thấy nghiên cứu nào được công bố sử dụng tá dược nhóm βCD kết hợp với poloxamer 188 để tạo hệ phân tán rắn của linagliptin để cải thiện độ tan bằng phương pháp sấy phun.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu

Các nguyên liệu và hóa chất dùng trong nghiên cứu được trình bày trong **Bảng 2.1.** Ngoài ra còn dùng chất đối chiếu là Trajenta® 5 mg (Boehringer Ingelheim – Đức).

Bảng 2.1. Nguyên liệu và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

STT	Hóa chất	Xuất xứ	Tiêu chuẩn
1	Dược chất linagliptin	Ấn Độ	TCCS
2	β-cyclodextrin	Trung Quốc	TCCS
3	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin	Trung Quốc	TCCS
4	Poloxamer 188	Trung Quốc	TCCS
5	Nước cất	Việt Nam	TCCS
6	Ethanol tuyệt đối	Trung Quốc	Phân tích
7	Methanol tuyệt đối	Trung Quốc	Phân tích
8	KH_2PO_4	Trung Quốc	TCCS
9	NaOH	Trung Quốc	TCCS
10	NaCl	Trung Quốc	TCCS
11	HCl	Trung Quốc	TCCS
12	Magie stearat	Trung Quốc	TCCS
13	Aerosil	Trung Quốc	TCCS

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

2.1.2. Thiết bị dụng cụ

Các thiết bị và dụng cụ dùng trong nghiên cứu được trình bày trong **Bảng 2.2.**

Bảng 2.2. Thiết bị và dụng cụ sử dụng trong nghiên cứu

STT	Trang thiết bị, dụng cụ	Model	NSX/ Quốc gia
1	Cân phân tích 4 số lẻ	QUINTIX224	Sartorius/ Đức
2	Cân kỹ thuật 2 số lẻ	QUINTIX2201 -1S	Sartorius/ Đức
3	Máy sấy phun sương	Mini Spray Dryer B-290	Buchi/Thụy Sĩ
4	Máy siêu âm	Elmasonic S100H	Elma/Đức
5	Máy đo quang phổ tử ngoại khả kiến	UV-Vis Lambda 365	PerkinElmer/Mỹ
6	Máy đo độ hòa tan 8 vị trí	DT 828 Series	Erweka/Đức
7	Cân đo độ ẩm hồng ngoại	MA 160	Sartorius/ Đức

STT	Trang thiết bị, dụng cụ	Model	NSX/ Quốc gia
8	Bể cách thủy có bộ phận lắc rung 8 vị trí	WNB14	Memmert/ Đức
9	Máy đo pH	Orion Star A211	Thermo Fisher Scientific/Indonesia
10	Vỏ nang cỡ số 1	-	Việt Nam

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

– Thời gian thực hiện nghiên cứu: tháng 12/2024 – 05/2025.

– Địa điểm thực hiện nghiên cứu:

- Khoa Dược – Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
- Khoa Dược – Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh: gửi mẫu phân tích kết quả nhiệt lượng quét vi sai (DSC).
- Trung tâm Nghiên cứu Phát triển thuộc Ban Quản lý Khu Công Nghệ cao Thành phố Hồ Chí Minh (SHTP Labs): gửi mẫu phân tích ảnh chụp bởi kính hiển vi điện tử quét (SEM).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng linagliptin bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

2.3.1.1. Xây dựng quy trình định lượng linagliptin

– Phương pháp: xây dựng đường chuẩn bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis. Việc tham khảo các tài liệu cho thấy đỉnh hấp thu cực đại dùng trong định lượng linagliptin nằm trong khoảng 290 – 297 nm[49,54].

– Cách thực hiện: Pha loãng một dãy nồng độ từ một dung dịch chuẩn của chất cần phân tích. Tiến hành đo quang tối thiểu 5 nồng độ để xác định độ hấp thu. Từ kết quả đo được, lập phương trình hồi quy tuyến tính sự phụ thuộc của độ hấp thu vào nồng độ: $\hat{y} = ax + b$, trong đó: x là nồng độ (% kl/tt), y là giá trị độ hấp thu. Từ phương trình hồi quy, tính toán nồng độ của mẫu thử dựa trên độ hấp thụ của mẫu thử đo được.

2.3.1.2. Thẩm định quy trình định lượng linagliptin bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

THƯ VIỆN

Các mẫu dùng trong thẩm định:

- Dung môi: lựa chọn theo kết quả của mục *2.3.2. Khảo sát dung môi hòa tan dược chất linagliptin.*
- Mẫu trắng: dung môi.
- Mẫu chuẩn: dung dịch 1% của linagliptin nguyên liệu trong dung môi.
- Mẫu thử: dung dịch chứa bột sấy phun trong dung môi.
- Mẫu placebo: thành phần tương tự mẫu thử nhưng không có dược chất.

Tiến hành thẩm định quy trình định lượng theo hướng của ICH và theo "Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc" do Bộ Y tế Việt Nam ban hành[55,56] các chỉ tiêu: tính đặc hiệu, tính tương thích hệ thống, tính tuyến tính, khoảng xác định, độ lặp lại, độ chính xác trung gian và độ đúng.

Tính tương thích hệ thống

- Cách thực hiện: Thực hiện đo 6 lần mẫu chuẩn ở nồng độ định lượng.
- Đánh giá kết quả: giá trị RSD phải ≤ 2,0%. Trường hợp RSD > 2,0% phải có sự giải thích phù hợp.

Tính đặc hiệu

- Tiến hành quét phổ UV-Vis trong khoảng bước sóng 200 - 700 nm.
- Yêu cầu:
    - Mẫu thử phải có đỉnh trùng với đỉnh của mẫu chuẩn
    - Mẫu trắng và mẫu placebo không được có đỉnh hấp thu trùng với đỉnh hấp thu của mẫu chuẩn và mẫu thử.

Tính tuyến tính

- Thiết lập phương trình hồi quy và vẽ đồ thị diễn tả mối tương quan theo nồng độ. Kết quả của thử nghiệm cần được đánh giá bằng phương pháp thống kê.
- Xử lý kết quả: Lập bảng kết quả khảo sát khoảng tuyến tính bao gồm nồng độ và độ hấp thu. Xác định phương trình hồi quy tuyến tính của độ hấp thu theo nồng độ, khoảng xác định, hệ số tương quan và ý nghĩa các hệ số a, b bằng phần mềm Microsoft Excel. Yêu cầu: Hệ số tương quan r ≥ 0,998.

THƯ VIỆN

Độ đúng

- Tiến hành: thẩm định độ đúng với 3 nồng độ khác biệt và mỗi nồng độ 3 lần trong phạm vi khoảng nồng độ xác định của phương pháp phân tích. Tạo các mẫu có nồng độ hoạt chất lần lượt là 80%, 100%, 120% so với công thức bào chế bằng cách thêm một lượng chất chuẩn vào mẫu placebo và tiến hành pha loãng bằng dung môi, định lượng bằng phương pháp quang phổ UV-Vis. Áp dụng quy trình định lượng cho các mẫu tự tạo và tính tỷ lệ thu hồi.

$$\text{Tỷ lệ thu hồi (\%)} = \frac{\text{Lượng tìm lại}}{\text{Lượng thêm vào}} \text{ x } 100\%$$

- Yêu cầu: Tỷ lệ thu hồi nằm trong khoảng 97,0 - 103,0%.

Độ lặp lại

- Tiến hành 06 phép thử định lượng bằng phương pháp định lượng đã nêu trên với 06 mẫu thử. Xác định giá trị trung bình và độ lệch chuẩn tương đối RSD% để đánh giá độ chính xác của phương pháp.
- Yêu cầu: Quy trình định lượng đạt độ chính xác khi RSD ≤ 2%.

Độ chính xác trung gian

- Tiến hành: hai người thực hiện khác nhau phân tích 06 mẫu thử độc lập trên hai hệ thống quang phổ UV-Vis khác nhau. Xác định giá trị trung bình và giá trị RSD của linagliptin có trong các mẫu đo.
- Yêu cầu: giá trị định lượng trung bình của mỗi người thực hiện và của cả hai kiểm nghiệm viên phải nằm trong khoảng 98,0% đến 102,0%, đồng thời RSD ≤ 2%.

Tiến hành thẩm định quy trình định lượng linagliptin bằng máy đo quang phổ UV-Vis trong môi trường dung dịch đệm pH 1,2 và dung dịch đệm pH 6,8 tương tự như thẩm định trong môi trường methanol đã trình bày ở trên để phục vụ cho chỉ tiêu đo độ hòa tan.

2.3.2. Khảo sát dung môi hòa tan dược chất linagliptin

Khảo sát độ tan của linagliptin trong các dung môi: nước cất, ethanol tuyệt đối, ethanol 70%, ethanol 40% và methanol tuyệt đối bằng phương pháp "quá bão hòa": lượng dư linagliptin được thêm vào một lượng dung môi xác định và lắc ở điều kiện được kiểm soát (nhiệt độ, tốc độ) trong vòng 12 tiếng. Hỗn hợp sau đó được để qua

THƯ VIỆN

đêm để đạt trạng thái cân bằng, lọc qua đầu lọc 0,45 µm để loại bỏ phần không tan và thực hiện đo quang để xác định độ tan của linagliptin trong từng loại dung môi.

2.3.3. Khảo sát ảnh hưởng của βCD và HPβCD tới khả năng tan của linagliptin

Tham khảo các tỉ lệ dược chất với βCD và HPβCD được trình bày trong **Bảng 1.3** và **Bảng 1.4** ở phần tổng quan, đề tài lựa chọn tỉ lệ mol 1:1 để tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tá dược βCD hoặc HPβCD đến khả năng cải thiện độ tan của linagliptin. Dung môi phù hợp đã được khảo sát được sử dụng để hòa tan dược chất, giá mang và thêm vào 1% poloxamer 188 (w/w) làm chất diện hoạt[38].

Đánh giá kết quả độ tan theo phương pháp "quá bão hòa" và hiệu suất thu hồi để lựa chọn giá mang phù hợp.

2.3.4. Khảo sát điều kiện nhiệt độ cho quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn

- Công thức pha dịch: theo kết quả ở mục 2.3.3.
- Nhiệt độ đầu vào: khảo sát ở các mức 90 - 110 - 130 - 150 - 170 °C.
- Các thông số cố định:
    - Áp suất đầu phun: 3 atm;
    - Tốc độ bơm dịch: 2,5 ml/phút.
- Đánh giá lựa chọn các nhiệt độ thích hợp dựa trên một số tính chất của bột thu được: hiệu suất thu hồi, độ tan, EE.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

2.3.5. Tối ưu hóa quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn linagliptin

Dựa vào các dữ liệu đã được khảo sát, sử dụng phần mềm Design Expert® 13.0 với mô hình Box-Behnken để thiết kế thí nghiệm nhằm tối ưu hóa công thức hệ phân tán rắn linaglintin và tá dược.

Các biến đầu vào: tỉ lệ giá mang/dược chất, nhiệt độ đầu vào, tỉ lệ poloxamer 188.

Các biến đầu ra: hiệu suất thu hồi, độ ẩm của bột, độ tan của linagliptin, EE.

Thực hiện khảo sát lặp lại 6 lần công thức tối ưu theo đề xuất của phần mềm.

2.3.6. Đánh giá một số đặc tính của hệ phân tán rắn tạo thành

2.3.6.1. Kính hiển vi điện tử quét SEM

– Nhằm đánh giá hình thái, sự đồng nhất của hỗn hợp và kích thước tiểu phân.
– Tiến hành gửi mẫu đến phòng thí nghiệm ở ngoài trường để chụp SEM, các mẫu được gửi chụp gồm dược chất, các loại tá dược và hệ phân tán rắn thu được.

2.3.6.2. Phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai DSC

– Nhằm xác định nhiệt độ nóng chảy/nhiệt độ chuyển dạng của nguyên liệu và hệ phân tán rắn, từ đó xác định trạng thái và tương tác xảy ra trong hệ phân tán rắn.
– Tiến hành gửi mẫu đến Khoa Dược – Đại học Y Dược TP. HCM để phân tích DSC, các mẫu được gửi chụp gồm dược chất, các loại tá dược, hỗn hợp vật lý và hệ phân tán rắn thu được.

2.3.6.3. Độ hòa tan

– Phương pháp:

Phép thử độ hòa tan được tiến hành theo phương pháp giỏ quay dùng cho dạng thuốc giải phóng tức thời được nêu trong Phép thử độ hòa tan thực hiện theo phụ lục 11.4 DĐVN V[57] tại 2 môi trường pH 1,2 và 6,8 trên viên nang số 1 chứa lần lượt mẫu bột nguyên liệu và hệ phân tán rắn với khối lượng bột tương đương với 5 mg linagliptin được đóng bên trong, cùng với viên Trajenta® 5 mg.

– Cách tiến hành:

- Đóng nang[58]

Để chọn được cỡ nang phù hợp với lượng dược chất cần đóng, cần xác định được thể tích bột sấy phun tương ứng với 5 mg dược chất chiếm trong nang. Trước tiên cần xác định tỷ trọng biểu kiến bằng cách cân lượng bột nhất định, chuyển vào ống đong, gõ nhẹ nhàng cho đến thể tích không đổi. Tỷ trọng biểu kiến được tính theo công thức:

$$\text{Tỷ trọng biểu kiến} = \frac{\text{Khối lượng bột trong ống đong}}{\text{Thể tích bột sau gõ}} \text{ (g/ml)}$$

Từ đó tính được thể tích bột và chọn cỡ nang phù hợp theo công thức:

$$\text{Thể tích bột} = \frac{\text{Khối lượng bột đóng nang}}{\text{Tỷ trọng biểu kiến}} \text{ (ml)}$$

Bảng 2.3 cho thấy các cỡ nang và dung tích nang tương ứng[58].

Bảng 2.3. Các cỡ và dung tích của nang cứng

Cỡ nang	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**00**	**000**
Dung tích nang (ml)	0,13	0,20	0,27	0,37	0,48	0,67	0,95	1,36

Sau đó tính toán lượng tá dược độn cần thêm vào đóng đầy nang thông qua thể tích nang còn trống và tỷ trọng của tá dược.

Bên cạnh đó, đối với bột thuốc có độ trơn chảy kém, thường trộn thêm các tá dược trơn như magie stearat, aerosil,… nhằm đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng và hàm lượng.

Để đánh giá được độ trơn chảy, theo phụ lục 6.13 của Dược điển Việt Nam V,tỷ số Hausner, được tính theo công thức:

$$\text{Tỷ số Hausner} = \frac{\text{Thể tích biểu kiến khi chưa bị nén}}{\text{Thể tích sau khi gõ}}$$

Theo dược điển Mỹ, tỷ số Hausner giúp đánh giá được khả năng trơn chảy của bột như trên **Bảng 2.4**[59] thể hiện.

Bảng 2.4. Phân hạng khả năng chảy của bột dựa trên tỷ số Hausner

Tỉ số Hausner	Đánh giá độ chảy
1,00 – 1,18	Rất tốt
1,19 – 1,25	Tốt
1,26 – 1,34	Khá
1,35 – 1,45	Trung bình
1,46 – 1,59	Kém
> 1,60	Rất kém

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

- Pha dung dịch đệm

Thực hiện pha đệm pH 1,2 theo Dược điển Việt Nam V[57]

Dung dịch natri clorid 0,2 M được pha chế bằng cách hòa tan 11,69 g natri clorid tinh khiết vào một lượng nước thích hợp, sau đó pha loãng với nước cất đến thể tích 1000 ml. Để chuẩn bị các môi trường đệm có pH 1,2, 250 ml dung dịch natri clorid 0,2 M được lấy vào bình định mức 1000 ml, tiếp theo thêm 425 ml dung dịch axit hydrocloric 0,2 M tinh khiết, rồi pha loãng với nước cất đến vạch 1000 ml; dung dịch sau đó được khuấy đều và sử dụng trong các thử nghiệm độ hoà tan.

Thực hiện pha đệm pH 6,8 theo Dược điển Việt Nam V[57]

Hòa 50 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M với 23,65 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 N, sau đó pha loãng với nước cất vừa đủ đến 200 ml; dung dịch thu được có pH = 6,8 và được sử dụng làm môi trường mô phỏng dịch ruột trong phép thử độ hoà tan.

- Đo độ hòa tan

Cho 900 ml môi trường hòa tan vào trong bình hòa tan, lắp ghép thiết bị, cân bằng nhiệt độ môi trường hòa tan đạt 37 ± 0,5 °C. Cho 1 đơn vị chất thử vào thiết bị, chú ý loại bọt khí khỏi bề mặt của mẫu thử. Cho vận hành thiết bị ngay ở tốc độ được qui định. Trong khoảng thời gian qui định, hay ở mỗi thời điểm qui định, lấy một phần mẫu môi trường hòa tan ở vùng giữa bề mặt môi trường hòa tan và mặt trên của cánh khuấy, cách thành bình ít nhất 10 mm để thử. Thực hiện cấp bù môi trường hòa tan. Đậy nắp bình hòa tan trong suốt quá trình thử và kiểm tra nhiệt độ của môi trường hòa tan ở các thời điểm thích hợp.

Lọc mẫu thử ngay sau khi lấy và tiến hành xác định lượng dược chất được hoà tan theo phương pháp định lượng bằng phương pháp quang phổ UV-Vis.

2.3.6.4. Xác định hàm lượng linagliptin trong hệ phân tán rắn

Thực hiện theo phương pháp định lượng bằng quang phổ UV-Vis đã xây dựng và thẩm định.

2.3.6.5. Tỷ lệ bột qua rây

Sử dụng các rây có kích thước 0,18 mm, 0,14 mm, 0,125 mm để xác định phân bố kích thước hạt của bột sấy phun. Rây theo thứ tự từ rây lớn đến rây nhỏ. Cân một lượng bột vào rây, lắc rây theo chiều ngang quay tròn, vỗ thành rây. Tiến hành khoảng 20 phút và cân số lượng bột thu được trong hộp hứng đã cân bì. Tính phần trăm bột qua được từng rây so với khối lượng bột đã cân ban đầu.

2.3.6.6. Xác định hiệu suất bao bọc (Encapsulation Efficiency - EE)

Hòa tan hệ phân tán rắn sau khi sấy phun trong dung môi thích hợp nhằm hòa tan được hệ phân tán rắn và loại phần dược chất linagliptin tự do ở ngoài hệ. Sau khi hòa tan, thực hiện ly tâm để tách phần linagliptin tự do không được hòa tan. Sử dụng máy đo quang phổ UV-Vis để xác định lượng dược chất thực tế có trong hệ phân tán rắn. Hiệu suất bao bọc (EE) được xác định theo công thức:

$$EE(\%) = \left(\frac{Lượng\ dược\ chất\ thực\ tế\ trong\ hệ}{Lượng\ dược\ chất\ ban\ đầu}\right) x100$$

Chương 3: KẾT QUẢ

3.1. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong methanol

3.1.1. Chuẩn bị mẫu

Mẫu thử: cân chính xác khoảng 1 mg bột hệ phân tán rắn pha trong 10 ml methanol. Pha loãng xuống để thực hiện các chỉ tiêu thẩm định.

Mẫu chuẩn: cân chính xác 0,01 g bột linagliptin nguyên liệu pha trong 20 ml methanol làm dung dịch gốc. Pha loãng xuống nồng độ phù hợp cho từng chỉ tiêu.

Mẫu trắng: methanol.

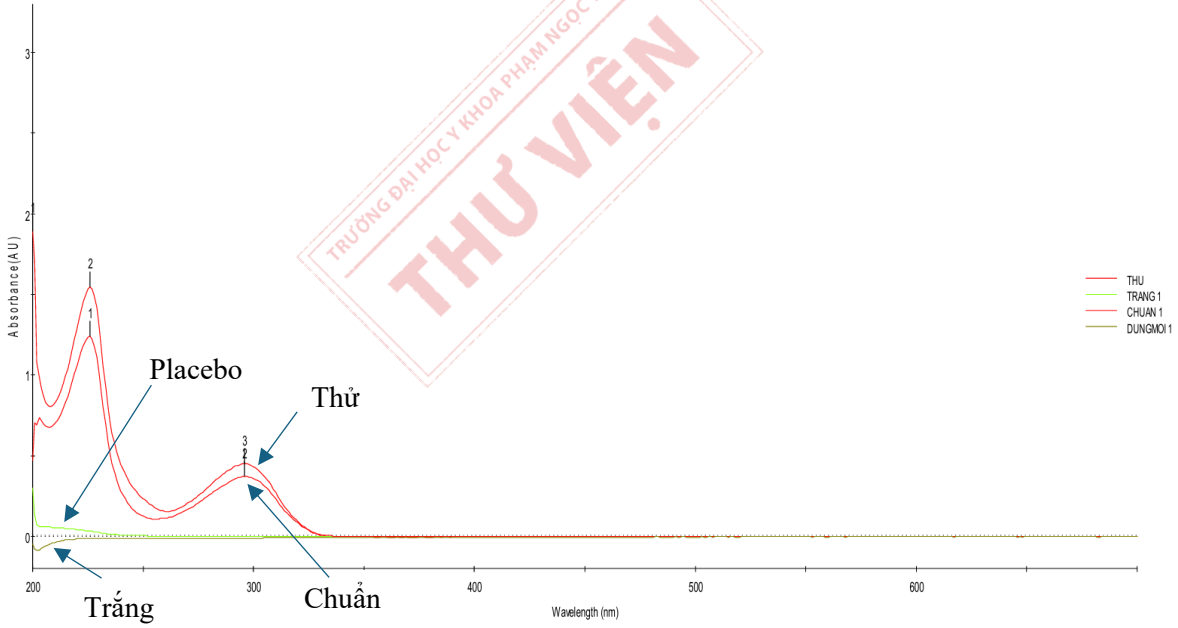
Mẫu placebo: thành phần tương tự mẫu thử nhưng không có dược chất linagliptin.

3.1.2. Kết quả thẩm định

3.1.2.1. Tính đặc hiệu

Tiến hành pha các mẫu dung dịch thử, dung dịch chuẩn và mẫu trắng. Quét phổ của các mẫu từ bước sóng 200 – 800 nm để kiểm tra tính đặc hiệu.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN



Hình 3.1. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo

Nhận xét: mẫu thử có độ hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm, trùng với độ hấp thu cực đại của mẫu chuẩn. Mẫu trắng và mẫu placebo không có đỉnh hấp thu trùng với đỉnh hấp thu cực đại của mẫu chuẩn và mẫu thử.

Kết luận: quy trình định lượng đạt tính đặc hiệu.

3.1.2.2. Tính tương thích hệ thống

Chuẩn bị mẫu chuẩn linagliptin ở nồng độ 10 µg/ml. Tiến hành đo 6 lần tại bước sóng 295,95 nm. Ghi nhận độ hấp thu được thể hiện ở **Bảng 3.1**.

Bảng 3.1. Độ hấp thu của linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm.

STT	**Độ hấp thu (AU)**	**Nồng độ (µg/ml)**
1	0,3795	7,9121
2	0,3769	7,8436
3	0,3820	7,9778
4	0,3829	8,0027
5	0,3830	8,0063
6	0,3833	8,0134
Trung bình		7,9593
RSD (%)		0,85

Nhận xét: Kết quả cho thấy RSD (= 0,85%) nằm trong khoảng giá trị cho phép.

Kết luận: Quy trình phân tích đạt tính tương thích hệ thống.

3.1.2.3. Tính tuyến tính

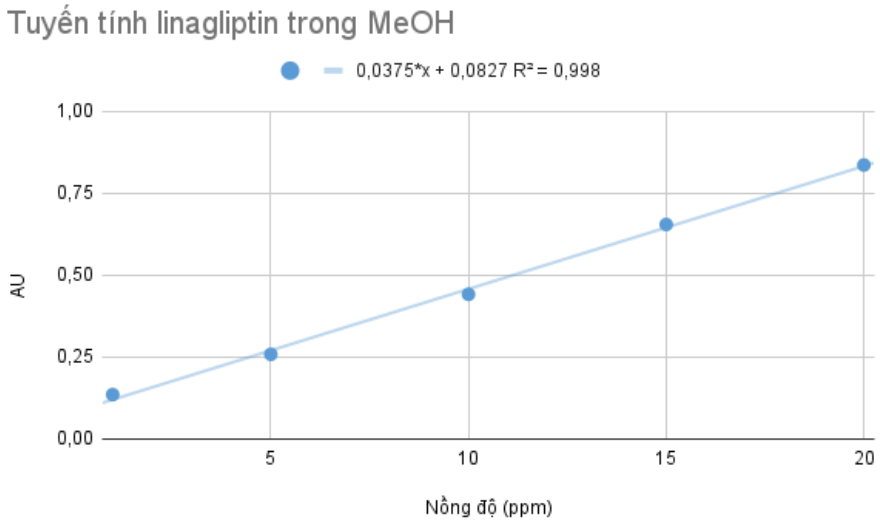
Kết quả đo được thể hiện trong **Bảng 3.2**.

Bảng 3.2. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ chuẩn linagliptin

Nồng độ (µg/ml)	**Độ hấp thu (AU)**
1	0,1356
5	0,2585
10	0,4416
15	0,6547
20	0,8362

THƯ VIỆN

Phương trình hồi quy tuyến tính của linagliptin được thể hiện trong **Hình 3.2**.



Hình 3.2. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong MeOH

Nhận xét: thu được linagliptin có độ tuyến tính trong khoảng nồng độ từ 5 – 20 µg/ml có phương trình hồi quy tuyến tính là $\hat{y}$ = 0,0375x + 0,0827, R^2= 0,998.

R^2= 0,998, giá trị F > $F_{0,05}$ nên phương trình tương quan có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy có độ dốc a = 0,0375 và tung độ gốc b = 0,0827.

Tung độ gốc b_0 có ý nghĩa vì p_{b0} = 0,0072 < 0,05.

Độ dốc a có ý nghĩa vì giá trị p_a = 4,56E-05 < 0,05.

Kết luận: Có sự tương quan giữa độ hấp thu và nồng độ của linagliptin. Phương trình hồi quy tuyến tính của linagliptin là $\hat{y}$ = 0,0375x + 0,0827. Khoảng nồng độ tuyến tính là 1 – 20 µg/ml.

3.1.2.4. Độ chính xác

– **Độ lặp lại**

Tiến hành pha 6 mẫu thử khác nhau cùng nồng độ và đo tại bước sóng 295,95 nm. Kết quả được thể hiện trong **Bảng 3.3**.

Bảng 3.3. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin

STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ linagliptin (µg/ml)
1	0,1720	2,3811
2	0,1710	2,3544

STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ linagliptin (µg/ml)
3	0,1718	2,3749
4	0,1704	2,3384
5	0,1720	2,3811
6	0,1719	2,3766
Trung bình		2,3678
RSD (%)		0,74

Nhận xét: quy trình đạt độ lặp lại do có độ lệch chuẩn tương đối RSD = 0,74% nằm trong khoảng cho phép (RSD < 2%)

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin đạt độ lặp lại.

– **Độ chính xác trung gian**

Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian được trình bày trong **Bảng 3.4**.

Bảng 3.4. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian

Kiểm nghiệm viên	STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ linagliptin (µg/ml)
Người thực hiện: Huỳnh Thị Ngọc Hân Ngày thực hiện: 27/04/2025	**1**	0,1720	2,3811
	2	0,1710	2,3544
	3	0,1718	2,3749
	4	0,1704	2,3384
	5	0,1720	2,3811
	6	0,1719	2,3766
	Trung bình		2,3678
	RSD (%)		0,74

THƯ VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Kiểm nghiệm viên	STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ linagliptin (µg/ml)
Người thực hiện: Huỳnh Thị Thu Hà **Ngày thực hiện: 28/04/2025**	**1**	0,1766	2,5028
	2	0,1751	2,4619
	3	0,1762	2,4931
	4	0,1745	2,4468
	5	0,1785	2,5526
	6	0,1781	2,5419
	Trung bình		2,4999
	RSD (%)		1,68

Nhận xét: RSD của cả 2 người thực hiện đều nằm trong giới hạn cho phép RSD_{KNV1} = 0,74%, RSD_{KNV2} = 1,68%.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin trong MeOH đạt độ chính xác trung gian.

– **Độ đúng**

Kết quả thẩm định độ đúng được trình bày trong **Bảng 3.5**.

Bảng 3.5. Kết quả độ đúng

Tỷ lệ chuẩn thêm vào (%)	Thêm chuẩn (µg/ml)	Tìm thấy (µg/ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)	Tỷ lệ thu hồi trung bình (%) Độ lệch chuẩn tương đối (%)
80	8,3697	8,3644	99,94	100,14 0,51
		8,4302	100,72	
		8,3502	99,77	
100	10,3630	10,5007	101,33	101,03 0,41
		10,4865	101,19	
		10,4207	100,56	
120	12,4463	12,5197	100,59	100,33 0,31
		12,4451	99,99	
		12,4984	100,42	

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

Nhận xét: Độ đúng có tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 99,94 – 101,33%, nằm trong khoảng cho phép 97,0 – 103,0%.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin đạt yêu cầu về độ đúng.

Các kết quả của phép thẩm định quy trình định lượng linagliptin được trình bày tóm tắt trong **Bảng 3.6**.

Bảng 3.6. Tổng hợp các kết quả thẩm định

Tiêu chí	Kết quả	Kết luận
Tính đặc hiệu	Mẫu thử và mẫu chuẩn đều có đỉnh hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm; mẫu placebo và mẫu trắng không có đỉnh tại bước sóng 295,95 nm.	Đạt
Độ tuyến tính	Khoảng tuyến tính 1 - 20 µg/ml $\hat{y}$ = 0,0375x + 0,0827, R^2 = 0,9977	Đạt
Tính tương thích hệ thống	RSD = 0,85%	Đạt
Độ lặp lại	RSD = 0,74%	Đạt
Độ đúng	99,94 – 101,33%	Đạt
Độ chính xác trung gian	F_{tn} = 0,172, F_c (α = 95%) = 0,198; $F_{tn} < F_c$	Đạt

Kết luận: Phương pháp định lượng linagliptin trong methanol bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt các tiêu chí thẩm định và được sử dụng để định lượng linagliptin trong thử nghiệm độ hòa tan.

3.2. Kết quả nghiên cứu xây dựng công thức hệ phân tán rắn

3.2.1. Kết quả khảo sát độ tan của linagliptin trong các loại dung môi

Kết quả khảo sát độ tan của linagliptin trong các dung môi khác nhau được trình bày trong **Bảng 3.7**.

Bảng 3.7. Kết quả khảo sát độ tan của linagliptin trong các loại dung môi

Dung môi	Độ hấp thu tại 295,95 nm	Độ tan (µg/ml)
Nước cất	0,1488	881,29
Ethanol 40%	0,1582	25.164,74

Dung môi	Độ hấp thu tại 295,95 nm	Độ tan (µg/ml)
Methanol	0,2457	54.312,61
Ethanol tuyệt đối	0,8236	49.379,04
Ethanol 70%	0,4075	216.485,70

Nhận xét: Khả năng tan của linagliptin tăng dần theo thứ tự nước cất, ethanol 40%, ethanol tuyệt đối, methanol và ethanol 70%. Dựa trên kết quả độ tan của dược chất và khả năng tan của tá dược trong từng dung môi, ethanol 40% được chọn làm dung môi để tiến hành sấy phun ở các bước tiếp theo (do βCD tan được trong nước cất và ethanol 40%, khó tan trong 3 dung môi còn lại).

3.2.2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tá dược βCD và HPβCD

Điều kiện sấy phun ở các bước khảo sát được cố định ban đầu là:

- Nhiệt độ đầu vào: 150 ºC;
- Áp suất đầu phun: 3 atm;
- Tốc độ phun dịch: 2,5 ml/phút.

3.2.2.1. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược tỷ lệ dung môi : chất rắn

Kết quả khảo sát lựa chọn tỷ lệ dung môi : chất rắn phù hợp để tiến hành sấy phun được trình bày trong **Bảng 3.8**.

Bảng 3.8. Kết quả khảo sát lựa chọn tỷ lệ dung môi : chất rắn

Tỉ lệ chất rắn : dung môi	Tá dược	Hiệu suất thu hồi (%)
1:25	HPβCD	38,06
1:25	βCD	34,11
1:20	**HPβCD**	**79,45**
1:20	βCD	60,96
1:15	HPβCD	74,45
1:10	HPβCD	68,08
1:8	HPβCD	67,72
1:6	HPβCD	70,00

Nhận xét: Dựa trên bảng kết quả khảo sát, HPβCD qua khảo sát ban đầu cho hiệu suất thu hồi cao nên được chọn làm tá dược để khảo sát lựa chọn tỷ lệ chất rắn : dung

môi. Kết quả khảo sát Bảng 3.8 cho thấy hiệu suất thu hồi chất rắn cao nhất ở tỷ lệ 1:20 và tỷ lệ này được chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3.2.2.2. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược tạo khung matrix

Dựa trên kết quả tỷ lệ chất rắn : dung môi thu được, đề tài tiếp tục khảo sát ảnh hưởng của tá dược tạo khung matrix là βCD và HPβCD nhằm lựa chọn tá dược có khả năng cải thiện độ tan linagliptin tốt nhất. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược tạo khung matrix được trình bày trong **Bảng 3.9**.

Bảng 3.9. Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược tạo khung matrix

Tá dược	Khối lượng tá dược (g)	Poloxamer 188 (g)	Linagliptin (g)	Hiệu suất thu hồi (%)	Độ tan (µg/ml)
HPβCD	1,8500	0,0249	0,6246	64,65	2.658,75
βCD	1,7499	0,0260	0,7292	70,61	3.058,47

Nhận xét: kết quả từ bảng 3.9 cho thấy việc sử dụng tá dược βCD cho hiệu suất thu hồi chất rắn và độ tan đều tốt hơn so với HPβCD, do đó βCD được lựa chọn để thực hiện các khảo sát tiếp theo.

3.2.2.3. Kết quả khảo sát nhiệt độ sấy phun

Thực hiện sấy phun để khảo sát khoảng nhiệt độ thích hợp với các điều kiện đã chọn:

- Dung môi: Ethanol 40%;
- Tá dược: βCD;
- Tỉ lệ mol của dược chất/tá dược là 1:1;
- % poloxamer 188: 1%
- Tỉ lệ chất rắn/dung môi là 1:20;
- Thể tích dịch sấy phun: 50 ml.

Kết quả khảo sát nhiệt độ sấy phun được trình bày ở **Bảng 3.10**.

Bảng 3.10. Kết quả khảo sát nhiệt độ sấy phun

Nhiệt độ đầu vào (°C)	Hiệu suất thu hồi (%)	Độ tan (µg/ml)	EE (%)
170	70,61	3.107,52	70,87
150	74,38	5.575,22	70,90
130	71,03	3.390,83	44,22

Nhiệt độ đầu vào (ºC)	Hiệu suất thu hồi (%)	Độ tan (µg/ml)	EE (%)
110	67,81	2.044,51	69,39
90	35,73	2.051,80	77,37

Nhận xét: Kết quả khảo sát nhiệt độ đầu vào cho thấy 150 ºC là nhiệt độ cho kết quả độ tan và hiệu suất thu hồi cao nhất. EE cho kết quả cao nhất tại nhiệt độ 90 ºC (77,37%), xếp thứ hai tại nhiệt độ 150 ºC (70,90%). Do đó, 150 ºC được lựa chọn làm điểm trung tâm để khảo sát nhiệt độ đầu vào tối ưu cho quá trình sấy phun.

3.3. Tối ưu hóa quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn linagliptin

3.3.1. Kết quả thiết kế thí nghiệm dựa trên phần mềm

Đề tài sử dụng phần mềm Design Expert® 13.0, mô hình Box - Behnken để thiết kế thí nghiệp tối ưu hóa thông số quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn chứa tá dược tạo khung matrix và linagliptin, với 3 biến độc lập và 4 biến phụ thuộc được trình bày trong **Bảng 3.11**.

Bảng 3.11. Các biến sử dụng trong thiết kế tối ưu hóa quy trình sấy phun

Mã biến	Tên biến (Loại biến)	Đơn vị	Khoảng giới hạn (biến độc lập) Khoảng yêu cầu (biến phụ thuộc)
X1	Tỉ lệ mol tá dược/dược chất (Biến độc lập)	-	3 – 7
X2	Nhiệt độ đầu vào (Biến độc lập)	ºC	140 – 160
X3	Tỉ lệ poloxamer 188 (Biến độc lập)	%	1 - 5
Y1	Tỷ lệ thu hồi	%	Càng cao càng tốt
Y2	Độ ẩm	%	Dưới 10%
Y3	Độ tan	µg/ml	Càng cao càng tốt
Y4	EE	%	Càng cao càng tốt

Dựa vào điều kiện khảo sát, phần mềm đề xuất 17 thí nghiệm để tiến hành thực nghiệm phân tích kết quả. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong **Bảng 3.12**.

Bảng 3.12. Kết quả thực nghiệm các thí nghiệm đề xuất bởi phần mềm

Mã thí nghiệm	Biến độc lập			Biến phụ thuộc			
	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3	Y4
1	3	140	3	73,34	8,26	5078,51	92,70
2	7	140	3	76,20	8,07	2317,64	94,41
3	3	160	3	75,02	8,96	4231,8	90,05
4	7	160	3	83,52	9,36	2262,72	90,6
5	3	150	1	60,41	7,11	4472,27	97,29
6	7	150	1	70,30	8,67	2173,67	95,11
7	3	150	5	75,95	7,50	4386,16	90,71
8	7	150	5	75,72	9,63	2499,99	93,80
9	5	140	1	58,13	7,62	3489,33	96,89
10	5	160	1	87,91	9,22	2361,62	95,70
11	5	140	5	84,73	8,70	3574,1	96,11
12	5	160	5	80,36	9,39	3027,85	90,95
13	5	150	3	81,39	9,09	3417,88	96,64
14	5	150	3	86,74	9,00	3080,63	96,07
15	5	150	3	77,96	8,91	3464,8	97,64
16	5	150	3	81,98	8,29	3276,05	97,13
17	5	150	3	72,16	8,91	3474,66	96,88

3.3.2. Kết quả tối ưu hóa

Kết quả phân tích phương sai của các biến phụ thuộc được trình bày trong **Bảng 3.13**.

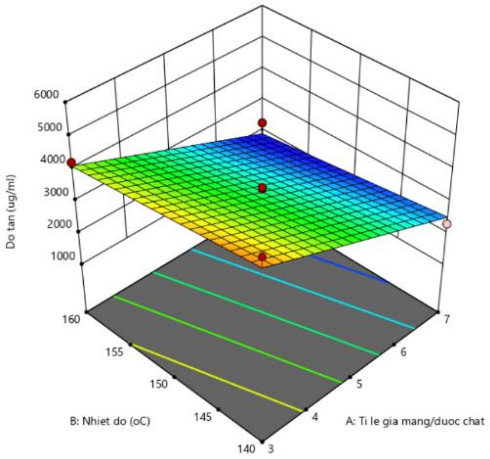
Bảng 3.13. Kết quả phân tích phương sai của các biến phụ thuộc

Biến phụ thuộc	p-value	Độ chính xác thích hợp	% CV	Lack of fit
Y1	0,0250	7,5923	6,07	0,7655
Y2	0,0054	8,4752	5,76	0,1422
Y3	< 0,0001	23,5703	7,55	0,1638
Y4	< 0,0001	15,9184	0,60	0,5107

Nhận xét: tất cả mô hình dự đoán đều có p-value < 0,05, do đó sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên các biến phụ thuộc có ý nghĩa thống kê. Độ chính xác thích hợp (adequate precision) lớn hơn 4 chỉ ra tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu của mô hình đạt. Bên cạnh đó, giá trị lack of fit > 0,05, cho thấy mô hình phù hợp với dữ liệu thực nghiệm.

Kết luận: Các mô hình hồi quy thu được cho 4 biến phụ thuộc đều có ý nghĩa thống kê, khả năng lặp lại tốt và phù hợp với thực nghiệm. Do đó, có thể sử dụng các mô hình này để mô phỏng, dự đoán và xác định điều kiện tối ưu cho công thức và quy

trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn linagliptin. Tiến hành lựa chọn tối ưu hóa biến độ tan.



Hình 3.3. Mô hình 3D thể hiện sự ảnh hưởng của các biến độc lập lên độ tan

Qua mô hình 3D thể hiện sự ảnh hương của các biến độc lập lên độ tan, có thể thấy, giá trị độ tan tỷ lệ nghịch với tỉ lệ giá mang/dược chất và nhiệt độ. Càng giảm tỉ lệ giá mang/dược chất và nhiệt độ thì độ tan càng tăng. Hai biến độc lập này không tương tác với nhau khi ảnh hưởng lên kết quả độ tan.

Dựa vào những dữ liệu trên, phần mềm đề xuất giải pháp cho giá trị độ tan cao nhất và có chỉ số mong muốn (desirability value) cao nhất là 0,935 với các biến độc lập được lựa chọn theo đề xuất của phần mềm như sau:

– Tỉ lệ giá mang/dược chất là 3:1;
– Nhiệt độ đầu vào: 140 ^{o}C;
– Tỉ lệ poloxamer 188: 5%.

3.3.3. Thực nghiệm kiểm chứng

Để kiểm chứng kết quả, công thức và quy trình tối ưu do phần mềm đề xuất được tiến hành thực nghiệm 6 lần với các điều kiện như sau:

– Tốc độ phun dịch: 2,5 ml/phút;
– Áp suất đầu phun: 3 atm;
– Thể tích dịch sấy phun: 100 ml.

Kết quả thực nghiệm của các biến phụ thuộc được thể hiện trong **Bảng 3.14**.

Bảng 3.14. Kết quả thực nghiệm của công thức tối ưu được đề xuất

Mẫu	Tỉ lệ thu hồi (%)	Độ ẩm (%)	Độ tan (µg/ml)	EE (%)
Mẫu 1	78,88	4,76	4.728,72	90,15
Mẫu 2	79,28	4,66	4.984,21	89,79
Mẫu 3	80,38	4,5	4.700,73	89,29
Mẫu 4	78,95	4,72	4.822,03	89,27
Mẫu 5	79,43	4,69	4.875,79	89,22
Mẫu 6	79,56	4,58	4.779,82	89,19
Trung bình	**79,41**	**4,65**	**4.815, 22**	**89,48**
RSD (%)	**0,68**	**2,06**	**2,16**	**0,44**

Kết quả trung bình của các biến phụ thuộc được so sánh với dự đoán của phần mềm. Kết quả so sánh được thể hiện trong **Bảng 3.15.**

Bảng 3.15. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán của phần mềm

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95%		Giá trị thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Tỉ lệ thu hồi (%)	83,22	66,32	100,12	79,41
Độ ẩm (%)	7,93	6,64	9,22	4,65
Độ tan (µg/ml)	4888,99	4239,04	5538,92	4.815,22
EE (%)	91,02	88,94	93,09	89,48

Nhận xét: Kết quả thực nghiệm trên đề xuất của phần mềm cho thấy có 3 trên 4 biến phụ thuộc nằm trong khoảng tin cậy 95% của giá trị dự đoán, có các biến tỉ lệ thu hồi, độ tan và EE, điều này cho thấy kết quả đề xuất thông số tối ưu hóa của phần mềm đạt độ tin cậy. Riêng biến độ ẩm có giá trị thấp hơn khoảng giá trị dự đoán của mô hình và có độ lệch chuẩn tương đối cao.

Kết luận: Các thông số được đề xuất của phần mềm được lựa chọn là phương án tối ưu cho quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn chứa linagliptin.

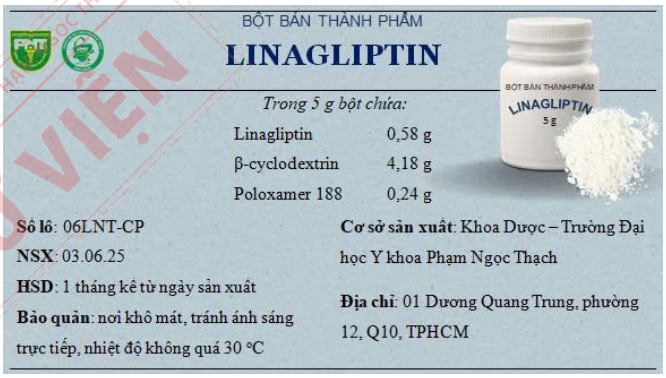
3.3.4. Kết quả công thức và quy trình tối ưu bào chế hệ phân tán rắn linagliptin

Thông số tối ưu công thức pha dịch và quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn chứa linagliptin và βCD được thể hiện trong **Bảng 3.16**, với thể tích dịch sấy phun là 100 ml.

Bảng 3.16. Các thông số quy trình sấy phun được tối ưu hóa

Thành phần và thông số	Giá trị	Đơn vị
Linagliptin	0,58	g
β-cyclodextrin	4,18	g
Poloxamer 188	0,24	g
Ethanol 40%	100	ml
Nhiệt độ	140	ºC
Áp suất đầu phun	3,0	atm
Tốc độ phun dịch	2,5	ml/phút

Hình 3.4. Bột sấy phun đã tối ưu



Hình 3.5. Nhãn dán bán thành phẩm

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

3.4. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong các dung dịch đệm

3.4.1. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong đệm pH 1,2

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu thử: cân chính xác khoảng 1 mg bột hệ phân tán rắn pha trong 10 ml đệm pH 1,2. Pha loãng xuống để thực hiện các chỉ tiêu thẩm định.

Mẫu chuẩn: cân chính xác 0,01 g bột linagliptin nguyên liệu pha trong 20 ml đệm pH 1,2 làm dung dịch gốc. Pha loãng xuống nồng độ phù hợp cho từng chỉ tiêu.

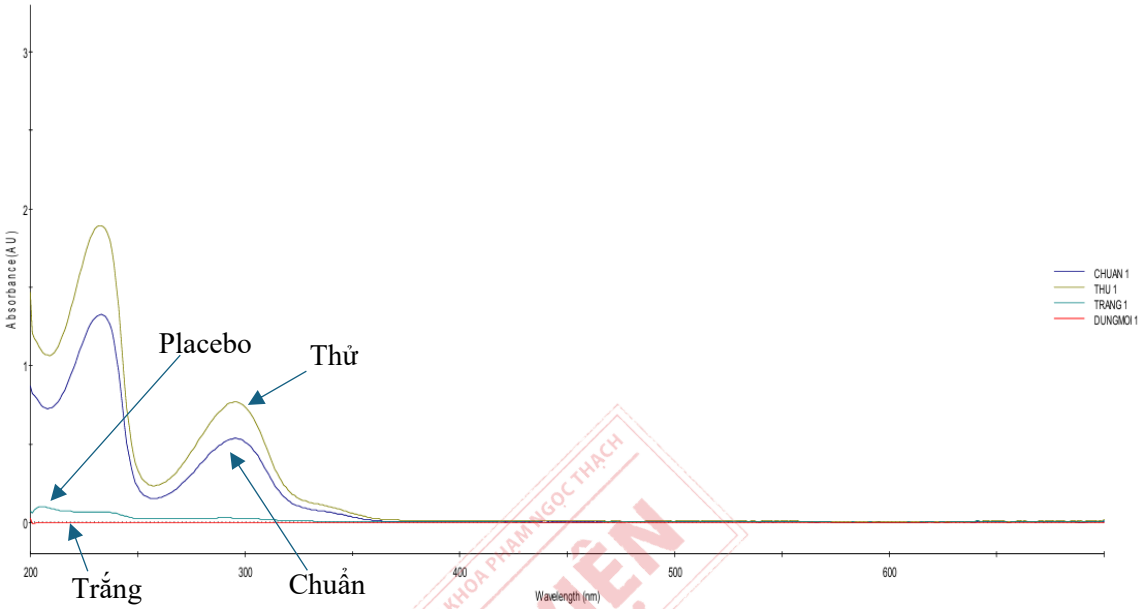
Mẫu trắng: dung dịch đệm pH 1,2.

Mẫu placebo: thành phần tương tự mẫu thử nhưng không có dược chất linagliptin.

3.4.1.1. Tính đặc hiệu

Tiến hành pha các mẫu dung dịch thử, dung dịch chuẩn và mẫu trắng. Quét phổ của các mẫu từ bước sóng 200 – 700 nm để kiểm tra tính đặc hiệu.

Nhận xét: mẫu thử có độ hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm, trùng với độ hấp thu cực đại của mẫu chuẩn. Mẫu trắng và mẫu placebo không có đỉnh hấp thu trùng với đỉnh hấp thu cực đại của mẫu chuẩn và mẫu thử.



Hình 3.6. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin trong pH 1,2 đạt độ đặc hiệu.

3.4.1.2. Tính tương thích hệ thống

Chuẩn bị mẫu chuẩn linagliptin ở nồng độ 10 µg/ml trong dung môi đệm pH 1,2. Tiến hành đo 6 lần tại bước sóng 295,95 nm. Ghi nhận độ hấp thu thể hiện ở **Bảng 3.17**.

Bảng 3.17. Định lượng linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm.

STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ (µg/ml)
1	0,3795	8,7847
2	0,3769	8,7253
3	0,3820	8,8418
4	0,3829	8,8634
5	0,3830	8,8665
6	0,3833	8,8727
Trung bình		8,8257
RSD (%)		0,67

Nhận xét: Kết quả cho thấy RSD (= 0,67%) nằm trong khoảng giá trị cho phép.

Kết luận: Quy trình định lượng linagliptin trong đệm pH 1,2 đạt tính tương thích hệ thống.

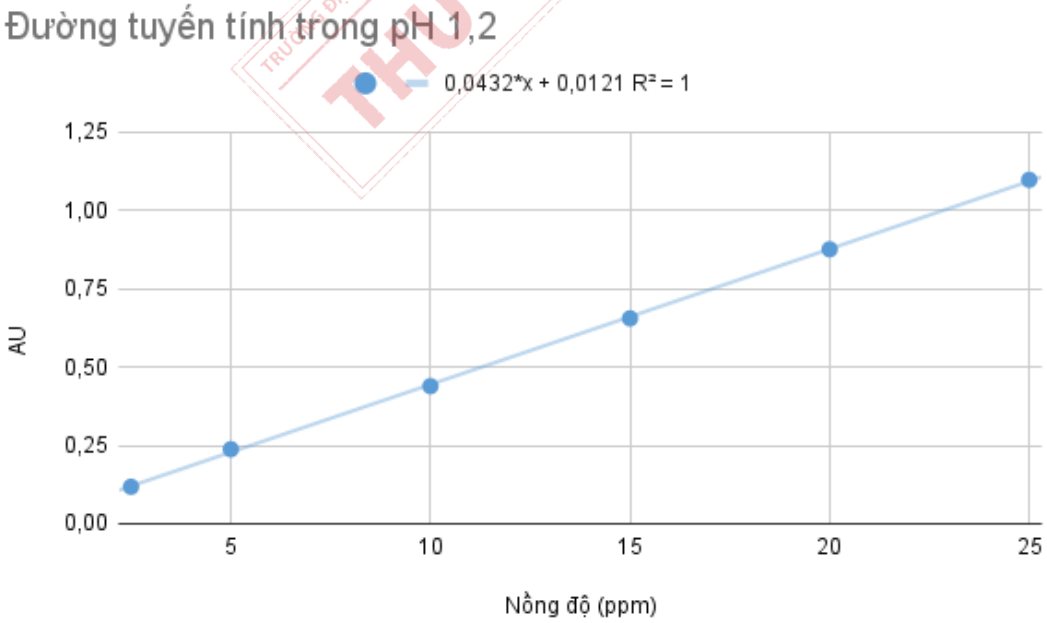
3.4.1.3. Tính tuyến tính

Kết quả đo được thể hiện trong **Bảng 3.18**.

Bảng 3.18. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ chuẩn linagliptin

Nồng độ (µg/ml)	Độ hấp thu (AU)
2,5	0,1179
5	0,2377
10	0,4389
15	0,6553
20	0,8757
25	1,0973

Đường hồi quy tuyến tính của linagliptin trong đệm pH 1,2 được thể hiện ở **Hình 3.7**.



Hình 3.7. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong đệm pH 1,2

Nhận xét: thu được linagliptin có độ tuyến tính trong khoảng nồng độ từ 2,5 – 25 µg/ml có phương trình hồi quy tuyến tính là $\hat{y}$ = 0,0432x + 0,0121, R^2 = 1.

R^2= 1, giá trị F > $F_{0,05}$ nên phương trình tương quan có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy có độ dốc a = 0,0432 và tung độ gốc b = 0,0121.

Tung độ gốc b_0 không có ý nghĩa vì p_b = 0,0781 > 0,05.

Độ dốc a có ý nghĩa vì giá trị p_a = 2,22E-08 < 0,05.

Kết luận: Có sự tương quan giữa độ hấp thu và nồng độ của linagliptin trong đệm pH 1,2. Phương trình hồi quy tuyến tính của linagliptin là $\hat{y}$ = 0,0432x. Khoảng nồng độ tuyến tính là 2,5 – 25 µg/ml.

3.4.1.4. Độ chính xác

– **Độ lặp lại**

Tiến hành pha 6 mẫu thử khác nhau cùng nồng độ và đo tại bước sóng 295,95 nm. Kết quả được thể hiện trong **Bảng 3.19**.

Bảng 3.19. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin

STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ linagliptin (µg/ml)
1	0,4478	2,3811
2	0,4421	2,3544
3	0,4415	2,3749
4	0,4490	2,3384
5	0,4511	2,3811
6	0,4585	2,3766
Trung bình		10,3698
RSD (%)		1,40

THƯ VIỆN

Nhận xét: quy trình đạt độ lặp lại do có độ lệch chuẩn tương đối RSD (1,4%) nằm trong khoảng cho phép (RSD < 2%)

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin trong pH 1,2 đạt độ lặp lại.

– **Độ chính xác trung gian**

Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian được trình bày trong **Bảng 3.20**.

Bảng 3.20. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian

Kiểm nghiệm viên	STT	Độ hấp thu	Nồng độ linagliptin
Người thực hiện: Huỳnh Thị Ngọc Hân Ngày thực hiện: 28/04/2025	**1**	0,4478	10,3573
	2	0,4421	10,2255
	3	0,4415	10,2116
	4	0,4490	10,3851
	5	0,4511	10,4345
	6	0,4585	10,6049
	Trung bình		10,3698
	RSD (%)		1,40
Người thực hiện: Huỳnh Thị Thu Hà Ngày thực hiện: 29/04/2025	**1**	0,4572	10,5763
	2	0,4417	10,2170
	3	0,4334	10,0258
	4	0,4479	10,3612
	5	0,4524	10,4638
	6	0,4533	10,4853
	Trung bình		10,3549
	RSD (%)		1,96

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

Nhận xét: RSD của cả 2 người thực hiện đều nằm trong giới hạn cho phép RSD_{KNV1} = 1,68%, RSD_{KNV2} = 1,96%.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin trong đệm pH 1,2 đạt độ chính xác trung gian.

– **Độ đúng**

Kết quả thẩm định độ đúng được trình bày trong **Bảng 3.21**.

Bảng 3.21. Kết quả thẩm định độ đúng

Tỷ lệ chuẩn thêm vào (%)	Thêm chuẩn (µg/ml)	Tìm thấy (µg/ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)	Tỷ lệ thu hồi trung bình (%) Độ lệch chuẩn tương đối (%)
80	8,1506	7,9664	97,74	97,42 0,31
		7,9170	97,13	
		7,9386	97,40	
100	10,2132	10,3257	101,10	100,93 0,15
		10,3026	100,88	
		10,2964	100,82	
120	12,1120	12,4738	102,99	102,57 0,38
		12,4152	102,50	
		12,3798	102,21	

Nhận xét: độ đúng có tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng từ 97,13 – 102,99%, nằm trong khoảng cho phép 97,0 – 103,0%.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin trong đệm pH 1,2 đạt yêu cầu về độ đúng. Các kết quả của phép thẩm định quy trình định lượng linagliptin được trình bày tóm tắt trong **Bảng 3.22**.

THƯ VIỆN

Bảng 3.22. Tổng hợp các kết quả thẩm định

Tiêu chí	Kết quả	Kết luận
Tính đặc hiệu	Mẫu thử và mẫu chuẩn đều có đỉnh hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm; mẫu placebo và mẫu trắng không có đỉnh tại bước sóng 295,95 nm.	Đạt
Độ tuyến tính	Khoảng tuyến tính 2,5 – 25 µg/ml $\hat{y}$ = 0,0432x, R^2 = 1	Đạt
Tính tương thích hệ thống	RSD = 0,67%	Đạt
Độ lặp lại	RSD = 1,40%	Đạt
Độ đúng	97,13 – 102,99%	Đạt
Độ chính xác trung gian	F_{tn} = 1,9425; F_c (α = 95%) = 5,0503; $F_{tn} < F_c$	Đạt

Kết luận: Phương pháp định lượng linagliptin trong môi trường pH 1,2 bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt các tiêu chí thẩm định và được sử dụng để định lượng linagliptin trong thử nghiệm độ hòa tan.

3.4.2. Kết quả thẩm định quy trình định lượng linagliptin trong đệm pH 6,8

Chuẩn bị mẫu

Mẫu thử: cân chính xác khoảng 1 mg bột hệ phân tán rắn pha trong 10 ml đệm pH 6,8. Pha loãng xuống để thực hiện các chỉ tiêu thẩm định.

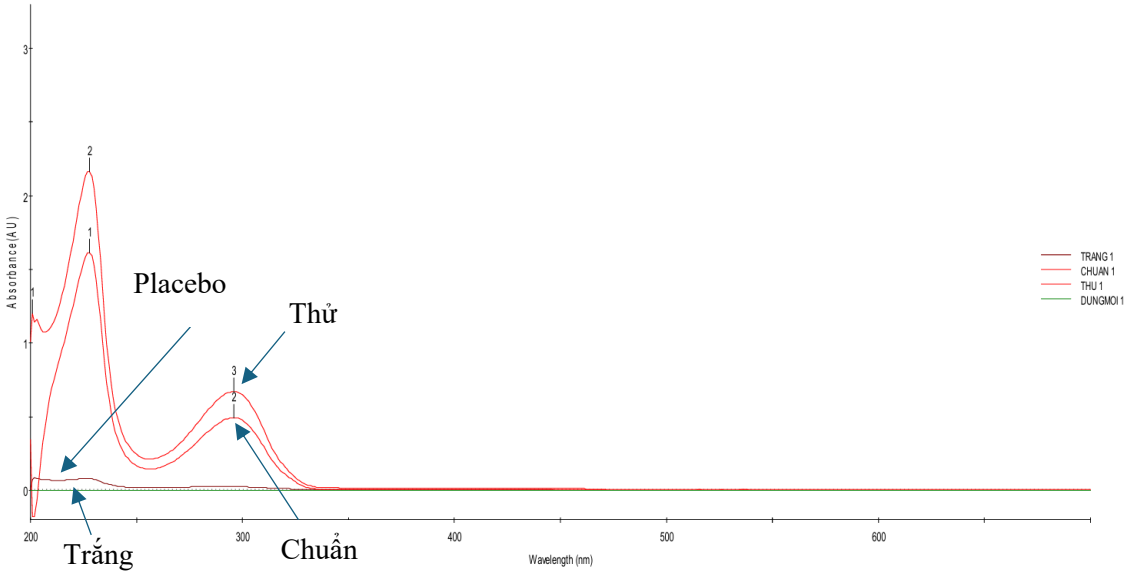
Mẫu chuẩn: cân chính xác 0,01 g bột linagliptin nguyên liệu pha trong 20 ml đệm pH 6,8 làm dung dịch gốc. Pha loãng xuống nồng độ phù hợp cho từng chỉ tiêu.

Mẫu trắng: dung dịch đệm pH 6,8.

Mẫu placebo: thành phần tương tự mẫu thử nhưng không có dược chất linagliptin.

3.4.2.1. Tính đặc hiệu

Tiến hành pha các mẫu dung dịch thử, dung dịch chuẩn và mẫu trắng. Quét phổ của các mẫu từ bước sóng 200 – 700 nm để kiểm tra tính đặc hiệu.



Hình 3.8. Phổ đồ mẫu thử, mẫu chuẩn, mẫu trắng và mẫu placebo

Nhận xét: mẫu thử có độ hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm, trùng với độ hấp thu cực đại của mẫu chuẩn. Mẫu trắng và mẫu placebo không có đỉnh hấp thu trùng với đỉnh hấp thu cực đại của mẫu chuẩn và mẫu thử.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin bằng dung môi pH 6,8 đạt độ đặc hiệu.

3.4.2.2. Tính tương thích hệ thống

Chuẩn bị mẫu chuẩn linagliptin ở nồng độ 10 µg/ml. Tiến hành đo 6 lần tại bước sóng 295,95 nm. Ghi nhận độ hấp thu được thể hiện ở **Bảng 3.23**.

Bảng 3.23. Định lượng linagliptin nồng độ 10 µg/ml tại bước sóng 295,95 nm

STT	Độ hấp thu (AU)	Nồng độ (µg/ml)
1	0,4543	11,0888
2	0,4557	11,1226
3	0,4628	11,3039
4	0,4621	11,2845
5	0,4619	11,2803
6	0,4625	11,2946
Trung bình		11,2291
RSD (%)		0,86

Nhận xét: Kết quả cho thấy RSD (= 0,86%) nằm trong khoảng giá trị cho phép.

Kết luận: Quy trình phân tích đạt tính tương thích hệ thống.

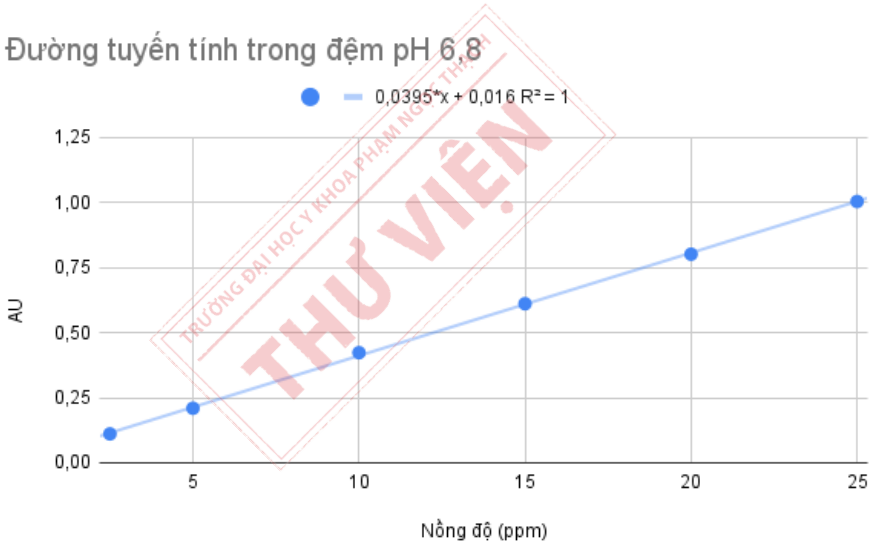
3.4.2.3. Tính tuyến tính

Kết quả đo được thể hiện trong **Bảng 3.24**.

Bảng 3.24. Giá trị độ hấp thu của dãy nồng độ mẫu chuẩn linagliptin

Nồng độ (µg/ml)	Độ hấp thu (AU)
2,5	0,111
5	0,2095
10	0,423
15	0,611
20	0,8012
25	1,0038

Phương trình hồi quy tuyến tính của linagliptin được thể hiện trong **Hình 3.9**.



Hình 3.9. Phương trình hồi quy tuyến tính linagliptin trong đệm pH 6,8

Nhận xét: thu được linagliptin có độ tuyến tính trong khoảng nồng độ từ 2,5 – 25 µg/ml có phương trình hồi quy tuyến tính là $\hat{y}$ = 0,0395x + 0,016 với R^2 = 1.

R^2= 1, giá trị F > $F_{0,05}$ nên phương trình tương quan có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy có độ dốc a = 0,0395 và tung độ gốc b = 0,016.

Tung độ gốc b_0 có ý nghĩa vì p_b = 0,0444 < 0,05.

Độ dốc a có ý nghĩa vì giá trị p_a = 4,35E-08 < 0,05.

Kết luận: Có sự tương quan giữa độ hấp thu và nồng độ của linagliptin trong đệm pH 6,8. Phương trình hồi quy tuyến tính của linagliptin là $\hat{y}$ = 0,0395x + 0,016. Khoảng nồng độ tuyến tính là 2,5 – 25 µg/ml.

3.4.2.4. Độ chính xác

– **Độ lặp lại**

Tiến hành pha 6 mẫu thử khác nhau cùng nồng độ và đo tại bước sóng 295,95 nm. Kết quả được thể hiện trong **Bảng 3.25**.

Bảng 3.25. Kết quả ghi nhận độ lặp lại của quy trình định lượng linagliptin

STT	Độ hấp thu	Nồng độ linagliptin
1	0,4615	11,2701
2	0,4625	11,295,954
3	0,4538	11,0753
4	0,4596	11,2212
5	0,4656	11,3739
6	0,4629	11,3056
Trung bình		11,2569
RSD (%)		0,91

Nhận xét: quy trình đạt độ lặp lại do có độ lệch chuẩn tương đối (RSD = 0,91%) nằm trong khoảng cho phép (RSD < 2%)

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin đạt độ lặp lại.

– **Độ chính xác trung gian**

Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian được trình bày trong **Bảng 3.26**.

Bảng 3.26. Kết quả khảo sát độ chính xác trung gian

Kiểm nghiệm viên	STT	Độ hấp thu	Nồng độ linagliptin
Người thực hiện: Huỳnh Thị Ngọc Hân **Ngày thực hiện:**	**1**	0,4615	11,2701
	2	0,4625	11,295,954
	3	0,4538	11,0753
	4	0,4596	11,2212
	5	0,4656	11,3739
	6	0,4629	11,3056
	Trung bình		11,2569
	RSD (%)		0,91

Kiểm nghiệm viên	STT	Độ hấp thu	Nồng độ linagliptin
Người thực hiện: Huỳnh Thị Thu Hà Ngày thực hiện:	**1**	0,4552	11,1099
	2	0,4547	11,0990
	3	0,4554	11,1158
	4	0,4557	11,1243
	5	0,4563	11,1377
	6	0,4487	10,9463
	Trung bình		11,0888
	RSD (%)		0,64

Nhận xét: RSD của cả 2 người thực hiện là RSD_{KNV1} = 0,91%, RSD_{KNV2} = 0,64% đều nằm trong giới hạn cho phép.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin đạt độ đúng.

– **Độ đúng**

Kết quả thẩm định độ đúng được trình bày trong **Bảng 3.27**. Tỉ lệ phục hồi trung bình ở mỗi mức đều nằm trong giới hạn cho phép (RSD ≤ 3,0%).

Bảng 3.27. Kết quả độ đúng

Tỷ lệ chuẩn thêm vào (%)	Thêm chuẩn (µg/ml)	Tìm thấy (µg/ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)	Tỷ lệ thu hồi trung bình (%) Độ lệch chuẩn tương đối (%)
80	7,8827	8,1179	102,98	102,93 0,06
		8,1078	102,86	
		8,1146	102,94	
100	10,2079	9,9681	97,65	99,40 1,53
		10,2329	100,25	
		10,2396	100,31	

THƯ VIỆN

120	12,1123	12,4103	102,46	102,74 0,25
		12,4727	102,98	
		12,4491	102,78	

Nhận xét: kết quả độ đúng có tỷ lệ phục hồi từ 97,65 – 102,98%, nằm trong khoảng cho phép 97,0 – 103,0%.

Kết luận: quy trình định lượng linagliptin đạt yêu cầu về độ đúng.

Các kết quả của phép thẩm định quy trình định lượng linagliptin được trình bày tóm tắt trong **Bảng 3.28**.

Bảng 3.28. Tổng hợp các kết quả thẩm định

Tiêu chí	Kết quả	Kết luận
Tính đặc hiệu	Mẫu thử và mẫu chuẩn đều có đỉnh hấp thu cực đại tại bước sóng 295,95 nm; mẫu placebo và mẫu trắng không có đỉnh tại bước sóng 295,95 nm.	Đạt
Độ tuyến tính	Khoảng tuyến tính 2,5 – 25 µg/ml $\hat{y} = 0,0395x + 0,016$, $R^2 = 1$	Đạt
Tính tương thích hệ thống	RSD = 0,86%	Đạt
Độ lặp lại	RSD = 0,91%	Đạt
Độ đúng	98,59 – 100,24%	Đạt
Độ chính xác trung gian	$F_{tn} = 2,0587$; F_c (α = 95%) = 5,0503; $F_{tn} < F_c$	Đạt

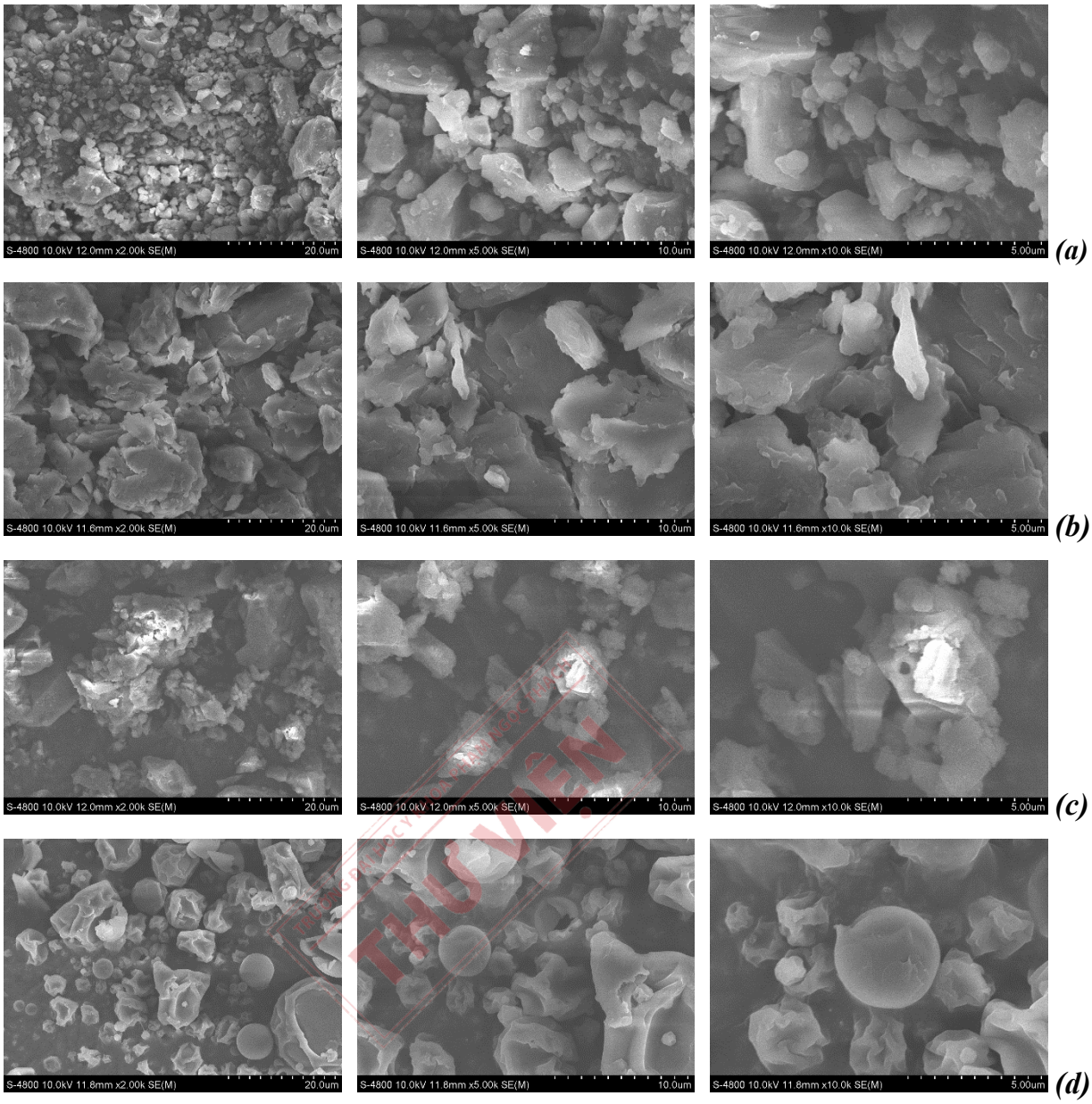
Kết luận: Phương pháp định lượng linagliptin trong môi trường pH 6,8 bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt các tiêu chí thẩm định và được sử dụng để định lượng linagliptin trong thử nghiệm độ hòa tan.

3.5. Kết quả đánh giá các đặc tính của hệ phân tán rắn chứa linagliptin

3.5.1. Kết quả ảnh chụp SEM

Mẫu nguyên liệu linagliptin, các loại tá dược (βCD và poloxamer 188) và hệ phân tán rắn thu được từ quá trình sấy phun theo các thông số được tối ưu hóa được gửi chụp SEM ở STHP Labs. Kết quả được trình bày chi tiết trong **Hình 3.10.**

Thiết bị chụp SEM model S-4800 FESEM, hãng Hitachi (Nhật Bản).



Hình 3.10. Hình ảnh chụp SEM của các mẫu

a: linagliptin, b: poloxamer 188, c: βCD, d: hệ phân tán rắn

(từ trái qua phải độ phóng đại tăng lần lượt x2.000, x5.000, x10.000)

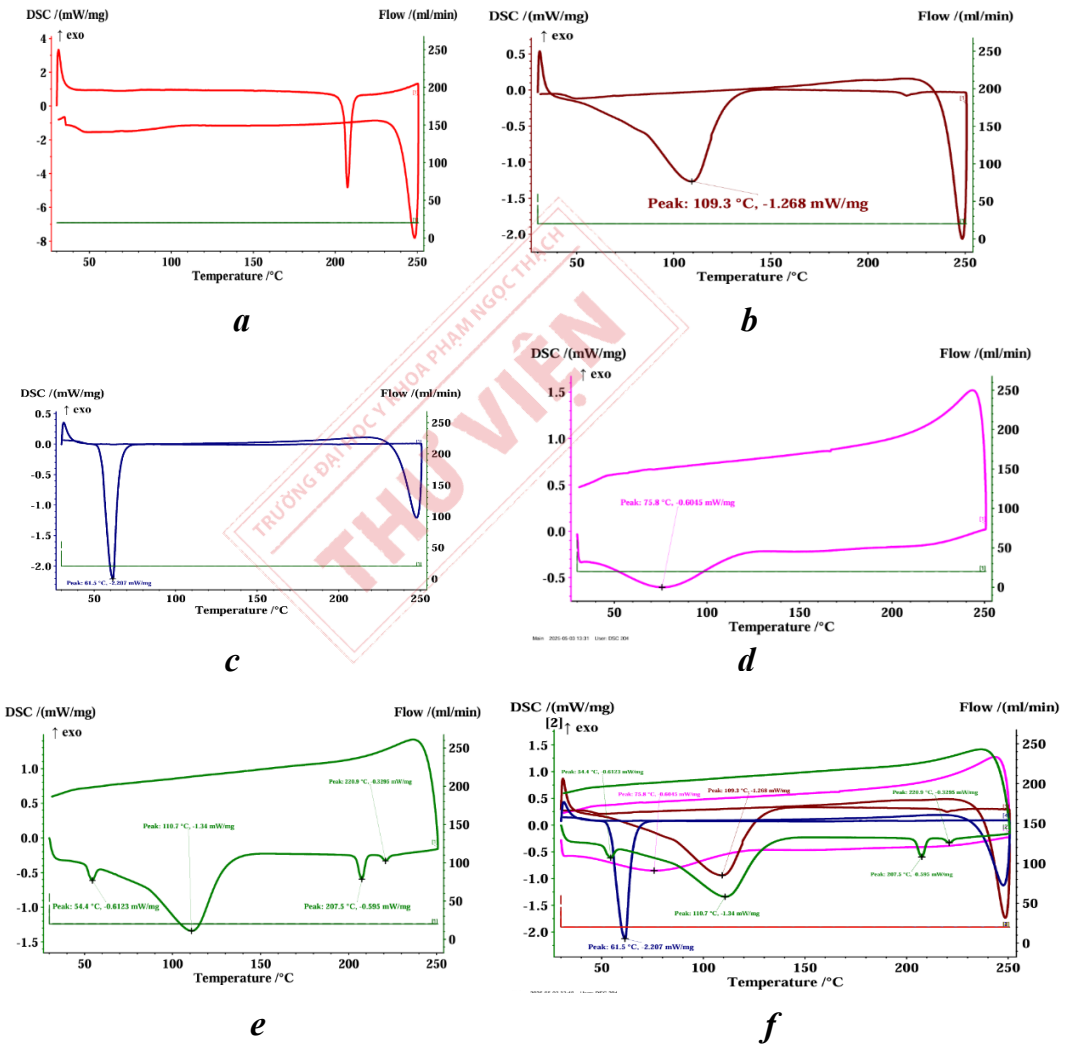
Nhận xét:

- Kết quả chụp của βCD: Hạt có hình khối bất định, kích thước không đồng đều, bề mặt hơi thô ráp. Cấu trúc hạt rời rạc, không kết dính với nhau.
- Kết quả chụp của poloxamer 188: Dạng phiến mỏng, hình tấm xếp chồng lên nhau, bề mặt gồ ghề, kích thước hạt to hơn βCD. Có xu hướng kết tinh tạo thành những tinh thể lớn.

– Kết quả của linagliptin: Hình ảnh cho thấy các hạt kết tinh riêng lẻ, cạnh sắc, hình khối, kích thước không đồng đều.

– Kết quả của hệ phân tán rắn: Không còn thấy rõ các hạt kết tinh riêng lẻ của linagliptin nữa và xuất hiện các khối hình cầu hoặc gần cầu có bề mặt được lấp đầy hoặc lõm nhỏ. Từ đó cho thấy hệ phân tán rắn đã được hình thành, dược chất và tá dược liên kết với nhau thành 1 khối, làm thay đổi trạng thái của các thành phần, giảm sự hiện diện của cấu trúc tinh thể linagliptin.

3.5.2. Kết quả phân tích nhiệt quét vi sai DSC



Hình 3.11. Kết quả phân tích DSC của các mẫu

a: linagliptin, b: βCD, c: poloxamer 188, d: hệ phân tán rắn, e: hỗn hợp vật lý, f: chồng phổ

Nhận xét:

– Linagliptin nguyên liệu (phổ a) có đỉnh nóng chảy dạng "đỉnh nhọn" ở 206 °C.

- Poloxamer 188 và βCD có đỉnh nóng chảy đặc trưng riêng biệt ở 61,5 °C và 109,3 °C (phổ b, c) và có dạng "đỉnh nhọn".
- Hỗn hợp vật lý (phổ d), quanh mức nhiệt độ nóng chảy của linagliptin ở 206 °C không chỉ có đỉnh của linagliptin mà còn có thêm 1 đỉnh ở nhiệt độ 220,9 °C, điều này có thể lý giải bởi nguyên nhân trong quá trình gia nhiệt một lượng nhỏ linagliptin tan trong tá dược rồi sau đó bị kết tinh trở lại và lượng nhỏ này nóng chảy ở nhiệt độ cao hơn một chút. Đồng thời, đỉnh nóng chảy của poloxamer 188 tuy vẫn có dạng "đỉnh nhọn" nhưng nhiệt độ nóng chảy giảm xuống còn 54,4 °C, đỉnh nóng chảy của βCD không có sự thay đổi đáng kể về mặt nhiệt độ.
- Hệ phân tán rắn (phổ e) không còn đỉnh nóng chảy của linagliptin, đỉnh nóng chảy của poloxamer và đỉnh nóng chảy của βCD. Nhiệt độ nóng chảy của hệ phân tán rắn ghi nhận được là 75,8 °C, ở dạng "đồi thoải".
- Kết quả phân tích DSC chứng minh có sự tương tác giữa dược chất và tá dược để hình thành hệ phân tán rắn. Sự tương tác này góp phần làm thay đổi tính chất vật lý của linagliptin, nhờ đó giúp cải thiện đáng kể độ tan của linagliptin, đồng thời việc xuất hiện đỉnh nóng chảy dạng "đồi thoải" khác với các đỉnh nóng chảy riêng của dược chất, tá dược và không xuất hiện đỉnh exo cho thấy khả năng cao hệ phân tán rắn tạo thành ở dạng vô định hình, không bị kết tinh mà nóng chảy luôn trong quá trình gia nhiệt.

3.5.3. Kết quả độ hòa tan

3.5.3.1. Thực hiện đóng nang

Tỷ trọng biểu kiến và tỉ lệ Hausner của bột nguyên liệu linagliptin lần lượt là 0,46 g/ml và 1,42. Tương tự hệ phân tán rắn có kết quả tỷ trọng biểu kiến và tỉ lệ Hausner lần lượt là 0,31 g/ml và 1,6. Dựa trên kết quả của tỉ lệ Hausner, thấy được khả năng trơn chảy của linagliptin và hệ phân tán rắn được đánh giá là từ trung bình đến rất kém. Tiến hành trộn thêm 2% aerosil và 1% magie stearat để làm tá dược trơn chảy, giúp việc đóng nang diễn ra được hiệu quả hơn. Để đảm bảo hàm lượng linagliptin trong từng viên nguyên liệu và hệ phân tán rắn là 5 mg, khối lượng bột cần thiết cho từng loại là 5 mg và 43,15 mg (tính theo hiệu suất thu hồi và công thức tối ưu). Từ đó có thể tích biểu kiến của từng loại bột rơi vào khoảng 0,01 ml với linagliptin và

0,139 ml với hệ phân tán rắn. Cỡ nang phù hợp nhất là số 5 với nguyên liệu và số 4 với hệ phân tán rắn và cần thêm tá dược độn.

Tuy nhiên vì hạn chế về thời gian và không có sẵn cỡ nang số 4 hoặc 5 nên nghiên cứu này sử dụng cỡ nang có sẵn là cỡ nang số 1 để thực hiện đóng nang.

Việc đóng nang được thực hiện thủ công bằng tay.

3.5.3.2. Kết quả đo độ hòa tan

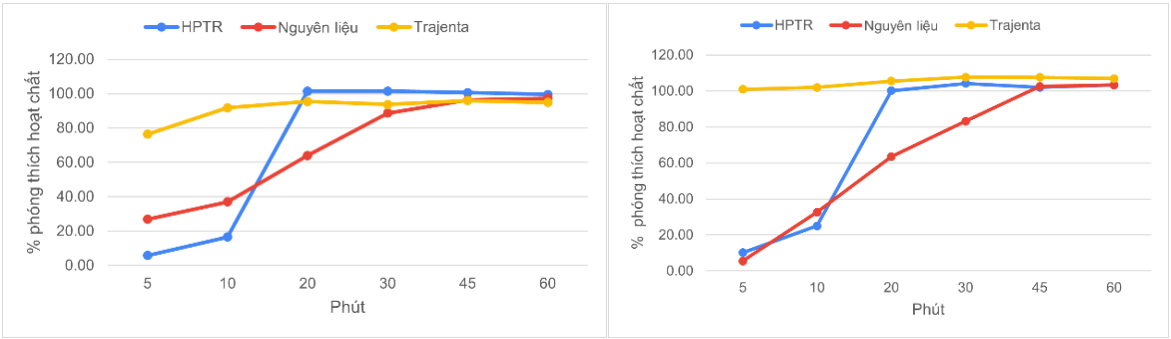
Thực hiện đo độ hoà tan 3 mẫu (viên nang chứa nguyên liệu, viên nang chứa hệ phân tán rắn và viên Trajenta®), mỗi mẫu thực hiện trong 2 môi trường là đệm pH 1,2 và đệm pH 6,8 nhiệt độ 37,5 °C.

Thực hiện lấy mẫu ở các mốc thời gian 5 phút, 10 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút và 60 phút rồi định lượng để xác định khả năng giải phóng hoạt chất.

Kết quả của độ hòa tan được trình bày trong **Bảng 3.29** và trong **Hình 3.12**.

Bảng 3.29. Dữ liệu độ hòa tan của các viên trong từng loại dung dịch đệm

Thời gian	% phóng thích hoạt chất trong đệm pH 1,2			% phóng thích hoạt chất trong đệm pH 6,8		
	Nguyên liệu	Hệ phân tán rắn	Trajenta®	Nguyên liệu	Hệ phân tán rắn	Trajenta®
5 phút	26,90	5,85	76,46	5,55	10,21	100,93
10 phút	37,01	16,56	91,79	32,67	25,10	101,96
20 phút	64,07	101,51	95,39	63,56	100,20	105,50
30 phút	88,68	101,48	93,77	83,21	104,24	107,67
45 phút	96,33	100,59	96,00	102,59	102,05	107,59
60 phút	97,30	99,50	94,90	103,30	103,38	106,94



a ***b***

Hình 3.12. Biểu đồ độ hòa tan trong dung dịch đệm pH 1,2 (a) và pH 6,8 (b)

Nhận xét:

Kết quả cho thấy khả năng và tốc độ phóng thích của từng loại viên có sự khác biệt. Ở môi trường pH 1,2 tại phút thứ 20, hệ phân tán rắn phóng thích một lượng lớn linagliptin từ 16,56% lên tới khoảng 101,51%. Điều này cũng được quan sát thấy tương tự với môi trường pH 6,8. Viên nguyên liệu cho khả năng phóng thích và tốc độ phóng thích hoạt chất kém hơn viên Trajenta® và hệ phân tán rắn. Viên Trajenta® cho tốc độ phóng thích nhanh và cao ngay từ đầu. Với môi trường pH 1,2, viên Trajenta® phóng thích được 76,46% hoạt chất ngay trong 5 phút đầu và phóng thích được 100,93% hoạt chất khi trong môi trường pH 6,8.

Kết luận:

Hệ phân tán rắn được tạo thành đã cải thiện được phần nào khả năng giải phóng và tốc độ giải phóng của linagliptin trong môi trường đệm pH 1,2 và pH 6,8 so với linagliptin nguyên liệu.

3.5.4. Kết quả định lượng linagliptin

Kết quả định lượng của hệ phân tán rắn sau khi sấy phun được trình bày trong **Bảng 3.30**.

Bảng 3.30. Kết quả định lượng linagliptin trong hệ phân tán rắn

STT	Lượng cân (mg)	Lượng linagliptin lý thuyết (mg)	Lượng linagliptin định lượng (mg)	Tỷ lệ phục hồi (%)
1	20,3	2,3548	2,1376	90,78
2	20,5	2,378	2,1371	89,87
3	20,1	2,3316	2,1328	91,47
4	20,2	2,3432	2,1323	91,00
5	20,5	2,378	2,1323	89,67
6	20,3	2,3548	2,1307	90,48
TB	20,3	2,567	2,1333	90,55%

Nhận xét: Kết quả định lượng hàm lượng linagliptin trong hệ phân tán rắn cho thấy hàm lượng linagliptin thực tế định lượng được đạt trung bình 90,55%, chứng tỏ linagliptin sau quá trình sấy phun vẫn còn, tuy nhiên có giảm đi một phần.

THƯ VIỆN

3.5.5. Kết quả tỷ lệ bột qua rây

Khối lượng cân bì: 4,6569 g.

Khối lượng cân bột: 1,0864 g.

Bảng 3.31. Kết quả tỷ lệ bột qua rây

Cỡ mắt rây (mm)	Khối lượng bột ban đầu (g)	Khối lượng bột qua rây (g)	Tỉ lệ bột qua rây (%)
0,18	1,0864	0,6048	55,67
0,14	0,6048	0,2529	23,28
0,125	0,2529	0,1052	9,68

Nhận xét: Dù điều kiện thực nghiệm được thực hiện bằng tay và lượng qua rây ảnh hưởng bởi độ ẩm gây ra tình trạng dính trên rây, làm sai lệnh phần nào kết quả nhưng kết quả rây bột chỉ ra bột có phân bố kích thước tiểu phân ở mức < 0,18 mm đạt tỷ lệ hơn 50%. Kích thước tiểu phân nhỏ này thu được nhờ thực hiện sấy phun tạo hệ phân tán rắn, góp phần đáng kể trong việc tăng độ tan, giảm kết tinh của hệ phân tán rắn tạo thành.

THƯ VIỆN

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Kết quả thiết kế thí nghiệm

Trong các biến phụ thuộc đã khảo sát, cả 4 biến đều cho kết quả thống kê có độ phù hợp nhất định. Trong đó 2 biến Y3 (độ hòa tan) và Y4 (hiệu suất bao bọc) cho giá trị p-value < 0,0001 và độ chính xác thích hợp cao (23,5703 và 15,9184) nên cho độ tin cậy cao về tính phù hợp và khả năng dự đoán của mô hình về 2 yếu tố này. Tuy nhiên, khi thực hiện các công thức tối ưu, nhận thấy giá trị của hiệu suất bao bọc đã cao nên lựa chọn ưu tiên tối ưu hóa độ tan như mục tiêu chính của đề tài. Bên cạnh đó, việc phân tích bảng kết quả ANOVA do phần mềm đề xuất cho thấy:

- Độ tan chịu ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê của hai yếu tố là tỷ lệ tá dược/dược chất và nhiệt độ sấy với p-value lần lượt là <0,0001 và 0,0031.

Response 3: Do tan

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	1.089E+07	3	3.629E+06	57.48	< 0.0001	significant
A-Ti le qia mang/duoc chat	9.934E+06	1	9.934E+06	157.37	< 0.0001	
B-Nhiet do	8.292E+05	1	8.292E+05	13.14	0.0031	
C-% Poloxamer 188	1.228E+05	1	1.228E+05	1.95	0.1864	
Residual	8.206E+05	13	63125.26			
Lack of Fit	7.095E+05	9	78836.86	2.84	0.1638	not significant
Pure Error	1.111E+05	4	27774.18			
Cor Total	1.171E+07	16				

Hình 4.1. Kết quả phân tích ANOVA của biến độ tan

- Các chỉ tiêu khác như độ ẩm, hiệu suất bao bọc và tỷ lệ thu hồi tuy có ảnh hưởng của một số yếu tố nhưng không liên quan trực tiếp đến mục tiêu cải thiện độ tan của đề tài.
    - Hiệu suất bao bọc chủ yếu phản ánh khả năng bao vi của hệ tá dược. Trong khi tiến hành 17 thí nghiệm do phần mềm đề xuất, giá trị của EE đã đạt được khá cao và không mong muốn tối ưu thêm.
    - Độ ẩm: là chỉ tiêu chất lượng phụ để đảm bảo tính ổn định của chế phẩm, không quyết định hiệu quả độ tan. Nhận thấy kết quả độ ẩm dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoại cảnh nên cần cân nhắc thêm vào biến phụ thuộc của tối ưu.
    - Tỷ lệ thu hồi: phản ánh mức độ thất thoát trong quá trình bào chế, tuy cần kiểm soát nhưng không phải yếu tố trọng tâm.

Hơn nữa, tối ưu hóa đồng thời nhiều chỉ tiêu có thể dẫn đến xung đột mục tiêu và làm phức tạp mô hình tối ưu hóa, giảm tính chính xác và thực tiễn khi áp dụng vào sản xuất. Do vậy, để đảm bảo tính khả thi, khoa học và đúng trọng tâm, nghiên cứu này chỉ tập trung tối ưu hóa chỉ tiêu độ tan.

4.2. Kết quả tối ưu hóa

4.2.1. Kết quả độ ẩm thấp hơn dự đoán của phần mềm

Trong 4 biến phụ thuộc, chỉ có biến độ ẩm có giá trị thấp hơn khoảng giá trị dự đoán của mô hình và có độ lệch chuẩn tương đối cao. Điều này có thể lý giải do việc thực nghiệm lại công thức tối ưu được thực hiện với thể tích dịch pha là 100 ml, gấp đôi lượng dịch pha trong các thí nghiệm do phần mềm đề xuất ban đầu dẫn đến thời gian thực hiện quá trình sấy phun được kéo dài, bột được tiếp xúc lâu hơn với nhiệt độ cao giúp làm giảm đáng kể độ ẩm so với khảo sát ban đầu. Bên cạnh đó, việc rút kinh nghiệm trong các thao tác cạo bột và tiến hành đo độ ẩm của bột sớm nhất có thể cũng góp phần cải thiện được độ ẩm của bột sấy phun. Hơn nữa, việc độ ẩm giảm cũng là một chỉ dấu tốt của công thức và quy trình được tối ưu, do bột tạo thành có độ ẩm càng thấp thì càng hạn chế rủi ro của việc kết tinh, đồng thời cải thiện được khả năng trơn chảy của bột.

4.2.2. Việc cải thiện độ tan của hệ phân tán rắn

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc ứng dụng nhóm tá dược β-cyclodextrin và poloxamer 188 vào hệ phân tán rắn đã cải thiện đáng kể độ tan của linagliptin so với dược chất nguyên liệu. Công thức tối ưu thu được có độ tan trung bình 4.815,22 µg/ml, cao gấp hơn 5 lần so với dược chất nguyên liệu (881,29 µg/ml), chứng minh hiệu quả của phương pháp phân tán rắn bằng kỹ thuật sấy phun kết hợp β-cyclodextrin và poloxamer 188 trong việc tăng cường độ tan của dược chất ít tan trong nước.

4.3. Đặc tính của hệ phân tán rắn

4.3.1. Phân tích SEM và DSC

Phân tích DSC cho thấy sự biến mất của đỉnh nóng chảy đặc trưng của linagliptin trong công thức hệ phân tán rắn, chứng tỏ dược chất đã chuyển sang dạng vô định hình, góp phần cải thiện độ tan. Hình ảnh SEM cho thấy các tiểu phân của công thức là các khối hình cầu hoặc gần cầu có bề mặt được lấp đầy hoặc lõm nhỏ, chứng tỏ các nguyên liệu trong công thức đã tạo thành một khối.

4.3.2. Kết quả độ hòa tan

Kết quả độ hòa tan của viên chứa linagliptin trong các hệ khác nhau cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa nguyên liệu, hệ phân tán rắn và chế phẩm đối chiếu Trajenta® ở cả hai môi trường pH 1,2 và pH 6,8.

Ở môi trường pH 1,2, nguyên liệu linagliptin có tốc độ hòa tan chậm, chỉ đạt 26,90% sau 5 phút và đạt 97,30% sau 60 phút. Ngược lại, hệ phân tán rắn giúp cải thiện đáng kể độ hòa tan, tuy ở 5 phút đầu chỉ đạt 5,85% nhưng tăng nhanh từ 10 phút trở đi và đạt giá trị trên 85% từ 20 phút (101,51%), tương đương và thậm chí cao hơn chế phẩm Trajenta® (95,39%) tại thời điểm này. Điều này cho thấy hệ phân tán rắn đã làm tăng tốc độ cũng như mức độ hòa tan của linagliptin trong môi trường acid.

Tương tự, tại môi trường pH 6,8, nguyên liệu linagliptin cũng có độ hòa tan chậm với chỉ 5,55% ở 5 phút và 103,30% sau 60 phút. Trong khi đó, hệ phân tán rắn đạt 10,21% ở 5 phút và vượt trên 85% từ 20 phút (100,20%). Tuy tốc độ hòa tan ban đầu của hệ phân tán rắn chưa bằng chế phẩm Trajenta® (100,93% ở 5 phút), nhưng khả năng hòa tan nhanh và mức độ hòa tan cao của hệ này cho thấy sự cải thiện rõ rệt so với nguyên liệu ban đầu.

Sự gia tăng độ hòa tan của hệ phân tán rắn có thể được giải thích bởi các yếu tố như: giảm kích thước tiểu phân dược chất, tăng diện tích tiếp xúc với dung môi, sự phân bố đồng đều của dược chất trong nền chất mang, và khả năng hình thành trạng thái vô định hình hoặc bán vô định hình giúp tăng khả năng giải phóng linagliptin. Ngoài ra, sự có mặt của các tá dược như β-cyclodextrin và poloxamer 188 cũng góp phần ảnh hưởng khả năng phóng thích dược chất trong môi trường.

Kết quả ở pH 1,2 của Trajenta® bị thấp hơn so với 2 loại viên còn lại có thể một phần là do việc so sánh khả năng phóng thích hoạt chất giữa viên nang và viên nén đã ảnh hưởng đến kết quả. Nhưng qua kết quả, vẫn có thể thấy được hệ phân tán rắn tạo thành do sấy phun đã giúp cải thiện phần nào khả năng phóng thích hoạt chất của linagliptin nguyên liệu.

Về việc thực hiện kết quả độ hòa tan gặp khó khăn và tốn nhiều thời gian có thể do ban đầu sử dụng phương pháp cách khuấy đối với viên nang làm gây ảnh hưởng đến kết quả khá nhiều và thao tác lấy mẫu cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới sai sót của kết quả.

THƯ VIỆN

4.3.3. Kết quả định lượng

Kết quả định lượng linagliptin của hệ phân tán rắn tạo thành chỉ có giá trị thực tế khoảng 90,55% so với lượng lý thuyết tính toán dựa trên tỷ lệ thu hồi. Lượng linagliptin bị mất đi có thể do việc hòa tan hệ phân tán rắn trong methanol diễn ra không hoàn toàn, tá dược β-cyclodextrin làm cản trở khả năng tan của linagliptin vào trong dung môi hoặc do vấn đề về thao tác thực hiện.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Chương 5: KẾT LUẬN

5.1. Kết luận

Sau khoảng thời gian thực hiện đề tài "**Nghiên cứu ứng dụng nhóm tá dược beta-cyclodextrin nhằm cải thiện độ tan của dược chất linagliptin**", đã hoàn thành các mục tiêu đã đề ra sau đây:

- Khảo sát lựa chọn được giá mang thích hợp là β-cyclodextrin để cải thiện độ tan của linagliptin bằng phương pháp sấy phun tạo hệ phân tán rắn.
- Tối ưu hóa công thức và quy trình sấy phun tạo hệ phân tán rắn với β-cyclodextrin và poloxamer 188 thành công cải thiện được độ tan của linagliptin trong nước: tăng từ 881,29 µg/ml lên 4.815,22 µg/ml.
- Đánh giá được một số đặc tính của hệ phân tán rắn linagliptin thu được thông qua DSC, SEM, độ hòa tan, định lượng và tỷ lệ bột qua rây.

5.2. Kiến nghị

Do thời gian thực hiện đề tài hạn chế và còn sai sót trong việc lựa chọn phương pháp thực hiện độ hòa tan cũng như thao tác lấy mẫu, nên đề tài cần thêm thời gian để có thể tiến hành lại thí nghiệm độ hòa tan và đạt kết quả tốt nhất có thể. Vì vậy, việc có thêm thời gian để nghiên cứu kĩ hơn và chọn lựa được phương pháp hiệu quả nhất là vô cùng cần thiết.

Bên cạnh những mục tiêu mà đề tài đã đạt được, để có thể hoàn thiện đề tài tốt hơn và mở rộng đề tài, đề tài có một số kiến nghị:

- Lựa chọn dung môi phù hợp hơn, có khả năng hòa tan được toàn bộ hệ phân tán rắn để định lượng được tối đa hàm lượng của linagliptin trong hệ.
- Thực hiện độ hòa tan hiệu quả hơn bằng việc so sánh giữa các loại dạng bào chế giống nhau như cùng là viên nén hoặc cùng là viên nang.
- Giới hạn tỷ lệ giữa tá dược và dược chất lại để tìm được khoảng có giá trị tối ưu cao hơn.
- Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của hệ phân tán rắn: khảo sát độ ổn định của công thức tối ưu trong các điều kiện bảo quản khác nhau về nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng nhằm đảm bảo tính ổn định lâu dài của dược chất và hệ phân tán rắn.
- Khảo sát khả năng áp dụng cho các dược chất ít tan khác: Mở rộng nghiên cứu, ứng dụng hệ phân tán rắn sử dụng β-cyclodextrin và poloxamer 188 cho các dược

THƯ VIỆN

chất ít tan khác, đặc biệt các hoạt chất điều trị tiểu đường nhóm DPP-4 hoặc nhóm thuốc kháng viêm giảm đau khó tan, nhằm kiểm tra tính khả thi và tính ứng dụng rộng của công nghệ này.

– Góp phần phát triển dạng bào chế hoàn chỉnh: Từ công thức hệ phân tán rắn tối ưu, ứng dụng hệ phân tán rắn trong đề tài để hoàn thành một dạng bào chế trong tương lai.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Thị Thanh Huyền, Võ Thuý Hằng, Đỗ Quang Dương, Chung Khang Kiệt, Nguyễn Linh Việt, Võ Ngọc Yến Nhi. Tổng quan hệ thống chi phí điều trị đái tháo đường tuýp 2 tại Việt Nam. *Tạp Chí Khoa Học Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng*. 2023:39-46.

2. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews Nephrology*. Jul 2020;16(7):377-390.

3. Nady ME, Abd El-Raouf OM, El-Sayed EM. Linagliptin Mitigates TGF-β1 Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition in Tacrolimus-Induced Renal Interstitial Fibrosis via Smad/ERK/P38 and HIF-1α/LOXL2 Signaling Pathways. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2024;47(5):1008-1020.

4. Hammad RW, Sanad RA, Abdelmalak NS, Latif R. Architecting novel multilayer nanosponges for co-administration of two drugs managing high-risk type II diabetes mellitus patients suffering from cardiovascular diseases. *International journal of biological macromolecules*. 2022;220:1429-1443.

5. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet*. 2022;399(10328):924-944.

6. Dhaval M, Vaghela P, Patel K, et al. Lipid-based emulsion drug delivery systems — a comprehensive review. *Drug delivery and translational research*. 2022;12(7):1616-1639.

7. Liu J, Guo S, Hong S, Piao J, Piao M. Transdermal Drug Delivery System of Linagliptin Sustained-release Microparticle Gels: In vitro Characterization and In vivo Evaluation. *Current drug delivery*. 2024;21(11):1537-1547.

8. Patel K, Shah S, Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. Jun 2022;30(1):165-189.

9. DrugBank Online. Linagliptin (DB08882). December 9, 2024,

10. Alam AMU, Mamun I, Nahar N, Shoeb M. A Quality by Design (QBD) approach for the development and validation of RP-HPLC method for the

quantification of Linagliptin tablets. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 12/15 2023;10:281-289.

11. Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linagliptin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(7):411-427.

12. Perkovic V, Toto R, Cooper ME, et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1803-1812.

13. U.S. Food and Drug Administration. Chemistry review for linagliptin (NDA 201280).

14. Wang H, Li Y, Zhang X, Xu Z, Zhou J, Shang W. DPP-4 Inhibitor Linagliptin Ameliorates Oxidized LDL-Induced THP-1 Macrophage Foam Cell Formation and Inflammation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:3929-3940.

15. U.S. Food and Drug Administration. Label information for linagliptin (NDA 201280) [S027].

16. Society AC. Linagliptin. Accessed December 09, 2024.

17. Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, et al. 8-(3-(R)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a Highly Potent, Selective, Long-Acting, and Orally Bioavailable DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007/12/27 2007;50(26):6450-6453.

18. U.S. Food and Drug Administration. Clinical pharmacology review for linagliptin (NDA 201280).

19. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(1):75-85.

20. Tiwari R, Tiwari G, Srivastava B, Rai A. Solid dispersions: An overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs. *International Journal of PharmTech Research*. 2009;1:1338-1349.

21. Allawadi D, Singh N, Singh S, Arora S. Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. *ChemInform*. 2014;45(18):no-no.

22. Tekade AR, Yadav JN. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2020;10(3):359-369.

23. Vijayasundiram K, Puratchikody A, Masilamani K, Senthilnathan B. Solubility enhancement of poorly soluble drugs by solid dispersion technique – A review. *Journal of Pharmacy Research*. 2010;3:2314-2321.

24. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today*. 2007;12(23):1068-1075.

25. Mohammed A, Abdullah A. Scanning electron microscopy (SEM): A review. 2018:7-9.

26. Menczel JD, Judovits L, Prime RB, Bair HE, Reading M, Swier S. Differential scanning calorimetry (DSC). *Thermal analysis of polymers: Fundamentals and applications*. 2009:7-239.

27. Gill P, Moghadam TT, Ranjbar B. Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. *Journal of biomolecular techniques : JBT*. 2010;21(4):167-93.

28. Singh A, Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;100:27-50.

29. Ziaee A, Albadarin AB, Padrela L, Femmer T, O'Reilly E, Walker G. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2019;127:300-318.

30. Chokshi RJ, Shah NH, Sandhu HK, Malick AW, Zia H. Stabilization of low glass transition temperature indomethacin formulations: Impact of polymer-type and its concentration. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(6):2286-2298.

31. Lefebvre A, McDonell V. *Atomization and Sprays, Second Edition*. 2017.

32. Tonon RV, Brabet C, Hubinger MD. Influence of process conditions on the physicochemical properties of açai (Euterpe oleraceae Mart.) powder produced by spray drying. *Journal of Food Engineering*. 2008;88(3):411-418.

33. Rani KCaW, Agnes Nuniek and Rohman, Muhammad Habibur and Stephanie, Stephanie. Formulation and characterization of the atenolol-β-cyclodextrin-poloxamer 188 ternary inclusion complex with solvent evaporation method. *International Journal Of Pharmaceutical Research*. 2020;11(Supp 1):513 - 522.

34. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2010;62(11):1607-21.

35. Szente L, Fenyvesi É. Cyclodextrin-Lipid Complexes: Cavity Size Matters. *Structural Chemistry*. 2017;28(2):479-492.

36. Dodziuk H. *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*. 2006:1-489.

37. Loftsson T, Brewster ME, Másson M. Role of cyclodextrins in improving oral drug delivery. *American Journal of Drug Delivery*. 2004;2(4):261-275.

38. Anwer MK, Iqbal M, Ahmed MM, et al. Improving the Solubilization and Bioavailability of Arbidol Hydrochloride by the Preparation of Binary and Ternary β-Cyclodextrin Complexes with Poloxamer 188. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021;14(5)

39. Nguyen Van Khanh, Ta Thi Thu, Hoang Anh Tuan. Preparation of solid dispersion of rutin by spay drying. *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2019;35(2)

40. Awad A. Solid-Dispersions-of-Cefixime-Using--Cyclodextrin-Characterization-and-in-vitro-Evaluation. 2016;10:`496.

41. Bhargava S, Agrawal GP. Preparation & characterization of solid inclusion complex of cefpodoxime proxetil with beta-cyclodextrin. *Current drug delivery*. 2008;5(1):1-6.

42. Kanaka N, Devi D. Preparation and characterization of zafirlukast-β-cyclodextrin complexes using solid dispersion techniques. 2010:

43. Lưu Thái Danh, Trần Thị Ngọc Nữ, Dương Minh Viễn, Bùi Thị Cẩm Hường, Đái Thị Xuân Trang, Nguyễn Trọng Tuân. Nghiên cứu phức hợp của curcumin với hydroxypropyl-β-cyclodextrin có sinh khả dụng cao. *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*. 2019;55(3):1-7.

44. Nguyen Yen Ha, Huynh Van Hoa. Improving solubility and dissolution of meloxicam by solid dispersion. *Journal of Science of Lac Hong University*. 2024;17(1):13-19.

45. Fathanah A, Setyawan D, Sari R. Improving solubility and dissolution of meloxicam by solid dispersion using hydroxypropyl methylcellulose 2910 3 cps and nicotinamide. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2019;30(6)

46. Suk Kim J, ud Din F, Jin Choi Y, et al. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin-based solid dispersed granules: A prospective alternative to conventional solid dispersion. *International journal of pharmaceutics*. 2022;628:122286.

47. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, American Pharmacists A. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. ed. Pharmaceutical Press; 2009.

48. Chen WN, Shaikh MF, Bhuvanendran S, et al. Poloxamer 188 (P188), A Potential Polymeric Protective Agent for Central Nervous System Disorders: A Systematic Review. *Current neuropharmacology*. 2022;20(4):799-808.

49. Reshma Dhakate SZ, Sakshi Renge, Jaydeep Pawar, Vikas Pawar, Nitin Salve,. Development And Validation Of UV Spectroscopy For Determination Of Linagliptin In Bulk And Marketed Dosage Form. *Int J of Pharm Sci*. 2024;2(2):584-589.

50. Nassiri Mahallati M. Chapter 9 - Advances in modeling saffron growth and development at different scales. In: Koocheki A, Khajeh-Hosseini M, eds. *Saffron*. Woodhead Publishing; 2020:139-167.

51. Patel M, Patel R. Linagliptin loaded Solid-SMEEDS for enhanced solubility and dissolution: Formulation development and optimization by D-optimal design. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9:47-56.

52. Nishitha A, Kumar AA. Formulation and Evaluation of Linagliptin Nanospheres. 2021

53. Mansour HM, El-Gawad AE-GHA, Boughdady MF. Development of Linagliptin Ultra Fine Solid Supersaturated Bio-SNEDDS Using Triangular Mixture Design for Enhancement of Oral Bioavailability: Impact of P-gp Inhibition. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(30):23-43.

54. Deepika Joshi1 BS, Archana Rautela, Nidhi Semwal,. Analytical Method Development and Validation of UV-Visible Spectrophotometric Method for the Estimation of Linagliptin. *Glob J Nano*. 2021;5(5)

55. Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế. *Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc*. Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế; 2018.

56. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R2)*. 2022.

57. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. 2017.

58. Võ Xuân Minh, Nguyễn Văn Long. *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc – Tập 2*. Nhà xuất bản Y học; 2016.

59. Convention USP. *United States Pharmacopeia 47 – National Formulary 42*. United States Pharmacopeial Convention; 2024.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC

DANH MỤC PHỤ LỤC

PL 1. COA CỦA LINAGLIPTIN NGUYÊN LIỆU PL-1
PL 2. COA CỦA LINAGLIPTIN CHUẨN.....PL-3
PL 3. COA CỦA β CYCLODEXTRIN PL-4
PL 4. COA CỦA HYDROXYPROPYL BETADEX PL-5
PL 5. COA CỦA POLOXAMER 188 .....PL-6
PL 6. ĐỘ TAN CỦA LINAGLIPTIN TRONG CÁC DUNG MÔI PL-8
PL 7. ĐỘ TAN KHẢO SÁT NHIỆT ĐỘ SẤY PHUN PL-8
PL 8. KẾT QUẢ HIỆU SUẤT BAO BỌC KHẢO SÁT NHIỆT ĐỘ.....PL-9
PL 9.1. KẾT QUẢ TỐI ƯU HÓA ĐỘ TAN PL-10
PL 9.2. KẾT QUẢ TỐI ƯU HÓA HIỆU SUẤT BAO BỌC PL-11
PL 10.1. ĐỘ TAN CỦA CÔNG THỨC THỰC NGHIỆM.....PL-12
PL 10.2. HIỆU SUẤT BAO BỌC CỦA CÔNG THỨC THỰC NGHIỆM PL-12
PL 11.1. ĐỘ HÒA TAN TRONG MÔI TRƯỜNG pH 1,2.....PL-13
PL 11.2. ĐỘ HÒA TAN TRONG MÔI TRƯỜNG pH 6,8.....PL-22
PL 12.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG METHANOL PL-27
PL 12.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG METHANOL PL-28
PL 12.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG METHANOL PL-29
PL 12.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG METHANOL.....PL-30
PL 12.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG MÔI METHANOL PL-31
PL 12.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG METHANOL.....PL-32
PL 13.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG ĐỆM pH 1,2.....PL-34
PL 13.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2 .....PL-35
PL 13.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG ĐỆM pH 1,2.....PL-36
PL 13.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG ĐỆM pH 1,2.....PL-38
PL 13.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2 .....PL-39

THƯ VIỆN

PL 13.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2 .....PL-40
PL 14.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG ĐỆM pH 6,8 .....PL-42
PL 14.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8 .....PL-43
PL 14.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG ĐỆM pH 6,8 .....PL-44
PL 14.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG ĐỆM pH 6,8.....PL-45
PL 14.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8 .....PL-46
PL 14.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8 .....PL-47

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 1. COA CỦA LINAGLIPTIN NGUYÊN LIỆU

SHANKUS PHARMA PRIVATE LIMITED

(Formerly Known as Shankus Pharmaceuticals)

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	LINAGLIPTIN IH	AR Number	FP24/0102
Batch No.	LGP24006	Batch size	37.12Kg
Mfg. Date	JUL 2024	Expiry Date	JUN 2027
Date of Analysis	05/08/2024	Page No.	Page 1 of 2
Storage Conditions: Store in an airtight container, protected from light.			

Sr. No.	Test	Specification	Result
1.	Description	Off white to Pale yellow color powder	Pale yellow color powder
2.	Solubility	Soluble in Methylene dichloride. Very slightly soluble in Water and Isopropanol.	Complies
3.	Identification a) By IR b) By HPLC	IR spectra of sample should match with that of reference/working standard of Linagliptin. The retention time of the sample should match with that of reference/working standard as obtained in the Assay.	Complies Complies
4.	Loss on Drying (%)	Not more than 0.5	0.24
5.	Sulfated ash (%w/w)	Not more than 0.1	0.05
6.	Heavy metals (ppm)	Not more than 20 ppm	Complies
7.	Assay (On dried basis %w/w)	Not less than 98.0 and not more than 102.0	100.6

	Prepared by	Checked by	Approved by
Name	Jigisha Veer	Radhika Joshi	Chetan Prajapati
Signature			
Date	05/08/2024	05/08/2024	05/08/2024

CIN : U24299GJ2021PTC127481

Regd. Office : C/o Keshav Holiday Resort Pvt Ltd., Ahmedabad - Mehsana Highway, Amipura, Mehsana, Gujarat, India - 384435.
Tel. : +91-2762-282351/3/4/5/6 : Fax : +91-2762-282352

Factory : Plot No. 9, 10, 11 Milan Industrial Estate, Vadsar Road, At Santej , Tal. : Kalol, Dist. Gandhinagar Gujarat, India - 382 721. Tel. : +91-2764-268011/12

www.shankuspharma.com : Email : info@shankuspharma.com

SHANKUS PHARMA PRIVATE LIMITED

(Formerly Known as Shankus Pharmaceuticals)

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	LINAGLIPTIN IH	AR Number	FP24/0102
Batch No.	LGP24006	Batch size	37.12Kg
Mfg. Date	JUL 2024	Expiry Date	JUN 2027
Date of Analysis	05/08/2024	Page No.	Page 2 of 2
Storage Conditions: Store in an airtight container, protected from light.			

8.	Related substances By HPLC (%) a) Single maximum impurity b) Total impurities	 Not more than 0.5 Not more than 1.0	 0.34 0.49
9.	Enantiomeric content By HPLC (%) S-isomer content	 Not more than 0.5	 0.07
10.	Residual solvents (ppm) a) Methanol b) Isopropyl alcohol c) Dichloromethane d) Ethyl acetate e) Acetonitrile	 Not more than 3000 Not more than 5000 Not more than 600 Not more than 5000 Not more than 410	 Not detected Not detected 206 1688 Not detected

Remarks: The sample complies with the above specification

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

	Prepared by	Checked by	Approved by
Name	Jigisha Veer	Radhika Joshi	Chetan Prajapati
Signature			
Date	05/08/2024	05/08/2024	05/08/2024

CIN : U24299GJ2021PTC127481

Regd. Office : C/o Keshav Holiday Resort Pvt. Ltd., Ahmedabad - Mehsana Highway, Amipura, Mehsana, Gujarat, India - 384435.
Tel. : +91-2762-282351/3/4/5/6 : Fax : +91-2762-282352

Factory : Plot No. 9, 10, 11 Milan Industrial Estate, Vadsar Road, At Santej , Tal. : Kalol, Dist. Gandhinagar Gujarat, India - 382 721. Tel. : +91-2764-268011/12

www.shankuspharma.com : Email : info@shankuspharma.com

PHỤ LỤC 2. COA CỦA LINAGLIPTIN CHUẨN

VIỆN KIỂM NGHIỆM THUỐC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
NATIONAL INSTITUTE OF DRUG QUALITY CONTROL HO CHI MINH CITY

GLP
ISO/IEC 17025
VILAS 108

CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH
CERTIFICATE OF ANALYSIS

CHẤT ĐỐI CHIẾU (CĐC) : LINAGLIPTIN
REFERENCE SUBSTANCE

SỐ LÔ : QT364 0923
LOT NO.

1. ĐẶC TÍNH/ *CHARACTERISTIC*

Mô tả : Bột màu trắng
Appearance *White powder*

Hàm lượng : 99.3 % $C_{25}H_{28}N_8O_2$ tính trên nguyên trạng
Content *as is*

Ngày kiểm tra lại : 30/09/2026
Retest date

2. MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG/ *PURPOSE OF USE*

Dùng cho các thử nghiệm theo yêu cầu quy định của các dược điển.
Using for the tests according to specification of Pharmacopoeias.

3. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN/ *STORAGE CONDITION*

Bảo quản 2 ÷ 8°C, tránh ánh sáng/ *Store at 2 ÷ 8°C, protect from light.*

4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG/ *INSTRUCTION FOR USE*

Hàm lượng CĐC được tính trên chế phẩm nguyên trạng. Không sấy trước khi sử dụng. Để CĐC cân bằng tại nhiệt độ phòng 30 phút trước khi mở nắp. Sử dụng ngay sau khi mở nắp.
The content of reference standard is calculated on the "as is" basic. Do not dry before use. Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature for 30 minutes before opening. Use immediately after opening.

5. THÔNG TIN KHÁC/ *OTHER INFORMATIONS*

Danh mục chất đối chiếu được cập nhật trên website: htpp://www.idqc-hcm.gov.vn. Mọi thông tin thắc mắc và góp ý về chất đối chiếu vui lòng liên hệ Khoa Thiết lập Chất chuẩn và Chất đối chiếu-Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh.
The category is updated on: htpp://www.idqc-hcm.gov.vn. For all requirements or other informations about reference substance of Insittute of Drug Quality Control, please contact with Department of standards and reference subtances establishment - Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City.

6. NGÀY PHÁT HÀNH CHỨNG CHỈ PHÂN TÍCH/ *DATE OF ISSUED*: ..29/9/2023..

LIÊN HỆ/ *CONTACT*:
- Địa chỉ/ *Address* : 200 Cô Bắc, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh/ *200 Co Bac, District 1, Ho Chi Minh City*
- Điện thoại/ *Phone* : 028 3838 9600 (số nội bộ/ *Ext* 24 or 38)
- Website : htpp://www.idqc-hcm.gov.vn
- Email : chatchuan@idqc-hcm.gov.vn

PHỤ LỤC 3 . COA CỦA β CYCLODEXTRIN

M.S.D.N: 0314042071-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI DỊCH VỤ HÓA DƯỢC VIỆT
Q.PHÚ NHUẬN-T.P HỒ CHÍ MINH

SHANDONG BINZHOU ZHIYUAN BIOTECHNOLOGY CO.,LTD.
BOXING ECONOMIC DEVELOPMENT ZONE, BINZHOU,SHANDONG,CHINA
TEL:+86-0543-2618568 FAX:+86-0543-2605568

COA for BETA CYCLODEXTRIN

CAS No.: 7585-39-9

Batch No.	20240826	Packing	20kg/Bag
Manufacturing date	2024.08.26	Quantity	10000kg
Sampling date	2024.08.30	Report date	2024.09.14
Place of sample	Clean room	Expiry date	2026.08.25
Test standard	USP-NF2024		

ITEMS		CRITERIA	RESULTS
Appearance		White, practically odorless, fine crystalline powder having a slightly sweet taste. Sparingly soluble in water.	Conform
Identification	IR	Same absorption bands as USP Beta Cyclodextrin RS	Conform
	HPLC	The retention time of the major peak of sample solution corresponds to the standard solution	Conform
	Optical rotation	+160°~+164°, determined at 20℃	+162°
	Iodine test solution	A yellow-brown precipitate is formed	Conform
Residue on ignition		NMT0.1%	0.03%
Reducing sugars		NMT0.2%	Conform
Light-absorbing impurities		NMT0.10, 230-350nm NMT0.05, 350-750nm	Conform
Related compounds	Alpha cyclodextrin	NMT0.25%	Conform
	Gamma cyclodextrin	NMT0.25%	Conform
	Other related substances	NMT0.5%	Conform
Water determination		NMT14.0%	10.2%
Color and clarity of solution		0.2g/20ml water solution is clear and colorless	Conform
pH		5.0~8.0	5.9
Assay		98.0%~102.0% on the anhydrous basis	100.2%
The total aerobic microbial count		NMT 10^3cfu/g	<10cfu/g
The total combined molds and yeasts count		NMT 10^2cfu/g	<10cfu/g
Salmonella species		Absence	Not detected
Escherichia coli		Absence	Not detected
Packaging and storage		Preserve in tight containers. No storage requirements specified.	
Conclusion: Compliant to the USP-NF2024.			
Reporter:	Verifier:	Passer:	

PHỤ LỤC 4. COA CỦA HYDROXYPROPYL BETADEX

M.S.D.N: 0314042071-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI DỊCH VỤ HÓA DƯỢC VIỆT
Q.PHÚ NHUẬN-T.P HỒ CHÍ MINH

山东滨州智源生物科技有限公司
SHANDONG BINZHOU ZHIYUAN BIOTECHNOLOGY CO.,LTD.
山东省滨州市博兴县经济开发区兴业园路 118 号
BOXING ECONOMIC DEVELOPMENT ZONE, BINZHOU,SHANDONG,CHINA
电话 TEL:+86-0543-2616568 传真 FAX:+86-0543-2605568

羟丙基倍他环糊精检验报告
COA for HYDROXYPROPYL BETADEX

CAS No.: 128446-35-5

批号 Batch No.	HP20240615	包装规格 Packing	20kg/袋 Bag
生产日期 Manufacturing date	2024.06.15	数量 Quantity	1400kg
取样日期 Sampling date	2024.06.18	报告日期 Report date	2024.07.20
取样地点 Place of sample	洁净间 Clean room	有效期至 Expiry date	2027.06.14

检验依据 Test standard		USP-NF2024	
检验项目 ITEMS		标准 CRITERIA	检验结果 RESULTS
性状 Appearance		本品为白色或类白色的无定形或结晶性粉末。易溶于水和丙二醇。White or almost white, amorphous or crystalline powder. Freely soluble in water and in propylene glycol.	符合 Conform
鉴别 Identification	红外光谱 IR	与标准样品呈现相同的吸收带。Same absorption bands as USP Hydroxypropyl Betadex RS	符合 Conform
	溶液澄清度 Clarity of solution	应符合规定 Positive	符合 Conform
摩尔取代度 Molar substitution		0.40~1.50	0.87
倍他环糊精 Betadex		≤1.5%	0.02%
1,2-丙二醇 Propylene glycol		≤2.5%	1.23%
其他单个杂质 Any other single impurity		≤0.25%	未检出Not detected
其他总杂质 Total impurities excluding betadex and propylene glycol		≤1.0%	未检出Not detected
环氧丙烷 Propylene oxide		≤0.0001%	0.0000003%
干燥失重 Loss on drying		≤10.0%	3.7%
溶液的澄清度 Clarity of solution		1.0g/2ml 水溶液澄清透明 1.0g/2ml water solution is clear and transparent	符合 Conform
电导率 Conductivity		≤200μS/cm	59μS/cm
细菌内毒素 Bacterial Endotoxins Test		根据制剂需要 According to preparation needs.	<0.01EU/mg
需氧菌总数 The total aerobic microbial count		$\leq 10^3$cfu/g	<10cfu/g
霉菌、酵母菌总数 The total combined molds and yeasts count		$\leq 10^2$cfu/g	<10cfu/g
贮藏 Packaging and storage		密闭室温保存 Preserve in well-closed containers. Store at room temperature.	
结论 Conclusion		本品符合 USP-NF2024 标准。Compliant to the USP-NF2024	
报告人 Reporter:		审核人 Verifier:	批准人 Passer:

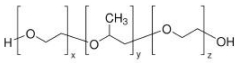
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 5. COA CỦA POLOXAMER 188

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA
Website: www.sigma-aldrich.com
Email USA: techserv@sial.com
Outside USA: eurtechserv@sial.com

Certificate of Analysis

Product Name : **Poloxamer 188 solid**
Product Number : **K4894-500G**
Batch Number : **0000454526**
Source Batch : 0000416303
CAS Number : 9003-11-6
MDL Number : MFCD00082049
Formula Weight : 8,400 g/mol
Recommended Retest Date : Feb 2027
Quality Release Date : 06 Feb 2025



Test	Specification	Result
Appearance (Color)	White	White
Appearance (Form)	Conforms	Conforms
Prill/Cast Solid		
Solubility (Color)	Colorless	Colorless
Solubility (Turbidity)	Clear	Clear
100 mg/ml H2O		
pH	5.0 - 7.5	7.0
2.5% solution		
Cloud Point	≥ 100 °C	> 100 °C
10% Solution		
Color Test (APHA)	≤ 100	0
(50:50 in MeOH)		
Water Content	≤ 0.75 %	0.05 %
Brookfield Viscosity	700 - 1300 cps	1062 cps
at 77 deg C		
Congealing Point	46 - 56	52
Degree C		

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchase must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of website or packing slip for additional terms and conditions of sale

The branding on the header and/or footer of this document may temporarily not visually match the product purchased as we transition our branding. However, all of the information in the document regarding the product remains unchanged and matches the product ordered.
For further information please contact mlsbranding@sial.com

Sigma-Aldrich.

Product	K4894-500G
Batch	0000454526

Jagodige Yasomanee, Supervisor
Quality Assurance
St. Louis, Dekalb
US

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchase must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of website or packing slip for additional terms and conditions of sale

The branding on the header and/or footer of this document may temporarily not visually match the product purchased as we transition our branding.
However, all of the information in the document regarding the product remains unchanged and matches the product ordered.
For further information please contact mlsbranding@sial.com

PHỤ LỤC 6. ĐỘ TAN CỦA LINAGLIPTIN TRONG CÁC DUNG MÔI

Experiment Information

Title: KSAT DOTAN DMOI
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 11 2025 10:30:19 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
H2O X500-1	0.1525
H2O X500-2	0.1537
H2O X500-3	0.1521
MeOH X12500-1	0.2518
MeOH X12500-2	0.2521
MeOH X12500-3	0.2524
EtOH X2500-1	0.8938
EtOH X2500-2	0.8935
EtOH X2500-3	0.8927
EtOH 40 X12500-1	0.3059
EtOH 40 X12500-2	0.3059
EtOH 40 X12500-3	0.3052
EtOH 70 X125000-1	0.4893
EtOH 70 X125000-2	0.4892
EtOH 70 X125000-3	0.4896

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 7. ĐỘ TAN KHẢO SÁT NHIỆT ĐỘ SẤY PHUN

Experiment Information

Title: DO TAN KSAT NHIETDO 0703
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Mar 7 2025 10:37:51 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.95nm)
170 DO-1	0.6655
170 DO-2	0.6656
170 DO-3	0.6655
150 DO-1	1.1248
150 DO-2	1.1241
150 DO-3	1.1232
150 DO-4	0.6057
150 DO-5	0.6055
150 DO-6	0.6054
130 DO-1	0.7188
130 DO-2	0.7186
130 DO-3	0.7186
110 DO-1	0.4662
110 DO-2	0.4663
110 DO-3	0.466
90 DO-1	0.4677
90 DO-2	0.4674
90 DO-3	0.4675

PHỤ LỤC 8. KẾT QUẢ HIỆU SUẤT BAO BỌC KHẢO SÁT NHIỆT ĐỘ

	AU	AU tb	Độ pha loãng	ppm pha loãng	ppm trước pha loãng	Hàm lượng LIN (g)	EE (%)
170	0,3132						
	0,313						
	0,3132	0,3131	1000	6,6717	6671,7108	0,0133	70,87
150	0,2715						
	0,2713						
	0,271	0,2713	1000	5,7797	5779,6873	0,0116	70,90
130	0,5422						
	0,5421						
	0,5417	0,5420	1000	11,5480	11548,0112	0,0231	44,22
110	0,312						
	0,3116						
	0,3113	0,3116	1000	6,6398	6639,7513	0,0133	69,39
90	0,4409						
	0,4399						
	0,4392	0,4400	1000	9,3748	9374,7692	0,0187	77,37

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 9.1. KẾT QUẢ TỐI ƯU HÓA ĐỘ TAN

Title: DO TAN 1,3,5,7,9 1303
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Mar 13 2025 15:26:19 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.95nm)
STD1 X300-1	0.7179
STD1 X300-2	0.7175
STD1 X300-2	0.7177
STD3 X300-1	0.6121
STD3 X300-2	0.6116
STD3 X300-3	0.6118
STD5 X300-1	0.642
STD5 X300-2	0.6419
STD5 X300-3	0.6418
STD7 X300-1	0.6309
STD7 X300-2	0.6311
STD7 X300-3	0.6314
STD9 X300-1	0.5192
STD9 X300-2	0.519
STD9 X300-3	0.5188
STD11 X300-1	0.5296
STD11 X300-2	0.5296
STD11 X300-3	0.5296
STD2 X300-1	0.3724
STD2 X300-2	0.3725
STD2 X300-3	0.3726
STD6 X300-1	0.3542
STD6 X300-2	0.3545
STD6 X300-3	0.3548
STD8 X300-1	0.3955
STD8 X300-2	0.3953
STD8 X300-3	0.3951
STD10 X300-1	0.3781
STD10 X300-2	0.378
STD10 X300-3	0.3779
STD12 X300-1	0.4613
STD12 X300-2	0.4613
STD12 X300-3	0.4613
STD4 X300-1	0.3655
STD4 X300-2	0.366
STD4 X300-3	0.3654
STD15 X300-1	0.5157
STD15 X300-2	0.5163
STD15 X300-3	0.5158
STD16 X300-1	0.4927
STD16 X300-2	0.4921
STD16 X300-3	0.4922
STD13 X300-1	0.5102
STD13 X300-2	0.5102
STD13 X300-3	0.5098
STD14 X300-1	0.4679
STD14 X300-2	0.468
STD14 X300-3	0.4678
STD17 X300-1	0.517
STD17 X300-2	0.5171
STD17 X300-3	0.5174

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 9.2. KẾT QUẢ TỐI ƯU HÓA HIỆU SUẤT BAO BỌC

Experiment Information

Title: EE 1,3,5,7,9,11 1403
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Mar 14 2025 11:39:41 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.95nm)
STD1 X100-1	0.2306
STD1 X100-2	0.2308
STD1 X100-3	0.2308
STD5 X100-1	0.1061
STD5 X100-2	0.1058
STD5 X100-3	0.1057
STD7 X100-1	0.3143
STD7 X100-2	0.3143
STD7 X100-3	0.3142
STD9 X100-1	0.0795
STD9 X100-2	0.0794
STD9 X100-3	0.0795
STD11 X100-1	0.0927
STD11 X100-2	0.0927
STD11 X100-3	0.0928
STD2 X50-1	0.1592
STD2 X50-2	0.1593
STD2 X50-3	0.1593
STD4 X50-1	0.2385
STD4 X50-2	0.2384
STD4 X50-3	0.2384
STD6 X50-1	0.1528
STD6 X50-2	0.1527
STD6 X50-3	0.1526
STD8 X50-1	0.1705
STD8 X50-2	0.1703
STD8 X50-3	0.1703
STD10 X50-1	0.1659
STD10 X50-2	0.1659
STD10 X50-3	0.1658
STD12 X50-1	0.3218
STD12 X50-2	0.3218
STD12 X50-3	0.3218
STD13 X100-1	0.12
STD13 X100-2	0.1197
STD13 X100-3	0.1201
STD14 X100-1	0.1324
STD14 X100-2	0.1325
STD14 X100-3	0.1327
STD15 X100-1	0.0874
STD15 X100-2	0.0874
STD15 X100-3	0.0898
STD16 X100-1	0.1029
STD16 X100-2	0.1035
STD16 X100-3	0.1034
STD17 X100-1	0.128
STD17 X100-2	0.1284
STD17 X100-3	0.1281
STD3 X100-1	0.3251
STD3 X100-2	0.3252
STD3 X100-3	0.3253

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 10.1. ĐỘ TAN CỦA CÔNG THỨC THỰC NGHIỆM

Title: DOTAN THUC NGHIEM
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 7 2025 12:20:45 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.4373
MAU 1-2	0.4376
MAU 1-3	0.4375
MAU 2-1	0.4567
MAU 2-2	0.4565
MAU 2-3	0.4567
MAU 3-1	0.4353
MAU 3-2	0.4353
MAU 3-3	0.4355
MAU 4-1	0.4443
MAU 4-2	0.4446
MAU 4-3	0.4445
MAU 5-1	0.4484
MAU 5-2	0.4484
MAU 5-3	0.4487
MAU 6-1	0.4416
MAU 6-2	0.4413
MAU 6-3	0.441

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 10.2. HIỆU SUẤT BAO BỌC CỦA CÔNG THỨC THỰC NGHIỆM

Experiment Information

Title: EE THUCNGHIEM 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 09:21:49 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.5626
MAU 1-2	0.5627
MAU 1-3	0.5627
MAU 2-1	0.5804
MAU 2-2	0.5806
MAU 2-3	0.5807
MAU 3-1	0.5994
MAU 3-2	0.5992
MAU 3-3	0.5993
MAU 4-1	0.6113
MAU 4-2	0.6112
MAU 4-3	0.6111
MAU 5-1	0.6107
MAU 5-2	0.6107
MAU 5-3	0.611
MAU 6-1	0.6113
MAU 6-2	0.6111
MAU 6-3	0.6109

PHỤ LỤC 11.1. ĐỘ HÒA TAN TRONG MÔI TRƯỜNG pH 1,2

Viên Trajenta ®

PerkinElmer

User Information

Name:

Experiment Information

Title: trajenta 12
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 16 2025 09:31:00 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
BN-5P-V1-1	0.1857
BN-5P-V1-2	0.1854
BN-5P-V1-3	0.1854
BN-5P-V2-1	0.1903
BN-5P-V2-2	0.1896
BN-5P-V2-3	0.1897
BN-5P-V3-1	0.1811
BN-5P-V3-2	0.1806
BN-5P-V3-3	0.1805
BN-5P-V4-1	0.1884
BN-5P-V4-2	0.1872
BN-5P-V4-3	0.1876
BN-5P-V5-1	0.184
BN-5P-V5-2	0.1846
BN-5P-V5-3	0.1867
BN-5P-V6-1	0.1771
BN-5P-V6-2	0.1799
BN-5P-V6-3	0.1808
BN-10P-V1-1	0.2189
BN-10P-V1-2	0.219
BN-10P-V1-3	0.2191
BN-10P-V2-1	0.2231
BN-10P-V2-2	0.2226
BN-10P-V2-3	0.2222
BN-10P-V3-1	0.2273
BN-10P-V3-2	0.2275
BN-10P-V3-3	0.2273
BN-10P-V4-1	0.2272
BN-10P-V4-2	0.227
BN-10P-V4-3	0.2268
BN-10P-V5-1	0.2212
BN-10P-V5-2	0.2215
BN-10P-V5-3	0.2214
BN-10P-V6-1	0.2131
BN-10P-V6-2	0.2141
BN-10P-V6-3	0.2121
BN-20P-V1-1	0.2208
BN-20P-V1-2	0.2209
BN-20P-V1-3	0.2208
BN-20P-V2-1	0.2234
BN-20P-V2-2	0.2234
BN-20P-V2-3	0.2237
BN-20P-V3-1	0.2381

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PerkinElmer

BN-20P-V3-2	0.2384
BN-20P-V3-3	0.2382
BN-20P-V4-1	0.2317
BN-20P-V4-2	0.2318
BN-20P-V4-3	0.2321
BN-20P-V5-1	0.2322
BN-20P-V5-2	0.2321
BN-20P-V5-3	0.2318
BN-20P-V6-1	0.2364
BN-20P-V6-2	0.2361
BN-20P-V6-3	0.2361
BN-30P-V1-1	0.2217
BN-30P-V1-2	0.2219
BN-30P-V1-3	0.2223
BN-30P-V2-1	0.2239
BN-30P-V2-2	0.2239
BN-30P-V2-3	0.2236
BN-30P-V3-1	0.2271
BN-30P-V3-2	0.2271
BN-30P-V3-3	0.2274
BN-30P-V4-1	0.2243
BN-30P-V4-2	0.2232
BN-30P-V4-3	0.2231
BN-30P-V5-1	0.2243
BN-30P-V5-2	0.2242
BN-30P-V5-3	0.2237
BN-30P-V6-1	0.2391
BN-30P-V6-2	0.2382
BN-30P-V6-3	0.2382
BN-45P-V1-1	0.2292
BN-45P-V1-2	0.2294
BN-45P-V1-3	0.2291
BN-45P-V2-1	0.2346
BN-45P-V2-2	0.2345
BN-45P-V2-3	0.2344
BN-45P-V3-1	0.2266
BN-45P-V3-2	0.2266
BN-45P-V3-3	0.2266
BN-45P-V4-1	0.234
BN-45P-V4-2	0.2339
BN-45P-V4-3	0.2343
BN-45P-V5-1	0.232
BN-45P-V5-2	0.2318
BN-45P-V5-3	0.2316
BN-45P-V6-1	0.2356
BN-45P-V6-2	0.2351
BN-45P-V6-3	0.2349
BN-60P-V1-1	0.2279
BN-60P-V1-2	0.2277
BN-60P-V1-3	0.2277
BN-60P-V2-1	0.2247
BN-60P-V2-2	0.2243
BN-60P-V2-3	0.2242
BN-60P-V3-1	0.2297
BN-60P-V3-2	0.2299
BN-60P-V3-3	0.2303
BN-60P-V4-1	0.2287
BN-60P-V4-2	0.2281
BN-60P-V4-3	0.2284
BN-60P-V5-1	0.2296
BN-60P-V5-2	0.2294
BN-60P-V5-3	0.2289
BN-60P-V6-1	0.2361
BN-60P-V6-2	0.2358
BN-60P-V6-3	0.2351

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Viên nguyên liệu

User Information

Name:

Experiment Information

Title: NGL-1.2
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Jun 2 2025 14:00:52 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
5P-V1-1	0.0437
5P-V1-2	0.0435
5P-V1-3	0.0434
5P-V2-1	0.051
5P-V2-2	0.051
5P-V2-3	0.0508
5P-V3-1	0.0829
5P-V3-2	0.0829
5P-V3-3	0.0822
5P-V4-1	0.0699
5P-V4-2	0.0682
5P-V4-3	0.0677
5P-V5-1	0.081
5P-V5-2	0.0806
5P-V5-3	0.0801
5P-V6-1	0.0639
5P-V6-2	0.0644
5P-V6-3	0.0627
10P-V1-1	0.1083
10P-V1-2	0.1082
10P-V1-3	0.108
10P-V2-1	0.1083
10P-V2-2	0.1086
10P-V2-3	0.1083
10P-V3-1	0.0646
10P-V3-2	0.0645
10P-V3-3	0.0643
10P-V4-1	0.0956
10P-V4-2	0.0955
10P-V4-3	0.0956
10P-V5-1	0.0786
10P-V5-2	0.079
10P-V5-3	0.0779
10P-V6-1	0.0814
10P-V6-2	0.0814
10P-V6-3	0.0814
20P-V1-1	0.1722
20P-V1-2	0.1715
20P-V1-3	0.171
20P-V2-1	0.1645
20P-V2-2	0.1642
20P-V2-3	0.1639
20P-V3-1	0.1542

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

20P-V3-2	0.1539
20P-V3-3	0.1533
20P-V4-1	0.1467
20P-V4-2	0.1464
20P-V4-3	0.1458
20P-V5-1	0.1525
20P-V5-2	0.1516
20P-V5-3	0.1516
20P-V6-1	0.1415
20P-V6-2	0.1409
20P-V6-3	0.1402
30P-V1-1	0.2325
30P-V1-2	0.2329
30P-V1-3	0.233
30P-V2-1	0.2236
30P-V2-2	0.223
30P-V2-3	0.2224
30P-V3-1	0.2157
30P-V3-2	0.2146
30P-V3-3	0.2145
30P-V4-1	0.2104
30P-V4-2	0.2106
30P-V4-3	0.2102
30P-V5-1	0.2078
30P-V5-2	0.2073
30P-V5-3	0.2067
30P-V6-1	0.1976
30P-V6-2	0.197
30P-V6-3	0.1962
45P-V1-1	0.2256
45P-V1-2	0.2252
45P-V1-3	0.2245
45P-V2-1	0.2299
45P-V2-2	0.2299
45P-V2-3	0.2297
45P-V3-1	0.2284
45P-V3-2	0.2287
45P-V3-3	0.2286
45P-V4-1	0.2338
45P-V4-2	0.234
45P-V4-3	0.2336
45P-V5-1	0.2363
45P-V5-2	0.2366
45P-V5-3	0.2365
45P-V6-1	0.2426
45P-V6-2	0.2419
45P-V6-3	0.2427
60P-V1-1	0.2222
60P-V1-2	0.2225
60P-V1-3	0.2265
60P-V2-1	0.2427
60P-V2-2	0.2429
60P-V2-3	0.2454
60P-V3-1	0.2284
60P-V3-2	0.2271
60P-V3-3	0.2281
60P-V4-1	0.24
60P-V4-2	0.2418
60P-V4-3	0.2401
60P-V5-1	0.2376
60P-V5-2	0.2363
60P-V5-3	0.235
60P-V6-1	0.237
60P-V6-2	0.2368
60P-V6-3	0.2404

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Viên hệ phân tán rắn

PerkinElmer

User Information

Name:

Experiment Information

Title: 1.2-H
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Jun 2 2025 13:50:22 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
HPTR-5P-V1-1	0.0071
HPTR-5P-V1-2	0.0067
HPTR-5P-V1-3	0.0066
HPTR-5P-V2-1	0.0155
HPTR-5P-V2-2	0.0152
HPTR-5P-V2-3	0.0153
HPTR-5P-V3-1	0.0094
HPTR-5P-V3-2	0.0091
HPTR-5P-V3-3	0.0092
HPTR-5P-V4-1	0.0121
HPTR-5P-V4-2	0.012
HPTR-5P-V4-3	0.0117
HPTR-5P-V5-1	0.0236
HPTR-5P-V5-2	0.0235
HPTR-5P-V5-3	0.0236
HPTR-5P-V6-1	0.018
HPTR-5P-V6-2	0.0179
HPTR-5P-V6-3	0.0177
10P-V1-1	0.0292
10P-V1-2	0.0287
10P-V1-3	0.0282
10P-V2-1	0.0345
10P-V2-2	0.0343
10P-V2-3	0.0339
10P-V3-1	0.0614
10P-V3-2	0.0616
10P-V3-3	0.0615
10P-V4-1	0.0442
10P-V4-2	0.044
10P-V4-3	0.0439
10P-V5-1	0.0385
10P-V5-2	0.038
10P-V5-3	0.0376
10P-V6-1	0.0337
10P-V6-2	0.0335
10P-V6-3	0.0333
20P-2-1	0.2564
20P-2-2	0.2561
20P-2-3	0.2563
20P-V1-1	0.2498
20P-V1-2	0.2506
20P-V1-3	0.251
20P-V3-1	0.2398

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PerkinElmer

20P-V3-2	0.2405
20P-V3-3	0.241
20P-V4-1	0.2337
20P-V4-2	0.2372
20P-V4-3	0.2379
20P-V5-1	0.2415
20P-V5-2	0.2417
20P-V5-3	0.2413
20P-V6-1	0.2467
20P-V6-2	0.2458
20P-V6-3	0.2468
30P-V5-1	0.2415
30P-V5-2	0.2394
30P-V5-3	0.2392
30P-V2-1	0.2352
30P-V2-2	0.2335
30P-V2-3	0.2351
30P-V1-1	0.2483
30P-V1-2	0.2494
30P-V1-3	0.2506
30P-V3-1	0.248
30P-V3-2	0.2506
30P-V3-3	0.2469
30P-V4-1	0.2535
30P-V4-2	0.2533
30P-V4-3	0.2541
30P-V6-1	0.2442
30P-V6-2	0.2452
30P-V6-3	0.2445
45P-V1-1	0.2574
45P-V1-2	0.2571
45P-V1-3	0.2571
45P-V2-1	0.2436
45P-V2-2	0.244
45P-V2-3	0.2439
45P-V3-1	0.2347
45P-V3-2	0.2352
45P-V3-3	0.2363
45P-V4-1	0.2406
45P-V4-2	0.2401
45P-V4-3	0.2402
45P-V5-1	0.2328
45P-V5-2	0.2345
45P-V5-3	0.2339
45P-V6-1	0.2467
45P-V6-2	0.2472
45P-V6-3	0.2486
60P-V1-1	0.2373
60P-V1-2	0.2381
60P-V1-3	0.2383
60P-V2-1	0.2395
60P-V2-2	0.2398
60P-V2-3	0.2393
60P-V3-1	0.2424
60P-V3-2	0.2433
60P-V3-3	0.2441
60P-V4-1	0.2341
60P-V4-2	0.2345
60P-V4-3	0.2359
60P-V5-1	0.2447
60P-V5-2	0.2442
60P-V5-3	0.2448
60P-V6-1	0.2416
60P-V6-2	0.2422
60P-V6-3	0.2423

THƯ VIỆN
ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Đường tuyến tính của linagliptin trong pH 1,2 dùng cho độ hòa tan

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUYENTINH pH1.2
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 5 2025 19:57:58 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Quantification Standard

Experiment Setup	Quantification Standard
Data Type: Absorbance SBW (nm): : 1.0 Beam Type : Double Normal Lamp: UV+VIS Accessory : Single-Cell Replicates: 1	Analytical Name: Test Concentration Unit: ppm Use Wavelength(nm): 295 Intercept: Yes Fit Order: Linear Standard Concentration: 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 0

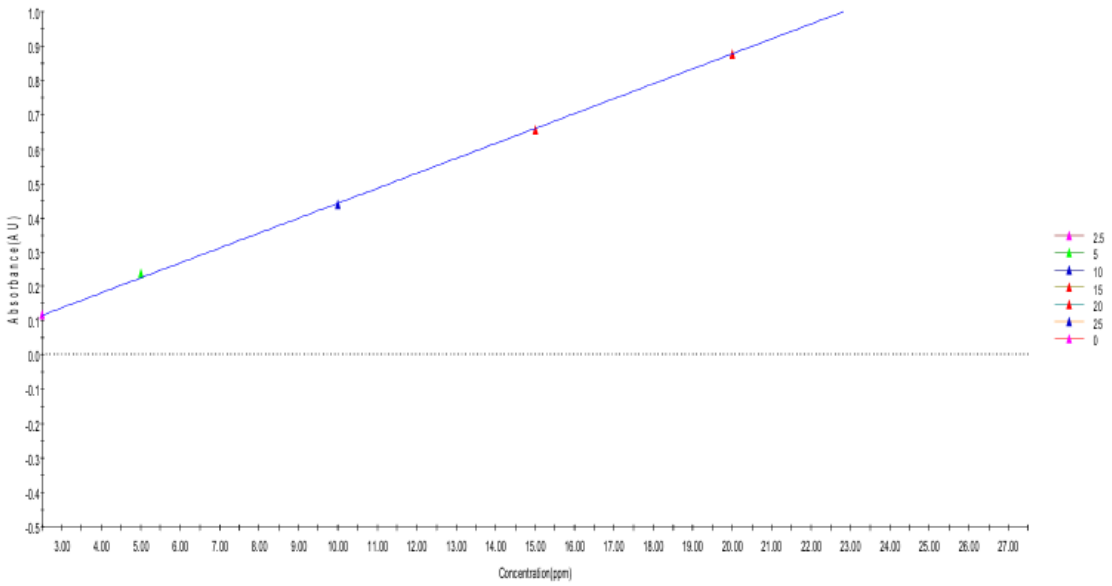
Result Data

Function: Y = 4.35E-02X + 7.60E-03
R^2: 0.9997

Name	Type	Concentration (ppm)	AU (295.00 nm)	Date
2.5	Standard	2.50	0.1179	May 5 2025 20:00:04 (GMT +7:00)
5	Standard	5.00	0.2377	May 5 2025 20:01:36 (GMT +7:00)
10	Standard	10.00	0.4389	May 5 2025 20:03:09 (GMT +7:00)
15	Standard	15.00	0.6553	May 5 2025 20:04:38 (GMT +7:00)
20	Standard	20.00	0.8757	May 5 2025 20:05:43 (GMT +7:00)
25	Standard	25.00	1.0973	May 5 2025 20:07:15 (GMT +7:00)
0	Standard	0.00	0.0002	May 10 2025 09:46:17 (GMT +7:00)

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Results Data/Graph (Test)



PHỤ LỤC 11.2. ĐỘ HÒA TAN TRONG MÔI TRƯỜNG pH 6,8

Viên Trajenta ®

PerkinElmer

User Information

Name:

Experiment Information

Title: TRAJENTA 6.8
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 16 2025 08:15:14 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
BN-5P-V1-1	0.2175
BN-5P-V1-2	0.2175
BN-5P-V1-3	0.2176
BN-5P-V2-1	0.2206
BN-5P-V2-2	0.2212
BN-5P-V2-3	0.2217
BN-5P-V3-1	0.2239
BN-5P-V3-2	0.2244
BN-5P-V3-3	0.225
BN-5P-V4-1	0.2235
BN-5P-V4-2	0.2253
BN-5P-V4-3	0.2253
BN-5P-V5-1	0.2314
BN-5P-V5-2	0.232
BN-5P-V5-3	0.2319
BN-5P-V6-1	0.221
BN-5P-V6-2	0.2217
BN-5P-V6-3	0.2216
BN-10P-V1-1	0.2171
BN-10P-V1-2	0.2173
BN-10P-V1-3	0.2173
BN-10P-V2-1	0.2272
BN-10P-V2-2	0.2268
BN-10P-V2-3	0.2269
BN-10P-V3-1	0.2226
BN-10P-V3-2	0.2224
BN-10P-V3-3	0.2227
BN-10P-V4-1	0.2275
BN-10P-V4-2	0.2273
BN-10P-V4-3	0.2271
BN-10P-V5-1	0.2298
BN-10P-V5-2	0.2267
BN-10P-V5-3	0.2295
BN-10P-V6-1	0.2324
BN-10P-V6-2	0.2318
BN-10P-V6-3	0.2316
BN-20P-V1-1	0.2307
BN-20P-V1-2	0.2315
BN-20P-V1-3	0.2312
BN-20P-V2-1	0.2324
BN-20P-V2-2	0.2324
BN-20P-V2-3	0.2321
BN-20P-V3-1	0.2369

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PerkinElmer

BN-20P-V3-2	0.2369
BN-20P-V3-3	0.2369
BN-20P-V4-1	0.2216
BN-20P-V4-2	0.2238
BN-20P-V4-3	0.2239
BN-20P-V5-1	0.2414
BN-20P-V5-2	0.2407
BN-20P-V5-3	0.2405
BN-20P-V6-1	0.2362
BN-20P-V6-2	0.2384
BN-20P-V6-3	0.2376
BN-30P-V1-1	0.2358
BN-30P-V1-2	0.2365
BN-30P-V1-3	0.2367
BN-30P-V2-1	0.2312
BN-30P-V2-2	0.2311
BN-30P-V2-3	0.2323
BN-30P-V3-1	0.2398
BN-30P-V3-2	0.2397
BN-30P-V3-3	0.2398
BN-30P-V4-1	0.2395
BN-30P-V4-2	0.2394
BN-30P-V4-3	0.2394
BN-30P-V5-1	0.2414
BN-30P-V5-2	0.2432
BN-30P-V5-3	0.2447
BN-30P-V6-1	0.2408
BN-30P-V6-2	0.2405
BN-30P-V6-3	0.24
BN-45P-V1-1	0.2356
BN-45P-V1-2	0.2355
BN-45P-V1-3	0.2352
BN-45P-V2-1	0.2419
BN-45P-V2-2	0.2402
BN-45P-V2-3	0.2399
BN-45P-V3-1	0.2421
BN-45P-V3-2	0.2419
BN-45P-V3-3	0.2418
BN-45P-V4-1	0.234
BN-45P-V4-2	0.2334
BN-45P-V4-3	0.2338
BN-45P-V5-1	0.2407
BN-45P-V5-2	0.2407
BN-45P-V5-3	0.2404
BN-45P-V6-1	0.2372
BN-45P-V6-2	0.2372
BN-45P-V6-3	0.2369
BN-60P-V1-1	0.2368
BN-60P-V1-2	0.2368
BN-60P-V1-3	0.236
BN-60P-V2-1	0.2367
BN-60P-V2-2	0.2367
BN-60P-V2-3	0.2363
BN-60P-V3-1	0.2432
BN-60P-V3-2	0.2424
BN-60P-V3-3	0.2424
BN-60P-V4-1	0.2372
BN-60P-V4-2	0.2369
BN-60P-V4-3	0.2368
BN-60P-V5-1	0.233
BN-60P-V5-2	0.2328
BN-60P-V5-3	0.2328
BN-60P-V6-1	0.2344
BN-60P-V6-2	0.2351
BN-60P-V6-3	0.2362

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Viên nguyên liệu

PerkinElmer

User Information

Name:

Experiment Information

Title: NGL 68
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Jun 2 2025 12:09:44 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
NGL-5P-V1-1	0.0126
NGL-5P-V1-2	0.0126
NGL-5P-V1-3	0.0135
NGL-5P-V2-1	0.0079
NGL-5P-V2-2	0.0082
NGL-5P-V2-3	0.0081
NGL-5P-V3-1	0.0189
NGL-5P-V3-2	0.0191
NGL-5P-V3-3	0.0191
NGL-5P-V4-1	0.0132
NGL-5P-V4-2	0.0131
NGL-5P-V4-3	0.0131
NGL-5P-V5-1	0.0081
NGL-5P-V5-2	0.0083
NGL-5P-V5-3	0.0083
NGL-5P-V6-1	0.0124
NGL-5P-V6-2	0.0123
NGL-5P-V6-3	0.0124
NGL-10P-V1-1	0.0878
NGL-10P-V1-2	0.0877
NGL-10P-V1-3	0.0878
NGL-10P-V2-1	0.0737
NGL-10P-V2-2	0.0725
NGL-10P-V2-3	0.0691
NGL-10P-V3-1	0.0576
NGL-10P-V3-2	0.0582
NGL-10P-V3-3	0.0588
NGL-10P-V4-1	0.0838
NGL-10P-V4-2	0.0838
NGL-10P-V4-3	0.0837
NGL-10P-V5-1	0.0634
NGL-10P-V5-2	0.0634
NGL-10P-V5-3	0.0632
NGL-10P-V6-1	0.0701
NGL-10P-V6-2	0.0692
NGL-10P-V6-3	0.0684
NGL-20P-V1-1	0.1402
NGL-20P-V1-2	0.1396
NGL-20P-V1-3	0.1395
NGL-20P-V2-1	0.1324
NGL-20P-V2-2	0.1322
NGL-20P-V2-3	0.1321
NGL-20P-V3-1	0.1411

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

NGL-20P-V3-2	0.1412
NGL-20P-V3-3	0.1417
NGL-20P-V4-1	0.1492
NGL-20P-V4-2	0.1493
NGL-20P-V4-3	0.1494
NGL-20P-V5-1	0.1364
NGL-20P-V5-2	0.136
NGL-20P-V5-3	0.1363
NGL-20P-V6-1	0.1459
NGL-20P-V6-2	0.1457
NGL-20P-V6-3	0.1455
NGL-30P-V1-1	0.1717
NGL-30P-V1-2	0.1718
NGL-30P-V1-3	0.172
NGL-30P-V2-1	0.1791
NGL-30P-V2-2	0.1788
NGL-30P-V2-3	0.1789
NGL-30P-V3-1	0.1934
NGL-30P-V3-2	0.1935
NGL-30P-V3-3	0.1932
NGL-30P-V4-1	0.182
NGL-30P-V4-2	0.182
NGL-30P-V4-3	0.1814
NGL-30P-V5-1	0.1977
NGL-30P-V5-2	0.1982
NGL-30P-V5-3	0.1987
NGL-30P-V6\-1	0.1821
NGL-30P-V6\-2	0.1814
NGL-30P-V6\-3	0.1809
NGL-45P-V1-1	0.2201
NGL-45P-V1-2	0.2243
NGL-45P-V1-3	0.2224
NGL-45P-V2-1	0.2264
NGL-45P-V2-2	0.2247
NGL-45P-V2-3	0.225
NGL-45P-V5-1	0.2264
NGL-45P-V5-2	0.2254
NGL-45P-V5-3	0.2254
NGL-45P-V6-1	0.234
NGL-45P-V6-2	0.2341
NGL-45P-V6-3	0.2349
NGL-60P-V1-1	0.2239
NGL-60P-V1-2	0.2239
NGL-60P-V1-3	0.2236
NGL-60P-V2-1	0.2348
NGL-60P-V2-2	0.2351
NGL-60P-V2-3	0.2349
NGL-60P-V3-1	0.2283
NGL-60P-V3-2	0.2281
NGL-60P-V3-3	0.2274
NGL-60P-V4-1	0.2205
NGL-60P-V4-2	0.2181
NGL-60P-V4-3	0.2186
NGL-60P-V5-1	0.231
NGL-60P-V5-2	0.2306
NGL-60P-V5-3	0.2302
HPTR-60P-V6-1	0.236
HPTR-60P-V6-2	0.2362
HPTR-60P-V6-3	0.2363
HPTR-45P-V3-1	0.2259
HPTR-45P-V3-2	0.2261
HPTR-45P-V3-3	0.2262
HPTR-45P-V4-1	0.2293
HPTR-45P-V4-2	0.2288
HPTR-45P-V4-3	0.2297

THƯ VIỆN
ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Viên hệ phân tán rắn

PerkinElmer

User Information

Name:

Experiment Information

Title: HPTR-H
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Jun 2 2025 11:51:56 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
HPTR-V1-5P-1	0.0173
HPTR-V1-5P-2	0.0174
HPTR-V1-5P-3	0.0174
HPTR-V2-5P-1	0.0131
HPTR-V2-5P-2	0.0129
HPTR-V2-5P-3	0.0129
HPTR-V3-5P-1	0.0182
HPTR-V3-5P-2	0.0177
HPTR-V3-5P-3	0.0176
HPTR-V4-5P-1	0.023
HPTR-V4-5P-2	0.0228
HPTR-V4-5P-3	0.0227
HPTR-5P-V5-1	0.0509
HPTR-5P-V5-2	0.0507
HPTR-5P-V5-3	0.0508
HPTR-5P-V6-1	0.0143
HPTR-5P-V6-2	0.0139
HPTR-5P-V6-3	0.0134
HPTR-10P-V1-1	0.0328
HPTR-10P-V1-2	0.0328
HPTR-10P-V1-3	0.0328
HPTR-10P-V2-1	0.0322
HPTR-10P-V2-2	0.0316
HPTR-10P-V2-3	0.0315
HPTR-10P-V4-1	0.0537
HPTR-10P-V4-2	0.0533
HPTR-10P-V4-3	0.0533
HPTR-10P-V3-1	0.069
HPTR-10P-V3-2	0.0701
HPTR-10P-V3-3	0.0725
HPTR-10P-V5-1	0.0757
HPTR-10P-V5-2	0.0761
HPTR-10P-V5-3	0.0769
HPTR-10P-V6-1	0.0676
HPTR-10P-V6-2	0.0687
HPTR-10P-V6-3	0.0698
HPTR-20P-V1-1	0.2171
HPTR-20P-V1-2	0.2171
HPTR-20P-V1-3	0.217
HPTR-20P-V2-1	0.2099
HPTR-20P-V2-2	0.2091
HPTR-20P-V2-3	0.2086
HPTR-20P-V3-1	0.2192

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

HPTR-20P-V3-2	0.2192
HPTR-20P-V3-3	0.2191
HPTR-20P-V4-1	0.2243
HPTR-20P-V4-2	0.2243
HPTR-20P-V4-3	0.2244
HPTR-20P-V5-1	0.2348
HPTR-20P-V5-2	0.235
HPTR-20P-V5-3	0.2349
HPTR-20P-V6-1	0.2277
HPTR-20P-V6-2	0.2261
HPTR-20P-V6-3	0.2264
HPTR-30P-V1-1	0.2336
HPTR-30P-V1-2	0.2337
HPTR-30P-V1-3	0.2334
HPTR-30P-V2-1	0.2309
HPTR-30P-V2-2	0.2305
HPTR-30P-V2-3	0.2304
HPTR-30P-V3-1	0.2326
HPTR-30P-V3-2	0.2325
HPTR-30P-V3-3	0.2318
HPTR-30P-V5-1	0.2354
HPTR-30P-V5-2	0.2355
HPTR-30P-V5-3	0.2355
HPTR-30P-V6-1	0.2307
HPTR-30P-V6-2	0.2299
HPTR-30P-V6-3	0.2298
HPTR-30P-V4-1	0.2199
HPTR-30P-V4-2	0.2251
HPTR-30P-V4-3	0.2239
HPTR-45P-V1-1	0.2141
HPTR-45P-V1-2	0.2123
HPTR-45P-V1-3	0.2134
HPTR-45P-V2-1	0.2283
HPTR-45P-V2-2	0.2229
HPTR-45P-V2-3	0.2229
HPTR-45P-V4-1	0.2367
HPTR-45P-V4-2	0.2359
HPTR-45P-V4-3	0.2361
HPTR-45P-V5-1	0.2318
HPTR-45P-V5-2	0.2238
HPTR-45P-V5-3	0.2241
HPTR-45P-V6\-1	0.2372
HPTR-45P-V6\-2	0.238
HPTR-45P-V6\-3	0.2382
HPTR-45P-V3-1	0.2168
HPTR-45P-V3-2	0.2175
HPTR-45P-V3-3	0.2176
HPTR-60P-V2\-1	0.2295
HPTR-60P-V2\-2	0.2279
HPTR-60P-V2\-3	0.2264
HPTR-60P-V3-1	0.2343
HPTR-60P-V3-2	0.2349
HPTR-60P-V3-3	0.2354
HPTR-60P-V4-1	0.2327
HPTR-60P-V4-2	0.2327
HPTR-60P-V4-3	0.2321
HPTR-60P-V6-1	0.2251
HPTR-60P-V6-2	0.2253
HPTR-60P-V6-3	0.2247
HPTR-60P-V5-1	0.2296
HPTR-60P-V5-2	0.229
HPTR-60P-V5-3	0.2281
HPTR-60P-V1-1	0.224
HPTR-60P-V1-2	0.2241
HPTR-60P-V1-3	0.2251

THƯ VIỆN
ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Đường tuyến tính của linagliptin trong pH 6,8 dùng cho độ hòa tan

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUYENTINH pH1.2
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 5 2025 19:57:58 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Quantification Standard

Experiment Setup	Quantification Standard
Data Type: Absorbance SBW (nm): : 1.0 Beam Type : Double Normal Lamp: UV+VIS Accessory : Single-Cell Replicates: 1	Analytical Name: Test Concentration Unit: ppm Use Wavelength(nm): 295 Intercept: Yes Fit Order: Linear Standard Concentration: 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 0

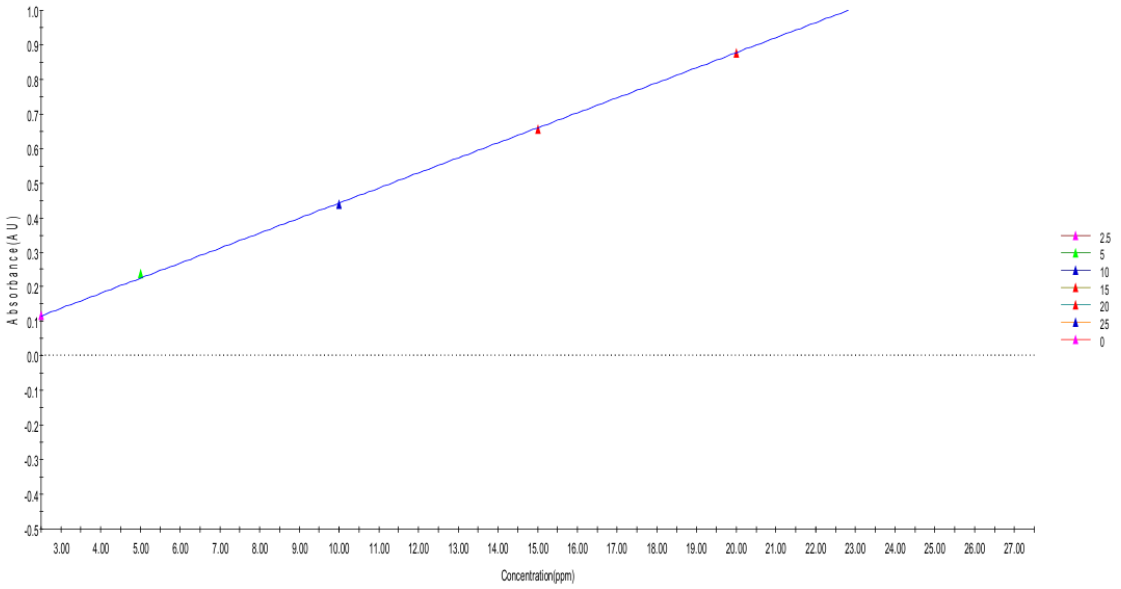
Result Data

Function: Y = 4.35E-02X + 7.60E-03
R^2: 0.9997

Name	Type	Concentration (ppm)	AU (295.00 nm)	Date
2.5	Standard	2.50	0.1179	May 5 2025 20:00:04 (GMT +7:00)
5	Standard	5.00	0.2377	May 5 2025 20:01:36 (GMT +7:00)
10	Standard	10.00	0.4389	May 5 2025 20:03:09 (GMT +7:00)
15	Standard	15.00	0.6553	May 5 2025 20:04:38 (GMT +7:00)
20	Standard	20.00	0.8757	May 5 2025 20:05:43 (GMT +7:00)
25	Standard	25.00	1.0973	May 5 2025 20:07:15 (GMT +7:00)
0	Standard	0.00	0.0002	May 10 2025 09:46:17 (GMT +7:00)

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Results Data/Graph (Test)



PHỤ LỤC 12.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG METHANOL

Method

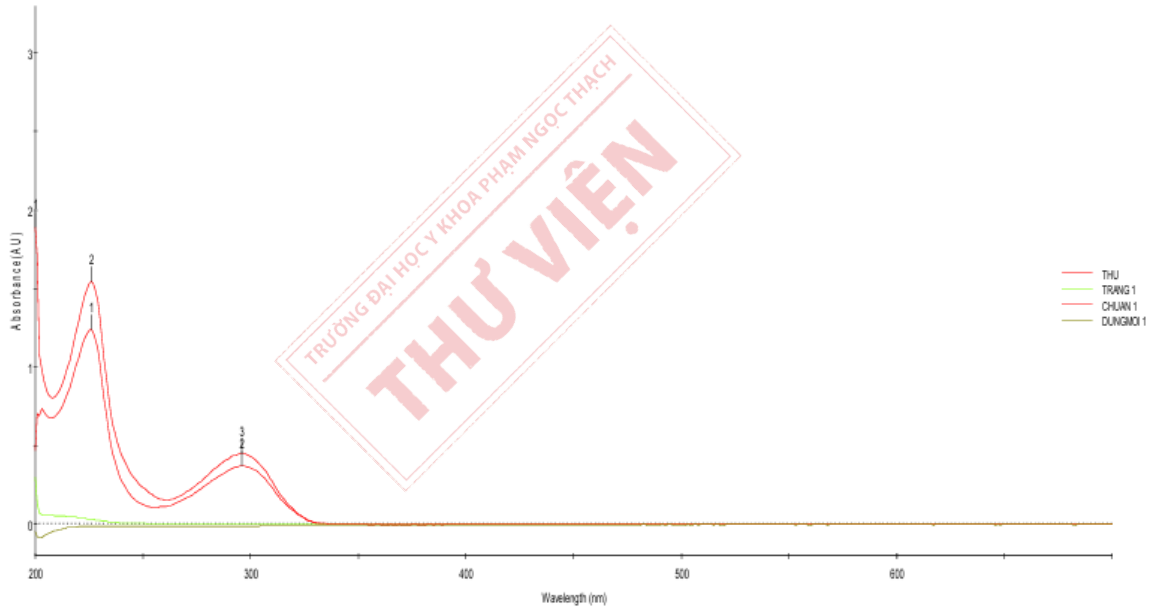
Experiment Type : Find Peak/Valley

Experiment Setup	Internal Reference	Find Peak/Valley
Data Type: Absorbance Spectra No.: 1 Measurement Range (nm): 700~200 Data Interval (nm): 1.0 0%T / Blocked Beam Baseline : No SBW (nm): 1.0 Beam Type: Double Normal Lamp: UV+VIS Lamp Change (nm): 400 Accessory : Single-Cell	Use: No	Automatic Find : Yes Threshold(AU) : 0.088 Threshold(%T, %R) : 1 Threshold(E) : 10 Peak Find : Yes Peak No. : All Find Valley : No Valley No. : All

Result Data

Name	No.	Peak(nm)	Peak(AU)	No.	Valley(nm)	Valley(AU)
THU	1	200.40	2.2262			
	2	226.40	1.5501			
	3	295.95	0.4494			
CHUAN 1	1	226.40	1.2403			
	2	295.95	0.3696			

Sample Spectrum



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 12.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG METHANOL

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUONGTHICHHETHONG MEOH 2601
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 26 2025 14:46:39 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
CHUAN 10-1-1	0.3795
CHUAN 10-1-2	0.3796
CHUAN 10-1-3	0.3794
CHUAN 10-2-1	0.3769
CHUAN 10-2-2	0.3769
CHUAN 10-2-3	0.377
CHUAN 10-3-1	0.3821
CHUAN 10-3-2	0.3819
CHUAN 10-3-3	0.3819
CHUAN 10-4-1	0.3829
CHUAN 10-4-2	0.3829
CHUAN 10-4-3	0.3829
CHUAN 10-5-1	0.383
CHUAN 10-5-2	0.3831
CHUAN 10-5-3	0.383
CHUAN 10-6-1	0.3833
CHUAN 10-6-2	0.3832
CHUAN 10-6-3	0.3834

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 12.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG METHANOL

PerkinElmer

Experiment Information

Title: Han - duong chuan
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032407
Software Version: UV Express - Version 4.1.2

Experimental Date: Jan 17 2025 09:52:17 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Quantification Standard

Experiment Setup	Quantification Standard
Data Type: Absorbance SBW (nm): : 1.0 Beam Type : Double Normal Lamp: UV+VIS Accessory : Single-Cell Replicates: 1	Analytical Name: Test Concentration Unit: ppm Use Wavelength(nm): 295 Intercept: Yes Fit Order: Linear Standard Concentration: 20, 15, 10, 5, 1

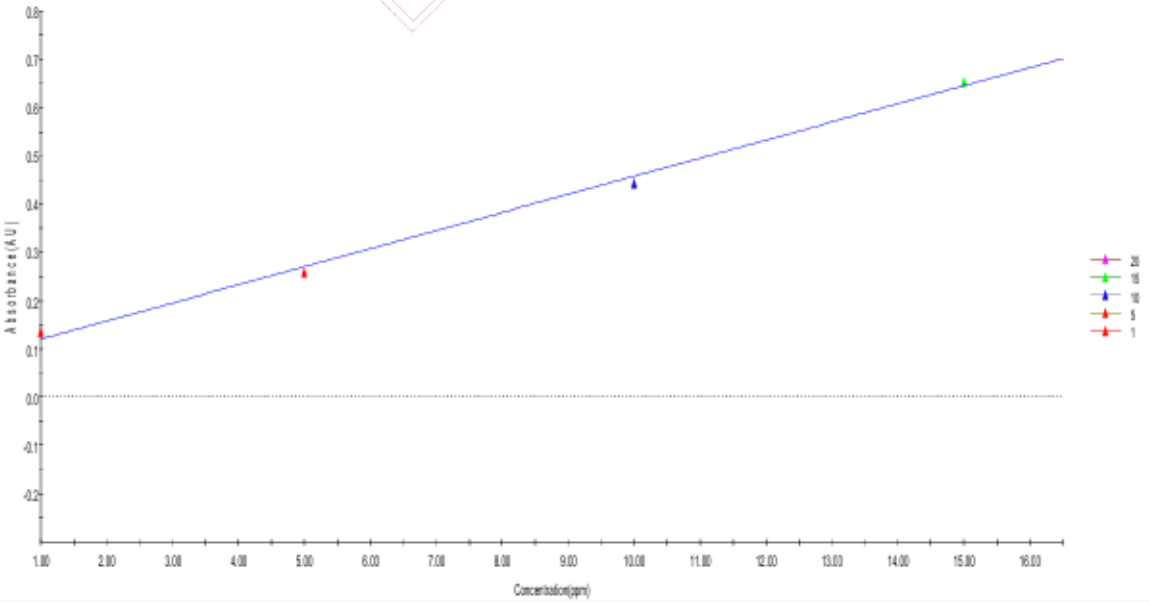
Result Data

Function: Y = 3.75E-02X + 8.27E-02
R^2: 0.9977

Name	Type	Concentration (ppm)	AU (295.00 nm)	Date
20	Standard	20.00	0.8362	Jan 17 2025 10:07:53 (GMT +7:00)
15	Standard	15.00	0.6547	Jan 17 2025 10:15:39 (GMT +7:00)
10	Standard	10.00	0.4416	Jan 17 2025 10:21:26 (GMT +7:00)
5	Standard	5.00	0.2585	Jan 17 2025 10:27:06 (GMT +7:00)
1	Standard	1.00	0.1356	Jan 17 2025 10:31:47 (GMT +7:00)

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Results Data/Graph (Test)



SUMMARY OUTPUT								
Regression Statistics								
Multiple R	0,9989							
R Square	0,9977							
Adjusted R Square	0,9970							
Standard Error	0,0157							
Observations	5							
ANOVA								
	df	*SS*	*MS*	*F*	*Significance F*			
Regression	1	0,3247	0,3247	1324,2440	0,0000			
Residual	3	0,0007	0,0002					
Total	4	0,3255						
	Coefficients	*Standard Error*	*t Stat*	*P-value*	*Lower 95%*	*Upper 95%*	*Lower 95%*	*Upper 95%*
Intercept	0,0827	0,0126	6,5480	0,0072	0,0425	0,1229	0,0425	0,1229
X Variable 1	0,0375	0,0010	36,3902	0,0000	0,0342	0,0408	0,0342	0,0408

PHỤ LỤC 12.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG METHANOL

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DO LAP LAI 270425
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 27 2025 16:01:26 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.1722
MAU 1-2	0.1719
MAU 1-3	0.172
MAU 2-1	0.1709
MAU 2-2	0.1712
MAU 2-3	0.171
MAU 3-1	0.1717
MAU 3-2	0.1719
MAU 3-3	0.1718
MAU 4-1	0.1704
MAU 4-2	0.1704
MAU 4-3	0.1705
MAU 5-1	0.1721
MAU 5-2	0.172
MAU 5-3	0.172
MAU 6-1	0.1718
MAU 6-2	0.1718
MAU 6-3	0.172

PHỤ LỤC 12.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG MÔI METHANOL

Experiment Information

Title: CHINHXAC TG 2804
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 28 2025 19:18:07 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.1766
MAU 1-2	0.1767
MAU 1-3	0.1765
MAU 2-1	0.1754
MAU 2-2	0.1749
MAU 2-3	0.1749
MAU 3-1	0.1759
MAU 3-2	0.1764
MAU 3-3	0.1764
MAU 4-1	0.1744
MAU 4-2	0.1744
MAU 4-3	0.1747
MAU 5-1	0.1785
MAU 5-2	0.1785
MAU 5-3	0.1784
MAU 6-1	0.178
MAU 6-2	0.1782
MAU 6-3	0.178

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Phân tích F-test

	Variable 1	*Variable 2*
Mean	2,3678	2,4999
Variance	0,0003	0,0018
Observations	6	6
df	5	5
F	0,1720	
P(F<=f) one-tail	0,0380	
F Critical one-tai	0,1980	

PHỤ LỤC 12.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG METHANOL

Kết quả định lượng chuẩn và thử

Experiment Information

Title: DO DUNG CHUAN ME 080525
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 8 2025 17:30:33 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
CHUAN 80-1-1	0.3573
CHUAN 80-1-2	0.3573
CHUAN 80-1-3	0.3572
CHUAN 80-2-1	0.3568
CHUAN 80-2-2	0.3571
CHUAN 80-2-3	0.357
CHUAN 80-3-1	0.3568
CHUAN 80-3-2	0.3568
CHUAN 80-3-3	0.3569
CHUAN 100-1-1	0.4378
CHUAN 100-1-2	0.4378
CHUAN 100-1-3	0.4376
CHUAN 100-2-1	0.4371
CHUAN 100-2-2	0.4373
CHUAN 100-2-3	0.4371
CHUAN 100-3-1	0.4374
CHUAN 100-3-2	0.4373
CHUAN 100-3-3	0.4374
CHUAN 120-1-1	0.5562
CHUAN 120-1-2	0.5562
CHUAN 120-1-2	0.556
CHUAN 120-2-1	0.5569
CHUAN 120-2-2	0.557
CHUAN 120-2-3	0.5569
CHUAN 120-3-1	0.5564
CHUAN 120-3-2	0.5563
CHUAN 120-3-3	0.5563

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Kết quả định lượng độ đúng

Experiment Information

Title: DODUNG pH1,2 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 17:12:33 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
80%-1-1	0.3994
80%-1-2	0.3995
80%-1-3	0.3992
80%-2-1	0.3984
80%-2-2	0.3983
80%-2-3	0.3982
80%-3-1	0.3987
80%-3-2	0.3987
80%-3-3	0.3989
100%-1-1	0.4505
100%-1-2	0.4504
100%-1-3	0.4502
100%-2-1	0.4498
100%-2-2	0.4498
100%-2-3	0.45
100%-3-1	0.4497
100%-3-2	0.4496
100%-3-3	0.4499
120%-1-1	0.4967
120%-1-2	0.4968
120%-1-3	0.4969
120%-2-1	0.4957
120%-2-2	0.4955
120%-2-3	0.4954
120%-3-1	0.4948
120%-3-2	0.4947
120%-3-3	0.4948

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 13.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG ĐỆM pH 1,2

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DACHIEU pH 1,2 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 12:26:36 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Find Peak/Valley

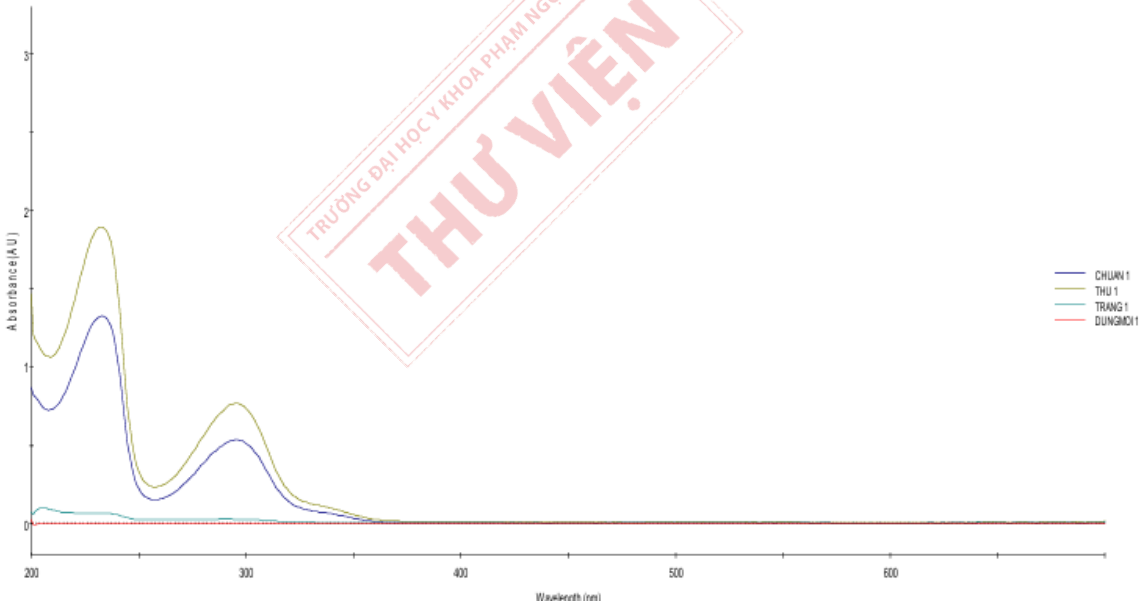
Experiment Setup	Internal Reference	Find Peak/Valley
Data Type: Absorbance Spectra No.: 1 Measurement Range (nm): 700~200 Data Interval (nm): 1.0 0%T / Blocked Beam Baseline : No SBW (nm): 1.0 Beam Type: Double Normal Lamp: UV+VIS Lamp Change (nm): 400 Accessory : Single-Cell	Use: No	Automatic Find : Yes Threshold(AU) : 0.088 Threshold(%T, %R) : 1 Threshold(E) : 10 Peak Find : Yes Peak No. : All Find Valley : No Valley No. : All

Result Data

Name	No.	Peak(nm)	Peak(AU)	No.	Valley(nm)	Valley(AU)
DUNGMOI 1						

Sample Spectrum

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN



PHỤ LỤC 13.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUONGTHICHHT pH1.2 2904
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 29 2025 11:55:16 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
LAN 1-1	0.4425
LAN 1-2	0.4426
LAN 1-3	0.4426
LAN 2-1	0.4441
LAN 2-2	0.4441
LAN 2-3	0.4443
LAN 3-1	0.4473
LAN 3-2	0.4472
LAN 3-3	0.4473
LAN 4-1	0.4459
LAN 4-2	0.446
LAN 4-3	0.4459
LAN 5-1	0.447
LAN 5-2	0.4472
LAN 5-3	0.447
LAN 6-1	0.4474
LAN 6-2	0.4474
LAN 6-3	0.4476

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 13.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG ĐỆM pH 1,2

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUYENTINH pH1.2
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 5 2025 19:57:58 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Quantification Standard

Experiment Setup	Quantification Standard
Data Type: Absorbance SBW (nm): : 1.0 Beam Type : Double Normal Lamp: UV+VIS Accessory : Single-Cell Replicates: 1	Analytical Name: Test Concentration Unit: ppm Use Wavelength(nm): 295 Intercept: Yes Fit Order: Linear Standard Concentration: 2.5, 5, 10, 15, 20, 25

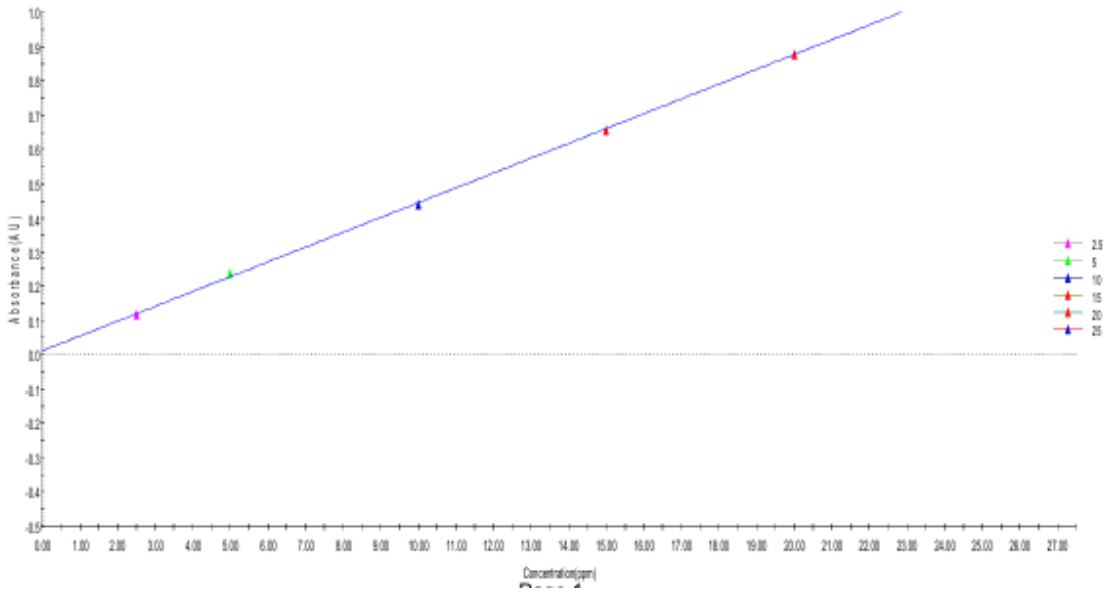
Result Data

Function: Y = 4.32E-02X + 1.21E-02
R^2: 0.9998

Name	Type	Concentration (ppm)	AU (295.00 nm)	Date
2.5	Standard	2.50	0.1179	May 5 2025 20:00:04 (GMT +7:00)
5	Standard	5.00	0.2377	May 5 2025 20:01:36 (GMT +7:00)
10	Standard	10.00	0.4389	May 5 2025 20:03:09 (GMT +7:00)
15	Standard	15.00	0.6553	May 5 2025 20:04:38 (GMT +7:00)
20	Standard	20.00	0.8757	May 5 2025 20:05:43 (GMT +7:00)
25	Standard	25.00	1.0973	May 5 2025 20:07:15 (GMT +7:00)

THƯ VIỆN
ĐẠI HỌC Y DƯỢC PHẠM NGỌC THẠCH

Results Data/Graph (Test)



SUMMARY OUTPUT								
Regression Statistics								
Multiple R	0,9999							
R Square	0,9998							
Adjusted R Square	0,9997							
Standard Error	0,0066							
Observations	6							
ANOVA								
	df	*SS*	*MS*	*F*	*Significance F*			
Regression	1	0,7106	0,7106	16421,6811	0,0000			
Residual	4	0,0002	0,0000					
Total	5	0,7108						
	Coefficients	*Standard Error*	*t Stat*	*P-value*	*Lower 95%*	*Upper 95%*	*Lower 95%*	*Upper 95%*
Intercept	0,0121	0,0051	2,3553	0,0781	-0,0022	0,0263	-0,0022	0,0263
X Variable 1	0,0432	0,0003	128,1471	2,22E-08	0,0423	0,0442	0,0423	0,0442

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

PHỤ LỤC 13.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG ĐỆM pH 1,2

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DOLAPLAI 280425
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 28 2025 12:38:12 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
LAN 1-1	0.4479
LAN 1-2	0.4477
LAN 1-3	0.4477
LAN 2-1	0.442
LAN 2-2	0.442
LAN 2-3	0.4422
LAN 3-1	0.4416
LAN 3-2	0.4414
LAN 3-3	0.4414
LAN 4-1	0.449
LAN 4-2	0.449
LAN 4-3	0.4489
LAN 5-1	0.4511
LAN 5-2	0.4511
LAN 5-3	0.4511
LAN 6-1	0.4585
LAN 6-2	0.4585
LAN 6-3	0.4584

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 13.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2

Experiment Information

Title: DOCHINHXAC TG 2904
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 29 2025 12:15:01 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.4573
MAU 1-2	0.4571
MAU 1-3	0.4573
MAU 2-1	0.4418
MAU 2-2	0.4417
MAU 2-3	0.4416
MAU 3-1	0.4333
MAU 3-2	0.4335
MAU 3-3	0.4335
MAU 4-1	0.4479
MAU 4-2	0.448
MAU 4-3	0.4479
MAU 5-1	0.4524
MAU 5-2	0.4523
MAU 5-3	0.4524
MAU 6-1	0.4531
MAU 6-2	0.4534
MAU 6-3	0.4534

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Phân tích F-test

F-Test Two-Sample for Variances		
	Variable 1	*Variable 2*
Mean	10,3549	10,3698
Variance	0,0410	0,0211
Observations	6	6
df	5	5
F	1,9425	
P(F<=f) one-tail	0,2418	
F Critical one-tai	5,0503	

PHỤ LỤC 13.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 1,2

Kết quả định lượng chuẩn và thử

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DODUNG pH1.2 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 16:41:51 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
80%-1-1	0.3493
80%-1-2	0.3493
80%-1-3	0.349
80%-2-1	0.3587
80%-2-2	0.3588
80%-2-3	0.3586
80%-3-1	0.3589
80%-3-2	0.359
80%-3-3	0.3591
100%-1-1	0.4418
100%-1-2	0.4419
100%-1-3	0.4421
100%-2-1	0.4416
100%-2-2	0.4416
100%-2-3	0.4415
100%-3-1	0.4411
100%-3-2	0.4412
100%-3-3	0.441
120%-1-1	0.5234
120%-1-2	0.5238
120%-1-3	0.5235
120%-2-1	0.524
120%-2-2	0.5239
120%-2-3	0.5238
120%-3-1	0.5234
120%-3-2	0.5234
120%-3-3	0.5234
THU-1	0.4543
THU-2	0.4546
THU-3	0.4541

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Kết quả định lượng độ đúng

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DODUNG pH1,2 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 17:12:33 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
80%-1-1	0.3994
80%-1-2	0.3995
80%-1-3	0.3992
80%-2-1	0.3984
80%-2-2	0.3983
80%-2-3	0.3982
80%-3-1	0.3987
80%-3-2	0.3987
80%-3-3	0.3989
100%-1-1	0.4505
100%-1-2	0.4504
100%-1-3	0.4502
100%-2-1	0.4498
100%-2-2	0.4498
100%-2-3	0.45
100%-3-1	0.4497
100%-3-2	0.4496
100%-3-3	0.4499
120%-1-1	0.4967
120%-1-2	0.4968
120%-1-3	0.4969
120%-2-1	0.4957
120%-2-2	0.4955
120%-2-3	0.4954
120%-3-1	0.4948
120%-3-2	0.4947
120%-3-3	0.4948

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 14.1. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐẶC HIỆU TRONG ĐỆM pH 6,8

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DACHIEU pH6,8 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 12:49:10 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Find Peak/Valley

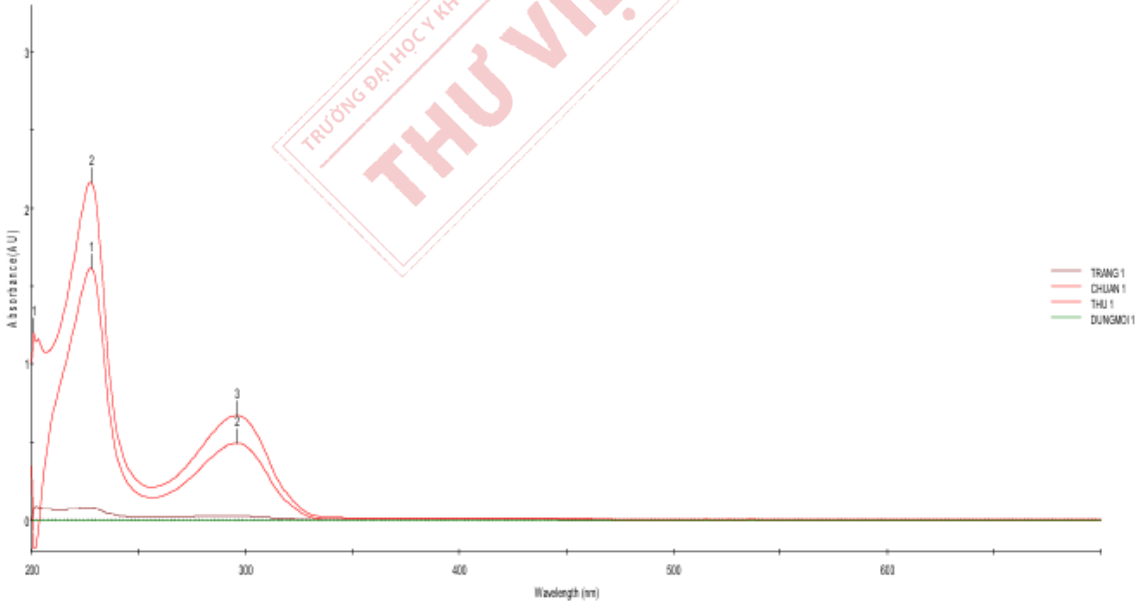
Experiment Setup	Internal Reference	Find Peak/Valley
Data Type: Absorbance Spectra No.: 1 Measurement Range (nm): 700~200 Data Interval (nm): 1.0 0%T / Blocked Beam Baseline : No SBW (nm): 1.0 Beam Type: Double Normal Lamp: UV+VIS Lamp Change (nm): 400 Accessory : Single-Cell	Use: No	Automatic Find : Yes Threshold(AU) : 0.088 Threshold(%T, %R) : 1 Threshold(E) : 10 Peak Find : Yes Peak No. : All Find Valley : No Valley No. : All

Result Data

Name	No.	Peak(nm)	Peak(AU)	No.	Valley(nm)	Valley(AU)
CHUAN 1	1	227.65	1.6215			
	2	295.95	0.4939			
THU 1	1	200.45	1.2563			
	2	227.65	2.1743			
	3	295.95	0.6711			

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Sample Spectrum



PHỤ LỤC 14.2. THẨM ĐỊNH TÍNH TƯƠNG THÍCH HỆ THỐNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUONGTHICHHT pH 6.8 290425
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 29 2025 14:41:38 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
LAN 1-1	0.4542
LAN 1-2	0.4542
LAN 1-3	0.4546
LAN 2-1	0.4558
LAN 2-2	0.4556
LAN 2-3	0.4556
LAN 3-1	0.4628
LAN 3-2	0.4629
LAN 3-3	0.4629
LAN 4-1	0.4622
LAN 4-2	0.462
LAN 4-3	0.462
LAN 5-1	0.462
LAN 5-2	0.462
LAN 5-3	0.4617
LAN 6-1	0.4623
LAN 6-2	0.4625
LAN 6-3	0.4626

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

PHỤ LỤC 14.3. THẨM ĐỊNH TÍNH TUYẾN TÍNH TRONG ĐỆM pH 6,8

PerkinElmer

Experiment Information

Title: TUYENTINH pH6,8 0605
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 6 2025 10:08:49 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Quantification Standard

Experiment Setup	Quantification Standard
Data Type: Absorbance SBW (nm): : 1.0 Beam Type : Double Normal Lamp: UV+VIS Accessory : Single-Cell Replicates: 1	Analytical Name: Test Concentration Unit: ppm Use Wavelength(nm): 295 Intercept: Yes Fit Order: Linear Standard Concentration: 2.5, 5, 10, 15, 20, 25

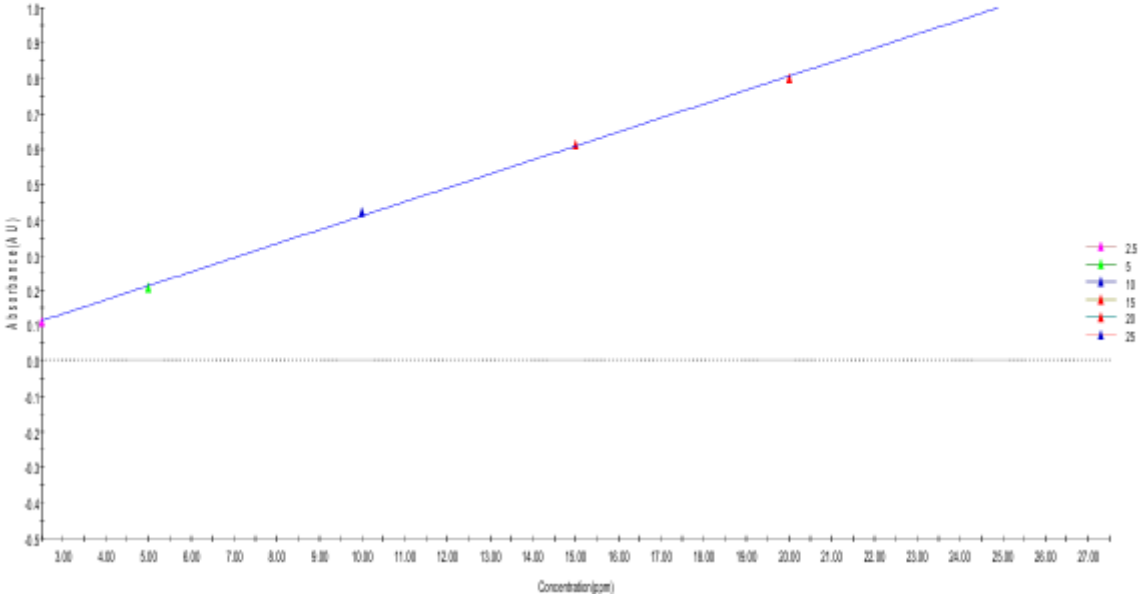
Result Data

Function: Y = 3.95E-02X + 1.60E-02
R^2: 0.9997

Name	Type	Concentration (ppm)	AU (295.00 nm)	Date
2.5	Standard	2.50	0.111	May 6 2025 10:13:52 (GMT +7:00)
5	Standard	5.00	0.2095	May 6 2025 10:14:58 (GMT +7:00)
10	Standard	10.00	0.423	May 6 2025 10:16:12 (GMT +7:00)
15	Standard	15.00	0.611	May 6 2025 10:17:35 (GMT +7:00)
20	Standard	20.00	0.8012	May 6 2025 10:18:45 (GMT +7:00)
25	Standard	25.00	1.0038	May 6 2025 10:19:52 (GMT +7:00)

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
THƯ VIỆN

Results Data/Graph (Test)



SUMMARY OUTPUT								
Regression Statistics								
Multiple R	0,9998							
R Square	0,9997							
Adjusted R Square	0,9996							
Standard Error	0,0071							
Observations	6							
ANOVA								
	df	*SS*	*MS*	*F*	*ignificance F*			
Regression	1	0,5941	0,5941	11745,7079	0,0000			
Residual	4	0,0002	0,0001					
Total	5	0,5943						
	Coefficients	*Standard Error*	*t Stat*	*P-value*	*Lower 95%*	*Upper 95%*	*Lower 95%*	*Upper 95%*
Intercept	0,0160	0,0055	2,8942	0,0444	0,0007	0,0314	0,0007	0,0314
X Variable 1	0,0395	0,0004	108,3776	4,35E-08	0,0385	0,0405	0,0385	0,0405

PHỤ LỤC 14.4. THẨM ĐỊNH ĐỘ LẶP LẠI TRONG ĐỆM pH 6,8

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DOLAPLAI pH 6.8 2904
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Apr 29 2025 15:19:01 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1-1	0.4615
MAU 1-2	0.4615
MAU 1-3	0.4615
MAU 2-1	0.4625
MAU 2-2	0.4624
MAU 2-3	0.4626
MAU 3-1	0.4536
MAU 3-2	0.4536
MAU 3-3	0.4542
MAU 4-1	0.4596
MAU 4-2	0.4595
MAU 4-3	0.4596
MAU 5-1	0.4656
MAU 5-2	0.4655
MAU 5-3	0.4657
MAU 6-1	0.463
MAU 6-2	0.4629
MAU 6-3	0.4628

PHỤ LỤC 14.5. THẨM ĐỊNH ĐỘ CHÍNH XÁC TRUNG GIAN TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8

Experiment Information

Title: CXTG pH6.8
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 7 2025 13:15:47 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
MAU 1 -1	0.6048
MAU 1 -2	0.6042
MAU 1 -3	0.6039
MAU 1-1	0.4551
MAU 1-2	0.4552
MAU 1-3	0.4552
MAU 2-1	0.4548
MAU 2-2	0.4547
MAU 2-3	0.4547
MAU 3-1	0.4555
MAU 3-2	0.4554
MAU 3-3	0.4553
MAU 4-1	0.4558
MAU 4-2	0.4557
MAU 4-3	0.4557
MAU 5-1	0.4563
MAU 5-2	0.4563
MAU 5-3	0.4562
MAU 6-1	0.449
MAU 6-2	0.4491
MAU 6-3	0.448

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Phân tích F-test

F-Test Two-Sample for Variances

	Variable 1	*Variable 2*
Mean	11,2569	11,0888
Variance	0,0104	0,0050
Observations	6	6
df	5	5
F	2,0587	
P(F<=f) one-tail	0,2235	
F Critical one-tai	5,0503	

PHỤ LỤC 14.6. THẨM ĐỊNH ĐỘ ĐÚNG TRONG DUNG DỊCH ĐỆM pH 6,8

Kết quả định lượng chuẩn và thử

Experiment Information

Title: DODUNG pH6.8
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 7 2025 19:01:55 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
THU-1	0.4234
THU-2	0.4235
THU-3	0.4236
80%-1-1	0.327
80%-1-2	0.3276
80%-1-3	0.3276
80%-2-1	0.3282
80%-2-2	0.3284
80%-2-3	0.3287
80%-3-1	0.3271
80%-3-2	0.3269
80%-3-3	0.3269
100%-1-1	0.4206
100%-1-2	0.4206
100%-1-3	0.4206
100%-2-1	0.4191
100%-2-2	0.4192
100%-2-3	0.4191
100%-3-1	0.4188
100%-3-2	0.4188
100%-3-3	0.4188
120%-1-1	0.4927
120%-1-2	0.4937
120%-1-3	0.4939
120%-1-4	0.4965
120%-1-5	0.4968
120%-1-6	0.4963
120%-3-1	0.4943
120%-3-2	0.4944
120%-3-3	0.4945

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Kết quả định lượng độ đúng

PerkinElmer

Experiment Information

Title: DODUNG pH 6.8
Comment:
Instrument Serial No.: 365K20032502
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: May 7 2025 19:28:05 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 3
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(295.00nm)
80%-1-1	0.3799
80%-1-2	0.3803
80%-1-3	0.3804
80%-2-1	0.38
80%-2-2	0.38
80%-2-3	0.38
80%-3-1	0.3802
80%-3-2	0.38
80%-3-3	0.3802
100%-1-1	0.4166
100%-1-2	0.4167
100%-1-3	0.417
100%-2-1	0.4218
100%-2-2	0.4219
100%-2-3	0.4223
100%-3-1	0.422
100%-3-2	0.4222
100%-3-3	0.4222
120%-1-1	0.465
120%-1-2	0.465
120%-1-3	0.4651
120%-2-1	0.4661
120%-2-2	0.4662
120%-2-3	0.4665
120%-3-1	0.4659
120%-3-2	0.4656
120%-3-3	0.4659

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

Phụ lục II. BM05/QT04/KD

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH
KHOA DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 03 tháng 06 năm 2025

BIÊN BẢN
Chỉnh sửa khóa luận tốt nghiệp/chuyên đề tốt nghiệp

Họ và tên sinh viên: Huỳnh Thị Ngọc Hân

MSSV: 2052010025

Lớp: Dược 2020 Niên khóa: 2020 – 2025

Tên đề tài: **Nghiên cứu ứng dụng nhóm tá dược beta-cyclodextrin nhằm cải thiện độ tan của dược chất linagliptin**

Giảng viên hướng dẫn 1: ThS. DS. Nguyễn Mạnh Huy

Giảng viên hướng dẫn 2: TS. DS. Chương Ngọc Nãi

Hôm nay, ngày 03 tháng 06 năm 2025, tôi đã hoàn tất việc chỉnh sửa khóa luận/chuyên đề tốt nghiệp theo ý kiến của Hội đồng đánh giá với các nội dung sau đây:

STT	Nội dung cần phải chỉnh sửa	Trang số	Nội dung đã chỉnh sửa	Trang số
1	Chỉnh sửa lỗi định dạng; hình ảnh rõ nét; tiêu đề 2.3.1.1, 2.3.5 không phù hợp; viết nguyên từ viết tắt HPTR, HHVL.	31, 32, 40, 43, 54, 55, 56, 57, 58	Đã chỉnh sửa theo yêu cầu.	31, 32, 33, 34 43, 46, 58, 59, 60, 61
2	Bổ sung chú thích hình 3.1, 3.4, 3.6; nội dung tương ứng với mục 3.4 trong phần phương pháp nghiên cứu; hình mấy ở trang 54.	33, 44, 50, 54	Đã bổ sung theo yêu cầu. Hình 3.10, đã bổ sung.	35, 48, 54, 58
3	Chỉnh sửa số liệu và/hoặc đơn vị đo đúng với thực tế: Sử dụng độ tan với đơn vị ppm là không phù hợp.	Cả bài	Đã chỉnh sửa theo yêu cầu.	Cả bài
4	Chỉnh sửa bước sóng λmax của linagliptin cho đúng với thực tế.	Cả bài	Đã đổi 295 nm thành 295,95 nm	Cả bài
5	Xem lại cách chuẩn bị mẫu trong thẩm định quy trình phân tích bằng UV-Vis.	28, 29, 30	Đã xem xét lại.	28, 29, 30
6	Bổ sung đầy đủ các dữ liệu gốc: COA chất chuẩn linagliptin, kết quả độ hòa tan.	Phụ lục	Đã bổ sung.	PL-3, PL-13 – PL-26

STT	Nội dung cần phải chỉnh sửa	Trang số	Nội dung đã chỉnh sửa	Trang số
7	Rà soát điều chỉnh danh mục tài liệu tham khảo quá cũ hoặc không quan trọng: bỏ bớt hoặc thay thế 2 TLTK củ (1997) chỉ trích dẫn 1 lần ở trang 21[38] độc tính & [48] phối hợp Indomethacin.	Tài liệu tham khảo	Đã chỉnh sửa theo yêu cầu.	Tài liệu tham khảo
8	Từ viết tắt: Bổ sung Design cho nghĩa VN của từ BBD. Viết hoa chữ đầu dòng.	vii	Đã bổ sung theo yêu cầu.	vii
9	Mở đầu: Ghi rõ "một số chỉ tiêu" sẽ khảo sát trong mục tiêu 3.	2	Đã bổ sung theo yêu cầu.	2
10	Tổng quan: Bổ sung thêm xuất xử (NSX) các chế phẩm trên thị trường.	5	Đã bổ sung theo yêu cầu.	5
11	Cần ghi rõ viên nang chứa bao nhiêu gam bột nguyên liệu, hàm lượng dược chất bao nhiêu (trang 31). Cách chuẩn bị viên nang này có đảm bảo đồng đều về hàm lượng không?	31	Đã bổ sung theo yêu cầu. Với thuốc bột có dược chất với hàm lượng ≥ 2 mg hoặc ≥ 2% (kl/kl) so với khối lượng 1 viên thì không cần kiểm tra độ đồng đều hàm lượng (theo phụ lục 1.7 DĐVN V). Tuy nhiên thao tác vẫn cố gắng để đạt được sự đồng đều về hàm lượng.	32
12	Đo khối lượng riêng của bột, chọn cỡ đóng nang, phương pháp đo và đánh giá độ hòa tan.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	32, 33, 34, 61, 62
13	Tách Trajenta 5 mg khỏi bảng hóa chất 2.1, thêm vỏ nang, máy đóng nang (nếu dùng).	27	Đã chỉnh sửa.	27
14	Bổ sung phần thêm giải thích lựa chọn tỉ lệ 1% Poloxamer 188 làm tá dược mang.	30	Dựa trên tài liệu tham khảo đã trích dẫn.	31
15	Bổ sung chi tiết cách khảo sát tỉ lệ bột bằng bằng rây.	32	Đã bổ sung.	34
16	Cách xác định hiệu suất bao bọc EE.	32	Đã bổ sung.	34

THƯ VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH

STT	Nội dung cần phải chỉnh sửa	Trang số	Nội dung đã chỉnh sửa	Trang số
17	Bổ sung hình minh họa kết quả tối ưu hóa (Mô hình 3D đáp ứng bề mặt, ...).	42	Đã bổ sung theo yêu cầu.	44
18	Bổ sung hình ảnh sản phẩm, nhãn, đóng gói, điều kiện bảo quản.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	47
19	Kết quả phân tích cỡ hạt không có ý nghĩa.	58	Đã chỉnh sửa.	64
20	Bàn luận thêm về kết quả độ hòa tan.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	67
21	Bàn luận, phân tích nguyên nhân chưa hoàn thành chỉ tiêu độ hòa tan.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	67
22	Kiến nghị: Thêm đề xuất nghiên cứu cải thiện để tăng % định lượng > 90,55%.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	69
23	Bổ sung phần kiến nghị về thời gian thực hiện đề tài.	-	Đã bổ sung theo yêu cầu.	69

Đính kèm biên bản này là phiếu nhận xét và biên bản họp đánh giá của Hội đồng.

GIẢNG VIÊN HƯỚNG DẪN 1 *(Ký và ghi rõ họ tên)*

GIẢNG VIÊN HƯỚNG DẪN 2 *(Ký và ghi rõ họ tên)*

SINH VIÊN *(Ký và ghi rõ họ tên)*

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH THƯ VIỆN

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG
(Ký và ghi rõ họ tên)