

## EVALUATION OF BIOAVAILABILITY OF VERAPAMIL HYDROCLORID SUSTAINED-RELEASE 120 MG CAPSULES ON EXPERIMENTAL DOGS

Nguyen Van Bach<sup>1\*</sup>, Truong Duc Manh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vietnam Military Medical University - 160 Phung Hung, Phuc La Ward, Ha Dong Dist, Hanoi City, Vietnam  
<sup>2</sup>Department of Drug Administration, Ministry of Health - 138A Giang Vo, Ba Dinh District, Hanoi City, Vietnam

Received: 10/12/2024

Revised: 04/01/2025; Accepted: 24/03/2025

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate bioavailability of capsules containing VER.HCl 120 mg sustained-release pellets and pharmacokinetic parameters of Verapamil hydrochlorid in experiment dogs.

**Methods:** To quantify of VER.HCl in dogs plasma by HPLC; extraction of VER.HCl in dogs plasma by plasma protein precipitation method; experimental design by a single-dose, cross-over design method in experimental dogs. Kinetica Version 5.0 software was applied to evaluate pharmacokinetic parameters.

**Results and discussion:** The  $C_{max}$  value of VER.HCl when taking VER.HCl 120 mg GPKD capsule and Verapamil MYLAN LP 120mg tablet was equivalent, the difference was not statistically significant. But the different  $AUC_{0-\infty}$ , MRT and  $T_{max}$  values of VER.HCl 120 mg GPKD capsule and Verapamil MYLAN L.P 120mg tablet were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The absorption site of the dosage form was different in the gastrointestinal tract. That led to the difference in the rate of absorption of VER.HCl into the circulatory system from two drug forms. Therefore, the time to reach  $C_{max}$  and the mean retention time (MRT) were different, leading to different  $AUC_{0-\infty}$ .

**Keywords:** Verapamil, Pellets, Bioavailability, Pharmacokinetic parameters.

---

\*Corresponding author

Email: Bachhvqy@gmail.com Phone: (+84) 904765407 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCĐ2.2209>

# ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG CỦA VIÊN NANG VERAPAMIL HYDROCLORID 120 MG GIẢI PHÓNG KÉO DÀI TRÊN CHÓ THỰC NGHIỆM

Nguyễn Văn Bạch<sup>1\*</sup>, Trương Đức Mạnh<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế -138A Giảng Võ, Q. Ba Đình, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 10/12/2024

Chỉnh sửa ngày: 04/01/2025; Ngày duyệt đăng: 24/03/2025

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá được sinh khả dụng viên nang chứa pellet VER.HCl 120 mg giải phóng kéo dài thông qua việc xác định một số thông số dược động học của VER.HCl trên chó thực nghiệm.

**Phương pháp nghiên cứu:** Định lượng VER.HCl trong huyết tương chó bằng phương pháp HPLC; chiết VER.HCl từ huyết tương chó bằng phương pháp tủa protein huyết tương; Thiết kế nghiên cứu bằng phương pháp chéo đôi đơn liều hai giai đoạn trên chó thực nghiệm; Xác định các thông số dược động học bằng phần mềm dược động học Kinetica Version 5.0.

**Kết quả và bàn luận:** Giá trị  $C_{max}$  của VER.HCl khi uống viên nang VER.HCl 120mg GPKD bào chế được và viên nén Verapamil hydroclorid L.P MYLAN 120mg lưu hành trên thị trường là tương đương nhau, khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhưng các giá trị  $AUC_{0-\infty}$ , MRT và  $T_{max}$  của 2 thuốc này khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Vị trí hấp thu của dạng bào chế khác nhau trong đường tiêu hóa. Điều đó dẫn đến sự khác nhau về tốc độ hấp thu VER.HCl vào hệ thống tuần hoàn từ hai dạng thuốc. Do đó, thời gian để đạt được  $C_{max}$  và thời gian lưu trú trung bình (MRT) có sự khác biệt nên dẫn đến  $AUC_{0-\infty}$  khác nhau.

**Từ khóa:** Verapamil, Pellet, sinh khả dụng, thông số dược động học.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

VER.HCl là một thuốc chẹn kênh calci thế hệ 1, ngăn cản dòng  $Ca^{2+}$  đi qua kênh vào tế bào thần kinh dẫn truyền, tế bào cơ tim và vào tế bào cơ trơn thành mạch. VER.HCl có tác dụng trong chống loạn nhịp và điều trị tăng huyết áp [1]. Sau khi uống, hấp thu gần như hoàn toàn (khoảng 90%) qua đường tiêu hóa, liên kết khoảng 90% với protein huyết tương, sinh khả dụng thấp (20-35%) do chuyển hóa qua gan nhanh. VER.HCl thải trừ qua thận dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp (70%), dạng không chuyển hóa (3%), qua mật/phân (9-16%) [2]. Trên thị trường, VER.HCl được bào chế ở cả dạng viên nén, thuốc tiêm và viên giải phóng kéo dài (GPKD), trong đó dạng bào chế GPKD ngày càng được nghiên cứu phát triển và sử dụng rộng rãi do có nhiều ưu điểm. Đồng thời, tại Học viện Quân y là nơi đã nghiên cứu, bào chế thành công viên nang GPKD chứa pellet VER.HCl. Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về SKD của các chế phẩm VER.HCl được công bố, nhưng chủ yếu là kết quả nghiên cứu về dạng

thuốc GPKD [3], [4], [5]. Còn đối với dạng viên nang chứa pellet VER.HCl GPKD gần như có rất ít tài liệu công bố. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm: So sánh một số thông số dược động học của viên nang chứa pellet VER.HCl 120 mg GPKD so với viên đối chiếu trên chó thực nghiệm.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Viên nang chứa pellet VER.HCl 120 mg GPKD đạt TCCS.

- Nguyên liệu và hóa chất: Verapamil hydroclorid chuẩn, SKS QT242010914 (100,52%); Acetonitril, acid formic, methanol: Đạt tiêu chuẩn cho HPLC Merck (Đức); Viên nén Verapamil MYLAN L.P 120mg GPKD (Mỹ).

\*Tác giả liên hệ

Email: Bachhvqy@gmail.com Điện thoại: (+84) 904765407 [Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD2.2209](https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD2.2209)

Thiết bị và dụng cụ: Hệ thống HPLC Alliance Waters 2695D (Mỹ); Cân phân tích Mettler toledo độ chính xác 0,01 mg (Đức); Tủ lạnh sâu -40°C Sanyo MDF-236 (Nhật); Máy siêu âm Branson 5200 (Mỹ); Màng lọc Sartorius Minisart kích thước màng 0,45µm (Đức); Máy ly tâm Scanspeed 1580 (Labogene, Đan Mạch);

Các dụng cụ thí nghiệm khác: Hệ thống phễu thủy tinh, ống nghiệm, bình định mức, pipet, cốc có mỏ, giấy lọc... đạt tiêu chuẩn phân tích và kiểm nghiệm.

Động vật thí nghiệm: Chó ta, giống đực khỏe mạnh, cân nặng 10 - 12 kg, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu – bố trí thí nghiệm

Theo phương pháp chéo đôi, ngẫu nhiên, đơn liều, 2 giai đoạn, bố trí 2 đợt cách nhau 7 ngày. Thực hiện trên 6 cá thể chó được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm 3 con. Chọn cá thể chó đực khỏe mạnh, cân nặng 10 - 12 kg/con, được theo dõi trước khi tiến hành thí nghiệm 1 tuần. Bữa tối trước ngày dùng thuốc, cho chó ăn nhẹ vào 22 giờ. Ngày dùng thuốc, không cho chó ăn sáng, cho chó uống 1 viên thuốc còn nguyên vẹn với 50 ml nước và cho ăn vào thời điểm 8 giờ kể từ sau khi uống thuốc.

### 2.2.2. Lấy mẫu và bảo quản mẫu huyết tương

- Lấy mẫu máu: Dùng kim vô khuẩn lấy máu tĩnh mạch cẳng chân sau của chó khoảng 3ml máu. Cho máu vào các ống ly tâm đã đánh số có chứa chất chống đông. Lấy máu tại các thời điểm: 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16 và 24 giờ sau khi uống. Sau mỗi lần lấy máu cho chó uống khoảng 10ml nước hoặc dung dịch glucose 5%.

- Bảo quản huyết tương: Sau khi lấy máu, mẫu máu được ly tâm tách huyết tương với tốc độ 5000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Huyết tương được bảo

quản lạnh -40°C cho đến khi tiến hành phân tích. Thời gian bảo quản huyết tương không quá 29 ngày. Thời gian giữa 2 đợt thử thuốc cách nhau 7 ngày.

### 2.2.3. Định lượng verapamil trong huyết tương chó

- Xử lý mẫu huyết tương: Lấy 1ml huyết tương chó cho vào ống nghiệm chiết, thêm 2,5 ml MeOH. Lắc xoáy 1 phút. Ly tâm 5000 vòng/phút trong 10 phút. Hút 1ml dịch trong cô dưới dòng khí N<sub>2</sub> tới khô. Hòa tan cặn trong 0,3 ml MeOH bằng cách lắc xoáy 30 giây, lắc siêu âm 10 phút, ly tâm lại 5000 vòng/phút trong 3 phút. Lọc qua màng 0,45 µm và tiêm vào cột sắc ký.

- Điều kiện sắc ký: Cột: SunFire™ C18 (250 x 4,6mm, 5µm); Nhiệt độ cột: nhiệt độ phòng; Pha động: ACN: acid formic 0,1% (30:70); Tốc độ dòng: 1ml/phút; Detector: Huỳnh quang λ<sub>kt</sub> = 272nm, λ<sub>px</sub> = 295,8nm.

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

- Định lượng VER.HCl trong các mẫu huyết tương chó sau khi uống thuốc. Toàn bộ lượng mẫu được phân tích trong cùng một ngày theo hướng dẫn về phân tích mẫu trong dịch sinh học của USA – FDA. Từ nồng độ thuốc trong các mẫu huyết tương, vẽ đường cong nồng độ thuốc – thời gian của từng cá thể. Xác định các thông số dược động học bằng phần mềm Kinetica 5.0.

- Đánh giá sinh khả dụng thông qua các thông số: Với AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub> và MRT sử dụng phương pháp “*khoảng tin cậy 90%*” của tỷ lệ hai giá trị trung bình, với T<sub>max</sub> so sánh theo phương pháp thống kê không tham số (Wilcoxon signed - rank test). Hai chế phẩm được coi là tương đương sinh học nếu khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ các giá trị trung bình của AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub> và MRT (đã chuyển logarit) giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu nằm trong khoảng từ 0,8 – 1,25 và Tmax khác nhau không có ý nghĩa thống kê [6], [7].

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

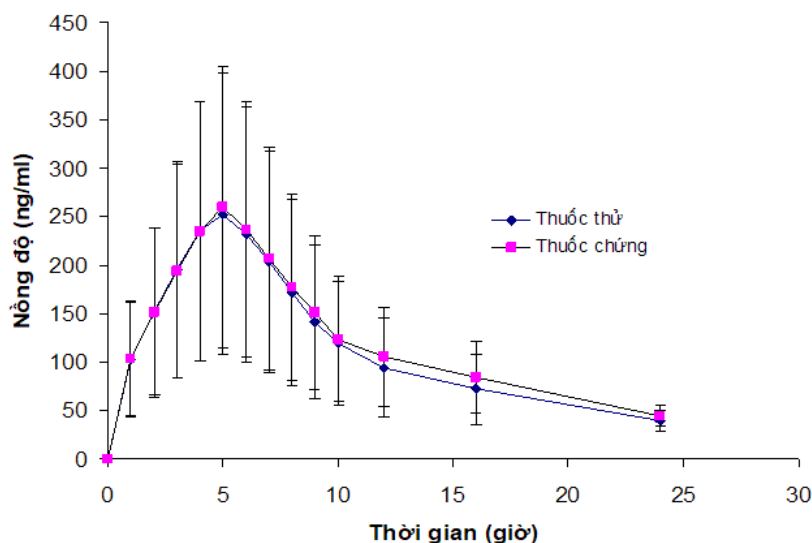
### 3.1 Kết quả nghiên cứu

#### 3.1.1. Kết quả xác định nồng độ VER.HCl trong huyết tương chó

Tiến hành phân tích các mẫu huyết tương chó ở cả hai nhóm thuốc thử và thuốc chứng, kết quả được trình bày ở bảng 1 và hình 1.

**Bảng 1. Nồng độ VER.HCl trong huyết tương chó sau khi uống thuốc thử và thuốc chứng (n=6,  $\bar{X} \pm SD$ )**

		Thời gian (giờ)													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	16	24
		<b>Thuốc thử</b>													
0,0		102,7	152,6	195,5	235,5	252,6	231,5	204,0	171,5	141,8	119,3	94,2	72,5	40,1	
		± 13,2	± 17,8	± 18,6	± 20,4	± 20,9	± 22,8	± 21,1	± 20,1	± 19,2	± 15,5	± 10,8	± 10,4	± 6,2	
		<b>Thuốc chứng</b>													
0,0		103,8	151,0	194,2	235,0	259,5	236,9	206,8	177,2	150,9	123,4	105,4	84,5	44,3	
		± 15,5	± 26,4	± 27,1	± 42,0	± 21,8	± 26,9	± 19,8	± 23,0	± 17,0	± 18,3	± 14,1	± 9,8	± 7,6	



**Hình 1. Đường cong nồng độ thuốc trung bình theo thời gian của 6 cá thể chó sau khi uống thuốc thử và thuốc chứng**

Từ bảng 1 và hình 1 cho thấy: Đường cong biểu diễn nồng độ thuốc thời gian của thuốc thử và thuốc chứng có các điểm lấy mẫu phân bố đều và phù hợp. Nồng độ VER.HCl trong huyết tương nhóm chó uống thuốc thử hầu hết đều thấp hơn so với chó uống thuốc chứng. Tại thời điểm 1 giờ, nồng độ VER.HCl đã định lượng được trong hầu hết các mẫu huyết tương chó. Từ thời điểm 1-10 giờ, nồng độ VER.HCl trung bình trong huyết tương chó uống thuốc thử thấp hơn thuốc đối chứng không đáng kể và từ 10 giờ đến trước 24 giờ, nồng độ VER.HCl trong huyết tương chó uống thuốc thử thấp hơn rõ rệt so với thuốc đối chứng. Tại mỗi thời điểm lấy mẫu, có sự dao động nhỏ giữa các cá thể, cả khi uống thuốc thử cũng như thuốc đối chứng. C<sub>max</sub> nằm trong khoảng từ 221,1 – 280,1 ng/ml với thuốc thử (T) và 234,7 – 308,7 ng/ml với thuốc chứng (R), đều nhỏ hơn nồng độ ULOQ (1600ng/ml) của đường chuẩn. Mẫu có nồng độ thấp nhất 40,6 ng/ml với thuốc thử và 32,1 ng/ml với thuốc chứng, đều lớn hơn giá trị giới hạn định lượng dưới (20,1 ng/ml).

### 3.1.2. Kết quả phân tích dược động học và so sánh sinh khả dụng của thuốc thử và thuốc chứng

Từ kết quả định lượng tại bảng 1, xác định các thông số dược động học bằng phần mềm Kinetic 5.0, kết quả được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2. Các thông số dược động học của thuốc thử và thuốc chứng (n=6, ± SD)**

Thông số dược động học							
C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (giờ)	AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml.giờ)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng/ml.giờ)	(1)/(2) %	λ <sub>z</sub> (1/giờ)	t <sub>1/2</sub> (giờ)	MRT (giờ)
<b>Thuốc thử</b>							
254,4±19,1	5,00±0,63	2499,1±274,8	2798,8±440,1	89,9±5,2	0,073±0,012	9,68±1,53	13,44±3,27
<b>Thuốc chứng</b>							
272,3±26,2	5,17±0,75	2911,5±304,7	3507,5±392,4	83,1±3,0	0,074±0,013	9,60±1,4	14,52±1,25

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: Giá trị C<sub>max</sub> trong huyết tương chó trung bình khi uống thuốc thử là 254,4 ± 19,1 (ng/ml) và thuốc chứng là 272,3 ± 26,2 (ng/ml). Như vậy, C<sub>max</sub> dao động nhỏ giữa nhóm chó uống thuốc thử (CV=7,5%) và nhóm chó uống thuốc chứng (CV=9,6%).

Giá trị AUC<sub>0-24</sub> khi uống thuốc thử là 2499,1 ± 274,8 (ng.h/ml), khi uống thuốc chứng là 2911,5 ± 304,7 (ng.h/ml). Như vậy, giá trị AUC<sub>0-24</sub> có sự dao động nhỏ. Giá trị CV của AUC<sub>0-24</sub> của nhóm uống thuốc thử và thuốc chứng lần lượt là 11,0% và 10,5%. Tỷ lệ (%) giữa AUC<sub>0-24</sub> / AUC<sub>0-∞</sub> trung bình đạt trên 80%, cụ thể: Khi uống thuốc thử là 89,9 và thuốc chứng là 83,1. Như vậy, thời gian lấy mẫu cuối cùng (24 giờ) đã thỏa mãn yêu cầu về đánh SKD theo quy định của FDA. Thời gian để đạt nồng độ cực đại trong huyết tương chó Tmax trung bình khi uống thuốc thử

và thuốc chứng lần lượt là  $5,00 \pm 0,63$  giờ và  $5,17 \pm 0,75$  giờ. Tmax của thuốc thử và thuốc chứng đều dao động từ 4 đến 6 giờ. Do đó, các chó lựa chọn cho thí nghiệm tương đối đồng đều nhau, có sự dao động nhỏ giữa các cá thể.

Phân tích thống kê và so sánh sinh khả dụng của thuốc thử và thuốc chứng: Từ kết quả ở bảng 2, đánh giá SKD viên nang VER.HCl 120 mg GPKD theo quy định của FDA và USP 41. Kết quả phân tích phương sai và xác định khoảng tin cậy CI 90% được trình bày ở bảng 3 và 4.

**Bảng 3. Phân tích phương sai với biến phụ thuộc  $\ln[C_{max}]$ ,  $\ln[MRT]$ ,  $\ln[AUC_{0-\infty}]$**

Nguồn biến thiên	Bậc tự do df	Tổng bình phương	Trung bình bình phương	F	P	Ln (T/R)
<b>Biến phụ thuộc là <math>\ln[AUC_{0-\infty}]</math></b>						
Trình tự thử	1	0,118008	0,1180	15,4934	0,0170	0,2318
Chó (trình tự)	4	0,030467	0,0076	0,9744	0,5097	
Giai đoạn	1	0,016875	0,0169	2,1589	0,2157	
Thuốc	1	0,161008	0,1610	20,5981	0,0105	
Sai số	4	0,031267	0,0078			
Tổng	11	0,357625				
<b>Biến phụ thuộc là <math>\ln[C_{max}]</math></b>						
Trình tự thử	1	0,03	0,03	2,8037	0,169357	0,0633
Chó (trình tự)	4	0,0428	0,0107	11,6730	0,017698	
Giai đoạn	1	0,0003	0,0003	0,3273	0,597885	
Thuốc	1	0,0120	0,0120	13,1270	0,022295	
Sai số	4	0,0037	0,0009			
Tổng	11	0,0888				
<b>Biến phụ thuộc là <math>\ln[MRT]</math></b>						
Trình tự thử	1	0,104533	0,10453	5,3653	0,081466	0,0933
Chó (trình tự)	4	0,077933	0,01948	0,8141	0,417939	
Giai đoạn	1	0,026133	0,02613	1,0919	0,355034	
Thuốc	1	0,026133	0,02613	1,0919	0,355034	
Sai số	4	0,095733	0,0239			
Tổng	11	0,330467				

**Bảng 4. Giá trị CI 90% của các biến phụ thuộc**

Giá trị	CI	Giới hạn dưới $CI_1$	Giới hạn trên $CI_2$	CI 90% ( $e^{CI}$ )
$\ln[AUC_{0-\infty}]$	$0,2318 \pm 0,1418$	0,0901	0,3736	109,4-145,3%
$\ln[C_{max}]$	$0,0633 \pm 0,0482$	0,0152	0,1115	101,5-111,8%
$\ln[MRT]$	$0,0933 \pm 0,2481$	-0,1548	0,3414	85,7-140,7%

Kết quả phân tích phương sai cho thấy: Ảnh hưởng của sự khác nhau giữa trình tự thử, giữa các nhóm và các cá thể chó lựa chọn ngẫu nhiên để nghiên cứu, giữa mẫu thuốc thử và mẫu thuốc chứng, giữa các giai đoạn thử thuốc đến các biến phụ thuộc  $\ln[AUC_{0-\infty}]$ ,  $\ln[C_{max}]$  và  $\ln[MRT]$  là khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nghĩa là, mức độ hấp thu VER.HCl vào máu, nồng độ cực đại trong máu chó thực nghiệm và thời gian lưu trú trung bình của VER.HCl khi uống thuốc thử T và thuốc chứng R là tương đương nhau. Khoảng tin cậy CI 90% của giá trị  $C_{max}$  nằm trong khoảng cho phép, từ 0,8 – 1,25 hay 80 đến 125 %, tuy nhiên CI 90% của các giá trị MRT và  $AUC_{0-\infty}$  lại nằm ngoài khoảng quy định. Như vậy, giá trị  $C_{max}$  tương ứng giữa thuốc thử và thuốc chứng là tương đương nhau, còn các giá trị MRT và  $AUC_{0-\infty}$  khác nhau theo quy định của FDA. So sánh giá trị Tmax giữa thuốc thử và thuốc chứng: Là so sánh sự khác nhau giữa thời gian đạt đến nồng độ cực đại Tmax của 6 cá thể chó khi uống thuốc thử và thuốc chứng theo phương pháp thống kê phi tham số. Kết quả so sánh Tmax được trình bày ở bảng 5.

**Bảng 5. So sánh giá trị  $T_{max}$  theo phương pháp thống kê phi tham số**

Chó	$T_{max}$ (giờ)		Chênh lệch		Thứ tự	
	Thuốc thử	Thuốc chứng	(+)	(-)	(+)	(-)
1	4	5	-	1	-	1
2	5	5	0	-	2	-
3	5	5	0	-	2	-
4	5	4	1	-	4,5	-
5	6	6	0	-	2	-
6	6	5	1	-	4,5	-
Tổng					15	1

Với giả thuyết:  $H_0$ :  $T_{max}$  của thuốc thử T và thuốc chứng R như nhau.  $H_1$ :  $T_{max}$  của thuốc thử T và thuốc chứng R không giống nhau. Kết quả cho thấy:  $T(+)$  = 15;  $T(-)$  = 1 ;  $T_{test} = T_{min} = 1$ . Tra bảng Wilcoxon ta được  $T_{0,0005}(6) = 1$ ;  $T_{test} = T_{0,0005}$ . Như vậy, bác bỏ  $H_0$ , chấp nhận  $H_1$ :  $T_{max}$  của viên nang VER.HCl 120mg GPKD và viên nén Verapamil hydroclorid L.P MYLAN 120mg khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.2. Bàn luận

Mô hình thử SKD thường bố trí thử chéo đôi, đơn liều hoặc đa liều ở trạng thái cân bằng. Mô hình chéo đôi thường được sử dụng vì có độ tin cậy cao và hạn chế được ảnh hưởng của yếu tố cá thể gây ra sai số. Vì mỗi cá thể chính là chuẩn của nó. Thí nghiệm được tiến hành hai giai đoạn, nên số lượng cá thể không cần phải nhiều, do đó tiết kiệm được kinh phí. Về đối tượng thử thuốc, tốt nhất là nghiên cứu SKD và TĐSH được thực hiện trên người tình nguyện. Tuy nhiên, kinh phí để triển khai trên người tình nguyện khá tốn kém, đồng thời mất nhiều thời gian xin phê duyệt đề cương và triển khai thực tế. Ngoài ra, đối với thuốc GPKD, có tỷ lệ %DCGP tại các thời điểm rất phức tạp, phụ thuộc lớn vào kỹ thuật bào chế. Do đó, tiến hành thử nghiệm trên động vật để thăm dò ảnh hưởng của độ hòa tan in vitro đến SKD in vivo nhằm tránh được nguy cơ gây ngộ độc. Trên thực tế, cũng có một số tác giả đã dùng chó để đánh giá SKD.

Về thuốc đối chiếu, các tài liệu khuyến cáo nên chọn thuốc đối chứng là thuốc gốc của nhà phát minh với dạng bào chế tương tự. Tuy nhiên, hiện nay trên thị trường Việt Nam chưa có chế phẩm viên nang VER.HCl 120 mg GPKD. Quá trình tìm mua thuốc đối chiếu viên nang VER.HCl 120 mg GPKD ở nước ngoài gặp rất nhiều khó khăn và không thực hiện được. Do đó, dùng thuốc đối chiếu là viên nén Verapamil MYLAN L.P 120mg GPKD (NSX Mylan Pharmaceutical, USA), có cùng hàm lượng để nghiên cứu, nhằm mục đích chứng minh tính chất GPKD của chế phẩm nghiên cứu.

Đề thu được đường cong SKD đáp ứng yêu cầu, thời điểm lấy mẫu có ý nghĩa hết sức quan trọng. Các mẫu máu chó được lấy sau các khoảng thời gian 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12, 16 và 24 giờ. Các thời điểm lấy mẫu như trên đã thể hiện rõ pha hấp thu và pha thải trừ của đường cong SKD; đảm bảo có ít nhất 3 điểm lấy mẫu máu trước khi đạt  $C_{max}$  (pha hấp thu), 3 điểm xung quanh đỉnh, 6 điểm sau khi đạt nồng độ đỉnh (pha thải trừ), và tổng số điểm lấy mẫu nhiều hơn 11. Việc lấy mẫu máu trong thí nghiệm nghiên cứu SKD đã đáp ứng được các quy định của FDA. Các thông số ĐĐH được tính toán theo phương pháp không dựa trên mô hình ngăn theo quy định của USP 41 và FDA. Phân tích thống kê, so sánh các thông số ĐĐH được thực hiện theo phương pháp two one-sided t-test (phương pháp: khoảng tin cậy 90%).  $T_{max}$  được so sánh bằng phương pháp thống kê không tham số (Wilcoxon signed rank test).

Mục tiêu là tạo ra  $T_{max}$  cho viên nang phải từ 5-6 giờ. Do ở dạng pellet nên phần lớn thuốc sẽ được hấp thu tại ruột non. Tại thời điểm lấy mẫu cuối cùng (24 giờ) tuy chưa đủ dài như khuyến cáo của USP (48 giờ) nhưng nồng độ VER.HCl trong huyết tương đã hạ xuống rất thấp, đủ để xác định chính xác các thông số ĐĐH. Trên đồ thị cũng cho thấy nồng độ VER.HCl trong máu tại các thời điểm định lượng của viên nang nghiên cứu và viên nén đối chiếu chưa trùng khít nhau: ở viên nang nghiên cứu VER.HCl hấp thu nhanh hơn, đạt  $C_{max}$  xấp xỉ nhau, trong khi giá trị AUC lại thấp hơn.

Kết quả so sánh SKD in vivo của viên nang VER.HCl 120 mg GPKD và viên nén Verapamil MYLAN L.P 120mg trên chó bước đầu cho thấy: Bằng phương pháp

phân tích phương sai, xác định khoảng tin cậy 90%, giá trị  $C_{max}$  của VER.HCl khi uống viên nang VER.HCl 120 mg GPKD và viên nén Verapamil MYLAN L.P 120mg là tương đương nhau, khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhưng các giá trị  $AUC_{0-\infty}$ , MRT và  $T_{max}$  của viên nang VER.HCl 120 mg GPKD và viên nén Verapamil MYLAN L.P 120mg khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Sở dĩ các giá trị  $AUC_{0-\infty}$ , MRT và  $T_{max}$  của VER.HCl ở 2 dạng thuốc khác nhau là do: vị trí hấp thu của dạng bào chế khác nhau trong đường tiêu hóa. Điều đó dẫn đến sự khác nhau về tốc độ hấp thu VER.HCl vào hệ thống tuần hoàn từ hai dạng thuốc. Do đó, thời gian để đạt được  $C_{max}$  và thời gian lưu trú trung bình (MRT) có sự khác biệt nên dẫn đến  $AUC_{0-\infty}$  khác nhau. Chính sự khác biệt này là đặc điểm cơ bản nhất của dạng thuốc GPKD dạng đa đơn vị liều và dạng một đơn vị liều.

#### 4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá được SKD và so sánh một số thông số dược động học của VER.HCl từ viên nang VER.HCl 120mg GPKD bào chế được và viên nén Verapamil hydroclorid L.P MYLAN 120mg trên chó thực nghiệm. Kết quả phân tích phương sai, xác định khoảng tin cậy CI 90% cho thấy: Giá trị  $C_{max}$  của VER.HCl khi uống viên nang VER.HCl 120mg GPKD bào chế được và viên nén Verapamil hydroclorid L.P MYLAN 120mg lưu hành trên thị trường là tương đương nhau, khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhưng các giá trị  $AUC_{0-\infty}$ , MRT và  $T_{max}$  của 2 thuốc này khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Alison B., Catherine C. (2014). Martindale The Complete Drug Reference Thirty-eighth Edition. pp.1522-1526.
- [2] Bộ Y tế (2022). Dược thư quốc gia Việt Nam tập 2, tr. 1685-1688.
- [3] Nery T. F., Barbara M. F., Luigi X. C. (1992). Comparative efficacy, safety and pharmacokinetics of Verapamil SR vs Verapamil IR in Hypertensive Patients. *Drugs*, 44(1), 1-11.
- [4] Moreland T. A., McMurdo E. T., McEwen J. (1989). Multiple dose comparison of a whole 240 mg verapamil sustained-release tablet with two half tablets. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 10, 311-319.
- [5] Devane J. G., Kelly J. G., Geoghegan B. (1990). Pharmacokinetic and in-vitro characteristics of sustained release verapamil products. *Drug development and industrial pharmacy*. 16(7), 1233-1248.
- [6] Food and Drug Administration (2018). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>.
- [7] Food and Drug Administration (2014). Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs— General Considerations. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-Submitted-in-NDAs-or-INDs---General-Considerations.pdf>.