

THÔNG TIN LUẬN ÁN TIỀN SĨ ĐƯA LÊN MẠNG

Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Thanh Hà

Tên đề tài luận án: **Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá khả năng phân bố sinh học của paclitaxel từ chế phẩm thuốc tiêm sản xuất tại Việt Nam.**

Chuyên ngành: Kiểm nghiệm thuốc và độc chất

Mã số: 62720410

Người hướng dẫn: 1. PGS.TS Lê Minh Trí; 2. PGS.TS Nguyễn Thiện Hải

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT NHỮNG KẾT LUẬN MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu được thực hiện bao gồm xây dựng công thức và quy trình điều chế thuốc tiêm truyền chứa PTX với hai dạng bào chế là dung dịch đậm đặc và bột đông khô; Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá độ ổn định của hai chế phẩm nghiên cứu; Đánh giá thông số dược động và phân bố sinh học trong một số mô động vật của hai chế phẩm nghiên cứu so với thuốc đối chứng.

Về bào chế: Đã xây dựng công thức và quy trình bào chế bột đông khô pha tiêm truyền chứa PTX qui mô 50 lọ cho mỗi lô. Quy trình đông khô với thời gian đông lạnh 48 giờ, áp suất giai đoạn làm khô sơ cấp và thứ cấp là 0,0108 mbar và 0,0026 mbar. Công thức và quy trình bào chế bột đông khô pha tiêm truyền là sản phẩm nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về mặt bào chế. Quy trình điều chế cho thấy có sự ổn định, có triển vọng áp dụng vào thực tiễn.

Về kiểm nghiệm: Đã xây dựng tiêu chuẩn chất lượng chế phẩm bột đông khô PTX với điều kiện sắc ký định lượng tạp theo USP và BP với một số thay đổi về cột, điều kiện nhiệt độ buồng tiêm, nhiệt độ cột và chương trình pha động để phù hợp với điều kiện của phòng thí nghiệm. Quy trình đã được thẩm định đạt các yêu cầu theo USP và ICH hiện hành. Quy trình định lượng PTX trong dịch chiết từ huyết tương và dịch mô động vật thí nghiệm bằng phương pháp HPLC được xây dựng và thẩm định, các thông số thẩm định đầy đủ với yêu cầu của một quy trình thẩm định phân tích thuốc trong huyết tương người tình nguyện (quy định FDA và EMA). Qua quá trình thực nghiệm khảo sát nồng độ PTX từ thuốc đối chứng và thuốc thử trong huyết tương thỏ, kết quả cho thấy hai dạng bào chế dung dịch đậm đặc và bột đông khô có khác biệt so với thuốc đối chứng về thông số dược động học. So với thuốc đối chứng AUC_{0-6} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ lần lượt là 14,71 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 15,70 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 1,15 giờ, dung dịch đậm đặc có các thông số cao hơn (16,33 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 18,38 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 1,36 giờ) trong khi dạng bột đông khô có các thông số này thấp hơn (5,60 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 5,55 $\mu\text{g.giờ/mL}$; 0,87 giờ) ở ngưỡng $p = 0,05$. Trên mô thỏ, tỷ số $AUC_{0,5-8h}$ chế phẩm thử / $AUC_{0,5-8h}$ thuốc đối chứng ở các mô gan, thận, phổi, buồng trứng và tổng các mô lần lượt là 2,28; 2,62; 1,71; 0,89 và 2,01. Trên mô chuột, AUC_{0-8h} cả 2 chế phẩm ở gan là cao nhất (thuốc đối chứng: 131,9 $\mu\text{g.h/g}$; dung dịch đậm đặc: 155, 62 $\mu\text{g.h/g}$) tiếp sau đó là thận (49,05 $\mu\text{g.h/g}$ và 50,12 $\mu\text{g.h/g}$) và thấp nhất là phổi (31,65 $\mu\text{g.h/g}$ và 35,46 $\mu\text{g.h/g}$). Mức độ PTX phân bố vào các mô lần lượt gan > thận > phổi. AUC_{0-8h} chế phẩm thử ở gan và phổi cao hơn thuốc đối chứng có ý nghĩa. Các kết quả nghiên cứu đã cung cấp dữ liệu về đặc tính dược động, tạo tiền đề cho nghiên cứu dược động và lâm sàng trên người.

TP.Hồ Chí Minh, ngàytháng.....năm

NGƯỜI HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

HIỆU TRƯỞNG

ONLINE Ph.D. DISSERTATION INFORMATION

The Ph.D. Dissertation title: **Development of quality standards and assessment of the biological distribution of paclitaxel from injection preparations produced in Vietnam**

Specialty: Pharmaceutical analyst and Toxicology

Code: 62720410

Ph.D. candidate: Nguyen Thanh Ha

Supervisor 1: Assoc. Prof. Le Minh Tri, Ph.D.

Supervisor 2: Assoc. Prof. Nguyen Thien Hai, Ph.D.

Academic institute: University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

SUMMARY OF NEW FINDINGS

Research is carried out including formulation and process preparation of injection containing PTX with two dosage forms: concentrated solution and lyophilized powder; Develop quality standards and assess the stability of the two research products; Evaluation of pharmacokinetic parameters and biological distribution in some animal tissues of the two research products compared with reference drug.

About formulated preparation: Formulated and process of preparing lyophilized powder for infusion containing PTX with the scale of 50 vials for each batch. The freeze-drying process with freezing time of 48 hours, the pressure of the primary and secondary drying stage is 0,0108 mbar and 0,0026 mbar. Formulation and process of preparing the lyophilized powder for infusion is the first research in Vietnam in terms of dosage. The formulated preparation process has been shown stable, with good prospects for practical application.

About pharmaceutical testing: The quality standards of PTX lyophilized powder for injection have been developed with validated chromatography conditions according to USP and BP, there are suitable changes in factors of column, chamber temperature, column temperature and chapter mobile phase. The process has been validated against the requirements of USP and ICH. Developed and validated method of PTX assay in the plasma and tissues of extracts experimental animal by using HPLC method, the complete validation parameters with the requirement of a voluntary human plasma drug analytical validation procedure (FDA and EMA regulations). Through the experimental process of investigating PTX the concentration in rabbit plasma, the results showed that two dosage forms of concentrated solution and lyophilized powder differ from reference drugs in terms of pharmacokinetic parameters. Compared with control AUC_{0-6} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ were 14.71 $\mu\text{g.h/mL}$; 15.70 $\mu\text{g.hours/mL}$; 1.15 hours respectively, concentrate injection has higher parameters (16.33 $\mu\text{g.h/mL}$; 18.38 $\mu\text{g.h/mL}$; 1.36 hours) while lyophilized powder have lower parameters (5.60 $\mu\text{g.hours/mL}$; 5.55 $\mu\text{g.hours/mL}$; 0.87 hours) at the threshold $p = 0.05$. In rabbit tissue, the ratio of $AUC_{0.5-8h}$ of research preparation/ $AUC_{0.5-8h}$ of reference drug in liver, kidney, lung, ovarian and total tissues were 2.28 respectively; 2.62; 1.71; 0.89 and 2.01. In rat tissue, AUC_{0-8h} of both liver products was the highest (control: 131.9 $\mu\text{g.h/ g}$; concentrated solution: 155,62 $\mu\text{g.h/ g}$) followed by kidney (49.05 $\mu\text{g.h/ g}$ and 50.12 $\mu\text{g.h/ g}$) and the lowest was the lung (31.65 $\mu\text{g.h/ g}$ and 35.46 $\mu\text{g.h/ g}$). This shows that the level of PTX distributed to the tissues in turn liver > kidney > lung. AUC_{0-8h} of liver and lung from research preparation was significantly higher than that of the reference drug. The research results provide data on pharmacokinetic properties, paving the way for pharmacokinetic and clinical research in humans.

Ho Chi Minh City,.....

Supervisor

Ph.D. candidate

President