

# Làm chủ công nghệ sản xuất thuốc paracetamol quy mô công nghiệp

*Với việc sử dụng kết hợp các tá dược dính tăng độ tan của Paracetamol, ứng dụng công nghệ xát hạt ướt cải tiến (MADG), nhóm nghiên cứu của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương đã sản xuất thành công viên nén paracetamol giải phóng nhanh ở quy mô công nghiệp (300.000 viên/lô).*

Đó là kết quả của Dự án “Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất thuốc viên nén Paracetamol 500 mg giải phóng nhanh” do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương thực hiện, thuộc Chương trình khoa học và công nghệ (KH&CN) trọng điểm cấp Nhà nước Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng (KC.10/16-20). Dự án vừa được Hội đồng KH&CN nghiệm thu cấp Nhà nước do Bộ Khoa học và Công nghệ tổ chức nghiệm thu chiều ngày 15/6/2021.



*Toàn cảnh buổi họp Hội đồng đánh giá, nghiệm thu dự án.*

## **Nhiều tiềm năng phát triển Paracetamol giải phóng nhanh**

Paracetamol (PAR) là thuốc cơ bản có tác động giảm đau theo cả cơ chế ngoại vi và trung ương, được sử dụng trong điều trị các cơn đau từ nhẹ đến trung bình, cũng như trong các trường hợp cần hạ sốt. Khi sử dụng ở liều chỉ định PAR rất an toàn, đặc biệt là tránh được các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa. PAR ít được dùng trong các trường hợp đau do viêm bởi vì hầu như không có tác dụng chống viêm.

Theo nhóm nghiên cứu, nhu cầu sử dụng PAR trong chăm sóc sức khỏe trên thị trường Việt Nam rất lớn và đa dạng. Mặc dù đã có khá nhiều các sản phẩm nhóm này đang lưu hành trên thị trường, tuy nhiên phần lớn chúng là viên nén paracetamol qui ước được bào chế bằng phương pháp xát hạt thông thường hoặc các sản phẩm nhập khẩu hay sản xuất nhượng quyền có giá cao hơn so với mặt bằng chung.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tăng tốc độ hấp thu paracetamol có thể đem lại tác dụng giảm đau, hạ sốt nhanh hơn do giảm được thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương. Vì vậy, các nỗ lực nhằm nghiên cứu dạng bào chế paracetamol giải phóng nhanh là hết sức cần thiết, đáp ứng nhu cầu thị trường.

Theo hướng dẫn của Hội đồng Dược điển Mỹ (USP), viên nén dùng đường uống được xem là hòa tan nhanh khi không dưới 85% lượng dược chất được hòa tan trong vòng 30 phút bằng một thể tích đệm nhỏ hơn 900ml trên thiết bị cánh khuấy 50 vòng/phút hoặc thiết bị giỏ quay 100 vòng/phút. Hiện nay, nhiều dạng bào chế đã được nghiên cứu nhằm giải phóng nhanh dược chất paracetamol giúp tăng khả năng hấp thu vào cơ thể, từ đó đẩy nhanh thời gian tác dụng của thuốc đối với người bệnh. Một số biệt dược nước ngoài dành cho mục đích này đã được thương mại hóa trên thị trường Việt Nam như: Efferalgan 500mg của Pháp; Fizzol 500mg, Frezefev 500mg của Ấn Độ; Panadol viên sủi 500mg, Panadol Children Soluble 250mg của Úc...

Tuy nhiên, bản chất về dạng bào chế của các thuốc kể trên đều là dạng viên nén hòa tan sủi bọt. Bởi vậy chúng có những nhược điểm như: không thuận tiện cho người sử dụng do cần hòa tan vào nước trước khi uống và thường có vị khó chịu, khó khăn trong bảo quản đặc biệt trong điều kiện khí hậu có độ ẩm cao như Việt Nam, và hầu hết dạng viên nén hòa tan sủi bọt rất nhạy cảm với độ ẩm.

Trên thế giới, viên nén paracetamol giải phóng nhanh hiện đang có biệt dược Panadol Actifast 500 mg, sản xuất bởi GlaxoSmithKline, tuy nhiên, biệt dược này hiện vẫn chưa lưu hành ở thị trường Việt Nam. Trong nước, chưa thấy có nhà sản xuất Việt Nam nào áp dụng sản xuất viên nén PAR giải phóng nhanh và thương mại hóa, các dạng thuốc giải phóng nhanh của paracetamol đa phần là viên sủi hoặc gói bột sủi. Chính vì vậy, khả năng cạnh tranh trên thị trường của viên nén PAR giải phóng nhanh, với ưu thế đặc biệt về tính tiện lợi, dễ sử dụng, dễ bảo quản, thân thiện với người dùng của dạng viên nén so với các dạng bào chế khác, là rất có tiềm năng.

Xuất phát từ nhu cầu thực tế, nhóm nghiên cứu của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương đã đề xuất và được Bộ KH&CN hỗ trợ triển khai Dự án “Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất thuốc viên nén Paracetamol 500mg giải phóng nhanh”.

### **Hoàn thiện quy trình sản xuất ở quy mô công nghiệp**

TS. Tạ Mạnh Hùng – Chủ nhiệm Dự án cho biết, Dự án được phát triển từ đề tài cấp cơ sở “Nghiên cứu bào chế viên nén Paracetamol 500mg giải phóng nhanh” do nhóm nghiên cứu triển khai trong giai đoạn 2015 - 2016. Trong đó định hướng tập trung vào tăng tốc quá trình rã viên dựa trên việc sử dụng kết hợp các tá dược dính tăng độ tan của PAR, kết hợp với các tá dược siêu rã và công nghệ xát hạt ướt cải tiến. Kỹ thuật xát hạt ướt cải tiến (MADG) là một kỹ thuật mới, chưa được áp dụng nhiều tại Việt Nam mặc dù có nhiều ưu điểm, trong đó một trong những điểm mấu chốt của kỹ thuật này là khống chế được độ ẩm của bột hợp lý cho quá trình tạo hạt và dập viên.

Nhóm nghiên cứu đã sử dụng hệ thống đầu phun sử dụng áp lực là khí trơ nitrogen, cho phép điều chỉnh kích thước hạt phun theo yêu cầu nghiên cứu, lượng nước được phân phối chính xác bằng cách sử dụng bơm nhu động định lượng. Hệ thống máy tạo hạt là dạng máy tạo hạt cao tốc (High-shear granulator) có cả cánh khuấy và cánh đảo, các thông số về tốc độ có thể điều chỉnh phù hợp với tốc độ các hạt nước phun vào để đảm bảo được khả năng phân phối đồng nhất nước tới toàn bộ khối bột.



*Đại diện nhóm nghiên cứu báo cáo kết quả của Dự án.*

Nhóm nghiên cứu đã triển khai thành công các nội dung đặt ra của Dự án gồm: hoàn thiện quy trình sản xuất viên nén paracetamol giải phóng nhanh ở quy mô pilot (30.000 viên/lô); hoàn thiện quy trình sản xuất viên nén paracetamol giải phóng nhanh ở quy mô công nghiệp (300.000 viên/lô); xây dựng và thẩm định tiêu chuẩn chất

lượng (tiêu chuẩn cơ sở) của sản phẩm. Tiêu chuẩn đầy đủ, rõ ràng, khả thi, tương đương với chế phẩm đối chiếu theo quy định của Bộ Y tế và đảm bảo phù hợp với tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Đặc biệt, đã sản xuất thành công 3 lô qui mô công nghiệp 300.000 viên/lô tương đương 900.000 viên nén Paracetamol 500mg giải phóng nhanh đạt tiêu chuẩn cơ sở, có tương đương sinh học ngang với chế phẩm đối chiếu theo quy định và có hạn dùng ít nhất 24 tháng.

Đồng thời, đã thẩm định qui trình sản xuất; thử độc tính cấp của sản phẩm xác định được LD50 của viên nén paracetamol giải phóng nhanh trên chuột nhắt. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính của hoạt chất paracetamol được công bố trên thế giới. Nhóm cũng đã thử tương đương sinh học của sản phẩm và cho kết quả tương đương sinh học với viên Panadol Active fast ở cả 2 điều kiện thử nghiệm (đói, no); thử độ ổn định của sản phẩm ở điều kiện lão hóa cấp tốc trong 6 tháng, ở điều kiện lão hóa dài hạn tới 18 tháng. Sản phẩm ổn định, đạt tiêu chuẩn cơ sở sau thời gian theo dõi. Giá thành của sản phẩm có thể cạnh tranh tốt với các sản phẩm trên thị trường.

Theo TS. Tạ Mạnh Hùng, hiện nay nhóm nghiên cứu đã hoàn thiện hồ sơ đăng ký lưu hành cho sản phẩm thuốc viên nén paracetamol giải phóng nhanh PARAVIK 500 theo quy định của Bộ Y tế, nộp Cục quản lý Dược. Nhóm nghiên cứu kiến nghị được tiếp tục theo dõi độ ổn định của sản phẩm ở điều kiện lão hóa dài hạn đủ 24 tháng theo qui định để có thể xin cấp số đăng ký lưu hành sản phẩm theo qui định của Bộ Y tế và tiến hành thương mại hóa sản phẩm của dự án.



*Sản phẩm thuốc viên nén Paracetamol 500 mg giải phóng nhanh.*

Tại buổi họp Hội đồng KH&CN nghiệm thu cấp Nhà nước đánh giá Dự án nói trên, các thành viên Hội đồng đều đánh giá cao những kết quả của nhóm nghiên cứu. Các kết quả đã đạt tiêu chuẩn về số lượng, chất lượng so với đặt hàng. Các thành viên Hội đồng cho rằng đây là sản phẩm mới, có công dụng tốt, đánh giá có minh chứng khách quan và chưa có tại Việt Nam. Hiện nay đã có doanh nghiệp mong muốn nhận chuyển giao công nghệ, do đó Hội đồng đề nghị nhóm nhanh chóng triển khai các công việc, thủ tục liên quan để sớm thương mại hóa sản phẩm./.

*Nguồn: Bộ Khoa học và Công nghệ (MOST).*