

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHD.2026.015>

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ VIÊN NANG CỨNG CHỨA CELECOXIB 200 MG

Huỳnh Thị Tố Quyên, Phùng Đức Truyền*
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Độ tan của celecoxib thấp nên khởi phát tác dụng chậm và hiệu quả điều trị kém, do đó, cần thiết phải áp dụng phương pháp điều chế nâng cao sinh khả dụng của thuốc. **Mục tiêu:** Điều chế được viên nang cứng celecoxib 200 mg đạt tiêu chuẩn kỹ thuật và có độ hòa tan in vitro tương đương với thuốc đối chiếu (Celebrex®200mg). **Vật liệu và phương pháp:** Áp dụng phương pháp dùng chất gây thấm làm tăng độ tan của celecoxib và điều chế viên nang cứng celecoxib 200 mg, đánh giá tương đương hòa tan in vitro so với viên đối chiếu Celebrex® của Viatris bằng thử độ hòa tan. **Kết quả:** Đã xây dựng được công thức điều chế viên nang cứng đạt yêu cầu về Cảm quan, Định tính, Đồng đều khối lượng: (265.5 - 284.5 mg), độ rã (phút): 3'30 - 5'52; định lượng 99.75%, độ hòa tan ở thời điểm 45 phút (pH 12) 99.70% đạt tiêu chuẩn kỹ thuật đối với viên nang cứng. **Đánh giá tương đương sinh học bằng thử nghiệm độ hòa tan so với viên đối chiếu ở các môi trường với pH 12; 1.2; 4.5 và 6.8 với giá trị f_2 lần lượt là 75.66; 77.21; 61.09 và 62.98 đạt yêu cầu về tương đương hòa tan invitro. **Bàn luận:** Việc sử dụng natri lauryl sulfat là chất gây thấm anion có HLB cao giúp cải thiện khả năng thấm ướt bề mặt dược chất celecoxib vốn có tính acid, dẫn đến khả năng làm tăng độ tan của hoạt chất hiệu quả. **Kết luận:** Viên nang cứng nghiên cứu chứa 200 mg celecoxib đạt tiêu chuẩn kỹ thuật và tương đương in vitro so với viên đối chiếu.**

Từ khóa: celecoxib, hòa tan, giải phóng hoạt chất, viên nghiên cứu, viên đối chứng

FORMULATION OF CELECOXIB 200 MG HARD CAPSULES

Huynh Thi To Quyen, Phung Duc Truyen

ABSTRACT

Background: Celecoxib is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used in the treatment of rheumatoid arthritis. Its poor solubility results in a slow onset of action and reduced therapeutic efficacy; therefore, formulation strategies to enhance its bioavailability are necessary. **Objective:** To formulate celecoxib 200 mg hard capsules that meet technical quality standards and demonstrate in vitro dissolution equivalence with the reference product (Celebrex® - Viatris). **Materials and Methods:** A solubility enhancement approach using a surfactant was applied to improve celecoxib solubility, followed by the formulation of celecoxib 200 mg hard capsules. In vitro bioequivalence with the reference product (Celebrex® - Viatris) was evaluated using dissolution testing. **Results:** A formulation meeting quality requirements was successfully developed, with appearance, identification, mass uniformity ranging from 265.5 to 284.5 mg, disintegration time of 3 min 30 sec to 5 min 52 sec, assay 99.75%, and dissolution at 45 minutes (pH 12) reaching 99.70%. In vitro bioequivalence was assessed through dissolution testing in media with pH 1.2, 4.5, 6.8, and 12, yielding f_2 values of 75.66; 77.21; 61.09 and 62.98, respectively, met in vitro dissolution equivalence criteria. The use of sodium lauryl sulfate, an anionic surfactant with a high HLB value, is compatible with the acidic nature of celecoxib and effectively enhances the solubility of the active ingredient. **Conclusion:** The developed celecoxib 200 mg hard capsules met technical quality standards and

* Tác giả liên hệ: Phùng Đức Truyền, Email: truyenpd@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 17/4/2026; Ngày nhận bản sửa: 05/5/2026; Ngày duyệt đăng: 09/5/2026)

demonstrated in vitro bioequivalence with the reference product.

Keywords: celecoxib, dissolution, drug release, test product, reference product

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) thuộc nhóm ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), được sử dụng rộng rãi trong điều trị viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, các rối loạn liên quan đến đau, viêm mãn tính và một số bệnh lý viêm khác [1]. Nhờ cơ chế ức chế chọn lọc COX-2, celecoxib giúp giảm đau và viêm hiệu quả mà ít gây tác dụng phụ trên đường tiêu hóa [1 - 4]. Tuy nhiên, celecoxib là một dược chất có tính tan rất thấp trong nước (độ tan 3 - 7 µg/mL) thuộc nhóm II theo hệ thống phân loại sinh dược học BCS (Biopharmaceutical Classification System), độ thấm tốt nhưng độ tan kém [5]. Do độ tan hạn chế, sinh khả dụng đường uống của celecoxib thường thấp, làm giảm hiệu quả điều trị. Điều này đặt ra yêu cầu cần thiết phải cải thiện độ tan của dược chất để nâng cao hiệu quả điều trị, thời gian khởi phát nhanh [6 - 8]. Hiện nay, hầu hết các thuốc chứa celecoxib có độ tan cải tiến đang được nhập khẩu từ nước ngoài với giá thành cao, làm gia tăng gánh nặng chi phí cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, các chế phẩm nội địa còn hạn chế về dạng bào chế, ít có sản phẩm tiện dùng như dạng viên nang cứng cải tiến độ tan, vốn có nhiều ưu điểm như bảo vệ dược chất, ổn định tốt, dễ đóng gói và sử dụng thuận tiện cho bệnh nhân.

Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phát triển viên nang cứng chứa celecoxib 200 mg với mục tiêu điều chế được viên nang đạt tiêu chuẩn kỹ thuật và có độ hòa tan *in vitro* tương đương với thuốc đối chiếu (Celebrex® Viatris).

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu, hóa chất, dung môi

Celecoxib chuẩn (98% số lô: QT138 0225, HD: 28/02/2030 Viện kiểm nghiệm thuốc TW), celecoxib (99.6% số lô: CEB/14100180; HD: 09/2029, Ấn Độ). Các tá dược: Lactose monohydrat, PVP K30, sodium laurylsulfat, croscarmellose sodium, magnesium stearat (Trung Quốc). Một số hóa chất, dung môi dùng cho phân tích kiểm nghiệm. Viên đối chiếu Celebrex 200 mg (số lô: 5103, HD: 07/11/2026, Viatris, Hoa Kỳ).

2.2. Trang thiết bị dùng cho nghiên cứu

Bảng 1. Danh sách trang thiết bị

STT	Thiết bị	Model
1	Máy đóng nang cứng	Trung Quốc
2	Máy đo độ rã	Copley
3	Máy đo độ hòa tan	Biobase - BK-RC8
4	Tủ sấy	Memmert - UBN 500
5	Cân phân tích	Shimadzu - ATX224
6	Cân kỹ thuật	Shimadzu - ELB300
7	Máy HPLC	Shimadzu - LC-2050C
8	Máy đo độ ẩm	Ohaus - MB25
9	Máy đo pH	Mettler-Toledo GmbH - S220

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Khảo sát viên đối chiếu làm cơ sở để xây dựng công thức và điều chế viên nghiên cứu

Viên đối chiếu Celebrex 200 mg sẽ được khảo sát bằng thử độ hòa tan trong môi trường 1000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, pH ở các nồng độ 12; 1.2; 4.5; 6.8 thực hiện theo tiêu chuẩn BP [10]: Thiết bị giỏ quay, tốc độ 75 vòng/phút, thời gian 45 phút, yêu cầu hoạt

chất giải phóng $\geq 75\%$ (Q).

2.3.2. Xây dựng công thức quy trình điều chế viên nang cứng celecoxib 200 mg

Trên cơ sở khảo sát động học giải phóng hoạt chất của viên đối chiếu trong các môi trường pH khác nhau, dùng các dữ liệu này làm cơ sở cho viên nghiên cứu, tiến hành xây dựng công thức cho 1 viên gồm:

Yếu tố cố định: Khối lượng viên celecoxib 200 mg, khối lượng các tá dược PVP K30, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate

Các yếu tố biến thiên khảo sát: Gồm các tá dược: Sodium lauryl sulfat, tween 80. Trong đó khối lượng tá dược độn Lactose monohydrate thay đổi không đáng kể tùy thuộc vào sự thay đổi tá dược sodium lauryl sulfat, tween 80.

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược sodium lauryl sulfat

Bảng 2. Công thức (CT) cho 1 viên khảo sát với sodium lauryl sulfat

STT	Thành phần	CT 01		CT 02		CT 03		CT 04	
		%	mg/viên	%	mg/viên	%	mg/viên	%	mg/viên
1	Celecoxib	74.07	200.00	74.07	200.00	74.07	200.00	74.07	200.00
2	Lactose monohydrat	20.93	56.50	20.43	55.15	19.93	53.80	18.43	49.75
3	PVP K30	2.50	6.75	2.50	6.75	2.50	6.75	2.50	6.75
4	Croscarmellose sodium	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70
5	Sodium laurylsulfat	0.50	1.35	1.00	2.70	1.50	4.05	3.00	8.10
6	Nước tinh khiết	NA	40.50	NA	40.50	NA	40.50	NA	40.50
7	Magnesium stearat	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70
Tổng khối lượng		100.00	270.00	100.00	270.00	100.00	270.00	100.00	270.00

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược tween 80

Bảng 3. Công thức cho 1 viên khảo sát với tween 80

ST T	Thành phần	CT 05		CT 06		CT 07		CT 08	
		%	mg/viên	%	mg/viên	%	mg/viên	%	mg/viên
1	Celecoxib	74.07	200.00	74.07	200.00	74.07	200.00	74.07	200.00
2	Lactose monohydrat	20.93	56.50	20.43	55.15	19.93	53.80	18.43	49.75
3	PVP K30	2.50	6.75	2.50	6.75	2.50	6.75	2.50	6.75
4	Croscarmellose sodium	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70
5	Tween 80	0.50	1.35	1.00	2.70	1.50	4.05	3.00	8.10
6	Nước tinh khiết	NA	40.50	NA	40.50	NA	40.50	NA	40.50
7	Magnesium stearat	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70	1.00	2.70
Tổng khối lượng		100.00	270.00	100.00	270.00	100.00	270.00	100.00	270.00

Chú thích: Nước đóng vai trò là dung môi tạo hạt và sẽ bị loại bỏ trong quá trình sấy khô. Do đó, trong thành phần khối lượng cuối cùng của viên thuốc, nước không được tính vào tổng khối lượng hoặc tỷ lệ %, nên ghi là NA

Tiến hành mỗi công thức trên cỡ lô 100 viên. Trên cơ sở đánh giá sự ảnh hưởng của loại và lượng tá dược lên độ hòa tan của dược chất, tìm ra công thức có độ giải phóng hoạt chất cao nhất.

Tiến hành điều chế cốm bằng phương pháp xát hạt ướt: Nghiền mịn celecoxib trong cối sứ, dùng lượng nước trong công thức hòa tan chất gây thấm rồi cho từ từ vào cối nghiền với celecoxib thành khối nhão đồng nhất. Cho tiếp các tá dược vào (trừ magnesium stearat) nghiền trộn thành khối ẩm, xát cốm qua cỡ rây số 2. Sấy cốm ở 60°C dưới áp suất giảm đến độ ẩm dưới 1.0%, sửa hạt, thêm magnesium stearat, trộn đều.

Kiểm nghiệm bán thành phẩm: Gồm các chỉ tiêu: Cảm quan, độ ẩm, phân bố kích thước hạt, độ trơn chảy và tỷ trọng.

Đánh giá cốm: Bằng phương pháp đo góc nghiêng anpha (α): Dược thực hiện với 50 g cốm sau khi đã sấy khô, sửa hạt và trộn hoàn tất.

$$\tan a = \frac{2h}{D}$$

Xác định tỷ trọng và chỉ số nén:

$$\text{Tỷ trọng khối} = \frac{m}{V_o}$$

$$\text{Tỷ trọng nén} = \frac{m}{V_t}$$

$$\text{Chỉ số nén (\%)} = 100 \frac{V_o \times V_t}{V_o}$$

Trong đó: m là khối lượng cốm phân tích (g); V_o là thể tích cốm trước gõ (mL); V_t là thể tích cốm sau gõ (mL).

Từ kết quả đo chỉ số nén, chọn cỡ nang phù hợp và tiến hành đóng nang.

Nâng cỡ lô lên 1,000 viên đánh giá độ lặp lại trên công thức được chọn.

2.3.3. Kiểm nghiệm thành phẩm

Tiêu chuẩn kiểm nghiệm thành phẩm được xây dựng dựa trên Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V) và British Pharmacopoeia (BP, 2020), bao gồm các chỉ tiêu:

Cảm quan: Viên nang cứng số 2, màu đỏ, bề mặt viên nhẵn, không méo mó. Bên trong có chứa bột cốm màu trắng, đồng nhất.

Xác định độ đồng đều khối lượng: Tiến hành theo ĐĐVN V, phụ lục 11.3 [9].

Định tính: thực hiện bằng phương pháp HPLC cho thấy thời gian lưu SDK mẫu thử tương đương với thời gian lưu SDK mẫu chuẩn.

Thử độ rã: Tiến hành theo ĐĐVN V, phụ lục 11.6 [9].

Thử độ hòa tan: Tiến hành theo BP (2020) [10].

Thiết bị thử độ hòa tan kiểu giỏ quay.

Môi trường: 1,000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, điều chỉnh đến pH 12.

Tốc độ: 75 vòng/phút, thời gian: 45 phút

Yêu cầu: Độ hòa tan của hoạt chất $\geq 75\%$ (Q).

Định lượng: Phương pháp sắc ký lỏng tham khảo theo BP (2020), tiến hành theo tiêu chuẩn cơ sở, hàm lượng celecoxib nằm trong khoảng 190 - 210 mg (ĐĐVN V, phụ lục 11.2) [10].

2.3.4. Đánh giá tương đương hòa tan in vitro của viên nghiên cứu so với viên đối chiếu

Đánh giá tương đương hòa tan so với viên đối chiếu trong 3 môi trường pH 12; 1.2; pH 4.5 và pH 6.8 thông qua hệ số tương đồng f_2 .

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Trong đó:
n là số điểm lấy mẫu;

R_t là trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc đối chiếu tại thời điểm t;

T_t là trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc thử tại thời điểm t.

Tối thiểu 3 điểm lấy mẫu (không bao gồm điểm không). 12 giá trị cho mỗi điểm lấy mẫu của mỗi thuốc. Độ lệch chuẩn của trung bình của bất kỳ thuốc nào cần phải nhỏ hơn 10% từ thời điểm thứ 2 đến điểm cuối cùng, thời điểm đầu tiên nhỏ hơn 20%.

Giá trị $f_2 \geq 50$, hai thuốc tương tự về độ hòa tan hay tương đương *in vitro*.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát viên đối chiếu (VĐC) làm cơ sở cho việc điều chế viên nghiên cứu

Kết quả đo độ giải phóng hoạt chất (GPHC) của viên đối chiếu trong môi trường 1000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, điều chỉnh đến pH 12; 1.2; pH 4.5; pH 6.8 được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Độ GPHC của viên đối chiếu trong môi trường 1000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, độ pH 12; pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8

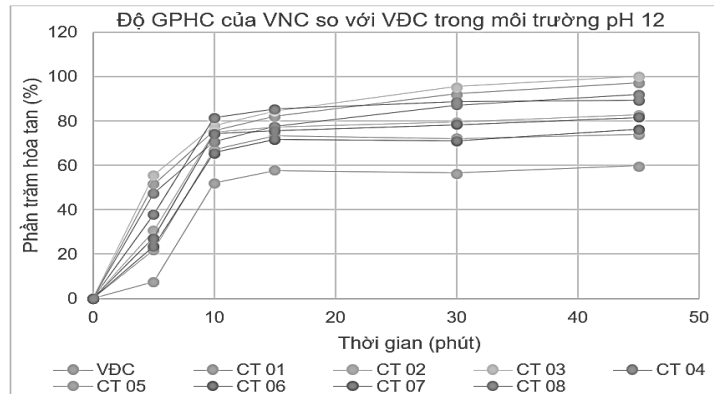
pH	% độ GPHC Celecoxib (n = 6)				
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
12	51.58 ± 1.86	75.62 ± 1.9	82.14 ± 1.32	92.23 ± 0.63	97.12 ± 0.45
1.2	29.95 ± 1.64	55.52 ± 2.03	61.65 ± 1.78	71.04 ± 0.78	82.16 ± 0.58
4.5	37.6 ± 1.84	60.3 ± 2.15	70.94 ± 1.6	87.46 ± 0.96	37.6 ± 1.84
6.8	24.06 ± 5.11	45.84 ± 3.54	56.47 ± 2.28	90.44 ± 1.21	103.77 ± 0.82

3.2. Xây dựng công thức và quy trình điều chế viên nang cứng celecoxib 200 mg

Nghiên cứu sàng lọc loại và lượng tá dược để điều chế viên nang cứng celecoxib 200 mg, lựa chọn công thức có độ hòa tan tương đương viên đối chiếu.

Bảng 5. Độ GPHC của viên nghiên cứu (VNC) so với VĐC trong môi trường 1,000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, điều chỉnh đến pH 12

Công thức	% độ GPHC Celecoxib (n = 6)					
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	f ₂
VĐC	51.58 ± 1.86	75.62 ± 1.9	82.14 ± 1.32	92.23 ± 0.63	97.12 ± 0.45	NA
CT 01	21.89 ± 1.64	67.20 ± 1.17	73.3 ± 0.78	72.2 ± 0.59	74.06 ± 0.55	35.12
CT 02	30.5 ± 1.81	75.07 ± 1.47	77.32 ± 0.83	79.66 ± 0.8	82.78 ± 0.66	44.41
CT 03	55.57 ± 1.38	77.93 ± 0.39	84.39 ± 0.37	95.51 ± 1.62	100.21 ± 0.52	74.65
CT 04	47.39 ± 2.00	70.79 ± 2.29	77.67 ± 1.31	87.20 ± 0.87	92.18 ± 0.55	65.90
CT 05	7.58 ± 0.98	51.99 ± 1.73	57.67 ± 0.95	56.55 ± 0.74	59.81 ± 0.76	23.46
CT 06	23.69 ± 1.72	65.67 ± 1.29	71.84 ± 0.78	70.91 ± 0.6	76.19 ± 0.46	35.62
CT 07	27.44 ± 1.95	74.33 ± 1.84	75.5 ± 0.66	78.37 ± 0.65	81.71 ± 0.4	41.81
CT 08	38.1 ± 2.26	81.42 ± 1.31	85.52 ± 0.85	88.71 ± 0.65	89.35 ± 0.37	55.38



Hình 1. Đồ thị GPHC của VDC và VNC trong môi trường pH 12

Nhận xét:

Kết quả trong Bảng 5 và Hình 1 cho thấy tốc độ và mức độ giải phóng hoạt chất (GPHC) của các công thức thử nghiệm có sự khác biệt rõ rệt so với viên đối chiếu (VDC).

Công thức thử nghiệm CT 03 có đồ thị giải phóng tương đồng nhất với VDC, với giá trị $f_2 = 74.65$ (> 50), cho thấy hai công thức tương đương hòa tan.

Công thức CT 04 ($f_2 = 65.90$) và CT 08 ($f_2 = 55.38$) cũng cho thấy mức độ tương đồng nhất định với VDC, tuy nhiên vẫn có xu hướng giải phóng chậm hơn ở giai đoạn đầu.

Các công thức còn lại có giá trị $f_2 < 50$, cho thấy đồ thị hòa tan khác biệt đáng kể so với VDC, đặc biệt CT 05 có tốc độ giải phóng thấp nhất trong toàn bộ các mẫu thử.

Nhìn chung, sự khác biệt chủ yếu thể hiện ở giai đoạn đầu (5 - 15 phút), cho thấy thành phần và/hoặc cấu trúc công thức ảnh hưởng lớn đến khả năng thâm ướt và phân tán dược chất.

So sánh theo từng cặp công thức cùng nồng độ cho thấy SLS cho độ GPHC sau 45 phút cao hơn Tween 80 ở cả 4 mức khảo sát: CT01-CT05 (74.06% so với 59.81%), CT02-CT06 (82.77% so với 76.19%), CT03-CT07 (100.21% so với 81.71%) và CT04-CT08 (92.18% so với 89.35%).

Công thức CT03 là công thức đạt tương đương hòa tan với VDC theo tiêu chí f_2 , được lựa chọn để tiếp tục phát triển ở các bước nghiên cứu tiếp theo.

Tiến hành nâng cỡ lô của công thức CT 03 lên 1000 viên để đánh giá độ lặp lại. Kết quả đánh giá các chỉ tiêu được thể hiện ở Bảng 6.

Bảng 6. Công thức cho cỡ lô 1,000 viên (VNC)

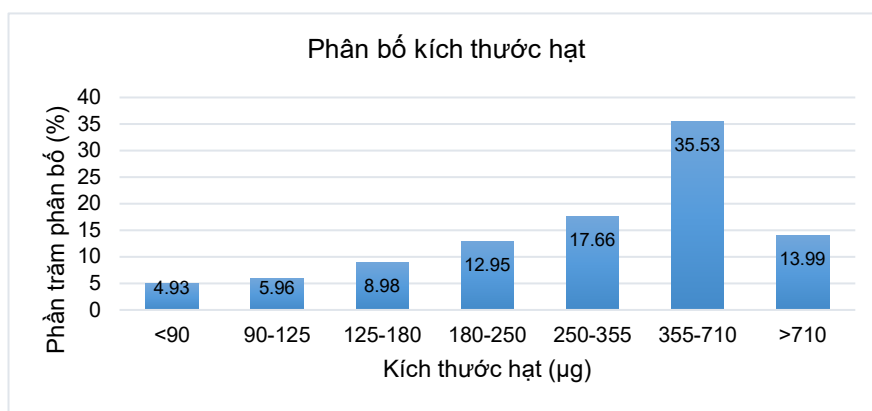
STT	Thành phần	%	mg/ viên	1,000 viên (g)
1	Celecoxib	74.07	200.00	200
2	Lactose monohydrat	19.93	53.80	53.80
3	Povidone K30	2.50	6.75	6.75
4	Croscarmellose sodium	1.00	2.70	2.70
5	Sodium lauryl sulfat	1.50	4.05	4.05
6	Nước tinh khiết	NA	40.50	40.50
7	Magnesium stearat	1.00	2.70	2.70
Tổng khối lượng		100.00	270.00	270.00

Qui trình điều chế: Cân dược chất, nguyên liệu theo công thức, trộn bột kếp, xát hạt ướt, sấy cốm, sửa hạt.

Kiểm nghiệm bán thành phẩm: Kết quả kiểm nghiệm bán thành phẩm được thể hiện trong Bảng 7.

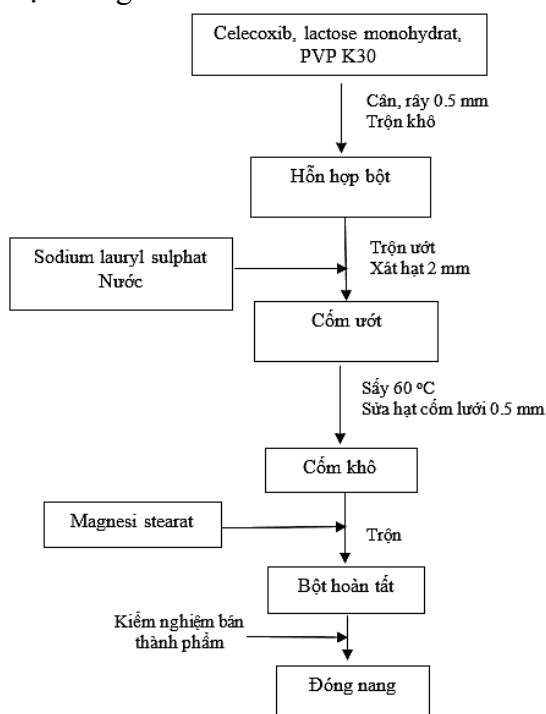
Bảng 7. Kết quả kiểm nghiệm bán thành phẩm trên cỡ lô 1,000 viên

Chỉ tiêu	Kết quả
Cảm quan: Cốm màu trắng, không có bụi đen, trơn chảy	Đạt
Độ ẩm (%): < 1.0% (IR 105°C)	0.8
Phân bố kích thước hạt:	> 710 µm: 13.99% 355 - 710 µm: 35.53% 250 - 355 µm: 17.66% 180 - 250 µm: 12.95% 125 - 180 µm: 8.98% 90 - 125 µm: 5.96% < 90 µm: 4.93%
Độ trơn chảy: Góc nghỉ 30 - 40°	34°
Tỷ trọng khối (g/mL)	0.54
Tỷ trọng nén (g/mL)	0.63



Hình 2. Biểu đồ phân bố kích thước hạt cốm bán thành phẩm

Từ kết quả Bảng 7 và Hình 2 cho thấy cốm bán thành phẩm đạt các chỉ tiêu của hạt để đóng nang. Quy trình điều chế được thể hiện trong Hình 3.



Hình 3. Lưu đồ quy trình bào chế viên nang cứng celecoxib 200 mg

3.3. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm thành phẩm

Kết quả kiểm nghiệm thành phẩm được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8. Kết quả kiểm nghiệm thành phẩm

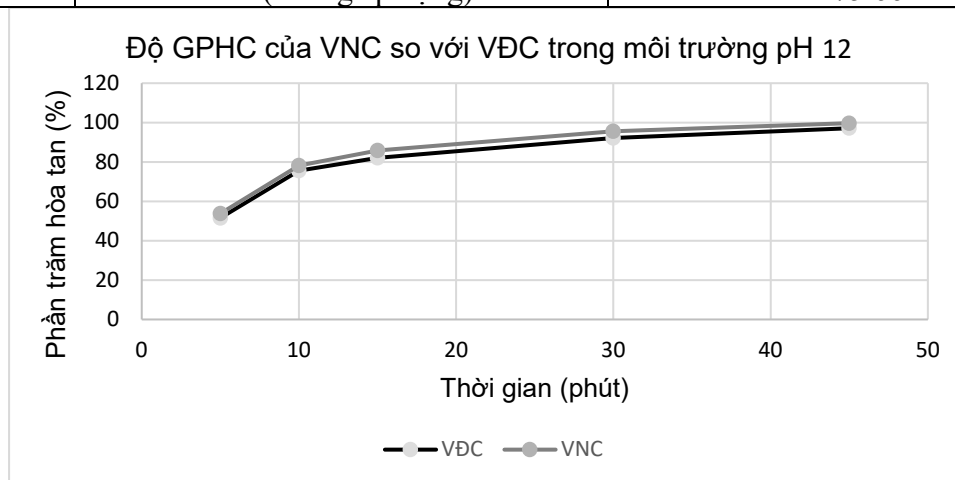
Chỉ tiêu	Yêu cầu	Kết quả
Cảm quan	Viên nang cứng số 2, màu đỏ, bề mặt viên nhẵn, không méo mó. Bên trong có chứa bột cốm màu trắng, đồng nhất	Đạt
Định tính	Trong phần định lượng, thời gian lưu và phổ UV pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu và phổ UV pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn	Đúng
Đồng đều khối lượng	$\pm 10\%$ so với khối lượng trung bình bột thuốc trong nang	Đạt
Độ rã	Không quá 30 phút	3'30 - 5'52
Độ hòa tan	Không ít hơn 80% lượng Celecoxib (C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S) so với hàm lượng nhãn được hòa tan trong 45 phút	99.70% 98.60 - 103.30%
Định lượng	Trong mỗi viên nang, hàm lượng Celecoxib (C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S) phải đạt từ 90,0% - 110,0% so với hàm lượng nhãn, tính theo khối lượng trung bình bột thuốc trong nang	99.75%

3.4. Đánh giá tương đương hòa tan *in vitro* của viên nghiên cứu (VNC) so với viên đối chiếu

Đánh giá tương đương sinh học với viên đối chiếu được tiến hành đo độ GPHC của VNC tại pH 12, 1.2, 4.5, 6.8.

Bảng 9. Độ GPHC của VDC và VNC trong môi trường 1,000 mL dung dịch đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat, điều chỉnh đến pH 12

Viên	Độ GPHC của CELEBREX					Độ GPHC của công thức VNC				
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
1	48.70	72.69	80.11	91.27	96.44	50.56	74.24	83.36	94.12	98.80
2	50.14	74.15	81.12	91.75	96.78	52.17	76.2	84.56	94.83	99.25
3	51.40	75.44	81.96	92.05	96.94	53.67	78.03	85.64	95.43	99.58
4	51.76	75.80	82.32	92.41	97.30	53.91	78.27	85.88	95.67	99.82
5	53.02	77.09	83.16	92.71	97.46	55.41	80.10	86.96	96.27	100.15
6	54.46	78.55	84.17	93.19	97.80	57.02	82.06	88.16	96.98	100.6
Trung bình (%)	51.58	75.62	82.14	92.23	97.12	53.79	78.15	85.76	95.55	99.70
RSD (%)	3.95	2.74	1.75	0.74	0.50	4.25	3.54	1.98	1.06	0.64
f ₂	NA (không áp dụng)					75.66				

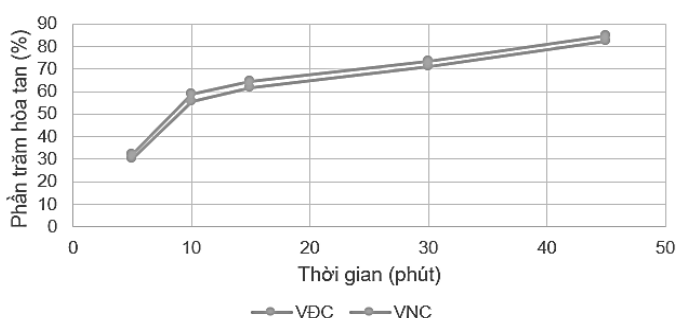


Hình 4. Đồ thị GPHC của VDC và VNC trong môi trường pH 12

Bảng 10. Độ GPHC của VĐC trong môi trường pH 1.2

Độ GPHC của CELEBREX						Độ GPHC của công thức VNC				
Viên	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
1	27.63	52.65	59.13	69.94	81.34	30.04	56.01	62.73	72.15	83.72
2	28.79	54.09	60.39	70.49	81.75	31.00	57.49	63.53	72.88	84.17
3	29.85	55.42	61.60	71.03	82.06	31.84	58.84	64.21	73.50	84.50
4	30.05	55.62	61.70	71.05	82.26	32.08	59.08	64.45	73.74	84.74
5	31.11	56.95	62.91	71.59	82.57	32.92	60.43	65.13	74.36	85.07
6	32.27	58.39	64.17	72.14	82.98	33.88	61.91	65.93	75.09	85.52
Trung bình (%)	29.95	55.52	61.65	71.04	82.16	31.96	58.96	64.33	73.62	84.62
RSD (%)	5.48	3.65	2.89	1.09	0.71	4.25	3.54	1.76	1.41	0.75
f ₂	NA					77.21				

Độ GPHC của VNC so với VĐC trong môi trường pH 1.2

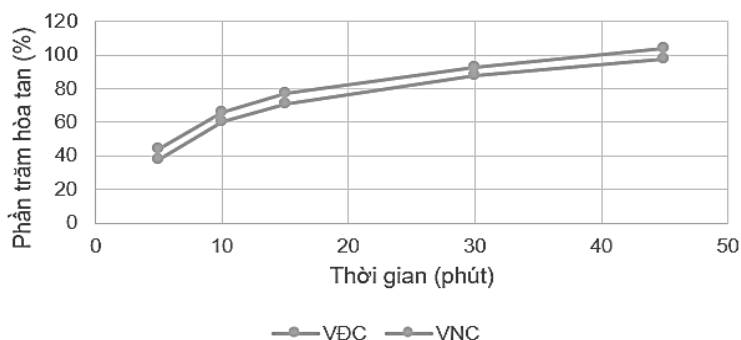


Hình 5. Đồ thị GPHC của VĐC và VNC trong môi trường pH 1.2

Bảng 11. Độ GPHC của VĐC trong môi trường pH 4.5

Độ GPHC của CELEBREX						Độ GPHC của công thức VNC				
Viên	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
1	35.00	57.26	68.67	86.10	97.03	41.44	62.86	74.46	91.10	102.40
2	36.30	58.78	69.81	86.78	97.46	42.76	64.52	75.69	91.83	103.18
3	37.52	60.22	70.91	87.43	97.81	43.96	66.05	76.80	92.43	103.84
4	37.68	60.38	70.97	87.49	97.97	44.2	66.29	77.04	92.67	104.08
5	38.90	61.82	72.07	88.14	98.32	45.4	67.82	78.15	93.27	104.74
6	40.20	63.34	73.21	88.82	98.75	46.72	69.48	79.38	94.00	105.52
Trung bình (%)	37.60	60.30	70.94	87.46	97.89	44.08	66.17	76.92	92.55	103.96
RSD (%)	4.89	3.56	2.26	1.10	0.62	4.23	3.54	2.26	1.11	1.06
f ₂	NA					61.09				

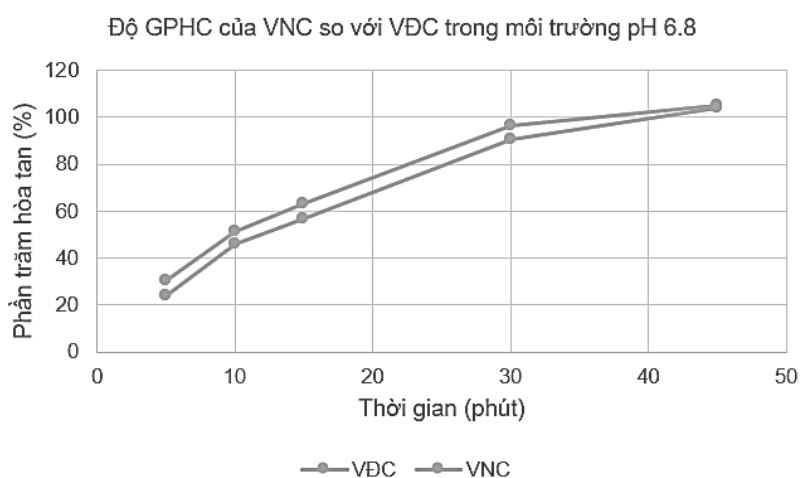
Độ GPHC của VNC so với VĐC trong môi trường pH 4.5



Hình 6. Đồ thị GPHC của VĐC và VNC trong môi trường pH 4.5

Bảng 12. Độ GPHC của VDC trong môi trường pH 6.8

Viên	Độ GPHC của CELEBREX					Độ GPHC của VNC				
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
1	22.32	43.55	54.65	88.89	102.57	28.74	48.53	60.38	94.34	103.28
2	23.19	44.69	55.56	89.67	103.17	29.66	49.81	61.64	95.30	104.07
3	24.05	45.75	56.43	90.40	103.68	30.45	50.96	62.78	96.14	104.73
4	24.06	45.93	56.51	90.48	103.86	30.69	51.20	63.02	96.38	104.97
5	24.93	46.99	57.38	91.21	104.37	31.48	52.35	64.16	97.22	105.63
6	25.80	48.13	58.29	91.99	104.97	32.4	53.63	65.42	98.18	106.42
Trung bình (%)	24.06	45.84	56.47	90.44	103.77	30.57	51.08	62.90	96.26	104.85
RSD (%)	5.11	3.54	2.28	1.21	0.82	4.23	3.53	2.83	1.41	1.06
f_2	NA					62.98				

**Hình 7.** Đồ thị GPHC của VDC và VNC trong môi trường pH 6.8

4. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát độ giải phóng hoạt chất (GPHC) của công thức VNC và viên đối chiếu Celebrex trong các môi trường pH 12 (đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat), pH 1.2, pH 4.5 và pH 6.8 cho thấy cả hai công thức đều có tỷ lệ giải phóng hoạt chất tăng dần theo thời gian. Ở tất cả các môi trường khảo sát, công thức VNC đều có xu hướng giải phóng hoạt chất nhanh hơn viên đối chiếu Celebrex tại hầu hết các thời điểm lấy mẫu, thể hiện qua giá trị % GPHC trung bình cao hơn.

Trong môi trường pH 12 (đệm phosphat 0.04 M có 1% natri lauryl sulfat), cả hai công thức đều giải phóng hoạt chất mạnh, gần đạt hoàn toàn sau 45 phút. Công thức VNC cho tỷ lệ giải phóng cao hơn so với viên đối chiếu tại các thời điểm khảo sát; tuy nhiên, với $f_2 = 75.66$, hồ sơ hòa tan của hai công thức được xem là tương đồng.

Trong môi trường pH 1.2, VNC tiếp tục cho hồ sơ hòa tan gần với viên đối chiếu, với giá trị $f_2 = 77.21$, cho thấy hai hồ sơ hòa tan tương đồng. Mặc dù VNC có xu hướng giải phóng nhanh hơn ở các thời điểm đầu, mức chênh lệch không lớn.

Trong môi trường pH 4.5 và pH 6.8, sự khác biệt giữa VNC và viên đối chiếu thể hiện rõ hơn, đặc biệt tại các thời điểm đầu, cho thấy CT10 có xu hướng cải thiện tốc độ hòa tan trong các môi trường đệm trung gian. Tuy nhiên, các giá trị f_2 lần lượt là 61.09 và 62.98, đều lớn hơn 50, nên vẫn đạt tiêu chí tương đồng hồ sơ hòa tan theo quy định.

Bên cạnh đó, các giá trị RSD (%) ở tất cả các thời điểm đều thấp, cho thấy kết quả thử hòa tan có độ lặp lại tốt và độ đồng đều giữa các đơn vị viên chấp nhận được. Việc sử dụng các chất gây thẩm là

một trong những phương pháp đơn giản làm tăng độ tan và tốc độ hòa tan của các hoạt chất thuộc nhóm II trong hệ thống BCS. Đối với viên nang celecoxib, việc sử dụng chất gây thấm là natri lauryl sulfat dưới 5% là tỷ lệ thường áp dụng chung cho các thuốc dạng rắn cho thấy có tác dụng làm tăng độ hòa tan tốt. Tween 80 có trị số HLB là 15 thấp hơn so với natri lauryl sulfat có trị số HLB là 40 do đó kết quả làm tăng độ tan cũng kém hơn. Mặt khác natri lauryl sulfat là chất hoạt động bề mặt anion tương thích tốt hơn với celecoxib có tính acid. Điều chưa giải thích được là khi sử dụng natri lauryl sulfat làm chất gây thấm, một số thời điểm lấy mẫu thử có độ hòa tan của hoạt chất giảm, điều này có thể do natri lauryl sulfat cũng có khả năng làm tan các thành phần khác, do đó độ nhớt của môi trường tăng làm cho độ giải phóng hoạt chất giảm. Cần có nghiên cứu thêm về điểm này.

Một số thời điểm ghi nhận giá trị % GPHC lớn hơn 100%, có thể do sai số chấp nhận được của phép định lượng và quá trình lấy mẫu - pha loãng; hiện tượng này không ảnh hưởng đến xu hướng chung của hồ sơ hòa tan.

Kết quả nghiên cứu cho thấy công thức VNC đã bào chế được viên nang cứng celecoxib có khả năng giải phóng hoạt chất tốt trong các môi trường khảo sát. So với thuốc đối chiếu Celebrex, công thức VNC có xu hướng cải thiện độ hòa tan, đặc biệt tại các thời điểm đầu ở hầu hết các môi trường thử nghiệm, thể hiện qua tỷ lệ giải phóng hoạt chất trung bình cao hơn. Đồng thời, các giá trị hệ số tương đồng f_2 trong các môi trường pH 12, pH 1.2, pH 4.5 và pH 6.8 đều lớn hơn 50, chứng tỏ hồ sơ hòa tan của VNC tương đồng với thuốc đối chiếu Celebrex theo tiêu chí đánh giá *in vitro*.

Như vậy, công thức VNC đã đáp ứng mục tiêu đề tài, cụ thể là bào chế được viên nang cứng celecoxib có độ hòa tan được cải thiện nhưng vẫn đảm bảo tính tương đồng với thuốc đối chiếu, tạo cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về tối ưu hóa công thức, độ ổn định và định hướng phát triển sản phẩm.

5. KẾT LUẬN

Đã lựa chọn được tá dược và chất gây thấm dược phù hợp để xây dựng công thức điều chế viên nang cứng celecoxib với phương pháp tạo hạt bằng xát hạt ướt. Kiểm nghiệm thành phẩm đạt yêu cầu về tiêu chuẩn kỹ thuật đối với viên nang cứng với độ hòa tan ở thời điểm 45 phút môi trường pH 12 là 96.26%. Đánh giá tương đương sinh học bằng thử nghiệm độ hòa tan so với viên đối chiếu ở các môi trường với pH 12; 1.2; 4.5 và 6.8 với giá trị f_2 lần lượt là 75.66; 77.21; 61.09 và 62.98 đạt yêu cầu về tương đương sinh học *in vitro* với thuốc đối chiếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Afshin, Z., Sara, A., "Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships", *Iran J Pharm Res*, 10 (4), pp. 655-683, 2011.
- [2] Jin-Seok, C., Bin, A.J., Jeong-Sook, P., "Amorphous multi-system of celecoxib improves its anti-inflammatory activity in vitro and oral absorption in rats", *International Journal of Pharmaceutics*, 555, pp. 135-145, 2019.
- [3] Khemchand, S., Aditya, K., Prasad, N., Mayuri, S., et al, "Overview of formulation and evaluation aspects of celecoxib", *International Journal of Recent Scientific Research*, 13, pp. 314-323, 2022.
- [4] Leese, P.T., Hubbard, R.C., Karim, A., Isakson, P.C., et al, "Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial", *J Clin Pharmacol*, 40 (2), pp. 124-132, 2000.
- [5] Pragya Baghel, Monika Bhairam, Sanjib Bahadur and Shekhar Verma, *Challenges and elucidation of drug solubility*, Cambridge Scholars Publishing, 2025
- [6] Giovanni Bocci, Tudor I. Oprea, and Leslie Z. Benet, "State of the Art and Uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References", *The AAPS Journal* 24: 37, 2022, DOI: 10.1208/s12248-022-00687-0
- [7] Anjali Motwani, Pooja Hatwar, Dr. Ravindra Bakal, "Advances in solubility enhancement of poorly soluble drugs in pharmaceutical development: a review of current techniques and strategies",

Anjali Motwani, *Int. J. of Pharm. Sci.*, Vol 2, Issue 11, p.138-148, 2024.

[8] Rodolfo Pinal, “Enhancing the bioavailability of poorly soluble drugs”, *Pharmaceutics*, 16, 758, 2024, doi.org/10.3390/pharmaceutics16060758

[9] Bộ Y tế, Hội đồng Dược điển Việt nam, *Dược điển Việt nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, PL11.3, 11.6, 2017.

[10] The British Pharmacopoeia Commission, *British Pharmacopoeia*, 1, p.497-498, 3, pp. 319-320, 2020.