

DOI: 10.58490/ctump.2025i84.3038

TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC BẢO CHẾ VIÊN NÉN PHÓNG THÍCH KÉO DÀI INDAPAMID 1,5 MG ĐẠT TƯƠNG ĐƯƠNG IN VITRO VỚI THUỐC ĐỐI CHỨNG

Huỳnh Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Hoàng Quyên, Khuu Thanh Sơn*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: 2053030090@student.ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/7/2024

Ngày phản biện: 21/01/2025

Ngày duyệt đăng: 25/02/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng huyết áp là một bệnh mãn tính đòi hỏi bệnh nhân phải sử dụng thuốc đủ, duy trì hàng ngày vì vậy thuốc phải hạn chế tối đa gây tác dụng phụ. Indapamid là một sulfonamid cho tác dụng lợi tiểu dùng điều trị tăng huyết áp tuy nhiên nhược điểm của thuốc là thời gian bán thải ngắn, yêu cầu bệnh nhân phải dùng nhiều liều nhắc lại gây giảm tuân thủ điều trị. Dạng bào chế viên nén phóng thích kéo dài được lựa chọn tạo nhiều thuận lợi cho bệnh nhân, giúp giảm số lần dùng thuốc, kiểm soát huyết áp ổn định trong suốt 24 giờ, hạn chế được tác động lợi tiểu quá mức. Hiện nay, trên thị trường chưa thấy dạng thuốc generic chứa indapamid phóng thích kéo dài được sản xuất trong nước. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu sử dụng phần mềm BCPharsoft để tối ưu hóa lượng tá dược dính và tá dược kiểm soát sự phóng thích được chất ở các mốc thời gian 2h, 4h, 8h, 12h, 16h sao cho tương đương in vitro với thuốc đối chứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Khảo sát độ hòa tan viên đối chứng Natrilix®SR 1,5 mg, thiết kế và thử nghiệm các công thức thực nghiệm để dùng làm dữ liệu tối ưu hóa công thức viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg bằng phần mềm BCPharSoft OPT và tiến hành thực nghiệm kiểm chứng. **Kết quả:** Công thức tối ưu chứa 30,5% HPMC K15M và 4,47% Povidon K30 có độ hòa tan tương đương thuốc đối chứng với các giá trị f_2 lớn hơn 50 ở cả ba môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8. **Kết luận:** Đã tối ưu hóa công thức bào chế viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg đạt tương đương in vitro, hướng tới việc sản xuất và phát triển thuốc generic.

Từ khóa: Indapamid, phóng thích kéo dài, tương đương hòa tan in vitro, tối ưu hóa.

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF THE INDAPAMIDE 1.5 MG EXTENDED RELEASE TABLET AND A COMPARATIVE STUDY WITH A REFERENCE PRODUCT

Huỳnh Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Hoàng Quyên, Khuu Thanh Sơn*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Background: Hypertension is a growing health concern worldwide. As a chronic condition, it necessitates ongoing management through daily pharmacotherapy. Indapamide is a widely utilized antihypertensive agent belonging to the sulfonamide class, known for its diuretic effects. Indapamide is effective in lowering blood pressure; however, it possesses a short half-life, requiring patients to take multiple doses daily. This frequent dosing schedule often leads to poor patient adherence and suboptimal treatment outcomes. An extended-release (ER) tablet formulation of indapamide offers a promising solution to these challenges. By slowly releasing the drug over an extended period, ER formulations can maintain therapeutic drug levels in the bloodstream, thereby providing consistent blood pressure control over 24 hours. This reduces the need for frequent dosing, enhances patient compliance, and improves overall treatment efficacy. Additionally, the ER formulation can help mitigate the diuretic effects associated with indapamide. Currently, there is no domestically produced

generic version of indapamide in an extended-release form available on the market. The development of such a formulation could provide a cost-effective and accessible treatment option for patients with hypertension. **Objectives:** Research using BCPharsoft software to optimize the amount of adhesive excipients and excipients to control drug release at the time points of 2h, 4h, 8h, 12h, and 16h so that they are equivalent in vitro with control drugs **Materials and methods:** Investigation of the dissolution of Natrilix®SR 1.5 mg control tablets and optimization of the formula of indapamide 1.5 mg extended-release tablets. **Results:** The optimal formula containing 30.5% HPMC K15M and 4.47% Povidon K30 has the same dissolution values as the reference drug, with f_2 values greater than 50 in three dissolution media (pH buffers 1.2, 4.5, and 6.8). **Conclusions:** The formulation of indapamide 1.5 mg extended-release tablets has been optimized to achieve in vitro equivalents, aiming at the production and development of generic drugs.

Keywords: Indapamide, extended-release, in vitro equivalent, optimization.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu thống kê vào năm 2023 của Tổ chức y tế Thế giới (World Health Organization-WHO), ước tính có khoảng 1.28 tỷ người trưởng thành từ 30-79 tuổi trên toàn thế giới bị tăng huyết áp [1]. Indapamid là một sulfonamid lợi tiểu không thuộc nhóm nhưng có cơ chế tác dụng tương tự nhóm thiazid, là một trong những sự lựa chọn trong điều trị tăng huyết áp bằng cách ức chế chất đồng vận chuyển Na^+/Cl^- làm ức chế tái hấp thu ion natri của ống lượn xa tại vỏ thận, từ đó tăng bài tiết nước tiểu và góp phần điều chỉnh tình trạng quá tải thể tích của thành động mạch [2]. Tuy nhiên indapamid là một dược chất có thời gian bán thải ngắn [3] nên phải sử dụng nhiều lần trong ngày. Dạng bào chế viên nén phóng thích kéo dài (PTKD) với nhiều ưu điểm như giảm được số lần dùng thuốc giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị, cho tác dụng ổn định huyết áp suốt 24 giờ và kiểm soát được tình trạng lợi tiểu quá mức của indapamid [3], [4].

Các đề tài nghiên cứu viên nén phóng thích kéo dài chứa indapamid đã được tiến hành nghiên cứu trên thế giới qua các công trình nghiên cứu của M. Hasanuzzaman và cộng sự (2011) [5], Md. Anwar Hossain và cộng sự (2013) [6] hay trong nước với công trình của tác giả Nguyễn Thị Thanh Duyên và cộng sự (2016) [7]. Tuy nhiên, nghiên cứu này có sử dụng các bước tối ưu hóa và thử độ hòa tan với mục tiêu tương đương *in vitro* ở cả ba môi trường pH 1.2, pH 4.5 và pH 6.8. Với mong muốn phát triển dạng bào chế phù hợp với indapamid và đa dạng hóa thị trường thuốc generic, do đó nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu tối ưu hóa công thức bào chế viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg đạt tương đương *in vitro* so với thuốc đối chứng Natrilix®SR từ đó thực hiện nghiên cứu bước tiếp theo trên *in vivo* để đưa sản phẩm ra thị trường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu: Indapamid (Trung Quốc, hàm lượng 99,5%), HPMC K15M (Mỹ), Povidon (PVP) K30, Aerosil (Đức), lactose monohydrat, magnesi stearat, HPMC 6cps, titan dioxit, macrogol-PEG 6000 (Ấn Độ), nước cất và cồn 96% (Việt Nam). Các hóa chất, dung môi dùng trong phân tích đạt tiêu chuẩn phân tích theo quy định.

Thuốc đối chứng Natrilix®SR (Công ty Les Laboratoires Servier Industrie-Pháp) số lô 6059520, hạn dùng 07-2025.

Thiết bị: Thùng trộn lập phương Erweka KB 15S, máy đo tốc độ chảy Erweka GT, máy thử độ cứng Pharmatest PTB, máy thử độ mài mòn Pharmatest PTF E, máy thử độ hòa tan Pharmatest PTWS 120D, cân điện tử Kern ABS 220-4 (Đức), máy dập viên xoay tròn

Rimek 12 chày (Ấn Độ), máy bao phim TSE-05 (Trung Quốc), máy HPLC đầu dò DAD với cột sắc ký pha đảo ZORBAX Eclipse Plus C1 (Agilent-Mỹ).

Phần mềm tối ưu hóa BCPHARSoft OPT của tác giả Đỗ Quang Dương đã được thẩm định bởi sở Khoa học-Công nghệ TP.HCM năm 2011.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Khảo sát độ hòa tan viên đối chứng Natrilix®SR 1,5 mg

Tiến hành: thử 6 viên trên máy đo độ hòa tan PTWS 120D (Đức) trong ba môi trường pH 1.2, 4.5 và 6.8. [8]. Điều kiện thử độ hòa tan được đề cập trong *Bảng 1*.

Bảng 1. Điều kiện thử độ hòa tan

Các thông số đo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
Nhiệt độ	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$		
Thể tích môi trường	900 mL		
Tốc độ cánh khuấy	75 vòng/phút	100 vòng/phút	100 vòng/phút
Thời gian rút mẫu	60 phút (p), 75p, 90p, 105p, 120p	2 giờ (h), 4h, 8h, 12h, 16h	

Tại mỗi thời điểm rút 10 mL, lọc qua màng lọc 0,45 μm ; định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đầu dò DAD với điều kiện sắc ký đã được khảo sát: cột C18 Column (250 mm x 4 mm, 5 μm); pha động: 42 Acetonitril: 3 Methanol: 55 Triethyl amin 0,8%, pH = 3; nhiệt độ: 40°C, tốc độ dòng: 1 mL/phút; thể tích tiêm mẫu: 20 μL ; bước sóng phát hiện: 242 nm.

Tính giá trị RSD của 6 mẫu thử. Yêu cầu: $\text{RSD} \leq 10\%$ đối với các thời điểm được chất phóng thích < 85%, $\text{RSD} \leq 5\%$ đối với các thời điểm được chất phóng thích $\geq 85\%$.

Tối ưu hóa công thức viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg

Thành phần công thức gồm các thành phần cố định gồm 1,5 mg indapamid, 0,82 Aerosil, 0,8 mg magiesi stearat, lactose monohydrat vừa đủ 190 mg. Thành phần tá dược được khảo sát là HPMC K15M (x_1) và PVP K30 (x_2) được thiết kế trong công thức F1 - F8 theo Bảng 2. Bảo chế mỗi công thức 1000 viên bằng phương pháp xát hạt ướt.

Bảng 2. Thành phần HPMC K15M và PVP K30 trong công thức thiết kế từ F1-F8

Thành phần	Khối lượng cho một viên (mg)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
HPMC K15M (x_1)	39,9	60,8	60,8	39,9	52,25	52,25	64,98	64,98
Povidon K30 (x_2)	8,5	8,5	6,8	6,8	6,8	8,5	6,8	8,5

Quy trình bảo chế: Nghiền mịn indapamid, HPMC, lactose rây qua rây 0,4 mm; trộn trong 10 phút bằng thùng trộn lập phương với tốc độ 200 vòng trên phút. Hỗn hợp được đem trộn ướt với tá dược dính PVP K30 trong cồn: nước (0,44:1); xát hạt qua lưới 1,6 mm. Sấy cốm ở 60°C đến độ ẩm < 1,5%; sửa hạt qua lưới 0,4 mm. Rây magiesi stearat, Aerosil qua rây 0,4 mm, cho vào hỗn hợp bột trên, trộn trong 10 phút bằng thùng trộn lập phương với tốc độ 200 vòng trên phút. Dập viên với chày 9 mm, khối lượng viên 190 mg $\pm$ 7,52, độ cứng: 40 - 60 N. Viên nén được kiểm nghiệm bán thành phẩm và bao phim bảo vệ viên.

Tối ưu công thức

Đo độ hòa tan của thuốc đối chứng tại thời điểm 2h, 4h, 8h, 12h, 16h trong môi trường pH 6.8 tương ứng $\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{y}_3, \bar{y}_4, \bar{y}_5$ từ đó làm dữ liệu để tối ưu hóa công thức bảo chế. Bảo chế 8 công thức trên với biến độc lập là x_1 : hàm lượng HPMC K15M (%); x_2 : hàm lượng PVP K30 (%). Kiểm tra các biến phụ thuộc là độ hòa tan của các viên tại thời điểm

tương đương với thuốc đối chứng. Kết quả trên được dùng làm dữ liệu đầu vào cho phần mềm tối ưu hóa BCPharSoft OPT để tối ưu hóa công thức và dự đoán công thức tối ưu. Thực hiện trên 03 lô, mỗi lô 1.000 viên để kiểm chứng công thức tối ưu. Đánh giá hệ số tương đồng (giá trị f_2) giữa công thức tối ưu so với thuốc đối chứng Natrilix®SR:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

Trong đó: n là số điểm lấy mẫu, R_i là trung bình của tỷ lệ phần trăm thuốc đối chứng được hòa tan tại thời điểm t kể từ khi bắt đầu thử nghiệm; T_i là trung bình của tỷ lệ phần trăm thuốc thử được hòa tan tại thời điểm t kể từ khi bắt đầu thử nghiệm. Yêu cầu: $50 \leq f_2 \leq 100$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát độ hòa tan viên đối chứng Natrilix®SR 1,5 mg

Kết quả độ hòa tan của viên đối chứng ở ba môi trường pH 1.2, pH 4.5 và pH 6.8 được trình bày ở Bảng 4. Tất cả các khoảng thời gian đều cho giá trị RSD đạt theo quy định. Dữ liệu đo độ hòa tan của viên đối chứng ở môi trường pH 6.8 cung cấp khoảng yêu cầu cho các biến phụ thuộc: $\bar{y}_1$ (10-15%), $\bar{y}_2$ (20-25%), $\bar{y}_3$ (40-50%), $\bar{y}_4$ (65-75%), $\bar{y}_5$ (83-93%).

Tối ưu hóa công thức viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg

Kết quả tối ưu hóa công thức bào chế viên nén phóng thích kéo dài indapamid được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thực nghiệm

Công thức (F)	Biến độc lập		Biến phụ thuộc (%)				
	x_1 (%)	x_2 (%)	$\bar{y}_1$	$\bar{y}_2$	$\bar{y}_3$	$\bar{y}_4$	$\bar{y}_5$
1	21	4,5	24,1	43,57	63,7	90,5	97,3
2	32	4,5	12,15	20,49	43,21	61,55	74,69
3	32	3,5	18,87	30,32	55,24	67,44	81,28
4	21	3,5	30,21	50,15	71,14	94,65	98,25
5	27,5	3,5	23,6	40,25	63,36	81,29	89,46
6	27,5	4,5	21,13	35,9	55,87	84,63	94,12
7	34,2	3,5	13,25	25,65	42,75	62,30	72,63
8	34,2	4,5	14,6	20,78	36,29	58,43	67,17

Các thông số tối ưu và kết quả dự đoán cho phần mềm BCPharSoft OPT như sau:

Thông số tối ưu: x_1 : 30,5 % x_2 : 4,47%

Tính chất dự đoán: $\bar{y}_1 = 14,36$; $\bar{y}_2 = 24,22$; $\bar{y}_3 = 46,79$, $\bar{y}_4 = 65,56$, $\bar{y}_5 = 83,89$.

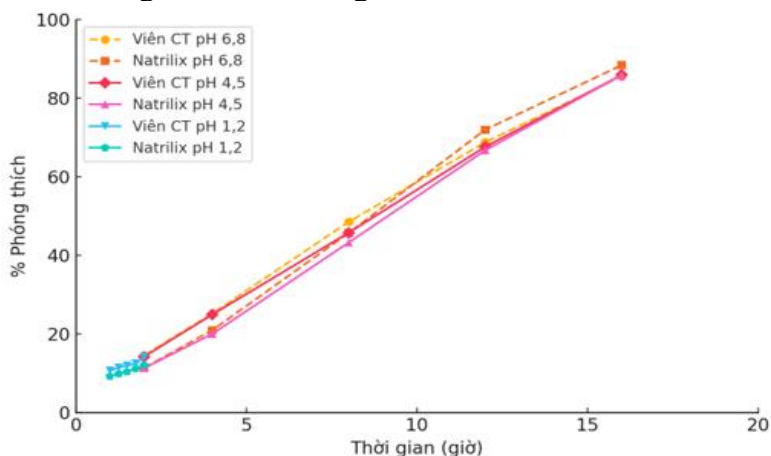
Nhận xét: Các thông số tối ưu và kết quả dự đoán được thực hiện bởi phần mềm BCPharSoft OPT, cho các kết quả R_2 luyện và R_2 thử đều lớn hơn 0,8 nên mô hình dự đoán là rất tốt. Mô hình này có thể được sử dụng làm cơ sở để khảo sát liên quan nhân quả, tối ưu hóa và dự đoán các biến phụ thuộc. Xét các quy luật nhân quả của các biến độc lập lên sự biến thiên của các biến phụ thuộc cho thấy khi x_1 biến thiên trong khoảng từ 30-33% và x_2 trong khoảng từ 6,8-8,5 mg thì các biến phụ thuộc nằm trong khoảng tối ưu. Như vậy, công thức tối ưu từ phần mềm với hàm lượng 30,5% HPMC K15M và 8,49 mg PVP K30 là phù hợp.

Tiến hành bào chế 1000 viên có thành phần công thức gồm indapamid (1,5 mg), HPMC K15M (57,95 mg), PVP K30 (8,49 mg), Aerosil (0,82 mg), magnesi stearat (0,8 mg), lactose monohydrate vừa đủ (190 mg). Kết quả tối ưu dự đoán bởi phần mềm BCPharSoft OPT được kiểm chứng lại bằng thực nghiệm Bảng 4.

Bảng 4. % phóng thích hoạt chất công thức tối ưu so với dự đoán và thuốc đối chứng

% phóng thích được chất theo thời gian	Thực nghiệm						Dự đoán	Thuốc đối chứng Natrili [®] SR 1,5 mg	Giá trị f ₂
	Lô 1	Lô 2	Lô 3	TB	SD	RSD (%)			
pH 6.8									
2h	14,52	14,95	14,18	14,55	0,38	2,64	14,36	11,36	68,44
4h	25,09	24,14	26,27	25,16	1,07	4,24	24,22	20,94	
8h	47,36	48,93	49,31	48,53	1,03	2,13	46,79	45,70	
12h	66,02	69,28	71,04	68,78	2,54	3,70	65,56	71,97	
16h	81,66	85,23	89,76	85,55	4,06	4,74	83,89	88,39	
pH 4.5									
2h	13,95	14,12	14,57	14,21	0,32	2,25	-	11,27	80,06
4h	24,94	25,23	24,65	24,94	0,29	1,16	-	20,01	
8h	44,85	47,15	45,31	45,77	1,22	2,66	-	43,25	
12h	69,45	65,62	67,74	67,60	1,92	2,84	-	66,74	
16h	87,15	82,45	88,12	85,91	3,03	3,53	-	85,89	
pH 1.2									
60p	11,04	10,84	10,03	10,64	0,53	5,03	-	9,22	86,11
75p	11,53	11,34	10,42	11,44	0,13	1,17	-	9,83	
90p	12,65	12,07	11,05	11,92	0,81	6,79	-	10,33	
105p	13,15	12,24	11,94	12,44	0,63	5,06	-	11,23	
120p	14,27	13,45	14,68	14,13	0,63	4,43	-	12,04	

Nhận xét: So sánh giá trị trung bình thực nghiệm ở pH 6.8 và giá trị dự đoán bằng ANOVA. Kết quả $F = 0,01 < F_{\text{crit}} = 3,24$ nên kết quả thực nghiệm thu được phù hợp với kết quả dự đoán bằng phần mềm BCPharSoft OPT. Hệ số tương đồng (giá trị f_2) giữa công thức tối ưu so với thuốc đối chứng ở ba môi trường đều lớn hơn 50.



Hình 1. Đồ thị % phóng thích được chất của viên bào chế và viên đối chứng ở ba môi trường pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8

IV. BÀN LUẬN

Một trong những tá dược quan trọng quyết định kiểm soát sự phóng thích được chất đó chính là polyme với nhiều ưu nhược điểm khác nhau. Nghiên cứu sử dụng HPMC K15M

vì có nhiều ưu điểm như bền với các yếu tố ngoại môi như độ ẩm, ánh sáng, nhiệt độ, không có mùi vị riêng... nghiên cứu từ M. Hasanuzzaman và cộng sự (2011) [5], Md. Anwar Hossain và cộng sự (2013) [6] đã cho thấy được HPMC K15M là loại tá dược tạo khung cho kết quả độ phóng thích phù hợp đạt độ hòa tan *in vitro* so với thuốc gốc với lượng HPMC K15M sử dụng lần lượt là 25% và 32,35%. Kết quả nghiên cứu với 30,5% lượng HPMC K15M phù hợp với nghiên cứu của Md. Anwar Hossain và cộng sự (2013) [6] sử dụng 32,35% HPMC, lượng sử dụng trong công thức nghiên cứu có thấp hơn một ít vì công thức nghiên cứu có sử dụng PVP K30 làm tá dược dính nên kết quả này phù hợp.

Phương pháp xát hạt ướt được lựa chọn do indapamid là dược chất bền dưới ẩm và nhiệt, hàm lượng dược chất trong viên thấp do đó phương pháp xát hạt ướt giúp viên dễ đạt độ đồng đều về hàm lượng. Tá dược dính lỏng PVP K30 được lựa chọn làm tá dược dính cho nghiên cứu do tính ổn định, có độ bền cơ học cao và có sự ảnh hưởng đến độ phóng thích dược chất [9], lượng sử dụng PVP K30 làm tá dược dính từ 0,25-6%, qua thực nghiệm nhóm nghiên cứu lựa chọn mức tỷ lệ 3,5-4,5 % để vừa đảm bảo độ cứng và tính bền của viên vừa không làm ảnh hưởng lớn độ phóng thích dược chất.

Indapamid có độ hòa tan không phụ thuộc pH, do đó nghiên cứu tối ưu hóa công thức ở môi trường pH 6.8 vừa phù hợp với điều kiện thử độ hòa tan từ Dược điển Mỹ vừa có thể dự đoán được công thức cũng có thể tương đương ở hai môi trường còn lại. Đối với môi trường pH 1.2, đề tài lựa chọn mốc thời gian đầu tiên 60 phút vì đây là viên phóng thích kéo dài, hàm lượng hoạt chất thấp, trong 900mL môi trường thử độ hòa tan thì bắt đầu ở khoảng thời gian trên mới định lượng được indapamid.

Nghiên cứu có các điểm khác biệt so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Duyên và cộng sự (2016) [8] đã công bố. Độ hòa tan của nghiên cứu khảo sát ở năm thời điểm 2h, 4h, 8h, 12h, 16h nhiều hơn so với ba thời điểm của nghiên cứu trước. Bên cạnh đó, quy trình bào chế sử dụng các thiết bị bào chế như máy dập viên xoay tròn Rimek, thùng trộn lập phương... góp phần thuận lợi vào việc phát triển và nâng cấp cỡ lô trên quy mô công nghiệp. Ngoài ra, sử dụng máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC với đầu dò DAD giúp phát hiện dược chất có nồng độ thấp bắt đầu tại thời điểm 2h, phù hợp với quy định xây dựng tiêu chuẩn thuốc phóng thích kéo dài và nghiên cứu tương đương *in vivo* trước khi đưa sản phẩm ra thị trường, đồng thời nghiên cứu sử dụng công thức bào chế đơn giản hơn với một loại HPMC K15M so với các nghiên cứu trước đó [8][10] thuận lợi trong phương pháp xát hạt ướt và việc sử dụng phần mềm để tìm ra công thức tối ưu từ các công thức khảo sát góp phần cho kết quả tối ưu và độ chính xác cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Đã tối ưu hóa được công thức bào chế viên nén phóng thích kéo dài indapamid 1,5 mg với thành phần tá dược gồm 30,5% HPMC K15M; 4,47% Povidon K30; 0,43% Aerosil; 0,42% magnesi stearat và 63,39% lactose monohydrat. Công thức đạt yêu cầu tương đương hòa tan *in vitro* so với thuốc đối chứng. Kết quả nghiên cứu là tiền đề quan trọng cho các nghiên cứu tiếp theo hướng đến sản xuất thuốc generic.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Hypertension. 2023. <https://www.who.int/news-room>. accessed July 29, 2023.
2. CDC. Facts About Hypertension in the United States. 2023. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>. accessed July 6, 2023.

3. B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah, M. Ezzati. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. 18(11), 785-802, DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8.
 4. M.E. Ernst, M.A. Fravel. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *American Journal of Hypertension*. 2022. 16(4), 573-86, DOI: 10.1093/ajh/hpac048.
 5. M. Hasanuzzaman, A.A Begum, M. Islam, T.B. Wahed, S.M. Anisuzzaman, S.K. Kundu. Formulation, evaluation and optimization of sustained release tablets of indapamide using hydrophilic matrix system. *Int J PharmTech Res*. 2011. 3(3), 1831-1836.
 6. Md. Anwar Hossain, Shahinul Alam and Prasanta Paul. Development and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Indapamide using Methocel K15M CR. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. 3(5), 85-90, DOI: 10.7324/JAPS.2013.3516.
 7. Nguyễn Thị Thanh Duyên, Dương Thị Thuần. Nghiên cứu xây dựng công thức viên nén Indapamid giải phóng kéo dài sử dụng Methocel K15M CR làm tá dược tạo cốt thân nước. *Tạp chí Dược học*. 2016. 486(56), 58-62.
 8. United States Pharmacopoeial Convention. Indapamide. in The United State Pharmacopeia 43/National Formulary-38.
 9. D. Becker, T. Rigassi, Bauer-Brandl. Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tabletability. *Drug Dev Ind Pharm*. 1997. 23(88), 791–808, DOI: 10.3109/03639049709150550.
 10. S. Sanam, S. Halder, M. L. Shuma, A.K.L. Kabir, H.O. Rashid and A.S.S. Rou. Design and *in-vitro* Evaluation of Indapamide Sustained Release Tablet using Methocel K15 MCR and Methocel K100M LVCR. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012. 3(4), 1011-1017, DOI: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(4\).1011-17](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(4).1011-17).
-