

DOI: 10.58490/ctump.2025i91.4193

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ VIÊN NANG ZIDOVUDINE 250MG BẰNG PHƯƠNG PHÁP XÁT HẠT ƯỚT

*Hà Tuấn Kiệt, Huỳnh Trúc Thanh Ngọc, Nguyễn Trung Trường Khanh**

Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

**Email: nttkhanh@ump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 03/9/2025

Ngày phản biện: 13/9/2025

Ngày duyệt đăng: 25/9/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lưu tính kém và sự đa hình của thuốc kháng retrovirus Zidovudine (ZDV) dùng trị HIV tạo trở ngại trong sản xuất cốm đóng nang. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng công thức viên nang ZDV 250 mg bằng phương pháp xát hạt ướt và đánh giá chất lượng, độ ổn định trong 10 tuần và theo dõi khả năng thay đổi dạng thù hình của hoạt chất. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tá dược độn (lactose, tinh bột bắp, tinh bột mì), tá dược dính (PVP K30 10% kl/tt trong nước) và tá dược trơn chảy Talc được khảo sát. Cốm đóng nang được sản xuất bằng phương pháp xát hạt ướt. Sản phẩm được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng (lưu tính, tỉ trọng, thể tích đóng nang, độ đồng đều khối lượng, định lượng và độ hòa tan). Độ ổn định trong điều kiện khảo sát (10 tuần, 30°C, 80% RH) qua thử nghiệm độ hòa tan và nhiễu xạ tia X (XRD). **Kết quả:** Nguyên liệu ZDV có lưu tính rất kém. Công thức xát hạt ướt phù hợp để đóng nang là: ZDV 250 mg, Lactose monohydrate 100 mg, PVP K30 5,0 mg dung dịch 10% trong nước cất và Talc 3,5 mg. Cốm thành phẩm có lưu tính tốt, viên nang đạt chỉ tiêu chất lượng Dược điển. Sau 10 tuần bảo quản, khả năng hòa tan và kết quả nhiễu xạ tia X không cho thấy có thay đổi đáng kể. **Kết luận:** Quy trình và công thức xát hạt ướt đã được xây dựng để bào chế viên nang ZDV 250 mg. Chưa ghi nhận thay đổi đáng kể độ hòa tan và trạng thái rắn trong thời gian khảo sát.

Từ khóa: Zidovudine, viên nang, xát hạt ướt.

ABSTRACT

FORMULATION AND EVALUATION OF ZIDOVUDINE 250 MG CAPSULES USING WET GRANULATION

*Ha Tuan Kiet, Huynh Truc Thanh Ngọc, Nguyen Trung Truong Khanh**

School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background: Zidovudine (ZDV), an antiretroviral drug for HIV, exhibits poor flowability and potential polymorphism, hindering the manufacture of granules for encapsulation. **Objectives:** To develop 250 mg ZDV capsules using wet granulation and to evaluate product quality, stability over 10 weeks under the studied storage condition, and possible solid-state changes of the active ingredient. **Materials and methods:** Fillers (lactose, corn starch, wheat starch), binder (10% w/v aqueous PVP K30) and the glidant talc were screened. Granules were prepared by wet granulation. Evaluation criteria included flowability, density, volume of encapsulation, mass uniformity, assay and drug release. Stability under the studied condition (10 weeks at 30°C/80% RH) was assessed using dissolution testing and X-ray powder diffraction (XRD). **Results:** ZDV material exhibited very poor flowability. The formulation capable of encapsulation comprised ZDV 250 mg, lactose monohydrate 100 mg, PVP K30 5,0 mg (10% aqueous solution), and talc 3,5 mg per capsule. Granules exhibited good flowability, capsules met all pharmacopoeial specifications. After 10 weeks of storage, drug release and XRD profiles showed no meaningful change. **Conclusions:** A wet granulation process and formulation were established for ZDV 250 mg capsules. No meaningful changes in dissolution performance or solid-state characteristics were observed over the study period under the studied storage condition.

Keywords: Zidovudine, capsule, wet granulation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Zidovudine (ZDV, azidothymidine) là dẫn xuất tổng hợp của thymidine, một nucleosid tự nhiên. ZDV ức chế enzym sao chép ngược (reverse transcriptase), làm gián đoạn phiên mã ngược và giảm quá trình nhân bản của virus trong tế bào. Đây là thuốc kháng HIV đầu tiên được FDA phê duyệt: người lớn (1987), trẻ em (1990) và phụ nữ mang thai (1994), đặc biệt trong dự phòng lây truyền mẹ - con [1].

ZDV là bột kết tinh màu trắng nhạt, nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng 106 -112 °C. Bản dự thảo tiêu chuẩn chất lượng của WHO (2024) ghi nhận ZDV hầu ẩm và có hiện tượng đa hình [2]. Hiện tượng đa hình có thể làm thay đổi đáng kể độ tan và tốc độ hòa tan, ảnh hưởng đến hiệu quả của sản phẩm và cần được xem xét trong nghiên cứu phát triển.

Nhiều dược chất như ZDV có đặc tính cơ học bất lợi như lưu tính kém, khó nén, tỉ trọng thấp, gây khó khăn khi sản xuất viên nang/viên nén. Xát hạt ướt là giải pháp kinh điển giúp cải thiện lưu tính, tăng tỉ trọng và đảm bảo độ đồng đều khi phân liều [3]. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: xây dựng công thức viên nang ZDV 250 mg bằng phương pháp xát hạt ướt và khảo sát độ ổn định của công thức lựa chọn trong điều kiện khảo sát (10 tuần, 30°C/80% RH).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

ZDV (Korea United Pharma INTL. INC), Lactose monohydrate (Pharmatose 200M, tặng bởi IMCG Vietnam), Lactose phun sấy (Lactose SD, DFE-Đức), Polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30), Talc. Các hóa chất khác theo chuẩn phân tích hoặc dược dụng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khảo sát tiền bào chế

Sự đa hình và tính hầu ẩm: ZDV được bảo quản ở 30 °C trong ba môi trường có độ ẩm tương đối (RH) khác nhau: 10%, 50% và 80%, tạo ra bởi các dung dịch muối bão hòa trong buồng kín (KOH cho 10% RH, K₂CO₃ cho 50% RH, KCl cho 80% RH). Mẫu được lấy sau 1, 2, 4 và 10 tuần bảo quản để đánh giá độ hòa tan (n = 6) và XRD (chỉ mẫu tuần thứ 10). XRD được đo trên máy Bruker D2 Phaser (Billerica, MA, USA); 2θ 5–60°, bước nhảy 0,05°, thời gian mỗi bước 1 giây. Lưu tính: ZDV nguyên liệu và các hỗn hợp với tá dược trộn chảy được khảo sát chỉ số nén (CI), tỉ số Hausner (HR) và góc nghỉ [4].

2.2.2. Khảo sát công thức xát hạt ướt cốm đóng nang ZDV 250 mg

Quy trình sơ bộ: trộn khô dược chất và tá dược độn, thêm dần dung dịch tá dược dính PVP K30 10% (kl/tt) trong nước để tạo khối ẩm, xát hạt qua rây 1,4 mm, sấy cốm đến độ ẩm < 2%, sửa hạt khô qua rây 1,0 mm, trộn với tá dược trộn chảy và cuối cùng là đóng nang vào vỏ nang cứng cỡ số 0 [5]. Mỗi lần bào chế với cỡ mẫu 300 viên nang. Các thông số đánh giá cốm gồm lưu tính (CI, HR, góc nghỉ), tỉ trọng biểu kiến và thể tích đóng nang. Công thức nền cho cốm đóng nang cho mỗi viên bao gồm ZDV 250 mg, tá dược độn X mg, PVP K30 (10% kl/tt trong nước) Y mg, Talc Z mg.

2.2.3. Đánh giá chất lượng sản phẩm

- Định tính

Dung dịch chuẩn: cân chính xác khoảng 10 mg ZDV chuẩn, hòa tan với nước cất vào bình định mức (BDM) 100 mL. Pha loãng 10 lần. Dung dịch thử: cân 20 viên, nghiền mịn. Cân lượng cốm tương đương 10 mg ZDV phân tán với nước cất vào BDM 100 mL.

Lọc qua màng 0,45 μm . Pha loãng 10 lần. Ghi nhận phổ UV-Vis và xác định $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$ khớp với dung dịch chuẩn.

- **Độ đồng đều khối lượng:** Thử trên 20 viên theo Dược điển Việt Nam V.

- **Định lượng:** Xác định hàm lượng ZDV bằng đo quang UV-Vis tại bước sóng 267 nm (n=3). Phương pháp đã được thẩm định cho độ tuyến tính, độ đúng và độ lặp lại [6].

- **Độ hòa tan:** Thử nghiệm trên máy hòa tan cánh khuấy trong 900 mL nước cất, tốc độ 50 vòng/phút, 45 phút (n=6).

- **Khảo sát độ ổn định trong 10 tuần, 30°C, 80% RH:** Viên nang công thức tối ưu được bảo quản ở $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, RH 80%. Mẫu được lấy sau 1, 2, 4 và 10 tuần bảo quản để đánh giá độ hòa tan (n=6) và XRD (chỉ mẫu tuần thứ 10) [7].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

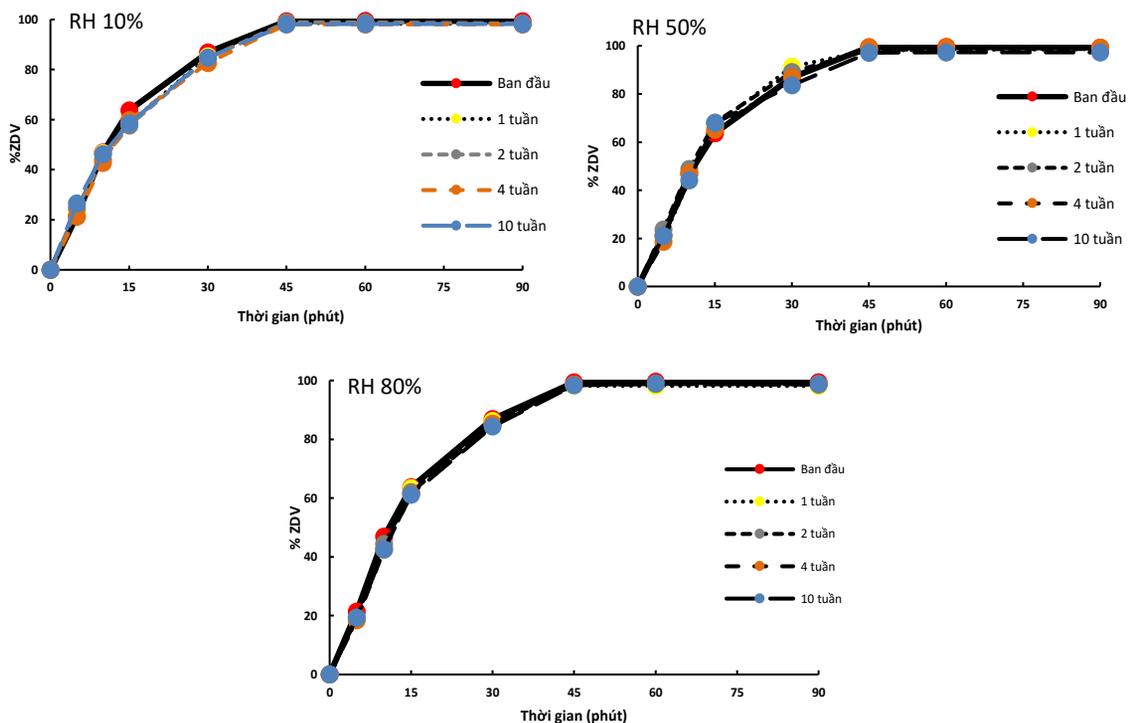
3.1. Khảo sát tiền bào chế

3.1.1. Đặc tính dạng rắn của nguyên liệu Zidovudine ở các môi trường RH

Bảng 1. Kết quả đo độ ẩm mẫu ZDV (n=3)

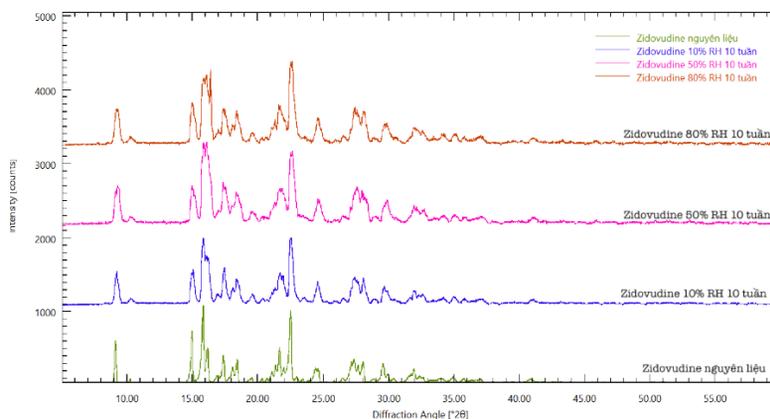
Mẫu	Ban đầu	RH 10%	RH 50%	RH 80%
Độ ẩm (%)	$0,74 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,21$

Nhận xét: Mẫu ZDV ban đầu và sau bảo quản trong môi trường RH 10% không có sự khác biệt. Môi trường RH 50% và 80%, hàm ẩm của ZDV tăng lên so với mẫu ban đầu.



Biểu đồ 1. Độ hòa tan của ZDV trong các môi trường RH 10%, 50% và 80% (n=3).

Nhận xét: ZDV ban đầu và sau khi bảo quản trong RH 10%, 50% và 80% ở 1, 2, 4 và 10 tuần có độ hòa tan gần như không thay đổi. Trong điều kiện khảo sát (10%, 50% và 80% RH) và thời gian theo dõi, không ghi nhận khác biệt đáng kể về độ hòa tan giữa các mẫu.



Biểu đồ 2. Kết quả XRD của mẫu ZDV sau bảo quản.

Nhận xét: Vị trí các đỉnh 2θ không thấy sự thay đổi, dạng thù hình của ZDV vẫn được giữ nguyên sau 10 tuần bảo quản ở các điều kiện RH khác nhau. Hình thái của các đỉnh hơi bè ra, nhưng sự thay đổi này không ảnh hưởng đến độ hòa tan của ZDV.

3.1.2. Lưu tính của Zidovudine nguyên liệu và hỗn hợp với các tá dược trơn chảy

Bảng 2. Kết quả lưu tính của các hỗn hợp ZDV và tá dược (n=3)

Mẫu thử	CI (%)	HR	Góc nghiêng (°)
ZDV	52,56 ± 0,58	2,11 ± 0,03	Không đo được vì mẫu không chảy
ZDV:Talc, 1:99 (kl/kl)	49,67 ± 0,56	1,99 ± 0,02	
ZDV:Magnesi stearate, 1:99 (kl/kl)	50,82 ± 0,45	2,02 ± 0,03	
ZDV:Aerosil, 1:99 (kl/kl)	50,22 ± 0,37	2,01 ± 0,02	
ZDV:Lactose SD, 2:1 (kl/kl)	49,29 ± 0,58	1,96 ± 0,01	
ZDV:Lactose SD, 4:1 (kl/kl)	44,17 ± 0,72	1,79 ± 0,02	

Nhận xét: ZDV có lưu tính rất kém, không thể đóng nang trực tiếp. Hỗn hợp ZDV với các tá dược trơn chảy (Talc, Magie stearate, Aerosil) hoặc tá dược độn có độ trơn chảy cao (Lactose phun sấy) hoàn toàn không giúp nguyên liệu chảy được [8], [9]. Do đó, phương pháp đóng nang trực tiếp không khả thi, cần tiến hành xát hạt ướt cho ZDV để đóng nang.

3.2. Khảo sát công thức xát hạt ướt cốm đóng nang ZDV 250 mg

3.2.1. Tá dược độn

Các công thức khảo sát gồm ZDV 250 mg, PVP K30 5 mg và Talc 3,5 mg mỗi viên. Lượng tá dược độn như sau: 50 mg (F1), 100 mg (F2) và 150 mg (F3) với Lactose monohydrate; 50 mg (F4), 100 mg (F5) và 150 mg (6) với tinh bột bắp; 50 mg (F7), 100 mg (F8) và 150 mg (F9) với tinh bột mì.

Bảng 3. Kết quả khảo sát lựa chọn tỉ lệ tá dược độn (n=3)

Công thức	Tỉ trọng biểu kiến (g/mL)	CI (%)	HR	Góc nghiêng (°)	Thể tích cốm cho 1 viên nang
F1	0,49 ± 0,01	10,61 ± 0,56	1,12 ± 0,01	27,30 ± 0,51	0,63 ± 0,02
F2	0,53 ± 0,01	9,73 ± 0,58	1,11 ± 0,01	25,80 ± 0,20	0,68 ± 0,01
F3	0,57 ± 0,02	9,96 ± 0,30	1,11 ± 0,01	26,23 ± 0,25	0,72 ± 0,02
F4	0,49 ± 0,01	11,57 ± 0,70	1,13 ± 0,02	27,98 ± 0,45	0,62 ± 0,01
F5	0,51 ± 0,01	10,68 ± 0,51	1,12 ± 0,01	27,33 ± 0,51	0,69 ± 0,02
F6	0,57 ± 0,02	11,79 ± 0,53	1,13 ± 0,01	28,46 ± 0,56	0,72 ± 0,03
F7	0,50 ± 0,01	11,63 ± 0,90	1,13 ± 0,01	28,47 ± 0,67	0,62 ± 0,01

Công thức	Tỉ trọng biểu kiến (g/mL)	CI (%)	HR	Góc nghiêng (°)	Thể tích cốm cho 1 viên nang
F8	0,52 ± 0,02	10,40 ± 0,79	1,12 ± 0,02	27,09 ± 0,28	0,69 ± 0,02
F9	0,56 ± 0,02	11,27 ± 0,32	1,13 ± 0,01	26,99 ± 0,51	0,72 ± 0,02

Nhận xét: Cốm từ công thức F2 có lưu tính tốt nhất với thể tích đóng nang nhỏ nhất, phù hợp để đóng cỡ nang số 0 (V = 0,67 mL), do đó đã được lựa chọn.

3.2.2. Tá dược dính

Các công thức khảo sát gồm ZDV 250 mg, Lactose monohydrate 100 mg, Talc 3,5 mg mỗi viên. Lượng PVP K30 thay đổi như sau: 5 mg (F2), 2,5 mg (F10) và 7,5 mg (F11).

Bảng 4. Kết quả khảo sát lựa chọn tỉ lệ tá dược dính (n=3)

Công thức	Tỉ trọng biểu kiến (g/mL)	CI (%)	HR	Góc nghiêng (°)	Thể tích cốm cho 1 viên nang
F2	0,53 ± 0,01	9,73 ± 0,58	1,11 ± 0,01	25,80 ± 0,20	0,68 ± 0,01
F10	0,49 ± 0,01	12,40 ± 0,38	1,14 ± 0,01	28,61 ± 0,55	0,72 ± 0,02
F11	0,52 ± 0,01	9,56 ± 0,61	1,11 ± 0,01	25,41 ± 0,25	0,69 ± 0,01

Nhận xét: Cốm từ F2 và F11 có các chỉ số lưu tính không khác nhau và tốt hơn F10 dù cả ba công thức đều tạo cốm thành công. Do đó, công thức F2 được chọn vì sử dụng lượng tá dược dính vừa đủ để hình thành cốm có độ trơn chảy phù hợp.

3.2.3. Tá dược trơn chảy

Các công thức khảo sát gồm ZDV 250 mg, Lactose monohydrate 100 mg, PVP K30 5 mg mỗi viên. Lượng Talc thay đổi như sau: 3,5 mg (F2), 0 mg (F12) và 7 mg (F13).

Bảng 5. Kết quả khảo sát lựa chọn tỉ lệ tá dược trơn chảy (n=3)

Công thức	Tỉ trọng biểu kiến (g/mL)	CI (%)	HR	Góc nghiêng (°)	Thể tích cốm cho 1 viên nang
F2	0,53 ± 0,01	9,73 ± 0,58	1,11 ± 0,01	25,80 ± 0,20	0,68 ± 0,01
F12	0,52 ± 0,01	11,30 ± 0,55	1,13 ± 0,01	27,75 ± 0,26	0,68 ± 0,01
F13	0,52 ± 0,01	9,52 ± 0,54	1,11 ± 0,01	25,65 ± 0,25	0,70 ± 0,02

Nhận xét: F12 có các thông số lưu tính kém hơn so với F2 và F13. F2 và F13 sử dụng tá dược trơn chảy đều cho các thông số lưu tính tốt, nhưng F2 dùng lượng Talc ít hơn nên được chọn. Từ các thử nghiệm trên, công thức F2 cho lưu tính tốt, thể tích đóng nang phù hợp cho vỏ nang số 0 nên được lựa chọn cho các thử nghiệm sau.

3.3. Đánh giá chất lượng viên nang Zidovudine 250 mg được sản xuất

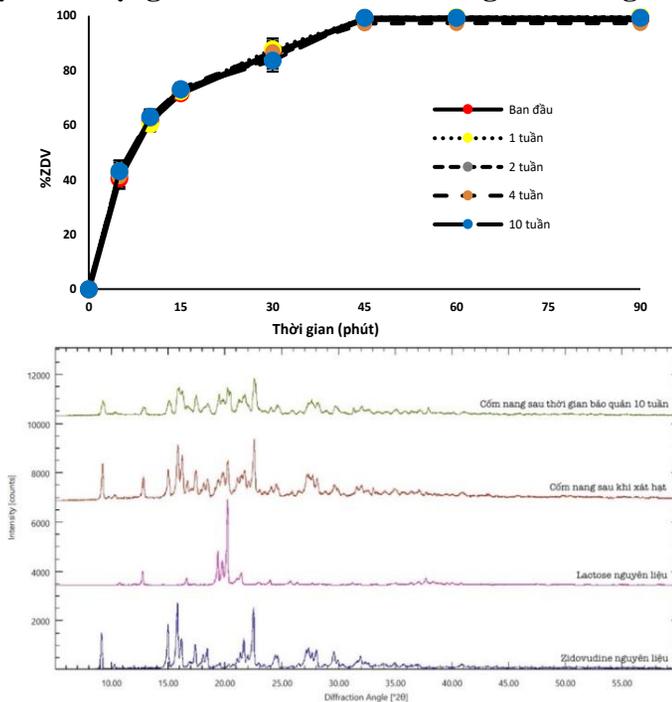
Tiến hành đóng nang ba lô cốm bán thành phẩm của công thức F2 bằng máy đóng nang thủ công và đánh giá các chỉ tiêu mô tả tại mục 2.2.3.

Bảng 6. Kết quả đánh giá viên nang từ công thức F2 (n=3)

Chỉ tiêu	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3
Định tính	Đúng ZDV	Đúng ZDV	Đúng ZDV
Độ đồng đều khối lượng	362,4 ± 8,9 mg RSD = 2,45%	359,5 ± 9,3 mg RSD = 2,58%	361,1 ± 9,5 mg RSD = 2,64%
Độ hòa tan (%)	99,51 ± 0,96	99,61 ± 0,99	99,70 ± 0,58
Định lượng (%)	99,95 ± 0,95	100,52 ± 0,68	98,89 ± 0,92

Nhận xét: Các kết quả độ đồng đều khối lượng, độ hòa tan và định lượng của các viên nang được bào chế từ công thức F2 của 3 lô đều tương đương nhau.

3.4. Độ hòa tan và đặc tính dạng thù hình của ZDV trong viên nang sau bảo quản



Biểu đồ 3. Độ hòa tan (n=6) và kết quả XRD của viên nang ZDV sau bảo quản.

Nhận xét: Ở mọi thời điểm lấy mẫu, đặc tính giải phóng của ZDV không cho thấy khác biệt đáng kể. Kết quả XRD của mẫu viên nang so với nguyên liệu (ZDV và lactose), cho thấy quy trình sản xuất viên nang bằng phương pháp sát hạt ướt sử dụng tá dược dính PVP 10% kl/tt trong nước đều không ghi nhận xuất hiện đỉnh mới hoặc dịch chuyển đỉnh rõ rệt của ZDV trong cốm nang ngay sau khi sản xuất và sau 10 tuần bảo quản. Các kết quả này gợi ý rằng quy trình sát hạt ướt sử dụng tá dược dính PVP K30 dung dịch 10% kl/tt trong nước không gây thay đổi đáng kể về trạng thái rắn của ZDV ngay sau sản xuất và sau 10 tuần bảo quản trong điều kiện khảo sát (30 °C, 80% RH).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh sơ bộ tiền bào chế

ZDV có lưu tính rất kém, không thể đóng nang trực tiếp ngay cả khi phối với các tá dược trơn chảy (talc, Mg stearat, aerosil) hoặc lactose phun sấy ở tỉ lệ cao. Mẫu ZDV bảo quản ở 50-80% RH gia tăng nhẹ hàm ẩm, đỉnh Bragg trên XRD có hiện tượng rộng ra nhẹ nhưng vị trí đỉnh không thay đổi rõ rệt. Trong thời gian nghiên cứu và điều kiện khảo sát, không ghi nhận dấu hiệu chuyển dạng thù hình rõ rệt. Đồng thời, các biến đổi quan sát được không kèm theo thay đổi đáng kể về độ hòa tan của ZDV trong các thời điểm theo dõi.

4.2. Khảo sát công thức sát hạt ướt cốm đóng nang ZDV 250 mg

Công thức ZDV 250 mg, lactose monohydrate 100 mg, PVP K30 5,0 mg (10% kl/tt trong nước) và talc 3,5 mg tạo cốm có lưu tính tốt, phù hợp cho đóng vào vỏ nang số 0.

4.3. Đánh giá chất lượng viên nang Zidovudine 250 mg

Các lô thử nghiệm đạt yêu cầu đồng đều khối lượng, độ hòa tan (99-100%, 45 phút) và hàm lượng khi định lượng (99-101%) [10]. Các lô có độ lặp lại tốt. Khả năng hòa tan nhanh của sản phẩm cốm phù hợp với tính tan trong nước của ZDV và các tá dược được sử dụng.

4.4. Độ hòa tan và đặc tính dạng thù hình của ZDV trong viên nang sau bảo quản

Sau 1 - 10 tuần ở 30 °C/80% RH cho thấy độ hòa tan vẫn được duy trì ở mức cao (99% sau 45 phút), kết quả XRD không xuất hiện đỉnh mới, chỉ có hiện tượng bề đỉnh nhẹ. Các kết quả này gợi ý tính ổn định sơ bộ về độ hòa tan và giải phóng cũng như trạng thái rắn của ZDV trong viên nang dưới điều kiện khảo sát.

V. KẾT LUẬN

Quy trình xát hạt ướt được xây dựng cho ZDV đã khắc phục được nhược điểm lưu tính kém của nguyên liệu. Viên nang sản xuất ra có độ hòa tan và giải phóng hoạt chất được duy trì trong 10 tuần cùng phép đo XRD không cho thấy dấu hiệu thay đổi trạng thái rắn đáng kể trong điều kiện khảo sát 30°C, 80% RH. Như vậy, công thức ZDV 250 mg, lactose monohydrate 100 mg, PVP K30 5,0 mg (10% kl/tt trong nước) và talc 3,5 mg phù hợp cho bào chế viên nang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, Kaimal A, Mirembe G, Tukamushabe P, Ategeka G, Hakim J. Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV. *New England Journal of Medicine*. 2021. 385(4), 330-41. <https://doi.org/10.1371/10.1056/NEJMoa2101609>.
 2. Zidovudine. Draft monograph for The International Pharmacopoeia. World Health Organization: Geneva. 2024.
 3. Khan A. Prediction of quality attributes (mechanical strength, disintegration behavior and drug release) of tablets on the basis of characteristics of granules prepared by high shear wet granulation. *Plos one*. 2021. 16(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261051>.
 4. General Chapter <1174> Powder Flow. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 47-NF 42). United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, MD. 2024.
 5. Medarević D, Djuriš J, Krkobabić M, Ibrić S. Improving tableting performance of lactose monohydrate by fluid-bed melt granulation co-processing. *Pharmaceutics*. 2021. 13(12), 2165. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122165>.
 6. Perez-Chauca E, Alva-Plasencia PM, Ferraz HG. Development and validation of ultraviolet spectrophotometric methods for lamivudine and zidovudine quantification in dissolution test. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2022. 10(5), 847-56. https://doi.org/10.56499/jppres22.1433_10.5.847.
 7. Nguyễn Trung Trường Khanh, Zillen D, Lasorsa A, van der Wel PC, Frijlink HW, Hinrichs WL. Combinations of arginine and pullulan reveal the selective effect of stabilization mechanisms on different lyophilized proteins. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. 654, 123938. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123938>.
 8. Tadauchi T, Yamada D, Koide Y, Yamada M, Shimada Y, Yamazoe E, Ito T, Tahara K. Improving the powder properties of an active pharmaceutical ingredient (ethenzamide) with a silica nanoparticle coating for direct compaction into tablets. *Powders*. 2022. 1(4), 231-42. <https://doi.org/10.3390/powders1040016>.
 9. Brubaker J, Moghtadernejad S. A comprehensive review of the rheological properties of powders in pharmaceuticals. *Powders*. 2024. 3(2), 233-54. <https://doi.org/10.3390/powders3020015>.
 10. Zidovudine capsule. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 47-NF 42). United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, MD. 2024.
-