



Review Article

Fixed-dose Combination Medicinal Products: the Role of Modern Pharmaceutics

Nguyen Manh Huy^{1,2}, Nguyen Hue Linh³, Duong Thi Thuan⁴, Pham Thi Minh Hue^{5,*}

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, 2 Duong Quang Trung, Hoa Hung, Ho Chi Minh City, Vietnam

²University of Science and Technology of Hanoi, 18 Hoang Quoc Viet, Hanoi, Vietnam

³School of Pharmacy, University College Cork, Cork City, Ireland

⁴College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, 120 Hoang Minh Thao, Da Nang, Vietnam

⁵Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 20th January 2026

Revised 26th February 2026; Accepted 05th March 2026

Abstract: Fixed-dose combination (FDC) medicinal products are combinations of two or more active ingredients in a fixed ratio of doses in a single dosage form (tablets, capsules, etc.). Clinical studies have shown that FDC products have several therapeutic advantages, such as improved adherence, reduced risk of side effects and lower overall costs. FDC products are often preferred to using multiple single-substance dosage forms or packaging multiple dosage forms for prescription, due to decreased pill-burden and better patient adherence to dosing instructions and compliance. FDC products also bring financial benefits from reduced production costs and convenience in distribution and usage. However, the development and application of FDC medicinal products face many challenges. When combining multiple substances in a dosage form, each with different physicochemical and biopharmaceutical properties, advanced technologies are needed to ensure the required release and absorption of drugs. The interactions between ingredients also pose a significant challenge in formulation design and processing. Analytical methods used in evaluation and testing of FDC drugs are also more complex than for single-substance dosage forms. Despite these challenges, FDC medicinal products provide great benefits in clinical practice, and have seen continual development in recent years. This review highlights modern technologies applied to the development and manufacturing of FDC medicinal products, including coating technology, multilayer tableting, controlled drug-release systems, hot-melt extrusion, 3D-printing technology. It also presents examples of technological applications in the development of FDC products for treatment of certain diseases, such as diabetes, cardiovascular diseases, and viral infections.

Keywords: Fixed-dose combination, polypill capsules, multilayer tablets; gastric retention of oral dosage forms; hot-melt extrusion; three-dimensional (3D) printing.

* Corresponding author.

E-mail address: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4915>

Thuốc phối hợp liều cố định: vai trò của công nghệ bào chế hiện đại

Nguyễn Mạnh Huy^{1,2}, Nguyễn Huệ Linh³, Dương Thị Thuần⁴, Phạm Thị Minh Huệ^{5,*}

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,

²Dương Quang Trung, Hòa Hưng, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, 18 Hoàng Quốc Việt, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Dược, Đại học College Cork, Thành phố Cork, Cộng hòa Ai-Len

⁴Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, 120 Hoàng Minh Thảo, Đà Nẵng, Việt Nam

⁵Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 01 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 26 tháng 02 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 3 năm 2026

Tóm tắt: Thuốc phối hợp liều cố định (FDC) là dạng thuốc chứa hai hoặc nhiều dược chất với tỷ lệ liều cố định trong một dạng bào chế (viên nén, viên nang,...). Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc phối hợp liều cố định có lợi thế về mặt điều trị như: sử dụng tiện lợi, giảm tác dụng không mong muốn và giảm chi phí. Các thuốc FDC giúp giảm tình trạng nhầm lẫn cách dùng hoặc bỏ quên thuốc, vì vậy chúng được ưa chuộng hơn so với việc dùng nhiều dạng bào chế đơn lẻ hoặc đóng gói chung nhiều sản phẩm thuốc để chỉ định điều trị. FDC cũng mang lại lợi ích kinh tế do giảm chi phí sản xuất, tiện lợi trong phân phối và sử dụng. Tuy nhiên việc phát triển và ứng dụng một sản phẩm FDC cũng có rất nhiều thách thức. Khi phối hợp nhiều dược chất (DC) trong một dạng bào chế, mỗi DC có đặc tính hoá lý và sinh dược học khác nhau, do đó cần áp dụng nhiều công nghệ đặc biệt để đảm bảo giải phóng và hấp thu dược chất theo yêu cầu. Biện pháp tránh tương tác giữa các DC cũng là thách thức lớn trong thiết kế công thức và quy trình sản xuất. Các phương pháp phân tích áp dụng để đánh giá và kiểm nghiệm cũng đòi hỏi phức tạp hơn nhiều so với các dạng bào chế đơn thành phần. Mặc dù rất nhiều thách thức, các lợi ích thuốc FDC mang lại trong lâm sàng là không thể phủ nhận. Do đó, nghiên cứu và sản xuất thuốc FDC phát triển không ngừng trong thời gian gần đây. Bài tổng quan tập trung chủ yếu vào các công nghệ hiện đại áp dụng phát triển và sản xuất thuốc FDC như: công nghệ bao, công nghệ dập viên nhiều lớp, công nghệ kiểm soát thuốc giải phóng nhanh và kéo dài, công nghệ đun nóng chảy, công nghệ in 3D. Nghiên cứu này cũng đưa ra các ví dụ điển hình về ứng dụng công nghệ trong phát triển thuốc FDC trong điều trị các bệnh như đái tháo đường, bệnh tim mạch và nhiễm virus.

Từ khóa: Thuốc phối hợp liều cố định, viên nang chứa nhiều dạng bào chế, viên nén nhiều lớp, viên lưu lâu tại dạ dày, đun nóng chảy, viên in 3D.

1. Giới thiệu

Trong vài thập kỷ qua, ngành dược phẩm đã và đang nghiên cứu khai thác các tiềm năng để

cải tiến các thuốc hiện có nhằm tăng cường tính an toàn và hiệu quả. Hướng này cũng nhằm mục đích tăng khả năng tiếp cận của bệnh nhân với các liệu pháp điều trị hiện đại và tạo điều kiện

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hueptm@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4915>

thuận lợi cho bệnh nhân tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc. Đặc biệt, các ứng dụng trong phát triển thuốc mới (dạng bào chế, đường dùng), các công nghệ bào chế tiên tiến và hiệu quả hơn về chi phí đang được phát triển. Thuốc phối hợp liệu cố định (FDC) là sự kết hợp giữa hai hay nhiều dược chất theo tỷ lệ liều cố định trong cùng một dạng bào chế (viên nén, viên nang,...) và đã được chứng minh là an toàn, hiệu quả [1, 2]. Tầm quan trọng của các sản phẩm thuốc kết hợp hai hoặc nhiều hoạt chất đang ngày càng tăng. Các sản phẩm này nhằm mục đích tăng sinh khả dụng, giảm tác dụng không mong muốn, tạo điều kiện cho sự hợp tác giữa bệnh nhân và bác sĩ, và tăng hiệu quả của thuốc. Một số nghiên cứu cho thấy việc sử dụng các sản phẩm FDC có thể hiệu quả hơn so với việc sử dụng từng hoạt chất riêng lẻ trong các sản phẩm thuốc. Mặc dù những cải tiến này có vẻ như chỉ là một sự điều chỉnh đơn giản đối với các loại thuốc hiện có, nhưng việc phát triển những FDC như vậy trong khi vẫn giữ nguyên đặc tính của thuốc cần có đầu tư đáng kể.

Trong mô hình bệnh tật toàn cầu, các bệnh mạn tính ngày càng gia tăng như tim mạch, tiểu đường, hô hấp với nhiều biến chứng kèm theo đòi hỏi phải phối hợp nhiều loại thuốc để điều trị các bệnh lý đi kèm. Nhiều phác đồ điều trị phải dùng nhiều loại thuốc ngay từ khởi đầu bệnh như lao, sốt rét, HIV. Liệu pháp đa trị liệu thường thông qua sử dụng nhiều dạng bào chế riêng lẻ dùng cùng lúc hoặc liên tiếp trong ngày tạo gánh nặng cho người bệnh, dễ quên liều hoặc bỏ thuốc. Các thuốc FDC đem lại khả năng đơn giản hoá việc quản lý trị liệu, mang lại nhiều lợi ích cho người dùng thuốc [48]. Ngoài ra, nhiều FDC được phát triển (*de novo*) còn đáp ứng yêu cầu điều trị mới như thay đổi đường dùng, cách dùng, liều dùng.

Các dạng bào chế và công nghệ áp dụng để bào chế thuốc FDC chứa 2 hoặc nhiều dược chất được phát triển trong thời gian gần đây đã mang lại thành công trong sản xuất như:

- Viên nang cứng/mềm chứa đồng thời 2 hoặc nhiều dạng: pellet, viên mini, viên nang, dung dịch, hỗn dịch,...
- Viên nén 2 hoặc nhiều lớp.

- Các hệ lưu lâu tại dạ dày: viên nổi, hệ cân bằng thủy động học, hệ kết mảng, hệ giãn nở,...

Các công nghệ tạo hạt đùn nóng chảy, đùn đồng thời, viên in 3D.

2. Ưu, nhược điểm của thuốc FDC

2.1. Ưu điểm

- Tăng sự tuân thủ dùng thuốc:

Sự tuân thủ bao gồm việc sử dụng thuốc kê đơn đúng theo liều lượng và tần suất cũng như thay đổi lối sống theo thời gian. Việc điều trị thành công các tình trạng bệnh mạn tính đôi khi bị cản trở bởi việc bệnh nhân không tuân thủ liệu pháp đa trị liệu do “gánh nặng” dùng thuốc (pill-burden) dẫn tới quên, bỏ thuốc, san sẻ thuốc,... Việc không tuân thủ sử dụng thuốc là một vấn đề lớn xảy ra trên toàn cầu ở cả các nước phát triển và đang phát triển. Thuốc FDC kết hợp nhiều loại dược chất vào một dạng bào chế để tăng khả năng thành công của điều trị do tăng cường sự tuân thủ của bệnh nhân [3, 4]. Đây là một trong những giải pháp lớn đối với việc cải thiện sức khỏe và chất lượng cuộc sống của từng bệnh nhân cũng như giảm gánh nặng cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe nói chung.

- Đơn giản hoá phác đồ điều trị:

Sử dụng thuốc FDC làm đơn giản hoá qui trình dùng thuốc, trong trường hợp phải dùng nhiều loại thuốc, dùng nhiều lần trong ngày vào các thời điểm khác nhau để đảm bảo sinh khả dụng và tránh tương tác thuốc.

Ví dụ so sánh số lượng viên thuốc dùng cho phác đồ điều trị lao khi sử dụng thuốc đơn lẻ và thuốc FDC chỉ ra ở Bảng 1. Việc đơn giản hoá phác đồ làm giảm khả năng nhầm lẫn xung quanh liều và khoảng cách dùng thuốc, tăng tính an toàn và hiệu quả điều trị.

- Ngăn việc chia liều:

Chia liều là khi bệnh nhân dùng ít hơn lượng thuốc được chỉ định hàng ngày để kéo dài thời gian dùng thuốc hoặc thuốc được chia sẻ với các thành viên trong gia đình có các triệu chứng tương tự. Các trường hợp này do khó khăn về chi phí thuốc cũng như khả năng tiếp cận thuốc của

người dùng. Thuốc FDC góp phần làm giảm bớt tình trạng trên.

- Phòng kháng thuốc:

Sử dụng thuốc FDC có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị hiệu quả các bệnh truyền nhiễm như HIV, AIDS, lao và sốt rét, là những bệnh có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao cho đến nay và việc điều trị vẫn tiếp tục bị cản trở do tình trạng kháng thuốc đối với các phác đồ điều trị

hiện có. Nghiên cứu và phát triển các tác nhân điều trị mới là một quá trình tốn kém và mất thời gian, nhiều loại thuốc đang được thử nghiệm không tiến triển qua các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng do độc tính làm giới hạn liều hoặc nồng độ dưới ngưỡng điều trị. Do đó, WHO khuyến cáo sử dụng liệu pháp phối hợp, tốt nhất là được bào chế dưới dạng sản phẩm FDC, để bảo vệ chéo và hạn chế tình trạng kháng thuốc [1].

Bảng 1. So sánh số lượng viên được sử dụng với thuốc đơn dược chất và thuốc FDC cho điều trị bệnh lao nhạy cảm với thuốc ở những người trên 8 tuổi có cân nặng trước điều trị từ 50-70 kg [5]

Các thuốc đơn chất	Số lượng viên sử dụng mỗi ngày	Thuốc phối hợp liều cố định (FDC)	Số lượng viên sử dụng mỗi ngày
Giai đoạn điều trị			
Rifampicin (150 mg)	4	Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide + Ethambutol (150/75/400/275 mg)	4
Isoniazid (100 mg)	3		
Pyrazinamide (500 mg)	3		
Ethambutol (400 mg)	2		
Tổng	12	Tổng	4
Giai đoạn duy trì			
Rifampicin (150 mg)	4	Rifampicin + Isoniazid (300/150 mg)	2
Isoniazid (100 mg)	3		
Tổng	7	Tổng	2

- Tác dụng hiệp đồng:

Thuốc FDC là sự kết hợp các dược chất có tác dụng hiệp đồng. Hiệu ứng hiệp đồng xảy ra khi các loại thuốc tác động ở các vị trí khác nhau và một loại thuốc làm tăng hiệu quả của loại thuốc kia bằng cách thay đổi quá trình chuyển hóa sinh học, phân bố hoặc thải trừ [6]. Hơn nữa, tương tác thuốc hiệp đồng có thể đề cập đến một loại thuốc dùng đồng thời có tác dụng hiệu chỉnh tác dụng không mong muốn liên quan đến loại thuốc kia, chẳng hạn như dùng đồng thời thuốc lợi tiểu để hiệu chỉnh tình trạng giữ muối và nước đôi khi liên quan đến liệu pháp chẹn beta [7]. Hoặc như thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn hệ renin-angiotensin kết hợp cho thấy tác dụng bảo vệ cộng hợp trên thành mạch [8]. Với thuốc điều trị HIV, sử dụng kết hợp các tác nhân để nhắm vào các bước khác nhau trong vòng đời của virus mang lại hiệu quả kháng virus cộng hợp, giúp tăng cường hiệu quả [9].

- Chi phí:

Thuốc FDC cung cấp lợi thế về vấn đề chi phí, bao gồm chi phí sản xuất, đóng gói và phân phối nên sản phẩm FDC có giá cả thấp hơn so với tổng của các sản phẩm riêng lẻ [10]. Lượng tá dược được sử dụng trong sản xuất FDC thường thấp hơn lượng tá dược cần thiết để sản xuất từng loại thuốc riêng lẻ. Ví dụ, chi phí của Vytorin tab® (Ezetimibe 10 mg và Simvastatin 20 mg), một trong những sản phẩm FDC bán chạy nhất là 1,093 won tại Hàn Quốc, trong khi chi phí của các loại thuốc generic tương đương là 1,399 won. Lợi thế về chi phí giảm đã dẫn đến việc tăng dùng thuốc FDC kháng virus, giúp cải thiện đáng kể việc tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân HIV, đặc biệt là đối với những bệnh nhân ở các nước phát triển [11]. Trong một nghiên cứu khác, đánh giá sự kết hợp liệu pháp bộ ba amlodipin, telmisartan, chlorthalidon cho thấy thuốc FDC mang lại hiệu quả về chi phí, do đó khuyến cáo mở rộng sử dụng nhằm cải thiện sự tuân thủ [12].

2.2. Nhược điểm và thách thức

- *Sự tuân thủ thuốc FDC bị ảnh hưởng bởi thời gian dùng thuốc:*

Mặc dù phác đồ thuốc FDC so với dùng thuốc đơn lẻ làm tăng đáng kể sự tuân thủ điều trị, tuy nhiên nếu việc điều trị kéo dài, việc sử dụng thuốc FDC vẫn xảy ra tình trạng sự giảm tuân thủ theo thời gian. Do đó, việc thiết kế phác đồ điều trị cần phải quan tâm đến sự thuận tiện của bệnh nhân sao cho đạt được kết quả điều trị tốt nhất trong thời gian điều trị kéo dài [13].

- *Liều lượng không linh hoạt:*

Thuốc FDC có hạn chế khi cần hiệu chỉnh mỗi thành phần riêng lẻ để đạt được kết quả điều trị mong muốn với một số tình trạng bệnh nhất định, như các bệnh tim mạch và đái tháo đường [14], hoặc điều chỉnh để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn. Đây là một trong những lý do chính khiến nhiều bác sĩ kê đơn không muốn áp dụng hoàn toàn liệu pháp FDC [15].

- *Cá thể hoá người dùng thuốc:*

Thuốc phối hợp liều cố định có nhược điểm thiếu linh hoạt khi điều chỉnh liều cho từng người dùng do sự khác biệt về giới tính, chủng tộc, độ tuổi, di truyền, gen, môi trường,... Điều này có vẻ xung đột với cá thể hoá điều trị. Để khắc phục, phương pháp sản xuất in 3 chiều (3D printing/Additive manufacturing - AM) được nghiên cứu phát triển [16]. Tuy nhiên, việc tiếp cận với lĩnh vực sản xuất này lại làm tăng chi phí và đòi hỏi ứng dụng nhiều công nghệ đặc biệt, thiết bị chuyên dụng nên chưa phù hợp với đa số đối tượng dùng thuốc [17].

- *Phát triển các phương pháp phân tích:*

Trong quá trình phát triển công thức và qui trình sản xuất thuốc FDC, cần phải đồng thời phát triển phương pháp phân tích đồng thời các thành phần được phối hợp. Mặc dù các thành phần đơn lẻ đã có phương pháp đánh giá, nhưng khi phối hợp đa thành phần, các phương pháp đó không còn thích hợp hoặc không đủ độ nhạy cho việc đánh giá thuốc FDC. Trong nhiều trường hợp, các phương pháp phân tích đòi hỏi điều chỉnh kỹ thuật, điều kiện cũng như thiết bị đặc biệt mới đáp ứng được việc kiểm soát chất lượng thuốc nhiều thành phần [13, 18].

- *Tương tác giữa các thành phần:*

Tương tác dược chất- dược chất và tương tác dược chất - tá dược là những cân nhắc quan trọng khi xây dựng công thức thuốc FDC. Mỗi dược chất có những tương tác, tương hợp, thay đổi độ tan,... với các loại tá dược khác nhau, vì vậy trong thuốc FDC có thể không sử dụng được các tá dược đã sử dụng để bào chế thuốc đơn thành phần. Tương tác DC- DC có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng như trường hợp của rifampicin và isoniazid. Mặc dù rifampicin-isoniazid là sự kết hợp được WHO chấp thuận và khuyến nghị, tuy nhiên rifampicin đã được chứng minh rằng không ổn định khi có isoniazid trong môi trường acid dẫn đến làm giảm sinh khả dụng của rifampicin [19]. Một ví dụ khác về tương tác DC-DC có thể xảy ra khi sử dụng thuốc chống tăng huyết áp ở những bệnh nhân có bệnh đi kèm. Thuốc chẹn kênh calci như diltiazem và verapamil, rất có khả năng gây ra tương tác thuốc đáng kể do ức chế mạnh CYP-3A4 [20]. Thuốc chống viêm và steroid được biết là ảnh hưởng đến huyết áp và nên tránh dùng kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp [21]. Vì có nhiều tương tác phức tạp nên việc phối hợp thuốc khi kê đơn cũng như phát triển thuốc FDC cần phải được xem xét cẩn trọng.

- *Bằng sáng chế:*

Các thuốc FDC thường kết hợp các API đã hết hạn bằng sáng chế và hiếm khi bao gồm các phân tử thuốc mới. Việc phê duyệt các sản phẩm FDC có thể bị trì hoãn dựa trên tình trạng bằng sáng chế của từng thành phần riêng lẻ dự định đưa vào sản phẩm. Nhiều công ty dược phẩm đưa sản phẩm FDC ra thị trường trước khi các bằng sáng chế thuốc đơn lẻ của công ty họ hết bản quyền, điều này làm tăng thêm thời hạn bảo hộ của thuốc đơn lẻ [22].

3. Công nghệ bào chế hiện đại để sản xuất thuốc FDC

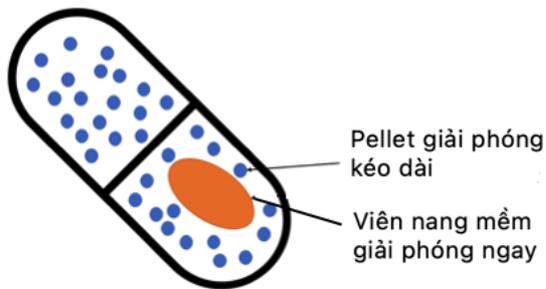
3.1. Dạng bào chế thuốc FDC

3.1.1. Viên nang chứa nhiều dạng thuốc

Viên nang, đặc biệt viên nang cứng là dạng bào chế thích hợp để bào chế thuốc FDC dùng

đường uống. Với các tá dược vỏ nang thay đổi so với thuốc qui ước (gelatin) như HPMC, cho phép đóng được nhiều dạng thuốc vào viên. Ngoài các dạng rắn như bột, cốm, pellet, viên nén, ... viên nang còn có thể đóng được các thuốc lỏng, bán rắn nên thích hợp khí bào chế thuốc FDC. Để tránh tương tác giữa các dược chất và kiểm soát giải phóng dược chất khác nhau, viên nang có thể đóng hỗn hợp chất lỏng/bán rắn với dạng rắn như pellet/viên nén mini/viên nang nhỏ, ... Mỗi dược chất được thiết kế bào chế thành dạng riêng, đảm bảo độ ổn định, giải phóng dược chất và sinh khả dụng theo yêu cầu, sau đó mới đóng nang. Việc đóng hỗn hợp nhiều loại cũng cần thiết bị đóng nang đặc biệt và lựa chọn loại vỏ nang phù hợp.

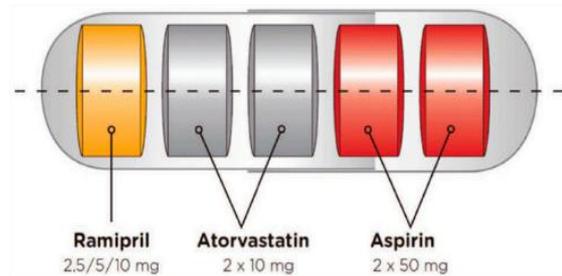
Một số ví dụ điển hình cho công nghệ đóng nang đa dạng là viên nang FDC ứng dụng trong điều trị các bệnh về tiền liệt tuyến, tim mạch, hô hấp. Viên nang cứng HPMC số 00 chứa pellet dutasterid giải phóng kéo dài và viên nang mềm chứa tamsulosin dạng lỏng giải phóng ngay do tác dụng dược lý và thời gian bán thải 2 dược chất khác nhau. Chế phẩm được phát triển đầu tiên là Combodart/ Jalyn (dùng 1 viên/ngày) [23] với cấu trúc như ở Hình 1:



Hình 1. Cấu trúc viên nang cứng FDC Combodart 0,5 mg/0,4 mg.

Viên nang đóng nhiều viên (viên nén mini/viên nang mini) được gọi là “polypill”. Dạng này cũng phù hợp với thuốc FDC phối hợp nhiều dược chất. Để đóng vào nang, viên nén được bào chế có kích thước nhỏ (hình trụ, đường kính dưới 3 mm), bao để bề mặt nhẵn. Công nghệ polypill áp dụng thành công với các dược chất phối hợp trong điều trị hoặc dự phòng cho bệnh

tim mạch như viên nang đóng các viên nén bao aspirin (100 mg), ramipril (2,5, 5, or 10 mg), và atorvastatin (20 mg) (Hình 2) hoặc viên nang chứa atorvastatin 10 mg, amipril 5 mg, aspirin 75 mg. Trong đó, aspirin được bào chế dưới dạng viên bao tan trong ruột, các dược chất khác vào chế dạng viên bao film giải phóng ngay [24] [25]. Sử dụng thuốc FDC này cũng đã được chứng minh hiệu quả trong việc tăng tuân thủ thuốc, làm giảm tỷ lệ rủi ro và biến chứng các bệnh tim mạch [26].



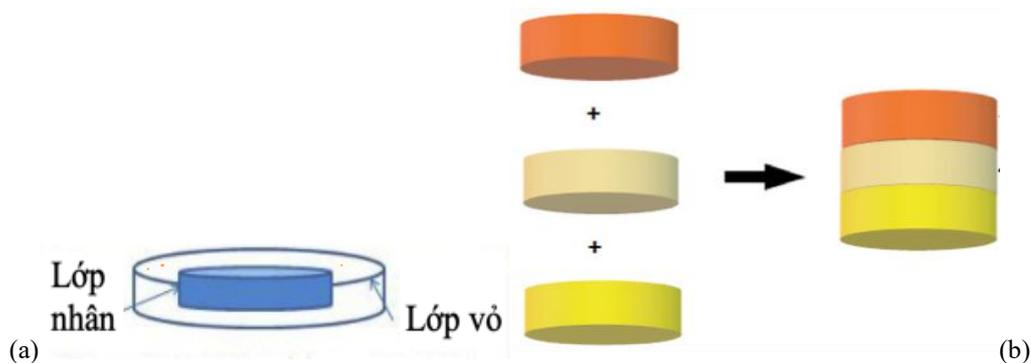
Hình 2. Công nghệ polypill Fuster-CNIC-Ferrer (Trinomia®, Sincronium®, Intria®) [24].

Thuốc FDC dạng viên nang cứng cũng áp dụng cho thuốc hít bột khô định liều. Thuốc bột hít (DPI) dạng đơn liều được đóng nang kèm dụng cụ hít để điều trị một số bệnh đường hô hấp thường phối hợp một số dược chất như formoterol-budesonid; cho thấy hiệu quả điều trị cao hơn so với dùng các dạng đơn dược chất [27].

Viên nang mềm hiện nay cũng có thể sử dụng để đóng nhiều dạng thuốc đồng thời như chất lỏng/bán rắn - viên nén/pellet- viên nang, ... tuy nhiên việc ứng dụng với thuốc FDC chưa được phổ biến [28].

3.1.2. Viên nén nhiều lớp

Viên nén nhiều lớp là dạng bào chế được ứng dụng cho thuốc FDC dùng đường uống nhiều hơn cả do đặc tính độ ổn định cao, có thể tránh được tương tác và kiểm soát giải phóng dược chất theo nhiều cách thức khác nhau. Viên FDC loại này có thể được bào chế theo dạng nhân- vỏ (bao dập/bao bồi, Hình 3a) hoặc dập 2/nhiều lớp (Hình 3b). Với viên dập nhiều lớp, có thể mỗi lớp là mỗi dược chất hoặc phân cách giữa các dược chất là tá dược.



Hình 3. Cấu trúc viên nhiều lớp: a- Viên bao dập; b- Viên nhiều lớp.

Bảng 2. Một số thuốc FDC đã được phê duyệt dạng viên nhiều lớp

Biệt dược FDC	Dược chất, hàm lượng	Dạng bào chế	Công ty sản xuất/phát triển
Diovan HCT [29]	Valsartan/ hydrochlorothiazid (80/12.5, 160/12.5, 160/25, 320/12.5, 320/25)	Viên 2 lớp	Norvatis
Clarinox-D [30]	Desloratadin/pseudoephedrin sulphat (2,5/120)	Viên 2 lớp	MSD
Atripla [31]	Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat (600/200/300)	Viên nhiều lớp	Gilead Sciences
Jentaduetto [32]	Linagliptin/metformin hydroclorid (2,5/850; 2,5/1000)	Viên 2 lớp nhân - vỏ	Boehringer Ingelheim
Jentaduetto XR [33]	Linagliptin/metformin hydroclorid (2,5/1000; 5/1000)	Viên 2 lớp nhân- vỏ	Boehringer Ingelheim

Một số thuốc FDC dạng viên nhiều lớp đã đưa ra thị trường được thể hiện ở Bảng 2.

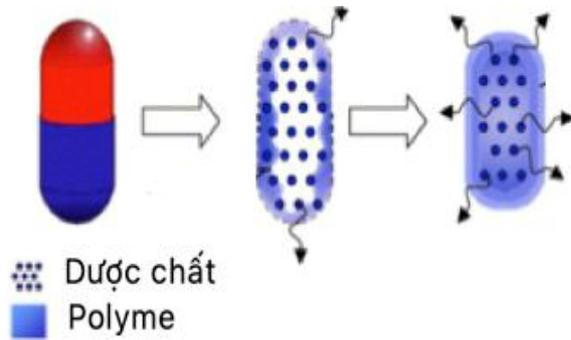
3.2. Một số công nghệ hiện đại ứng dụng bào chế thuốc FDC

3.2.1. Kiểm soát giải phóng dược chất

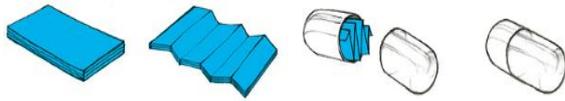
Khi phối hợp nhiều dược chất thường có yêu cầu giải phóng khác nhau tùy thuộc và thời gian bán thải, yêu cầu điều trị, tránh tương tác,... Do đó công nghệ kiểm soát giải phóng dược chất rất hay được ứng dụng, đặc biệt với thuốc dùng đường uống. Một số công nghệ kiểm soát giải phóng dược chất được áp dụng nhiều như: tăng thời gian lưu tại dạ dày; hệ cốt giải phóng dược chất kéo dài;... Để tăng thời gian lưu thuốc tại dạ dày, có thể bào chế các hệ nổi; hệ giãn nở; hệ

tỷ trọng lớn [34]. Khả năng nổi tại dạ dày được dựa trên các nguyên tắc sinh khí, giảm tỷ trọng; cân bằng thủy động; tạo kết bè,... Ví dụ viên nang Madopar® (Intec Pharma), phối hợp levodopa và benserazid trong điều trị Parkinson dựa trên cơ chế cân bằng thủy động với polyme HPMC để kiểm soát lưu lâu tại dạ dày, giải phóng dược chất kéo dài để hấp thu tại phần đầu ruột non nhằm tăng sinh khả dụng.

Một ví dụ khác về viên lưu tại dạ dày theo cơ chế giãn nở là viên FDC kết hợp carbidopa và levodopa (Accordion Pill®- Intec Pharma), dựa trên nguyên tắc như ở Hình 5. Các tấm mỏng polyme như HPMC, Carbopol, PEO,... được cuộn đóng vào nang, khi mở vỏ nang sẽ trương nở tăng thể tích và chậm tháo rỗng khỏi dạ dày. Dược chất có thể giải phóng từ từ trong 12 giờ.



Hình 4. Nguyên tắc giải phóng DC từ viên nang lưu lâu tại dạ dày dựa trên cơ chế thủy động [35].



Hình 5. Nguyên tắc bào chế viên nang chứa tâm mỏng giãn nở [36].

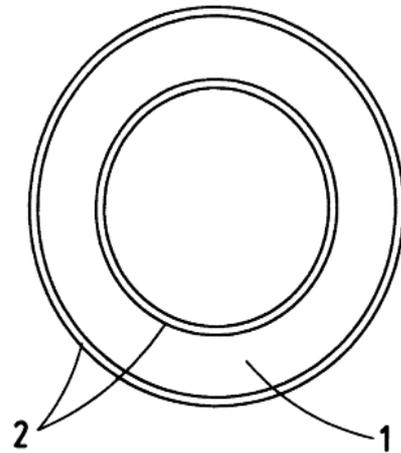
Dạng thuốc FDC tương đối điển hình về phối hợp dược chất có thời gian bán thải ngắn và dài cần kiểm soát giải phóng dược chất khác nhau như metformin và dược chất nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4 inhibitors) ứng dụng để kiểm soát đường huyết. Janumet[®] XR là thuốc FDC phối hợp metformin hydroclorid giải phóng kéo dài với sitagliptin giải phóng ngay, dùng 1 lần/ngày. Để kiểm soát giải phóng dược chất, metformin được bào chế dạng viên cốt giải phóng chậm với tá dược HPMC khối lượng phân tử lớn; sitagliptin được đưa vào lớp bao giải phóng ngay với tá dược bao PVA hoặc HPMC khối lượng phân tử thấp [37], với cấu trúc như Hình 3a.

3.2.2. Công nghệ đun nóng chảy

Công nghệ đun nóng chảy (hot-melt extrusion, HME) sử dụng các polyme, tá dược có nhiệt độ nóng chảy tương đối thấp, phân tán dược chất tạo thành hệ cốt, kiểm soát giải phóng dược chất theo cơ chế khếch tán hoặc bào mòn. Quá trình HME có thể tạo ra hạt, pellet, viên,... để ứng dụng cho thuốc dùng đường uống, đặt, cấy,... Công nghệ này không dùng dung môi nên không ảnh hưởng tới môi trường và dược chất

tránh được ẩm. Tạo hạt HME cũng có nhiều lợi ích do rút ngắn công đoạn so với cách tạo hạt truyền thống; có thể che dấu mùi vị dược chất; thay đổi độ tan dược chất do tạo hệ phân tán rắn hoặc chuyển dạng dược chất sang vô định hình [38]. Các thuốc FDC kháng virus thường ứng dụng công nghệ HME để giải quyết vấn đề độ tan kém cho dược chất như ritonavir và lopinavir (Kaletra[®]) [39]; ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir [40].

Công nghệ HME có thể tạo ra nhiều hình dạng theo yêu cầu, như trong trường hợp vòng mang thuốc FDC etonogestrel+ ethinyl estradiol (NuvaRing[®]; EluRyng,...) kiểm soát giải phóng dược chất tới 21 ngày (Hình 6).



Hình 6. Cấu trúc vòng mang thuốc FDC sử dụng công nghệ HME (1-2 dược chất phối hợp với ethylen-vinylacetat copolymer; 2- Lớp bao ethylen-vinylacetat copolymer 40-300 μm) [41].

Công nghệ HME còn ứng dụng nhiều trong tạo hạt để bào chế thuốc FDC, như thuốc phối hợp metoprolol tartrat và hydrochlorothiazid (viên Zok-Zid[®]); vildagliptin với metformin hydroclorid (Eucreas[®]) [42].

3.2.3. Công nghệ in 3D

In 3D (3D printing) là qui trình in từng lớp để tạo ra sản phẩm kích thước 3 chiều từ các vật liệu thích hợp theo thiết kế với sự trợ giúp của kỹ thuật số. Công nghệ in 3 chiều ứng dụng trong bào chế thuốc mở ra nhiều tiềm năng mới trong những năm gần đây do có thể tạo ra dạng thuốc

cá thể hoá, đa dạng về hình dạng thuốc, có thể tạo ra các thuốc giải phóng nhanh hoặc kéo dài [43]. Việc ứng dụng công nghệ in 3D cho thuốc FDC có lợi thế khi phối hợp kiểm soát các dược chất giải phóng khác nhau, tránh tương tác và tránh âm. Công nghệ in 3D sử dụng một số nguyên tắc kỹ thuật cơ bản như: đông rắn từ bột; đông rắn từ chất lỏng; đùn- ép,... Mặc dù thuốc FDC ứng dụng công nghệ in 3D chưa được thương mại hoá, nhưng khá nhiều nghiên cứu áp dụng để phối hợp nhiều dược chất trong các dạng bào chế khác nhau. Viên mini FDC cho trẻ em phối hợp cafein và propranolol sử dụng kỹ thuật chế tạo sợi nóng chảy (fused deposition modeling- FDM) để bào chế viên có đường kính 1,5-4,0 mm; bề dày 1,0-3,0 mm; tá dược HPC và HPMC cho khả năng giải phóng dược chất nhanh [44]. Kỹ thuật in 3D cũng được áp dụng để bào chế viên FDC dạng nhân- bao hoặc viên 2 lớp, 3 lớp nhằm kiểm soát giải phóng dược chất khác nhau [45, 46].

Một nghiên cứu khác đã sử dụng công nghệ in phun 3D (Inkjet 3D printing) để thiết kế thuốc FDC cấy dưới da giải phóng theo chương trình để điều trị lao xương. Thuốc được tạo thành hình trụ đồng tâm với 4 lớp theo thứ tự isoniazid-rifampicin-isoniazid-rifampicin từ tâm ra ngoài, sử dụng tá dược polyethylen oxid, acid polylactic (PLA), polyvinyl alcohol (PVA). Thuốc giải phóng kéo dài 8-12 ngày [47].

Do lợi ích về bào chế thuốc cá nhân hoá nên công nghệ in 3D được nghiên cứu nhiều trong bào chế thuốc FDC với đa dạng kỹ thuật thay vì ứng dụng triển khai sản xuất thuốc thương mại.

4. Kết luận

Thuốc phối hợp liều cố định được phát triển và ứng dụng mạnh mẽ trong thời gian gần đây với nhiều lợi ích trong điều trị và đa dạng hoá sản phẩm thuốc. Sự phát triển của các công nghệ bào chế hiện đại đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc thiết kế các chế phẩm FDC một cách hợp lý, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị và độ an toàn của thuốc. Do đó, việc tiếp cận một cách có hệ thống và khoa học đối với nghiên cứu và bào chế thuốc FDC là cần thiết, nhằm định hướng cho

hoạt động nghiên cứu - phát triển dược phẩm và thúc đẩy việc sử dụng thuốc một cách hợp lý, an toàn trong thực hành lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

- [1] W. H. Organization, Guidelines for Registration of Fixed-Dose Combination Medicinal Products, WHO Technical Report Series, Vol. 929, 2005, pp. 94-142.
- [2] European Medicines Agency: Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products, 2017.
- [3] G. Sanz, V. Fuster, Polypills for Cardiovascular Prevention: A Step Forward? Nature Reviews Cardiology. Vol. 10, No. 12, 2013, pp. 683-684.
- [4] R. Webster, A. Patel, V. Selak et al., Effectiveness of Fixed Dose Combination Medication Polypills Compared with Usual Care in Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk: A Prospective, Individual Patient Data Meta-analysis of 3140 Patients in Six Countries, International Journal of Cardiology, Vol. 205, 2016, pp. 147-156.
- [5] F. Pan, M. E. Chernew, A. M. Fendrick, Impact of Fixed-dose Combination Drugs on Adherence to Prescription Medications, Journal of General Internal Medicine, Vol. 23, 2008, pp. 611-614.
- [6] W. Hussein, Fixed-dose Combination in Diabetes Management, Safe Smart 3D, 2020, pp. 1-20.
- [7] D. A. Sica, Rationale for Fixed-dose Combinations in the Treatment of Hypertension: the Cycle Repeats, Drugs, Vol. 62, 2002, pp. 443-462.
- [8] B. Godman, H. McCabe, D. T. Leong et al., Fixed Dose Drug Combinations-are they Pharmacoeconomically Sound? Findings and Implications Especially for Lower-and Middle-Income Countries, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, Vol. 20, No. 1, 2020, pp. 1-26.
- [9] A. K. Pau, J. M. George, Antiretroviral Therapy: Current Drugs, Infectious Disease Clinics, Vol. 28, No. 3, 2014, pp. 371-402.
- [10] F. Moriarty, K. Bennett, T. Fahey, Fixed-dose Combination Antihypertensives and Risk of Medication Errors, Heart, Vol. 105, No. 3, 2019, pp. 204-209.
- [11] D. Desai, J. Wang, H. Wen, X. Li, P. Timmins, Formulation Design, Challenges, and Development Considerations for Fixed Dose Combination (FDC) of Oral Solid Dosage Forms,

- Pharmaceutical Development and Technology, Vol. 18, No. 6, 2013, pp. 1265-1276.
- [12] T. Lung, S. Jan, H. A. D. Silva et al., Fixed-combination, Low-dose, Triple-pill Antihypertensive Medication Versus Usual Care in Patients with Mild-to-moderate Hypertension in Sri Lanka: A Within-trial and Modelled Economic Evaluation of the TRIUMPH Trial, *The Lancet Global Health*, Vol. 7, No. 10, 2019, pp. e1359-e1366.
- [13] C. A. Wilkins, H. Hamman, J. H. Hamman, J. H. Steenekamp, Fixed-dose Combination Formulations in Solid Oral Drug Therapy: Advantages, Limitations, and Design Features, *Pharmaceutics*, Vol. 16, No. 2, 2024, pp. 178.
- [14] A. Roy, N. Naik, K. S. Reddy, Strengths and Limitations of Using the Polypill in Cardiovascular Prevention, *Current Cardiology Reports*, Vol. 19, 2017, pp. 1-8.
- [15] R. Webster, A. Patel, V. Selak et al., Effectiveness of Fixed Dose Combination Medication ('Polypills') Compared with Usual Care in Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk: A Prospective, Individual Patient Data Meta-Analysis of 3140 Patients in Six Countries, *International Journal of Cardiology*, Vol. 205, 2016, pp. 147-156.
- [16] S. Jakka, M. Rossbach, An Economic Perspective on Personalized Medicine, *The HUGO Journal*, Vol. 7, 2013, pp. 1-6.
- [17] L. H. Goetz, N. J. Schork, Personalized Medicine: Motivation, Challenges, and Progress. *Fertility and Sterility*, Vol. 109, No. 6, 2018, pp. 952-963.
- [18] L. Chen, J. Chen, M. Lu, A. Stämpfli, Simultaneous Determination of Elbasvir and Grazoprevir in Fixed-Dose Combination and Mass Spectral Characterization of Each Degradation Product by UHPLC-ESI-QTOF-MS/MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 178, 2020, pp. 112964.
- [19] C. Shishoo, S. Shah, I. Rathod, S. Savale, M. Vora, Impaired Bioavailability of Rifampicin in Presence of Isoniazid from Fixed Dose Combination (FDC) Formulation, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 228, No. 1-2, 2001, pp. 53-67.
- [20] M. A. Fravel, M. Ernst, Drug Interactions with Antihypertensives, *Current Hypertension Reports*, Vol. 23, 2021, pp. 1-8.
- [21] W. J. Elliott, Drug Interactions and Drugs that Affect Blood Pressure, *The Journal of Clinical Hypertension*, Vol. 8, No. 10, 2006, pp. 731-737.
- [22] J. Hao, R. R. Monguio, E. S. Vazquez, Fixed-Dose Combination Drug Approvals, Patents and Market Exclusivities Compared to Single Active Ingredient Pharmaceuticals, *Eng. PloS One*, Vol. 10, No. 10, 2015, pp. e0140708.
- [23] Combodart 0.5 Mg/0.4 Mg Hard Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (EMC). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/507/smpc#gref> (accessed on: December 19th, 2025).
- [24] J. Tamargo, J. M. Castellano, V. Fuster, The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: A Polypill for Secondary Cardiovascular Prevention, *Int. J. Cardiol*, Vol. 201, Suppl. 1, 2015, pp. S15-S22.
- [25] G. Sanz, V. Fuster, Fixed-dose Combination Therapy and Secondary Cardiovascular Prevention: Rationale, Selection of Drugs and Target Population, *Nat. Rev. Cardiol*, Vol. 6, 2009, pp. 101-110.
- [26] S. Yusuf, Two Decades of Progress in Preventing Vascular Disease, *Lancet*, Vol. 360, 2002, pp. 2-3.
- [27] R. Stirbulov, C. C. Fritscher, E. Pizzichini, M. M. Pizzichini, Evaluation of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose, Single-Capsule Budesonide-Formoterol Combination in Uncontrolled Asthma: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Controlled Clinical Trial, *J. Bras. Pneumol*, Vol. 38, 2012, pp. 431-437.
- [28] Softigel-Unigel™. Available online: <https://www.softigel.com/softigel-technologies/unigel> (accessed on: December 19th, 2025).
- [29] <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d76a0419-05ee-437e-884c-65807aea9569> (accessed on: December 19th, 2025).
- [30] Clarinex-D 12hr (Desloratadine and Pseudoephedrine Sulfate): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning. Available online: <https://www.rxlist.com/clarinex-d-12hr-drug.htm> (accessed on: December 19th, 2025).
- [31] ATRIPLA® (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets Product Monograph https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046887.PDF (accessed on: December 19th, 2025).
- [32] <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7697/smpc#gref> (accessed on: December 19th, 2025).
- [33] <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3d02a4d4-d312-80b4-05c4-691b8f0aa7aa> (accessed on: December 19th, 2025).
- [34] L. T. T. Trang, P. T. M. Hue, Gastroretentive Drug Delivery Systems: Mechanisms of Gastroretention; Evaluation, *Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information*, Vol. 21, 2025, pp. 47-62.

- [35] K. Adibkia, S. Ghanbarzadeh, G. Mohammadi, R. B. Atashgah, A. Sabzevari, Gastro Retentive Drug Delivery Systems: A Review, *J. Rep. Pharm. Sci.*, Vol. 2, 2013, pp.190.
- [36] <https://www.pharmaexcipients.com/drug-delivery/accordion-pill/>(accessed on: December 19th, 2025).
- [37] N. Pourkavoos, Pharmaceutical Compositions of a Combination of Metformin and a Dipeptidyl Peptidase-Tv Inhibitor, US 2010/0330177 A1. Dec., Vol. 30, 2010.
- [38] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu, J. W. McGinity, C. Martin, Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 33, 2007, pp. 909-926.
- [39] J. Breitenbach, Melt Extrusion Can Bring New Benefits to HIV Therapy: The Example of Kaletra[®] Tablets. *Am. J. Drug Deliv.*, Vol. 4, 2006, pp. 61-64.
- [40] R. Sanjay, Chemburkar, Polymorph of a Pharmaceutical, US Patent 7,148,359 B2. 12/2006.
- [41] Rudolf Johannes Joseph, Drug Delivery System for Two or More Active Substances, US Patent, 5,989,581. Nov. 23, 1999.
- [42] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu, J. W. McGinity, C. Martin, Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 33, 2007, pp. 909-926.
- [43] N. T. M. Anh et al., 3D Printing Applications for in Medicine Development and Manufacturing, *Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information*, 2019, No. 2, pp. 12-24.
- [44] J. Krause, L. Müller, D. Sarwinska, A. Seidlitz, M. Sznitowska, W. Weitschies, Printing of Mini Tablets for Pediatric Use, *Pharmaceuticals*, 2021, pp. 14-143.
- [45] A. Goyanes, U. D. Amornrat, J. Wang, A. W. Basit, S. Gaisford, 3D Scanning and 3D Printing as Innovative Technologies for Fabricating Personalized Topical Drug Delivery Systems, *J. Control. Release*, Vol. 234, 2016, pp. 41-48.
- [46] M. Sadia, A. Isreb, I. Abbadi, M. Isreb, D. Aziz, A. Selo, P. Timmins, M. A. Alhnan, from Fixed Dose Combinations to a Dynamic Dose Combiner: 3D Printed Bi-Layer Antihypertensive Tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol. 123, 2018, pp. 484-494.
- [47] D. S. Arya, S. Chowdhury, R. Chawla, A. K. Das, M. A. Ganie, K. M. P. Kumar, R. Rajput, Clinical Benefits of Fixed Dose Combinations Translated to Improved Patient Compliance. *J Assoc Physicians India*, Vol. 67, No. 12, 2019, pp. 58-64.