TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

MỘT SỐ CHUYÊN ĐỀ VỀ BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI

(TÀI LIỆU ĐÀO TẠO SAU ĐẠI HỌC)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

MỘT SỐ CHUYÊN ĐỀ VỀ BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI

(Tài liệu đào tạo sau đại học)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2005

LỜI NÓI ĐẦU

Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển nhanh chóng của khoa học kỹ thuật nói chung, trên thế giới, kỹ thuật bào chế các dạng thuốc cũng đạt nhiều thành tựu nổi bật. Nhiều kỹ thuật mới và dạng thuốc mới ra đời. Bào chế hiện đại (modern pharmaceutics) đang từng bước kế thừa và thay thế bào chế quy ước. Tuy nhiên, do thời lượng có hạn, nên nhiều nội dung giảng dạy trong đại học chưa tiếp cận được với những tiến bộ mới trong bào chế hiện đại. Tiếp theo giáo trình ***"Sinh dược học bào chế"*** *dùng cho học viên sau đại học, lần này Bộ môn Bào chế biên soạn cuốn "***Một số chuyên đề về bào chế hiện đại"***. Nội dung giáo trình này được biên soạn theo chương trình đào tạo sau đại học của bộ môn đã được nhà trường quy định. Trong đó, nhiều kỹ thuật và dạng bào chế mới (chưa được đề cập tới hoặc trình bày kỹ ở các tài liệu trong đại học) đã được các tác giả bổ sung và cập nhật như: nghiên cứu tính chất của nguyên liệu trước khi xây dựng công thức các dạng thuốc, kỹ thuật bao màng, kỹ thuật bào chế pellet, kỹ thuật bào chế vi nang, thuốc tác dụng kéo dài, thuốc tác dụng tại đích, độ ổn định của thuốc...*

Vì vậy cuốn sách là tài liệu học tập cho các đối tượng sau đại học như học viên cao học, nghiên cứu sinh, học viên chuyên khoa cấp 1 và cấp 2 thuộc chuyên ngành bào chế và các chuyên ngành liên quan. Đồng thời, cuốn sách cũng là tài liệu tham khảo cho anh chị em sinh viên và các bạn đồng nghiệp.

Do trình độ và thời gian biên soạn có hạn, chắc chắn tài liệu này sẽ không tránh khỏi thiếu sót. Chúng tôi mong được người đọc đóng góp ý kiến phê bình để lần in sau sách sẽ có chất lượng tốt hơn.

Tập thể tác giả

MỤC LỤC

Lời nói đầu

Chương 1: Nghiên cứu tính chất của nguyên liệu trước khi xây dựng công thức các dạng thuốc 7

PGS. TS. Nguyễn Văn Long

Chương 2: Kỹ thuật bào chế pellet 51

TS. Nguyễn Đăng Hoà

Chương 3: Kỹ thuật bao 85

TS. Phạm Thị Minh Huệ

Chương 4: Kỹ thuật bào chế vi nang 114

PGS. TS. Nguyễn Văn Long

Chương 5: Thuốc tác dụng kéo dài dùng qua đường tiêu hoá 132

PGS. TS. Võ Xuân Minh

Chương 6: Dạng thuốc tác dụng tại đích 158

PGS. TS. Võ Xuân Minh

Chương 7: Bào chế thuốc cho trẻ em 188

TS. Hoàng Ngọc Hùng

Chương 8: Độ ổn định của thuốc 210

PGS. TS. Phạm Ngọc Bùng

Chương 1

NGHIÊN CỨU TÍNH CHẤT CỦA NGUYÊN LIỆU TRƯỚC KHI XÂY DỰNG CÔNG THỨC CÁC DẠNG THUỐC

I. ĐẠI CƯƠNG

Đảm bảo chất lượng thuốc (Quality Assurance - QA) là mục tiêu chung của toàn ngành dược không những chỉ đối với nước ta mà còn với tất cả các nước khác trên thế giới. Nội dung của đảm bảo chất lượng bao gồm nhiều mặt, trong đó có:

- Thực hành tốt phòng thí nghiệm (Good Laboratory Practice - GLP)
- Thực hành tốt nghiên cứu lâm sàng (Good Clinical Practice - GCP)
- Thực hành tốt sản xuất (Good Manufacturing Practice - GMP)
- Thực hành tốt bảo quản (Good Storage Practice - GSP)
- Thực hành tốt sử dụng (Good Pharmaceutical Practice - GPP)

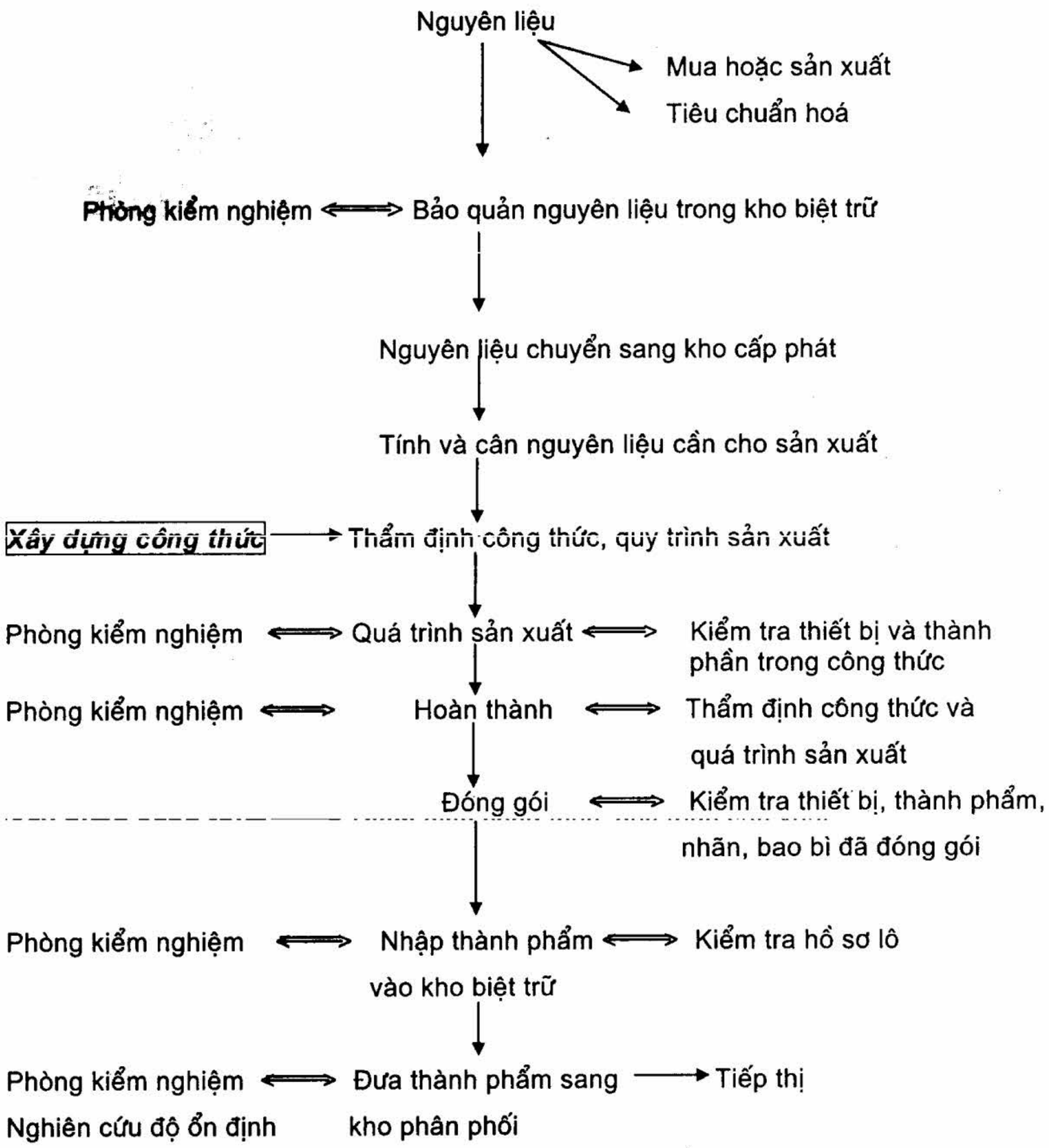
Để có được một chế phẩm thuốc đảm bảo chất lượng, giai đoạn thứ nhất là nghiên cứu trong phòng thí nghiệm.

Nhiệm vụ chủ yếu của Thực hành tốt phòng thí nghiệm:

+ Nghiên cứu, xây dựng được công thức cho dạng thuốc phù hợp với yêu cầu điều trị, sử dụng. Thiết kế dây chuyền và xây dựng quy trình công nghệ sản xuất chế phẩm thuốc.
+ Nghiên cứu độ ổn định, tuổi thọ của dược chất đưa vào dạng thuốc và của chế phẩm.
+ Nghiên cứu phương pháp kiểm nghiệm nguyên liệu có trong thành phần dạng thuốc, phương pháp kiểm nghiệm bán thành phẩm và thành phẩm cuối cùng.
+ Nghiên cứu xử lý những sự cố xảy ra trong quá trình sản xuất, bổ sung, sửa chữa, hoàn thiện các quy trình thao tác chuẩn trong sản xuất, kiểm nghiệm...

Như vậy, có thể nói rằng xây dựng công thức cho một dạng thuốc là giai đoạn đầu tiên và rất quan trọng trước khi *Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)*, trong hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc.

Cũng có thể xác định được vị trí của giai đoạn xây dựng công thức cho dạng thuốc trong hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc - thực hành tốt sản xuất thuốc theo sơ đồ 1.1:



Sơ đồ 1.1. *Hệ thống đảm bảo chất lượng - thực hành tốt sản xuất thuốc (QA/GMP)*

Thông thường, một hoạt chất được sử dụng trên lâm sàng với mục đích phòng và chữa bệnh thông qua một hoặc một vài dạng thuốc khác nhau. Vai trò của dạng thuốc không những chỉ để phân liều một cách chính xác, an toàn trong sử dụng mà còn góp phần quan trọng trong việc cải thiện sinh khả dụng, tăng khả năng ổn định của dược chất và ở chừng mực nào đó có tác dụng tốt về mặt tâm lý điều trị với bệnh nhân.

Để có được một công thức trước khi đưa vào sản xuất, cần phải trải qua ba giai đoạn:

- Nghiên cứu tập hợp thông tin về dược chất, tá dược, bao bì trực tiếp đóng gói để xây dựng công thức cho một dạng thuốc (Pre - formulation).

- Xây dựng công thức (Formulation).
- Thiết kế dạng thuốc (Design for dosage form), trong đó có tối ưu hoá và kiểm tra lại bằng thực nghiệm.

Trong tài liệu này, chủ yếu đề cập tới những vấn đề cần phải nghiên cứu, tập hợp thông tin như: tính chất lý hoá của dược chất, tính chất của tá dược sẽ sử dụng trong dạng thuốc và đặc biệt là những tương kỵ, tương tác có thể xảy ra giữa dược chất với tá dược, giữa tá dược với nhau, giữa dược chất hoặc tá dược với vật liệu đóng gói trực tiếp. Có như vậy mới đảm bảo rằng dược chất giữ được những yêu cầu cơ bản khi đưa vào dạng thuốc là:

- ***Tinh khiết*** (lý, hoá tính và vi sinh vật).
- ***An toàn***.
- ***Hiệu quả***.

Số liệu thống kê ở nhiều nước trên thế giới cho thấy rằng hầu hết các thuốc mới được dùng theo đường uống dưới dạng viên nén, viên nang hoặc cả hai. Chỉ có một phần nhỏ được dùng dưới dạng thuốc tiêm. Khi xây dựng công thức dạng thuốc tiêm, đặc biệt là thuốc tiêm đường tĩnh mạch, cần nghiên cứu một cách đầy đủ về độc tính, chuyển hoá, sinh khả dụng và lâm sàng trước khi đưa ra sử dụng.

Ở nước ta, thuốc viên vẫn được sản xuất và sử dụng với số lượng lớn, có xu hướng tăng lên hàng năm. Vì vậy, việc xây dựng công thức, thiết kế dạng thuốc viên nhằm đảm bảo chất lượng là yêu cầu cấp bách.

Một trong những vấn đề rất quan trọng liên quan tới sinh khả dụng của dược chất dùng theo đường uống nói chung, viên nén nói riêng là khả năng giải phóng và hoà tan dược chất ra khỏi dạng thuốc. Điều này có liên quan mật thiết tới tính chất của dược chất như độ tan và tốc độ hoà tan, pKa, hệ số phân bố...

Xây dựng công thức cho một dạng thuốc là quá trình nghiên cứu, tập hợp thông tin về tính chất lý học, hoá học của dược chất có trong thành phần chế phẩm. Trên cơ sở đó, sử dụng tá dược thích hợp để xây dựng được công thức cho dạng thuốc nhằm đạt được các chỉ tiêu chất lượng chung: tinh khiết, an toàn và hiệu quả.

II. NGHIÊN CỨU, TẬP HỢP THÔNG TIN

Chủ yếu là những thông tin về tính chất lý, hoá, cơ học của dược chất và tương tác, tương kỵ có thể xảy ra giữa dược chất và tá dược, giữa nguyên liệu với vật liệu làm bao bì tiếp xúc trực tiếp với dược chất sử dụng trong dạng thuốc.

Những tính chất cơ bản của dược chất cần thiết để xây dựng công thức cho dạng thuốc được ghi trong bảng 1.1.

Bảng 1.1. *Những tính chất đặc biệt của dược chất cần cho xây dựng công thức*

Tính chất cơ bản	**Ứng dụng**
- Đặc tính quang phổ của dược chất	Nghiên cứu phương pháp định lượng
- Tính chất tan của dược chất	
+ Độ tan của dược chất	Nghiên cứu ổn định, làm tăng độ tan, tăng sinh khả dụng (viên nén, nang, bột, cốm, hỗn dịch...)
+ pKa	
+ Dạng muối	
+ Hệ số phân bố D/N	
+ Khả năng hoà tan	
- Điểm chảy	Nghiên cứu tuổi thọ của thuốc
- Độ ổn định (về mặt hoá học)	
Tính chất khác	
- Hình thể (dược chất rắn)	Nghiên cứu tính đa hình, kích thước tiểu phân
- Khối lượng riêng biểu kiến (dược chất rắn)	Dạng thuốc viên nén, nang
- Tính chất trơn chảy (dược chất rắn)	Dạng thuốc viên nén, nang
- Khả năng chịu nén	Chọn tá dược viên nén
- Tương kỵ của tá dược	Thiết lập công thức viên nén, nang

Có hai thuộc tính quan trọng nhất đối với một hoạt chất mới là:

- Độ tan biểu kiến (C_0).
- Hằng số phân ly (pKa).

Căn cứ vào những thông số này có thể nghiên cứu tìm dạng muối thích hợp hoặc tìm biện pháp làm tăng độ tan và tốc độ hoà tan, do đó có thể cải thiện được sinh khả dụng của các dược chất ít tan, nhất là khi đưa vào dạng thuốc rắn.

Những thông tin về phương pháp phân tích một số thuộc tính của dược chất mới cũng góp phần vào nghiên cứu phương pháp kiểm nghiệm.

Bảng 1.2. Những thông tin về phân tích

Thuộc tính	Phép thử
1. Định tính	• Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) • Quang phổ hồng ngoại (IR) • Quang phổ tử ngoại (UV) • Sắc ký lớp mỏng (TLC) • Phân tích nhiệt • Năng suất quay cực
2. Độ tinh khiết	• Các chất bay hơi (do nước và dung môi) • Các nguyên tố vô cơ • Kim loại nặng • Tạp chất hữu cơ • Phân tích nhiệt
3. Định lượng	• Phương pháp chuẩn độ • Phương pháp quang phổ tử ngoại (UV) • Phương pháp sắc ký: sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký khí (GC)...
4. Chất lượng	• Cảm quan: mùi, màu sắc dung dịch... • pH của dung dịch bão hoà • Điểm chảy

1. Áp dụng tính chất quang phổ vào định lượng dược chất

Bước đầu tiên trong quá trình chuẩn bị để xây dựng công thức cho một dạng thuốc là tìm một phương pháp đơn giản, thích hợp có thể dùng để định lượng dược chất trong dạng thuốc.

Thông thường, bằng con đường thực nghiệm và trải qua thực tiễn, thường dùng phương pháp quang phổ để định lượng dược chất trong một dạng thuốc chứa hỗn hợp dược chất khác nhau. Chẳng hạn như: kết hợp sắc ký lớp mỏng (TLC) với quang phổ tử ngoại (UV) và với sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

2. Độ tan của dược chất

2.1. Độ tan và hằng số phân ly pKa

Độ tan của một chất là một trong những thông số vật lý quan trọng nhất cần phải nghiên cứu khi chuẩn bị xây dựng công thức cho một dạng thuốc. Theo nguyên tắc chung, độ tan của một chất trong hệ dung môi phải lớn hơn nồng độ của nó trong dung dịch, nếu ngược lại sẽ dẫn tới hiện tượng kết tủa trở lại sau một thời gian bảo quản hoặc khi nhiệt độ không khí hạ thấp.

Độ tan của dược chất là một trong các yếu tố quan trọng nhất đối với dạng thuốc rắn (viên nén, viên nang) và cả với các hệ phân tán (hỗn dịch, nhũ tương, thuốc mỡ, kem, gel, thuốc đặt) bởi vì rõ ràng là độ tan và tốc độ hoà tan của dược chất xác định mức độ và tốc độ giải phóng thuốc ra khỏi tá dược, dạng thuốc.

Kaplan (1972) đã chứng minh rằng nếu một hợp chất có độ tan trong nước lớn hơn 1% (10 $mg.ml^{-1}$) ở pH từ 1 - 7, nhiệt độ 37^{0}C thì khả năng hấp thu không bị ảnh hưởng; còn nếu tốc độ tan dưới 0,1 $mg.cm^{-2}.min^{-1}$ thì tốc độ hoà tan, giải phóng ra khỏi dạng thuốc và hấp thu sẽ bị giới hạn. Người ta cũng nhận thấy rằng: nếu một dược chất có độ tan dưới 1% (khối lượng/thể tích) thì khi đưa vào dạng viên nén, viên nang, sinh khả dụng của nó có thể không đạt mức độ yêu cầu vì số lượng thuốc hoà tan - giải phóng nhỏ, không đáp ứng được nồng độ tác dụng trên lâm sàng. Chính vì vậy, độ tan và cải thiện độ tan cũng như tốc độ hoà tan của dược chất ít tan là một trong những nhiệm vụ quan trọng nhất của người nghiên cứu xây dựng công thức.

Về mặt lý thuyết, nếu một hợp chất ở dạng không ion hoá thì độ tan của nó sẽ không phụ thuộc vào pH của môi trường. Một số hợp chất nguồn gốc thiên nhiên có độ tan trong nước thấp, có bản chất không ion hoá, khi sử dụng các dung môi thân nước sẽ có thể cải thiện được độ tan và tốc độ hoà tan, chẳng hạn như: ethanol, glycerol, propylen glycol, polyethylen glycol (PEG) 300 hoặc 400 được dùng nhiều trong các dạng thuốc dung dịch hoặc hệ phân tán, đặc biệt là trong thành phần thuốc tiêm.

Đối với các chất có tính acid yếu, phản ứng phân ly theo phương trình:

$$[HA] \rightleftharpoons H^+ + A^- \quad (1)$$

Nếu pH tăng lên thì cân bằng sẽ chuyển dịch về phía bên phải và nồng độ chất ion hoá tăng lên. Nếu pH giảm, cân bằng chuyển dịch về phía bên trái và nồng độ chất không ion hoá tăng lên, độ tan giảm, tới mức nào đó dược chất sẽ tồn tại ở dạng không ion hoá.

Khi dung dịch trở nên bão hoà: $[HA] = S_0$, trong đó S_0 là độ tan của dạng không ion hoá của dược chất và giá trị này không phụ thuộc vào pH.

Có thể biểu diễn độ tan toàn phần (S_t) của một dược chất có tính acid như sau:

$$S_t = S_0 + [A] \quad (2)$$

Hoặc viết dưới dạng khác:

$$pH = pKa + \log (S_t - S_0)/S_0 \quad (3)$$

Như vậy, có thể tính được độ tan của dược chất ở bất kỳ giá trị pH nào nếu như biết giá trị pKa và S_o.

Ở giá trị pKa xác định, $S_t = 2S_0$ và độ tan sẽ tăng khoảng 10 lần khi tăng giá trị pH lên 1 đơn vị. Ở trị số dưới pKa, khi pH giảm đi 1 đơn vị, độ tan sẽ giảm khoảng 10 lần.

2.2. Tạo muối

Một trong những biện pháp cải thiện được độ tan của dược chất ít tan là tạo muối và chọn lựa dạng muối thích hợp nếu như có thể được. Ví dụ như clodiazepoxid (bảng 1.3)

Bảng 1.3. *Độ tan lý thuyết và giá trị pH của các muối clodiazepoxid*

Muối	pKa	pH dung dịch	Độ tan ($mg.ml^{-1}$)
Base	4,08	8,30	2,0
Hydroclorid	– 6,10	2,53	< 165
Sulfat	– 3,00	2,53	Tan tự do
Besylat	0,70	2,53	Tan tự do
Maleat	1,92	3,36	57,1
Tartrat	3,00	3,90	17,9
Benzoat	4,20	4,50	6,0

Như vậy, có thể thấy rằng độ tan tăng khi pH giảm. Tuy nhiên, trong trường hợp này người ta nhận thấy ở pH 2,75, clodiazepoxid bền vững nhất (với phản ứng thuỷ phân), độ tan 134 $mg.ml^{-1}$. Cũng có một số trường hợp dược chất được tạo thành bởi một acid mạnh hoặc một kiềm mạnh tan rất tốt nhưng nhược điểm là rất hút ẩm, điều này cần hết sức chú ý khi thiết lập công thức cho viên nén hoặc viên nang, thuốc bột hoặc thuốc cốm.

Ví dụ: Vitamin B_1 bao gồm ba loại muối khác nhau: thiamin hydroclorid (độ tan trong nước là 1:1), thiamin hydrobromid (rất dễ tan) và thiamin mononitrat (độ tan trong nước là 1:44). Trong số này, thiamin hydrobromid dễ tan nhất nhưng cũng hút ẩm mạnh nhất, vì vậy thường dùng trong dạng thuốc tiêm. Thiamin mononitrat ít hút ẩm hơn, thuận lợi hơn khi sử dụng trong dạng thuốc viên nén hoặc thuốc viên nang.

Trong thực tế cũng gặp nhiều trường hợp người ta tạo muối với các acid hoặc base yếu. Mặc dù độ tan của các hợp chất này không lớn, nhưng ưu điểm là ít hút ẩm (bảng 1.4).

Bảng 1.4. *Tốc độ hoà tan của một vài acid yếu và muối*

Dược chất	pKa	pH (ở C_s)	Tốc độ hoà tan ($mg.cm^{-2}.min^{-1}$)x10	
			Môi trường hoà tan	
			dd HCl 0,1M (pH 1,5)	đệm phosphat (pH 6,8)
Acid salicylic	3,0	2,40	1,7	27
Natri salicylat		8,78	1870	2500
Acid benzoic	4,2	2,88	2,1	14
Natri benzoat		9,35	980	1770
Sulfathiazol	7,3	4,97	0,1	0,5
Natri sulfathiazol		10,75	550	810

Có thể nhận xét rằng các muối trong bảng 1.4 có tốc độ hoà tan nhỏ hơn ở trong dạ dày. Tuy nhiên, pH của lớp khuếch tán thường cao hơn pH của dịch vị (khoảng 1,5 lần) bởi chúng có tác dụng như một hệ đệm. Miller và Holland (1960) đã chỉ ra rằng: các muối khác nhau có sự khác nhau về tính chất lý học nhưng tác dụng dược lý thì ít khi thay đổi. Nhiều nhà nghiên cứu cũng đã quan tâm tới vấn đề này và đều nhận thấy rằng các dạng muối khác nhau dẫn đến làm thay đổi tính chất lý hoá của dược chất, làm thay đổi tốc độ hoà tan, thay đổi mức độ giải phóng và sinh khả dụng. Trong nhiều trường hợp còn làm thay đổi khả năng hút ẩm, do đó ảnh hưởng đến độ bền cũng như tuổi thọ của chế phẩm. Thông thường, mỗi dược chất có một vài dạng muối thích hợp cho dạng thuốc sử dụng. Do đó, khi chuẩn bị xây dựng công thức cho một dạng thuốc nào đó cần nghiên cứu, tìm hiểu đầy đủ tính chất lý, hoá của dược chất định dùng cho phù hợp với dạng thuốc dự kiến.

2.3. Hệ số phân bố ($K_{D/N}$)

Hệ số phân bố được ứng dụng trong quá trình xây dựng công thức, chẳng hạn như:

- Độ tan: hệ số phân bố cho biết khả năng tan trong nước và trong dầu của hợp chất và hỗn hợp dung môi.
- Sắc ký: có thể lựa chọn cột trong sắc ký lỏng hiệu năng cao, chất hấp phụ trên bản mỏng trong sắc ký lớp mỏng hoặc chọn lựa pha động.
- Chiết suất: dựa vào hệ số phân bố để chọn lựa dung môi chiết suất hoạt chất, đặc biệt là từ các dịch sinh học như máu, nước tiểu trong quá trình nghiên cứu sinh dược học, dược động học, tương đương sinh học.
- Giải phóng hoạt chất ra khỏi các dạng thuốc bán rắn như mỡ, kem, thuốc đặt.
- Cải thiện độ tan: có thể định hướng cải thiện độ tan trong pha nước hoặc pha dầu khi đưa dược chất vào dạng thuốc.
- Dự đoán được khả năng hấp thu của dược chất để có định hướng sửa đổi, cải thiện. Ví dụ: Schanker đã so sánh mức độ hấp thu và hệ số phân bố dầu/nước (D/N) (dùng cloroform/nước) của một số barbiturat không ion hoá như sau:

Bảng 1.5. *So sánh giữa mức độ hấp thu ở chuột cống thí nghiệm và hệ số phân bố cloroform / nước của một số barbiturat không ion hoá*

Barbiturat (không ion hoá)	Hấp thu (%)	Hệ số phân bố D/N (cloroform/nước)
Barbital	12 ± 2	0,7
Aprobarbital	17 ± 2	4,0
Phenobarbital	20 ± 3	4,8
Acid allylbarbituric	23 ± 3	10,5
Butethal	24 ± 3	11,7
Cyclobarbital	24 ± 3	18,0
Pentobarbital	30 ± 2	23,0
Secobarbital	40 ± 3	50,7
Hexethal	44 ± 3	> 100,0

Số liệu cho thấy có sự tương quan giữa hệ số phân bố K và mức độ hấp thu ở chuột cống thí nghiệm.

2.4. Dung môi

Các dung môi đóng vai trò rất quan trọng khi xây dựng công thức cho các dung dịch thuốc, đặc biệt là thuốc tiêm. Dung môi hay dùng nhất là nước, song cũng có khá nhiều dược chất ít tan, vì vậy thường dùng hỗn hợp dung môi phân cực đồng tan với nước (bảng 1.6).

Bảng 1.6. *Một số công thức thuốc tiêm dùng hỗn hợp dung môi đồng tan với nước*

Dược chất	Dung môi khan (% TT)				Mục đích	
	A	B	C	D	1	2
Digoxin	10	40			+	
Natri pentobarbital	10	40				+
Natri phenytoin	10	40			+	
Trimethoprim và Sulfamethoxazol	10,5	40			+	
Diazepam	10,5	40		1,5	+	+
Clodiazepoxid		20				+
Natri phenobarbital		90				+
Dimenhydrinat		50		5	+	
Lorazepam		80	18	2	+	+
Natri quinalbarbital			50			+

A: *Alcol ethylic*

B: *Propylen glycol*

C: *Polyethylen glycol 400 (PEG 400)*

D: *Alcol benzylic*

1: *Tăng độ tan*

2: *Tăng độ ổn định*

Việc sử dụng hỗn hợp dung môi đồng tan với nước không những cải thiện được độ tan của nhiều dược chất ít tan mà còn tăng độ ổn định của nhiều chế phẩm. Ngoài ra, một số dung môi còn có tác dụng bảo quản, giảm đau như alcol benzylic.

2.5. Tốc độ hoà tan

Tốc độ hoà tan của dược chất từ dạng thuốc có ý nghĩa rất quan trọng khi đưa vào dạng thuốc rắn như viên nén, viên nang, cốm pha hỗn dịch... Kaplan (1972) đã chỉ ra rằng nếu dược chất có độ tan lớn hơn 1% ở pH 7 thì khả năng hoà tan và sinh khả dụng nói chung là tốt. Nếu độ tan dưới 1%, khi đó vấn đề đặt ra là cần phải tìm một dạng muối thích hợp, cần phải cải thiện độ tan và tốc độ hoà tan cũng như các vấn đề khác nhằm làm tăng sinh khả dụng.

Tốc độ hoà tan của dược chất được biểu thị bằng phương trình Noyes - Whitney:

$$dm/dt = K.A.(C_s - C) \qquad (4)$$

Trong đó: dm/dt là lượng thuốc hoà tan trong một đơn vị thời gian

K là hằng số tốc độ hoà tan

A là diện tích bề mặt của chất rắn

C_s là độ tan

C là nồng độ chất tan ở thời điểm t

Rõ ràng là tốc độ hoà tan phụ thuộc rất nhiều vào độ tan của dược chất. Với những dược chất có độ tan rất nhỏ, lượng thuốc giải phóng, hoà tan không đáp ứng được nồng độ điều trị, vì vậy cần phải làm tăng độ tan và tốc độ hoà tan bằng nhiều biện pháp phối hợp. Chẳng hạn như làm giảm kích thước tiểu phân để tăng diện tích tiếp xúc, thay đổi pH, lựa chọn loại muối thích hợp, lựa chọn dạng thù hình có độ tan cao hơn, sử dụng chất diện hoạt với nồng độ thích hợp, chế tạo và sử dụng các hệ phân tán rắn với các chất mang thân nước ...

3. Điểm chảy

Mỗi hợp chất hữu cơ tinh khiết thường có độ chảy xác định và đặc trưng. Điểm chảy có thể coi là một trong những đặc tính quan trọng để xác định độ tinh khiết của dược chất. Khi điểm chảy thay đổi, cần phải xem xét một cách cẩn thận vì có thể là do thay đổi dạng kết tinh, dạng thù hình, do sự hình thành dạng hydrat hoá, solvat hoá hoặc trở nên hút ẩm, cũng có khi hợp chất không tinh khiết. Như vậy trực tiếp ảnh hưởng tới sự ổn định, tuổi thọ của dạng thuốc cũng như sinh khả dụng của chúng.

3.1. Dạng thù hình

Khi một hợp chất có nhiều dạng kết tinh, người ta gọi nó là đa hình và hiển nhiên là sẽ có dạng bền vững về mặt vật lý hơn dạng khác.

Các dạng thù hình của cùng một hợp chất có điểm chảy khác nhau, do đó tốc độ hoà tan khác nhau và hiệu quả điều trị khác nhau (sinh khả dụng khác nhau).

Thực tế cho thấy, các dạng thù hình có điểm chảy cao hơn thường bền vững hơn nhưng tốc độ hoà tan cũng kém hơn. Tính đa hình tập trung nhiều vào các hợp chất như: các barbiturat (63%), steroid (67%) và sulfonamid (40%)...

Trong khi chuẩn bị để xây dựng công thức cho dạng thuốc, đặc biệt là viên nén và viên nang, cần phải chú ý tới những vấn đề sau:

- Dược chất sử dụng có bao nhiêu dạng thù hình.
- Dạng thù hình nào bền vững, dạng nào không bền vững.
- Có dạng vô định hình kiểu thuỷ tinh hay không.
- Có thể làm bền vững được dạng thù hình bản chất kém bền vững hay không.
- Độ tan của các dạng thù hình như thế nào.
- Trong quá trình sản xuất và bảo quản dạng thuốc, độ tan và tốc độ hoà tan có thay đổi hay không.

3.2. Trạng thái solvat/hydrat hoá

Các solvat được hình thành khi mà dung môi xâm nhập vào tinh thể và trong trường hợp nếu dung môi là nước, sẽ thu được dạng hydrat. Có thể mô tả như sau:

$$\text{Dược chất} + n\text{H}_2\text{O} = \text{Dược chất}.\ n\text{H}_2\text{O}$$

Các tinh thể solvat/hydrat này sẽ có tính chất khác với những tinh thể không bị solvat hoá, có tốc độ hoà tan khác nhau dẫn tới hiệu quả điều trị khác nhau, nhất là với dạng thuốc uống như viên nén, viên nang.

Nói chung, dạng hydrat hoá có độ tan thấp hơn so với dạng khan. Ví dụ như:

***Bảng 1.7.** Ảnh hưởng của trạng thái hydrat hoá tới điểm chảy và độ tan*

Dược chất	Điểm chảy (°C)	Độ tan (mg/ml)
Ampicillin khan	200,5	10,1
Ampicillin trihydrat	203,5	7,6
Glutethimid khan	83,0	0,42
Glutethimid hydrat	68,0	0,26

4. Nghiên cứu phương pháp định lượng

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu sự ổn định của dược chất trong cả pha rắn và lỏng, có thể định hướng một phương pháp định lượng thích hợp. Trong một số trường hợp, thường sử dụng phương pháp quang phổ tử ngoại, nhưng nên dùng sắc ký để tách riêng các sản phẩm phân huỷ hoặc tá dược có trong thành phần

dạng thuốc trước khi đo quang. Phương pháp sắc ký lớp mỏng là một trong những phương pháp thích hợp và được sử dụng rộng rãi để xử lý mẫu, tách riêng tạp chất... trước khi tiến hành phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Phương pháp HPLC hiện đang là một trong số các phương pháp tốt nhất để theo dõi độ ổn định của thuốc, chuẩn bị cho quá trình xây dựng công thức, đồng thời là một trong những phương pháp phân tích dược phẩm và mỹ phẩm hiệu quả nhất.

Chi tiết nghiên cứu vấn đề này sẽ được đề cập đến trong một chuyên đề riêng.

5. Nghiên cứu độ ổn định của dược chất và chế phẩm

Thực tế cho thấy rằng không phải bất cứ sản phẩm dược phẩm nào cũng ổn định và có tuổi thọ dài. Trong quá trình bảo quản, dưới tác động của nhiều yếu tố chủ quan và khách quan, có thể thay đổi tính chất lý, hoá và vi sinh vật, do đó giảm hiệu lực điều trị so với khi mới sản xuất.

Chính vì vậy cần phải nghiên cứu độ ổn định của nguyên liệu cũng như của chế phẩm. Kết quả nghiên cứu ổn định cho phép người xây dựng công thức định hướng được tá dược sử dụng trong dạng thuốc, chất ổn định cần dùng và đặc biệt là vật liệu đóng gói cũng như điều kiện bảo quản. Do đó có thể đảm bảo được tuổi thọ của thuốc.

***Bảng 1.8.** Điều kiện bắt buộc nghiên cứu độ ổn định bằng phương pháp lão hoá cấp tốc khi chuẩn bị xây dựng công thức*

Thử nghiệm	Điều kiện thực nghiệm
1. Chế phẩm rắn	
– Nhiệt độ và độ ẩm	. Nhiệt độ: 4, 20, 30, 37^{0}C, 50^{0}C và 75^{0}C
	. Nhiệt độ kết hợp với độ ẩm: 37^{0}C/ RH 75%
– Độ ẩm	. RH: 30, 45, 60, 75 và 90%, nhiệt độ phòng
– Cường bức lý học	. Nghiền bi (thay đổi tính đa hình)
2. Dung dịch nước	
– pH	. 1, 3, 5, 7, 9 và 11 ở nhiệt độ phòng và 37^{0}C, dùng dung dịch HCl 1M và dd NaOH 1M để chỉnh pH_m
– Ánh sáng	. Tia tử ngoại (UV) bước sóng 245 và 366 nm và ánh sáng thường, ở nhiệt độ phòng
– Oxy hoá	. Sục oxy ở nhiệt độ phòng, tia tử ngoại cũng có thể làm tăng quá trình này

- RH: Độ ẩm tương đối của không khí

- Nhiệt độ phòng: 21^{0}C ± 2 đối với các nước thuộc vùng khí hậu I; 25^{0}C ± 2 đối với các nước thuộc vùng khí hậu II và 30^{0}C ± 2 với các nước thuộc vùng khí hậu III và IV.

- Để có độ ẩm tương đối là 30, 45, 60, 75 và 90%, dùng dung dịch bão hoà của các muối tượng ứng sau: $MgBr_2$, KNO_2, NaBr, NaCl và KNO_3.

- Có thể tạo ra điều kiện khí hậu tương đối chuẩn (nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng) bằng cách sử dụng tủ vi khí hậu để nghiên cứu độ ổn định và tuổi thọ thuốc.

Để giúp các nhà nghiên cứu và xây dựng công thức định hướng được thành phần và kỹ thuật sản xuất chế phẩm trong một thời gian không quá dài, người ta thường áp dụng phương pháp lão hoá cấp tốc (hoặc cưỡng bức) để nghiên cứu độ ổn định của thuốc. Một số điều kiện của phương pháp này được ghi trong bảng 1.8.

Sự phân huỷ của dược chất thường xảy ra do bốn quá trình sau:

(1) Thuỷ phân: do tác động bởi nước, pH và nhiệt.

(2) Oxy hoá - khử: do oxy không khí.

(3) Quang hoá: do tia tử ngoại và ánh sáng thường.

(4) Vai trò xúc tác của các vết kim loại: Fe^{2+}, Fe^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+},... đối với phản ứng oxy hoá - khử.

5.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ

Nhiệt độ có ảnh hưởng tới tất cả các phản ứng làm phân huỷ dược chất ở các mức độ khác nhau. Năng lượng tự do ở mức độ lớn có thể làm tăng tốc độ của phản ứng. Khi tăng nhiệt độ lên 10^0C, tốc độ phản ứng tăng 2-5-10 lần. Chẳng hạn như khi bảo quản beta-lactam ở điều kiện lạnh sẽ làm giảm tốc độ thuỷ phân tới 90% so với bảo quản ở nhiệt độ phòng. Nói chung, sự phụ thuộc của tốc độ phản ứng vào nhiệt độ tuân theo hệ thức Arhenius :

$$K = A.e^{-E/RT}$$

hoặc viết cách khác: $$\log K = \log A - \left(\frac{E}{2{,}303RT}\right)$$

Trong đó: K là hằng số tốc độ phản ứng

A là hằng số

E là năng lượng hoạt hoá

R là hằng số khí

T là nhiệt độ tuyệt đối

Chi tiết vấn đề này sẽ được đề cập kỹ trong một chuyên đề khác.

5.2. Thuỷ phân

Một trong những nguyên nhân thường gặp nhất làm cho dược chất không bền vững là phản ứng thuỷ phân. Trong rất nhiều trường hợp, nước giữ vai trò quan trọng nhất đối với phản ứng này, đặc biệt cần chú ý khi xây dựng công thức cho các dạng thuốc.

Phản ứng thuỷ phân thường xảy ra ở các hợp chất có liên kết linh động, chẳng hạn như: lactam > ester > amid > imid...

- *Lactam:* là các amid vòng và có liên kết rất linh động ở dây nối C = 0

  Ví dụ:

  + Các penicillin

  + Các cephalosporin

  + Các benzodiazepin

  + Các barbiturat

- *Các ester:*

$$ROOR' \xrightarrow{H_2O} R'OH + RCOOH \text{ (hoặc } RCOO^{-}\text{)}$$

(các ester thơm phản ứng mạnh hơn ester mạch thẳng)

- *Các amid:*

$$RCONR'R^2 \xrightarrow{H_2O} RCOOH + R'NHR^2 \text{ (hoặc } R'N^{+}H_2R^2\text{)}$$

Một số điều kiện làm tăng phản ứng thuỷ phân cần phải chú ý trong quá trình xây dựng công thức cũng như trong quá trình sản xuất, bảo quản thành phẩm:

- Sự có mặt của kiềm hoặc vết kiềm
- Nước
- Các ion kim loại hoá trị 2 như sắt, đồng...
- Quá trình thuỷ phân ion xảy ra nhanh hơn thuỷ phân các phân tử
- Nhiệt độ
- Ánh sáng
- Độ phân cực của dung môi
- Nồng độ dược chất cao

5.3. Ảnh hưởng của pH

Quá trình phân huỷ của nhiều dược chất được xúc tác bởi pH, nghĩa là khi nồng độ của $[H_3O]^+$ và $[OH]^-$ cao. Cũng có nhiều dược chất bền vững ổn định trong khoảng pH từ 4 - 8. Để duy trì pH tối ưu, người ta thường sử dụng các hệ đệm thích hợp như: acetat, citrat, lactat, phosphat và ascorbat.

Các dược chất có tính acid yếu hoặc base yếu hầu hết đều dễ tan khi ở dạng ion hoá, nhưng chúng thường không bền và dễ bị thuỷ phân. Một số dược chất mặc dù có bản chất giống như vậy nhưng lại ít tan ngay cả khi ở dạng ion hoá. Trong trường hợp này thường dùng một hỗn hợp dung môi thân nước nhằm tăng tính ổn định của dược chất do:

- Hạn chế quá trình ion hoá.
- Làm tăng độ tan của dược chất (xem bảng 1.6).
- Làm giảm hoạt tính của nước và giảm tính phân cực của dung môi.

5.4. Phản ứng oxy hoá - khử

Nếu như ở phản ứng thuỷ phân, nước (và dung môi), pH và nhiệt độ là những yếu tố chính làm tăng mức độ phản ứng thì ở phản ứng oxy hoá lại quyết định bởi yếu tố môi trường, chẳng hạn như các vết kim loại, oxy không khí (các tác nhân oxy hoá). Quá trình oxy hoá luôn luôn kèm theo quá trình khử hoá:

$$\text{Chất khử} \underset{\text{Khử hoá}}{\overset{\text{Oxy hoá}}{\rightleftharpoons}} \text{Chất oxy hoá} + e$$

Ví dụ: $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + 1e^-$

Khi phản ứng oxy hoá - khử xảy ra ở điều kiện bình thường, do oxy không khí, người ta gọi là quá trình tự oxy hoá. Chẳng hạn như trong thực tiễn gặp nhiều quá trình tự oxy hoá các dẫn chất phenol, các acid béo không no, các dầu thực vật... Kết quả của phản ứng oxy hoá - khử dẫn tới phân huỷ dược chất, đôi khi tạo ra các sản phẩm độc hại (điển hình là quá trình ôi khét của dầu, mỡ, vitamin tan trong dầu...).

Các phản ứng tự oxy hoá thường là phản ứng chuỗi và kèm theo các gốc tự do:

$$\text{ROOH} + \text{Tác nhân khử} \rightarrow \underset{\textit{Gốc tự do}}{\text{RO}^\bullet} + \text{Chất oxy hoá}$$

Các gốc tự do có một hoặc nhiều điện tử không ghép đôi, hình thành bởi quá trình nhiệt hoá hoặc quang hoá các liên kết đồng hoá trị. Có thể mô tả quá trình tự oxy hoá khử và các biện pháp hạn chế trong bảng 1.9.

Nhiều dược chất dễ bị tự oxy hoá, chẳng hạn như: adrenalin, acid ascorbic, clopromazin (phenothiazin), cyanocobalamin, ergometrin, heparin, hydrocortison (các steroid), morphin, penicillin, sulphadiazin, tetracyclin, tinh dầu và nhiều chất khác nữa. Có thể lấy ví dụ trường hợp acid ascorbic: tốc độ oxy hoá sẽ tăng lên 10^4 lần khi có mặt một lượng rất nhỏ ion Cu^{2+} (2.10^{-4}M). Adrenalin bị oxy hoá thành adrenocom có màu tía sẫm khi có mặt các gốc tự do trong tia tử ngoại, các ion hydroxyl và vết của bất kỳ kim loại nào trong số: Co^{2+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}, Mn^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+}.

***Bảng 1.9.** Phản ứng tự oxy hoá khử, chuỗi gốc tự do và biện pháp hạn chế*

Khởi đầu	**Biện pháp hạn chế**
RH *bị hoạt hoá* $R^{\bullet} + H^{\bullet}$ (ánh sáng, vết ion kim loại, nhiệt...)	1. (1) Chống ánh sáng sử dụng chất tạo phức càng cua (2) Giảm nhiệt độ bảo quản (3) Điều chỉnh pH thích hợp
Quá trình tiến triển $R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO_2^{\bullet}$ (Peroxy) $RO_2^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}$ $R^{\bullet} + ...$	2. (4) Chất chống oxy hoá (AtH) $AtH + R^{\bullet} \rightarrow RH + At^{\bullet}$ ($\rightarrow AtH + R^{\bullet}$, Tăng [AtH]) $AtH + RO_2^{\bullet} \rightarrow ROOH + At^{\bullet}$ (5) Làm giảm khả năng phản ứng $AtH + O_2 \rightarrow At^{\bullet} + HO_2^{\bullet}$ (giảm oxy tự do trong không khí) (6) Xúc tác $ROOH + AtH \rightarrow RO^{\bullet} + At^{\bullet} + H_2O$ (oxy hóa trước do thừa chất chống oxy hoá)
Kết thúc quá trình $RO_2^{\bullet} + RO_2^{\bullet}$ $RO_2^{\bullet} + R$ $R^{\bullet} + R^{\bullet}$	Kết quả tạo ra các sản phẩm không có hoạt lực (Biểu hiện: biến màu, gây độc, không có tác dụng điều trị)

- *Các chất chống oxy hoá*

Hầu hết các chất chống oxy hoá đều có chức năng của các điện tử dự trữ hoặc ion H^+ linh động, chúng sẵn sàng tiếp nhận bất kỳ một gốc tự do nào tới khi kết thúc chuỗi phản ứng oxy hoá khử. Các chất chống oxy hoá điển hình được ghi trong bảng 1.10.

Bảng 1.10. *Các chất chống oxy hoá dùng trong các dạng thuốc và nồng độ thường dùng trong các thuốc tiêm*

Tan trong nước		Cơ chế	Tan trong dầu		Cơ chế
Natri metabisulfit	0,1%	R	Propyl galat	0,1%	F
Natri sulfit	0,1%	R	Octhyl galat	0,1%	F
Natri bisulfit	0,1%	R	Dodecyl galat	0,1%	F
Acid ascorbic	0,2%	R	Acid galic	0,1%	F
Acid isoascorbic	0,2%	R	Ascorbyl palmitat		R
Natri isoascorbat	0,2%	R	Butyl hydroxyanisol (BHA)	0,02%	F
Natri formaldehyd sulphoxylat	0,1%	-	Butyl hydroxytoluen (BHT)	0,02%	F
Ethyl galat		-	Acid nordihydroguiaretic	0,01%	F
Aceton natri metabisulfit		F	Hydroquinon	0,01%	F
Cystein hydroclorid		-	Tocoferol (α,γ,δ)	0,01 %	R
Thioglycerol		-	Phenyl-α-naphylamin		F
Acid thioglycolic		-	Lecithin		F
Thiosorbitol		-			
Natri thiosulfat		R			

Có hai cơ chế tác dụng, F: Tác dụng ức chế gốc tự do
R: Khử hoá

Bảng 1.11. *Chất tạo phức càng cua và nồng độ thường dùng trong các dạng thuốc*

Tên	Nồng độ thường dùng (%)
Di natri EDTA	0,1
8- hydroxyquinolin	-
Acid citric	0,02 -1
Acid tartric	0,002 -1
Acid phosphoric	0,02 - 1
Acid thiodipropionic	-
Acid acetonic dicarboxylic	-
Lecithin	-
Di(hydroxyethyl) glycin	-
Phenylalanin	-
Glycerin	20
Sorbitol	>30

Nhiệt độ cũng là một trong những yếu tố quan trọng đối với phản ứng oxy hoá-khử. Có một số dược chất dễ nhạy cảm với oxy, người ta bảo quản ở điều kiện lạnh nhằm mục đích làm giảm tốc độ của phản ứng; nhưng khi nhiệt độ giảm lại làm tăng khả năng hoà tan khí oxy trong dung dịch, và nếu các gốc tự do hình thành thì phản ứng sẽ lại tiếp diễn.

Trong thực tế, thường dùng sử dụng hỗn hợp các chất chống oxy hoá, nhất là hay phối hợp các chất chống oxy hoá với các chất tạo phức càng cua với ion kim loại nhằm làm tăng hiệu quả chống oxy hóa, làm tăng tuổi thọ của chế phẩm. Chẳng hạn như: phối hợp các hợp chất chứa lưu huỳnh (natri sulfit, natri metabisulfit, natri dithionit với natri edetat...).

5.5. Tác dụng của ánh sáng

Phản ứng oxy hoá khử và đôi khi cả phản ứng thuỷ phân thường được xúc tác bởi ánh sáng. Các tia sẽ sinh nhiệt và năng lượng phụ thuộc vào độ dài của bước sóng, vì vậy tia tử ngoại có năng lượng lớn hơn tia nhìn thấy và lớn hơn tia hồng ngoại (bảng 1.12).

***Bảng 1.12.** Tương quan giữa độ dài sóng và năng lượng của những tia khác nhau*

Loại tia	Độ dài sóng (nm)	Năng lượng (kcal mol^{-1})
Tử ngoại (UV)	50 - 400	287 - 72
Nhìn thấy	400 - 750	72 - 36
Hồng ngoại	750 - 10000	36 - 1

Khi các chất tiếp xúc với các bức xạ điện từ, chúng sẽ hấp thụ ánh sáng ở những bước sóng đặc trưng và làm tăng trạng thái năng lượng của phân tử dược chất, kết quả là có thể xảy ra các hiện tượng sau:

- Phân huỷ hợp chất.
- Duy trì hoặc trao đổi.
- Biến đổi thành nhiệt.
- Hình thành ánh sáng có bước sóng mới (huỳnh quang, lân quang). Ánh sáng mặt trời nằm trong vùng giải sóng từ 290 - 780 nm, trong vùng đó có chứa tia tử ngoại với năng lượng cao (290 - 320 nm), là nguyên nhân chính gây ra sự phân huỷ thuốc bởi ánh sáng.

Sự phân huỷ bởi ánh sáng phụ thuộc vào cường độ và độ dài của sóng ánh sáng, kết hợp với phản ứng oxy hoá khử làm cho sản phẩm trở nên sẫm màu.

Có rất nhiều dược chất dễ nhạy cảm với ánh sáng, vì thế cần được đóng gói và bảo quản trong vật liệu và điều kiện thích hợp (bảng 1.13).

Bảng 1.13. *Một số dược chất không bền với ánh sáng*

Nhóm dược chất	Ví dụ
Benzodiazepin	Diazepam
Catecholamin	Adrenalin
Corticosteroid	Dexamethazon
Phenothiazin	Clopromazin
Sulfonamid	Sulfacetamid
Tetracyclin	Doxycylin, oxytetracyclin
Phenicol	Cloramphenicol
Fluoquinolon	Ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin
Các nhóm khác	Nifedipin, molsidomin...

Như vậy, để ổn định, duy trì cũng như làm tăng tuổi thọ của dược chất trong một chế phẩm, nên chú ý áp dụng các biện pháp sau trong toàn bộ quá trình xây dựng công thức, sản xuất, đóng gói và bảo quản, tồn trữ:

(1) Chống ánh sáng.

(2) Duy trì pH thích hợp.

(3) Dùng khí trơ để loại oxy nếu có thể.

(4) Thêm các chất chống oxy hoá, các chất tạo phức càng cua hoặc phối hợp nếu có thể.

Một trong những ví dụ điển hình nhất về sự phụ thuộc của tuổi thọ của chế phẩm vào yếu tố công thức và kỹ thuật là dung dịch promethazin - thuộc họ các chất phenothiazin (bảng 1.14).

Bảng 1.14. *Tuổi thọ của promethazin trong dung dịch để ở điều kiện ánh sáng đèn huỳnh quang 15 W*

Chất chống oxy hoá	Bầu khí quyển	Tuổi thọ, t_{90} (giờ)
-	Nitơ	300
-	Oxy	26
.0,5% natri metabisulfit	Oxy	50
.0,1% EDTA	Oxy	38
.Phối hợp hai loại	Oxy	87
.Propyl galat	Oxy	38

5.6. Tính ổn định của trạng thái rắn

Việc nghiên cứu tính ổn định của dược chất ở trạng thái rắn là nhiệm vụ rất quan trọng, đặc biệt là khi xây dựng công thức cho viên nén và viên nang.

Trong tất cả các dạng thuốc rắn, thường còn có chứa một lượng nước nhất định, có thể do tá dược, cũng có thể do dược chất. Khi chế tạo viên nén, chắc chắn phải duy trì hàm ẩm ở mức nào đó (thường là 2 - 3%) để có thể dễ dàng dập viên. Chính lượng nước này là nguyên nhân thúc đẩy các phản ứng hoá học giữa dược chất và tá dược, bởi vì lúc này giống như một dung dịch bão hoà và rất dễ thúc đẩy phản ứng thuỷ phân trên bề mặt các tinh thể hoạt chất. Mặt khác, chính các "dung dịch bão hoà" này không những chỉ đối với các dược chất có pH riêng mà một số tá dược cũng tạo ra pH như vậy (bảng 1.15).

***Bảng 1.15.** pH của "dung dịch bão hoà" hoặc "khối nhão" của một số tá dược dùng trong thuốc viên*

Tá dược	pH	
	Dung dịch bão hoà	0,1M
Lactose	6,08	6,08
Tinh bột ngô	5,59	Độ tan <<< 0,1M
Avicel	6,02	Độ tan <<< 0,1M
Dicalci phosphat khan	7,60	Độ tan <<< 0,1M
Dicalci phosphat dihydrat	7,34	Độ tan <<< 0,1M
Tricalci phosphat	7,20	Độ tan <<< 0,1M
Glycin (acid aminoacetic)	6,37	6,68
Urê	10,26	5,89
Acid citric	– 0,03	2,03
Natri bicarbonat	8,31	8,31

Chính pH tạo ra bởi môi trường này đã thúc đẩy phản ứng thuỷ phân dược chất. Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng độ ẩm và lượng nước có trong tá dược là nguyên nhân căn bản. Chẳng hạn như acid citric được sử dụng với các mục đích: bổ sung acid, chống oxy hoá, cặp tá dược cho viên nén sủi bọt, nhưng pH của "dung dịch bão hoà" trong viên lại giảm xuống còn – 0,03. Ngược lại, urê lại tạo ra pH kiềm.

Vì vậy, khi xây dựng công thức cho dạng thuốc viên nén, viên nang cứng, người ta có xu hướng lựa chọn những loại tá dược trung tính (ví dụ: lactose...), tá dược có độ tan rất nhỏ (ví dụ: dicalci phosphat...) sẽ cho pH trung tính và ít hút ẩm. Nếu như tá dược sử dụng hoàn toàn khan sẽ làm tăng độ ổn định của dược chất lên nhiều lần. Điều này rất có ý nghĩa khi xây dựng công thức thuốc viên chứa các dược chất như: aspirin, vitamin C, diazepam, các barbiturat và các penicillin...

5.7. Tính hút ẩm

Tuỳ thuộc vào độ ẩm của không khí, của môi trường, nhiều hợp chất bị hút ẩm trở nên ẩm ướt, bị thay đổi về lý, hoá tính dẫn tới thay đổi tác dụng điều trị. Chính vì vậy, khi xây dựng công thức cho các dạng thuốc rắn (bột, viên nén, viên nang) cần chú ý các điều kiện như: bản chất của tá dược, điều kiện sản xuất, đóng gói, vật liệu bao bì và chế độ bảo quản. Chẳng hạn như khi xây dựng công thức cho viên sủi bọt, ngoài việc chọn lựa các tá dược khan, điều kiện sản xuất và bảo quản đòi hỏi rất nghiêm ngặt: độ ẩm tương đối khoảng 25%, nhiệt độ khoảng 15-20^{0}C, bao gói phải thật kín, có chất hút ẩm...

Một vấn đề cần nghiên cứu khác khi xây dựng công thức thuốc viên là quan hệ giữa tính thân nước, bề mặt thân nước của dạng thuốc với hàm ẩm tối thiểu. Bởi vì chính các tá dược thân nước, bề mặt dễ thấm làm cho viên dễ rã hơn, giải phóng dược chất nhanh hơn. Nhưng cũng phải duy trì độ ẩm tối thiểu để hoạt chất ổn định, bền vững về mặt lý, hoá tính, do đó đảm bảo được sinh khả dụng. Vật liệu làm bao bì cũng đóng vai trò quan trọng nhằm giúp cho chế phẩm ổn định. Để tránh ẩm, thường dùng lọ thuỷ tinh, vỉ xé chế tạo bằng các vật liệu ít hút ẩm, ít thấm khí và có thêm các chất hút ẩm như silicagel đóng kèm theo để hút ẩm, đảm bảo cho thuốc có tuổi thọ cao hơn.

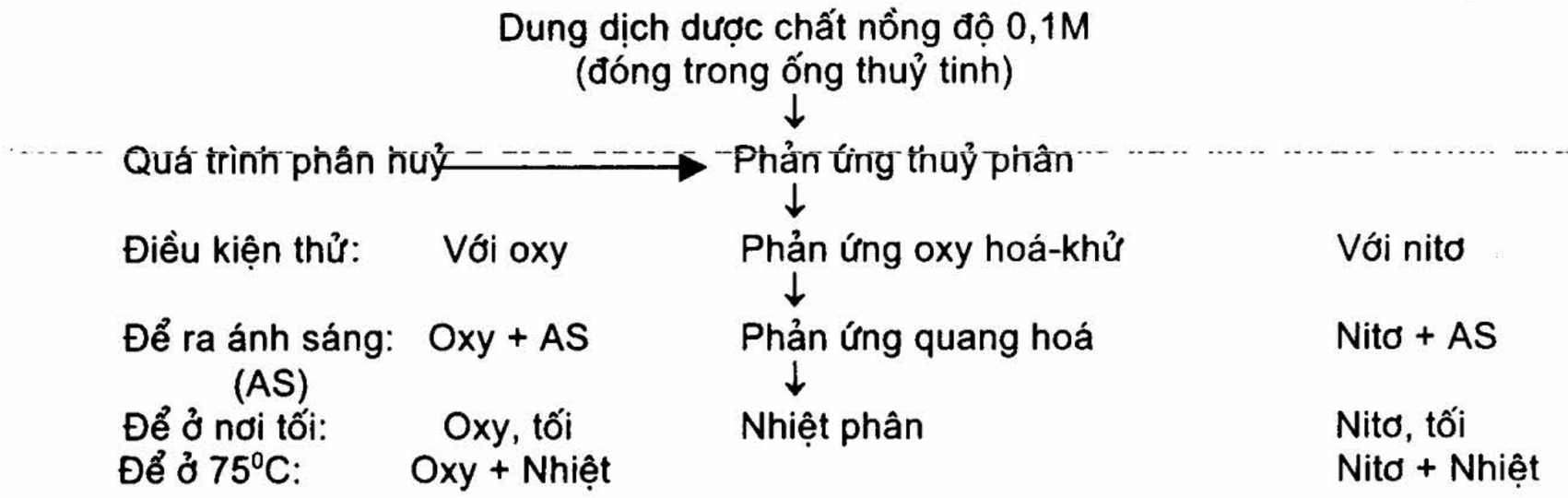
Tuy nhiên, để có thể ứng dụng được công thức và phương pháp sản xuất phù hợp với điều kiện thực tiễn, thường áp dụng biện pháp nghiên cứu sàng lọc, lựa chọn và thử nghiệm, đánh giá trong những điều kiện khác nhau. Trên cơ sở đó hoàn chỉnh lại công thức cũng như vật liệu bao gói, điều kiện bảo quản nhằm tạo ra được những chế phẩm ổn định, có tuổi thọ cao.

5.8. Đánh giá độ ổn định và chiến lược chung

Nghiên cứu ổn định trước khi xây dựng công thức cho dạng thuốc không chỉ quan trọng với các dung dịch thuốc mà còn rất cần thiết cho các dạng thuốc rắn như viên nén, viên nang cứng, thuốc cốm...

- *Độ ổn định của thuốc trong dung dịch*

Để nghiên cứu sơ bộ ảnh hưởng của các yếu tố tới độ bền của dung dịch thuốc, nhằm xây dựng công thức cho một dung dịch có độ ổn định cao, có thể tiến hành sàng lọc theo sơ đồ 1.2.



Sơ đồ 1.2. *Nghiên cứu sàng lọc ban đầu độ ổn định của dung dịch thuốc*

***Bảng 1.16.** Kết quả nghiên cứu sàng lọc và biện pháp xử lý*

Mức độ phân huỷ	Nguyên nhân	Biện pháp
1. Nhiều yếu tố	Thuỷ phân	Điều chỉnh pH thích hợp, dùng hệ đệm, giảm nước
2. Chỉ với oxy, không với nitơ	Oxy hoá	Dùng chất chống oxy hoá, chất tạo phức càng cua, giảm oxy hoà tan
3. Oxy và ánh sáng, không do để tối	Phân huỷ bởi ánh sáng	Bảo quản tránh ánh sáng
4. Oxy và nhiệt, nitơ và nhiệt	Phân huỷ bởi nhiệt	Để nơi mát hoặc lạnh

Sau khi nghiên cứu sơ bộ, có thể định hướng những yếu tố căn bản ảnh hưởng tới độ bền của dược chất trong dung dịch và áp dụng các biện pháp khắc phục như đã nói tới trong phần độ ổn định chung.

- *Độ ổn định của dược chất ở trạng thái rắn*

Để nghiên cứu độ ổn định của dược chất ở trạng thái rắn, tốt nhất nên cho vào ống thuỷ tinh 500 mg chất thử. Ống thuỷ tinh cần được rửa sạch bằng các chất tẩy rửa sinh học, rửa lại bằng nước, aceton và cuối cùng là sấy khô bằng không khí nóng.

Một số ống chứa bột dược chất thử được đặt ra cửa sổ phía nam để thử tác dụng của ánh sáng và phản ứng oxy hoá khử. Đa số các bột dược chất đều có màu trắng và khi phơi ra ánh sáng; nếu như dễ nhạy cảm với ánh sáng, dược chất sẽ biến màu, trở nên vàng hoặc sẫm màu. Một số ống khác được để ở nhiệt độ phòng và ở các mức nhiệt độ khác nhau: 30, 37 và 75^0 C nhằm mục đích thử tác dụng của nhiệt. Sau mỗi tháng, xác định hàm lượng hoạt chất và sản phẩm phân huỷ chất bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Có thể tiến hành thực nghiệm theo sơ đồ ghi trong bảng 1.17.

***Bảng 1.17.** Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ tới độ ổn định của dược chất rắn*

Nhiệt độ (°C)	Thời gian bảo quản						
	Giờ		Ngày				
	6	24	3	7	14	21	28
Nhiệt độ phòng					+	+	+
30				+	+	+	+
37			+	+	+	+	+
50		+	+	+	+	+	+
75	+	+	+	+	+	+	+

Có thể thử một số mẫu bột khác cùng một lúc hai điều kiện: nhiệt và ẩm. Chẳng hạn: 30°C, độ ẩm tương đối 90% (dùng dung dịch bão hoà KNO_3) và 37°C, độ ẩm tương đối 75% (dung dịch NaCl bão hoà). Mẫu được cân hàng ngày và xác định hàm lượng chất thử, chất phân huỷ trong từng khoảng thời gian nhất định. Như vậy, có thể đánh giá được cả hai yếu tố ảnh hưởng là phản ứng thuỷ phân và khả năng hút ẩm của dược chất rắn.

Phần lớn dược chất rắn cần thử ổn định được làm thành viên nén (theo kỹ thuật được miêu tả ở phần sau). Sau đó được đặt ở các điều kiện khác nhau, tiến hành như với bột nguyên chất. Ngoài ra, còn phải tiến hành nghiên cứu tính tương đồng (hoặc tương kỵ) của tá dược (sẽ trình bày sau). Trên cơ sở những tư liệu thu được về thực nghiệm, đối chiếu với tài liệu tham khảo có thể đề ra chiến lược chung nhằm đảm bảo chế phẩm ổn định, có hiệu quả điều trị và an toàn trong sử dụng.

Có thể tham khảo những biện pháp đơn giản để ổn định dược chất ghi trong bảng 1.18.

Bảng 1.18. *Những biện pháp đơn giản để cải thiện độ ổn định của dược chất*

Nguyên nhân	Biện pháp phòng chống
1. Thuỷ phân	- Loại nước và hơi ẩm *Ví dụ:* Dùng chất hút ẩm khô - Làm giảm hoạt tính của nước *Ví dụ:* Thêm dung môi hoặc đường - Loại bỏ tính hút ẩm *Ví dụ:* Dùng dạng muối thích hợp - Thay đổi tá dược - Chuyển sang dạng thuốc rắn *Ví dụ:* Viên nén, viên nang, thuốc tiêm, đông khô
2. pH	- Chọn pH thích hợp
3.Nhiệt độ	- Để lạnh ở 4°C - Để nơi mát ≤15°C
4. Oxy hoá	- Loại oxy tự do - Dùng khí trơ như: N_2, CO_2, He - Dùng các hệ đệm để có pH thích hợp - Thêm các chất chống oxy hoá - Thêm các chất tạo phức càng cua
5. Ánh sáng	- Bao gói thích hợp - Bảo quản tránh ánh sáng

6. Nghiên cứu trên kính hiển vi

Nghiên cứu trên kính hiển vi được áp dụng trong quá trình chuẩn bị xây dựng công thức chủ yếu ở hai nội dung sau:

(1) Tinh thể học cơ bản:

- Bản chất và cấu trúc tinh thể
- Hình thái học
- Tính đa hình và solvat hoá

(2) Phân tích kích thước tiểu phân:

Hầu hết các dược chất bột có kích thước đường kính tinh thể trong khoảng 0,5 - 300 μm.

Tuy nhiên, khi đưa vào dạng thuốc, kích thước thường được làm cho nhỏ hơn. Nếu đường kính tinh thể trong khoảng 0,5 - 50 μm sẽ đảm bảo khả năng trộn đều, đồng nhất và hoà tan nhanh.

6.1. Hình thái tinh thể

Có thể chia ra sáu hệ tinh thể khác nhau tuỳ thuộc vào hình thái của chúng:

(1) Hình lập phương (đều đặn), ví dụ: tinh thể NaCl, KCl.

(2) Bốn góc (hình tháp), ví dụ: urê, KH_2PO_4...

(3) Hình thoi thẳng (lăng trụ), ví dụ: bari sulfat, sulfacetamid...

(4) Đơn nghiêng (không đối xứng), ví dụ: đường saccarose, ephedrin HCl...

(5) Ba góc nghiêng (không đối xứng), ví dụ: phenolphtalein, đồng sulfat...

(6) Sáu góc (lục lăng), ví dụ: nước đá, thymol...

Một dược chất có thể thay đổi dạng tinh thể, phụ thuộc vào các điều kiện kết tinh như dung môi, nhiệt độ... và các dạng tinh thể này có thể khác nhau về một vài tính chất như tốc độ tan và đặc biệt là tính chất cơ lý, hay được áp dụng khi xây dựng công thức cho viên nén. Chẳng hạn như dựa vào hình thái, đặc điểm của tinh thể dược chất có thể xây dựng phương pháp dập thẳng hay xát hạt khi chế tạo viên nén, sử dụng tá dược thích hợp nhằm đảm bảo khi dập viên hạt trơn chảy tốt, không bị dính, rít máy...

6.2. Phân tích kích thước tiểu phân

Phân tích kích thước của các tiểu phân dược chất rắn trước khi đưa vào dạng thuốc rắn, nhất là viên nén có tác dụng cơ bản đối với hai thuộc tính quan trọng nhất của viên nén là:

- Độ đồng đều về hàm lượng dược chất trong dạng thuốc.
- Tốc độ hoà tan (giải phóng) của dược chất ra khỏi dạng thuốc.

Trên thực tế, rõ ràng là nếu kích thước tiểu phân càng nhỏ thì việc chế tạo các dạng thuốc có liều nhỏ, tác dụng mạnh càng thuận lợi vì khả năng phân tán đồng đều đối với tá dược, và đặc biệt quan trọng đối với các dược chất có độ tan nhỏ. Ngoài ra, tính chất kết dính và độ trơn chảy phần nào cũng bị ảnh hưởng bởi kích thước tiểu phân.

Để xác định kích thước tiểu phân, người ta thường dùng kính hiển vi hoặc các máy xác định kích thước tiểu phân chuyên dụng, ví dụ: máy xác định phân bố kích thước tiểu phân ERWEKA.GWF, hoặc trên cơ sở dựa vào phân bố các tiểu phân qua các cỡ rây có đường kính mắt rây xác định.

Một số dược điển qui định cần phải kiểm tra kích thước của tiểu phân các dược chất rắn khi đưa vào dạng thuốc (bảng 1.19).

***Bảng 1.19.** Một số ví dụ về yêu cầu kiểm tra kích thước tiểu phân dược chất rắn*

Dược chất	Dạng thuốc	Kích thước tiểu phân
Hydrocortison	Kem D/N	90% < 5 μm, < 50 μm
Bephenium hydroxynaphthoat	Hạt	Diện tích bề mặt phải lớn hơn $7m^2/g$
Isoprenalin	Xông hít	< 5 μm, không > 20 μm
Salbutamol	Phun mù	
Cortison	Hỗn dịch tiêm	Không > 30 μm
Insulin - kẽm	Hỗn dịch tiêm	Kẽm insulin (vô định hình):< 2 μm
		Kẽm insulin (tinh thể):10 - 40 μm
Acid fusidic	Hợp dịch	90% < 5μm
	(Hỗn dịch)	75% < 10μm, 99% < 20 μm
Nystatin	Thuốc mỡ	Không lớn hơn 75 μm
Hydrocortison	Thuốc đạn	90% < 5 μm, không > 50 μm
Aspirin	Viên tan	Bột mịn (125 μm)
Bethamethason	Viên nén	Bột siêu mịn (< 5 μm, không quá 50 μm)
Cortison acetat	Viên nén	Bột siêu mịn
Prednisolon	Viên nén	Bột siêu mịn
Prednison	Viên nén	Bột siêu mịn
Griseofulvin	Viên nén	Bột siêu mịn

7. Tính chất chảy của bột

Một trong những tính chất quan trọng của dược chất rắn khi đưa vào dạng thuốc viên nén, viên nang là khả năng trơn chảy của bột thuốc. Có thể đánh giá một cách đơn giản bằng cách đo tỷ trọng và góc trượt.

7.1. Tỷ trọng biểu kiến

Neumann và Carr đã đưa ra một phép thử đơn giản để đánh giá độ trơn và tốc độ chảy của bột so sánh với thể tích biểu kiến ban đầu và cuối cùng. Từ đó, rút ra chỉ số chịu nén Carr như sau:

$$\text{Chỉ số chịu nén (\%)} = \frac{\text{Tỷ trọng hạt (cốm)} - \text{Tỷ trọng bột}}{\text{Tỷ trọng của hạt (cốm)}} \times 100$$

Có thể đánh giá sơ bộ khả năng trơn chảy dựa vào chỉ số Carr như bảng 1.20.

Bảng 1.20. *Tương quan giữa chỉ số Carr và tính chất trơn chảy của bột*

Chỉ số Carr (%)	Phân loại tính chất trơn chảy
5 -15	Rất tốt
12 - 16	Tốt
18 - 21 (có thêm 0,2% tá dược trơn, chẳng hạn như Aerosil)	Dễ chảy (trung bình)
23 - 35 (có thêm 0,2% tá dược trơn, chẳng hạn như Aerosil)	Kém
33 - 38	Rất kém
> 40	Vô cùng kém

Để xác định khối lượng riêng của bột hoặc hạt, người ta dùng máy chuyên dụng.

7.2. Góc trượt

Về nguyên tắc, có thể dùng một dụng cụ thích hợp để xác định góc trượt của khối bột (hoặc hạt), từ đó suy ra khả năng trơn trượt chảy của bột hoặc hạt. Góc trượt càng nhỏ, khả năng trơn trượt càng tốt và ngược lại (bảng 1.21).

Bảng 1.21. *Tương quan giữa góc trượt và khả năng trơn chảy của bột hoặc hạt dược chất*

Góc trượt (độ)	Khả năng trơn chảy
< 25	Rất tốt
25 - 30	Tốt
30 - 40 (có thể thêm tá dược trơn để cải thiện độ chảy, ví dụ: 0,2% Aerosil)	Trung bình
> 40	Rất kém

Ngoài ra, trước khi lựa chọn tá dược cho viên nén, viên nang cũng cần lưu ý những thông số về khả năng trơn chảy của các tá dược sử dụng trong công thức.

Tương quan giữa chỉ số Carr, góc trượt và tốc độ chảy của một số tá dược được ghi trong bảng 1.22.

Bảng 1.22. *Tương quan giữa chỉ số Carr, góc trượt và tốc độ chảy của một số tá dược dùng cho viên nén, viên nang*

Tá dược	Chỉ số Carr (%)	Góc trượt (độ)	Tốc độ chảy
Natri clorid	15,2	33,7	3,75
Lactose phun sấy	16,0	33,5	2,05
Lactose	17,6	33,5	1,53
Avicel PH 102	31,2	38,2	Không chảy
Avicel PH 101	34,4	39,2	Không chảy
Tinh bột ngô	38,4	57,1	Không chảy
Lactose bột	44,4	50,5	Không chảy
Talc	57,2	45,6	Không chảy
Dicalci phosphat	49,6	51,1	Không chảy
Saccarose	49,2	56,3	Không chảy
Magnesi stearat	57,6	48,8	Không chảy

7.3. Tính chất chịu nén

Nói chung, đa số các bột dược chất đều có khả năng chịu nén kém và khi xây dựng công thức thuốc viên nén thường phải đưa thêm vào thành phần các tá dược làm tăng khả năng chịu nén. Khi lượng dược chất trong một viên nhỏ hơn 50 mg, có thể chế tạo viên nén bằng phương pháp dập thẳng với những tá dược dập thẳng thích hợp. Khi lượng dược chất lớn hơn, thường phải dùng phương pháp xát hạt ướt để chế viên nén. Và trong trường hợp này, cần phải biết được khả năng chịu nén của dược chất cũng như tá dược sử dụng. Nếu như dược chất có số lượng lớn lại có tính dẻo, cần dùng các tá dược dễ vỡ như lactose, calci phosphat. Nếu

dược chất dễ vỡ, gẫy hoặc đàn hồi thì cần chọn tá dược dẻo như cellulose vi tinh thể hoặc các tá dược dính có tính dẻo.

Tính chịu nén (tính đàn hồi, tính dẻo, tính dễ gẫy và xu hướng làm mờ chày khi dập...) đối với số lượng nhỏ của một dược chất mới nào đó cần tiến hành kiểm tra trước khi xây dựng công thức viên nén. Có thể tiến hành thực nghiệm như mô tả trong bảng 1.23.

***Bảng 1.23.** Sơ đồ tóm tắt đánh giá tính chịu nén của dược chất rắn*

Lấy 500mg dược chất, thêm 1% magnesi stearat			
Mẫu	**A**	**B**	**C**
Nhào trộn bằng máy	5 phút	5 phút	30 phút
Nén viên đường kính 13 mm			
- Với lực nén	75MPa	75MPa	75MPa
- Với thời gian lưu	2 giây	30 giây	2 giây
Bảo quản viên trong lọ ở nhiệt độ phòng	24 giờ	24 giờ	24 giờ
Tác động một lực theo đường kính viên	AN	BN	CN

Nhận định kết quả:

– *Hợp chất mang tính dẻo:*

Nếu như khối viên bị mềm dẻo, biến dạng, thay đổi hình khối, không bị vỡ, gẫy, không có một mặt cắt mới trong quá trình nén và ngay cả đối với mẫu mà thời gian trộn với magnesi stearat là dài nhất (mẫu C) thì hợp chất được coi là có liên kết kém. Ngay cả với mẫu có tính chất biến dạng đàn hồi, nó phụ thuộc vào thời gian tác động (mẫu B) sẽ tăng độ bền của liên kết. Như vậy, nếu dược chất được sử dụng chế viên nén có lực tác động sắp xếp theo trình tự: B > A > C thì sẽ có khuynh hướng mang tính dẻo.

– *Hợp chất giòn dễ gẫy:*

Nếu hợp chất có ưu thế bị gẫy, vỡ thì ngay cả trong trường hợp tăng thời gian trộn với tá dược trơn (mẫu C) hoặc tăng thời gian tác dụng khi nén (mẫu B) Những dược chất như vậy sẽ có xu hướng giòn, dễ vỡ khi dập viên và viên nén sẽ có độ mài mòn cao.

– *Hợp chất đàn hồi:*

Có một số dược chất, chẳng hạn như paracetamol có tính đàn hồi, rất dễ trở lại trạng thái ban đầu sau khi tác động, khi dập viên sẽ dễ bị đẩy ra khỏi cối. Những dược chất có tính đàn hồi khi xát hạt phải dùng thêm các tá dược dẻo, khi dập viên cũng cần có chày, cối đặc biệt.

– *Hiện tượng mờ chày:*

Sau khi nén viên thử như trên, cần phải kiểm tra xem mặt trên và mặt dưới của chày có bị dính dược chất hay không và lớp dính này có thể rửa được sạch

bằng một dung dịch thích hợp. Nếu như có hiện tượng mờ chày ở cả 3 mẫu A, B, C (ngay cả mẫu C thời gian trộn với tá dược trơn là 30 phút) thì cần phải thay thế một tá dược chống dính khác tốt hơn khi xây dựng công thức.

Với những dược chất khi dập viên hay bị dính chày, có thể khắc phục bằng cách dùng tỷ lệ tá dược cao hơn, thay đổi dạng muối thích hợp, hoặc dùng những tá dược vô cơ mài mòn, dùng phương pháp xát hạt ướt, hoặc thêm magnesi stearat với tỷ lệ có thể lớn hơn 2%.

Đáng chú ý là có một số dược chất có tính acid có thể ăn mòn chày, cối. Một số tác giả khuyên không nên dùng các muối dihydroclorid trong công thức viên nén. Chày, cối dùng để dập viên các dược chất có tính acid cần mạ niken. Mặt khác, phải khống chế nhiệt độ và độ ẩm trong quá trình dập viên. Chẳng hạn như: có tác giả nhận xét rằng hiện tượng rỉ cối, chày chỉ xảy ra khi độ ẩm tương đối lớn hơn 75%, còn khi độ ẩm tương đối thấp hơn 33% sẽ không có hiện tượng này.

8. Tính thấm

Tính thấm của dược chất rắn cũng là một trong những tính chất quan trọng khi xây dựng công thức cho các dạng thuốc rắn. Bởi vì tính thấm ảnh hưởng tới quá trình xát hạt, tới sự xâm nhập của môi trường hoà tan vào viên nén, hạt và tính kết dính của vật liệu làm màng bao viên. Tính thấm được coi là góc tiếp xúc có thể đo được bằng cách nhỏ một giọt chất lỏng lên bề mặt tiếp xúc của dược chất rắn. Chẳng hạn như các chất thân dầu thì có góc tiếp xúc lớn, có khi trên 90^0 (dùng chất lỏng là nước), tức là có tính thấm kém. Cấu trúc tinh thể cũng ảnh hưởng tới góc tiếp xúc. Ví dụ: dạng α và β cloramphenicol palmitat có góc tiếp xúc khác nhau là 122 và 108^0.

Trong trường hợp các dược chất có tính thấm kém, có thể khắc phục bằng cách sử dụng các tá dược thân nước hoặc thêm vào thành phần của dạng thuốc một lượng thích hợp các chất diện hoạt, ví dụ như: polysorbat, natri laurylsulfat...

9. Tính tương đồng (hoặc tương kỵ) của tá dược

Một trong những yếu tố quan trọng nhất để có thể xây dựng thành công một dạng thuốc rắn có tác dụng tốt (sinh khả dụng cao) là việc lựa chọn cẩn thận, kỹ lưỡng tá dược. Bởi vì tá dược không những chỉ giữ vai trò làm thành dạng thuốc (nhất là thuốc viên nén), phân tán dược chất đồng nhất mà còn tăng cường khả năng ổn định cũng như cải thiện mức độ, tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc.

Có thể dùng phương pháp phân tích nhiệt để nghiên cứu tiên lượng khả năng tương tác của tá dược dùng trong công thức, từ đó có cơ sở chọn lựa những tá dược thích hợp, không gây ra tương tác, tương kỵ giữa tá dược với dược chất cũng như tá dược với tá dược.

Nguyên tắc của phương pháp như sau:

Các mẫu dược chất và tá dược được phối hợp và trộn đều theo tỷ lệ đồng lượng hoặc 1 phần dược chất: 10 phần tá dược, tuỳ thuộc vào liều dùng và nồng độ

sử dụng. Sau đó được đưa vào máy phân tích nhiệt, được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) sau khi bảo quản ở điều kiện bình thường và điều kiện cưỡng bức (cả nhiệt độ và độ ẩm). Một số tác giả cho rằng nếu bảo quản ở nhiệt độ 50^0C trong thời gian 3 tuần sẽ tương đương với 12 tuần ở nhiệt độ bình thường (nhiệt độ phòng).

Những tương kỵ và tương tác có thể xảy ra đối với dược chất rắn và tá dược theo các cơ chế sau:

(1) Phân huỷ qua trung tâm pha khí.

(2) Phân huỷ sản phẩm bắt đầu từ bề mặt, lan dần vào trung tâm.

(3) Phân huỷ tức thì bởi hơi ẩm trên bề mặt hoặc lớp màng ơtecti.

(4) Oxy hoá.

(5) Quang hoá (tác dụng bởi ánh sáng).

Những tá dược chủ yếu dùng trong viên nén và viên nang cần nghiên cứu khả năng tương tác được ghi trong bảng 1.24.

Bảng 1.24. *Những tá dược chủ yếu dùng trong công thức viên nén, viên nang cần phải nghiên cứu khả năng tương tác, tương kỵ bằng phương pháp phân tích nhiệt*

Tá dược	Vai trò
Lactose monohydrat	Độn
Dicalci phosphat dihydrat	Độn
Dicalci phosphat khan	Độn
Calci sulfat dihydrat	Độn
Cellulose vi tinh thể (Avicel)	Độn, rã
Tinh bột ngô	Dính, rã, độn
Tinh bột biến tính	Dính, rã, độn
Polyvinyl pyrolidon (PVP)	Dính
HPMC (3,6 và 15 Cp)(Methocel)	Độn
Natri starch glycolat (Explotab)	Rã
Natri carmelose (Ac-Di-Sol)	Rã
Magnesi stearat	Trơn
Acid stearic	Trơn
Oxid silic dạng keo (Aerosil/Cab-O-Sil)	Chống dính

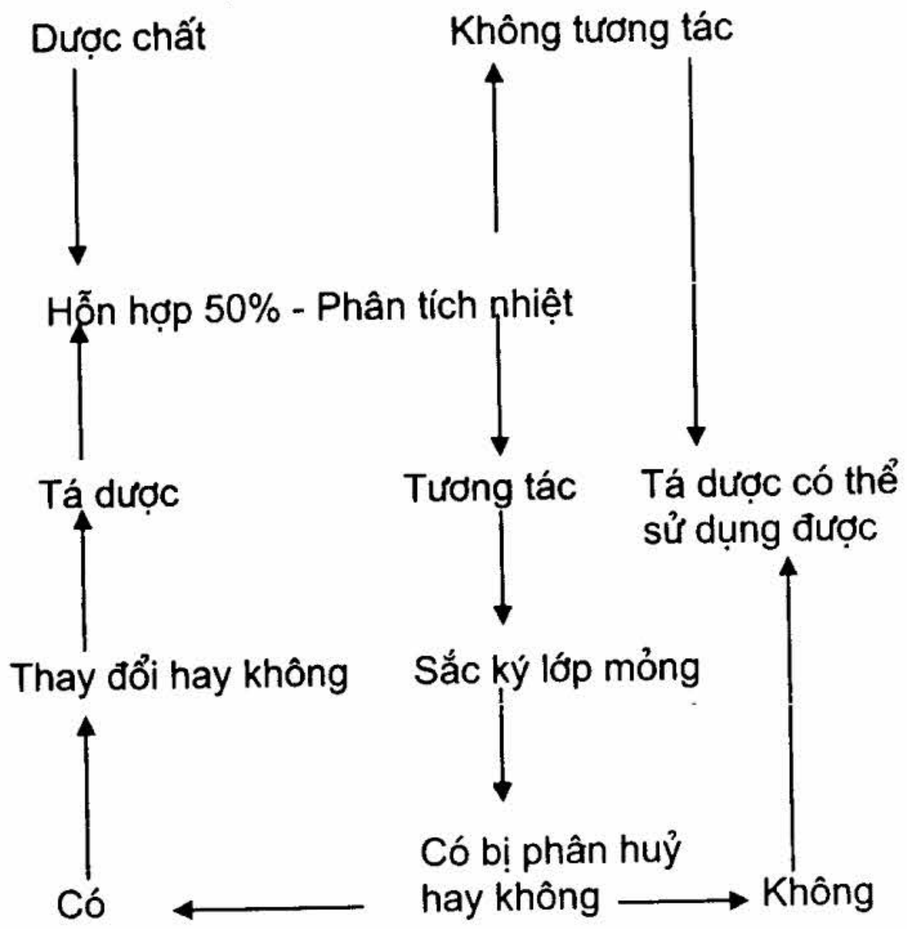
9.1. Phương pháp tiến hành

Có thể thực hiện khảo sát (nghiên cứu) tương tác, tương kỵ giữa dược chất với tá dược bằng phương pháp sau:

Lấy 5 mg dược chất, trộn kỹ với 1/2 lượng tá dược (mức tối thiểu có thể quan sát thấy tương tác, tương kỵ). Sau đó cho một luồng khí trơ qua hỗn hợp để tránh phản ứng oxy hoá khử và phản ứng nhiệt phân đối với dược chất. Tiếp đó, nâng nhiệt độ với tốc độ tăng từ 2,5 - 10^0C trong 1 phút, ứng với thang nhiệt độ của máy phân tích nhiệt. Dựa vào kết quả phân tích điểm chảy hoặc những biến đổi bất thường, có thể tiên lượng về độ tinh khiết, tính đa hình, dạng solvat của tá dược. Mặt khác, cần đối chiếu với những thông số về tính chất của tá dược nghiên cứu có ghi trong các tài liệu, để có thể nhận xét về khả năng tương tác, tương kỵ của chúng.

9.2. Giải thích

Có thể giải thích kết quả sau khi tiến hành phân tích nhiệt đối với tá dược và hỗn hợp dược chất với tá dược theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1.3. *Sơ bộ định tính khả năng tương tác hoá học của tá dược với dược chất bằng phương pháp phân tích nhiệt và kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng*

Trên cơ sở những kết quả thu được sau khi làm phân tích nhiệt và sắc ký lớp mỏng hỗn hợp vật lý tá dược và dược chất, so sánh với những thông tin ghi trong các tài liệu tham khảo, có thể định hướng khả năng tương tác, tương kỵ của tá dược với dược chất. Nếu như có sự tương tác sẽ có biểu hiện thay đổi điểm chảy, độ sắc nét của đỉnh pic và có thể xuất hiện sự thay đổi diện tích của giản đồ nhiệt.

Nếu như có tương tác hoá học sẽ xuất hiện các đỉnh mới trên giản đồ nhiệt.

Cũng có khi tương tác biểu hiện bởi sự hình thành hỗn hợp otecti hoặc dung dịch rắn. Với những tá dược có khả năng phản ứng hoặc tương kỵ với dược chất cần tránh không sử dụng trong công thức của dạng thuốc khảo sát.

Trong trường hợp có biểu hiện tương tác ở mức độ thấp trong giản đồ nhiệt, cần tiến hành kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Có thể tiến hành nghiên cứu cấp tốc như sau:

Trộn dược chất và tá dược theo tỷ lệ 50:50, cho vào một ống thuỷ tinh trung tính, để ở nhiệt độ 75^{0}C trong thời gian 3 ngày; 50^{0}C trong 7 ngày hoặc 37^{0}C trong 14 ngày, tuỳ thuộc vào điều kiện thí nghiệm, sau đó tiến hành như đã mô tả ở trên.

Điều quan trọng là làm sao đánh giá được khả năng tương kỵ khi tá dược được sử dụng với lượng rất nhỏ trong thành phần của dạng thuốc, ví dụ như: magnesi stearat có khả năng gây tương kỵ với khá nhiều dược chất, có thể phát hiện được khi dùng phương pháp phân tích nhiệt. Tuy nhiên, lượng magnesi stearat sử dụng làm tá dược trơn trong công thức thuốc viên nén và viên nang chỉ từ 0,5 - 1,0% cho nên thực tế chưa chắc đã phát hiện ra. Như vậy, có thể thấy rằng khả năng tương tác, tương kỵ của tá dược với dược chất có thể biểu hiện tức thì, cũng có thể xảy ra chậm hơn trong quá trình bảo quản, tuỳ thuộc vào số lượng dùng cũng như các điều kiện khác.

Cũng có tác giả khảo sát tính tương đồng, tương kỵ của dược chất với tá dược theo phương pháp sau:

Trộn một lượng nhỏ dược chất với tá dược, cho vào một lọ thuỷ tinh trung tính, đậy kín bằng cao su miết chặt bằng nút nhôm, tráng miệng lọ bằng parafin hoặc sáp carnauba. Tại một thời điểm nào đó, có khả năng xảy ra tương tác giữa tá dược với dược chất. Ngoài ra, tiến hành làm một mẫu khác có cho thêm vào hỗn hợp 5% nước. Để ở nhiệt độ 40^{0}C, sau một thời gian, quan sát tính chất vật lý của mẫu thử, dựa vào các chỉ tiêu cảm quan như:

- Khối bột bị đóng bánh.
- Chảy lỏng.
- Biến màu.
- Có mùi hoặc sinh khí.

Nếu có các biểu hiện như vậy, sẽ tiến hành xác định sản phẩm của quá trình tương tác bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Song song, tiến hành một mẫu đối chứng.

Có thể tham khảo một số thông tin về khả năng tương tác, tương kỵ của một số tá dược với dược chất trong bảng 1.25.

Bảng 1.25. Khả năng tương tác của một số tá dược viên nén

Tá dược	Khả năng tương tác và tương kỵ
Tinh bột	Có thể tạo phức với benzocain, acid o-hydroxybenzoin, acid salicylic, phẩm màu, iod, borax, natri laurylsulfat...
Lactose	Biến dần sang màu nâu với các amin bậc 1, 2
D - mannitol	Tạo phức với một số kim loại (Fe, Al, Cu)
Carrageenan (polymer của galactose có 20 - 30% sulfat).	Với ion Ca^{2+} tạo muối ít tan, có thể phản ứng với các action đa điện tích, kết tủa protein lưỡng tính
Acid alginic	Với các dược chất và tá dược khác có tính kiềm
Natri alginat	Với dẫn chất của acridin, tím tinh thể, thuỷ ngân phenyl nitrat và acetat; muối calci, alcol với nồng độ trên 5%, kim loại nặng, chất điện ly nồng độ cao, ví dụ: dung dịch NaCl trên 5%
Avicel (cellulose vi tinh thể).	Chất điện ly, các polyme cation
Natri carboxy methyl cellulose	Dung dịch acid mạnh, muối tan của sắt và vài kim loại khác, gôm xanthin, cation hoá trị 3, cation hoá trị 2 (Mg, Zn, Hg). Tạo phức với một số alcaloid, kháng sinh, tương kỵ với protein trong sữa
Ethyl cellulose	Sáp, các parafin.
Methyl cellulose	Clorocresol, phenol, paraben, chất điện ly ở nồng độ cao.
Hydroxy propyl cellulose (HPC)	Dẫn chất phenol, paraben
HPMC	Các chất có tính oxy hoá
CAP (cellulose acetat phtalat)	Một số kim loại và một số base mạnh
Aerosil	Hấp phụ các hợp chất amoni bậc 4 và các dẫn chất khác
Bột talc	Hấp phụ các hợp chất amoni bậc 4 và các dẫn chất khác
Magnesi, calci stearat	Tăng phản ứng thuỷ phân và phân huỷ một số dược chất kém bền trong môi trường kiềm

10. Nghiên cứu khả năng hoà tan của dược chất ra khỏi dạng thuốc

Để đảm bảo chất lượng thuốc, hiện nay người ta quy định trước khi sản xuất và lưu hành trên thị trường các dạng thuốc rắn như viên nén, viên nang... cần phải được sản xuất trên quy mô nhỏ để thử trên lâm sàng (giai đoạn II trong quy trình nghiên cứu sản phẩm mới), trước đó cần thiết phải khảo sát khả năng hoà tan của dược chất ra khỏi dạng thuốc.

Tiến hành:

Cho một lượng bột dược chất cần nghiên cứu vào cối và nén thành viên. Sau đó cho viên tiếp xúc với môi trường hoà tan (nước cất hoặc dung dịch HCl 0,1N), nhiệt độ 37°C, tốc độ khuấy là 50 vòng/phút. Sau từng khoảng thời gian, lấy mẫu và xác định nồng độ dược chất hoà tan bằng phương pháp đo quang hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tính tốc độ hoà tan dược chất. Nếu như tốc độ hoà tan lớn hơn 1mg/phút/cm^2 thì coi như không có gì bất thường về sinh khả dụng. Ngược lại, cần phải nghiên cứu biện pháp cải thiện khả năng hoà tan của dược chất ra khỏi viên nén.

11. Nghiên cứu in vivo

Một trong những vấn đề quan trọng nhất khi xây dựng công thức cho một dạng thuốc, đặc biệt là viên nén và viên nang cứng là phải làm sao cho tác dụng điều trị như mong muốn, nghĩa là dược chất phải hấp thu nhanh và hoàn toàn, nói cách khác tức là phải có sinh khả dụng cao. Như vậy, sau khi nghiên cứu khả năng hoà tan của dược chất nhất thiết phải tiến hành thử nghiệm in vivo. Thường dùng các loại động vật như: chuột cống, chó, thỏ... để thực nghiệm. Động vật dùng để nghiên cứu in vivo cần được nuôi dưỡng với một chế độ đặc biệt, sau đó cho dùng chế phẩm cần thử theo đường dùng thích hợp, chẳng hạn như: thuốc tiêm, dung dịch uống, viên nén, viên nang... Lấy máu sau từng khoảng thời gian, xử lý mẫu và xác định nồng độ thuốc trong máu. Tính diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) và tính sinh khả dụng tuyệt đối hoặc tương đối.

Sau khi có kết quả nghiên cứu in vitro và in vivo, cần xem xét tính tương quan và hiệu chỉnh lại công thức đã xây dựng trước khi tiến hành các bước tiếp theo nhằm tạo ra được một chế phẩm có hiệu quả điều trị cao, an toàn.

12. Kết luận

Quá trình nghiên cứu để xây dựng công thức cho một dạng thuốc là một giai đoạn rất cần thiết, trong đó bao gồm những thông tin thu được từ tài liệu và quá trình thực nghiệm về tính chất lý, hoá học của dược chất cũng như tá dược, khả năng tương tác, tương kỵ giữa chúng với nhau, giúp cho người xây dựng công thức dự kiến được công thức cho dạng thuốc một cách thích hợp, đặc biệt là các dạng thuốc rắn và lỏng. Nhằm mục tiêu chung như đã nói ở trên là chế phẩm thuốc đạt ba yêu cầu:

- ***Tinh khiết***
- ***An toàn***
- ***Hiệu quả***

III. VÍ DỤ VỀ CHUẨN BỊ TƯ LIỆU ĐỂ XÂY DỰNG CÔNG THỨC VIÊN NÉN

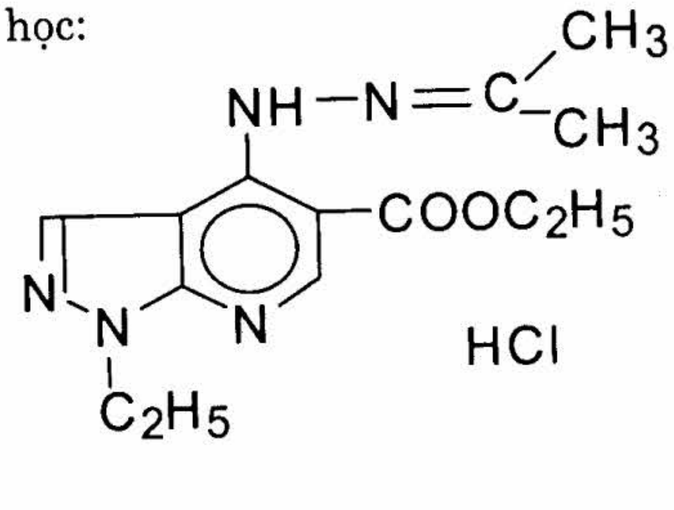
1. Ví dụ 1

- ***Những thông tin chung***

(1) Tên dược chất sử dụng cho dạng thuốc: **DK1**

(2) Tên khoa học: 7-chloro-5,11-dihydrobenz (b,e) [1,4]

(3) Công thức hoá học:



$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$: 272,71

(4) Số lô: DK1A98 và DK1B98

(5) Dung môi kết tinh:

+ DK1A98 kết tinh từ cloroform.

+ DK1B98 kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm ethanol và ethyl acetat.

(6) Độ tinh khiết: Xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng.

+ DK1A98 : 99,5%, chứa 1 tạp chất

+ DK1B98 : 99,4%, chứa 2 tạp chất

(7) Tác dụng trị liệu: Chống co giật và chống trầm cảm.

(8) Liều dùng trước: 400mg/ lần.

- ***Tính chất:*** DK1 là dạng bột trắng, không mùi và hầu như không vị.
- ***Nghiên cứu trên kính hiển vi***

Kích thước tiểu phân của cả 2 lô đều từ 20 - 40 μm.

Khi làm bột siêu mịn, kích thước tiểu phân nhỏ hơn 10 μm.

- ***Tính chất lý học***

(1) Tỷ trọng :

Phương pháp	Tỷ trọng ($g.cm^{-3}$)	
	DK1A98	DK1B98
Đo tự nhiên	0,34	0,45
Gõ trước khi đo	0,58	0,55

(2) Kích thước tiểu phân:

Với lô DK1A98 dùng kỹ thuật quét sáng để xác định kích thước tiểu phân. Với lô DK1B98 được làm bột siêu mịn, sau đó xác định kích thước tiểu phân bằng máy đếm. Kết quả được ghi trong bảng 1.26.

Bảng 1.26. *Kích thước tiểu phân của dược chất nghiên cứu DK1*

Lô Thông số	Kích thước (μm)	Tỷ lệ %
DK1A98, để bình thường	3 - 10	63,25
	< 20	93,13
	< 40	99,77
	> 40	0,25
DK1A98 đã làm bột siêu mịn	< 2,58	2,5
	< 4,09	17,8
	< 5,15	36,8
	< 10,30	93,8
	< 16,40	98,8
	< 20,6	100

(3) Diện tích bề mặt: Tăng từ 0,5 (bột không được làm siêu mịn) lên 2,7 $m^2.g^{-1}$ (bột siêu mịn).

(4) Tính chất chảy: Cả hai lô DK1A98 và DK1B98 đều có tính chất chảy tốt.

(5) Khả năng chịu nén: Thử nghiệm cho thấy khả năng chịu nén của cả hai lô đều không tốt, cần phải thêm tá dược xát hạt.

(6) Tính chất hút ẩm: Nghiên cứu lô DK1A98 được tiến hành ở nhiệt độ phòng, độ ẩm tương đối 90% sau 8 tuần lễ không thấy có hiện tượng hút ẩm.

(7) Tính đa hình: Do độ tan trong nước của hợp chất DK1 nhỏ nên có thể có vấn đề về sinh khả dụng. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng khi đông khô dung dịch DK1 trong p-dioxan đã tạo thành dạng solvat dioxan. Khi làm bay hơi hết dung môi, cho dạng thù hình mới (được xác định bởi phương pháp nhiễu xạ tia X và phân tích nhiệt)-dạng thứ II. Độ tan của dạng thù hình thứ II ở nhiệt độ phòng lớn gấp hai lần so với dạng thù hình thứ nhất. Khi thay đổi điều kiện nhiệt độ và độ ẩm tương đối, nhận thấy dạng thứ II bền vững về lý và hoá tính.

- ***Tính chất của dung dịch***

(1) pH của hỗn dịch 1% trong nước khoảng 7.

(2) pKa: không xác định.

(3) Độ tan (bảng 1.27).

Bảng 1.27. *Độ tan trong dung môi của DK1 (25^0C, $mg.ml^{-1}$)*

Dung môi	DK1A98	DK1B98
Nước	0,04	0,04
Dung dịch đệm phosphat pH 7,2	0,04	-
Dung dịch HCl 0,1N	0,04	-
Isopropanol	3,10	3,00
Methanol	15,30	15,70
Aceton	34,40	34,30
Ethanol	6,90	-

(4) Tác dụng của chất làm tăng độ tan: Do độ tan trong nước của DK1 rất thấp nên người ta sử dụng các chất diện hoạt để làm tăng độ tan của nó. Kết quả được trình bày trong bảng 1.28.

Bảng 1.28. *Độ tan trong nước của DK1 ở 25^0C ($mg.ml^{-1}$)*

Tỷ lệ chất diện hoạt/dược chất (TL/TL)	Natri laurylsulfat	Tween 80	Natri dihydrocholat	Dioctyl natri sulfosuccinat
4:100	0,06	-	-	-
8:100	0,08	0,06	0,06	0,05
1:10	0,14	0,07	0,09	0,06
1:5	0,24	0,08	0,10	0,10

(5) Hệ số phân bố: Hệ số phân bố thực nghiệm n-octanol/nước rất lớn, tức là độ tan của DK1 trong pha dầu lớn hơn nhiều trong pha nước. Không xác định giá trị chính xác.

(6) Tốc độ hoà tan:

– Tốc độ hoà tan thực tế: Cho 1 lượng DK1A98 vào cốc chứa 1 lít nước cất, duy trì ở nhiệt độ 37^0C, tốc độ khuấy 100 vòng/phút, kết quả tính được tốc độ tan của DK1A98 dưới mức 0,1 mg/cm^2/phút.

– Tốc độ hoà tan đặc biệt: Với mục đích cải thiện độ tan và tốc độ tan của DK1 ít tan, người ta tiến hành như sau:

+ Chế tạo hỗn hợp vật lý của DK1 với các chất mang thân nước như PEG 6000, PVP.

+ Chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp đồng kết tủa với các chất mang thân nước như PEG 6000, PVP và với chất diện hoạt Plusonic F-127.

+ Làm bột siêu mịn dược chất, sau đó làm hạt với natri laurylsulfat.

Mỗi loại chứa 50 mg dược chất DK1, sau đó cho vào nang cứng và tiến hành nghiên cứu tốc độ hoà tan. Môi trường hoà tan là dung dịch HCl 0,1N, nhiệt độ 37°C, tốc độ khuấy: 50 vòng/phút, dùng máy thử độ hoà tan USP, giỏ quay. Nồng độ dược chất hoà tan được xác định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại. Kết quả được trình bày trong bảng 1.29.

Bảng 1.29. *Lượng chất hoà tan của DK1 ($mg.ml^{-1}$)*

Thời gian (phút)	DK1, dạng I	HH vật lý 1:1 với PEG 6000	HPTR đồng kết tủa với PEG 6000	HH vật lý 1:1 với PVP	HPTR đồng kết tủa với PVP	Làm bột siêu mịn, làm hạt với natri laurylsulfat	HPTR đồng kết tủa với Plusonic F-127
10	0,001	0,001	0,002	0,002	0,006	-	-
20	0,001	0,010	0,010	0,012	0,015	0,032	0,020
30	0,004	0,016	0,013	0,018	0,015	-	-
40	0,007	0,018	0,016	0,019	0,020	0,035	0,040
50	-	0,020	0,017	0,021	0,021	----	----------
60	0,007	0,022	0,019	0,022	0,024	0,038	0,070

HH: hỗn hợp
HPTR: hệ phân tán rắn

- ***Độ ổn định của trạng thái rắn***

(1) Với nhiệt: Hợp chất DK1A98 bền vững sau 4 tuần bảo quản ở nhiệt độ 60°C, theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng.

(2) Với ẩm: Dược chất bền với độ ẩm tương đối 50% trong thời gian 8 tuần, nhiệt độ 60°C, theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng.

(3) Với ánh sáng: Hợp chất DK1B98 được chiếu sáng tới 900 fc (đơn vị độ sáng) ở 33°C, độ ẩm không khí, không thấy có hiện tượng biến màu và phân huỷ khi tiến hành kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng.

- ***Nghiên cứu khả năng tương tác của dược chất với tá dược***

Dùng phương pháp phân tích nhiệt để khảo sát sự tương tác của dược chất DK1 với tá dược dùng cho dạng viên nén. Đã tiến hành khảo sát và thu được giản đồ nhiệt của: DK1 tinh khiết, hỗn hợp vật lý, sau đó xát hạt ướt theo tỷ lệ 1:3; 1:1 và 3:1 của dược chất với: magnesi stearat, Star - RX1500, lactose, dicalci phosphat dihydrat, talc, Avicel, tinh bột ngô, PEG 6000, Plasdon C và acid stearic. Kết quả cho thấy không có biểu hiện tương tác giữa dược chất DK1 với các tá dược.

- ***Độ ổn định của dung dịch***

Do DK1 rất ít tan trong nước, đồng thời rất bền vững ở trạng thái rắn nên không tiến hành nghiên cứu độ ổn định của dung dịch.

- ***Bàn luận***

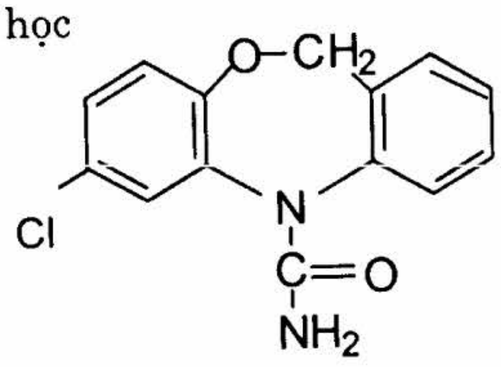
Các kết quả khảo sát cho thấy rằng dược chất DK1 có độ tan trong nước thấp, khả năng hoà tan ra khỏi tá dược kém, rất có thể ảnh hưởng tới khả năng hấp thu. Nên sử dụng DK1 ở dạng thù hình thứ II, dạng này có độ tan cao hơn và dễ dàng trong quá trình sản xuất dạng thuốc. Để cải thiện độ tan cũng như tốc độ hoà tan và mức độ giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc, có thể sử dụng phương pháp làm bột siêu mịn, sau đó xát hạt với dung dịch natri laurylsulfat. Các kết quả nghiên cứu ổn định cũng cho thấy: dạng thuốc viên nén với các tá dược đã khảo sát là thích hợp hơn cả, có thể cho kết quả tốt nhất về độ ổn định và kết quả điều trị.

2. Ví dụ 2

- ***Thông tin chung***

(1) Tên hợp chất: **BC 2000**

(2) Công thức hoá học



$C_{14}H_{20}ClN_5O_2$: 325,80

Số lô: BC 2000 - 01

(4) Dung môi kết tinh lại: Aceton và dung dịch acid hydrocloric.

(5) Độ tinh khiết: Lô BC 2000 - 01 chứa 0,15% tạp chất, xác định bằng phương pháp sắc ký giấy.

(6) Tác dụng trị liệu: Bệnh tâm thần.

(7) Liều dùng trước: 25 - 50 mg/ lần.

- ***Tính chất:*** BC 2000 là bột trắng, có mùi thơm đặc biệt và vị đắng.
- ***Soi kính hiển vi:*** Tinh thể hình kim.
- ***Tính chất vật lý***

(1) Tỷ trọng: Đo tỷ trọng bình thường và dùng phương pháp gõ, cho kết quả tương ứng là 3,0 và 3,5 $g.cm^3$.

(2) Kích thước tiểu phân (soi kính hiển vi): Các tinh thể hình kim của BC 2000 có kích thước từ 2 - 10 µm.

(3) Diện tích bề mặt: Không xác định.

(4) **Tính chất chảy:** Do dạng tinh thể hình kim, vì vậy BC 2000 khó chảy, khi nghiền bằng máy nghiền bi nhận thấy khả năng chảy của dược chất được cải thiện rõ rệt.

(5) **Tính chịu nén:** Khi làm thực nghiệm tính chịu nén của BC 2000, nhận thấy chúng có thể nén được, không gây ra tình trạng giòn, vỡ hoặc dẻo.

(6) **Khả năng hút ẩm:** Để BC 2000 ở nhiệt độ phòng, độ ẩm tương đối 80%, sau thời gian 24 giờ không thấy có biểu hiện hút ẩm.

(7) Tính đa hình: Không nghiên cứu kỹ, nhưng dạng BC 2000 base lỏng như dầu và như vậy rất khó khăn khi muốn xây dựng công thức cho dạng thuốc viên nén.

- ***Tính chất dung dịch***

(1) pH của dung dịch 1% khoảng 1,9.

(2) pKa: 2,04.

(3) Độ tan: BC 2000 tan tốt trong nước, ít tan hơn trong alcol. Độ tan trong nước lớn hơn 400 mg/ml và trong alcol khoảng 100 mg/ml.

(4) Hệ số phân bố: Không xác định.

(5) Khả năng giải phóng: Khi cho 50 mg chất BC 2000 vào nang cứng, sau đó dùng máy thử độ hoà tan, dùng 1 lít nước cất làm môi trường hoà tan, nhiệt độ 37^{0}C, tốc độ khuấy 100 vòng/phút, dùng giỏ quay, chỉ sau 15 phút, dược chất đã giải phóng hết 100%.

- ***Độ ổn định của trạng thái rắn***

(1) Với nhiệt: BC 2000 bền vững trong thời gian bảo quản 12 tháng ở nhiệt độ 50^{0}C, độ ẩm bình thường.

(2) Với ẩm: Bảo quản trong điều kiện độ ẩm tương đối 80%, sau 8 tuần thấy chất BC 2000 có hiện tượng biến màu. Không tiến hành định lượng.

(3) Với ánh sáng: Khi phơi BC 2000 ra ngoài ánh sáng với cường độ 900 fc, nhiệt độ 33^{0}C, độ ẩm không khí bình thường, sau 2 tuần thấy có biểu hiện sẫm màu.

- ***Nghiên cứu khả năng tương tác với tá dược***

(1) Kết quả phân tích nhiệt cho thấy rằng: Khi trộn BC 2000 với các tá dược magnesi stearat, acid stearic, lactose và Avicel theo tỷ lệ 1:3; 1:1 và 3:1, chỉ có tương tác xảy ra đối với magnesi stearat.

(2) Bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng: Đã trộn hỗn hợp dược chất với magnesi stearat, acid stearic, lactose và Star - RX 1500, sau 8 tháng ở 50^{0}C và 12 tháng ở nhiệt độ phòng, nhận thấy BC 2000 bền vững.

- ***Độ bền vững của dung dịch***

Kết quả khảo sát cho thấy rằng chất BC 2000 bị biến đổi nhanh do bức xạ tử ngoại. Phân tích sản phẩm phân huỷ, người ta kết luận rằng: sản phẩm thuỷ phân của BC 2000 là hydrazin và aceton. Tốc độ thuỷ phân phụ thuộc vào pH của môi trường (bảng 1.30).

Bảng 1.30. *Sự phụ thuộc của phản ứng thuỷ phân BC 2000 vào pH*

Môi trường	Thời gian bán thải T1/2 (phút)
HCl 0,1N	5
HCl 0,01N	50
pH 3,0	70
pH 4,0	150

- ***Bàn luận***

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng hợp chất BC 2000 dễ bị thuỷ phân và đặc biệt là ở môi trường acid, phản ứng thuỷ phân xảy ra nhanh hơn. Vì vậy, nếu muốn sử dụng BC 2000 vào dạng thuốc uống, để tránh hiện tượng giảm hoặc mất tác dụng do dịch vị, người ta khuyên nên sử dụng dạng muối BC 2000 *pamoat* ít tan hơn. Mặt khác, nếu dùng muối ít tan, cũng có thể hạn chế được vị đắng của dược chất.

Nếu sử dụng BC 2000 vào dạng thuốc viên nén, sản xuất bằng phương pháp xát hạt ướt, nên tránh dùng các tá dược xát hạt nước (ví dụ: hồ tinh bột, dung dịch gelatin/nước, dung dịch Na CMC...), nên dùng các tá dược xát hạt khan như dung dịch PVP, gelatin, ethyl cellulose, dung môi alcol ethylic hoặc isopropylic để tránh phản ứng thuỷ phân dược chất. Mặt khác, do BC 2000 ít trơn chảy, vì vậy cần sử dụng các tá dược có khả năng trơn chảy tốt hơn.

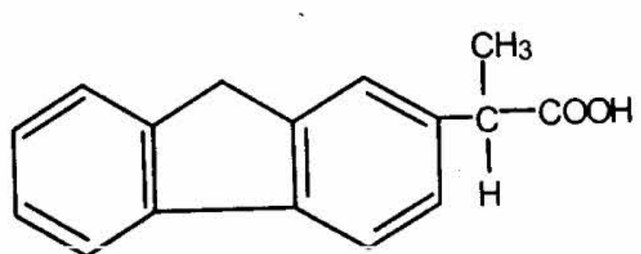
3. Ví dụ 3

- ***Thông tin chung***

(1) Tên dược chất: **Cicloprofen**

(2) Tên khoa học: α-methyl-^{9}H-fluoren-2 acetic acid

(3) Công thức hoá học:



$C_{16}H_{14}O_2 = 238,29$

(4) Số lô: 010198, 020198 và 030198.

(5) Dung môi kết tinh lại: Lô 010198 và 020198 được kết tinh lại trong dung môi aceton - nước. Lô 030198 được kết tủa từ dung dịch nước amoniac với acid acetic.

(6) **Độ tinh khiết:** Lượng tạp chất chứa trong 3 lô được xác định bằng phương **pháp sắc ký lớp** mỏng như sau: 3,4; 4,0 và 0,7% tương ứng.

(7) **Tác dụng trị liệu:** Thuốc chống viêm không steroid.

(8) **Liều:** 100 - 200 mg/lần.

- ***Tính chất cảm quan***

Cicloprofen là bột màu kem hơi xám, không mùi, không vị.

- ***Soi kính hiển vi***

Cả 3 lô cicloprofen đều nhận thấy tinh thể hình phiến, có kích thước thay đổi từ 1 - 50 μm.

- ***Tính chất vật lý***

(1) Tỷ trọng: Đo tỷ trọng của lô 010198 bằng hai phương pháp: để tự nhiên và gõ; tỷ trọng thực tế tương ứng là: 0,22; 0,33 và 1,28 $g.cm^{-3}$.

(2) Kích thước tiểu phân: Kích thước tiểu phân của lô 020198 không nghiền từ 1 - 50 μm. Trong số đó có khoảng 30% số tiểu phân có kích thước dưới 10 μm và trong số này có tới khoảng 50% tiểu phân có kích thước dưới 5 μm.

(3) Diện tích bề mặt: Diện tích bề mặt của lô 020198 xác định được là 1,05 m^2g^{-1}. Nếu nghiền mịn, diện tích bề mặt tăng lên tới 3,50 m^2g^{-1}.

(4) Tính chất chảy: Qua khảo sát, nhận thấy rằng cả 3 lô cicloprofen đều có đặc tính chảy kém. Nếu dùng máy nghiền bi nghiền thành bột mịn, khả năng chảy của cicloprofen lại càng kém hơn. Nếu dùng nước để xát hạt hai loại bột, nhận thấy có thể cải thiện được độ chảy.

(5) Khả năng chịu nén: Khi làm thực nghiệm tính chịu nén của cicloprofen, nhận thấy chúng có thể nén được, không gây ra tình trạng giòn, vỡ hoặc dẻo.

(6) Khả năng hút ẩm: Cicloprofen hút khoảng 0,1% hơi ẩm sau 24 giờ để ra ngoài không khí với độ ẩm tương đối 98% và nhiệt độ 22^0C.

(7) Tính đa hình: Đã tiến hành kết tinh lại cicloprofen trong 23 dung môi khác nhau và 13 hỗn hợp dung môi với nước. Không nhận thấy dược chất nghiên cứu có tính đa hình.

- ***Tính chất dung dịch***

(1) pH của hỗn dịch 1% vào khoảng 5,3.

(2) pKa: Dùng phương pháp quang phổ và căn cứ vào độ tan, xác định được pKa là 4,1.

(3) **Độ tan:** Độ tan của cicloprofen trong các dung môi khác nhau được trình bày trong bảng 1.31.

Bảng 1.31. *Độ tan của cicloprofen trong các dung môi khác nhau ở 25°C*

Dung môi	Độ tan (mg/ml)
Nước cất	0,06
HCl 0,1N	0,01
Dung dịch đệm pH 7,0	1,10
Alcol isopropylic	~ 50
Alcol methylic	~ 80
Alcol ethylic	~ 75
Methylen clorid	> 100

(4) Hệ số phân bố: Hệ số phân bố D/N của cicloprofen giữa amyl acetat và dung dịch đệm citrat - phosphat pH 7,3 ở 37°C xác định khoảng 17,0.

(5) Tốc độ hoà tan:

- Hoà tan bình thường: Bằng phương pháp hoà tan bão hoà một lượng dược chất trong 1 lít dung dịch đệm phosphat 0,05M, pH 7,2, nhiệt độ 37°C, tốc độ khuấy 50 vòng/phút, đã xác định được tốc độ tan của dược chất lô 020198 trong môi trường thử là $2,1.10^{-3}$ mg/phút/cm^2.
- Hoà tan có tác động: Thử nghiệm được tiến hành như sau: lấy 200 mg dược chất chưa nghiền mịn và đã nghiền mịn, cho vào 1 nang cứng. Lấy 400 mg hạt được chế tạo bằng cách trộn dược chất (cả dạng chưa nghiền và dạng đã nghiền) với đồng lượng lactose khan, sau đó xát hạt bằng nước.

  Môi trường hoà tan: 1 lít dung dịch đệm phosphat 0,05M, pH 7,2, nhiệt độ 37°C, tốc độ khuấy 50 vòng/phút.

  Kết quả thu được cho thấy rằng dược chất dưới dạng hạt giải phóng nhanh hơn so với dạng khác chừng 30 phút. Thời gian để hoà tan 50% dược chất đối với dạng bột chưa nghiền mịn là 40 phút, còn dạng nghiền mịn là 50 phút.

- ***Độ ổn định của trạng thái rắn***

  (1) Với nhiệt: Bằng phương pháp SKLM đã xác định có khoảng 4% cicloprofen (cả 3 lô) bị phân huỷ sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 50°C, độ ẩm không khí bình thường.

  (2) Với ẩm: Sau 1 tháng bảo quản ở nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối của không khí là 75%, không thấy có hiện tượng phân huỷ ở cả 3 lô dược chất nghiên cứu.

  (3) Với ánh sáng: Khi phơi ra ngoài ánh sáng, cicloprofen bị vàng. Mẫu cicloprofen được chiếu sáng với cường độ 900 fc chỉ sau 5 ngày đã vàng. Dùng phương pháp sắc ký lớp mỏng đã phát hiện ra 5 sản phẩm phân huỷ và lượng cicloprofen bị phân huỷ khoảng 2%.

- ***Nghiên cứu khả năng tương tác giữa tá dược với dược chất***

Phương pháp: Trộn dược chất (lô 020198) với các tá dược acid alginic, Avicel, calci phosphat, gelatin, lactose, magnesi stearat, PVP, natri laurylsulfat, tinh bột

ngô, acid stearic và talc theo tỷ lệ 1:1; 1:3 và 3:1. Tiến hành phân tích nhiệt, mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 70^{0}C, độ ẩm tương đối 75% trong 1 tuần và 40^{0}C, độ ẩm 75% trong 8 tuần, sau đó kiểm tra sản phẩm phân huỷ bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Kết quả: Không có tương tác giữa dược chất với các tá dược.

- ***Bàn luận***

Qua các kết quả khảo sát cũng như các số liệu thu được, có thể thấy rằng cicloprofen có một số đặc tính cần chú ý khi xây dựng công thức:

- Độ tan trong nước thấp.
- Khả năng hoà tan kém.
- Không trơn chảy.
- Không bền với ánh sáng.

Mặt khác, cũng không tìm thấy một dạng khác có độ tan tốt hơn. Nếu xát hạt với các tá dược thân nước, cũng có thể cải thiện được độ tan cũng như khả năng giải phóng ra khỏi dạng thuốc. Nếu như sử dụng cicloprofen vào dạng thuốc viên nén, có thể cho thêm màu vàng nhằm hạn chế tác dụng của ánh sáng, đồng thời nên đóng thuốc vào bao gói chống ánh sáng. Điều kiện bảo quản cũng cần chỉ rõ như vậy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G. Alderbern, C. Nystrom, 1996, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc.
2. M. E. Aulton, 1998, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone.
3. G. S. Banker, C. T. Rhodes, 1996, *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, Inc.
4. L. B. Barrdell and A. Fitton, 1995, *Drug*, 50, 4.
5. H. G. Brittain, 1995, *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, Inc.
6. J. T. Cartensen, 1995, *Drug Stability,* Marcel Dekker, Inc.
7. H. A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz, 1990, *Pharmaceutical Dosage Forms,* Marcel Dekker, Inc.
8. D. M. Parikh, 1997, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Marcel Dekker, Inc.
9. P. J. de Vries and T. K. Dien, 1996, *Drug*, 52, 6.
10. J. I. Weels, 1988, *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochimical Properties of Drug Substances,* Elli Horwood, Ltd.

Chương 2

KỸ THUẬT BÀO CHẾ PELLET

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ PELLET

1. Khái niệm

Trong bào chế, pellet được xem là những "hạt thuốc nhỏ" có dạng hình cầu hoặc gần như hình cầu, thường có đường kính từ 0,25 mm đến 1,5 mm, được hình thành do quá trình liên kết của các tiểu phân dược chất với các tá dược khác nhau.

Pellet không phải là một dạng bào chế hoàn chỉnh mà chỉ là những "chế phẩm trung gian" được đóng vào nang cứng hoặc dập thành viên nén (hình 2.1). Sản phẩm cuối cùng được coi như các hệ phân phối thuốc, xét về khía cạnh bào chế và sinh dược học bào chế, có nhiều ưu điểm hơn so với viên nén và nang thuốc thông thường.

Hình 2.1. *Một số mẫu pellet và nang cứng chứa pellet*

2. Ưu điểm và hạn chế

- *Ưu điểm*

  – Khác với viên nén, viên nang thông thường, khi uống các viên nén, viên nang bào chế từ pellet, ngay sau khi viên rã, các pellet thoát ra khỏi cấu trúc viên. Do bản thân các pellet có cấu trúc tương đối chắc nên chúng không thể rã ngay được. Đồng thời do tác động co bóp của dạ dày, các pellet dễ dàng phân tán đều khắp trong dạ dày, dược chất không tập trung tại một vị trí nên hạn chế được tác dụng kích ứng tại chỗ của dược chất, giảm bớt nguy cơ gây tổn thương niêm mạc dạ dày.

- Do có kích thước nhỏ, các pellet dễ dàng đi qua môn vị xuống ruột non, thời gian lưu thuốc ở dạ dày được rút ngắn. Điều này tạo điều kiện cho quá trình hấp thu dược chất xảy ra nhanh hơn, triệt để hơn vì ruột non là vị trí hấp thu chủ yếu đối với hầu hết các dược chất dùng qua đường uống.
- Sử dụng viên nén hoặc nang thuốc được bào chế từ pellet bao tan ở ruột sẽ khắc phục được hiện tượng dồn liều (hai liều thuốc uống ở hai thời điểm khác nhau cùng được tháo xuống ruột một lúc) hoặc hiện tượng viên không rã trong dịch ruột do có sai sót về kỹ thuật bào chế như đã gặp đối với viên nén bao tan ở ruột.
- Nhờ công nghệ pellet, các dược chất có tương kỵ với nhau vẫn có thể kết hợp trong cùng một viên nén hay nang thuốc, bằng cách bào chế riêng các pellet của từng dược chất sau đó mới trộn với nhau để đóng nang hay dập viên.
- Để tăng cường bảo vệ dược chất chống lại các tác động bất lợi của ngoại môi như hơi ẩm, oxy trong không khí... người ta thường bao màng pellet với các polyme thích hợp. So với bao màng viên nén hay bao hạt, việc bao màng cho pellet thuận lợi hơn nhiều do pellet là các hạt cầu (dạng có tỉ lệ diện tích bề mặt/thể tích thấp so với các dạng khác), bởi vậy pellet là dạng nhân lý tưởng để áp dụng bao màng.
- So với các bột thuốc hay các hạt thuốc (granules), pellet có khả năng trơn chảy tự do nên dễ dàng thu được các nang thuốc hoặc viên nén có khối lượng hoặc hàm lượng dược chất có độ đồng nhất và độ lặp lại cao. Ngoài ra, việc kết hợp nhiều loại pellet có màu sắc khác nhau trong cùng một nang thuốc (dùng vỏ nang trong suốt) còn góp phần làm tăng tính hấp dẫn của sản phẩm đối với người dùng thuốc.
- Ứng dụng công nghệ pellet, các nhà bào chế có thể điều khiển được quá trình giải phóng dược chất từ dạng thuốc để tạo ra các chế phẩm thuốc có tác dụng kéo dài theo một trong hai hướng sau:
  + Thứ nhất, thay đổi đặc tính giải phóng dược chất từ pellet bằng phối hợp dược chất với các tá dược có khả năng kiểm soát quá trình giải phóng, từ đó bào chế ra các pellet kéo dài dựa trên cơ chế cốt ăn mòn hoặc cốt không ăn mòn tuỳ thuộc vào bản chất của tá dược kéo dài dùng trong pellet.
  + Thứ hai, điều khiển quá trình giải phóng dược chất từ pellet bằng hệ màng bao. Khi đó tốc độ giải phóng dược chất từ pellet được kiểm soát nhờ đặc tính của polyme tạo màng và bề dày của màng bao. Từ các pellet kéo dài đem dập viên hoặc đóng nang sẽ cho ra các chế phẩm thuốc tác dụng kéo dài.

- Các thuốc tác dụng kéo dài được bào chế dựa trên cơ sở pellet kéo dài có thể tránh được sự bùng liều (là hiện tượng toàn bộ lượng dược chất có trong viên được giải phóng ồ ạt do cấu trúc kéo dài của viên không toàn vẹn) có thể gặp ở những dạng thuốc kéo dài chỉ gồm một đơn vị duy nhất.
- Việc phối hợp các loại pellet có chứa cùng một dược chất nhưng có tốc độ giải phóng dược chất khác nhau trong cùng một viên nén hoặc nang thuốc cho phép tạo ra các biệt dược có khả năng giải phóng dược chất theo chương trình.

• *Hạn chế*

- Qui trình bào chế pellet thường kéo dài và chi phí khá cao. Thời gian để hoàn thành một mẻ pellet có thể kéo dài nhiều giờ hay nhiều ngày phụ thuộc vào loại thiết bị và phương pháp bào chế được áp dụng. Và để bào chế pellet cần phải đầu tư những thiết bị chuyên dùng phù hợp.
- Pellet bào chế được mới chỉ là sản phẩm trung gian. Muốn có một chế phẩm thuốc phải đưa các pellet đó vào nang cứng hoặc đem dập viên. Vì thế, mức độ đồng nhất về kích thước, tỷ trọng của các pellet đem đóng nang hay dập viên có ảnh hưởng trực tiếp đến mức độ đồng nhất về khối lượng, hàm lượng dược chất trong từng viên thuốc. Sự khác nhau về kích thước và tỷ trọng giữa các pellet với nhau có thể dẫn đến sự tách lớp do tác động rung lắc của thiết bị trong quá trình đóng nang hay dập viên. Các pellet có tỷ trọng nhẹ hoặc kích thước lớn thường có xu hướng đẩy lên trên bề mặt của khối pellet.
- Hàm lượng dược chất trong mỗi pellet có ảnh hưởng trực tiếp đến hàm lượng dược chất của nang thuốc. Nếu hàm lượng dược chất chiếm tỷ lệ cao so với tổng khối lượng của pellet thì sẽ khó đạt được sự đồng nhất về hàm lượng dược chất trong nang thuốc. Vì chỉ thiếu hoặc thừa một vài pellet ở mỗi nang thuốc trong quá trình đóng nang cũng sẽ dẫn đến một sự dao động lớn về hàm lượng dược chất trong viên. Do vậy, khi xây dựng công thức bào chế pellet với dược chất có hoạt lực mạnh cần phải thêm một lượng tá dược pha loãng trơ thích hợp với kích thước của vỏ nang dự định dùng để đóng pellet đó.

II. THÀNH PHẦN CỦA PELLET

Pellet là một sản phẩm trung gian để bào chế thành dạng thuốc rắn. Về cơ bản, pellet có thành phần tương tự như viên nén gồm dược chất và các loại tá dược khác nhau (bảng 2.1).

Bảng 2.1. *Một số tá dược thường dùng trong pellet*

Nhóm tá dược	Tên hoá chất
Độn	Calci sulfat, calci dibasic phosphat, lactose, manitol, cellulose vi tinh thể, tinh bột, saccarose...
Dính	Gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, polyvinyl pyrrolidon, saccarose...
Trơn	Calci stearat, glycerin, dầu thực vật hydrogen hoá, magnesi stearat, dầu khoáng, polyethylen glycol...
Chống dính	Kaolin, talc, silicon dioxyd...
Rã	Các alginat, natri croscarmellose, crosspovidone, natri starch glycolat, tinh bột biến tính...
Điều chỉnh pH	Các muối citrat, phosphat...
Tạo cầu	Cellulose vi tinh thể, hỗn hợp cellulose vi tinh thể, natri carboxymethyl cellulose, chitosan...
Điều hoà sự chảy	Magnesi stearat, tinh bột, talc...
Điều khiển giải phóng dược chất	Etylcellulose, sáp carnauba, shellac, cellulose vi tinh thể, natri carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose...
Chất diện hoạt	Tween, natri laurylsulfat...

Việc lựa chọn các tá dược đưa vào thành phần của pellet phải đáp ứng được hai yêu cầu:

- Tạo thuận lợi cho quá trình sản xuất pellet.
- Bào chế được pellet có những đặc tính đáp ứng đúng với ý đồ thiết kế của nhà sản xuất.

Nói chung, tự bản thân dược chất không thể đáp ứng được các yêu cầu nêu trên. Vì thế, thực chất của việc nghiên cứu xây dựng công thức bào chế pellet là nghiên cứu lựa chọn tá dược phù hợp với phương pháp bào chế pellet đó.

Tá dược đưa vào công thức pellet giúp tạo ra các pellet có độ bền cơ học thích hợp, không bị bở vụn trong quá trình sản xuất (đánh giá dựa trên độ cứng, độ mài mòn), đảm bảo độ đồng nhất về hình dạng, tính chất bề mặt, kích thước và tốc độ giải phóng dược chất từ pellet.

Các nhóm tá dược thường được phối hợp trong một công thức pellet là các tá dược: dính, độn, rã, trơn, chảy, chất diện hoạt, chất chống dính, chất điều chỉnh pH, chất làm tăng khả năng tạo cầu và các chất điều khiển tốc độ giải phóng dược chất.

1. Tá dược độn

Tá dược độn có thể là các chất hoà tan hay không hoà tan trong nước. Tá dược độn làm tăng khối lượng của pellet khi lượng dược chất trong công thức quá nhỏ. Tá dược độn còn tạo thuận lợi cho quá trình tạo pellet. Tuỳ theo liều lượng mong muốn, tá dược độn có thể chiếm từ 1% đến 99% tổng khối lượng của pellet.

Khi tá dược độn chiếm tỷ lệ chính trong thành phần của pellet thì tính chất của tá dược độn sẽ quyết định đặc tính của pellet.

Khi lựa chọn tá dược độn cần lưu ý: nếu dược chất là những chất có tỷ trọng thấp thì nên chọn tá dược độn có tỷ trọng cao như dicalci phosphat hoặc calci sulfat. Ngược lại, để làm giảm tỷ trọng của pellet nên dùng các tá dược độn có tỷ trọng thấp.

Loại tá dược độn và tỷ lệ giữa dược chất và tá dược độn có ảnh hưởng trực tiếp đến tốc độ giải phóng dược chất. Một số nghiên cứu đã chỉ ra là tốc độ giải phóng dược chất tỷ lệ với nồng độ dược chất có trong pellet.

2. Tá dược dính

Tá dược dính là một thành phần không thể thiếu trong một công thức pellet, dù pellet được bào chế bằng phương pháp nào. Tá dược dính giúp các tiểu phân dược chất và tá dược liên kết với nhau tạo thành pellet có độ bền cơ học thích hợp.

Tá dược dính có thể dùng ở dạng lỏng hoặc dạng bột khô. Phối hợp ở dạng lỏng có khả năng liên kết tốt hơn khi phối hợp ở dạng bột khô rồi mới thêm chất lỏng. Khi dùng ở dạng lỏng, tá dược dính có thể được hoà tan trong nước (vì phần lớn các tá dược dính như các đường, các polyme thiên nhiên hay tổng hợp đều tan tốt trong nước), hay ethanol có nồng độ thích hợp, cá biệt cũng có thể dùng dung môi hữu cơ (các dung môi này sẽ bay hơi khi làm khô pellet).

Các tá dược dính có độ tan và khả năng gây dính rất khác nhau, vì thế việc chọn một tá dược dính phù hợp nhất cho một công thức pellet nào đó phải xác định dựa trên kết quả nghiên cứu thực nghiệm.

Việc chọn tá dược dính trong một công thức pellet cần phải dựa trên tính chất lý- hoá của dược chất và phương pháp sản xuất pellet. Ví dụ, khi bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch, dược chất được hoà tan trong dung dịch tá dược dính thì nồng độ tá dược dính cần dùng thường thấp hơn so với trường hợp dược chất không tan, được phân tán dưới dạng hỗn dịch trong dung dịch tá dược dính, áp dụng khi bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ hỗn dịch. Còn khi bào chế pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu thì lượng tá dược dính lỏng phải vừa đủ để cho một khối dẻo khi đùn qua sàng tạo được các đoạn sợi hình trụ đủ dẻo nhưng không bị dính sàng và khi tạo cầu không tạo ra lượng bột mịn quá lớn (sợi đùn khô do thiếu tá dược dính) hoặc các đoạn sợi dính vào nhau cho ra các pellet có kích thước không đồng nhất (sợi đùn quá ẩm do thừa tá dược dính).

Khi thay đổi hoặc điều chỉnh thành phần tá dược trong công thức pellet thì cũng phải điều chỉnh lượng tá dược dính dùng trong công thức đó, do các loại tá dược khác nhau có khả năng hút khác nhau.

Tá dược dính thường được dùng với nồng độ từ 2% đến 10%.

3. Tá dược trơn

Tá dược trơn được phối hợp trong công thức pellet có tác dụng giảm ma sát giữa các tiểu phân với nhau và giữa các tiểu phân với bề mặt của thiết bị tạo pellet.

Tá dược trơn có thể là chất lỏng hoặc chất rắn có các tính chất lý- hoá rất khác nhau (xem bảng 2.1). Hiệu quả làm trơn của tá dược trơn phụ thuộc vào khả năng tạo lớp áo bao trên bề mặt các tiểu phân, giúp cho các tiểu phân dễ dàng trượt qua nhau. Để đáp ứng yêu cầu đó, tá dược trơn thể rắn phải dùng ở dạng bột rất mịn hoặc bột siêu mịn. Còn đối với tá dược trơn là chất lỏng phải có khả năng bao lấy các tiểu phân thành một màng bao liên tục trên toàn bộ bề mặt tiểu phân và màng đó phải tồn tại được dưới tác động của các lực cơ học trong quá trình bào chế pellet.

Lượng tá dược trơn cần dùng trong một công thức pellet thay đổi tuỳ theo phương pháp bào chế và thiết bị sử dụng trong quá trình bào chế pellet. Pellet được bào chế bằng các thiết bị quay tròn với tốc độ cao thì chỉ cần một lượng nhỏ tá dược trơn. Trái lại, bào chế pellet theo phương pháp đùn - tạo cầu thì tá dược trơn có vai trò hết sức quan trọng; tá dược trơn làm giảm lực ma sát giữa bề mặt của khối bột ẩm bị ép sợi với bề mặt sàng của máy ép, giúp cho khối bột ẩm đi qua sàng máy ép dễ dàng hơn để tạo ra các sợi ép hình trụ không dính lại với nhau và không dính sàng; đồng thời sự có mặt của tá dược trơn còn làm giảm sự sinh nhiệt do ma sát trong quá trình ép sợi.

Trong quá trình tạo cầu, nhất thiết phải có tá dược trơn để các đoạn sợi hình trụ không dính vào nhau, nhưng nếu thừa tá dược trơn thì đĩa ma sát sẽ quay tròn, trong khi các pellet không chuyển động mà tụ với nhau thành khối, làm giảm độ cầu của sản phẩm thu được. Vì vậy, cần xác định lượng tá dược trơn vừa đủ sao cho pellet không dính lại với nhau, không dính vào thành thiết bị mà vẫn chuyển động quay đảo một cách tốt nhất để cho ra pellet là các hình cầu hoàn chỉnh, có bề mặt nhẵn.

Trong quá trình tạo cầu, thành phần lỏng trong pellet có xu hướng di chuyển ra bề mặt pellet làm cho bề mặt pellet dẻo. Nếu độ ẩm trên bề mặt pellet vừa phải sẽ có tác dụng làm trơn và làm tăng chuyển động xáo trộn của pellet. Ngược lại, nếu bề mặt quá ẩm sẽ làm pellet dính với nhau và dính vào thành máy, và sẽ không thu được sản phẩm như mong muốn. Để khắc phục hiện tượng này cần thêm chất chống dính.

4. Tá dược chống dính

Trong quá trình bào chế, các pellet có thể dính với nhau do bề mặt của pellet quá ẩm, cộng thêm tác động của tá dược dính làm cho các pellet đang hình thành có thể dính cục lại với nhau. Để chống dính người ta phải thêm tá dược chống dính. Các chất chống dính hấp phụ lên bề mặt pellet làm tăng khả năng phân tách các pellet thành các cá thể riêng biệt trong quá trình bào chế.

Các chất chống dính thường được dùng trong các trường hợp tá dược dính đã dùng quá dính hoặc quá nhớt. Thời điểm thêm tá dược chống dính được xác định phù hợp với phương pháp sản xuất pellet. Các chất chống dính có thể được phân tán (treo) trong dung dịch hoặc hỗn dịch thuốc đã có tá dược dính. Các chất chống dính cũng có thể được phối hợp ở dạng bột mịn vào khối pellet trong khi chúng đang quay tròn trong thiết bị. Lượng tá dược chống dính cần dùng thay đổi tuỳ theo từng công thức và qui trình bào chế pellet.

Trong thực tế người ta có thể sử dụng bột nghiền mịn của pellet không đạt yêu cầu về chỉ tiêu nào đó của mẻ trước làm tá dược chống dính cho mẻ sản xuất sau. Ví dụ, một mẻ pellet không đạt được yêu cầu thử nghiệm về tốc độ giải phóng dược chất có thể nghiền thành bột và dùng bột đó để sản xuất các mẻ pellet sau đó.

5. Tá dược rã

Đối với các pellet rã nhanh (fast disintegrating pellets), khi tiếp xúc với nước của dịch tiêu hoá, pellet phải rã và giải phóng ra các tiểu phân dược chất ban đầu, tạo thuận lợi cho quá trình hoà tan và hấp thu dược chất.

Tốc độ hoà tan của một dược chất rắn được biểu diễn theo phương trình Noyes và Whitney: $$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h}(C_s - C)$$

Trong đó:

M là khối lượng chất tan đã tan trong thời gian t

dM/dt là tốc độ hoà tan

D là hệ số khuếch tán

h là bề dầy của lớp khuếch tán

S là diện tích bề mặt chất rắn tiếp xúc với môi trường hoà tan

C_s là độ tan của dược chất rắn

C là nồng dược chất đã tan trong dung dịch

Phương trình trên cho thấy, rã sẽ làm tăng tổng diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan, do đó làm tăng tốc độ hoà tan của dược chất. Rã là bước khởi đầu đặc biệt quan trọng đối với pellet có thành phần dược chất ít tan hay khó tan và tốc độ hấp thu dược chất từ pellet bị giới hạn bởi tốc độ hoà tan dược chất từ pellet.

Như vậy, trong thành phần của pellet rã nhanh, để dược chất được giải phóng tức thời cần phải cho thêm tá dược rã thích hợp. Đối với các công thức pellet dùng các tá dược dính có khả năng dính mạnh thì trong công thức pellet phải dùng các tá dược rã có khả năng rã mạnh. Có thể dùng các tá dược siêu rã như natri starch glycolat, natri croscarmellose.

Cơ chế gây rã pellet tương tự như cơ chế rã đối với viên nén. Bắt đầu bằng quá trình mao dẫn nước vào trong lòng pellet, tá dược rã hút nước, trương nở hoặc hoà tan làm cho pellet rã.

Độ xốp của pellet ảnh hưởng rất lớn đến khả năng rã của pellet. Như đã biết, mức độ thâm nhập của chất lỏng vào trong lòng pellet tỷ lệ thuận với độ xốp hoặc đường kính của lỗ xốp có trong pellet. Pellet có độ xốp càng cao càng dễ rã và giải phóng dược chất càng nhanh.

Nếu tá dược rã trong thành phần pellet là loại hoà tan, đồng thời pellet lại có tỷ lệ cao các thành phần tan được thì tác dụng của gây rã của tá dược rã sẽ bị hạn chế, do các thành phần tan được hoà tan thành một chất lỏng nhớt bịt kín các

lỗ xốp và ngăn không cho chất lỏng tiếp tục thấm sâu vào trong pellet. Khi đó pellet sẽ bị ăn mòn từ bề mặt hơn là rã ra tức thời để giải phóng dược chất.

Tá dược rã được coi là một thành phần thiết yếu trong một công thức pellet bào chế bằng các phương pháp đùn ép, do lực ép trong quá trình đùn sợi đã làm giảm đáng kể mật độ và kích thước các lỗ xốp trong pellet. Vì vậy để bào chế pellet ra nhanh bằng phương pháp đùn - tạo cầu cần phải dùng tá dược rã mạnh để chống lại hai tác nhân đối lập là lực ép và tá dược dính.

Cần lưu ý trong trường hợp bào chế pellet có dược chất không bền với nước, tá dược rã sẽ là tác nhân hút nước từ hơi ẩm không khí trong quá trình bảo quản và có thể làm giảm tuổi thọ của sản phẩm.

6. Tá dược điều chỉnh pH

Tá dược điều chỉnh pH hay còn gọi là tá dược đệm, là những chất được phối hợp vào trong thành phần pellet để tạo ra vi môi trường pH bao quanh các tiểu phân dược chất, khi các tiểu phân dược chất được giải phóng và lưu chuyển trong môi trường pH của dịch dạ dày - ruột.

Việc tạo ra vi môi trường pH bao quanh các tiểu phân dược chất thường được áp dụng khi cần:

- Hạn chế sự phân huỷ dược chất trong môi trường pH của dịch dạ dày - ruột. Ví dụ: captopril là một dược chất mà trong cấu trúc phân tử của nó có nhóm thiol làm cho captopril rất dễ bị oxy hoá, nhất là khi hoà tan trong môi trường pH > 4. Nếu uống chế phẩm captopril mà trong thành phần không có tá dược đệm, khi captopril được giải phóng vào môi trường dịch ruột có pH ≈ 6,8, cùng với sự có mặt của các enzym, các ion kim loại, captopril sẽ bị phân huỷ rất nhiều trước khi được hấp thu, làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Để ổn định captopril trong môi trường dịch ruột, đảm bảo sinh khả dụng của thuốc, các nhà bào chế đã nghiên cứu thêm vào thành phần của thuốc các chất điều chỉnh pH như ascorbic - ascorbat, citric - citrat, acid ascorbic, acid citric, acid tartric...
- Làm tăng tốc độ tan của các dược chất ít tan và có độ tan phụ thuộc vào pH. Do sự có mặt của các tá dược đệm phối hợp trong pellet, khi các tá dược này hoà tan sẽ tạo ra một vi môi trường pH thuận lợi cho sự hoà tan bao quanh các tiểu phân dược chất trong quá trình lưu chuyển của chúng trong ống tiêu hoá, giúp cho quá trình hoà tan và hấp thu dược chất xảy ra nhanh hơn.

7. Các chất diện hoạt

Việc thêm các chất diện hoạt vào thành phần của pellet chủ yếu nhằm cải thiện khả năng thấm môi trường hoà tan vào trong pellet, làm tăng tính thấm của các tiểu phân dược chất, đặc biệt là các dược chất sơ nước, với môi trường hoà tan, do đó làm tăng tốc độ giải phóng và hoà tan của các dược chất ít tan từ pellet, làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Sự có mặt của chất diện hoạt trong pellet có tác dụng làm giảm sức căng trên bề mặt tiếp xúc rắn - lỏng, làm cho quá trình thấm của chất lỏng trên bề mặt của các tiểu phân diễn ra dễ dàng hơn. Nhưng chính sự giảm sức căng bề mặt tiếp xúc rắn - lỏng có thể làm giảm độ chắc của các liên kết đã hình thành giữa các tiểu phân, làm cho pellet dễ bở vụn và có thể tạo ra một lượng lớn các tiểu phân mịn trong quá trình bào chế pellet. Vì thế, chỉ nên phối hợp vào thành phần của pellet các chất diện hoạt khi cần đảm bảo khả năng giải phóng dược chất từ pellet.

8. Tá dược tạo cầu

Trong quá trình tạo cầu các sợi đùn (một giai đoạn quan trọng trong qui trình bào chế pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu), cũng như khi bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ bột, cần phải có thêm tá dược có tác dụng giúp tạo hình các pellet thành dạng hình cầu hoàn chỉnh gọi là tá dược tạo cầu.

Tá dược tạo cầu phải là những chất có khả năng tạo cho các đoạn sợi ép có độ dẻo cần thiết, đồng thời tham gia liên kết tạo ra cho pellet có đủ độ bền cơ học. Trong quá trình tạo cầu các đoạn sợi ép, nếu chúng không đủ dẻo thì các pellet tạo thành có dạng hình gậy thắt ở giữa, phình to ở hai đầu chứ không phải là những hạt cầu. Ngược lại, nếu các đoạn sợi ép quá dẻo và không đủ độ cứng cần thiết thì các pellet có xu hướng hợp nhất với nhau trong quá trình tạo cầu và sản phẩm thu được sẽ là các "bóng cầu lớn" có kích thước rất khác nhau. Do đó, độ dẻo và độ cứng của các đoạn sợi ép nhất thiết phải được duy trì ở một trạng thái cân bằng nào đó để thu được pellet hình cầu với các đặc tính mong muốn.

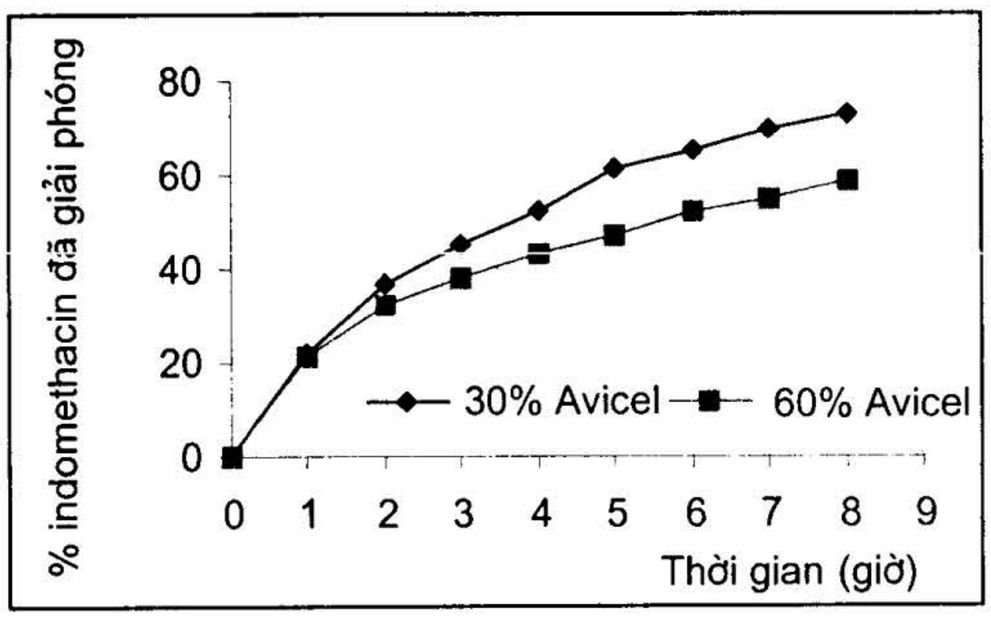
Tá dược tạo cầu đã được nghiên cứu và sử dụng nhiều là cellulose vi tinh thể (tên thương mại là Avicel). Avicel là một tá dược trong nước chưa sản xuất được mà phải nhập khẩu với giá khá cao, vì thế chỉ nên sử dụng Avicel với tỷ lệ vừa đủ để tạo cầu trong quá trình bào chế pellet để không làm tăng giá thành của sản phẩm.

Việc xác định tỷ lệ Avicel dùng trong một công pellet phụ thuộc vào tính chất lý - hoá của dược chất, của các thành phần khác trong pellet và yêu cầu về tốc độ giải phóng dược chất từ pellet. Để chọn được tỷ lệ Avicel thích hợp đối với từng công thức cụ thể phải tiến hành nghiên cứu sàng lọc hoặc tối ưu hoá trong xây dựng công thức.

Một số điểm cần lưu ý khi sử dụng Avicel làm tá dược tạo cầu:

- Avicel là một tá dược có khả năng chịu nén, trơn chảy và rã tốt khi sử dụng làm tá dược trong viên nén. Nhưng người ta cũng nhận thấy khi sử dụng Avicel làm tá dược tạo cầu, nhất là khi bào chế pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu có nước như là tá dược dính thì tỷ lệ Avicel có ảnh hưởng rất lớn đến sự giải phóng dược chất từ pellet. Trong những trường hợp này, Avicel được xem như là một cốt (matrix) polyme kiểm soát quá trình giải phóng dược chất từ pellet được hình thành do sự hấp thụ và phản hấp thụ nước trong quá trình bào chế pellet. Các kết quả nghiên

cứu của chúng tôi trong quá trình thiết kế công thức pellet indomethacin tác dụng kéo dài cũng cho kết quả phù hợp với nhận định nêu trên của các tác giả khác (hình 2.2).



Hình 2.2. *Đồ thị biểu diễn % indomethacin đã giải phóng từ hai mẫu pellet có tỷ lệ Avicel khác nhau được bào chế bằng phương pháp đùn - tạo cầu*

– Việc sử dụng các tá dược có phẩm cấp khác nhau, cũng tạo ra những pellet có chất lượng rất khác nhau. Người ta đã nghiên cứu ảnh hưởng của các loại Avicel PH 101, Avicel RC 581 và Avicel CL-611 đến chất lượng của pellet (đánh giá trên các chỉ tiêu: phân bố kích thước, mức độ cầu và tốc độ giải phóng dược chất (nghiên cứu trên cùng một dược chất) và nhận thấy: Avicel PH 101 giúp tạo ra các pellet có dạng hình cầu hoàn chỉnh, còn Avicel RC tạo ra các pellet có dạng hình gậy ngắn và Avicel CL tạo ra các pellet có dạng hình gậy dài; thêm vào đó, Avicel RC và CL làm chậm tốc độ giải phóng dược chất do tạo thành dạng gel trong môi trường nước còn Avicel PH 101 không hình thành dạng gel trong môi trường nước nên tốc độ giải phóng dược chất nhanh hơn. Người ta cũng nhận thấy khi dùng Avicel PH 101 của các nhà sản xuất khác nhau thì pellet thu được có đặc tính khác nhau, mặc dù các pellet được bào chế trên cùng một thiết bị, với các thông số và điều kiện sản xuất như nhau.

9. Tá dược điều hoà sự chảy

Độ chảy của bột có ảnh hưởng lớn đến chất lượng của pellet được bào chế bằng phương pháp bồi dần từ bột mịn. Thường thì quá trình tiếp bột được tự động hoá, do đó bột phải có khả năng chảy tự do, có như thế mới kiểm soát được tốc độ tiếp bột. Bột chảy được do hai tác động đồng thời của trọng lực và của sự rung lắc. Tốt nhất là bột tự chảy dưới tác động của trọng lực.

Để điều hoà sự chảy của bột, cần phải thêm tá dược trơn chảy. Nói chung, tá dược trơn chảy thân nước thường dùng để cải thiện độ chảy của các bột sơ nước, ngược lại, tá dược trơn chảy sơ nước có hiệu quả tốt hơn đối với độ chảy của các bột thân nước.

10. Tá dược điều khiển giải phóng dược chất

Để điều khiển tốc độ giải phóng dược chất từ pellet người ta có thể áp dụng một trong ba biện pháp:

(1) Bào chế pellet mà tự nó có khả năng giải phóng dược chất kéo dài bằng cách phối hợp các tá dược điều khiển giải phóng dược chất từ pellet khi chúng tiếp xúc với môi trường hoà tan. Trên thực tế, tất cả các loại tá dược có trong thành phần pellet đã đề cập ở trên đều có tác động ở mức độ nào đó đến tốc độ giải phóng dược chất từ pellet. Chính sự đa dạng về thành phần hoá học, tính chất vật lý và tỷ lệ các tá dược có mặt trong một công thức pellet là những tác nhân làm thay đổi tốc độ giải phóng dược chất, nhờ vậy mà các công thức pellet khác nhau sẽ có tốc độ và mức độ giải phóng dược chất khác nhau. Nói chung, các chất có khối lượng phân tử thấp, tan trong nước, các chất diện hoạt và các tá dược rã có trong pellet có tác dụng làm tăng tốc độ giải phóng dược chất. Ngược lại các polyme không tan trong nước, các polyme thân nước trương nở tạo thành dạng gel khi tiếp xúc với nước như natri carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, các chất sơ nước có trong pellet sẽ trì hoãn tốc độ giải phóng dược chất.

Nghiên cứu bào chế pellet có khả năng giải phóng dược chất kéo dài có cấu trúc cốt đã và đang được nhiều nhà sản xuất dược phẩm quan tâm, song thực tế không đơn giản, vì để có một sản phẩm có tốc độ giải phóng dược chất như mong muốn cần phải nghiên cứu tối ưu hoá đồng thời các yếu tố công thức và các thông số kỹ thuật trong qui trình bào chế pellet đó. Trường hợp pellet thu được không đạt được mục tiêu về tốc độ giải phóng dược chất đã định thì phải lặp lại toàn bộ quá trình nghiên cứu nên rất tốn thời gian, tiền của và công sức.

(2) Điều khiển tốc độ giải phóng dược chất bằng các màng bao không tan dựa trên sự thay đổi các thông số của màng bao (bề dầy, diện tích, polyme tạo màng). Bao để tạo pellet kéo dài khó hơn là tạo pellet dạng cốt kéo dài.

(3) Đối với các dược chất dễ tan, để bào chế được pellet tác dụng kéo dài có khả năng giải phóng dược chất như mong muốn, trong nhiều trường hợp người ta phải kết hợp đồng thời cấu trúc cốt với bao mạng điều khiển giải phóng.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ PELLET

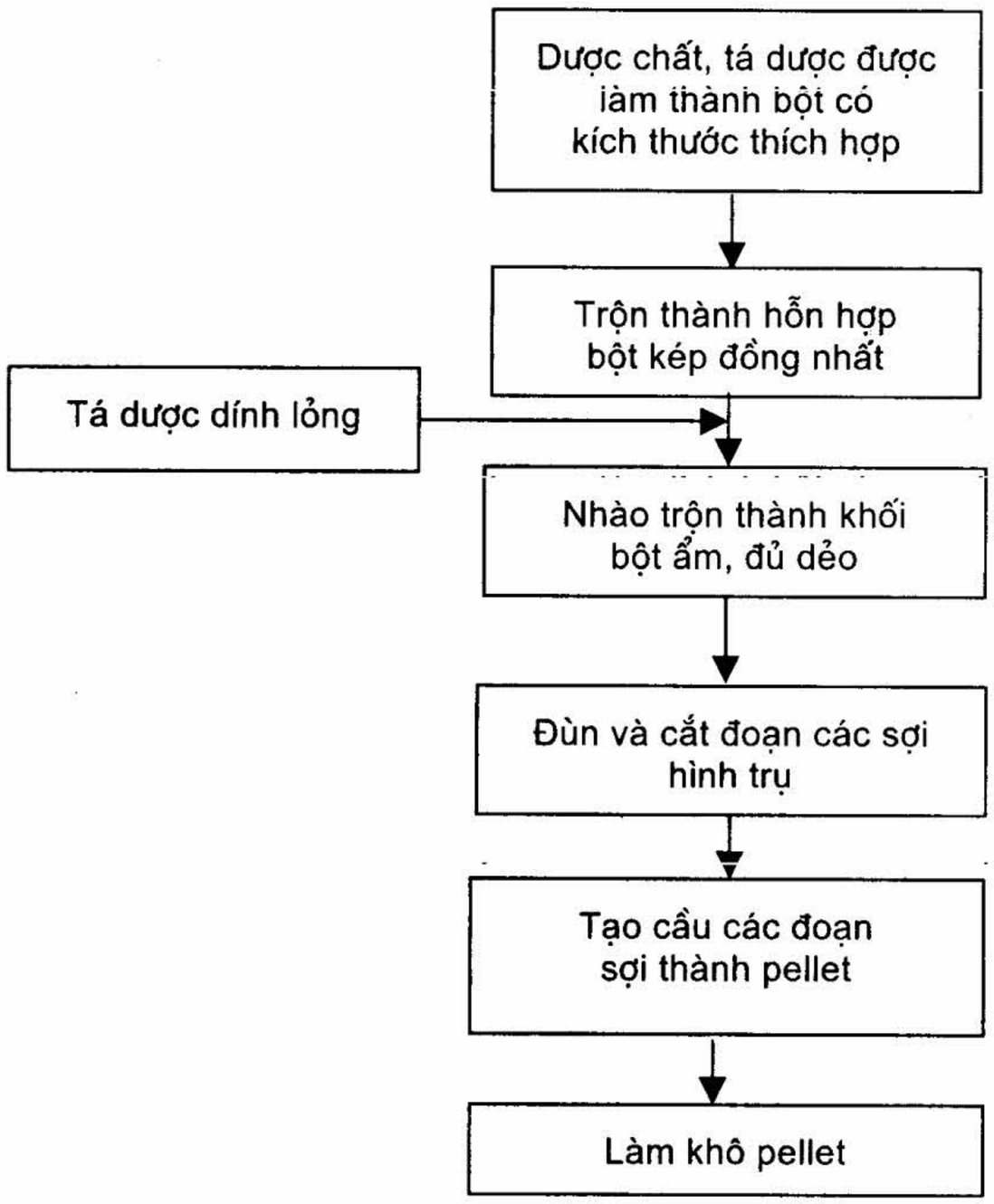
Hiện nay các nhà sản xuất dược phẩm thường tập trung nghiên cứu và triển khai sản xuất pellet theo hai hướng sau:

- Bào chế pellet từ hỗn hợp bột dược chất và các tá dược.
- Bào chế pellet từ hỗn hợp bột dược chất, tá dược và pellet trơ (nonpareil seeds).

Các phương pháp cụ thể: đùn - tạo cầu (extrusion and spheronization), bồi dần (layering), phun sấy (spray drying), phun đông tụ (spray congealing).

1. Bào chế pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu

Đùn - tạo cầu là phương pháp được áp dụng rộng rãi nhất trong công nghiệp sản xuất thuốc đi từ sản phẩm trung gian là pellet do có ưu thế về năng suất và chất lượng của pellet thu được.



Hình 2.3. *Sơ đồ các giai đoạn bào chế pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu*

Đùn - tạo cầu được Reynolds, Conine và Hadley đề cập lần đầu tiên năm 1970 và nhanh chóng trở thành phương pháp bào chế pellet phổ biến nhất, tuy nhiên phương pháp bào chế này cần phải có các máy chuyên dụng.

Sản xuất pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu được thực hiện qua các bước như mô tả trong sơ đồ hình 2.3.

Các công đoạn trên có thể thực hiện riêng biệt hoặc bố trí thiết bị thành một dây chuyền sản xuất liên hoàn.

Thiết bị và các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng pellet:

- ***Làm bột dược chất và tá dược***

Trước hết, dược chất và các tá dược phải được phân chia hoặc nghiền thành bột có kích thước tiểu phân xác định rồi mới trộn thành hỗn hợp bột kép đồng nhất trong các máy trộn thích hợp. Có hai điểm cần chú ý:

- Kích thước của các tiểu phân dược chất có ảnh hưởng lớn đến tốc độ hoà tan dược chất từ pellet, đặc biệt với các dược chất ít tan và tan chậm cần được phân chia mịn hơn.
- Kích thước của các tiểu phân bột trong hỗn hợp bột kép có ảnh hưởng rất lớn đến đặc tính của khối bột ẩm và ảnh hưởng tới kích thước, dạng cầu và độ xốp của pellet. Dạng bột thô cho các pellet có độ xốp cao hơn so với dạng bột mịn.

- ***Tạo khối bột ẩm***

Thêm tá dược dính lỏng vào hỗn hợp bột kép và nhào trộn thành một khối ẩm, có độ dẻo đủ để ép thành các sợi hình trụ. Việc nhào trộn để tạo khối bột ẩm có thể thực hiện với các kiểu máy nhào trộn khác nhau.

Trong quá trình nhào trộn tạo khối bột ẩm cần lưu ý những điểm sau:

- Không nên dùng loại máy nhào trộn có ma sát lớn vì một lượng lớn năng lượng sẽ được truyền vào khối bột và chuyển thành nhiệt. Nhiệt sinh ra làm tăng quá trình bay hơi pha lỏng, ảnh hưởng đến độ dẻo của khối bột, gây khó khăn cho giai đoạn đùn khối bột ẩm thành các sợi hình trụ. Để khắc phục hiện tượng này cần làm lạnh thùng chứa của máy nhào và khống chế thời gian nhào trộn.
- Sau khi nhào ẩm xong không nên đùn ngay mà cần để yên khối bột ẩm và đậy kín trong một thời gian nhất định. Thời gian ủ dài hay ngắn tuỳ thuộc vào dung môi đã dùng để pha dịch tá dược lỏng (nếu dùng nước thì cần ủ nhiều giờ, nếu dùng ethanol thì thời gian ủ ngắn hơn). Đây là thời gian cần thiết để giúp cho pha lỏng phân bố cân bằng trong toàn bộ khối ẩm, tạo cho khối bột có đủ độ dẻo cần thiết trong quá trình tạo cầu sau khi đùn.
- Ẩm là một yếu tố cần thiết để chuyển khối bột khô rời thành khối bột ẩm đủ dẻo để có thể đùn và tạo hình tiếp sau đó. Nếu hàm ẩm thấp hơn giới hạn cần thiết thì trong công đoạn tạo cầu sẽ sinh ra nhiều bột mịn. Ngược lại, nếu hàm ẩm vượt quá giới hạn cần thiết thì khối bột quá dẻo, dính và trong công đoạn tạo cầu các pellet sẽ dính bết lại với nhau. Do vậy, cần phải xác định được hàm ẩm tối ưu cho từng công thức pellet.

  Ví dụ, khi sản xuất pellet theophylin có thành phần theophylin: Avicel PH 101 với tỷ lệ 10:90, lượng nước thích hợp là 5% so với tổng lượng bột. Khi tăng lượng nước dùng để làm ẩm khối bột đã làm tăng độ cứng của pellet và làm chậm tốc độ giải phóng theophylin.
- Độ tan của dược chất trong dịch làm ẩm cũng có ảnh hưởng đáng kể đến lượng dịch cần thiết để tạo ra khối ẩm vừa đủ dẻo. Dược chất hoà tan trong dịch làm ẩm sẽ làm tăng thể tích của pha lỏng và điều đó có thể dẫn tới làm cho hệ trở nên quá ẩm khi so sánh với một công thức có dược chất không tan.
- Trình tự phối hợp các thành phần trong quá trình tạo khối bột ẩm có thể ảnh hưởng đáng kể đến khả năng giải phóng dược chất từ pellet thu được.

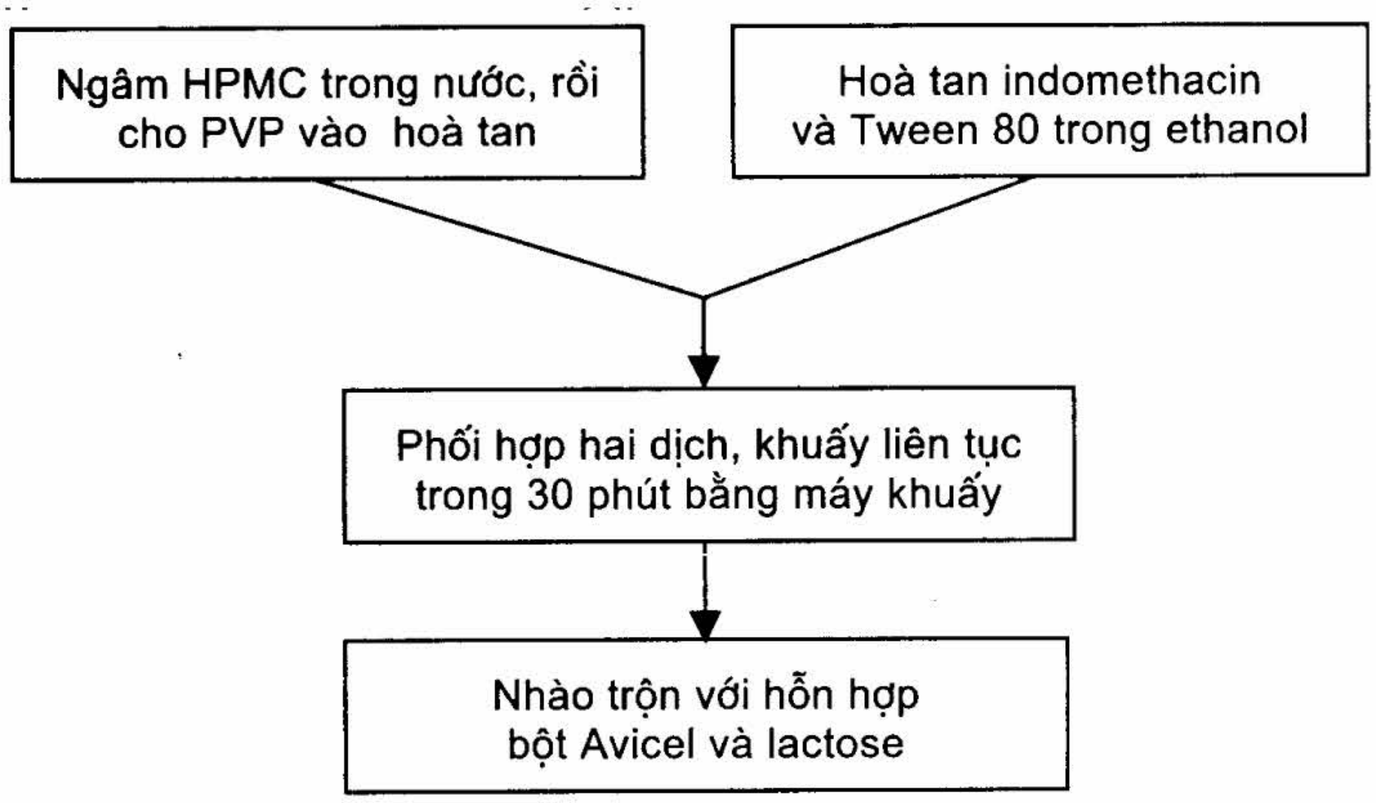
Để đạt được yêu cầu về giải phóng dược chất cần phải nghiên cứu lựa chọn trình tự thích hợp dựa trên tính chất của dược chất và của các thành phần có trong pellet.

Ví dụ bào chế pellet indomethacin có thành phần:

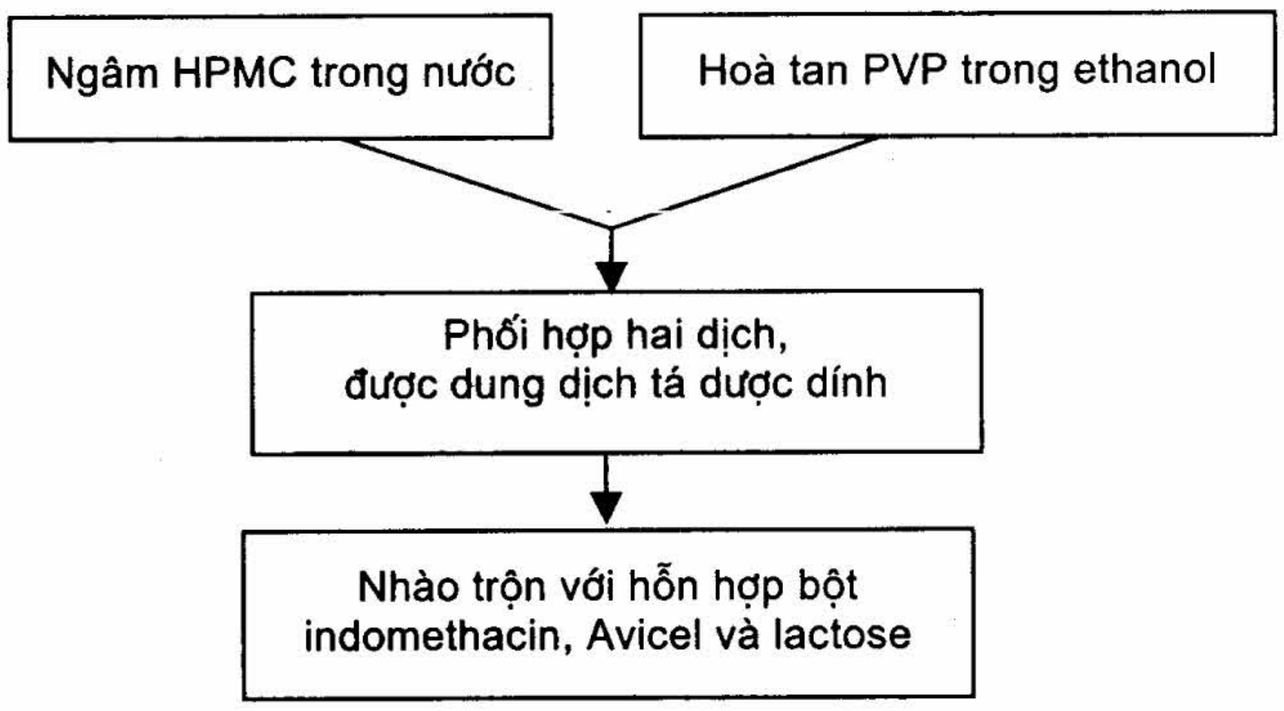
Indomethacin	60 g
Avicel	80 g
Tween 80	2 g
Hydroxypropylmethyl cellulose	1,6 g
Polyvinyl pyrrolidon	3,2 g
Lactose	53,2 g
Ethanol tuyệt đối	60 ml
Nước cất	25 ml

Tiến hành nhào trộn tạo khối bột ẩm để đùn sợi theo hai trình tự sau:

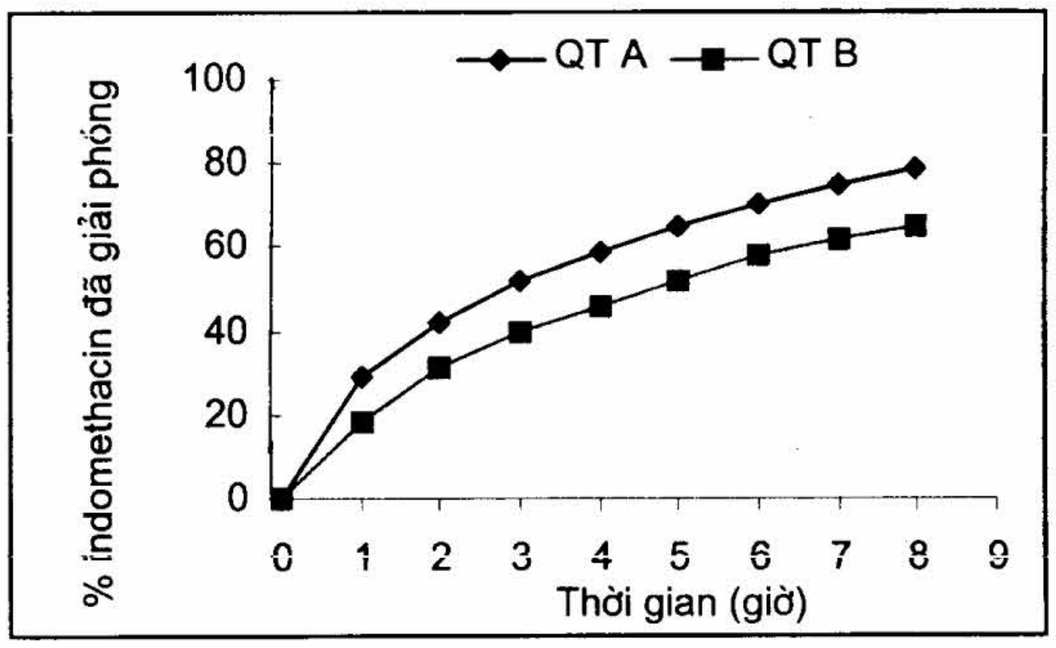
+ QT A



+ QT B



Các thông số kỹ thuật áp dụng để bào chế ra hai mẫu pellet trên được thực hiện như nhau. Đánh giá khả năng giải phóng dược chất từ hai mẫu pellet trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 thu được kết quả như minh hoạ ở hình 2.4.



***Hình 2.4.** Đồ thị so sánh % indomethacin đã giải phóng từ haimẫu pellet có cùng thành phần nhưng có trình tự phối hợp khi nhào trộn ẩm khác nhau*

Khi phối hợp các thành phần theo QT A, do một phần indomethacin đã được chuyển thành hệ phân tán rắn với hydroxypropylmethyl cellulose và polyvinyl pyrrolidon (vừa là các chất mang, vừa là tá dược dính) nên đã cải thiện được khả năng giải phóng indomethacin từ pellet so với khi phối hợp theo QT B.

- ***Đùn***

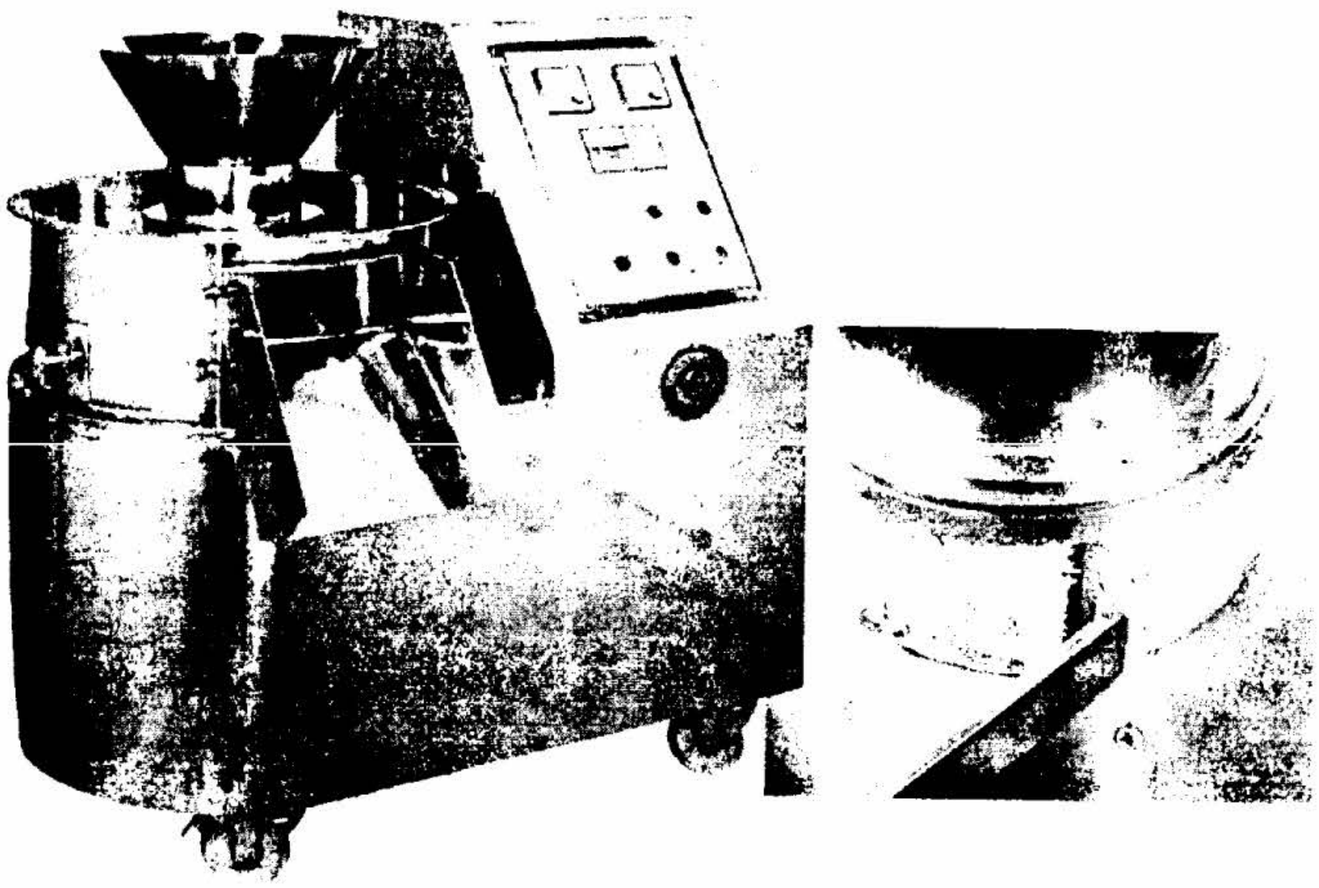
Trong công đoạn này, khối ẩm được đùn tạo thành các sợi hình trụ có đường kính đồng nhất. Khối ẩm, dẻo phải không được dính vào trục của máy đùn hoặc sàng máy, không được làm tắc sàng trong quá trình vận hành. Vai trò của tá dược trơn trong giai đoạn này là rất cần thiết để không sinh nhiệt quá mức dẫn đến làm khô sớm các sợi đã đùn ra. Nếu các sợi bị khô sớm sẽ thu được pellet có chất lượng kém.

Trong sản xuất có thể sử dụng các loại máy đùn sợi khác nhau như máy đùn trục xoắn (loại một trục hoặc hai trục), máy đùn trục lăn... (hình 2.5).

Một số điểm cần lưu ý trong quá trình đùn ép:

– Kiểu máy đùn: Có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của pellet. Người ta nhận thấy rằng các máy đùn trục xoắn tạo ra các sợi hình trụ có độ mịn cao hơn khi dùng máy đùn trục lăn.

– Tốc độ đùn: Tốc độ đùn sợi có ảnh hưởng nhất định đến hiệu suất của quá trình sản xuất pellet. Để có hiệu suất cao, cần điều chỉnh tốc độ đùn ở mức độ tối đa mà máy vẫn hoạt động được bình thường. Nhưng tốc độ đùn có ảnh hưởng khá lớn đến chất lượng của pellet. Khi đùn sợi với tốc độ cao thường cho ra các sợi đùn có bề mặt thô ráp, khả năng kết dính của các tiểu phân trong cấu trúc sợi yếu nên sẽ sinh ra nhiều bột mịn trong quá trình tạo cầu và thu được các pellet có kích thước rất khác nhau.



***Hình 2.5.** Một loại máy đùn và cắt sợi dùng trong sản xuất pellet*

Để thu được pellet có chất lượng tốt với bề mặt trơn nhẵn cần phải chọn được tốc độ đùn sợi thích hợp với từng công thức pellet cụ thể, đồng thời làm giảm các khuyết tật trên bề mặt của sợi đùn bằng cách thêm các tá dược trơn. Qua nghiên cứu, người ta nhận thấy các chất diện hoạt có giá trị HLB cao như natri laurylsulfat có khả năng làm giảm các khuyết tật trên bề mặt của các sợi đùn, làm giảm năng lượng tiêu thụ trong quá trình đùn do làm giảm lực ma sát với thành máy.

- Sàng máy đùn: Sàng của máy đùn được đặc trưng bằng hai thông số là bề dầy của sàng (L) và đường kính của mắt sàng (2R). Thay đổi một trong hai thông số này sẽ tác động đến chất lượng của sợi đùn và chất lượng của pellet. Đường kích của mắt sàng xác định đường kính của pellet, đường kính mắt sàng càng lớn thì đường kính của pellet càng lớn.

  Bằng thực nghiệm người ta nhận thấy: khi tỷ lệ L/R thấp (L/R = 1,8) thì các sợi đùn có liên kết lỏng lẻo và thô, còn khi tỷ lệ L/R cao (L/R = 4) thì các sợi đùn có liên kết chắc chắn, nhẵn, mịn do khi khối ẩm được đùn qua sàng càng dầy càng được nén chắc hơn.

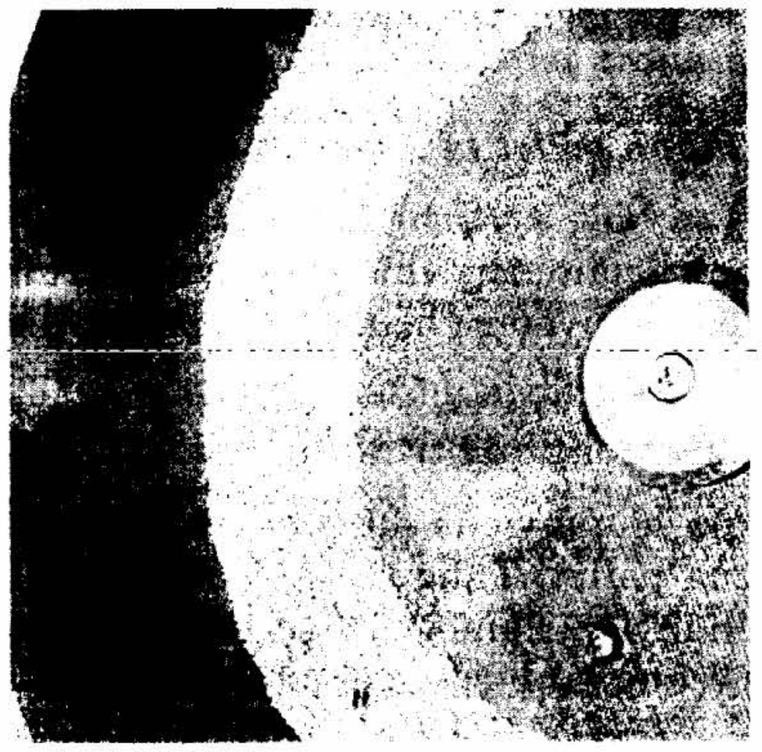
- Nhiệt độ của máy đùn: Kiểm soát nhiệt độ của máy đùn không chỉ quan trọng đối với các công thức pellet có dược chất không bền với nhiệt mà còn ảnh hưởng trực tiếp đến hàm ẩm của khối dẻo. Nếu nhiệt độ tăng lên trong quá trình đùn sợi, pha lỏng có trong khối dẻo sẽ bay hơi, dẫn đến chất lượng của các sợi đùn ra ở giai đoạn đầu và giai đoạn cuối của cùng một lô sản xuất sẽ khác nhau.

  Tác động của nhiệt của máy đùn càng lớn khi pellet có chứa tỷ lệ lớn Avicel, vì khi đó nước ở trong khối dẻo là nước tự do nên nước càng dễ bay hơi hơn.

Để khắc phục tác động xấu của nhiệt, nên chọn các loại máy đùn có thùng chứa được bọc bằng lớp vỏ có thể làm nguội để giữ cho nhiệt độ ổn định trong một giới hạn nhất định.

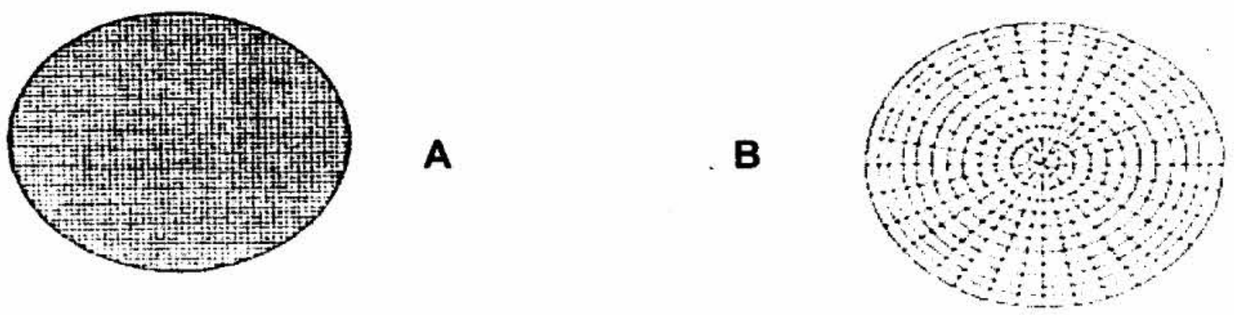
- ***Tạo cầu***

Đây là quá trình chuyển các đoạn sợi đùn hình trụ thành các hạt cầu (pellet). Công đoạn này phải được thực hiện bằng thiết bị tạo cầu (spheronizer).



Hình 2.6. *Một thiết bị tạo cầu nhìn từ trên xuống*

Khi đầu tư thiết bị tạo cầu cần chú ý đến một bộ phận quan trọng của thiết bị là đĩa ma sát. Đĩa ma sát có bề mặt được thiết kế rất đặc biệt, thường gặp hai loại đĩa là loại có bề mặt khía rãnh song song hoặc loại có bề mặt khía theo bán kính (hình 2.7).



Hình 2.7. *A. bề mặt đĩa ma sát có khía song song,*
B. bề mặt đĩa ma sát có khía theo bán kính.

Trong quá trình tạo cầu, các đoạn sợi hình trụ được chuyển lên trên bề mặt của đĩa ma sát. Khi đĩa ma sát quay tròn, các đoạn sợi hình trụ dần bị thắt đai trống rồi bị bẻ gẫy thành các đoạn có độ dài bằng đường kính của chúng và các đoạn sợi hình trụ đó sẽ chuyển động quay tròn liên tục trên bề mặt của đĩa ma sát. Dưới tác dụng của lực ly tâm, các đoạn sợi hình trụ này sẽ chuyển dời ra phía

rìa của đĩa ma sát, ở đó chúng dồn nhau lên cao theo thành máy đứng yên. Khi động năng bị triệt tiêu, chúng sẽ rơi trở lại bề mặt của đĩa ma sát. Nhờ tác động của các lực ma sát, lực ly tâm và quá trình chuyển động như trên các đoạn sợi hình trụ dẻo sẽ dần dần bị biến dạng để tạo ra các pellet hình cầu (hình 2.8). Quá trình tạo cầu thường kéo dài từ 2 - 10 phút với tốc độ quay của đĩa trong khoảng 200 - 400 vòng/phút hoặc tốc độ quay lớn hơn.

***Hình 2.8.** Cơ chế hình thành pellet từ đoạn sợi hình trụ trong quá trình tạo cầu*

Tuỳ thuộc vào thành phần công thức, trong quá trình tạo cầu các chất tan trong dịch làm ẩm có thể di chuyển ra bề mặt của pellet, dẫn đến sự phân bố dược chất không đồng nhất trong pellet.

Một số điểm cần lưu ý trong quá trình tạo cầu:

- Tốc độ tạo cầu: Tốc độ quay của đĩa ma sát trong máy tạo cầu có tác động đến kích thước của pellet. Tăng tốc độ quay của đĩa ma sát làm tăng số lượng các tiểu phân lớn, làm giảm số lượng các tiểu phân mịn và làm tăng đường kính trung bình của sản phẩm.

  Độ cứng, tỷ trọng và cấu trúc bề mặt của pellet cũng bị ảnh hưởng bởi tốc độ tạo cầu, do vậy, tốc độ quay của đĩa ma sát cần được nghiên cứu tối ưu hoá để thu được pellet có tỷ trọng mong muốn. Tốc độ quay chậm không thể tạo ra pellet có độ đặc cần thiết và không thể thu được sản phẩm có dạng cầu cao, ngược lại tốc độ quay quá lớn sẽ dẫn tới sự kết tụ của các pellet riêng biệt lại với nhau.

- Thời gian tạo cầu: Tăng thời gian tạo cầu sẽ thu được pellet có kích thước đồng nhất hơn, chắc hơn, tỷ trọng lớn hơn và pellet có dạng cầu hoàn chỉnh hơn.

- Lượng đưa vào máy tạo cầu: Người ta nhận thấy khối lượng của các đoạn sợi hình trụ đưa vào máy tạo cầu có ảnh hưởng đến chất lượng của pellet thu được. Tăng khối lượng của một mẻ tạo cầu sẽ làm tăng độ cứng và làm giảm độ cầu của sản phẩm.

- ***Làm khô***

Sau khi tạo cầu, các pellet phải được làm khô đến độ ẩm nào đó bằng phương pháp thích hợp. Có thể cho pellet tự khô ở nhiệt độ phòng, cũng có thể làm khô pellet bằng tủ sấy hoặc bằng thiết bị sấy tầng sôi.

Sau khi làm khô, các pellet được dùng để đóng nang, dập viên hoặc áp dụng bao màng bảo vệ, bao tan ở ruột hoặc bao màng kiểm soát giải phóng.

Phương pháp làm khô pellet có ảnh hưởng nhất định tới chất lượng của pellet. Làm khô nhanh ở nhiệt độ cao có thể làm tăng độ xốp của pellet...

Như đã trình bày ở trên, có thể nói rằng sản xuất pellet bằng phương pháp đùn - tạo cầu có rất nhiều các thông số kỹ thuật của quá trình sản xuất cùng với các yếu tố công thức ảnh hưởng đến chất lượng của pellet được tạo ra. Vì vậy, để sản xuất được pellet có chất lượng mong muốn với chi phí thấp cần phải nghiên cứu lựa chọn các điều kiện, các thông số thích hợp cho từng công đoạn sản xuất đối với từng công thức pellet cụ thể.

2. Bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần

Bồi dần là một phương pháp bào chế pellet trong đó sản phẩm được hình thành do sự bồi, bám dần của nhiều lớp dược chất và tá dược liên tiếp lên trên bề mặt của các nhân có sẵn cho tới khi thu được pellet có kích thước mong muốn. Nhân có sẵn thường là các tinh thể thô của dược chất hay tá dược và cũng có thể sử dụng nhân là pellet trơ (pellet không chứa dược chất).

Trong quá trình bồi dần, các lớp dược chất và tá dược được bồi, bám dần lên bề mặt các nhân; hoặc bằng cách phun dung dịch dược chất có tá dược dính; hoặc bằng cách phun hỗn dịch dược chất có tá dược dính; hoặc bằng cách phun dịch tá dược dính rồi thêm hỗn hợp bột dược chất và tá dược vào ngay sau đó. Quá trình cứ như thế tiếp diễn cho tới khi thu được pellet có kích thước đã định.

Sử dụng pellet trơ làm nhân để bồi dần chỉ có thể áp dụng để bào chế pellet có hàm lượng dược chất nhỏ (thường là các dược chất có hoạt lực mạnh, liều dùng thấp). Và để đảm bảo đồng nhất về hàm lượng dược chất trong pellet thường áp dụng kỹ thuật bồi dần từ dung dịch hoặc hỗn dịch. Pellet được sản xuất bằng phương pháp bồi dần sử dụng nhân pellet trơ thường có độ đồng nhất về kích thước và tính chất bề mặt rất cao. Các đặc tính này rất thích hợp đối với các pellet sẽ được bao bằng các màng bao có các chức năng khác nhau.

Độ đồng nhất về kích thước và tính chất bề mặt của pellet được sản xuất bằng phương pháp bồi dần từ bột phụ thuộc vào loại thiết bị dùng để bào chế pellet và phụ thuộc vào kỹ năng của người trực tiếp sản xuất.

2.1. Cơ chế hình thành pellet bằng phương pháp bồi dần

- *Trường hợp bồi dần bằng dung dịch hoặc hỗn dịch*

Dược chất được hoà tan hoặc phân tán trong chất lỏng thích hợp đã có tá dược dính hoà tan trong đó. Khi phun dung dịch hoặc hỗn dịch này vào khối nhân, các giọt rất nhỏ của các chất lỏng này (droplets) sẽ bám lên bề mặt của các nhân, khuếch tán rộng ra trên bề mặt nhân, quá trình khuếch tán của các giọt chất lỏng nhanh hay chậm phụ thuộc vào đặc tính thấm ẩm của nhân, quá trình này tạo điều kiện thuận lợi cho dung môi bay hơi. Khi dung môi bay đi, các chất tan sẽ kết tinh lại và bám dính trên bề mặt của nhân nhờ các cầu nối rắn hình thành giữa nhân và các tiểu phân, giữa các tiểu phân với nhau. Độ bền của các cầu nối này phụ thuộc vào tính chất của tá dược dính đã dùng và tốc độ bồi.

Trường hợp bồi dần bằng hỗn dịch, các tiểu phân dược chất hầu như không tan, do đó các cầu nối hình thành giữa các tiểu phân chủ yếu là do sự có mặt của tá dược dính nên nồng độ tá dược dính thường phải cao hơn so với trường hợp bồi dần bằng dung dịch.

Quá trình phun dịch và làm khô như mô tả trên đây được lặp lại nhiều lần cho tới khi thu được pellet có kích thước mong muốn (chọn ra bằng cỡ rây thích hợp).

Trong quá trình bồi dần như trên cũng có thể sinh ra một lượng đáng kể các tiểu phân mịn do cọ xát giữa các pellet đang hình thành với nhau và với thành của thiết bị hoặc có thể do dịch phun bị khô trước khi tới được bề mặt của nhân. Đặc biệt khi dùng tá dược dính không đủ dính.

- *Trường hợp bồi dần bằng bột mịn*

Trước hết, phải phun dung dịch tá dược dính đều khắp lên bề mặt nhân, ngay sau đó thêm bột mịn dược chất hoặc hỗn hợp bột mịn dược chất và tá dược vào khối nhân đã thấm ẩm trên. Các nhân có bề mặt đủ ẩm chuyển động xáo trộn liên tục trong thiết bị và một lớp mỏng các tiểu phân bột mịn sẽ bám dính lên bề mặt của chúng. Các tiểu phân dính lại với nhau và dính vào bề mặt nhân nhờ lực mao dẫn hình thành do sự có mặt của pha lỏng. Khi tiếp xúc với không khí nóng thổi liên tục vào thiết bị, dung môi bay hơi đi và các cầu nối lỏng được thay thế bằng các cầu nối rắn. Chính các cầu nối rắn giúp cho lớp bột đó gắn chắc vào nhân. Sau đó, dịch tá dược dính lại được phun vào và một lớp mỏng mới của các tiểu phân bột mịn lại hình thành và bao phủ toàn bộ lớp bột đã hình thành trước đó. Quá trình cứ tiếp diễn như thế cho tới khi thu được các pellet có kích thước mong muốn. Trong quá trình thao tác như vậy, một phần dược chất có thể hoà tan vào trong chất lỏng gây dính và khi dung môi bay hơi đi, chúng sẽ kết tinh trở lại tạo ra các cầu nối rắn làm tăng thêm độ chắc của pellet. Tuỳ theo những điều kiện cụ thể được áp dụng trong quá trình sản xuất và khả năng gây kết dính của tá dược dính đã dùng, rất có thể tồn tại những tiểu phân mịn không bám dính vào pellet. Khi phun tá dược dính vào, các tiểu phân này được thấm ẩm và chính chúng lại trở thành những nhân mới để tạo ra những "pellet con". Kết quả làm tăng số pellet và đây là một trong những nguyên nhân dẫn đến sản phẩm pellet thu được không đồng nhất về kích thước.

2.2. Thiết bị bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch hay hỗn dịch

Các thiết bị có thể dùng để bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch hay hỗn dịch là: nồi bao thường (conventional coating pan) hoặc nồi bao cải tiến (perforated coating pan) hoặc thiết bị bao tầng sôi (fluidized bed coater).

- *Các loại nồi bao thường*

Nói chung, nồi bao loại này gồm có bốn phần là nồi bao, ống cung cấp không khí nóng thổi vào nồi bao, ống dẫn khí thoát từ nồi ra ngoài và thiết bị phun dịch (có đầu vòi phun được nối với một bơm nhu động cấp dịch liên tục và máy nén khí để tạo áp lực phun). Phần nồi bao có thể có hình dạng khác nhau, nhưng mặt trong nồi bao có gắn các gờ chắn nổi nhằm làm tăng mức độ xáo trộn nhân khi nồi bao chuyển động quay quanh một trục.

Dịch được phun vào khối nhân bằng một hoặc nhiều vòi phun (khoảng cách giữa đầu vòi phun và khối nhân trong nồi có thể thay đổi). Tốc độ phun dịch lên bề mặt khối nhân cần được điều chỉnh cân bằng với tốc độ bay hơi của dung môi

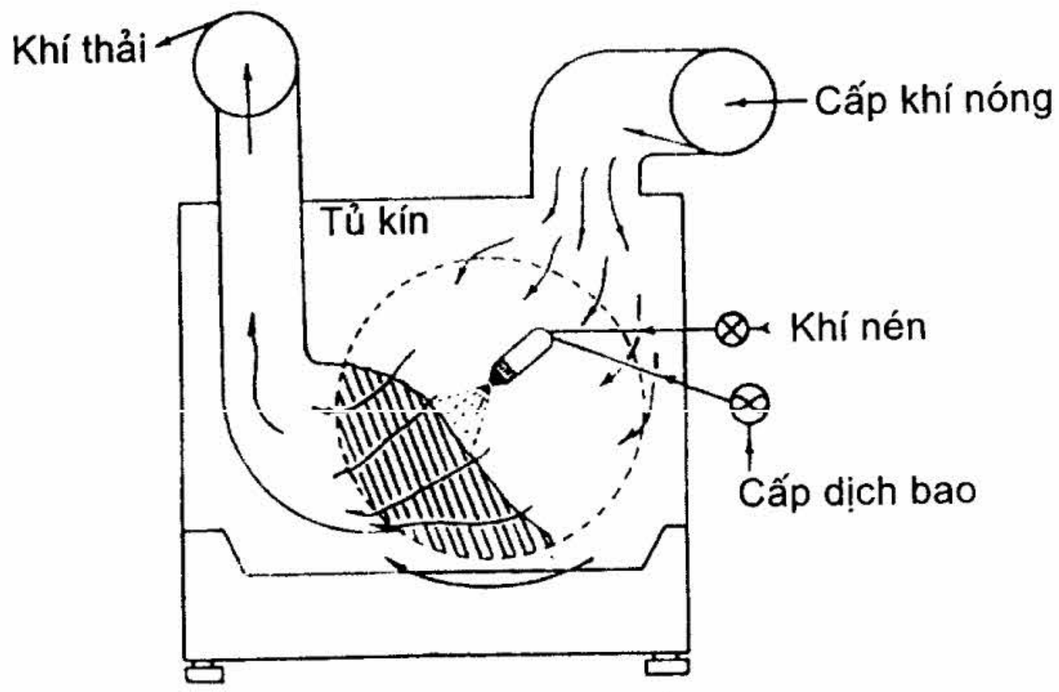
từ bề mặt khối nhân để các nhân không bị dính bết với nhau do dung môi không bay hơi kịp.

Với nồi bao thường, quá trình sản xuất pellet gặp phải hai khó khăn:

- Thứ nhất, bề mặt trong của nồi bao thường nhẵn bóng, nên khi nồi bao quay tròn, các nhân sẽ trượt trên mặt nhẵn của nồi thành một khối mà không có chuyển động xáo trộn tự do của nhân, do vậy chỉ có các nhân nằm trên mặt của khối nhân là nhận được dịch phun. Nếu không có những cải tiến thì pellet thu được sẽ có kích thước rất khác nhau và hàm lượng dược chất trong pellet cũng không đồng nhất. Để khắc phục cần làm cho bề mặt nồi bao trở nên thô ráp bằng cách phun dịch kết dính lên bề mặt nồi bao, rồi rắc lên bề mặt ướt đó một lượng bột và làm khô.
- Thứ hai, tốc độ bay hơi của dung môi thường rất thấp do hơi dung môi bị quẩn trong nồi bao và hiệu suất bay hơi càng thấp khi dung môi trong dịch phun là nước. Để đẩy nhanh quá trình bay hơi dung môi, rút ngắn chi phí thời gian bồi dần cho một mẻ sản xuất, người ta đã chế tạo và đưa vào sử dụng nhiều kiểu nồi bao cải tiến.

- *Nồi bao cải tiến*

Có thể nhận biết về nguyên tắc cấu tạo của các kiểu nồi bao cải tiến qua sơ đồ hình 2.9.



Hình 2.9. *Sơ đồ nồi bao cải tiến thân nồi bao được đục lỗ*

Thân nồi bao cải tiến thường được cấu tạo bởi hai lớp, lớp bên trong được đục rất nhiều lỗ nhỏ trên thành nồi bao (perforated coating pan).

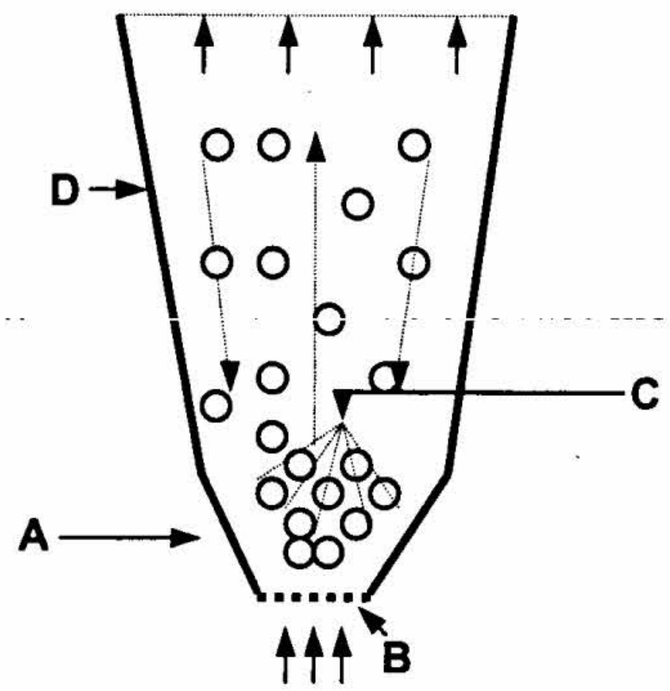
Với các nồi bao cải tiến, không khí nóng thổi vào nồi đi qua khối nhân mang theo hơi ẩm thoát ra qua các lỗ của lớp thành trong, đi vào khoảng không giữa hai lớp vỏ nồi bao và được hút ra ngoài. Nồi bao cải tiến được sử dụng rất thích hợp cho bao màng viên nén và bào chế pellet bằng kỹ thuật bồi dần từ dung dịch hoặc

hỗn dịch. Khi dùng nồi bao cải tiến trong bào chế pellet, các lỗ thủng trên thành nồi phải được ngăn bằng một lưới rây mịn giữ cho sản phẩm không lọt vào khoảng không giữa hai lớp vỏ nồi.

- *Thiết bị bao tầng sôi (fluidized bed coater)*

Là thiết bị phù hợp nhất cho việc bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch hoặc hỗn dịch, cũng như dùng để bao màng các tiểu phân, pellet và viên nén. Có thể dùng cả ba kiểu thiết bị tầng sôi: loại có vòi phun từ trên xuống (top spray system, hình 2.10), loại có vòi phun từ đáy lên (bottom spray system) và loại có vòi phun quay tròn (rotary tangential spray).

Với thiết bị bao tầng sôi, không khí nóng (điều chỉnh được nhiệt độ) được nén dưới một áp lực nào đó đi qua một tấm có các lỗ phân phối khí ở phần đáy của thiết bị, các nhân nằm trong vùng bao được luồng không khí này đẩy cho chuyển động từ dưới lên và đi vào vùng phun dịch, tại đây các nhân sẽ nhận được các giọt dịch phun một cách ngẫu nhiên, đồng thời tiếp tục bị đẩy lên khoang phía trên của thiết bị, tại đó áp lực khí nén giảm một cách đột ngột (do thể tích của buồng bao tăng lên), dưới tác dụng của lực trọng trường các nhân sẽ rơi tự do từ trên xuống. Như vậy, dưới tác động liên tục của hai lực ngược chiều nhau làm cho các nhân được chuyển động xáo trộn liên tục và được "treo" trong luồng không khí nóng, do đó diện tích mặt thoáng rất lớn nên dung môi của các giọt chất lỏng đã bám dính trên bề mặt các nhân bay hơi rất nhanh và thoát ra ngoài cùng với luồng khí thải. Chính vì thế thiết bị bao tầng sôi có khả năng làm khô rất nhanh nên rút ngắn được thời gian cần thiết để bào chế một mẻ pellet.



Hình 2.10. *Thiết bị bao tầng sôi có vòi phun từ trên xuống*

A. Buồng bao
B. Tấm phân phối khí
C. Vòi phun dịch
D. Phần nới rộng của buồng bao

Một số điểm cần lưu ý khi bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch hay hỗn dịch:

- Khi dung dịch hay hỗn dịch dùng để bồi dần được phun qua vòi phun dưới áp lực khí nén sẽ tạo thành các giọt chất lỏng rất nhỏ giống như các giọt sương mù. Trong qua trình phun, một phần dung môi bị bay hơi, lượng chất tan trong giọt sẽ tăng lên, các giọt trở nên nhớt hơn. Cộng thêm tác động của không khí nóng thổi vào trong quá trình bồi, các giọt sẽ bị khô nhiều hơn và rất có thể trở nên quá nhớt nên khi bám được vào mặt nhân chúng sẽ rất khó khuếch tán đồng đều trên bề mặt của nhân, tạo ra pellet với nhiều hình dạng khác nhau. Thậm chí, các giọt có thể bị khô trước khi tới được bề mặt nhân (nhất là khi dùng dung môi hữu cơ) tạo thành các nhân con. Để khắc phục hiện tượng này, vòi phun dịch phải được lắp đặt và điều chỉnh sao cho khối "sương mù hình nón" có thể bao phủ được toàn bộ khối nhân đang chuyển động, đồng thời quãng đường đi của các giọt tới bề mặt các hạt nhân là ngắn nhất và cần pha loãng dung dịch hoặc hỗn dịch trước khi phun.
- Tốc độ hình thành pellet phụ thuộc vào: mức độ xuất hiện của các nhân trong vùng phun sương, khả năng bám dính của chất lỏng lên bề mặt nhân, hàm lượng chất rắn trong dung dịch hoặc hỗn dịch đem phun, tốc độ phun dịch và dung lượng khí nóng thổi vào...

2.3. Thiết bị bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ bột

Bào chế pellet bằng phương pháp bồi dần từ bột khô có thể sử dụng các loại nồi bao thường nhưng thích hợp hơn là các thiết bị ly tâm.

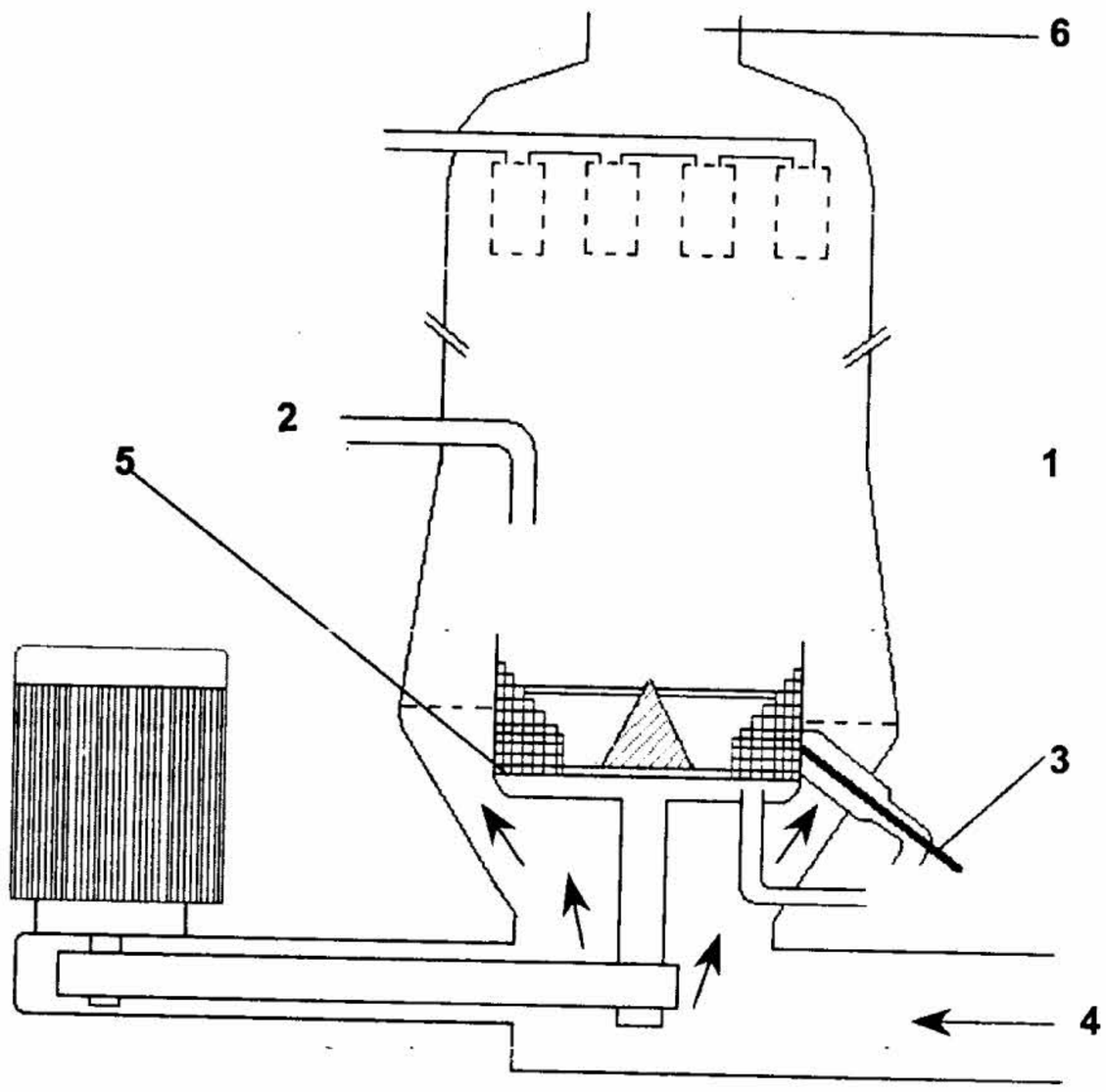
- ***Thiết bị ly tâm***

Là một hệ thống thiết bị giống như trong thiết bị tầng sôi có thêm một đĩa quay có thể thay đổi được độ cao (hình 2.11).

Nguyên lý hoạt động: Các nhân trong buồng máy cùng một lúc chịu tác động đồng thời của ba lực theo ba hướng khác nhau: lực ly tâm tạo ra do đĩa quay tròn, lực hút trọng trường và lực đẩy của dòng khí nén.

Khi đĩa quay tròn sẽ tạo ra một lực ly tâm, lực này làm cho các nhân chuyển động theo phương nằm ngang từ tâm đĩa ra phía thành máy. Lực ly tâm tác động càng lớn khi đĩa quay càng nhanh.

Không khí nén qua khe hở giữa đĩa quay và thành máy tạo ra một lực đẩy làm cho các nhân chuyển động theo phương thẳng đứng từ dưới lên trên, quãng đường đi lên của các nhân phụ thuộc vào tốc độ và thể tích không khí được thổi qua khe máy.



Hình 2.11. *Thiết bị ly tâm*

1. Khoang sấy
2. Tiếp bột
3. Vòi phun dịch
4. Cung cấp khí nóng
5. Đĩa quay tròn có thể thay đổi độ cao
6. Khí thải

Khi không khí đi qua khe hở đến phần trên của khoang sấy, áp lực khí giảm làm cho các nhân rơi xuống đĩa quay do sức hút của lực trọng trường, kết thúc một chu kỳ chuyển động của các nhân và chu kỳ mới lại tiếp diễn. Sự kết hợp của ba lực nói trên làm cho các nhân có trong buồng máy chuyển động cuộn xoắn liên tục với một tốc độ rất nhanh nên tần suất mà một nhân đi qua vòi phun đặt tiếp tuyến với khối các nhân quay tròn trong buồng máy là rất lớn. Nhờ vậy dịch phun được phân bố đều khắp trên bề mặt của các nhân.

Thiết bị này cũng đồng thời cho phép tiếp bột một cách trực tiếp vào khối sản phẩm có trong thiết bị, đây cũng là điểm khác biệt với máy tầng sôi thông thường.

Với cấu tạo đặc biệt và hoạt động theo cơ chế như trên, thiết bị ly tâm đã giúp cho quá trình sản xuất pellet bằng phương pháp bồi dần từ bột đạt hiệu quả rất cao. Do các pellet được đảo trộn với tốc độ cao nên nhận được dịch phun cũng như bột thuốc khá đồng nhất. Hao phí dịch tá dược dính và bột thuốc được hạn

chế ở mức thấp nhất khi so sánh với bồi dần từ bột bằng các thiết bị khác. Hiệu quả của quá trình làm khô cũng rất cao do không khí nóng được thổi liên tục qua khối pellet, cho phép tăng tốc độ phun dịch cũng như tăng mức độ tiếp bột trong quá trình sản xuất, vì vậy thời gian cần thiết để thu được pellet đạt kích thước đã định được rút ngắn hơn nhiều so với các thiết bị bao bột khác.

Rõ ràng là sản xuất pellet bằng thiết bị ly tâm có rất nhiều thuận lợi như chi phí sản xuất thấp, thao tác linh hoạt, song khó khăn là vốn đầu tư ban đầu để lắp đặt thiết bị cao hơn rất nhiều so với các thiết bị như nồi bao.

- ***Một số thông số cần chú ý khi bào chế pellet bằng thiết bị ly tâm***

  – *Số lượng của một mẻ sản xuất*

Tuỳ theo thiết kế của thiết bị mà dung lượng của một mẻ có thể rất khác nhau, thông thường từ 5 - 200 kg. Nếu số lượng của một mẻ vượt quá thiết kế của máy thì chuyển động cuộn xoắn sẽ mất đi và sự xáo trộn của các pellet trong vùng phun dịch sẽ rất kém. Các pellet thu được sẽ có kích thước phân bố rất rộng và đặc tính bề mặt của pellet không tốt.

  – *Tốc độ phun dịch và tiếp bột*

Các thông số này có liên quan trực tiếp với nhau, vì thế cần phải hết sức lưu ý khi vận hành với từng thiết bị cụ thể. Với loại thiết bị mà hệ thống phun dịch và tiếp bột được bố trí ở phía trên khối hạt đang chuyển động thì vòi phun phải được bố trí ở một vị trí chính xác sao cho không phun dịch tá dược dính lên bề mặt đĩa quay và thành máy, đặc biệt là ở giai đoạn đầu của quá trình sản xuất vì diện rộng của khối hạt còn hẹp. Bộ phận tiếp bột cũng phải điều chỉnh sao cho bột không bị cuốn theo luồng khí thải và không dính lên thành máy làm tăng tỷ lệ hư hao bột. Khi kích thước pellet tăng dần lên thì vị trí của vòi phun dịch và ống tiếp bột cũng phải điều chỉnh cho phù hợp với sự thay đổi đó.

Với thiết bị mà vòi phun dịch và ống tiếp bột được đặt tiếp tuyến với khối hạt đang chuyển động thì phải điều chỉnh sao cho dịch phun không bị cuốn theo luồng khí thải hoặc không dính lên thành thiết bị.

  – *Tốc độ quay của đĩa*

Tăng tốc độ quay của đĩa làm tăng tốc độ chuyển động cuộn xoắn và xáo trộn pellet, cho phép tăng tốc độ phun dịch và tiếp bột mà không làm pellet bị kết vón lại với nhau. Nếu tốc độ quay của đĩa thấp hơn tốc độ tối thiểu cần có thì chuyển động cuộn xoắn của hạt sẽ mất, làm mất đi sự cân bằng giữa tốc độ phun dịch với tốc độ tiếp bột dẫn tới sự đóng bánh trên đĩa. Trái lại, nếu tốc độ quay của đĩa vượt quá tốc độ tối đa của vùng làm việc sẽ làm cho khối hạt bị lắc, bị mài mòn. Chính vì vậy phải nghiên cứu lựa chọn tốc độ quay tối ưu cho từng quy mô sản xuất.

  – *Vị trí của đĩa*

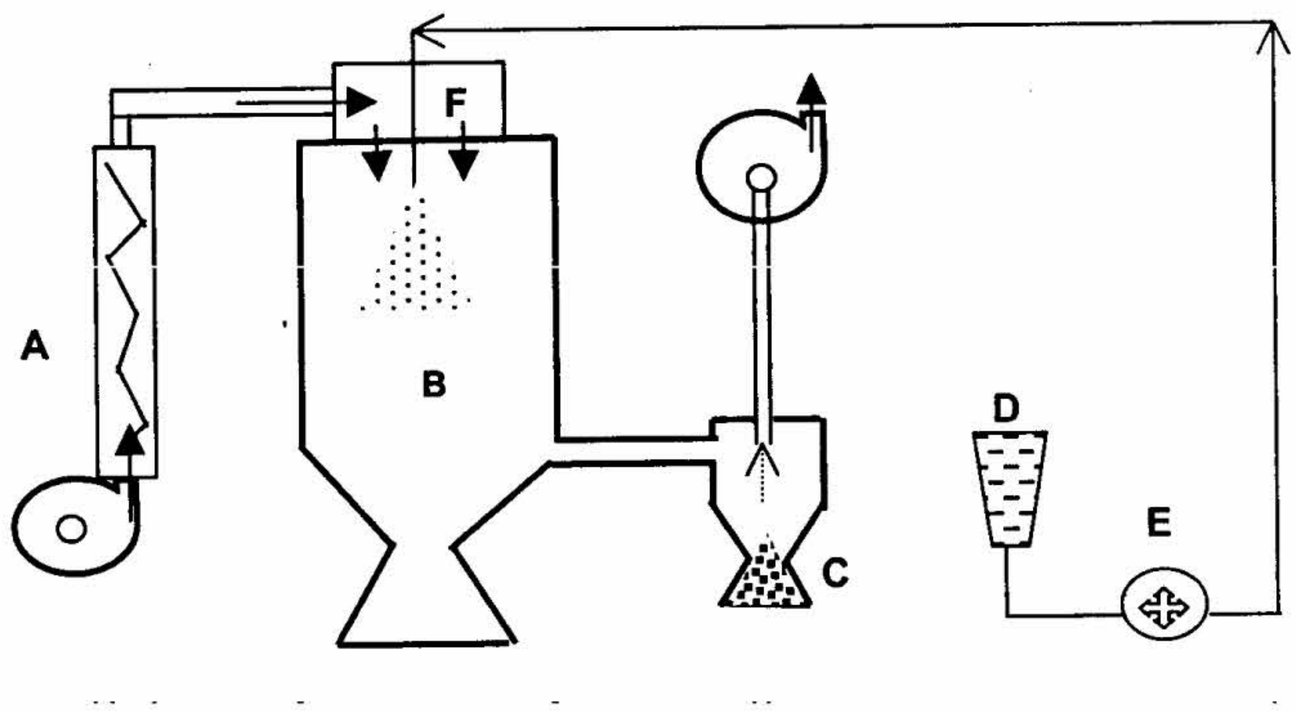
Vị trí của đĩa có liên quan mật thiết tới tốc độ không khí đi vào buồng máy. Nếu vị trí của đĩa càng thấp thì khe hở giữa thành đĩa và thành máy càng hẹp. Nếu duy trì thể tích không khí ở mức độ cao, sẽ tạo ra một luồng không khí chuyển dời với tốc độ lớn, làm cho mức độ chuyển động cuộn xoắn và xáo trộn của

pellet nhanh hơn. Còn nếu đưa vị trí của đĩa lên cao, tức là tăng khoảng cách khe hở mà vẫn giữ nguyên thể tích không khí đi vào máy thì tốc độ chuyển dời của không khí sẽ giảm đi, làm cho mức độ chuyển động cuộn xoắn và xáo trộn của pellet cũng giảm đi. Do vậy, ứng với mỗi một vị trí của đĩa cần có một thể tích không khí tối thiểu để giữ cho pellet không bị rơi xuống phần dưới của đĩa. Nếu lượng khí được đưa vào quá lớn thì một phần bột dược chất sẽ bị cuốn theo luồng khí thải trước khi bám dính lên bề mặt của pellet và pellet được sấy khô quá mức sẽ làm giảm khả năng liên kết tiểu phân, pellet có độ xốp cao.

– *Nhiệt độ của luồng khí vào*

Với thiết bị ly tâm, dung môi bay hơi rất nhanh. Tuy nhiên, trong quá trình bồi bột cần phải giữ cho pellet có độ ẩm nhất định trong suốt quá trình bồi lớp để có sự kết dính tốt và bề mặt của pellet nhẵn, mịn hơn. Muốn vậy phải duy trì nhiệt độ của khối hạt trong một giới hạn hẹp, bất kể là dung môi hữu cơ hay là nước.

3. Bào chế pellet bằng phương pháp phun sấy



Hình 2.12. *Sơ đồ thiết bị sấy phun dùng bào chế pellet theo phương pháp sấy phun*

A. Thiết bị thổi gió nóng
B. Buồng sấy
C. Bình chứa pellet
D. Bình chứa dịch phun sấy
E. Bơm nhu động
F. Vòi phun dịch

Phun sấy là một quá trình chuyển trực tiếp các dung dịch hoặc hỗn dịch dược chất với tá dược thành các tiểu phân rắn hình cầu hay pellet nhờ thiết bị sấy phun (hình 2.12).

Quá trình hình thành pellet bằng phương pháp sấy phun có thể tóm tắt như sau:

Trước hết, dung dịch hoặc hỗn dịch dược chất và tá dược được bơm và phun liên tục qua một đầu vòi phun có đường kính thích hợp, dưới áp lực của dòng khí nén cùng chiều với dòng chất lỏng, biến dịch lỏng thành các giọt nhỏ (droplets)

như một đám sương mù. Các giọt lỏng gặp luồng không khí nóng cùng thổi vào buồng sấy của thiết bị làm cho dung môi trong các giọt lỏng bay hơi rất nhanh và thoát ra ngoài theo dòng khí thải để lại các pellet khô rơi vào bộ phận chứa sản phẩm của thiết bị.

Trong quá trình sấy phun, các giọt tiếp xúc với luồng khí nóng làm cho quá trình bay hơi và chuyển trạng thái xảy ra đồng thời. Tốc độ của các quá trình này phụ thuộc vào nhiệt độ, độ ẩm và tốc độ chuyển dời của luồng không khí bao quanh các giọt. Khi dung môi bay hơi đến một mức độ nào đó, lớp dịch trên bề mặt của các giọt sẽ đạt tới trạng thái quá bão hoà và bắt đầu sự hình thành các tiểu phân rắn. Những tiểu phân này được giữ lại với nhau nhờ lực mao quản do sự có mặt của pha lỏng và sau đó dần dần được thay thế bằng các cầu nối rắn. Quá trình này cứ tiếp diễn dẫn tới hình thành một lớp vỏ xốp trên bề mặt của các giọt. Bề dầy của vỏ xốp tăng dần do sự bay hơi của dung môi và sự kết tinh lại của các chất tan (các chất tan là dược chất và các tá dược). Khi bề dầy của lớp vỏ xốp tăng lên, nó sẽ ngăn cản sự thoát hơi ẩm từ trong lòng giọt ra ngoài, đồng thời do quá trình truyền nhiệt làm cho áp suất hơi bên trong giọt tăng lên. Nếu nguyên liệu tạo thành lớp vỏ có độ dẻo nhất định thì lớp vỏ sẽ dãn ra để giảm bớt sức căng trong lòng giọt, sau đó có thể tạo thành lỗ thủng trên lớp vỏ, hơi và chất lỏng thoát được ra ngoài nhờ lỗ thủng đó. Nếu lớp vỏ giòn và không xốp thì quá trình trên có thể sẽ dẫn đến phá vỡ giọt tạo ra bụi khô.

4. Bào chế pellet bằng phương pháp phun đông tụ

Phun đông tụ (congealing spray) là một kỹ thuật bào chế pellet được thực hiện bằng cách phun dịch ở trạng thái chảy lỏng của dược chất và tá dược (chất mang) vào luồng không khí lạnh nhờ sử dụng thiết bị giống như thiết bị sấy phun, chỉ khác là luồng khí nóng được thay thế bằng luồng khí lạnh. Trong quá trình phun đông tụ, các giọt lỏng được làm lạnh xuống dưới điểm chảy của chất mang và đông rắn lại.

Muốn bào chế pellet bằng phương pháp phun đông tụ phải lựa chọn được chất mang hay hỗn hợp chất mang có điểm nóng chảy xác định hoặc có khoảng nóng chảy hẹp. Các tiểu phân hình thành sẽ bắt dính với nhau bởi những liên kết rắn tạo thành do sự đông đặc của các chất đã đun chảy. Trong quá trình này không có sự tham gia của dung môi nên các pellet được hình thành không có lỗ xốp và rất bền về mặt cơ học.

Pellet bào chế bằng phương pháp phun sấy hoặc phun đông tụ thường tồn tại dưới dạng các hạt cầu có kích thước nhỏ nên còn gọi là vi cầu.

IV. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG PELLET

Muốn hoàn thiện công thức và qui trình sản xuất pellet, đồng thời đảm bảo thu được pellet có chất lượng đồng nhất qua các lô, mẻ sản xuất khác nhau cần phải đánh giá chất lượng pellet trước khi đưa pellet vào dạng thuốc dựa trên các chỉ tiêu chất lượng khác nhau. Sau đây là một số chỉ tiêu chất lượng quan trọng cần đánh giá.

1. Phân bố kích thước

Chỉ tiêu này áp dụng trong trường hợp cần bao màng đối với pellet, muốn tính được khối lượng nguyên liệu tạo màng sẽ sử dụng cho một khối lượng nhân pellet nào đó để tạo ra màng bao có bề dầy dự định. Bề dày màng bao thường được xác định dựa vào lượng chất tạo màng trên một đơn vị diện tích bề mặt cần bao (mg/cm^2). Để tính được tổng diện tích bề mặt của khối pellet đem bao, phải xác định được kích thước của pellet.

- Yêu cầu sản phẩm pellet đã bào chế được phải có kích thước phân bố trong một giới hạn hẹp:

  + Khi sản phẩm pellet có kích thước tương đối đồng nhất (phần lớn pellet có kích thước phân bố trong một giới hạn hẹp) thì mức độ đồng nhất của bề dầy màng bao quanh các pellet trong cùng một mẻ bao càng cao. Pellet bao có bề dầy màng bao càng đồng nhất thì tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi các pellet càng đồng nhất, trái lại thì tốc độ giải phóng dược chất sẽ rất khác nhau.

    Nếu nhân bao là các pellet có kích thước quá chênh lệch nhau và quá trình bao màng được thực hiện bằng nồi bao thường thì các pellet có kích thước nhỏ sẽ dồn xuống phía dưới, còn các pellet có kích thước lớn hơn sẽ tập trung trên bề mặt của khối pellet đang chuyển động trong nồi bao. Chính vì thế, các pellet có kích thước lớn sẽ nhận được lượng chất bao nhiều hơn các pellet có kích thước nhỏ.

    Tuy nhiên, nếu thực hiện bao màng pellet bằng thiết bị bao tầng sôi, khi đó toàn bộ pellet đều được treo trong buồng bao, không kể là pellet có kích thước to hay nhỏ. Có nghĩa là mọi pellet đều nhận được những lượng chất bao như nhau mỗi khi chúng đi qua vòi phun, nên bề dày màng bao quanh pellet khá đồng nhất mặc dù kích thước của chúng chênh lệch nhau.

  + Trong quá trình đưa pellet vào nang cứng hoặc dập thành viên nén sẽ xảy ra sự tách lớp nếu pellet có kích thước khác nhau nhiều, dẫn đến sự không đồng nhất về hàm lượng dược chất trong từng viên thuốc thành phẩm.

  + Pellet có kích thước càng đồng nhất thì càng thuận lợi khi trộn lẫn nhiều loại pellet với nhau hoặc nhiều mẻ pellet với nhau một cách dễ dàng.

- Có nhiều phương pháp và thiết bị được sử dụng để xác định sự phân bố kích thước pellet:

  + *Rây:* Là phương pháp đơn giản, nhanh chóng và rẻ tiền nhất để phân loại kích thước pellet. Mẫu kiểm tra được cho đi qua một loạt các rây có kích thước mắt rây nhỏ dần, sau đó cân lượng pellet được giữ lại trên mỗi cỡ rây, từ đó có thể vẽ được đồ thị phân bố kích thước pellet.

    Khi rây cần phải chuẩn hoá hai yếu tố tác động đến quá trình rây là thời gian và cường độ lắc. Để chuẩn hoá hai yếu tố trên, tốt nhất là dùng máy phân tích kích thước hạt.

-

Nhược điểm của phương pháp rây là không phân biệt được các pellet có hình dạng khác nhau, ví dụ các pellet hình gậy vẫn có thể đi qua rây có kích thước mắt rây nhỏ hơn chiều dài của pellet.

+ *Dùng kích hiển vi quang học*: Quan sát pellet dưới kính hiển vi quang học và xác định kích thước của pellet nhờ thước đo đã chia vạch cỡ micromet được gắn trực tiếp trên mâm kính và có thể dịch chuyển được hoặc nhờ dùng thị kính đã được phân chia thành các ô vuông hoặc các vòng tròn.

+ *Dùng kính hiển vi điện tử quét*: Hình ảnh của pellet được chụp cùng một thước chia vạch cỡ micromet được in lên các ảnh đó để xác định kích thước của pellet.

Dùng kính hiển vi quang học hay kính hiển vi điện tử quét đều cần phải đo kích thước của từng pellet riêng biệt với một số lượng khá lớn thì mới có thể thiết lập được đồ thị phân bố tần số - kích thước của pellet.

+ *Phân tích hình ảnh (image analysis):* Là phương pháp hiện đại được áp dụng khá phổ biến hiện nay. Phương pháp này đồng thời cho biết các thông tin không chỉ về kích thước mà còn cả về hình dạng và tính chất bề mặt của pellet. Hệ thống thiết bị phân tích hình ảnh gồm có một kính hiển vi có thị kính được thay bằng một máy camera được kết nối với một màn hình, một CPU đã được cài phần mềm có khả năng xử lý và đưa ra các số liệu về hình dạng, kích thước, đặc tính bề mặt của pellet cùng một lúc.

2. Diện tích bề mặt

Diện tích bề mặt của pellet được xác định bởi kích thước, hình dạng, độ xốp và tính chất bề mặt của pellet. Nếu chỉ xác định diện tích bề mặt của pellet dựa vào kích thước của pellet thì chưa đủ. Việc xác định chính xác diện tích bề mặt của pellet có một ý nghĩa rất quan trọng trong việc tính toán lượng chất bao cần dùng để tạo ra màng bao có bề dầy như đã định, điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với việc bao màng điều khiển giải phóng để tạo ra dạng thuốc kéo dài vì bề dầy của màng là một trong những yếu tố quyết định tốc độ giải phóng dược chất qua màng.

Để tính toán tổng diện tích bề mặt của một lượng pellet nào đó người ta dựa vào diện tích bề mặt riêng của nó. Diện tích bề mặt riêng là diện tích bề mặt tính cho một đơn vị thể tích hoặc một đơn vị khối lượng pellet.

Đối với các pellet hình cầu hoặc gần như hình cầu và có bề mặt nhẵn thì diện tích bề mặt riêng có thể tính theo công thức sau:

$$S_r = 6 / (\rho . d_{tb})$$

Trong đó: S_r là diện tích bề mặt riêng tính cho 1 đơn vị khối lượng pellet

ρ là tỷ trọng thực của pellet

d_{tb} là đường kính trung bình của pellet được hiệu chỉnh theo công thức $d_{tb} = \sum nd^3 / \sum nd^2$ với $\sum nd^3 = n_1d_1^3 + n_2d_2^3 + \ldots n_kd_k^3$ và $\sum nd^2 = n_1d_1^2 + n_2d_2^2 + \ldots n_kd_k^2$.

Trong đó: n_1 là số pellet có đường kính d_1

n_2 là số pellet có đường kính d_2

n_k là số pellet có đường kính d_k có trong 1 đơn vị thể tích hoặc 1 đơn vị khối lượng pellet nói trên

3. Độ xốp

Độ xốp của pellet có ảnh hưởng tới sự thấm dịch vào trong lòng pellet để hoà tan dược chất và do đó ảnh hưởng tới tốc độ giải phóng dược chất từ pellet. Đồng thời độ xốp còn ảnh hưởng tới sự bám dính của nguyên liệu bao lên bề mặt pellet khi áp dụng bao màng với pellet.

Độ xốp của pellet có thể phân tích một cách định lượng bằng kính hiển vi điện tử quét hoặc dùng xốp kế thuỷ ngân.

4. Khối lượng riêng

Khối lượng riêng của pellet có thể thay đổi do những thay đổi nào đó trong công thức hoặc do thay đổi các thông kỹ thuật trong quá trình sản xuất pellet. Khối lượng riêng của pellet có thể ảnh hưởng tới các quá trình sau:

- Quá trình đóng pellet vào nang cứng thường được tự động hoá bằng các máy đóng nang, nếu khối lượng riêng của pellet không đồng nhất từ lô mẻ này sang lô mẻ khác thì nang thuốc thu được sẽ không đạt sự đồng nhất về hàm lượng dược chất trong các nang thuốc.
- Muốn phối hợp các loại pellet khác nhau hoặc các mẻ pellet khác nhau thành một hỗn hợp đồng nhất trước khi đóng nang hay dập viên thì các loại pellet đem phối hợp phải có khối lượng riêng không khác nhau quá xa.

Khối lượng riêng biểu kiến của pellet (g/cm^3) được xác định bằng máy đo khối lượng riêng của hạt (tapper), còn khối lượng riêng thực của pellet được xác định bằng pycnomet hoặc bằng phương pháp thay thế dung môi.

5. Độ cứng

Pellet cần phải có độ cứng thích hợp để chịu được những tác động cơ học khác nhau, chẳng hạn các tác động do va chạm và chà xát trong khi bao màng pellet.

Để xác định độ cứng của pellet có thể sử dụng máy thử độ cứng pellet (pellet hardness tester) hoặc máy xác định độ mài mòn (friabillitor). Cũng có thể sử dụng ngay các thiết bị bao như nồi bao hay máy bao tầng sôi để xác định độ cứng của pellet bằng cách cho pellet chịu tác động của thiết bị bao trong một khoảng thời gian nào đó, rồi xác định khối lượng pellet bị giảm đi so với khối lượng ban đầu.

6. Trắc nghiệm hoà tan

Đối với các dạng thuốc rắn dùng theo đường tiêu hoá, dược chất muốn được hấp thu vào tuần hoàn máu trước hết phải được giải phóng, hoà tan vào dịch tiêu

hoá thành dung dịch thuốc. Do đó, tốc độ giải phóng và hoà tan dược chất từ dạng thuốc có ảnh hưởng quyết định đến sinh khả dụng của chế phẩm thuốc.

Thử độ hoà tan (dissolution test) là một phương pháp thử nghiệm in vitro nhằm đánh giá tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi dạng pellet. Thử nghiệm này trước hết giúp cho nhà sản xuất lựa chọn, sàng lọc công thức và các thông số kỹ thuật được áp dụng trong quá trình sản xuất để tạo ra pellet có khả năng giải phóng dược chất như mong muốn, đồng thời đây cũng là một chỉ tiêu kiểm định chất lượng sản phẩm khi đã đưa vào sản xuất.

Khi tiến hành thử độ hoà tan của pellet cần lưu ý ảnh hưởng của lượng mẫu thử, tốc độ quay của thiết bị thử, pH, độ nhớt, nhiệt độ của môi trường hoà tan và loại thiết bị để thử độ tan đến kết quả thí nghiệm. Có thể dùng thiết bị hoà tan ghi trong USP 24 hoặc các thiết bị đã được thay đổi ít nhiều cho phù hợp với dạng pellet.

7. Các thử nghiệm khác

Xác định hàm lượng dược chất, mức độ đồng nhất về hàm lượng dược chất trong từng mẻ pellet và các dạng thuốc sau đó (nang thuốc, viên nén), tiến hành theo như chỉ dẫn trong các chuyên luận cụ thể của Dược điển đối với từng loại chế phẩm cụ thể.

V. MỘT SỐ VÍ DỤ

1. Pellet bào chế bằng phương pháp đùn - tạo cầu

Công thức:

Theophylin	80%
Avicel RC-581	20%
Nước cất vừa đủ	

Theophylin và Avicel RC- 581 được nhào trộn trong máy trộn 5 phút, thêm dần nước cất vào khối bột đang nhào trộn trong máy với lượng vừa đủ để tạo ra một khối ẩm đủ để ép. Khối bột đã làm ẩm trên được ép qua máy ép trục xoắn có kích thước lỗ sàng 1,5 mm với tốc độ 50 vòng/phút. Sợi ép được làm thành dạng hình cầu trong máy tạo cầu với đĩa ma sát có đường kính 230 mm và rãnh khía là 2 mm, quay tròn với tốc độ 1000 vòng/phút. Sản phẩm được sấy khô và phân loại qua rây. Trong ví dụ này, Avicel RC-581 giữ vai trò vừa là tá dược dính, vừa là tá dược tạo cầu, vừa là tá dược điều khiển sự giải phóng dược chất.

2. Pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch với nồi bao

Công thức:

Hyoscyamin	51,8 g
Atropin sulfat	10,2 g
Scopolamin hydrobromid	5,95 g

Dung dịch gelatin	1,5 lít
Pellet trơ (kích thước 0,7 - 1,0 mm)	19,2 kg
Tinh bột - đường (1:1)	1,2 kg
Siro ngô	0,7 lít

Hyoscyamin, atropin sulfat, scopolamin hydrobromid được hoà tan vào dung dịch gelatin. Pellet trơ được cho vào nồi bao và cho nồi bao quay. 1/3 lượng dung dịch đã chuẩn bị trên được rót từ từ vào khối hạt đang chuyển động trong nồi, sau đó thêm 400 g hỗn hợp tinh bột - đường. Pellet được làm khô bằng cách thổi không khí nóng vào khối pellet đang chuyển động. Quá trình thêm dung dịch và bột được lặp lại hai lần nữa. Cuối cùng, pellet được bao bằng siro ngô hai lần, mỗi lần 350 ml. Sau đó pellet được sấy khô và loại qua rây.

Trong công thức này, gelatin là tá dược dính, hỗn hợp tinh bột - đường được dùng để làm thuận lợi cho việc sấy khô trong quá trình tiếp dung dịch, siro ngô thêm vào nhằm làm nhẵn bề mặt của pellet.

3. Pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần từ dung dịch với thiết bị tầng sôi kiểu Wurster

Công thức:

Clopheniramin	120 g
Dung dịch polyvinyl pyrrolidon 10%	100 g
Talc	15 g
Pellet trơ (kích thước 1,2 - 1,4 mm)	250 g
Nước cất	350 g

Dược chất được hoà tan trong nước, talc được phân tán trong dung dịch trên, sau đó phối hợp thêm polyvinyl pyrrolidon và khuấy trộn bằng một máy khuấy thích hợp. Cho hạt trơ vào buồng bao của máy bao tầng sôi và vận hành thiết bị với các thông số sau:

+	Không khí thổi vào buồng bao	70 - 80 m^3/giờ
+	Áp lực khí để phun dịch	0,8 bar
+	Nhiệt độ của luồng khí vào	50°C
+	Tốc độ phun dịch	3 - 8 g/phút

Trong công thức này polyvinyl pyrrolidon được dùng như tá dược dính, talc là tá dược chống dính trong quá trình bồi dần từ dung dịch.

4. Pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần từ hỗn dịch với thiết bị tầng sôi kiểu Wurster

Công thức:

Dược chất rất ít tan trong nước	120 g
Dung dịch hydroxypropyl cellulose 6%	200 g
Natri laurylsulfat	1,0 g
Pellet trơ (kích thước 0,7 - 0,85 mm)	300 g
Nước cất	450 g

Dược chất được phân tán trong dung dịch HPC và natri laurylsulfat thành một hỗn dịch. Cho hạt trơ vào buồng bao. Hỗn dịch được bồi dần lên bề mặt các pellet trơ bằng thiết bị tầng sôi kiểu Wurster với các thông số sau:

+	Tốc độ thổi không khí	70 - 80 m^3/giờ
+	Áp lực phun dịch	0,7 bar
+	Nhiệt độ của luồng khí vào	46°C
+	Tốc độ phun dịch	3 - 10 g/phút

Trong công thức này natri laurylsulfat là chất gây thấm, đồng thời làm tăng tốc độ hoà tan của dược chất ít tan, hydroxypropyl cellulose là tá dược dính.

5. Pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần từ bột với thiết bị ly tâm

Công thức:

Bột dược chất	8,00 kg
Silicon dioxyd	0,02 kg
Dung dịch hydroxypropyl cellulose 7%	1,15 kg
Pellet trơ (kích thước 0,7 - 0,85 mm)	4,00 kg

Dược chất và silicon dioxyd được nhào trộn trong một máy nhào trộn thích hợp và được chuyển vào máy tiếp bột. Pellet trơ được chuyển vào trong đĩa quay của thiết bị ly tâm và cho đĩa quay tròn. Dịch tá dược dính được phun lên bề mặt của các pellet trơ đang chuyển động và hỗn hợp bột được tiếp đồng thời vào khối pellet trên. Thiết bị được vận hành với các thông số sau:

+	Tốc độ quay của đĩa	200 - 250 vòng/phút
+	Nhiệt độ vào	22 - 25°C
+	Tốc độ phun dịch	10 - 15 g/phút
+	Tốc độ tiếp bột	40 - 100 g/phút
+	Áp lực phun dịch	3 bar

6. Pellet trơ (nonpareil seeds)

Thành phần:

Lactose	40%
Avicel	60%

Các pellet trơ được chế tạo theo thành phần trên đây bằng phương pháp ép - tạo cầu với chất kết dính là nước cất và chất làm trơn là bột talc. Thường được chế tạo sẵn thành các cỡ hạt có đường kính khác nhau và được thương mại hoá ở nhiều nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alfred Martin et al., *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger Philadenphia, London, 1993.
2. Chiris Vervaet et al., *Extrusion - Spheronization A Literature Review, International Journal of Pharmaceutics*, 116, 1995, 131 - 146.
3. Davis John, *Air Suspension Coating for Multiparticulates*, Drug Dev. Ind. Pharm., 20 (20), 1994, 3175-3206.
4. Isaac Ghebre Sellassie, *Pharmaceutical Pelletization Technology*, New York and Basel, 1989.
5. Joao Fernandes Pinto and et al., *The Use of Statistical Moment Analysis to Elucidate the Mechanism of Release of a Model Drug from Pellets Produced by Extrusion anf Spheronization*, Chem. Pharm. Bull, 45(1), 1997, 171-180.
6. Lachman L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1989.
7. Shun Por Li et al, *Recent Advances in Microencapsulation Technology and Equipment*, Drug Dev. Ind. Pharm.,14 (2 & 3) 1988, 353-376.
8. Vo Xuan Minh, *Vervarcke Stefaan and Kinget Renaat, Pellets as a Delivery System for Controlled Drug Release*, Revue Pharmaceutique, 2000.

Chương 3

KỸ THUẬT BAO

I. ĐẠI CƯƠNG

Kỹ thuật bao đường ra đời khá lâu cùng với viên tròn tại Pháp năm 1837-1840. Nhưng cho tới năm 1930, kỹ thuật bao màng mỏng (bao film) mới xuất hiện. Do phát minh về hỗn dịch bao và thiết bị bao cải tiến của Dr. Dale Wurster, các sản phẩm bao film mang tính thương mại cao được Abbott Laboratories tung ra thị trường từ năm 1954. Từ đó đến nay, kỹ thuật bao viên không ngừng được phát triển cùng với các thành tựu về chế tạo tá dược bao và hiện đại hoá thiết bị bao.

Bao viên nhằm các mục đích sau:

- Che dấu mùi vị của dược chất.
- Bảo vệ dược chất, tránh các yếu tố tác động ngoại môi như: độ ẩm, ánh sáng, oxy không khí... , làm tăng độ ổn định của chế phẩm.
- Tăng khả năng phân biệt, tránh nhầm lẫn không chỉ trong quá trình sản xuất mà còn cho người sử dụng.
- Thuận lợi trong quá trình đóng gói vì không gây bẩn thiết bị, nhiễm chéo do bay bụi.
- Cải thiện hình thức của viên, tăng độ cứng cho viên.
- Cải thiện sinh khả dụng của dược chất: bao tan ở ruột, bao giải phóng dược chất kéo dài, bao viên thẩm thấu...
- Hạn chế sự tương tác giữa các thành phần trong viên bằng cách bao riêng pellet trước khi đóng nang hay dập viên.

Các phương pháp bao viên có thể được phân loại như sau:

- Bao đường.
- Bao màng mỏng/film.
- Vi nang.
- Bao bằng phương pháp dập viên.

Bao đường là phương pháp bao được phát triển và cải tiến từ phương pháp bao dùng trong ngành thực phẩm. Để bao đường, thường dùng nồi bao truyền thống, trước kia là bằng đồng, hiện nay thay bằng thép không gỉ. Về cơ bản, phương pháp bao đường không được cải tiến nhiều, chủ yếu vẫn dùng cách bao cổ điển, đa số các công đoạn được làm bằng tay, phụ thuộc nhiều vào kinh

nghiệm và qui trình bao kéo dài. Dùng nồi bao Pelligrini có thể tăng công suất bao lên 500 - 600 kg/mẻ.

Bao film là phương pháp bao phổ biến và phát triển nhất hiện nay. Các thiết bị bao film được cải tiến rất nhiều về cách phun dịch cũng như sấy khô, cùng với việc dùng hỗn dịch màu (lakes) đã làm cho kỹ thuật bao nhanh, hiệu quả và sản phẩm có màu sắc phong phú, bền vững. Hơn nữa kỹ thuật bao film còn áp dụng để bao hạt và pellet.

Vi nang là dạng biến đổi của bao film, trong đó nhân bao có kích thước nhỏ (tiểu phân). Kỹ thuật tạo vi nang rất đa dạng; có thể dùng nồi bao truyền thống, máy tầng sôi, phun sấy, hoặc dùng phương pháp tách pha... Kỹ thuật chế tạo và ứng dụng của vi nang được đề cập ở tài liệu chuyên môn riêng.

Bao bằng phương pháp dập viên được sử dụng từ những năm 50 do hai nhà sản xuất máy dập viên Manesty Machines và Killian đưa ra. Viên bao được làm dựa trên nguyên tắc: dập nhân trước, sau đó dập tiếp lớp vỏ ngoài. Có loại thiết bị liên hoàn, dập nhân rồi chuyển ngay sang thiết bị dập vỏ (ví dụ máy Drycota). Loại khác, nhân được dập trên máy dập viên thông thường, sau đó viên được dập tiếp bằng máy dập bao (ví dụ máy Prescota). Các máy dập bao thường có công suất thấp, chỉ bằng 1/10 máy dập viên thông thường. Bao bằng phương pháp dập khó làm cho lớp vỏ và nhân liên kết tốt. Vì vậy bao bằng phương pháp dập hiện nay ít dùng.

Trong tài liệu này chủ yếu đề cập đến phương pháp bao đường và bao màng film, là các kỹ thuật thường được sử dụng hiện nay để bao viên và bao hạt, pellet.

II. BAO ĐƯỜNG

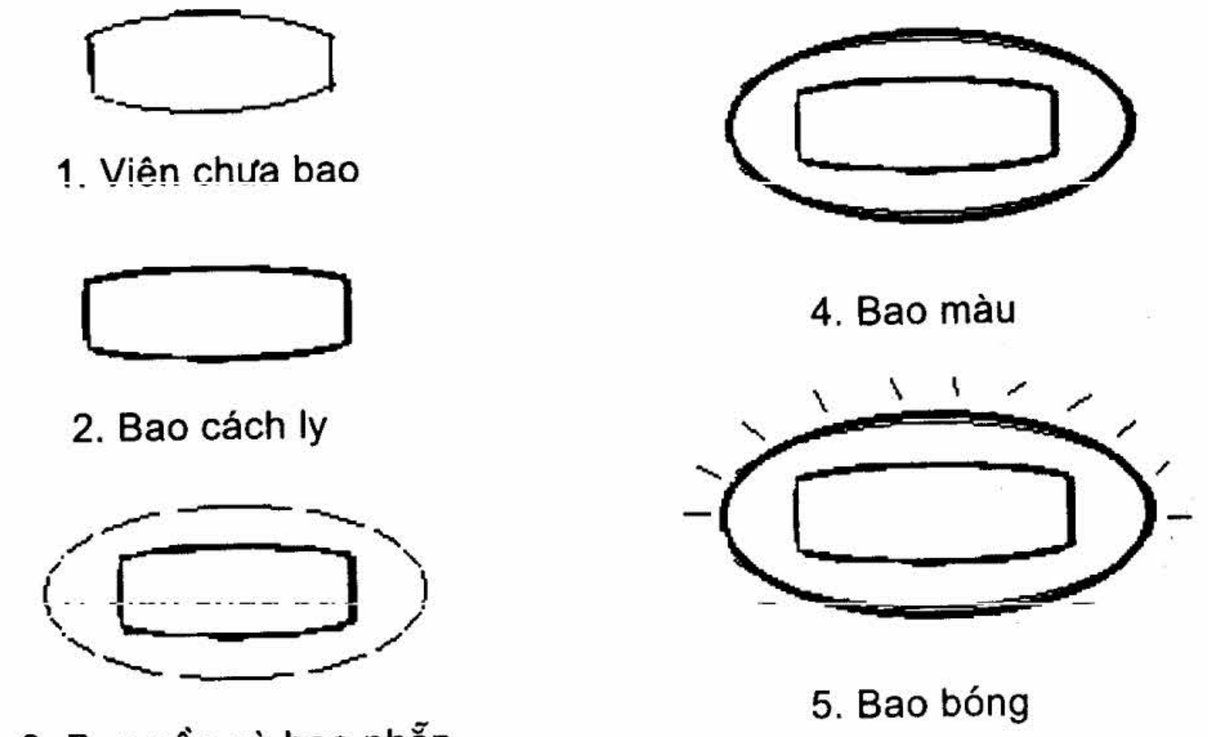
Bao đường là quá trình bao nhiều bước để tạo ra vỏ bao có thành phần chính là đường. Ngoài ra trong thành phần vỏ bao còn có một số tá dược độn, tá dược màu. Bao đường một số ưu điểm sau:

- Nguyên liệu rẻ và phổ biến.
- Không đòi hỏi thiết bị phức tạp.
- Qui trình bao không cần nghiêm ngặt như bao film.
- Viên bao đường có bề mặt nhẵn, ngọt, dễ nuốt.
- Nhân bao không cần yêu cầu độ bền cơ học như bao film.

Do các lý do trên, bao đường hiện nay vẫn được dùng nhiều.

1. Các giai đoạn bao đường

Bao đường có năm giai đoạn, có thể mô tả ở hình sau:



Hình 3.1. Các giai đoạn bao đường

1.1. Bao cách ly (sealing)

Các chất bị hỏng bởi ẩm và nhiệt, hoặc các chất dễ bị thấm ra lớp vỏ bao như các dầu hoặc acid..., trước khi bao nền cần phải bao cách ly vì bao nền sử dụng dung môi là nước. Nguyên liệu dùng bao cách ly là các polyme như: shellac, cellulose acetat phtalat (CAP), polyvinyl acetat phtalat (PVAP) hoặc các nhựa acrylic. Ngoài ra còn dùng thêm tá dược chống dính như talc, nếu cần. Các polyme được hoà tan trong dung môi hữu cơ, sau đó bao lên viên từ 1 - 4 lớp tuỳ theo tính hút ẩm của nhân. Tiếp đó dung môi phải được để bay hơi hoàn toàn bằng cách sấy khô sau khi bao 12 giờ ở nhiệt độ 25 - 30°C. Do các polyme sơ nước và là các polyme dùng cho màng bao tan ở ruột nên thường kéo dài thời gian rã của viên, nhất là khi lớp bao dầy. Lớp bao cách ly làm tăng độ cứng của viên.

Ví dụ công thức bao cách ly:

Shellac (loại đã tẩy trắng)	40 phần
Cồn 90°	60 phần

1.2. Bao nền

Bao đường có thể làm cho khối lượng của viên tăng lên từ 30 - 50%, chủ yếu ở giai đoạn bao nền. Bao nền làm tròn các góc cạnh của viên, để bao được nhanh nên dập viên mặt lồi. Trước khi bao phải cho viên vào nồi bao, quay trong một khoảng thời gian nhất định để loại các viên không đủ độ bền cơ học, giảm bớt các rìa viên. Sau khi quay sàng bỏ viên vỡ và bột mịn. Có hai cách bao:

- *Bao từng lớp (lamination process)*

Đây là cách bao truyền thống. Cách bao như sau: cho viên vào nồi bao, sấy nóng viên. Cho tá dược dính vào thấm đều viên, sau đó cho bột vào đồng thời sấy khô viên. Việc đưa tá dược vào nồi bao thường làm bằng tay. Tiến hành bao nhiều lớp như vậy cho tới khi phủ nhẵn các góc cạnh của viên (8 - 10 lớp). Trong giai đoạn này, khả năng sấy khô rất quan trọng vì nếu sấy chậm làm kéo dài thời gian bao và viên có thể bị ướt, dính vào nhau. Các tá dược dính thường dùng trong bao nền: siro đơn, siro gôm, dịch thể gelatin, dung dịch PVP... Bột bao là các tá dược trơ như: tinh bột, calci carbonat, talc, bột đường.... Sau khi bao viên phải được sấy khô tiếp vì nếu viên ẩm sẽ ảnh hưởng tới chất lượng lớp bao màu. Ví dụ công thức bao nền:

Tá dược dính:

Gelatin	2,25%
Bột gôm acacia	2,25%
Đường	57,25%
Nước	38,25%

Bột:

Calci carbonat	40%
Titan dioxyd	5%
Talc	25%
Bột đường	28%
Bột gôm acacia	2%

Bao từng lớp có nhược điểm là gây bay bụi, nhiễm bẩn khu vực sản xuất, lượng tá dược bao khó chuẩn hoá mà phụ thuộc vào kinh nghiệm.

- *Bao hỗn dịch (suspension process)*

Bao hỗn dịch là bột và tá dược dính lỏng được trộn chung thành hỗn dịch và phun vào viên. Bao nền với hỗn dịch có thể được làm tự động với thiết bị cải tiến cho phép phun dịch bao tự động (ví dụ nồi bao Butterfly, Huttlin, Đức). Thiết bị này có thể bốc hơi nước nhanh, rút ngắn thời gian bao. Ví dụ công thức bao hỗn dịch:

Bột:

Calci carbonat	6,8 kg
Talc	1,8 kg
Tinh bột	1,0 kg
Titan dioxyd	0,4 kg

Bột được trộn, cho qua rây 125 μm.

Siro:

Nước	10,0 kg
Dextrin	0,5 kg
Đường	22,5 kg

Dextrin được hoà tan trong nước, đun sôi dung dịch, thêm đường hoà tan. Lượng siro trên phối hợp với 8 kg bột để tạo thành hỗn dịch. Lượng dịch bao này dùng để bao nền cho khoảng 50 kg viên.

1.3. Bao nhẵn

Bao nhẵn để làm nhẵn mặt viên, chuẩn bị cho bước bao màu. Có thể dùng siro nóng hoặc hỗn dịch để bao nhẵn. Khi bao cho một từng ít một dịch bao vào viên, quay cho thấm đều viên rồi sấy khô. Cứ tiếp tục như vậy cho tới khi mặt viên nhẵn (khoảng 10 lần). Ví dụ công thức bao nhẵn:

Siro 70%

Hỗn dịch 1:

Tinh bột	69g
Calci carbonat	69 g
Đường	572 g
Nước	290 ml

Hỗn dịch 2:

Đường	70 phần
Titan dioxyd	5 phần
Nước	100 phần

1.4. Bao màu

Trong giai đoạn này, chất màu được pha trong siro rồi bao lên viên để đạt được độ đậm màu như mong muốn. Có hai loại chất màu được dùng:

- Chất màu tan trong nước: Chất màu được hoà tan trong siro với cường độ màu tăng dần rồi bao viên. Đây là cách bao cổ điển, có nhược điểm là màu bao hay bị loang, khó đồng nhất giữa các lô mẻ. Hơn nữa, bề mặt viên trước khi bao màu phải thật nhẵn, nếu không màu không đều. Để khắc phục các nhược điểm này, hiện nay người ta dùng chất màu không tan, bao dưới dạng hỗn dịch.
- Chất màu không tan trong nước: Là chất màu tan trong nước được hấp phụ trên bề mặt muối nhôm (lakes). Các chất màu này bao nhanh, lớp bao màu không cần dầy mà màu vẫn đồng nhất, màu bền, dùng cho cả bao đường và bao film (xem phần bao film).

1.5. Đánh bóng

Đánh bóng làm cho màu viên sáng lên, viên bóng và đẹp hơn. Cho viên vào nồi đánh bóng, làm nóng viên, thêm các tá dược làm bóng như parafin, sáp ong, sáp Carnauba, PEG rắn...

Có thể đánh bóng bằng một số phương pháp sau:

- Hoà tan hoặc phân tán chất đánh bóng vào dung môi hữu cơ, phun vào viên trong nồi bao rồi sấy khô.
- Dùng sáp lót nồi.
- Dùng vải lót nồi có tẩm dung dịch hoặc hỗn dịch làm bóng.
- Dùng chất làm bóng dưới dạng bột mịn.
- Dùng dầu khoáng để đánh bóng.

1.6. Bao đường tan ở ruột

Có thể bao đường tan ở ruột bằng cách kết hợp bao đường với bao film. Nếu bao lớp bao tan ở ruột sau khi bao đường thì khó có lớp bao nào kết dính tốt với vỏ bao đường nên thường phối hợp polyme tan ở ruột trong công thức bao đường. Polyme hay được dùng theo cách này là Eudragit L100-55 (xem phần bao film). Ví dụ công thức bao đường tan ở ruột:

Hỗn dịch siro:

Eudragit L 100-55	15 g
Nước	35 g
Siro 67%	50 g
Bột talc	

Hỗn dịch màu:

Siro 67%	935 g
Gôm arabic 64%	30 g
Oxyd sắt vàng (Sicopharm Yellow 10)	35 g

Công thức trên áp dụng để bao khoảng 2 kg viên. Qui trình bao giống như bao đường: Rót hỗn dịch siro vào viên trong nồi bao cho ướt viên, sau đó rắc dần bột talc (100 g), thổi gió nóng sấy khô viên, quá trình lặp lại như vậy cho tới khi hết hỗn dịch siro. Hỗn dịch màu được bao dần lên viên cho tới khi hết công thức.

2. Một số khó khăn gặp khi bao đường

- Nứt, vỡ vỏ bao: Do hàm ẩm còn lại trong các giai đoạn bao vượt quá giới hạn cho phép, làm cho các lớp bao co giãn khác nhau sau một thời gian, gây nứt màng bao. Nếu trong quá trình bao dùng bột có độ xốp cao, nước dễ bay hơi hơn trong khi bao, giảm được hiện tượng này.
- Vỏ bao dính: Do có mặt đường khử nên khó sấy khô sau khi bao. Hiện tượng này xảy ra khi trong dịch bao có chứa chất màu có tính acid nhẹ, hoặc trong khi bao nhiệt độ sấy cao hoặc sấy lâu làm thuỷ phân đường.
- Viên lốm đốm: Xảy ra sau khi đánh bóng các viên có bề mặt không nhẵn, sáp đánh bóng có thể tập trung vào những chỗ lõm trên mặt viên.

III. BAO FILM

Bao film là quá trình tạo một lớp màng mỏng đồng nhất bao gồm polyme, chất hoá dẻo, chất màu và các chất phụ gia khác trên bề mặt của viên, hạt, pellet, tiểu phân. So với bao đường, màng bao film rất mỏng, chỉ từ 10-100 μm. Quá trình bao nhanh nên ít ảnh hưởng tới nhân bao.

1. Nguyên liệu dùng trong bao fiim

1.1. Polyme dùng trong bao film

Đa số các polyme dùng bao film là các dẫn chất của cellulose, ngoài ra còn có các sản phẩm trùng hiệp của methacrylat và acid methacrylic. Tuỳ theo mục đích sử dụng, có thể chia thành hai nhóm.

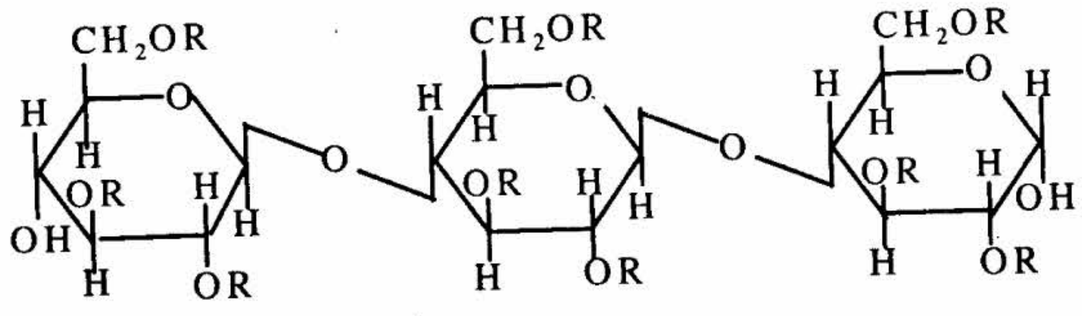
a. Polyme dùng bao bảo vệ

Các polyme dùng cho màng bao bảo vệ là dùng cho các viên qui ước, nhằm mục đích bảo vệ, che dấu mùi vị dược chất, tăng vẻ đẹp cho sản phẩm.

- *Các dẫn chất của cellulose*

Các dẫn chất thường dùng là methyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose. Cấu trúc của các dẫn chất đều là ether cellulose, trong đó mỗi đơn vị anhydroglucose được phép thế ba nhóm hydroxyl (hình 3.2). Chiều dài của chuỗi polyme và loại nhóm thế sẽ quyết định độ nhớt của nguyên liệu.

Polyme	*Nhóm thế (R)*	
Methyl cellulose (MC)	-H	$-CH_3$
Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)	$-CH_3$	$-CH_2-CH(OH)-CH_3$
Hydroxypropyl cellulose (HPC)	-H	$-CH_2-CH(OH)-CH_3$
Hydroxyethyl cellulose (HEC)	-H	$-CH(OH)-CH_3$



Hình 3.2. *Cấu trúc các dẫn chất cellulose*

HPMC được sử dụng sớm nhất để bao film (1963). HPMC tan được cả trong nước và dung môi hữu cơ. Màng bao với HPMC cứng, có sức căng cao, ít hút ẩm, bền với các yếu tố ngoại môi, không có mùi vị riêng và ít ảnh hưởng đến thời gian rã của viên. Vì thế HPMC được sử dụng rất rộng rãi để bao. HPMC dễ phối hợp

với các chất màu và các chất phụ khác. Công thức bao với HPMC thường phối hợp với các chất hoá dẻo như PEG 6000 để tăng tính mềm dẻo của màng bao, chất chống dính như titan dioxyd, talc để dễ bao. Tuy nhiên tính chất cơ lý của màng bao phụ thuộc vào độ nhớt của HPMC, loại và tỷ lệ các chất phụ trong công thức bao. ở trên thị trường có một số loại HPMC với các tên thương mại như Pharmacoat (Shin Etsu - Nhật), Methocel (Colorcon). Pharmacoat có bốn loại với các độ nhớt khác nhau (bảng 3.1).

Bảng 3.1. *Các loại Pharmacoat*

Loại	Độ nhớt (CP)
Pharmacoat 603	2,4- 3,6
Pharmacoat 645 W	3,6- 5,1
Pharmacoat 606	4,8- 7,2
Pharmacoat 615	12- 18

Methocel có nhiều loại, để dùng cho bao film thường dùng các loại có độ nhớt thấp (bảng 3.2). HPMC độ nhớt thấp có thể bao dung dịch 10 - 15%. Ngoài dùng trong bao film, HPMC còn được dùng làm tá dược dính của viên nén hoặc tá dược cho viên "cốt" hoà tan khi bào chế thuốc tác dụng kéo dài.

Bảng 3.2. *Các loại Methocel dùng bao film*

Loại	Độ nhớt (mPa.s, dung dịch 2%, 20°C)
E3 PRE.LV	2,4- 3,6
E5 PRE.LV	4- 6
E6PRE.LV	5- 7
E15 PRE.LV	12- 18
E50 PRE.LV	40- 60
K3 PRE.LV	2,4- 3,6

HPC tan được trong nước dưới 40°C, tan trong cồn và một số dung môi hữu cơ. Màng HPC dễ bắt dính và làm khô nên thích hợp bao nền. Tuy nhiên khi dùng để bao màng thường phải kết hợp với các chất bao khác vì một mình HPC, màng bao thường yếu. HPC hay được dùng làm tá dược thuốc viên.

HEC tan được trong nước nhưng không tan trong các dung môi hữu cơ. Màng bao HEC thường hay bị dính nên phải thêm các chất chống dính vào công thức khi bao.

MC ít được dùng hơn so với các polyme trên vì thiếu các sản phẩm thương mại có độ nhớt thấp. MC hay được dùng làm tá dược dính để bào chế viên nén, tăng độ nhớt cho một số dạng thuốc như hỗn dịch, nhũ tương...

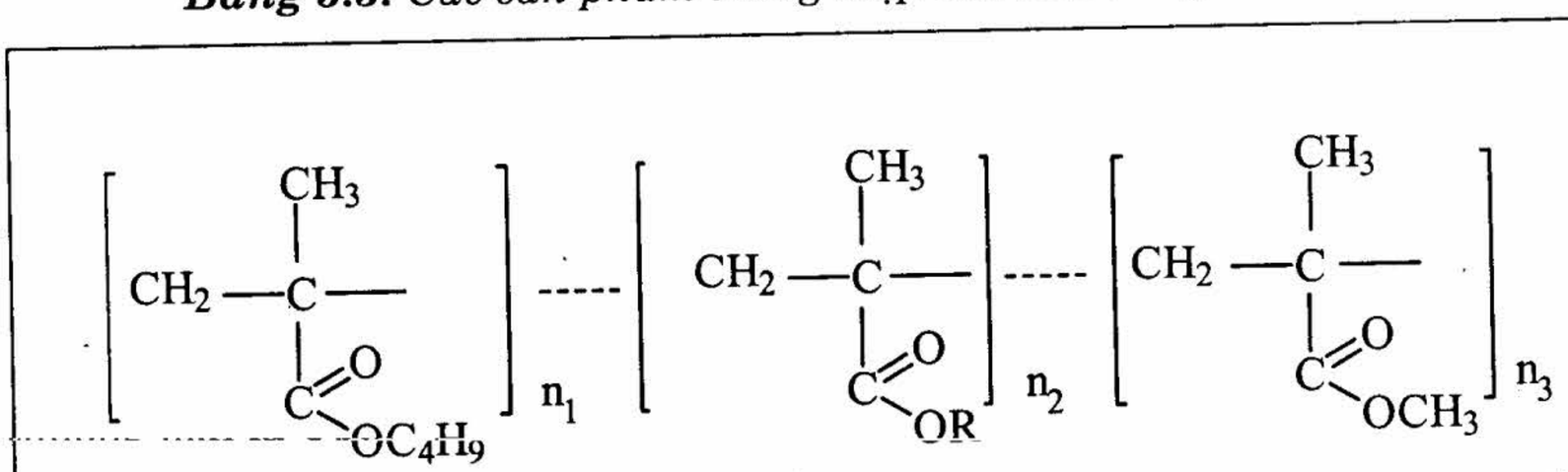
- *Polyme acrylic*

Loại polyme dùng để bao bảo vệ là các sản phẩm trùng hiệp của methacrylat aminoeste. Loại này không tan trong nước nhưng hoà tan trong môi trường acid có pH dưới 4. Nguyên liệu có thể được cung cấp dưới dạng bột; dung dịch trong isopropanol/aceton có thể pha loãng được trong ethanol, aceton, methylen clorid; hỗn dịch trong nước. Nói chung loại polyme này dễ bao vì có độ nhớt thấp, ít khi đòi hỏi phải thêm chất hoá dẻo. Công thức bao thường phải thêm các chất chống dính như talc, magnesi stearat. Polyme acrylic được dùng dưới tên thương mại là Eudragit (bảng 3.3). Màng bao Eudragit trơn, bóng, dễ phối hợp với các chất màu.

- *Polyvinyl alcohol (PVA)*

PVA là một polyme tổng hợp tan trong nước có công thức $(C_2H_4O)_n$ với khối lượng phân tử trung bình 30.000 - 200.000 tương ứng với n = 500 - 5000. PVA gần đây được sử dụng khá rộng rãi vì người ta nhận thấy PVA có thể tạo ra màng bao film có độ bền cơ học cao, rất ít hút ẩm, không ảnh hưởng đáng kể đến thời gian rã của viên, giá thành thấp. PVA nên phối hợp với các chất hoá dẻo như: PEG 4000, propylen glycol, triacetin, lecithin. PVA được tập đoàn Colorcon - UK bán với tên thương mại là Opadry AMB.

Bảng 3.3. *Các sản phẩm trùng hiệp của methacrylat aminoeste*



Tên khoa học	$n_1:n_2:n_3$	KLPT	Loại Eudragit	Dạng chế tạo
Poly(butylmethacrylat), (2-dimethylaminoethyl) methacrylat, methylmethacrylat R= $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	1:2:1	150 000	E12,5 E100	Dung dịch 12,5 trong hỗn hợp isopropanol/aceton Hạt

b. Polyme dùng để bao tan ở ruột (enteric polymers)

Mục đích bao tan ở ruột:

- Tránh phân huỷ dược chất trong môi trường acid (enzym, kháng sinh...).
- Tránh kích ứng dạ dày (natri salicylat, aspirin, một chất thuộc nhóm chống viêm không steroid như diclofenac, ketoprofen...).
- Thuốc tác dụng tại chỗ ở ruột (các thuốc kháng khuẩn đường ruột).

- Các thuốc chỉ hấp thu ở ruột non nên cần tập trung nồng độ thuốc cao tại vùng hấp thu.
- Thuốc giải phóng kéo dài hay nhắc lại.

USP 24 qui định viên kháng acid trong 2 giờ, sau đó phải rã trong vòng 45 phút. Sự giải phóng dược chất từ viên trong môi trường dịch ruột phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: bậc thang pH của đường tiêu hoá, hoạt động của hệ enzym trong đường tiêu hoá, thời gian viên đi qua đường tiêu hoá. Vì vậy nguyên liệu dùng để bao viên tan ở ruột phải đáp ứng các yêu cầu sau:

- Kháng dịch vị.
- Dễ thấm dịch ruột.
- Ngoài ra còn phải đáp ứng yêu cầu chung đối với màng bao film như: bền vững, không độc hại, giá thành chấp nhận được, dễ áp dụng, không đòi hỏi các thiết bị đặc biệt...

Để có được một màng bao đáp ứng đầy đủ các yêu cầu trên có thể phối hợp hai hoặc nhiều loại polyme trong cùng một màng bao.

- *Acetyl phtalyl cellulose (CAP)*

CAP là este của acid acetic và acid phtalic với cellulose, có nhóm thế là:

-CO-CH_3, -CO-C_6H_4-COOH. Đây là một trong những polyme dùng để bao tan ở ruột được sử dụng sớm và rộng rãi nhất, được áp dụng lần đầu bởi Eastman Kodak năm 1940. CAP nguyên liệu thường chứa một lượng acid phtalic tự do nên các dược điển thường qui định giới hạn acid. CAP dễ bị thuỷ phân, trong môi trường dịch ruột bị enzym esterase phân huỷ làm rã màng bao.

CAP không tan trong nước, cồn và các hydrocarbon chlorinat. Có thể dùng một trong các loại dung môi sau để bao: aceton, ethylacetat - isopropanol (1:1), aceton - ethanol (1:1), aceton - methanol (1:1 hoặc 2:3), aceton - methylen clorid (1:3). CAP có thể háo ẩm và thấm dịch vị, nếu thêm các chất hoá dẻo hoặc các polyme sơ nước có thể chống ẩm tốt hơn dùng một mình. Các chất hoá dẻo hay được kết hợp với CAP là: acetyl monoglycerid, butyl phthaly, butyl glycolat, dibutyl tartrat, diethyl phthalat, glycerin, propylen glycol, triacetin, triacetin citrat... Màng CAP có thể thấm một số chất ion hoá như: kali iodid, amoni clorid. Trong những trường hợp đó cần phải bao nền trước khi bao màng CAP.

Dạng giả nhựa (pseudolatex) phân tán thành hỗn dịch trong nước được bán với tên thương mại là Aquateric (FMC Corp.), với kích thước tiểu phân phân tán khoảng 0,2 μm, hỗn dịch chứa 10- 30% chất rắn có độ nhớt 50 - 100 mPa.s.

- *Polyvinyl acetat phthalat (PVAP)*

PVAP được áp dụng để bao film tan ở ruột từ năm 1957 bởi Millar (Canada). PVAP dễ bị thuỷ phân giải phóng acid phtalic và acid acetic tự do, vì thế trong tiêu chuẩn của nguyên liệu thường qui định giới hạn hàm ẩm. Độ tan của PVAP trong một số dung môi như sau: methanol (50%), methanol/methylen clorid (30%), ethanol 95% (25%), ethanol/nước (30%). Dạng phân tán được trong nước tạo hỗn dịch có thể dùng dung môi nước để bao (Suteric - FMC Corp).

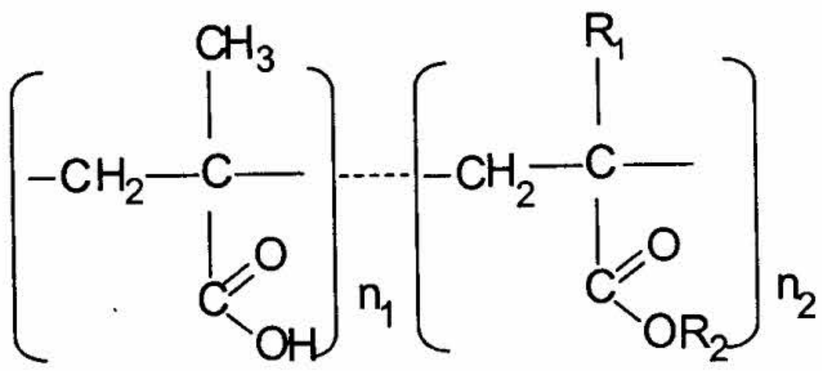
- *Shellac*

Shellac là nhựa đã tinh chế do loài sâu *Laccifer lacca* tiết ra, có nguồn gốc từ Ấn Độ và vùng Viễn Đông. Shellac không hoà tan trong nước, không tan trong dung dịch acid, tan trong dung dịch kiềm nên thích hợp cho màng bao tan ở ruột. Shellac được dùng từ rất lâu với nhiều mục đích khác nhau như: bao nền để chống ẩm, bao tan ở ruột, bao tác dụng kéo dài. Shellac tan tốt trong ethanol nóng, thường dùng dung dịch 35 - 40% trong cồn để bao. Do có nguồn gốc tự nhiên nên tiêu chuẩn chất lượng của shellac rất khác nhau, phụ thuộc vào nguồn nguyên liệu. Trong quá trình bảo quản, màng bao shellac có xu hướng làm tăng thời gian rã, thay đổi tốc độ hoà tan dược chất từ viên.

- *Polyme acrylic*

Loại polyme dùng để bao tan ở ruột là các sản phẩm trùng hiệp của acid methacrylic. Các polyme này do còn gốc acid carboxylic tự do nên có thể tạo muối với các chất kiềm và tan ở pH trên 5,5. Các polyme acid methacrylic được chế dưới nhiều dạng khác nhau (bảng 3.4).

Bảng 3.4. *Các sản phẩm trùng hiệp của acid methacrylic*



Tên khoa học	$n_1:n_2$	KLPT	R_1, R_2	Loại Eudragit	Dạng chế tạo
Poly(methacrylat, (ethylacrylat)	1:1	250 000	H, C_2H_5	L 30D L100-55	Hỗn dịch nước 30% Bột
Poly(methacrylic acid, methylmethacrylat)	1:1	135 000	CH_3,CH_3	L12,5 L100	Dung dịch 12,5/ isopropanol Bột
Poly(methacrylic acid, methylmethacrylat)	1:2	135 000	CH_3,CH_3	S12,5 S100	Dung dịch 12,5/ isopropanol Bột

Loại Eudragit L 100, S 100 là dạng bột, khi bao phải hoà tan trong dung môi hữu cơ, trong đó loại L 100 tan được ở dịch ruột từ pH 6, loại S 100 tan trong dịch ruột từ pH 7. Eudragit L 30D là dạng hỗn dịch nước thế hệ 1, loại L 100-55 là thế hệ 2 được bán dưới dạng bột phân tán được trong nước, tan được trong dịch ruột từ pH 5,5.

- *Cellulose acetat trimellitat (CAT)*

CAT là dẫn chất của cellulose với nhóm thế là -CO-CH_3, -CO-C_6H_3-$(COOH)_2$

Về mặt hoá học CAT giống với CAP, nhưng thêm một nhóm acid carboxylic gắn với nhân thơm. CAT hoà tan ở dung dịch có pH khoảng 5,5, vì vậy màng bao có thể được hoà tan ở ngay vùng đầu ruột non. Độ tan của CAT trong các dung môi hữu cơ tương tự như CAP. Các chất hoá dẻo kết hợp với CAT là: triacetin, acetylat monoglycerid, diethyl phtalat.

- *Hydroxypropylmethylcellulose phtalat (HPMCP)*

HPMCP là dẫn chất của cellulose với nhóm thế là -CH_3, -$CH_2CH(OH)CH_3$, -CO-C_6H_4-COOH. HPMCP không tan trong nước nhưng tan trong dung dịch kiềm và hỗn hợp dung môi aceton/nước (95:5). Giống như CAP và CAT, khi bao HPMCP cần phải thêm các chất hoá dẻo như triacetin, acetylat monoglycerid, diethyl phtalat.

Trên thị trường có một số loại HPMCP có độ nhớt khác nhau: HP-50, HP-55, HP-55S (Neo Unicap Co., Ltd) (50, 55 chỉ độ pH của dung môi hoà tan × 10), trong đó dạng HP-55S có trọng lượng phân tử cao hơn cả, tạo màng bao có độ bền cơ học cao, ít thấm ẩm. Ngoài ra còn dạng hỗn dịch phân tán trong nước thường ký hiệu là "F". Có thể dùng một số dung môi sau để bao (bảng 3.5).

Bảng 3.5. *Khả năng hoà tan của HPMCP trong một số hỗn hợp dung môi*

Hỗn hợp dung môi	HP 55	HP 50
Aceton/methanol 1:1	+	+
Aceton/ethanol 1:1	+	*
Methylen clorid/ethanol 1:1	+	+

+: Dễ tan, tạo dung dịch trong suốt

**: Ít tan, tạo dung dịch đục mờ*

c. Polyme dùng bao kéo dài giải phóng dược chất

Polyme loại này áp dụng để bao viên, hạt, pellet để bào chế dạng thuốc giải phóng kéo dài hoặc giải phóng có kiểm soát.

- *Ethyl cellulose (EC)*

EC là dẫn chất của cellulose với nhóm thế là -CH_2-CH_3. EC là một loại polyme lý tưởng và được dùng rất phổ biến để bào chế dạng thuốc tác dụng kéo dài. EC không mùi, không vị, có độ ổn định tương đối cao, không hút ẩm, có độ nhớt vừa phải nên có thể ứng dụng tạo "cốt" hoặc bao. EC không tan trong nước, khi bao thường dùng một số dung môi hữu cơ để hoà tan. Có thể dùng một mình EC hoặc kết hợp với một polyme khác như HPMC hoặc PEG để tăng tính dẻo dai của màng bao.

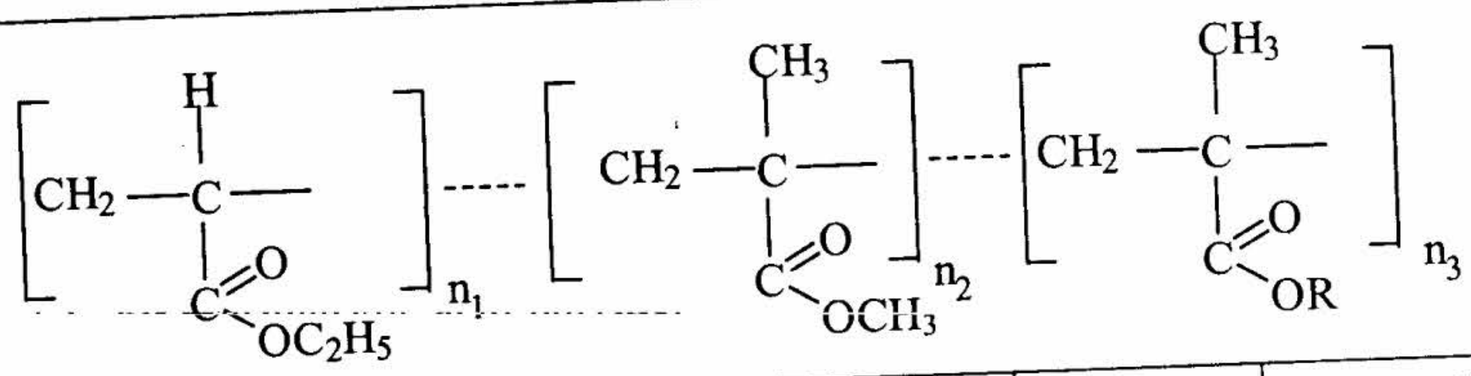
EC còn được chế tạo dưới dạng hỗn dịch nước để bao với tên thương mại là Aquacoat ECD (FMC Corp.). Aquacoat có chứa 30% chất rắn, trong đó EC chiếm

24,5 - 29,5%, pH=4,0 - 7,0, kích thước tiểu phân chất rắn nhỏ hơn 0,5 μm. Khác với bao dung dịch, khi dùng hỗn dịch nước EC để bao thì sau khi bao xong cần phải có giai đoạn ủ (curing) để cho các chuỗi polyme được liên kết hoàn toàn với nhau, màng bao mới ổn định.

- *Polyme acrylic*

Các polyme acrylic dùng để bao kiểm soát giải phóng là các sản phẩm trùng hiệp của methylat este. Cấu trúc của các methylat este polyme tương tự như methacrylic acid polyme nhưng không còn nhóm carboxylic tự do (bảng 3.6). Các nguyên liệu này không tan trong nước và các dung dịch có pH khác nhau, nhưng chúng có thể trương nở chậm trong nước và thấm ẩm. Để có một màng bao kiểm soát giải phóng thuốc tốt thường thay đổi tỷ lệ chất bao, phối hợp hai loại Eudragit RL và RS, phối hợp thêm một số polyme thân nước là dẫn chất của cellulose hoặc PEG. Độ tan của methylat este polyme trong các dung môi hữu cơ tương tự như methacrylic acid polyme.

Bảng 3.6. *Các sản phẩm trùng hiệp của methacrylat este*



Tên khoa học	$n_1:n_2:n_3$	KLPT	Loại Eudragit	Dạng chế tạo
Poly(ethylmethacrylat), (methylmethacrylat)	1:2:1	800 000	NE30D	Hỗn dịch nước 30%
Poly(ethylacrrylat, methylmethacrylat)triethyl-amonioethylmethacrylat clorid R =-CH_2-CH_2-$N^+(CH_3)_3Cl^-$	1:2:0,2	150 000	RL12,5 RL100 RL30D	Dung dịch 12,5 trong hỗn hợp isopropanol/ aceton Hạt Hỗn dịch nước 30%
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)triethyl-amonioethylmethacrylat clorid R = - CH_2-CH_2-$N^+(CH_3)_3$ Cl^-	1:2:0,1	150 000	RS12,5 RS100 RS30D	Dung dịch 12,5 trong hỗn hợp isopropanol/ aceton Hạt Hỗn dịch nước 30%

1.2. Chất hoá dẻo

Cùng với các polyme, chất hoá dẻo có tác dụng làm tăng độ mềm dẻo của màng bao, chống nứt vỡ và tăng khả năng bám dính của màng bao và nhân bao.

Chất hoá dẻo là các nguyên liệu có khối lượng phân tử thấp, có khả năng làm thay đổi tính chất vật lý của polyme nhằm cải thiện độ mềm mại và dẻo dai của màng bao. Người ta thường phối hợp các chất hoá dẻo và polyme tương đối giống nhau về mặt hoá học. Ví dụ: glycerin, propylen glycol dùng hoá dẻo một số dẫn chất của cellulose có nhóm –OH. Cơ chế hoá dẻo là có thể kéo dãn màng polyme hoặc làm cho màng polyme có tính đàn hồi, dẫn đến dẻo dai hơn. Đa số các polyme có cấu trúc vô định hình hoặc tỷ lệ kết tinh ít. Nếu polyme có cấu trúc tinh thể thì khó hoá dẻo được do không phá vỡ được cấu trúc mạng tinh thể bên trong các phân tử.

Sự lựa chọn chất hoá dẻo phải căn cứ vào tính chất của nguyên liệu, tính chất chất hoá dẻo và tỷ lệ dùng. Độ nhớt của chất hoá dẻo rất quan trọng, nó ảnh hưởng tới tính thấm của màng bao, độ dính, độ tan, độ bền của màng bao. Tỷ lệ chất hoá dẻo có thể thay đổi từ 1 - 50% so với khối lượng các chất rắn trong công thức bao.

Các chất hoá dẻo có thể được phân thành ba nhóm:

- *Các polyol*
  - Glycerin.
  - Propylen glycol.
  - Polyethylen glycol (PEG 200-6000).
- *Các este hữu cơ*
  - Este phthalat (diethyl, dibutyl).
  - Dibutyl sebacat.
  - Este citrat (triethyl, acetyl triethyl, acetyl tributyl).
  - Triacetin.
- *Dầu/glycerid*
  - Dầu thầu dầu.
  - Acetylat monoglycerid.
  - Dầu dừa cất phân đoạn.

Cơ chế tác động của chất hoá dẻo là làm thay đổi các tính chất sau của màng bao:

- Tăng độ dài chuỗi polyme hoặc kéo dãn màng bao film.
- Giảm suất đàn hồi.
- Giảm sức căng của màng bao.

Trong bao film, hay xảy ra hiện tượng tróc màng và kéo màng qua các rãnh khắc trên bề mặt viên. Chất hoá dẻo có tác dụng giảm lực co rút màng nên giảm tróc, đồng thời tăng khả năng kết dính làm cho màng bao dính được vào các rãnh khắc, do vậy có thể giảm được các hiện tượng trên.

Ngoài tác dụng làm dẻo, các chất hoá dẻo còn ảnh hưởng tới tính thấm của màng bao. Theo Crank's, tính thấm của màng bao được biểu thị theo phương trình:

$$P = D.S.$$

Trong đó: P là tính thấm

D là hệ số khuếch tán

S là hệ số tan

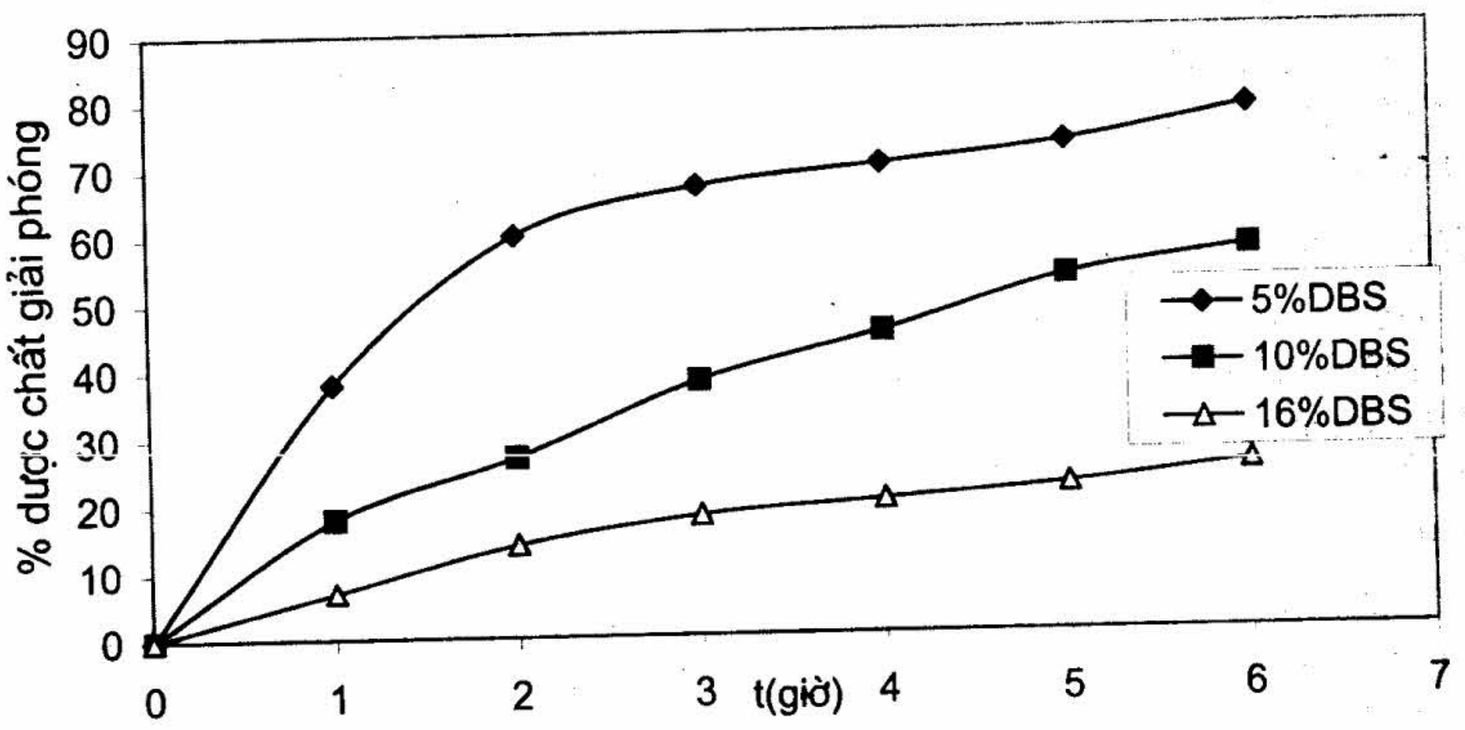
Quá trình thấm ẩm của màng bao xảy ra theo 2 bước:

(1) Sự hoà tan ẩm trong nguyên liệu bao.

(2) Khuếch tán ẩm qua màng bao.

Chất hoá dẻo có thể nằm xen giữa cấu trúc của polyme nên có thể thay đổi độ tan, hệ số khuếch tán của màng bao, do đó làm thay đổi tính thấm của màng bao. Ví dụ khi dùng PEG 400 và 1000 để hoá dẻo màng bao HPMC đều làm tăng hệ số khuếch tán của nước qua màng HPMC.

Chất hoá dẻo cũng có thể làm thay đổi tốc độ giải phóng dược chất khi bao màng kiểm soát giải phóng. Ví dụ khi bao pellet phenylpropanolamin hydroclorid (PPA) tác dụng kéo dài bằng Aquacoat ECD được hoá dẻo với dibutyl sebacat (DBS), cho thấy tỷ lệ chất hoá dẻo càng cao, tốc độ giải phóng dược chất càng giảm (hình 3.3).



***Hình 3.3.** Ảnh hưởng của tỷ lệ DBS đến tốc độ giải phóng dược chất từ pellet PPA tác dụng kéo dài*

1.3. Chất màu

Chất màu đưa vào công thức bao nhằm mục đích tăng vẻ đẹp cho sản phẩm, dễ dàng phân biệt sản phẩm, cản ánh sáng để tăng độ ổn định thuốc, ngoài ra còn giúp cho các nhà sản xuất quảng cáo tên sản phẩm. Các chất màu được sử dụng phải là các nguyên liệu an toàn, được chứng nhận có thể dùng được trong thực phẩm hoặc dược phẩm. Ngoài ra chúng phải bền vững và có giá thành chấp nhận được. Có thể chia các chất màu thành ba loại:

- *Các chất màu hữu cơ tan và không tan*

Nhóm chất màu tan được như Sunset Yellow, Patent Blue V, Quinolin Yellow, Tatrazine, Erythrosine... Các chất màu không tan (lakes) là phức hợp của các chất màu tan được (10- 50%) với nhôm hydrat. Nhôm hydrat được tạo ra bằng phản ứng giữa nhôm clorid và natri carbonat, sau đó chất màu được hấp phụ trên bề mặt nhôm hydrat. Các chất màu không tan có nhiều ưu điểm hơn chất màu tan nên hiện nay được dùng khá phổ biến:

- Màu không tan có thể làm giảm tính thấm của màng bao đối với ẩm và oxy.
- Chất màu tan có thể thấm vào thuốc, trong khi chất màu không tan thường không có hiện tượng này.
- Chất màu không tan chứa một tỷ lệ chất rắn không tan nên đóng vai trò chất độn làm tăng độ dầy màng bao.
- Màu ổn-định, có độ bền cao.
- Giảm hiện tượng dính viên trong khi bao.
- Thích hợp cho tất cả các dung môi khác nhau, do không tan mà phân tán dưới dạng hỗn dịch.

- *Các chất màu vô cơ*

Các chất màu vô cơ có độ ổn định cao hơn các chất màu hữu cơ nên được dùng rất phổ biến, như titan dioxyd, oxyd sắt (vàng, đỏ, đen), talc. Mặt hạn chế của nhóm này không tạo ra được nhiều loại màu sắc phong phú.

- *Các chất màu có nguồn gốc tự nhiên*

Đó là các chất màu chiết xuất, hoặc bán tổng hợp từ nguyên liệu tự nhiên. Tuy nhiên cũng có một số chất màu tổng hợp theo cấu trúc của chất màu tự nhiên như β - caroten. Các chất màu tự nhiên được ưa dùng do có độ an toàn cao, tuy nhiên thường kém ổn định, nhất là với ánh sáng. Một số chất màu tự nhiên hay được dùng là: Riboflavin (vitamin B_2), Carmin, Anthocyanin...

Chất màu khi đưa vào công thức bao viên đều ít nhiều có ảnh hưởng đến tính chất của màng bao. Các chất màu không tan thường làm giảm sức căng của màng bao, tăng suất đàn hồi, do vậy làm cho màng kém mềm dẻo. Nếu kích thước tiểu phân chất rắn trong hỗn dịch màu nhỏ thì ảnh hưởng trên sẽ không đáng kể. Ngoài ra tỷ lệ chất màu đưa vào công thức cũng ảnh hưởng đến tính thấm của màng bao. Trong trường hợp chất màu có khả năng liên kết tốt với polyme, nồng độ chất màu càng cao, khả năng chống ẩm của màng bao càng

tốt. Ví dụ: dùng titan dioxyd hoặc chất màu FD&C Yellow N° 5 Aluminium lake phối hợp với màng bao HPMC E5, khả năng thấm ẩm của màng bao giảm đi từ 7,5. $10^{-10}kgs^{-1}m^{-1}kPa^{-1}$ xuống 3,5. $10^{-10}kgs^{-1}m^{-1}kPa^{-1}$.

1.4. Dung môi

Dung môi đóng vai trò quan trọng trong quá trình bao vì chúng là phương tiện để hình thành lớp màng bao trên nhân. Dung môi hoà tan hoặc phân tán polyme và các chất khác để đảm bảo thu được màng bao film liên tục, nhẵn, có độ bền thích hợp.

Yêu cầu của dung môi:

- Hoà tan hoặc phân tán được polyme.
- Dễ dàng phân tán được các thành phần khác trong hệ dung môi.
- Không được cho dung dịch có độ nhớt quá lớn (trên 300 cps).
- Không màu, không mùi vị, không độc, không dễ cháy.
- Có thể làm khô nhanh.
- Không gây ô nhiễm môi trường.

Các dung môi thường dùng là:

- Nước.
- Alcol: methanol, ethanol, isopropanol...
- Keton: methyl ethyl keton.
- Este.
- Clorinat hydrocarbon.
- Aceton.

Nước được lựa chọn đầu tiên vì rẻ, không độc, không gây ô nhiễm môi trường. Tuy nhiên một số polyme không hoà tan hay phân tán được trong nước nên phải chọn dung môi hữu cơ. Hơn nữa quá trình làm khô với dung môi nước thường lâu, đòi hỏi thiết bị có khả năng sấy khô tốt. Một số dược chất dễ bị thuỷ phân khi tiếp xúc với nước cũng không nên dùng nước làm dung môi, hoặc có thể bao nền trước bằng dung môi hữu cơ sau đó mới dùng nước. Căn cứ vào độ tan hay khả năng phân tán của polyme, độ nhớt của dịch bao, có thể phối hợp nhiều loại dung môi để cho kết quả tốt nhất. Hiện nay, do sự phát triển của ngành công nghệ bào chế tá dược, các polyme không tan trong nước được chế tạo thành dạng phân tán trong nước nên dung môi-nước rất hay được dùng. Các hỗn dịch nước có độ nhớt thấp, dễ phối hợp với các chất phụ khác, ví dụ: EC, CAP...

1.5. Các thành phần khác trong công thức màng bao

- Các chất rắn vô cơ không tan: Các chất này có vai trò cải thiện màu sắc của màng bao, chống dính và tăng độ dầy màng bao. Trong nhiều trường hợp khi sử dụng chất rắn có thể giảm lượng chất màu, do đó giảm được

giá thành. Các chất rắn hay được dùng là: titan dioxyd, talc, magnesi stearat...

- Các chất hoạt động bề mặt: Có vai trò tăng tính thấm và tốc độ hoà tan của màng bao. Ví dụ: Tween, natri laurylsulfat...
- Các chất làm thơm, làm ngọt.
- Các chất chống oxy hoá, làm ổn định màng bao...

2. Một số ví dụ công thức bao

Các công thức bao có thể được chia thành hai nhóm tuỳ theo cách phân tán polyme trong dung môi.

2.1. Bao dung dịch polyme

- HPMC 5 mPa.s 7,5%
  PEG 400 0,8%
  Oxyd sắt vàng 0,6%
  Titan dioxyd 3,1%
  Nước cất 88,0%
- Pharmacoat 606 7 phần
  Food Yellow N^0 5 Aluminium lake 0,14 phần
  Titan dioxyd 0,7 phần
  Methylen clorid 46,5 phần
  Ethanol 46,5 phần
- HP-55 hoặc HP-55S 6,0 phần
  Talc 1,2 phần
  Ethanol 36,9 phần
  Methylen clorid 46,9 phần
  Nước 9,0 phần
- Eudragit E100 2,5%
  Hỗn dịch màu 30% 6,0%
  Isopropanol 53,6%
  Aceton 37,6%
  Nước 0,8%

Công thức của hỗn dịch màu 30%:

Talc	14%
Magnesi stearat	2,0%
Titan dioxyd	6,0%
Quinolin Yellow lake	6,0%
PEG 6000	2,0%
Nước	4,0%
Isopropanol	66,0%

–	Edragit S100	6%
	Talc	3%
	Triethyl citrat	0,6%
	Nước	5%
	Isopropanol	85,4%
–	Eudragit L100	7,3%
	Dibutyl phtalat	1,5%
	Talc	1,8%
	Isopropanol	89,4%

2.2. Bao hỗn dịch polyme

–	Eudragit RL 30D hỗn dịch 30%	5,5%
	Hỗn dịch màu 30%	16,4%
	Citroflex 2 (triethyl citrat)	1,1%
	Nước	77,0%

Hỗn dịch màu 30%:

Talc	15,0%
Titan dioxyd	8,0%
Quinolin yellow lake	4,0%
PEG 6000	3,0%
Nước	70,0%

–	Eudragit RL 30D	1,5%
	Eudragit RS 100	13,5%
	Triethyl citrat	3,0%
	Talc	7,5%
	Nước	74,5%

– Aquacoat ECD	80,6%
Dibuthyl sebacat	19,4%
– Surelease	100%

3. Kỹ thuật bao film

3.1. Tính lượng chất bao

Khác với bao đường, bao film cần tính toán tổng lượng chất bao, quá trình bao kết thúc khi bao hết số lượng trong công thức đã tính. Lượng chất bao được tính căn cứ vào khối lượng của màng bao trên diện tích bề mặt viên. Do vậy việc tính khối lượng chất bao cần dùng phải căn cứ vào lượng chất tạo màng (polyme) trong công thức và tổng diện tích bề mặt viên. Các màng bao bảo vệ thân nước thường ở mức 2 - 4 mg/cm^2 diện tích bề mặt viên. Màng bao bảo vệ sơ nước 1 - 2 mg/cm^2 diện tích bề mặt viên. Màng bao tan ở ruột thường phải dày hơn, 3 - 5 mg/cm^2 diện tích bề mặt viên. Màng bao giải phóng có kiểm soát thường không có qui định vì còn liên quan đến độ tan của dược chất và mô hình giải phóng thuốc cần đạt được. Để tính diện tích bề mặt nhân bao, có thể áp dụng các công thức sau, với:

A là diện tích bề mặt (mm^2)

d là đường kính (mm)

h là chiều cao của viên (mm)

- Đối với viên nén: $A = \pi . (d . h + \frac{1}{2} d^2)$ (mm^2)
- Thuốc nang, viên hình thuôn: $A = \pi . d . h$ (mm^2)
- Dạng gần hình cầu (hạt, pellet): $A = \pi . d^2$ (mm^2)

Gọi L là mg chất bao/cm^2 bề mặt viên, M là khối lượng viên (mg), tỷ lệ phần trăm chất tạo màng so với trọng lượng viên được tính theo công thức:

$$P = \frac{A.L}{M} (\%)$$

Ví dụ: Cần bao 7 kg viên có đường kính 7 mm; khối lượng 141,5 mg; h = 3,6 mm; yêu cầu lớp bao là 1 mg/cm^2 bề mặt viên. Ta có A = 156 mm^2, P = 1,1%. Như vậy để bao được 7 kg viên cần 77 g chất tạo màng. Công thức bao được thiết kế như sau:

Eudragit L 30D (hỗn dịch 30%)	260 g	11,8 %
Talc	39 g	5,9 %
PEG 6000	16 g	2,4 %
Nước	345 g	79,9 %
	660 g	100,0 %

Tỷ lệ chất rắn trong hỗn dịch: 20,1 %

Lượng polyme: 1 mg/cm^2 = 1,1%

Tổng lượng chất rắn tạo màng: 1,72 mg/cm^2 = 1,9%

Đa số các công thức bao đều là hỗn dịch, do đó pha chế dịch bao theo phương pháp pha chế hỗn dịch. Để thu được hỗn dịch mịn, thường phải dùng máy khuấy tốc độ cao, khuấy trong vài giờ, sau đó lọc qua rây mịn. Trong quá trình bao hỗn dịch cũng cần được khuấy liên tục.

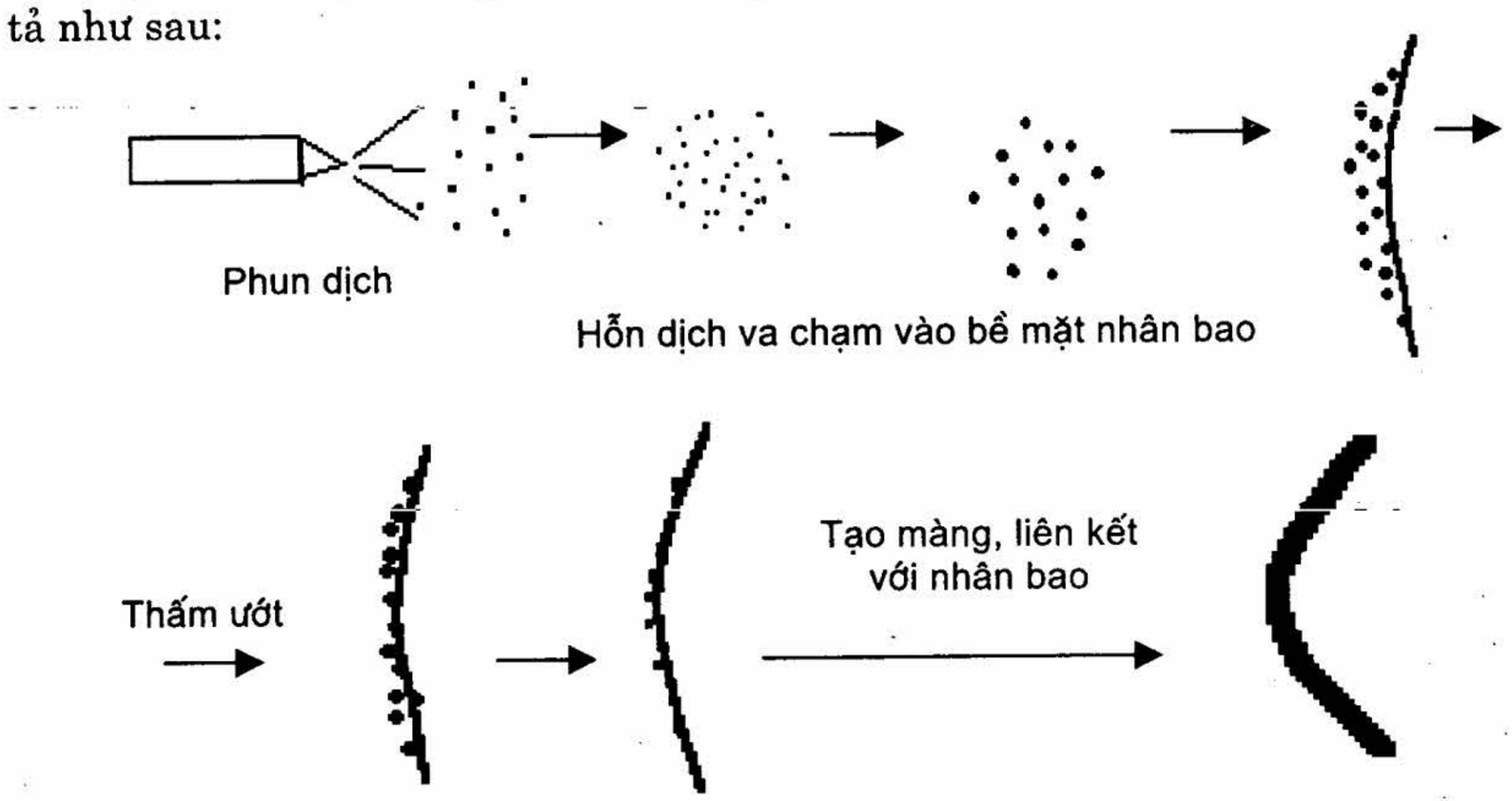
Để thu được lớp bao tốt, nhân bao phải có độ cứng cần thiết, độ mài mòn thấp, bề mặt nhẵn. Nếu là viên, nên dập mặt cong để dễ đảo viên trong quá trình bao. Nếu dập mặt phẳng nên dập dầy.

3.2. Kỹ thuật bao

Để tạo được một lớp màng mỏng đồng nhất bao phủ toàn bộ bề mặt viên cần có nhiều quá trình thực hiện đồng thời. Có thể chia thành ba quá trình chính:

+ Phun dịch bao
+ Đảo viên
+ Sấy khô

Quá trình tạo màng bao sau khi phun dịch lên bề mặt nhân có thể được mô tả như sau:



***Hình 3.4.** Quá trình phun dịch bao*

- *Phun dịch bao*

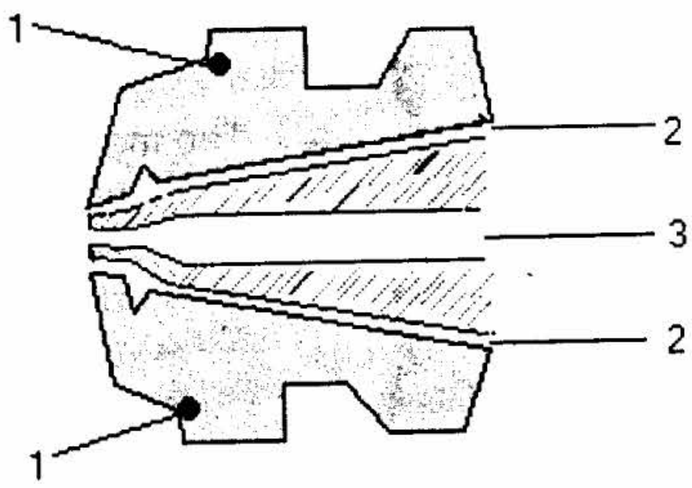
Dịch bao được phun dưới dạng phun mù vào nhân bao, tạo điều kiện cho quá trình đảo đều viên và sấy khô. Có thể phun liên tục hay ngắt quãng theo hai phương pháp:

– **Phun không dùng khí nén (phun cao áp):** Dịch bao được nén ở áp suất cao, phun qua một lỗ nhỏ để phân tán dưới dạng mù vào nồi bao. Quá trình này đòi hỏi một áp suất của dịch bao tối thiểu từ 50 - 100 bar. Tốc độ phun phụ thuộc vào hai yếu tố chính: kích thước lỗ phun và áp suất phun. Kỹ thuật này khó điều chỉnh được tốc độ phun ở mức thích hợp vì không thể thu nhỏ đầu phun nhỏ hơn kích thước tiểu phân và không thể giảm áp suất phun nhỏ hơn áp suất tối thiểu. Ví dụ với kích thước lỗ phun 0,25 mm, áp suất phun 100 bar, tốc độ phun khoảng 250 ml/phút.

  Để thu được lớp bao tốt thì nên phun liên tục với tốc độ 3 g/kg viên/phút. Nhưng tốc độ này chỉ thích hợp cho mẻ bao trên 80 kg, vì vậy phương pháp phun này chỉ được sử dụng trong thiết bị bao viên lớn và thường phải phun ngắt quãng.

– **Phun khí nén:** Đây là phương pháp dùng thông thường hiện nay. Dịch bao được tiếp xúc với khí nén được phân tán thành dạng mù và phun vào nồi bao. Kỹ thuật này được sử dụng rộng rãi vì dễ điều chỉnh tốc độ phun, áp suất khí nén từ 0,5 - 3 bar. Với nồi bao nhỏ thường dùng một đầu phun, các nồi bao lớn có thể dùng nhiều đầu phun. Dịch bao được phun vuông góc với bề mặt viên tại vị trí cao phía trên nồi bao, cách mặt viên 15 - 20 cm. Kích thước của giọt phun ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng màng bao. Để điều chỉnh giọt phun cho phù hợp cần xem xét nhiều mặt như: áp lực khí nén, tốc độ phun, độ nhớt của dịch bao, loại súng phun và khoảng cách từ súng phun đến bề mặt nhân bao. Không nên phun dịch quá mịn vì sẽ hao nhiều dịch bao. Nếu hỗn dịch quá thô thì lớp bao thu được sẽ không nhẵn. Trong khi bao không nên để dịch bao nhỏ vào nồi, các viên sẽ bị dính, gây bong tróc màng bao. Hai tai của súng phun để cùng chiều với dòng chảy của viên.

Súng phun dịch bao dùng khí nén có cấu tạo như sau:



***Hình 3.5.** Sơ đồ cấu tạo súng phun dịch dùng khí nén*
1. Lỗ khí nén khống chế giải phun
2. Dẫn khí nén
3. Cấp dịch bao

- *Đảo viên*

  Quá trình đảo viên có vai trò:

  – Đảm bảo thu được lớp bao đều trên tất cả nhân bao.

- Chống dính giữa các nhân bao.
- Giúp cho sấy khô viên nhanh.

Nồi bao chính là phương tiện đảo viên. Trong quá trình quay, viên được đảo đều. Vì thế dễ đảo nhất là các dạng gần hình cầu, khó nhất là dạng phẳng dẹt. Các thiết bị cũ đôi khi phải đảo bằng tay. Các thiết bị hiện nay, trong nồi bao đều có gắn thêm các cánh đảo. Một cách đảo khác là dùng khí vừa đảo vừa sấy khô viên, như thiết bị bao tầng sôi.

- *Sấy khô*

Quá trình sấy khô rất quan trọng vì đảm bảo các nhân bao không bị dính vào nhau. Sấy khô nhanh giúp quá trình bao viên được dễ dàng. Năng lực sấy phải phù hợp với tốc độ phun dịch bao. Nếu sấy yếu, nhân bị ướt, phải giảm tốc độ phun nhưng quá trình bao lại kéo dài và lớp bao hay bị bong tróc, dính vào nhau. Sấy mạnh quá, lớp bao sẽ không đều và không nhẵn. Về nguyên tắc, khả năng sấy càng cao, tốc độ phun càng lớn và ngược lại.

Sấy bằng không khí nóng là phương pháp sấy phổ biến. Các thiết bị cũ, khí nóng được thổi từ trên miệng nồi bao vào bề mặt khối nhân bao nên tốc độ sấy chưa cao. Các thiết bị cải tiến (nồi bao đục lỗ, thiết bị tầng sôi) cho phép khí nóng được thổi qua toàn bộ khối nhân bao nên tốc độ sấy cao hơn.

Tiến hành bao như sau:

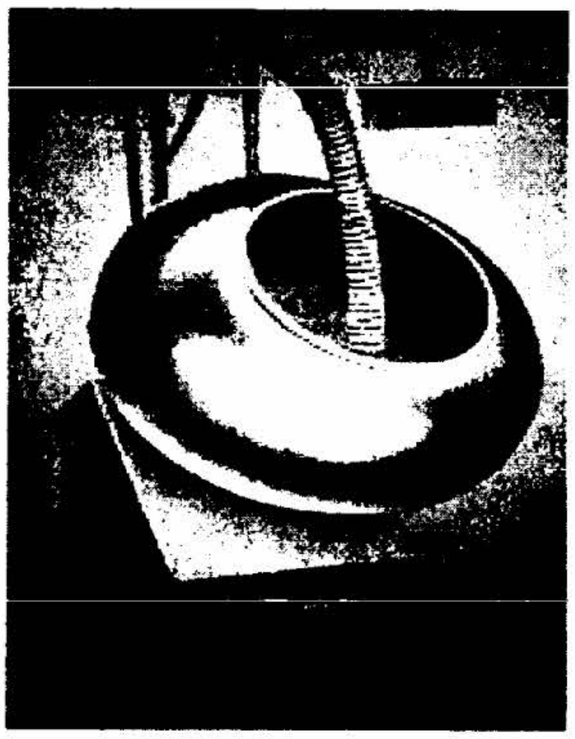
- Cho nhân vào nồi bao, cho nồi bao quay, hút bụi.
- Thổi gió nóng vào nồi để sấy nhân bao.
- Phun dịch vào nhân bao với tốc độ đảm bảo cho nhân được sấy khô liên tục. Nếu nhân ướt, ngừng máy phun vài phút cho viên khô.
- Bao kết thúc khi tất cả dịch bao đã được phun hết.
- Tiếp tục thổi khí nóng để sấy khô viên.
- Có thể bao bóng bằng cách giai đoạn cuối không thổi khí nóng để sấy viên. Có thể bao bóng bằng dung dịch PEG 6000, sáp Carnauba, parafin...
- Sấy khô viên thích hợp.

4. Các thiết bị bao film

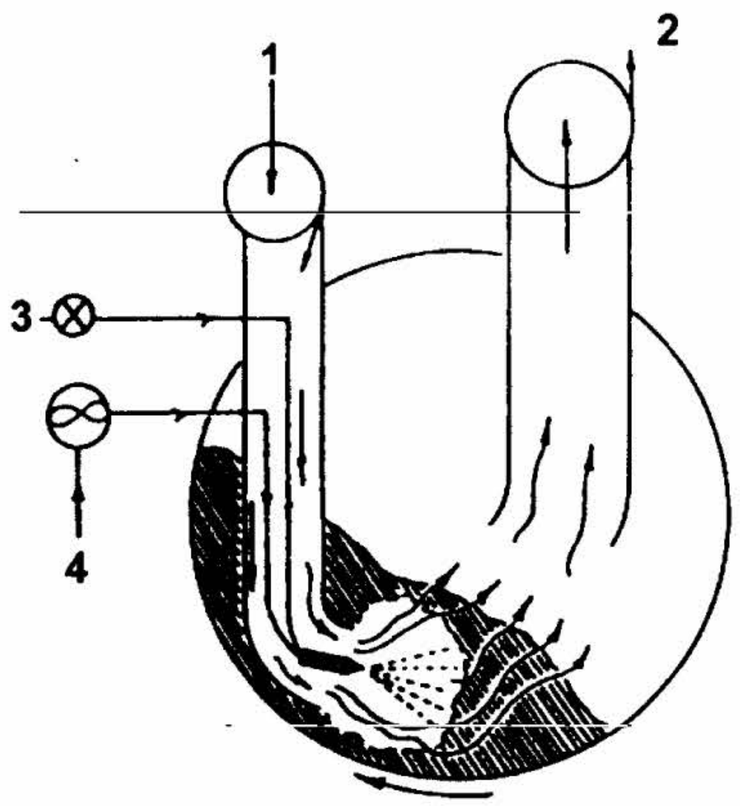
4.1. Nồi bao

- Nồi bao truyền thống (hình 3.6): Được cải tiến từ nồi bao đường có thêm bộ phận phun dịch bao, hút bụi và sấy khô gắn trên miệng nồi. Nồi bao này thích hợp cho bao film dùng dung môi hữu cơ vì khả năng sấy khô không cao.
- Nồi bao có thiết bị nhúng chìm (Immersion Sword) (hình 3.7): Bộ phận thổi khí nóng và phun dịch bao được nhúng chìm vào giữa khối nhân bao chuyển động cho phép dịch bao và khí nóng được phân phối đều. Ví dụ nồi bao Pellegrini, có nhiều loại nồi có dung tích 10 - 100 lít cho phép bao nhiều loại nhân bao có hình dạng và kích thước khác nhau.

– **Nồi bao đục lỗ:** Đây là loại nồi bao hiện đại được cải tiến cho phép không khí nóng được thổi qua các lỗ trên nồi bao, nâng cao năng lực sấy khô do tạo đường đi của của không khí nóng qua toàn bộ lớp viên. Ví dụ nồi Manesty Acellacota (Eli Lily) (hình 3.8), Glatt coater (Dumoulin, Pháp), Driam (hình 8.9), Hi-coater (Freund, Nhật) (hình 3.10).

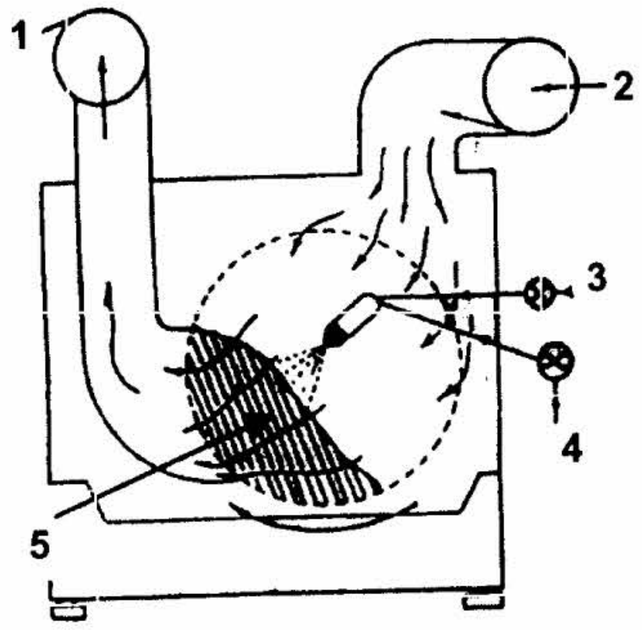


Hình 3.6. *Nồi bao truyền thống*



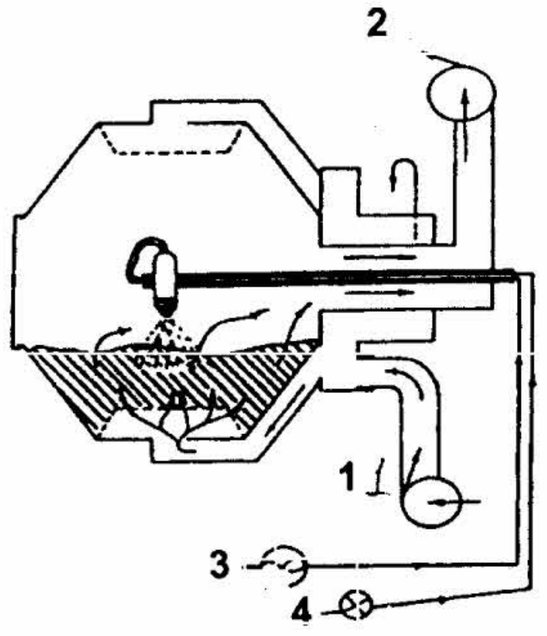
Hình 3.7. *Nồi bao dùng thiết bị nhúng chìm*

1. Khí nóng vào
2. Khí ra
3. Khí nén
4. Cấp dịch bao



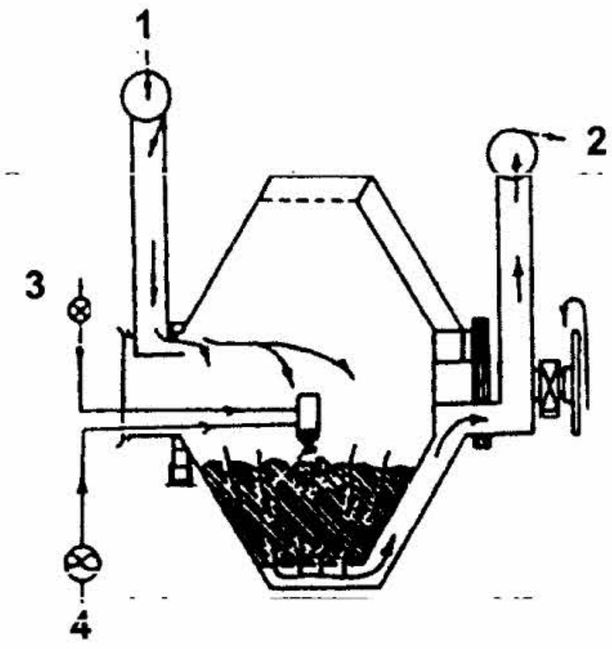
Hình 3.8. *Thiết bị Manesty Accelacota*

1. Khí nóng vào
2. Khí ra
3. Khí nén
4. Cấp dịch bao
5. Nồi bao đục lỗ



Hình 3.9. *Thiết bị Driam*

1. Khí nóng vào
2. Khí ra
3. Khí nén
4. Cấp dịch bao

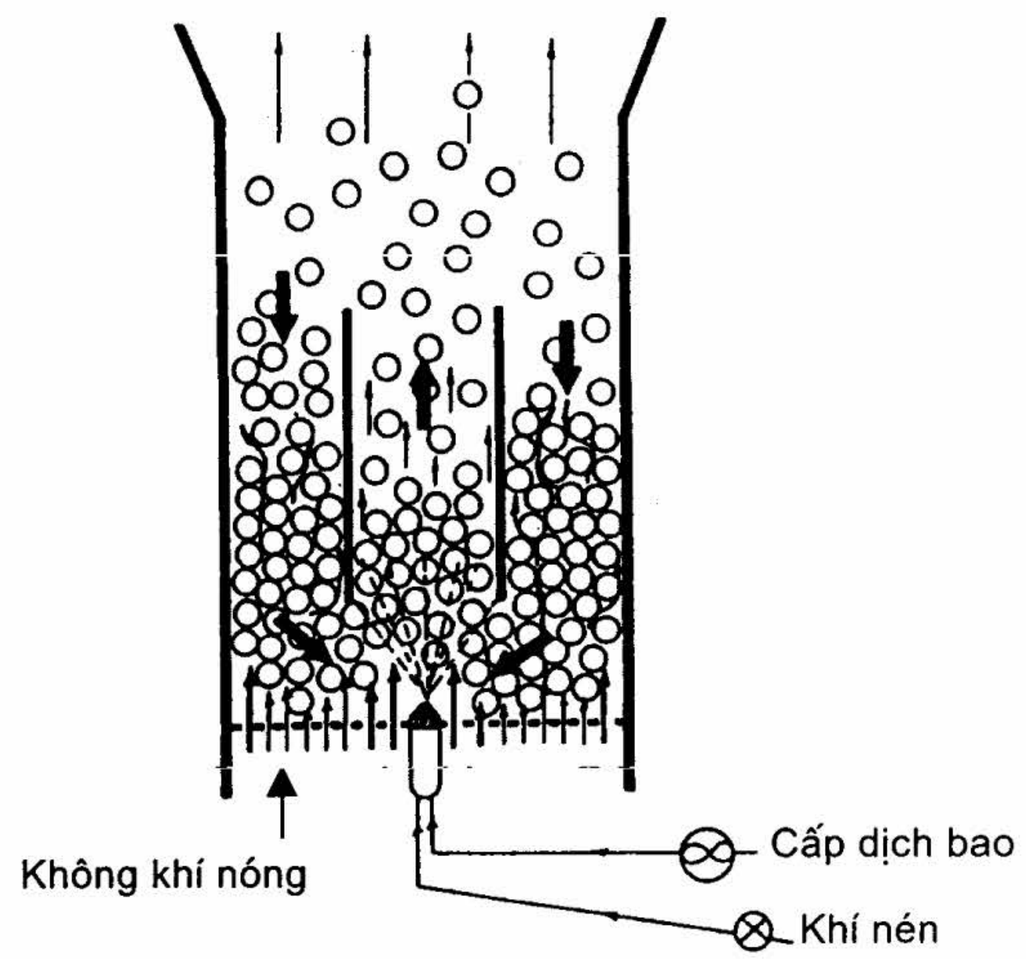


Hình 3.10. *Thiết bị Freud Hi - coater*

1. Khí nóng vào
2. Khí ra
3. Khí nén
4. Cấp dịch bao

4.2. Thiết bị tầng sôi

Thiết bị tầng sôi Wurster (Abbott laboratories) dùng để bao có lắp hệ thống thổi khí và hút bụi phía dưới (hình 3.11). Các thiết bị tầng sôi hiện đại hơn có gắn súng phun dịch bao giữa buồng bao và không khí được thổi qua các đĩa đục lỗ cho phép sấy khô và thổi nhân bao đều hơn, ví dụ: thiết bị Combi Cota (Niro Atomiser).



Hình 3.11. Sơ đồ cấu tạo thiết bị tầng sôi Wurster

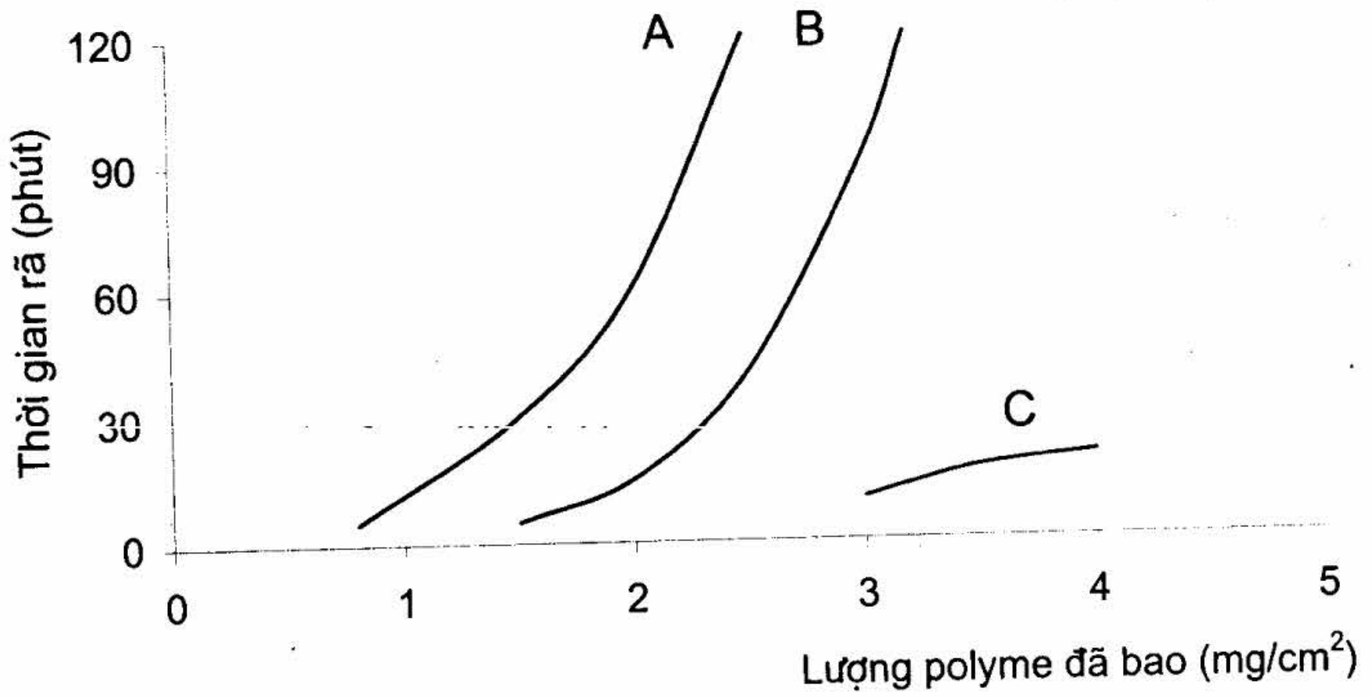
5. Đánh giá chất lượng của màng bao

5.1. Chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển

Dược điển thường qui định các chỉ tiêu về độ đồng đều về khối lượng, màu sắc, cảm quan, độ rã, độ hoà tan của viên bao. Thông thường các chỉ tiêu về độ đồng đều khối lượng theo tiêu chuẩn của viên nén, định lượng, độ hoà tan theo từng chuyên luận riêng. Độ rã được qui định như sau:

- Dược điển Việt Nam 3 qui định thời gian rã của viên bao film là 30 phút, viên bao đường là 60 phút. Viên bao tan ở ruột phải kháng môi trường acid hydroclorid 0,1N trong 2 giờ, sau đó phải rã trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 trong vòng 60 phút.
- USP 24 qui định thời gian rã của viên bao theo từng chuyên luận cụ thể. Đối viên bao tan ở ruột, viên phải kháng dịch vị nhân tạo trong 1 giờ, sau đó viên được thử tiếp trong môi trường dịch ruột nhân tạo với thời gian qui định theo từng chuyên luận cụ thể.
- Ngoài việc thử độ rã của viên bao tan ở ruột theo tiêu chuẩn Dược điển, các nhà sản xuất có thể thử độ rã một cách chặt chẽ hơn trong suốt quá trình sản xuất, đảm bảo lớp bao chắc chắn đạt yêu cầu và có các nhận

định, đánh giá để cải tiến phương pháp bao. Ví dụ: Bao màng 4 mg/cm^2 bề mặt viên được thử như sau: cứ bao được 10 - 20% dịch bao, các viên (10 viên) được đo thời gian rã ở môi trường dịch vị nhân tạo. Thời gian rã mỗi viên được ghi vào đồ thị. Nếu viên có thời gian rã tăng đều đặn thì chứng tỏ lớp bao tốt. Thời gian rã ngắn nhất và dài nhất trong các lần thử không khác nhau nhiều (hình 3.12) và sau khi bao được 3 mg/cm^2, viên nên có thời gian rã trên 120 phút. Sau 120 phút, viên được thử trong môi trường dịch ruột nhân tạo, thời gian rã cũng được ghi thành đồ thị. Thời gian này nên ngắn hơn 30 phút.



Hình 3.12. *Thời gian rã của viên bao tan ở ruột*
A. Viên có thời gian rã ngắn nhất trong môi trường dịch vị nhân tạo
B. Viên có thời gian rã dài nhất trong môi trường dịch vị nhân tạo
C. Viên có thời gian rã dài nhất trong môi trường dịch ruột nhân tạo

5.2. Một số phương pháp đánh giá chất lượng của màng bao

Hiện nay có các phương pháp sau hay được áp dụng để đánh giá chất lượng của màng bao:

- *Phương pháp kiểm tra bằng mắt thường*

Việc qua sát bằng mắt thường cho phép loại bỏ các viên bao bị lỗi như bong, tróc màng, loang màu, dính hoặc sần sùi... Phương pháp này không thể đánh giá hết được tính chất của màng bao.

- *Phương pháp dùng kính hiển vi ánh sáng cắt (Ligh section microscopy)*

Bề dầy của màng bao có thể được đo trực tiếp bằng cách tách rời màng bao khỏi nhân bao sau đó đo bằng thước đo tiểu li, nhưng thường màng bao kết dính với lớp nền, nên việc đo không chính xác. Cũng có một cách khác là ngoại suy từ khối lượng, nhưng phương pháp này cũng mắc sai số. Phương pháp dùng kính hiển vi với ánh sáng cắt, dựa trên hiện tượng khúc xạ ánh sáng cho phép đo được

chiều dầy, độ đồng đều của bề dầy lớp bao trong suốt và đo được độ gồ ghề của màng.

Ngoài bề dầy lớp bao, độ gồ ghề của bề mặt lớp bao có ảnh hưởng đến việc giải phóng thuốc ra khỏi nhân bao. Dùng kính hiển vi ánh sáng cắt có thể quan sát thấy độ gồ ghề của lớp nền và bề mặt lớp bao. Viên bao lý tưởng nhất là phải có đồng thời lớp nền và bề mặt ít gồ ghề.

- *Phương pháp đo bề mặt lớp bao*

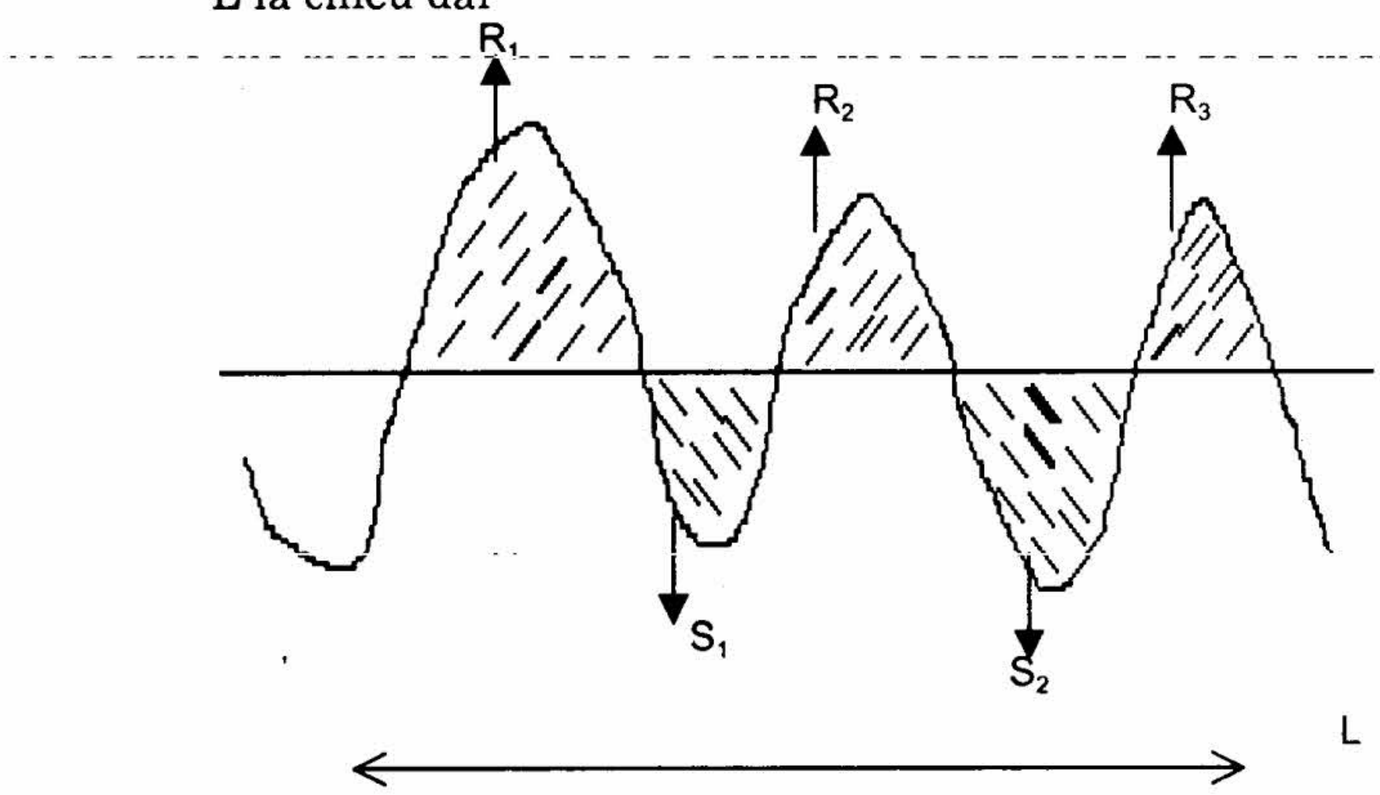
Độ gồ ghề của màng bao có thể đo chính xác bằng thiết bị đo bề mặt (surface profilimeter). Độ gồ ghề của màng bao (R_a) được tính theo công thức:

$$R_a = \frac{R + S}{L} \text{ (hình 3.13)}$$

Trong đó: R là tổng diện tích phía trên đường trung tâm

S là tổng diện tích phía dưới đường trung tâm

L là chiều dài



Hình 3.13. *Cách tính độ gồ ghề của màng bao*

Có một số thiết bị có thể đo và tính toán được giá trị R_a một cách tự động như thiết bị Talysurf (Rank Taylor Hobson, Leicester).

- *Phương pháp dùng kính hiển vi điện tử quét (Scanning electron microscopy)*

Phương pháp này thường dùng để đánh giá một cách toàn diện chất lượng lớp bao. Dùng kính hiển vi điện tử quét có thể đánh giá được sự liên kết, khả năng kéo màng của polyme và kích thước giọt phun bám trên nhân bao trong khi bao, từ đó có thể thay đổi công thức cũng như các thông số trong quá trình bao.

Ngoài các phương pháp trên, để nghiên cứu sâu hơn về tính chất của màng bao người ta còn đánh giá độ tan, tính thấm và độ kết dính của màng bao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M.E.Aulton, 1998, *The Science of Dosage Form Design*.
2. Graham Cole, 1995, *Pharmaceutical Coating Technology*.
3. Peter J. Tarcha, 1991, *Polymers for Controlled Drug Delivery*.
4. C.T. Rhodes, S.C.Porter, 1998, *Coating for Controlled- Release Drug Delivery Systems*, Drug Dev. and Ind. Pharm., 24(12), 1139-1154.
5. Martin Wesseling, Roland Bodmeier, 1999, *Drug Release from Beads Coated with an Aqueous Colloidal ethyl Cellulose Dispersion, Aquacoat, or an Organic Ethylcellulose solution* - European J. of Phar. and Biophar., 47, 33-38.

Chương 4

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VI NANG

I. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

Vi nang (microcapsule) là những tiểu phân hình cầu hoặc không xác định, kích thước từ 0,1 micromet tới 5 mm (thông thường từ 100 đến 500 micromet). Các vi nang được chế tạo bởi quá trình bao được chất lỏng hoặc rắn bằng một lớp màng bao mỏng polyme liên tục.

Vi nang được cấu tạo bởi hai phần: phần nhân gồm một hoặc hai dược chất (ít khi gồm nhiều dược chất). Dược chất có thể ở trạng thái rắn, lỏng hoặc dưới dạng một nhũ tương, hỗn dịch, có thể có thêm các chất phụ nhằm mục đích ổn định hoặc điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất. Phần vỏ vi nang thường là các hợp chất cao phân tử có nguồn gốc thiên nhiên hoặc tổng hợp, có tác dụng tạo màng mỏng, bề dầy từ 0,1 đến 200 micromet. Lớp vỏ của vi nang xác định các thuộc tính lý, hoá của chúng. Tỷ lệ giữa nhân và vỏ biến động trong một khoảng rất rộng, từ 1:99 đến 99:1. Thông thường, khối lượng của vỏ bao chiếm khoảng 1 -70% so với khối lượng của vi nang và chính lớp vỏ cũng quyết định phần lớn tính chất của vi nang. Vi nang được sử dụng trong nhiều dạng thuốc khác nhau như: thuốc bột, viên nén, viên nang, hỗn dịch (thường là thuốc tiêm hỗn dịch)...

Việc nghiên cứu kỹ thuật và sử dụng vi nang là một trong những tiến bộ lớn của ngành Dược, ngày càng được phát triển và hoàn thiện hơn. Chính vi nang đã góp một phần trong việc giải quyết những khó khăn thuộc lĩnh vực sinh dược học và kỹ thuật bào chế các dạng thuốc. Chẳng hạn như:

- Các dược chất thể lỏng, nhớt, có thể bào chế dạng thuốc rắn, giống như thuốc bột (ví dụ: dầu cá, dầu vaselin, các vitamin tan trong dầu như vitamin A, D, E...).
- Có thể che dấu được mùi vị khó chịu và tính kích ứng của một vài dược chất, khi dùng theo đường uống, chẳng hạn như: phenylbutazon, tetracyclin...
- Hạn chế sự bay hơi của một số dược chất dễ bay hơi, thăng hoa như tinh dầu, long não, methyl salicylat...
- Tăng khả năng ổn định, bền vững về mặt lý, hoá tính của một số dược chất nhờ hạn chế quá trình oxy hoá khử, thuỷ phân, tương tác giữa các dược chất, ví dụ như đối với vitamin C, vitamin A, tương tác của aminopropylen với thiamin, pyridoxin, cobalamin, acid acetyl salicylic với propoxyphen hydroclorid.
- Có thể kiểm soát được sinh khả dụng của dược chất qua chế tạo vi nang, chẳng hạn như có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ giải phóng của dược chất, thiết lập các điều kiện để kéo dài tác dụng (ví dụ: với aminophylin,

sắt fumarat, lithi carbonat...). Những năm gần đây, vi nang được coi là một trong những biện pháp có triển vọng để chế tạo các dạng thuốc có tác dụng kéo dài nhờ thiết lập được chương trình giải phóng dược chất, sau đó sử dụng dưới dạng viên nén hoặc viên nang cứng.

Tuy nhiên cũng còn một số khó khăn chưa giải quyết được trong quá trình làm vi nang, chẳng hạn như không thể có kỹ thuật duy nhất để chế tạo các vi nang áp dụng được cho tất cả các dược chất.

Ngoài ra, còn phải làm thế nào để vỏ bao không bị gián đoạn và đồng nhất.

II. THÀNH PHẦN VÀ PHƯƠNG PHÁP CHẾ TẠO VI NANG

1. Thành phần

1.1. Dược chất

Dược chất đưa vào vi nang khá phong phú và đã được đề cập ở phần trên.

1.2. Vỏ vi nang

Vỏ vi nang phải đáp ứng một số yêu cầu sau:

- Phù hợp với mục đích đặt ra khi đưa dược chất nào vi nang, chẳng hạn như: ổn định, giảm bay hơi, cải thiện mùi vị, điều chỉnh mức độ và tốc độ giải phóng...
- Phù hợp với phương pháp và thiết bị dùng để chế tạo vi nang.
- Vật liệu dùng làm vỏ vi nang phải tạo được lớp màng liên tục, đồng nhất xung quanh dược chất, không gây tương kỵ với dược chất.
- Đảm bảo một số tính chất cơ lý như độ cứng, độ dẻo dai, tính thấm và độ ổn định.

Các vật liệu dùng làm vỏ vi nang thông thường:

- Các polyme hoà tan hoặc phân tán trong nước: gelatin, gôm arabic, tinh bột, polyvinyl pyrrolidon (PVP), polyethylen glycol (PEG), natri carboxymethyl cellulose (Na CMC), hydroxyethyl cellulose (HEC), methyl cellulose (MC), alcol polyvinic (PVA), acid polyacrylic...
- Các polyme không tan trong nước: ethyl cellulose (EC), polyethylen (PE), cellulose acetat (CA), polypropylen (PP), polymethacrylat (PM), polyamid (PA), polyethylenvinylacetat (PEVA), cellulose nitrat, silicon.
- Sáp và các chất béo: parafin rắn, sáp Carnauba, spermaceti, sáp ong, acid stearic, acid palmitic, alcol béo cao (cetylic, stearilic, mirystic), glycerin stearat, dầu thực vật hydrogen hoá...
- Các tá dược không tan trong dịch vị: shellac, cellulose acetat phthalat (CAP), cellulose acetobutyrat (CAB), cellulose acetosuecinat (CAS), Zein...

Trong thành phần của vỏ vi nang cũng có thể cho thêm các chất màu, các chất làm dẻo hoặc một vài tá dược khác nhằm cải thiện hoặc kiểm tra quá trình giải phóng hoạt chất. Tuy nhiên, việc lựa chọn vật liệu dùng làm vỏ vi nang phải căn cứ vào lý thuyết và thực nghiệm. Tỷ lệ giữa nhân và vỏ dao động trong một khoảng rất rộng, từ 1:99 hoặc 99:1. Lượng dược chất được bao thông thường từ 50 - 90%, nhưng cũng có khi đạt tới 95 - 98% khối lượng chung của vi nang. Tỷ lệ này tất nhiên có thể thay đổi tuỳ thuộc vào nhiều yếu tố như tỷ lệ giữa nồng độ dược chất và chất làm vỏ bao, điều kiện chế tạo (nhiệt độ, tốc độ khuấy), độ nhớt của môi trường, sự có mặt của các chất diện hoạt và các chất khác. Trong thực tế, các vi nang thu được thường có kích thước khác nhau, có bề dầy vỏ bao không đồng đều (từ 0,1 đến vài micromet).

Về nguyên tắc, phương pháp chung nhất chế tạo vi nang không bắt buộc phải có những thiết bị riêng, đặc biệt có thể sử dụng máy và phương tiện có sẵn của các cơ sở để chế tạo vi nang, chẳng hạn như: nồi phản ứng, máy xát hạt, máy làm đồng nhất, máy đóng nang cứng, nồi bao viên thông thường, máy bao màng mỏng, máy sấy tầng sôi...

Việc chọn lựa phương pháp chế tạo vi nang phụ thuộc vào điều kiện thực tế như độ tan, tính tương đồng, kích thước vi nang...

2. Phương pháp chế tạo vi nang

Vi nang có thể được chế tạo bằng nhiều phương pháp khác nhau, nhưng có thể tổng quát thành bốn phương pháp sau đây:

- Tách pha đông tụ.
- Trùng hiệp.
- Tĩnh điện.
- Cơ học.

2.1. Phương pháp tách pha đông tụ

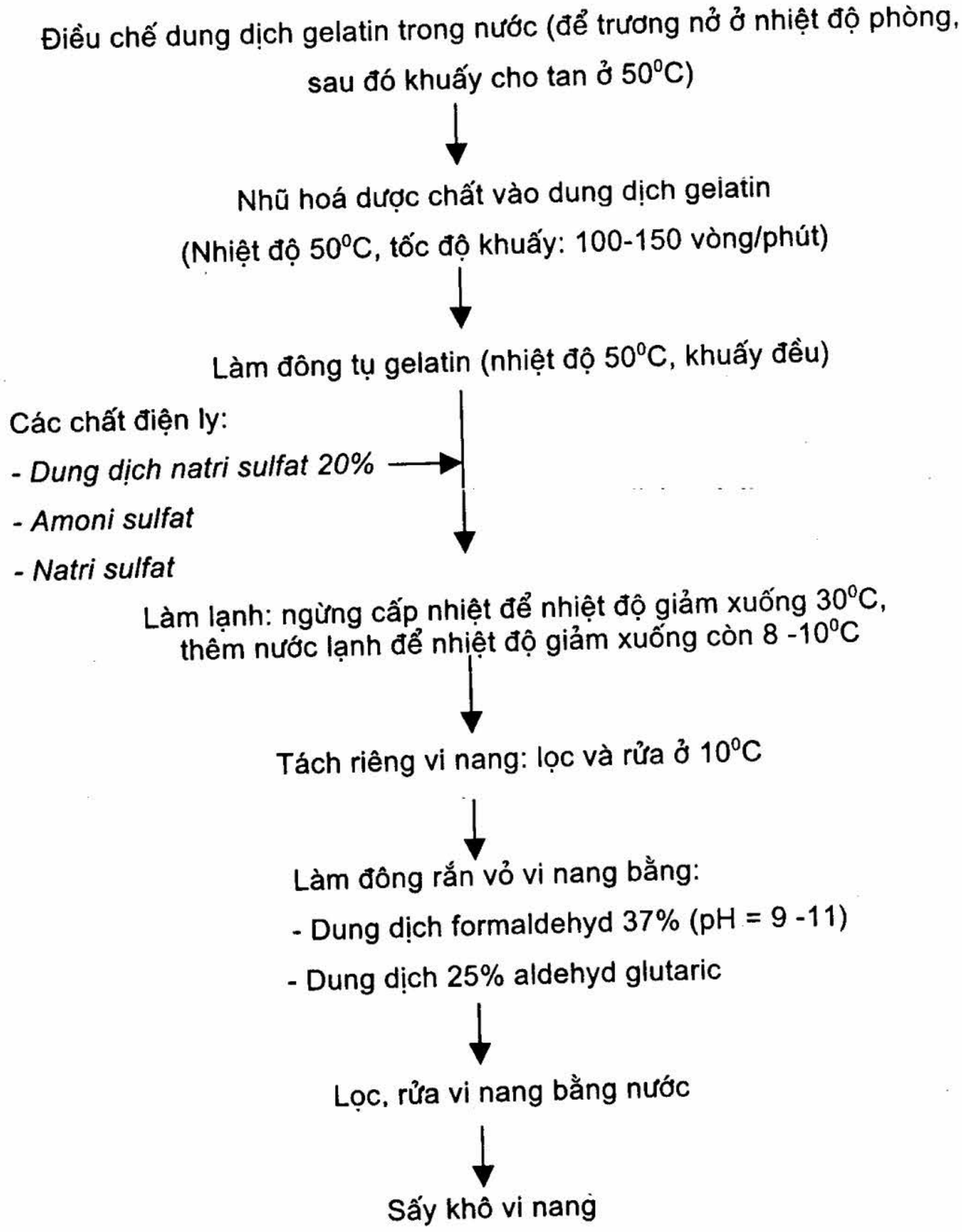
Nguyên tắc của phương pháp này là tách pha nhờ sự thay đổi nhiệt độ, sự hoá muối hoặc khi thêm một dung môi thứ hai vào hệ tạo vi nang.

Phương pháp tách pha đông tụ có thể chia ra hai nhóm: đông tụ đơn giản và đông tụ phức hợp.

- *Đông tụ đơn giản:*

Là quá trình loại nước của các chất keo thân nước dùng trong hệ, do đó làm giảm độ tan của các chất keo. Thường sử dụng gelatin làm vỏ bao trong phương pháp đông tụ đơn giản. Phương pháp này có thể áp dụng để chế vi nang với các dược chất: vitamin tan trong dầu, tinh dầu, dầu thực vật, mỡ động vật hoặc các dược chất rắn có thể hoà tan hay phân tán trong các hợp chất trên.

Có thể mô tả phương pháp đông tụ đơn giản trong sơ đồ sau:



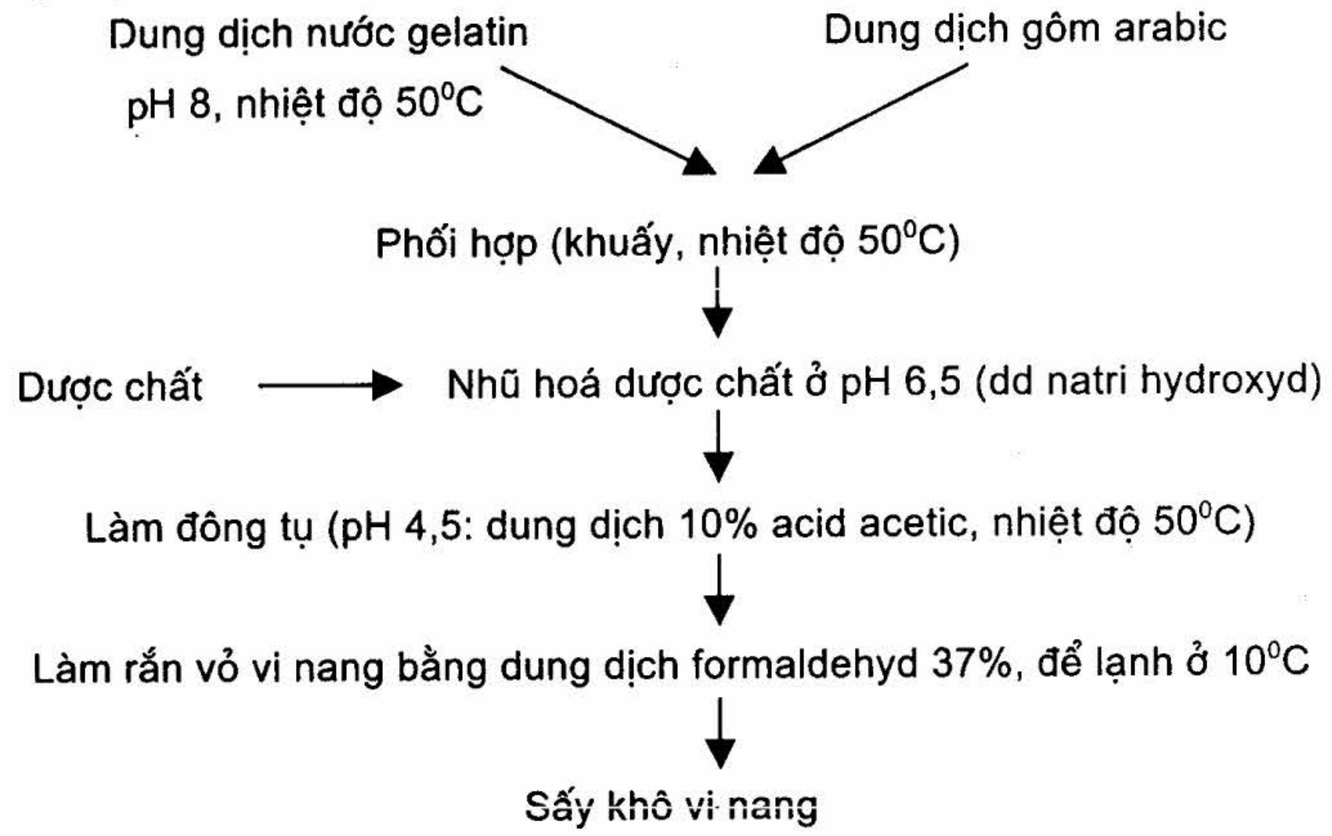
Sơ đồ 4.1. *Các giai đoạn bào chế vi nang bằng phương pháp đông tụ đơn giản*

– *Đông tụ phức hợp:*

Là quá trình tương tác giữa các phân tử tích điện âm và tích điện dương của hai hoặc nhiều hợp chất cao phân tử, thường bởi sự thay đổi nồng độ các chất tan cao phân tử hoặc thay đổi pH. Các polyme càng có sự khác nhau về điểm đẳng điện càng dễ dàng tạo thành hạt đông tụ.

Để làm màng bao trong phương pháp này, thường dùng hỗn hợp gelatin và gôm arabic hoặc các đồng polyme của aldehyd maleic và ethylen hoặc đồng polyme của aldehyd maleic và styrol.

Có thể trình bày quá trình điều chế vi nang theo phương pháp đông tụ phức hợp, dùng gelatin (điểm đẳng điện của gelatin "acid" ở pH 4,8 - 5,0) và gôm arabic (điểm đẳng điện ở pH 1,2) theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 4.2. *Các giai đoạn bào chế vi nang bằng phương pháp đông tụ phức hợp*

Thực chất, quá trình đông tụ phải trải qua ba giai đoạn với điều kiện khuấy trộn liên tục.

+ Giai đoạn 1:

  Bao gồm quá trình tạo ra hệ ba pha không trộn lẫn từ môi trường phân tán lỏng: pha dược chất tạo nhân, pha vật liệu tạo vỏ và dung môi.

+ Giai đoạn 2:

  Hoàn thiện tạo lớp vỏ bao xung quanh nhân.

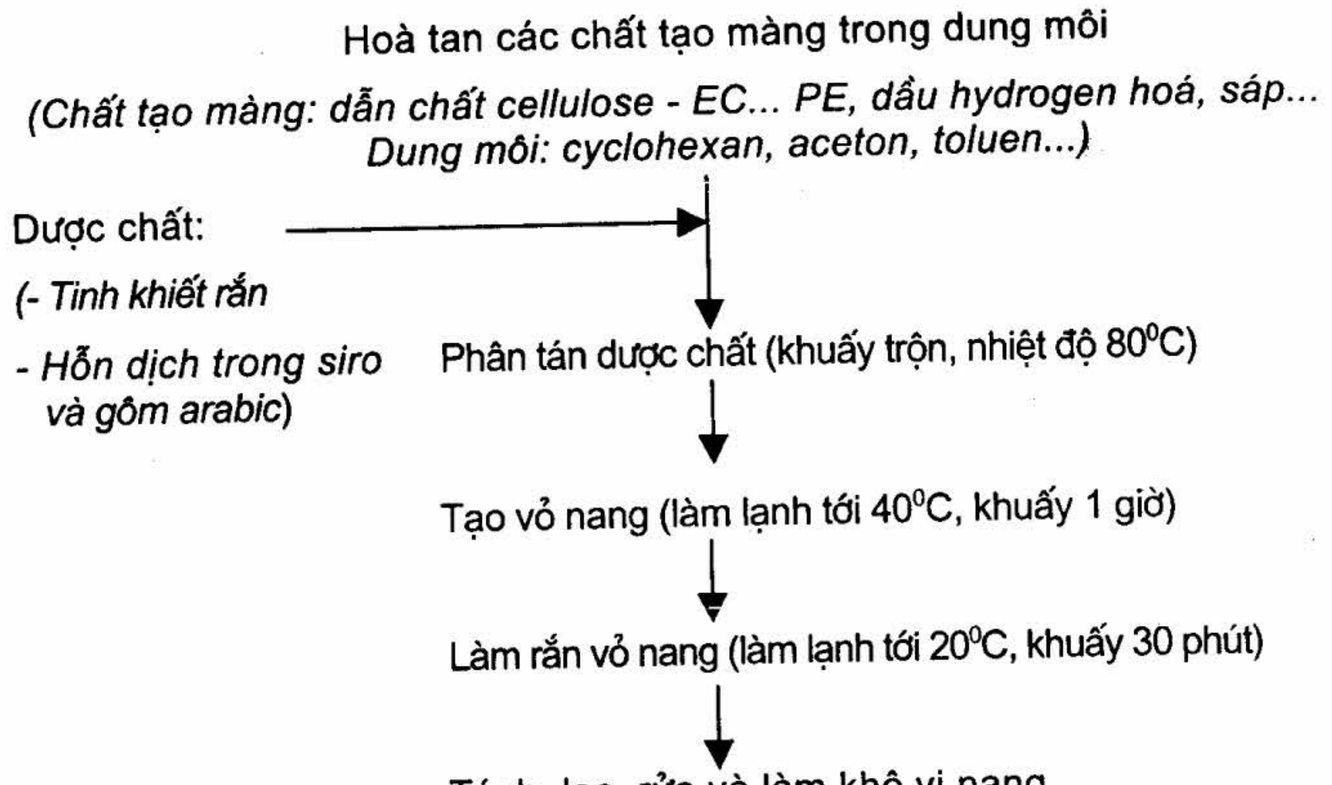
+ Giai đoạn 3:

  Làm rắn vỏ.

Ở giai đoạn thứ nhất, dược chất được phân tán vào dung dịch polyme dùng làm vỏ vi nang. Các chất này không được trộn lẫn với dung môi trong khi thay đổi nhiệt độ, thêm chất điện ly, dung môi thứ hai hoặc có sự tương tác giữa các polyme. Giai đoạn tạo lớp vỏ bao xung quanh nhân dược chất có thể được kiểm soát qua hỗn hợp vật lý giữa vật liệu làm vỏ bao và dược chất làm nhân.

Ví dụ: Điều chế vi nang vitamin C, dùng vỏ bao là ethyl cellulose (EC). Tuy EC không tan trong cyclohexan ở nhiệt độ phòng nhưng tan được ở nhiệt độ 70 -80°C. Hoà tan dược chất trong nước. Giai đoạn thứ nhất, phân tán vitamin C vào dung dịch EC nhờ khuấy trộn liên tục, tỷ lệ vỏ - nhân là 1:2. Sau đó làm lạnh hỗn hợp xuống 40°C, tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Hạ nhiệt độ xuống ngang với nhiệt độ phòng và khuấy liên tục trong 30 phút. Ở điều kiện này, vỏ bao sẽ tạo thành và đông rắn lại. Lọc tách vi nang ra khỏi dung môi, li tâm và làm khô.

Phương pháp điều chế vi nang bằng phương pháp tách pha đông tụ nhờ thay đổi nhiệt độ có thể biểu diễn bằng sơ đồ tóm tắt sau:



Sơ đồ 4.3. *Các giai đoạn bào chế vi nang bằng phương pháp đông tụ do thay đổi nhiệt độ*

- ***Tách pha do thêm vào một polyme khác không tương đồng***

Quá trình xảy ra bao gồm một dung môi và hai polyme không tương đồng, tạo ra một hệ ba pha.

Ví dụ: Vi nang xanh methylen hydroclorid với EC. Trước tiên, EC được hoà tan vào toluen với nồng độ 2% (khối lượng/khối lượng). Các tinh thể xanh methylen không tan trong dung dịch EC, được phân tán nhờ khuấy trộn liên tục. Tỷ lệ giữa nhân và vỏ là 4:1. Thêm vào hệ từ từ polybutadien lỏng vừa đủ lượng cần thiết (cứ 25 phần polybutadien cho 1 phần EC). Polybutadien tan hoàn toàn trong toluen nhưng không tương đồng với EC, chính vì thế đã thế chỗ cho EC hoà tan trong dung môi và tạo thành lớp vỏ xung quanh nhân. Lớp vỏ EC bao quanh sẽ đông rắn lại khi thêm vào hệ hexan - dung môi này không hoà tan EC nhưng lại hoà tan polybutadien. Các vi nang xanh methylen thu được sau khi gạn lọc sẽ được sấy khô.

- ***Tách pha do thêm vào hệ một dung môi thứ hai***

Quá trình tách pha có thể được thực hiện khi thêm vào hệ một dung môi khác không hoà tan polyme dùng làm vỏ vi nang.

Ví dụ: Vi nang chứa methylscopolamin hydroclorid bột siêu mịn. Chất tạo vỏ nang là cellulose acetylbutyrat (CAB) được hoà tan trong dung môi methylethylceton (5% CAB). Tỷ lệ giữa nhân và vỏ là 2:1. Hỗn hợp được đun nóng tới 55°C và khuấy liên tục. Sau đó cho từ từ từng giọt ether isopropylic, dung môi này không hoà tan CAB dùng làm vỏ nang. Polyme sẽ tách ra và tạo thành lớp áo

xung quanh nhân. Toàn bộ hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và các tiểu phân vi nang sẽ tách ra khi ly tâm, rửa lại bằng ether ispropylic và sấy khô trong chân không.

- ***Tách pha do sự hoá muối (đông tụ thông thường)***

Thêm dung dịch đậm đặc hoặc muối điện ly mạnh (muối vô cơ) vào hệ chế tạo vi nang, sẽ tạo thành hai pha, kết quả là một pha trong đó sẽ trở nên bão hoà các tiểu phân keo.

Ví dụ: Vi nang vitamin A. Vitamin A được hoà tan trong dầu hướng dương, sau đó được nhũ hoá vào dung dịch gelatin (loại chất lượng cao và có điểm đẳng điện ở pH khoảng 8 - 9. Nhũ tương tạo thành thông thường là loại D/N, chứa 20% tướng dầu. Quá trình nhũ hoá được tiến hành ở 50^{0}C. Duy trì nhiệt độ của hệ hằng định và thêm từ từ dung dịch natri sulfat 20% theo tỷ lệ cứ 10 phần dung dịch cho 10 phần nhũ tương, quá trình tách pha sẽ xảy ra. Trong khi thêm dung dịch muối, cần khuấy liên tục cho tới khi lớp vỏ bao đồng nhất, lớp vỏ bao protein sẽ đông rắn lại khi cho hỗn hợp vào dung dịch natri sulfat 7% ở 19^{0}C có khuấy liên tục. Vi nang thu từ phễu lọc được rửa với nước, làm lạnh tới nhiệt độ phòng, sau đó sấy khô.

- ***Tách pha do tương tác giữa các polyme (đông tụ phức hợp)***

Sự tương tác của các chất đa điện ly trái dấu dẫn tới làm giảm độ tan của chúng, có thể dẫn đến hiện tượng tách pha.

Chẳng hạn như: gelatin và gôm arabic điển hình cho trường hợp chất đa điện ly có điện tích trái dấu: gelatin khi có pH thấp hơn điểm đẳng điện sẽ mang điện dương, còn gôm arabic sẽ mang điện âm. Ở nhiệt độ xác định, giá trị pH xác định nào đó, hai polyme sẽ phản ứng và tạo thành phức chất không tan. Bằng phương pháp này có thể điều chế vi nang methylsalicylat. Trước tiên, ta pha hai dung dịch gôm arabic và gelatin 2%. Cả hai dung dịch được đồng nhất hoá và trộn lẫn theo tỷ lệ đồng lượng, pha loãng với khoảng 2 lần nước, điều chỉnh pH đến khoảng 4,5 và đun nóng hệ tới nhiệt độ 40 - 45^{0}C. Ở điều kiện này, các polyme tích điện trái dấu sẽ tương tác với nhau và tạo thành các hạt đông tụ. Khi nhiệt độ hằng định và có khuấy trộn liên tục, các polyme sẽ bao quanh nhân dược chất.

Methylsalicylat được nhũ hoá đến khi tạo thành nhũ tương. Tỷ lệ methylsalicylat: hỗn hợp gelalin - gôm arabic khô là 25:1. Hỗn hợp được làm nguội từ từ tới nhiệt độ 25^{0}C, khuấy liên tục trong 1 giờ. Quá trình đông rắn vỏ nang xảy ra khi nhiệt độ giảm còn 10^{0}C. Phương pháp tách pha đông tụ có thể áp dụng cho cả các chất rắn, chất lỏng tan hoặc không tan trong nước, các hỗn dịch. Kích thước vi nang thay đổi trong một khoảng rộng từ 2 đến 5000 micromet.

Ví dụ:

*** Vi nang chứa vitamin E**

Tocoferol acetat	**45 phần**
Gelatin	**20 phần**
Gôm arabic	**7,5 phần**

Tinh bột	7,5 phần
Glucose	7,5 phần
Acid sorbic	0,2 phần
Nước cất vđ	400 phần

Điều chế theo phương pháp tách pha đông tụ phức hợp.

Hoà tan gôm arabic trong 160 phần nước cất. Nâng nhiệt độ lên 60°C, cho dung dịch gelatin (20 phần gelatin và 160 phần nước cất), thêm vitamin E, làm đồng nhất. Hoà tan glucose và acid sorbic trong lượng nước cất còn lại và phân tán tinh bột vào dung dịch này. Hỗn hợp được cho vào nhũ tương trên và làm khô bằng cách dàn mỏng, sấy. Sản phẩm khô được rửa ba lần với cloroform theo tỷ lệ 1: 4.

* Vi nang vitamin C

Acid ascorbic	10 phần
Ethyl cellulose	10 phần

Điều chế vi nang theo phương pháp tách pha do thay đổi nhiệt độ. Hoà tan EC trong 15 phần cyclohexan ở nhiệt độ 78°C (nhiệt độ sôi của dung môi). Phân tán vitamin C đã nghiền mịn trong dung dịch EC (kích thước tiểu phân vitamin C từ 0,16 - 0,20 mm). Giảm nhiệt độ xuống 40°C và tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Lọc chân không để lấy vi nang, rửa ba lần với cyclohexan và sấy khô ở nhiệt độ phòng.

2.2. Phương pháp trùng hiệp

Chế tạo vi nang bằng kỹ thuật trùng hiệp hoá là một trong những phương pháp tương đối mới để điều chế vi nang. Cơ sở của phương pháp là do phản ứng của các monome tại bề mặt giữa hợp chất làm nhân và pha phân tán nhân. Pha nhân và vỏ có thể ở trạng thái lỏng hoặc khí, vì vậy phản ứng trùng hiệp hoá xảy ra ở bề mặt pha lỏng - lỏng, lỏng - khí, rắn - lỏng hoặc rắn - khí. Phương pháp này lần đầu tiên được Chang và cộng sự nghiên cứu và phát triển rộng rãi. Để tạo màng bao cho vi nang, các tác giả đã dùng nilon được hình thành do phản ứng trùng hiệp bề mặt hoặc tạo keo bởi kỹ thuật tách pha hoặc kỹ thuật đông tụ. Bề dầy của màng thường là 200A° và có lỗ thoát tương ứng với đường kính khoảng 16A°. Các vi nang thu được theo phương pháp này có tính thấm chọn lọc trong trường hợp dược chất làm nhân có bản chất protein hoặc enzym.

Các tác giả cũng đã dùng phương pháp này để chế tạo màng bao polyamid (nilon) do phản ứng xảy ra ở bề mặt lỏng - lỏng giữa dung dịch nước của một diamin béo và dung dịch của một acid dicarboxylic trong dung môi hữu cơ không trộn lẫn với nước. Phản ứng trùng hiệp phụ thuộc vào bản chất của acid tham gia, chẳng hạn như sebacoyl clorid là một chất gần như không tan trong nước và các diamin như hexanediamin có hệ số phân bố nghiêng về phía pha dung môi hữu cơ không trộn lẫn với nước. Do đó, hexanediamin sẽ khuếch tán vào pha dung môi hữu cơ chứa sebacoyl và do kết quả của phản ứng trùng ngưng tạo ra polyamid. Vì tốc độ của phản ứng hoá học lớn hơn tốc độ khuếch tán của diamin vào trong pha

khan nước nên polyamid đọng lại phần lớn ở bề mặt giữa hai dung dịch. Ứng dụng hiện tượng này, Chang và cộng sự đã chế tạo vi nang chứa dung dịch protein bằng cách phối hợp protein vào pha dung dịch nước chứa diamin.

Các tác giả đã chứng minh tính thấm chọn lọc của vi nang chứa enzym urease do biến đổi urê trong máu thành amoniac, enzym giữ lại trong vi nang.

Phản ứng tạo vỏ bao vi nang:

- Tạo lớp màng mỏng polyamid.
- Tạo màng mỏng polyure.
- Còn có thể dùng màng polyeste và polyuretan.
- Các monome.

Các amin	*Các clorid acid*
Methylen diamin	Sebacoyl clorid
Hexamethylen diamin	Terephthaloyl clorid
Triethylen tetramin	Trimesoyl clorid
Các isocyanat	
PP'diphenyl methan diiocyanat	
Toluen diisocyanat.	

2.3. Phương pháp tĩnh điện

Chế tạo vi nang theo phương pháp tĩnh điện đòi hỏi cả vỏ nang lẫn dược chất làm nhân đều được làm thành dạng khí dung. Vỏ vi nang được hoá lỏng trong quá trình chế tạo vi nang và phải có khả năng bao quanh nhân. Khí dung tạo thành phải tích điện trái dấu. Phương tiện điều chế vi nang theo phương pháp này cần có 3 khoang riêng, trong đó hai khoang dùng để phun vật liệu làm vỏ và dược chất làm nhân, khoang thứ ba dùng để pha trộn. Các ion tích điện trái dấu sẽ tích tụ và bao quanh các giọt lỏng trong khi chúng đang được phun khí dung.

2.4. Phương pháp cơ học

Hầu hết các phương pháp chế tạo vi nang theo cách này đều sử dụng những thiết bị đặc biệt. Có thể kể tới những thiết bị sau:

- *Phương pháp ly tâm*

Cơ sở của phương pháp này là dùng lực ly tâm để đưa các tiểu phân dược chất làm nhân vào màng vỏ vi nang.

Phương pháp ly tâm để sản xuất vi nang có thể đạt năng suất tương đối cao. Chẳng hạn như: có thể điều chế được các vi nang đường kính khoảng 350 micromet với tốc độ 300.000 vi nang trong một giây.

- *Phương pháp phun sấy*

Nguyên tắc: Dược chất dùng làm nhân được phân tán vào dung dịch chứa chất tạo vỏ nang. Hỗn dịch này được phun vào trong một dòng khí nóng, dung môi hoà tan vật liệu làm vỏ vi nang sẽ bốc hơi và còn lại vi nang. Các vi nang chế tạo theo phương pháp này thường có dạng hình cầu và có đường kính thay đổi từ 5 tới 600 micromet.

Quá trình này bao gồm giai đoạn phân tán các tiểu phân hoạt chất vào vật liệu làm vỏ bao đã đun chảy, sau đó được bơm vào buồng sấy có thổi một luồng khí lạnh. Kết quả là các giọt nhỏ sẽ kết tụ lại và được tiến hành tiếp theo giống như phương pháp phun sấy.

Các vật liệu dùng làm vỏ vi nang trong phương pháp này thường có độ chảy thấp, chẳng hạn như sáp. Tuy nhiên so với phương pháp phun sấy thì phương pháp này đòi hỏi tỷ lệ giữa vỏ và nhân cao hơn. Cách chế tạo vi nang này thích hợp với những dược chất cần cải thiện mùi vị và giải phóng kéo dài.

- *Phương pháp dùng nồi bao viên thông thường*

Có thể dùng nồi bao viên cổ điển để chế tạo vi nang, tiến hành tương tự như bao bồi viên thông thường. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi nhiều thời gian, đồng thời vi nang thu được có kích thước lớn hơn so với các phương pháp chế tạo khác (đường kính trên 600 micromet).

- *Phương pháp bao tầng sôi*

Sử dụng các máy bao tầng sôi để chế tạo vi nang.

Ví dụ: H.El-Shattwy và cộng sự đã điều chế vi nang chứa phenylpropanolamin bằng kỹ thuật bao tầng sôi với máy Wurster như sau: dược chất được phối hợp với dung dịch polyme đặc biệt hoặc dung dịch sáp, sau đó xát hạt. Các thao tác đều được thực hiện trên máy bao tầng sôi Wurster. Hạt được điều chế thành vi nang bằng cách bao với dung dịch polyme hoặc dung dịch sáp với bề dầy lớp vỏ bao khác nhau ngay trong máy bao tầng sôi. Các polyme được sử dụng bao gồm: polyvinyl acetat (PVAC), polystyren, Rodopace, sáp Carnauba và dầu thầu dầu hydrogen hoá. Dung môi gồm: aceton, cloroform và hỗn hợp cloroform - aceton (1:1).

- *Phương pháp xát hạt tầng sôi quay tròn*

Có thể phối hợp các thủ thuật chế tạo vi nang bằng một loạt các máy thực hiện đồng thời cả quá trình xát hạt, ly tâm và bao tầng sôi, như vậy sẽ có hiệu quả hơn là chỉ sử dụng máy bao tầng sôi đơn thuần. Trong số các máy này, có thể kể tới:

Glatt Rotor Granulator

Vector Spir- A-Flower và C-F-Granulator

Aeromatic Rotor- Processor.

Các hệ thống này cho phép chế tạo được các vi nang có chất lượng và hiệu suất cao hơn so với máy sấy tầng sôi Wurster như sau: dược chất được phối hợp với dung dịch polyme đặc biệt hoặc dung dịch sáp, sau đó xát hạt. Các thao tác đều được thực hiện trên máy bao tầng sôi Wurster. Sau đó các hạt đã được máy

tầng sôi điều chế thành vi nang bằng cách bao với dung dịch polyme hoặc dung dịch sáp với bề dầy lớp vỏ bao khác nhau. Các polyme được sử dụng bao gồm: polyvinylacetat (PVAC), polystyren, Rodopace, sáp Carnauba và dầu thầu hydrogen hoá. Dung môi gồm: aceton, cloroform và hỗn hợp cloroform - aceton (1:1).

III. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI KHẢ NĂNG GIẢI PHÓNG VÀ HẤP THU DƯỢC CHẤT TỪ VI NANG

Cơ chế chính của quá trình giải phóng dược chất ra khỏi vi nang là do tương tác của vỏ nang với môi trường hoà tan, khi vỏ vi nang trương nở, dược chất bên trong sẽ khuếch tán. Tốc độ khuếch tán của dược chất trong vi nang được xác định bởi phương trình bậc nhất, tức là tỷ lệ nghịch với kích thước của vi nang. Chính vì vậy, có thể điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất trong vi nang bằng cách thay đổi kích thước của vi nang hoặc thay đổi tỷ lệ giữa nhân và lớp vỏ.

Mặt khác, cũng nhận thấy rằng tốc độ giải phóng dược chất còn phụ thuộc vào tính thấm của lớp vỏ nang, tức là phụ thuộc vào vật liệu dùng để chế vỏ vi nang và hiển nhiên cũng phụ thuộc vào phương pháp chế tạo vi nang.

Việc cho thêm các tá dược có thể làm cho lớp vỏ nang chắc hơn. Mặt khác, có thể điều khiển được quá trình giải phóng dược chất tại đích mong muốn nào đó trên đường tiêu hoá bằng cách lựa chọn vật liệu làm vỏ vi nang. Bởi vì, tuỳ thuộc vào tính chất của vật liệu, vỏ vi nang có thể trương phồng hoặc hoà tan trong những điều kiện và môi trường thích hợp để giải phóng dược chất.

Một số tác giả khi nghiên cứu ảnh hưởng của tỷ lệ ethyl cellulose dùng làm vỏ vi nang tới mức độ và tốc độ giải phóng của aspirin ra khỏi vi nang chế tạo bằng phương pháp tách pha đông tụ đã có nhận xét rằng: tốc độ giải phóng của aspirin ra khỏi vi nang tỷ lệ nghịch với lượng ethyl cellulose làm vỏ. Khi tỷ lệ vỏ nang tăng dần từ 13% lên 16, 29 và 52% thì tốc độ giải phóng aspirin giảm theo.

Khi sử dụng sáp Carnauba làm vỏ cho vi nang chứa amphetamin sulfat, một số tác giả nhận thấy rằng: tốc độ giải phóng dược chất cũng phụ thuộc vào bề dầy của vỏ vi nang. Sự phụ thuộc của lượng thuốc giải phóng theo thời gian là một hàm số mũ. Với các tỷ lệ vỏ vi nang đã khảo sát: 7, 9, 11, 13, 15 và 17% đã thu được kết quả như sau: sau khoảng 2 giờ, lượng amphetamin sulfat đã giải phóng gần như hoàn toàn ở vi nang có tỷ lệ vỏ sáp nhỏ nhất (7%). Trong khi đó sau 7 giờ, lượng amphetamin sulfat trong vi nang với tỷ lệ 17% mới chỉ giải phóng được 20%.

Parab và cộng sự đã nghiên cứu ảnh hưởng của vật liệu làm vỏ và tỷ lệ giữa vỏ và nhân tới khả năng giải phóng của theophylin ra khỏi viên nén chế tạo bởi vi nang. Các tác giả đã nhận xét rằng: tỷ lệ theophylin giải phóng khỏi viên nén chế bằng vi nang tỷ lệ nghịch với lượng ethyl cellulose dùng làm vỏ vi nang. Chẳng hạn như: khi tỷ lệ giữa nhân và vỏ thay đổi theo 3 mức 1:1; 2:1 và 4:1 thì tỷ lệ theophylin giải phóng tương ứng là 48,54 và 65% sau thời gian 14 giờ. Trong khi đó, viên nén chế tạo bằng phương pháp dùng hỗn hợp vật lý, chỉ sau 3 giờ, lượng theophylin giải phóng so với ban đầu đạt 100%.

Điều đó cũng cho thấy rằng có thể dùng ethyl cellulose (EC) làm vỏ vi nang để chế tạo viên nén theophylin tác dụng kéo dài.

Khi vỏ vi nang có thêm 10 - 20% precirol (glycerin monostearat) - một hỗn hợp gồm chủ yếu là các monoglycerid với các acid béo stearic và palmitic, kết quả thu được cũng tương tự như chỉ với riêng ethyl cellulose. Tuy nhiên, trong trường hợp không có ethyl cellulose mà vỏ vi nang chỉ có 20% precirol thì sau 14 giờ, lượng theophylin giải phóng được 85%, lớn hơn so với mẫu gồm ethyl cellulose và 10% precirol (giải phóng 75%) cùng tỷ lệ giữa nhân và vỏ là 4:1.

Kết quả chỉ ra rằng mức độ và tốc độ giải phóng của theophylin ra khỏi viên nén chế bằng vi nang có thể điều chỉnh được bằng cách thay đổi chất làm vỏ và tỷ lệ giữa vỏ và nhân.

Các tác giả trên còn sử dụng hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) với tỷ lệ 10% so với EC để chế tạo vi nang chứa theophylin với các tỷ lệ khác nhau. Kết quả cho thấy: khi tỷ lệ vỏ vi nang tăng lên thì mức độ giải phóng dược chất giảm đi, khi tỷ lệ dược chất - vỏ nang thay đổi từ 1:1 tới 4:1 thì lượng thuốc giải phóng tăng dần từ 78 lên 82% sau thời gian 14 giờ.

Trong tất cả các trường hợp nghiên cứu, nhận thấy rằng sự phụ thuộc giữa lượng thuốc giải phóng vào thời gian là một hàm số mũ.

Khi thêm 10% HPMC vào thành phần của vỏ vi nang, kết quả nghiên cứu in vitro cho thấy tốc độ giải phóng theophylin ra khỏi viên nén tăng lên đáng kể. Điều này cho thấy rằng có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi vi nang bằng cách thêm vào thành phần vỏ vi nang một tỷ lệ thích hợp chất keo thân nước (HPMC) hoặc chất béo (precirol).

Chang, Rudnic đã chế tạo vi nang kali clorid bằng phương pháp bao tầng sôi, sử dụng một số polyme thân nước như ethyl cellulose, Eudragit RS-30D, Eudragit NE30D và Eudragit RS-100 để làm vỏ vi nang. Sau đó dùng vi nang để chế tạo viên nén, có thêm tá dược povidon, Avicel, PEG và magnesi stearat. Kết quả thực nghiệm cho thấy rằng mức độ giải phóng của kali clorid ra khỏi các viên nén chế bằng vi nang lớn hơn là từ vi nang. Rõ ràng là lực nén và quá trình chế tạo đã làm cho vỏ nang không còn nguyên vẹn, vì vậy dược chất giải phóng trước quá trình trương phồng của vỏ vi nang. Mặt khác cũng cho thấy rằng việc sử dụng hỗn hợp các polyme làm vỏ vi nang có ưu điểm hơn là chỉ dùng một loại tá dược khi chế tạo vi nang với mục đích bào chế dạng thuốc tác dụng kéo dài.

Uchida và cộng sự đã nghiên cứu sinh dược học của vi nang chứa amoxicillin tác dụng kéo dài. In vitro, các tác giả kết luận: lượng amoxicillin giải phóng giảm dần khi tỷ lệ ethyl cellulose làm vỏ vi nang tăng lên.

Khi lượng amoxicillin có trong vi nang tăng từ 50 lên 60 - 70 và 80%, lượng dược chất giải phóng tăng dần cả về mức độ và tốc độ. In vivo, thực nghiệm được tiến hành trên chó, uống vi nang với liều 250 mg amoxicillin/kg thể trọng. Xác định nồng độ dược chất trong máu theo thời gian, các tác giả nhận thấy có mối tương quan đồng biến giữa in vitro và in vivo.

E. Guler và cộng sự đã nghiên cứu giải phóng và hấp thu dextropropoxyphen hydroclorid (D-PRX, HCl) dưới dạng vi nang có tác dụng kéo dài. Các thông số

thay đổi bao gồm: tỷ lệ giữa dược chất làm nhân, vỏ ethyl cellulose và kích thước tiểu phân dược chất dùng chế tạo vi nang. Kết quả cho thấy: mức độ và tốc độ giải phóng của D-PRX, HCl ra khỏi vi nang nhỏ hơn so với bột. Lượng thuốc giải phóng giảm khi tỷ lệ vỏ vi nang tăng lên từ 1:1 đến 1:2 và bề dầy của vỏ vi nang tăng lên. Trong 5 phút đầu, mẫu bột D-PRX, HCl giải phóng được 92 - 95%, vi nang với tỷ lệ nhân vỏ 1:1 giải phóng 66 - 75%, còn vi nang với tỷ lệ vỏ 1:2, chỉ giải phóng được 41 - 46%. In vivo, các tác giả cũng nhận thấy rằng: lượng dược chất bài tiết xác định trong nước tiểu ở người uống vi nang thấp hơn so với người uống bột thuốc với cùng liều lượng và cách thức.

Điều này cho thấy mức độ hấp thu dược chất từ vi nang kém hơn là từ bột tinh khiết. Ngoài ra, cũng nhận thấy tốc độ bài tiết của D-PRX, HCl từ người dùng vi nang với tỷ lệ nhân vỏ 1:2 thấp hơn so với dùng vi nang tỷ lệ 1:1. Kết quả nghiên cứu in vitro và in vivo có thể đi tới kết luận là có thể dùng vi nang để chế tạo dạng thuốc có tác dụng kéo dài chứa D-PRX, HCl. Mặt khác, cần chú ý là nếu vỏ vi nang không liên tục dễ gây ra tình trạng giải phóng nhanh hoạt chất và như vậy không đáp ứng được mong muốn và yêu cầu của dạng thuốc tác dụng kéo dài.

Pal và cộng sự nghiên cứu động học giải phóng bậc không của sulfamethoxazol ra khỏi vi nang chế bằng phương pháp đông tụ phức hợp với hỗn hợp hai chất keo thân nước gelatin - gôm arabic làm vỏ vi nang.

Các tác giả kết luận rằng kích thước của vi nang và môi trường khuếch tán có ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ giải phóng của sulfamethoxazol.

Có thể biểu diễn tốc độ khuếch tán của dược chất ra khỏi vi nang theo phương trình được Senjkovic và CS đưa ra như sau:

$$\frac{dQ_t}{dt} = D_a A.\frac{\Delta C}{h_m}$$

Trong đó: $\frac{dQ_t}{dt}$ là tốc độ khuếch tán của dược chất

D_a là hệ số khuếch tán

Q_t là số lượng thuốc giải phóng sau thời gian t

ΔC là sự chênh lệch nồng độ dược chất giữa trong (c_d) và ngoài (c_r) của vi nang

h_m là bề dầy của vỏ vi nang

A là tổng diện tích bề mặt của vi nang được xác định bằng công thức: $A = N4\pi r_{mc} r_c$ (trong đó r_{mc} là bán kính của vi nang và r_c là bán kính của nhân).

Trong điều kiện thực nghiệm, $c_d >> c_r$ và như vậy ΔC trở thành c_d.

Kết quả nghiên cứu động học giải phóng bậc không của sulfamethoxazol được ghi trong bảng 4.1.

Bảng 4.1. *Tốc độ giải phóng của sulfamethoxazol ra khỏi vi nang*

Đường kính trung bình vi nang (μm)	pH = 1,2			pH = 7,2		
	$dQ_t/d_t.10^3$ (mg/giây)	$D_a.10^7$ (cm^2/giây)	T 50% (phút)	$dQ_t/d_t.10^3$ (mg/giây)	$D_a.10^7$ (cm^2/giây)	T 50% (phút)
175	1,267	2,65	54	5,950	2,43	18
104	2,367	1,62	43	3,333	1,15	28
82	3,600	1,42	36	2,783	0,93	37

Kết quả trong bảng cho thấy: sulfamethoxazol giải phóng ra khỏi vi nang chế với vỏ gelatin - gôm arabic với mức độ và tốc độ lớn hơn khi pH môi trường khuếch tán có pH 7,2 so với pH 1,2. Tuy nhiên, ảnh hưởng của kích thước vi nang tới khả năng giải phóng hoạt chất ở hai môi trường có khác nhau. Ở môi trường khuếch tán pH 1,2, khi kích thước vi nang càng nhỏ thì lượng dược chất giải phóng càng lớn. Ngược lại, khi môi trường khuếch tán pH 7,2 cho kết quả ngược lại.

Một số tác giả khảo sát ảnh hưởng của kích thước vi nang tới khả năng giải phóng và sinh khả dụng của phenazopyridin hydroclorid dưới dạng vi nang chế tạo bằng phương pháp tách pha do thay đổi nhiệt độ, với vỏ là ethyl cellulose.

Kết quả cho thấy: khi kích thước của vi nang tăng lên, tương ứng với hàm lượng của dược chất trong vi nang tăng, mức độ và tốc độ giải phóng phenazopyridin hydroclorid ra khỏi vi nang cũng tăng lên.

In vivo, xác định lượng dược chất thải trừ qua nước tiểu, các tác giả cũng thu được kết quả tương tự in vitro: lượng dược chất bài tiết tăng theo kích thước của vi nang. Tác giả công trình nghiên cứu rút ra một số kết luận: vi nang chứa phenazopyridin hydroclorid có thể sử dụng ethyl cellulose làm vỏ vi nang. Có thể điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất bằng cách thay đổi kích thước vi nang. Có thể chế tạo ra dạng thuốc tác dụng kéo dài bằng cách sử dụng vi nang chứa một lượng nhỏ vừa đủ dược chất với vỏ ethyl cellulose có bề dầy thích hợp.

Trong một số trường hợp, khi dược chất có độ tan và tốc độ tan nhỏ, có thể áp dụng các biện pháp kỹ thuật để làm tăng độ tan cũng như tốc độ tan trước khi đưa vào vi nang. Trong số các biện pháp đó, hiện nay được dùng là sử dụng hệ phân tán rắn (HPTR).

El - Shattawy và cộng sự đã dùng polyethylen glycol 6000 (PEG 6000) làm chất mang cho HPTR chứa furosemid. Sau đó, sử dụng HPTR làm nhân cho vi nang được điều chế bằng phương pháp pha tách đông tụ với vỏ vi nang là polystyren. Tỷ lệ furosemid - PEG 6000 - polystyren là 2:2:1 với mục đích nghiên cứu chế dạng thuốc tác dụng kéo dài.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: nếu dùng furosemid dưới dạng hạt, sau 30 phút đã giải phóng hết 100%. Nếu đưa vào dạng vi nang chỉ có vỏ là polystyren

thì ở tất cả các tỷ lệ dược chất - vỏ vi nang từ 2:1; 3:1... đến 16:1, sau 6 giờ, lượng furosemid chỉ giải phóng được từ 15,96 đến 45,04%. Còn nếu dùng nhân là HPTR với chất mang PEG 6000 chế theo phương pháp đun chảy thì chỉ sau 2,5 giờ, lượng furosemid giải phóng ra khỏi vi nang từ 79,11 đến 100%. Tiếp tục nghiên cứu độc tính (LD_{50}) của furosemid đã chế thành vi nang, các tác giả thu được kết quả như sau: dưới dạng vi nang, sự hấp thu của furosemid giảm và độc tính tăng (LD_{50} tăng). Trong số hai công chức vi nang thử nghiệm: tỷ lệ giữa furosemid-PEG 6000 - polystyren là 2:1:0,75 và 2:2:1, các tác giả nhận thấy: dược chất có thể giải phóng kéo dài khi chế vi nang theo tỷ lệ 2:2:1. Như vậy, hoàn toàn có sự tương đồng giữa kết quả nghiên cứu in vivo và in vitro.

Nhiều công trình nghiên cứu chứng minh rằng: sinh khả dụng của dược chất khi đưa vào dạng vi nang phụ thuộc vào bản chất và bề dày của lớp vỏ vi nang. Trong thực tế sản xuất, thường cho thêm vào vỏ vi nang một tá dược để làm tăng tính dẻo dai hoặc bảo vệ tính chất cơ lý của lớp vỏ vi nang. Chính các tá dược này cũng ảnh hưởng tới sinh khả dụng của dược chất. Chemtob và cộng sự đã chứng minh ảnh hưởng của polyisobutylen (PIB) với tính chất lý học và đặc biệt là khả năng giải phóng của metronidazol ra khỏi vi nang chế bằng phương pháp tách pha với vỏ ethyl cellulose tỷ lệ 1:1 và 2:1. Polyisobutylen thêm vào lớp vỏ vi nang nhằm mục đích làm tăng thêm tính dẻo dai của vi nang. Kết quả khảo sát cho thấy: tỷ lệ PIB có trong thành phần vi nang có ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ giải phóng của metronidazol ra khỏi vi nang (bảng 4.2).

***Bảng 4.2.** Tỷ lệ % metronidazol giải phóng ra khỏi vi nang in vitro*

Tỷ lệ nhân vỏ / Thông số	Thông số	Tỷ lệ % PIB thêm vào trong vỏ						
		PIB 50				PIB 150		
1:1		0	1,5	6	10	1,5	2	3
	Sau 3 giờ	53,8	60	78,5	97,3	60,8	67,5	55,8
	T 50% (phút)	16,3	142	65	3	43	75	154
2:1	Sau 3 giờ	55	61,6	68	78,1	68	57,7	85,3
	T 50% (phút)	135	72	40	4	91	120	27

Kết quả ở bảng 4.2 cho thấy: với polyisobutylen có phân tử lượng thấp (PIB 50), khi tăng tỷ lệ trong thành phần vỏ vi nang, tỷ lệ dược chất giải phóng cũng tăng theo, thời gian giải phóng 50% (T 50%) giảm đi. Rõ ràng là tốc độ và mức độ giải phóng metronidazol tăng tỷ lệ thuận với PIB 50 thêm vào trong thành phần vỏ vi nang.

Với polyisobutylen có phân tử lượng lớn hơn (PIB 150), khi tăng tỷ lệ từ 1,5 lên 3% trong thành phần vỏ vi nang, mức độ và tốc độ giải phóng của metronidazol giảm.

Căn cứ vào kết quả thực nghiệm, có thể kết luận rằng: mức độ ảnh hưởng của polyisobutylen tới đặc tính của vi nang phụ thuộc vào tỷ lệ nhân - vỏ sử dụng, vào trọng lượng phân tử và nồng độ PIB được dùng trong thành phần vỏ vi nang ethyl cellulose.

Phenylpropanolamin là một trong số những dược chất được nhiều nhà nghiên cứu chú ý chế tạo dạng thuốc tác dụng kéo dài. Chẳng hạn như dùng phương pháp khuếch tán với hệ trao đổi ion, hệ bơm thẩm thấu... và có thể kiểm soát được tốc độ giải phóng dược chất tới 16 - 18 giờ.

El. Shattavy và cộng sự nghiên cứu chế vi nang phenylpropanolamin hydroclorid (PP. HCl) có tác dụng kéo dài bằng các phương pháp khác nhau với lớp vỏ thay đổi.

Các tác giả đã dùng ba phương pháp chế tạo vi nang: tách pha đông tụ, phun sấy và bao bằng nồi bao viên thông thường.

- Phương pháp tách pha đông tụ dùng vỏ vi nang là polyvinyl acetat (Rodopace) hoặc polyvinyl acetat copolyme (PVAC), dung môi aceton và ether dầu hoả.
- Phương pháp phun sấy dùng kỹ thuật bao tầng sôi với các polyme: PVAC, polystyren, Rodopace, sáp Carnauba. Dung môi dùng là aceton cho Rodopace và PVAC, cloroform cho polystyren và sáp Carnauba, hỗn hợp cloroform - aceton (1:1) cho dầu thầu dầu hydrogen hoá.
- Phương pháp bao thông thường: dược chất được làm hạt với hỗn hợp dung môi aceton - alcol ethylic 70%. Hạt được làm khô trong nồi bao thông thường, sau đó được rây chọn lọc và bao bằng dung dịch polyme (PVAC, polystyren, Rodopace) hoặc sáp Carnauba, dầu thầu hydrogen hoá để thu được vi nang. Sau đó đánh giá khả năng giải phóng phenylpropanolamin ra khỏi vi nang và xác định độc tính cấp (LD_{50}) của các vi nang đã chế tạo.

Kết quả thu được cho thấy: vi nang chế tạo theo phương pháp tách pha đông tụ không có khả năng kéo dài tác dụng. Tối đa sau 2 giờ, dược chất đã giải phóng hết 100%.

Phương pháp phun sấy cho kết quả khá hơn nhưng cũng chỉ kéo dài được 4 giờ với vỏ vi nang là hỗn hợp gồm 20% PVAC và 40% sáp Carnauba.

Kết quả tốt nhất thu được ở phương pháp thứ 3. Vi nang thu được sử dụng làm nguyên liệu bào chế viên nén. Với PVAC, thời gian giải phóng hết 100% dược chất sau 5 giờ tương ứng với tỷ lệ polystyren 45%. Tốt hơn cả là khi dùng Rodopace: thời gian giải phóng hết dược chất có thể kéo dài tới 10 giờ khi tỷ lệ polyme dùng là 25%. Với sáp Carnauba, kết quả cũng rất khả quan: sau 3,5 giờ, dược chất giải phóng 100%, với tỷ lệ sáp để bao là 30%. Rõ ràng là phương pháp chế tạo, bản chất và số lượng chất làm vỏ vi nang ảnh hưởng rất nhiều tới khả năng giải phóng của dược chất ra khỏi vi nang cũng như ra khỏi viên nén chế tạo từ vi nang. Kết quả thử độc tính (LD_{50}) cũng cho kết luận phù hợp: PP-HCl tinh khiết cho LD_{50} (mg/kg) là 750, còn với vi nang chế bằng phương pháp phun sấy với vỏ là hỗn hợp 20% PVAC và 40% sáp Carnauba có LD_{50} là 1200. Trong khi đó, vi nang chế bằng phương pháp bao thông thường với 25% Rodopace, LD_{50} là 1500.

IV. KIỂM SOÁT MỘT SỐ CHỈ TIÊU CỦA VI NANG

Do đặc điểm có nhiều phương pháp chế tạo vi nang và quá trình sản xuất vi nang khá phức tạp nên đòi hỏi cần thiết phải kiểm tra một cách khá đầy đủ cả chất lượng của vỏ bao cũng như các chỉ tiêu lý, hoá của vi nang.

1. Hàm lượng dược chất

Thường được xác định bằng các phương pháp phân tích lý- hoá sau khi đã phá vỡ vỏ vi nang hoặc hoà tan vỏ nang trong môi trường thích hợp.

2. Bề dầy vỏ vi nang

Bề dầy của vỏ vi nang có liên quan tới kích thước, tỷ trọng, khối lượng, thể tích của nhân và tỷ trọng của vỏ vi nang. Bằng phương pháp toán học, người ta có thể tính được bề dầy của vỏ vi nang dựa trên cơ sở đã biết đường kính trung bình của vi nang, tỷ trọng của nhân và vỏ, số lượng vi nang trong một đơn vị khối lượng xác định.

Tuy nhiên trong thực tế khó có thể điều chế được vi nang có dạng hình cầu lý tưởng như vậy, do đó kết quả tính theo lý thuyết cần được so sánh với kết quả thực nghiệm xác định trực tiếp bề dầy vỏ nang.

Phương pháp thực nghiệm xác định bề dầy vỏ vi nang dựa trên nguyên tắc: phân tán vi nang vào môi trường phân tán không trộn lẫn với nhau như dầu parafin hoặc gelatin tuỳ thuộc vào tính chất của vỏ vi nang. Sau đó cắt các khối gelatin hoặc parafin đông lạnh thành các lát mỏng với bề dầy 10 micromet. Đặt các phiến cắt mỏng lên vật kính và quan sát dưới kính hiển vi có thang đo micromet và đọc trực tiếp bề dầy vỏ vi nang trên thang đo. Hiện nay, người ta dùng kính hiển vi điện tử để xác định bề dầy vỏ vi nang. Phương pháp mới này còn có thể nghiên cứu được cả cấu trúc của vi nang, từ đó định hướng được khả năng giải phóng của dược chất ra khỏi vỏ vi nang.

3. Phân loại kích thước

Dùng máy phân tích kích thước hạt.

4. Xác định tỷ trọng

Bằng phương pháp dùng picnomet hoặc máy đo tỷ trọng.

5. Tính chất lưu biến

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. L. Lachman, 1990, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.*
2. S. Banker, 1996, *Modern Pharmaceutics.*
3. P. Buri, 1985, *Formes Pharmaceutiques Nouvelles.*
4. E. Minkov, 1988, *Kỹ thuật các dạng thuốc,* Sofia, Bungari.
5. E. Minkov, 1989, *Hướng dẫn thực hành kỹ thuật các dạng thuốc,* Sofia.
6. V. Kaltsatos et al, 1989, *S.T.P Pharma* 5, 2.
7. C. Chernotob et al, 1989, *Drug Develop. Ind. Pharm.,*15,8.
8. H. El-Shattawy et al, 1991, *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 17,18.
9. R.K Chang, E.M. Rudnic, 1991, *Int. J. Pharm.,* 70.
10. E. Guler et al, 1989, *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 15, 2.
11. C. Aftabrouchad, E. Doelker, 1992, *S.T.P Pharma Sci.,* 2, 5.
12. T. Uchida et al, 1989, *Chem. Pharm. Bull.,* 37, 12.
13. P.R. Pal, T.K. Pal, 1988, *Acta Pharm. Technol* ., 43 ,4.
14. A. El- Raheem El, Helw, 1987, *Acta Pharm. Technol.,* 33, 3.
15. P.V. Parab et al, 1987, *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 13, 3
16. S.P. Li et al, 1988, *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 14, 2,3.
17. H.H. El- Shattavy et al, 1992, *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 18, 1.
18. T. Medwick, 2000, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 20.
19. J. Swarbrick, 1996, *Microcapsulation,* Marcel Dekker.

Chương 5

THUỐC TÁC DỤNG KÉO DÀI DÙNG QUA ĐƯỜNG TIÊU HOÁ

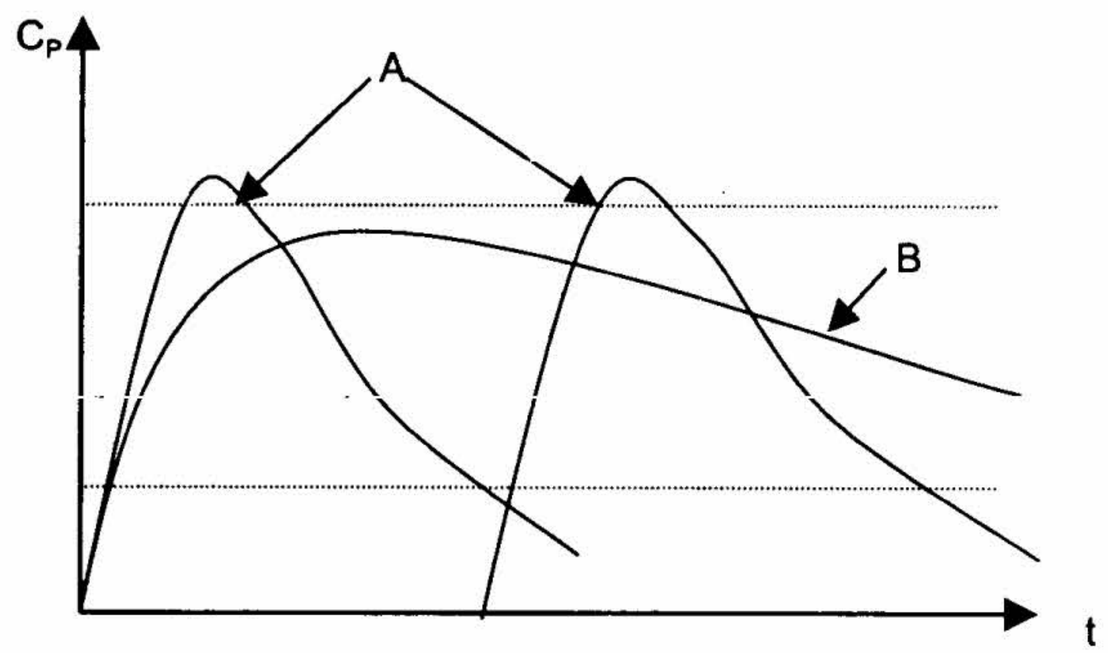
I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm về thuốc tác dụng kéo dài

Trong vòng 30 năm trở lại đây, việc đưa một thuốc mới ra thị trường ngày càng trở nên khó khăn và tốn kém. Hầu như chỉ có các công ty siêu quốc gia hoặc các chương trình nghiên cứu do nhà nước đầu tư mới có đủ kinh phí để nghiên cứu các hoá dược mới. Vì vậy các nhà sản xuất tập trung đầu tư khai thác lĩnh vực bào chế nhằm nâng cao chất lượng dạng thuốc và đưa ra các chế phẩm bào chế mới từ các dược chất gốc. Với sự tác động tích cực của sinh dược học (SDH), trên cơ sở cải tiến, nâng cao chất lượng các dạng thuốc quy ước, nhiều thế hệ các dạng thuốc mới đã được đưa ra thị trường. Thuốc tác dụng kéo dài (TDKD) ra đời từ những năm 50 được coi là thế hệ các dạng thuốc thứ hai sau các dạng thuốc quy ước, đang được tiếp tục phát triển với nhiều triển vọng mới.

Thuốc TDKD là những chế phẩm có khả năng kéo dài quá trình giải phóng và hấp thu dược chất từ dạng thuốc nhằm duy trì nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị một thời gian dài với mục đích kéo dài thời gian điều trị, giảm số lần dùng thuốc cho người bệnh, giảm tác dụng không mong muốn, nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc (hình 5.1).

Theo Dược điển Mỹ, thuốc TDKD ít nhất phải giảm được một nửa số lần dùng thuốc cho người bệnh.



Hình 5.1. *Đồ thị giải phóng dược chất từ dạng thuốc kéo dài*

A. Thuốc quy ước
B. Thuốc TDKD

Chế phẩm thuốc TDKD được đưa ra thị trường lần đầu tiên vào năm 1952 là nang *"Spansule"* chứa amphetamin sulfat, trong đó gồm nhiều loại hạt được bao bằng màng bao có độ dầy khác nhau, giải phóng dược chất tại các thời điểm khác nhau. Từ đó đến nay, thuốc TDKD đã phát triển nhanh chóng. Đến năm 1990, trên thế giới đã có gần 1000 bằng phát sinh được cấp cho các chế phẩm TDKD. Dược điển Mỹ 1985 (USP 21) mới có hai chuyên luận thuốc TDKD, nhưng đến năm 2000 (USP 24) đã có 28 chế phẩm.

Theo Dược điển Mỹ, thuốc TDKD gồm hai loại: loại kéo dài (extended - release) và loại tác dụng chậm (slow - release).

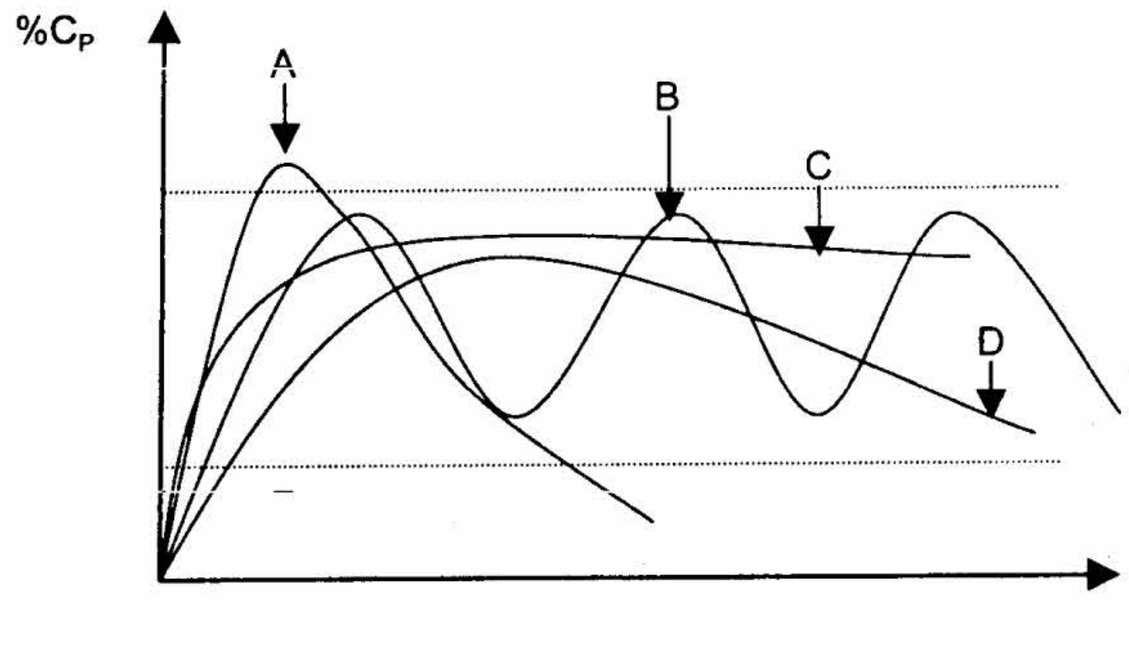
Tuy nhiên, hiện nay trong các tài liệu chuyên môn có rất nhiều thuật ngữ để chỉ thuốc TDKD, trong đó cách phân biệt cũng chưa hoàn toàn thống nhất và rõ ràng. Theo các tài liệu chính thống, có thể chia thành các loại sau:

- Thuốc giải phóng kéo dài (sustained - release, prolonged - release, extended - release, retard...): Chỉ chung các chế phẩm có khả năng giải phóng dược chất trong khoảng thời gian mong muốn để duy trì nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị. Thời gian mong muốn đó có thể là hàng ngày (với uống thuốc) hay hàng tuần, hàng tháng (với thuốc tiêm).
- Thuốc giải phóng có kiểm soát (controlled - release): Cũng là thuốc TDKD nhưng ở mức cao hơn, "kiểm soát" hàm ý duy trì nồng độ dược chất hằng định trong máu trong vùng điều trị.
- Thuốc giải phóng theo chương trình (programmed - release, time - release): Tương tự như thuốc giải phóng có kiểm soát nhưng tốc độ giải phóng dược chất được kiểm soát chặt hơn theo một chương trình thời gian định sẵn. Thường là các hệ điều trị (theurapeutic systems) như hệ điều trị qua da (TTS) chứa nitroglycerin hoặc scopolamin...

  Thuốc giải phóng có kiểm soát hay thuốc giải phóng theo chương trình đòi hỏi kỹ thuật bào chế rất cao. Thật ra sự giải phóng và hấp thu dược chất từ một dạng thuốc trong cơ thể là rất phức tạp, phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Nếu sự giải phóng dược chất không được hoàn thiện như yêu cầu khi thiết kế dạng thuốc thì hai dạng thuốc này sẽ trở thành dạng TDKD thông thường ban đầu.
- Thuốc giải phóng nhắc lại (repeat - release): Là những chế phẩm chứa những liều dược chất được giải phóng ngắt quãng sau những khoảng thời gian nhất định, nồng độ dược chất trong máu duy trì trong vùng điều trị, nhưng không hằng định (ví dụ dạng viên trong viên).
- Thuốc giải phóng tại đích (targeted release, side - specific release): Là các chế phẩm TDKD giải phóng phần lớn dược chất tại nơi điều trị, do đó tập trung được nồng độ dược chất cao tại đích, tiết kiệm được dược chất và phát huy tối đa hiệu quả điều trị, tránh ảnh hưởng đến các cơ quan không bị bệnh khác. Thuốc tới đích đang được nghiên cứu áp dụng trong một số bệnh như ung thư, bệnh về men...

Sự phân biệt trên đây chỉ là tương đối. Với các biệt dược TDKD lưu hành trên thị trường, người ta thường dùng thuật ngữ "*retard*" để chỉ chung tất cả các dạng TDKD.

Đồ thị giải phóng dược chất của các dạng thuốc trên được biểu diễn ở hình 5.2.



Hình 5.2. *Đồ thị hấp thu dược chất từ các dạng thuốc tác dụng kéo dài*
A. Thuốc quy ước
B. Dạng nhắc lại
C. Dạng giải phóng có kiểm soát
D. Dạng giải phóng kéo dài

Với mục đích thương mại, nhiều khi các nhà sản xuất thường quảng cáo quá mức cho sản phẩm của mình, dễ gây nhầm lẫn cho người bệnh và thậm chí có thể gây ra hậu quả không tốt. Ví dụ như thuốc giải phóng có kiểm soát có thể được quảng cáo thành thuốc giải phóng theo chương trình. Do đó, thuốc TDKD cần được kiểm soát chặt chẽ trước và trong khi lưu hành trên thị trường, nhằm đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của thuốc.

2. Ưu nhược điểm của thuốc tác dụng kéo dài

Mục đích chính của thuốc TDKD là cải thiện và nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc. So với các dạng thuốc quy ước, thuốc TDKD có một số ưu điểm sau:

- Duy trì được nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị, giảm được dao động nồng độ máu của thuốc (tránh được hiện tượng đỉnh - đáy), do đó giảm được tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Giảm được số lần dùng thuốc cho người bệnh, giảm được phiền phức, tránh quên thuốc, bỏ thuốc, thức dậy giữa đêm để uống thuốc... Từ đó đảm bảo được sự tuân thủ của người bệnh theo chế độ liều đã được chỉ định, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc. Đặc biệt là ở những người bị bệnh mạn tính, kinh niên phải điều trị dài ngày (như bệnh cao huyết áp, đái tháo đường...).

- Nâng cao được sinh khả dụng (SKD) của thuốc do thuốc được hấp thu đều đặn, triệt để hơn. Trong nhiều trường hợp có thể tập trung được nồng độ thuốc cao tại nơi cần điều trị, phát huy được tối đa tác dụng của thuốc.
- Giảm được lượng thuốc dùng cho cả đợt điều trị, do đó tuy giá thành một liều thuốc thường cao hơn dạng quy ước nhưng giá thành của cả liệu trình điều trị lại giảm.

Hạn chế của thuốc TDKD là:

- Nếu có hiện tượng ngộ độc, tác dụng không mong muốn hay không chịu thuốc thì không thải trừ ngay thuốc khỏi cơ thể được.
- Thuốc TDKD là những dạng bào chế đòi hỏi kỹ thuật cao. Khi uống, quá trình giải phóng dược chất trong đường tiêu hoá lại phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố. Do đó nếu có sai sót trong kỹ thuật bào chế hay những thay đổi sinh học ở cá thể người bệnh đều có thể dẫn đến những thất bại trong đáp ứng lâm sàng so với ý đồ thiết kế ban đầu.
- Chỉ có một số rất ít dược chất chế được dưới dạng TDKD.

II. THIẾT KẾ THUỐC TÁC DỤNG KÉO DÀI DÙNG ĐỂ UỐNG

Khi thiết kế một dạng thuốc TDKD, cần phải xem xét nhiều yếu tố: tính chất của dược chất, liều dùng, đường dùng, dạng bào chế, phạm vi áp dụng lâm sàng... Trong đó, giữa các yếu tố đều có mối tương quan, ràng buộc lẫn nhau.

1. Các yếu tố lý - hoá của dược chất liên quan đến tác dụng kéo dài

1.1. Độ tan

Mục đích của thuốc TDKD là duy trì một sự hấp thu đều đặn dược chất để đạt được nồng độ máu hằng định trong vùng điều trị. Muốn được hấp thu thì trước hết dược chất phải hoà tan trong môi trường hấp thu, do vậy độ tan của dược chất ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình hấp thu của dược chất.

Theo phương trình Noyes - Withney thì quan hệ giữa tốc độ hấp thu và độ tan là:

$$\frac{dC}{dt} = K_D.A.C_s$$

Trong đó:

K_D là hằng số tốc độ hoà tan

A là tổng diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan

C_s là nồng độ bão hoà của dược chất

Như vậy, tốc độ hấp thu tỷ lệ thuận với C_s, tức là với giới hạn hoà tan của dược chất.

Với dược chất có độ tan nhỏ, tốc độ hoà tan sẽ hạn chế tốc độ hấp thu, do đó không cần chế dưới dạng TDKD. Trên thực tế, nhiều dược chất có độ hoà tan quá thấp (< 0,01 mg/ml) đã không gây được tác dụng điều trị mong muốn và người ta đã phải tìm các biện pháp làm tăng độ tan của chúng (như digoxin, griseofulvin...).

Với dược chất quá dễ tan trong nước, thường hấp thu nhanh và dễ gây nên hiện tượng đỉnh nồng độ máu vượt quá giới hạn an toàn tối thiểu, dẫn đến tác dụng không mong muốn. Các dược chất này khó chế dưới dạng TDKD vì khó điều tiết tốc độ hấp thu. Đôi khi người ta tìm cách hạn chế tốc độ hoà tan để giảm tác dụng phụ.

Do vậy, thuốc TDKD thường chứa dược chất tương đối dễ tan trong nước (> 0,1 mg/ml). Khi chế dạng TDKD, người ta tìm cách làm chậm tốc độ hoà tan của dược chất để kéo dài sự hấp thu nhằm duy trì nồng độ máu trong vùng điều trị.

Khi chế dưới dạng TDKD, độ tan của dược chất quyết định cấu tạo của dạng thuốc. Ví dụ: với dược chất ít tan thì không chọn hệ khuếch tán vì không tạo ra được sự chênh lệch nồng độ cần thiết cho quá trình khuếch tán.

Tuy nhiên, với các thuốc dùng để uống thì sự hoà tan của dược chất còn phụ thuộc vào bậc thang pH của đường tiêu hoá. Trên thực tế, phần lớn các dược chất ở dạng acid yếu hoặc base yếu, có độ tan thay đổi theo pH môi trường hoà tan.

Với acid yếu, sự phụ thuộc của độ tan vào pH được biểu thị theo phương trình sau:

$$S_t = S_o (1 + 10^{pH - pKa})$$

Trong đó: S_t là độ tan của cả dạng ion hoá và không ion hoá

S_o là độ tan của dạng không ion hoá

pKa là hằng số phân ly acid

Trong dịch vị và phần đầu ruột non, acid yếu chủ yếu tồn tại dưới dạng không ion hoá. Dạng này dễ thấm qua màng lipid, có thể được hấp thu ở dạ dày.

Đến ruột non, pH ít acid hơn (pH = 5 - 7), acid yếu chủ yếu tồn tại dưới dạng ion hoá, ít được hấp thu hơn. Do đó các dược chất có mức độ ion hoá quá cao không nên chế dưới dạng TDKD.

Với base yếu thì ngược lại, các dược chất ít tan trong dịch ruột cũng không nên chế dưới dạng TDKD.

Trong cùng một chế phẩm thuốc TDKD, với mục đích kéo dài sự hấp thu thuốc, người ta có thể phối hợp các dược chất có khả năng giải phóng và hấp thu ở các vùng pH khác nhau trong đường tiêu hoá để kéo dài tác dụng của thuốc.

1.2. Hệ số phân bố (HSPB) dầu/nước (D/N)

Sau khi được đưa vào cơ thể cho đến lúc thải trừ, dược chất phải khuếch tán qua nhiều loại màng sinh học khác nhau. Phần lớn màng sinh học có bản chất lipoprotein, do đó dược chất phải có một HSPB thích hợp mới dễ thấm qua màng.

HSPB D/N của dược chất được đặc trưng bởi tỷ lệ dược chất phân bố trong pha nước và pha dầu ở trạng thái cân bằng:

$$K = \frac{C_D}{C_N}$$

Các dược chất có HSPB D/N khoảng 1000 thì dễ khuếch tán qua màng sinh học.

Dược chất có HSPB D/N quá cao thường bị giữ lại trong màng lipid tạo nên hiện tượng tích luỹ. Ngược lại dược chất có HSPB D/N quá thấp thì không qua được màng lipid. Các dược chất này đều không thích hợp cho thuốc TDKD.

1.3. Độ ổn định

Một số dược chất khi dùng qua đường tiêu hoá sẽ bị giảm tác dụng do không bền trong môi trường acid hay môi trường kiềm hoặc bị phân huỷ bởi hệ enzym, bị chuyển hoá qua gan lần đầu nhiều,...

Dạng TDKD có nhiều lợi thế trong việc bảo vệ hoạt chất, hạn chế sự giảm tác dụng trong đường tiêu hoá. Ví dụ: các dược chất ít bền trong dịch vị thường được chế thành dạng TDKD chỉ giải phóng dược chất ở ruột. Các dược chất dễ bị phân huỷ bởi hệ enzym, thường được đưa vào dạng cốt trao đổi ion.

Riêng với dược chất không bền trong pH dịch ruột thì dạng TDKD cũng không mang lại nhiều lợi ích, vì dược chất vẫn được giải phóng và hấp thu chủ yếu ở ruột.

1.4. Liên kết protein

Nhiều dược chất có khả năng liên kết với protein huyết tương và được vận chuyển tới các cơ quan ngoại mạch. Sau khi phân ly khỏi protein, dược chất gây tác dụng điều trị. Do vậy, hiệu quả tác dụng của thuốc có liên quan nhiều đến đặc tính liên kết protein của dược chất.

Những thuốc có mức độ liên kết protein cao thường được giữ lại lâu trong hệ mạch, sau đó được giải phóng từ từ, kéo dài tác dụng điều trị (như diazepam, coumarin, novobiocin...). Như vậy, các dược chất này không cần chế dưới dạng TDKD.

2. Các yếu tố sinh học liên quan đến tác dụng kéo dài

Để thiết kế được chế phẩm thuốc TDKD có hiệu quả, sau khi nắm được tính chất lý hoá của dược chất, người thiết kế phải tìm hiểu và làm thực nghiệm khảo sát các thông số dược động học của dược chất như thời gian bán thải, hằng số hấp thu, hằng số thải trừ, thể tích phân bố...

2.1. Hấp thu

Mức độ và tốc độ hấp thu quyết định SKD của chế phẩm thuốc. Do vậy, để thiết kế được một dạng thuốc TDKD có SKD cao cần phải xem xét kỹ đặc tính hấp thu của dược chất.

Mục đích của thuốc TDKD là kéo dài sự hấp thu, muốn vậy phải kéo dài sự giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc. Cho nên, với thuốc TDKD thì hằng số tốc độ giải phóng của dược chất phải nhỏ hơn rất nhiều so với hằng số tốc độ hấp thu ($K_{giải\ phóng} <<< K_{hấp\ thu}$).

Với thuốc uống, thời gian thuốc đi qua vùng hấp thu của đường tiêu hoá là 8 - 12 giờ, thời gian bán hấp thu tối đa là 3 - 4 giờ, hằng số tốc độ hấp thu tối thiểu là 0,17 - 0,23 giờ để đảm bảo hấp thu được 80 - 95% dược chất. Vì vậy, các thuốc hấp thu chậm không nên chế dưới dạng TDKD.

Tính toán trên đây chỉ đúng trong trường hợp dược chất hấp thu đồng đều trên toàn bộ chiều dài đường tiêu hoá. Trên thực tế, có những dược chất chỉ được hấp thu tại một phần nhất định của đường tiêu hoá (như riboflavin, sắt sulfat...). Với những dược chất này, trước kia người ta khuyên không nên chế dưới dạng TDKD vì dược chất không được hấp thu hết khi đi qua phần đầu ruột non nên SKD thấp. Gần đây, với sự ra đời của "hệ nổi" (có tỷ trọng thấp hơn tỷ trọng dịch vị nên hệ luôn luôn nổi trên bề mặt chất lỏng dạ dày), giải phóng từ từ dược chất xuống ruột thì các dược chất trên nếu chế dưới dạng TDKD lại trở nên rất có hiệu quả. Bởi vì khi từng lượng nhỏ dược chất được giải phóng và đi qua vùng hấp thu tối ưu, chúng lại được hấp thu ở mức tối đa.

2.2. Phân bố

Sau khi hấp thu vào máu, thuốc được phân bố đến tổ chức để phát huy tác dụng điều trị. Đặc tính phân bố của thuốc là một trong những thông số dược động học quan trọng cần được xem xét khi thiết kế dạng TDKD.

Thể tích phân bố biểu kiến là hằng số tỷ lệ thuốc liên quan đến nồng độ thuốc trong máu và tổng lượng thuốc trong cơ thể.

$$V_d = D / C_p$$

Trong đó C_p là nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố được vận dụng xem xét để thiết kế liều cho dạng thuốc TDKD, cũng như để điều chỉnh liều khi dùng thuốc.

2.3. Chuyển hoá

Khi thiết kế dạng thuốc TDKD cần chú ý đến sự chuyển hoá của một số thuốc.

Một số dược chất bị chuyển hoá bởi hệ enzym ở thành ruột hoặc bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Nếu chế dưới dạng TDKD thì SKD của các thuốc này bị giảm nhiều do thuốc được giải phóng từ từ, khi đi qua ruột sẽ bị enzym chuyển hoá thành các chất không có tác dụng dược lý ở một tỷ lệ cao (như nitroglycerin, clopromazin, salicylamid, levodopa, propoxyphen, propranolol, lidocain...), do đó nồng độ thuốc trong máu không ổn định.

Với các dược chất này, tốt nhất là dùng dưới dạng tiền thuốc (pro-drug), sau khi qua ruột hoặc gan, dưới tác dụng của enzym sẽ giải phóng trở lại dược chất ban đầu (như cloramphenicol palmitat), hoặc chế dưới dạng cốt trao đổi ion.

2.4. Thải trừ và thời gian bán thải

Mục đích của thuốc TDKD là duy trì nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị trong một thời gian dài. Muốn vậy tốc độ hấp thu dược chất từ dạng TDKD phải bằng tốc độ thải trừ khỏi cơ thể.

Tốc độ thải trừ được đặc trưng bởi thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của thuốc.

$$t_{1/2} = 0,693\ V/Cl_s = 0,693\ AUC/liều$$

Trong đó: Cl_s là thanh thải hệ thống

V là thể tích phân bố

Thuốc có $t_{1/2}$ ngắn, muốn duy trì được nồng độ trong máu thì phải dùng nhiều liều liên tục, do đó nên chế dưới dạng thuốc TDKD. Tuy nhiên nếu $t_{1/2} < 2$ giờ thì liều dùng sẽ quá lớn và tốc độ giải phóng phải nhanh, cho nên khó áp dụng trong thực tế (những thuốc có $t_{1/2} < 2$ giờ như: ampicillin, cephalexin, cloxacillin, furosemid, levodopa, penicillin G, propylthiouracil...).

Ngược lại, nếu thuốc có thời gian bán thải > 8 giờ (như diazepam, digoxin, phenytoin, warfarin, guanethidin, dicoumarol) thì không cần thiết chế dưới dạng TDKD.

Người ta cho rằng thuốc có thời gian bán thải từ 4 - 6 giờ là thích hợp để chế dưới dạng TDKD.

2.5. Cỡ liều và sự an toàn

Lượng dược chất chứa trong một đơn vị liều của thuốc TDKD thường lớn hơn dạng thuốc quy ước. Điều này có thể nguy hiểm cho người dùng nếu sự khống chế tốc độ giải phóng dược chất của thuốc TDKD bị thất bại, làm cho toàn bộ lượng dược chất được giải phóng nhanh trong khoảng thời gian ngắn. Tuy nhiên, trên thực tế cỡ liều của thuốc TDKD cũng chỉ lớn đến mức khi trình bày dưới dạng bào chế bệnh nhân còn chấp nhận được (với dạng thuốc rắn để uống, một đơn vị liều tối đa cũng chỉ khoảng 0,5 - 1g).

Ngoài ra mục đích của thuốc TDKD là duy trì nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị, tránh hiện tượng đỉnh nồng độ (nồng độ thuốc trong máu vượt qua giới hạn tối thiểu gây ngộ độc) để giảm bớt tác dụng không mong muốn của thuốc. Thuốc có vùng điều trị hẹp thường có hiện tượng đỉnh nồng độ, do vậy nên chế dưới dạng TDKD. Tuy nhiên, để đảm bảo an toàn cho người bệnh, các dược chất có chỉ số điều trị (T_i) thấp, liều tác dụng gần với liều độc thì không nên chế dưới dạng TDKD (dược chất có $T_i < 10$ như: digoxin, digitoxin, phenobarbital...).

3. Thiết kế liều cho thuốc tác dụng kéo dài

Để thiết kế liều cho thuốc TDKD, trước hết phải nghiên cứu các thông số dược động học của dược chất khi dùng liều đơn như: hằng số tốc độ hấp thu, hằng

số tốc độ thải trừ, thời gian bán thải, nồng độ điều trị... Đồng thời phải biết được mức liều để đạt được đỉnh nồng độ máu mong muốn, khi dùng dạng quy ước.

Có nhiều cách tính liều khác nhau tuỳ theo cấu tạo và cơ chế giải phóng dược chất của hệ.

3.1. Trường hợp chung

Mục đích của thuốc TDKD là duy trì nồng độ máu của dược chất hằng định trong vùng điều trị giống như khi truyền nhỏ giọt tĩnh mạch ở tốc độ không đổi bằng với tốc độ thải trừ của thuốc.

Do đó, với thuốc TDKD, lý tưởng nhất là sau khi đạt được nồng độ máu mong muốn, tốc độ hấp thu dược chất từ hệ phải bằng với tốc độ thải trừ của dược chất.

Muốn vậy, người ta đưa vào hệ hai mức liều: *liều ban đầu* (D_i) giải phóng nhanh dược chất theo động học bậc 1 để nhanh chóng đạt nồng độ điều trị và *liều duy trì* (D_m) giải phóng bằng với tốc độ thải trừ của dược chất.

Tổng liều của hệ lúc đó sẽ là:

$$D = D_i + D_m$$

Theo Nelson, trong trường hợp này liều ban đầu sẽ là:

$$D_i = C_d.V_d$$

Trong đó: C_d là mức nồng độ máu cần đạt

V_d là thể tích phân bố

Tốc độ thải trừ liều ban đầu sẽ là $D.K_e$

K_e là hằng số tốc độ thải trừ

Muốn duy trì nồng độ máu hằng định thì tốc độ hấp thu từ D_m phải bằng tốc độ thải trừ:

$$Kr_o = D_i.K_e = C_d.V_d.K_e$$

Kr_o là hằng số tốc độ giải phóng bậc 0

Nếu muốn duy trì sự giải phóng trong khoảng thời gian T_d thì:

$$D_m = Kr_oT_d = C_d.V_d.K_e.T_d$$

Trong mô hình một ngăn $K_e = \frac{0,693}{t_{1/2}}$, do đó, phương trình Nelson để tính liều cho dạng TDKD sẽ là:

$$D = D_i + \frac{0,693.C_d.V_d.T_d}{t_{1/2}}$$

Giả sử cần TDKD của hệ trong 10 giờ, tuỳ theo giá trị $t_{1/2}$ của dược chất, có thể tính sơ bộ liều toàn phần cho hệ như ghi ở bảng 5.1.

Bảng 5.1. Cách tính liều toàn bộ hệ dựa theo $t_{1/2}$ của dược chất

$t_{1/2}$ (giờ)	D	$t_{1/2}$ (giờ)	D
2 - 4	4,50 - 2,70 D_i	6 - 8	2,15 - 1,80 D_i
4 - 6	2,70 - 2,15 D_i	8 - 10	1,80 - 1,00 D_i

Tuy nhiên sự tính toán trên đây chỉ mang tính chất tương đối với giả thiết rằng D_m chỉ giải phóng khi D_i đã được hấp thu và thải trừ (cách tính này chỉ đúng với hệ nhắc lại). Thực ra D_m được giải phóng ngay cả khi D_i đang giải phóng.

3.2. Trường hợp liều duy trì giải phóng cùng với liều ban đầu ngay từ đầu (t =0)

Để duy trì nồng độ máu hằng định trong thời gian T_d thì liều duy trì phải là: $K_m + Kr_o.T_d$.

Theo Robinson, vì liều duy trì được giải phóng ngay từ đầu, do đó lượng dược chất từ liều duy trì được giải phóng từ đầu (t = 0) cho đến lúc đạt đỉnh nồng độ máu (T_p) sẽ là $Kr_o.T_p$.

Để tránh hiện tượng nồng độ máu vượt quá giới hạn an toàn dẫn đến tác dụng không mong muốn thì liều ban đầu phải bớt đi một lượng đúng bằng lượng giải phóng từ liều duy trì. Do đó liều ban đầu sẽ là: $D_i - Kr_o.T_p$.

Tổng liều của hệ là: $D = D_i - Kr_o.T_p + Kr_o T_d$.

3.3. Trường hợp liều duy trì giải phóng lúc liều ban đầu đã đạt đỉnh nồng độ

Trường hợp này, liều ban đầu không thay đổi. Liều duy trì cần đạt để duy trì nồng độ máu trong thời gian từ đỉnh nồng độ (T_p) cho đến thời gian mong muốn (h) sẽ là:

$$D_m = Kr_o (h - T_p)$$

Do đó tổng liều của hệ sẽ là: $D = D_i + Kr_o (h - T_p)$

Các trường hợp tính toán trên đây, dựa trên cơ sở cho rằng quá trình giải phóng dược chất từ liều duy trì tuân theo động học bậc 0. Đây là con đường đơn giản nhất để hằng định nồng độ máu. Tuy nhiên trên thực tế, các quá trình dược động học của dược chất trong cơ thể phức tạp hơn nhiều vì chịu tác động của nhiều yếu tố.

Nếu quá trình giải phóng từ liều duy trì tuân theo động học bậc 1 thì phải tính theo hằng số tốc độ giải phóng bậc 1 (Kr_1).

Nếu liều duy trì giải phóng đồng thời với liều ban đầu thì công thức tính liều sẽ là:

$$D = D_i - D_m.Kr_1.T_p + \frac{C_d \cdot K_e}{Kr_1}$$

Nếu liều duy trì giải phóng sau liều ban đầu một khoảng thời gian τ thì:

$$D = D_i + \frac{K_e}{Kr_1}(C_d - C_r) \cdot e^{Kr_1(Tp-\tau)}$$

(C_r là nồng độ máu còn lại khi xuất hiện đỉnh thứ 2: T_p).

Tất cả các tính toán trên đây chỉ có giá trị trong trường hợp đáp ứng lâm sàng của dược chất tương ứng với nồng độ thuốc trong máu.

4. Cấu tạo của các hệ tác dụng kéo dài và cơ chế giải phóng dược chất

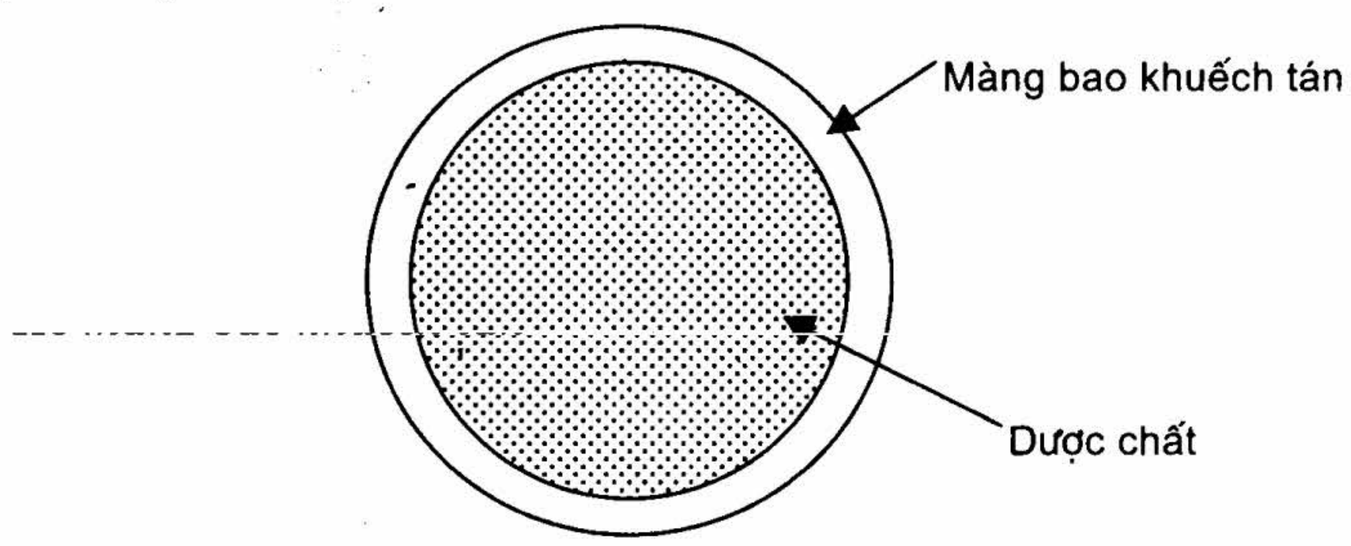
Về mặt bào chế, thuốc TDKD dùng để uống thường được trình bày dưới dạng viên nén hay nang cứng. Tuy nhiên về cấu tạo và cơ chế giải phóng dược chất thì có nhiều cách phân loại khác nhau.

Sau đây là cách phân loại hay gặp nhất trong các tài liệu chuyên môn

4.1. Hệ tác dụng kéo dài giải phóng dược chất theo cơ chế khuếch tán

- *Hệ màng bao khuếch tán*

Nguyên tắc cấu tạo: Bao dược chất bởi một màng polyme không tan trong dịch tiêu hoá, đóng vai trò là hàng rào khuếch tán kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất (hình 5.3).



Hình 5.3. *Mô hình hệ màng bao khuếch tán "bình chứa"*

Hệ này thường được gọi là "bình chứa" (reservoir). Quá trình giải phóng dược chất của hệ xảy ra theo ba giai đoạn:

- Nước từ môi trường bên ngoài thấm vào màng, màng hút nước và trương nở. Giai đoạn này cần một thời gian tiềm tàng, tuỳ theo khả năng thấm môi trường của màng.
- Hoà tan dược chất trong hệ.
- Khuếch tán dược chất ra môi trường bên ngoài. Trước khi khuếch tán được ra môi trường bên ngoài, dược chất cần được phân bố bão hoà trong màng. Với hệ đã bảo quản lâu, dược chất đã được khuếch tán vào màng trong thời gian bảo quản.

Tốc độ khuếch tán dược chất qua màng tuân theo định luật Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D}{e} S(C_1 - C_2).$$

Trong đó: Q là lượng dược chất khuếch tán qua màng trong thời gian t

D là HSKT của dược chất qua màng

e là bề dầy màng

S là diện tích bề mặt khuếch tán

C_1 là nồng độ dược chất trong màng

C_2 là nồng độ dược chất ngoài màng

Như vậy, tốc độ giải phóng của dược chất khỏi hệ phụ thuộc vào hệ số khuếch tán của dược chất trong màng, tức là phụ thuộc vào:

- Bản chất của dược chất như: kích thước phân tử (những phân tử lớn khó khuếch tán qua màng), ái lực của dược chất với màng, độ tan của dược chất. Trong công thức, C_1 thực chất là nồng độ bão hoà của dược chất. Các dược chất có độ tan nhỏ, Δc sẽ nhỏ và khó khuếch tán qua màng.
- Bản chất của màng: bản chất của polyme dùng để bao màng quyết định tốc độ giải phóng dược chất. Ngoài ra là các chất phụ gia của màng như chất làm dẻo, chất làm tăng độ thấm, chất thân nước... Thành phần màng bao khác nhau sẽ tạo nên khả năng trương nở và hoà tan khác nhau, do đó sẽ tạo nên mật độ và kích thước kênh khuếch tán khác nhau, làm thay đổi khả năng khuếch tán dược chất qua màng.

Đồng thời, tốc độ giải phóng dược chất còn phụ thuộc vào bề dầy và diện tích bề mặt khuếch tán của màng như phương trình đã biểu thị.

Với một hệ xác định, các yếu tố D, e, S không đổi thì tốc độ giải phóng dược chất chủ yếu phụ thuộc vào Δc. Khi tốc độ hoà tan của dược chất lớn hơn tốc độ khuếch tán nhiều lần, trong hệ sẽ tạo nên dung dịch bão hoà và nếu C_2 coi như không đáng kể thì tốc độ giải phóng sẽ đạt được mức hằng định theo động học bậc 0 cho đến lúc giải phóng được 80 - 90% dược chất. Khi tất cả dược chất trong hệ đã hoà tan hết, C_1 sẽ giảm và sự giải phóng tuân theo động học bậc 1.

Theo lý thuyết, sự giải phóng trên đây của hệ màng bao khuếch tán không bị ảnh hưởng bởi điều kiện môi trường giải phóng như pH, sự bài tiết dịch tiêu hoá, thời gian thuốc đi qua đường tiêu hoá. Tuy nhiên, trên thực tế quá trình giải phóng dược chất của hệ trong cơ thể phức tạp hơn nhiều. Có những yếu tố tác động đến sự giải phóng dược chất chưa được phản ánh trong các phương trình lý thuyết. Ví dụ: sự trương nở của màng ở các điều kiện khác nhau có thể khác nhau làm cho bề dầy của màng thay đổi, kích thước và mật độ lỗ xốp của màng thay đổi, dẫn đến hệ số khuếch tán của dược chất cũng không phải luôn luôn đồng nhất, do vậy tốc độ giải phóng dược chất không phải bao giờ cũng được duy trì ở mức hằng định. Tuy vậy, về mặt đáp ứng lâm sàng, nếu nồng độ máu của dược chất dao động trong vùng điều trị vẫn được coi như giải phóng dược chất hằng định.

Hệ màng bao khuếch tán có ưu điểm là dễ đạt được sự giải phóng dược chất hằng định theo động học bậc 0 để duy trì nồng độ máu trong vùng điều trị. Tốc độ giải phóng dược chất có thể thay đổi tuỳ theo từng trường hợp bằng cách thay đổi thành phần và độ dầy màng bao.

Tuy nhiên, đây là những dạng thuốc đòi hỏi kỹ thuật bào chế cao. Bất kể sai sót nào dẫn đến khiếm khuyết về màng bao, làm cho màng bị thủng, rách... đều dẫn đến sự giải phóng nhanh dược chất, làm thay đổi thiết kế ban đầu. Do đó các dược chất tác dụng mạnh, vùng điều trị hẹp, các dược chất có phân tử lượng lớn, dược chất ít tan không nên chế dưới dạng màng khuếch tán.

Hệ màng bao khuếch tán được bào chế bằng kỹ thuật vi nang hoá (microencapsulation) và kỹ thuật bao màng mỏng (bao film).

Nguyên liệu tạo màng là các polyme không tan trong nước như: ethyl cellulose, polyvinyl acetat, hỗn hợp Eudragit... Ngoài ra, có thể cho thêm các chất dẻo (PEG, glycerin, acid stearic, dibutyl sebacat...) để màng đỡ bị rách vỡ. Khi cần điều chỉnh tốc độ khuếch tán của dược chất, người ta cho vào màng các chất tan trong nước (như PVP, CMC, bột đường, natri clorid) để khi các chất này hoà tan sẽ tạo ra các kênh khuếch tán mới. Một số chất diện hoạt (natri laurylsulfat, Tween...) cũng được cho vào màng để tăng khả năng thấm nước của màng.

Dược chất đem bao màng có thể là các tiểu phân (bột hoặc tinh thể), các hạt, pellet hoặc viên nén. Trong đó, các tiểu phân dược chất thường được bao bằng kỹ thuật vi nang hoá.

Với dược chất không tan trong dung môi hữu cơ, người ta có thể tạo màng từ hỗn dịch: phân tán tiểu phân dược chất vào dung dịch polyme trong dung môi hữu cơ, bay hơi dung môi bằng cách phun sấy, polyme sẽ tạo màng bao quanh tiểu phân dược chất dưới dạng vi nang. Với dược chất không tan trong tá dược béo, người ta phân tán dược chất vào tá dược đun chảy, sau đó phun đông tụ (congeanling spray) ở nhiệt độ thấp để tạo vi nang.

Trên thực tế, phần lớn vi nang được chế từ các nhũ tương: hoà tan dược chất vào pha nước, sau đó nhũ hoá vào dầu hay vào dung dịch polyme trong dung môi hữu cơ với các chất nhũ hoá thích hợp. Làm đông tụ polyme bằng cách giảm nhiệt độ hoặc bằng cách thay đổi điểm đẳng điện, polyme sẽ bao quanh dược chất tạo thành các vi nang.

Hiện nay, do tiến bộ của kỹ thuật bao film, người ta thường bao màng khuếch tán trong các thiết bị bao tầng sôi. Dược chất đem bao có thể là tinh thể, hạt hoặc pellet có kích thước xác định. Nếu lượng dược chất ít (liều dùng thấp), có thể xát hạt với tá dược độn hoặc dùng hạt trơ, pellet trơ (thường được chế từ hỗn hợp tinh bột - bột đường), sau đó bao dược chất lên hạt trơ rồi bao màng khuếch tán bên ngoài.

Ngoài ra, để dễ khống chế độ đồng nhất của bề dầy màng bao, người ta còn bao màng từ các viên nén mini (đường kính viên từ 1 - 3 mm).

Bên cạnh các thiết bị tầng sôi, việc bao màng từ các hạt và viên nén còn được tiến hành trong các nồi bao truyền thống. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy bao bằng tầng sôi, màng bao có độ dầy mịn màng, đồng nhất hơn bao bằng nồi bao.

Vi nang hoặc hạt bao xong, thường được đóng vào nang cứng hoặc dập thành viên nén TDKD.

Khi đóng nang, có thể phối hợp hạt bao với hạt không bao giải phóng nhanh liều ban đầu. Các hạt bao cũng có thể phối hợp các loại hạt có độ dầy màng bao khác nhau để duy trì sự giải phóng liên tục và hằng định của dược chất.

Khi dập viên từ các vi nang hoặc hạt, người ta thường cho thêm 20 - 30% tá dược độn để cách ly hạt, tránh các hạt dính lại với nhau làm rách vỏ hoặc làm tăng độ dầy màng bao dẫn đến làm thay đổi tốc độ giải phóng dược chất. Mặt khác, phải xác định độ nén thích hợp để tránh làm rách, vỡ màng bao dẫn đến làm tăng tốc độ khuếch tán dược chất. Tuy vậy, trên thực tế, vẫn có 20 - 30% số hạt bị nứt vỡ màng bao và sẽ giải phóng dược chất dưới dạng liều ban đầu.

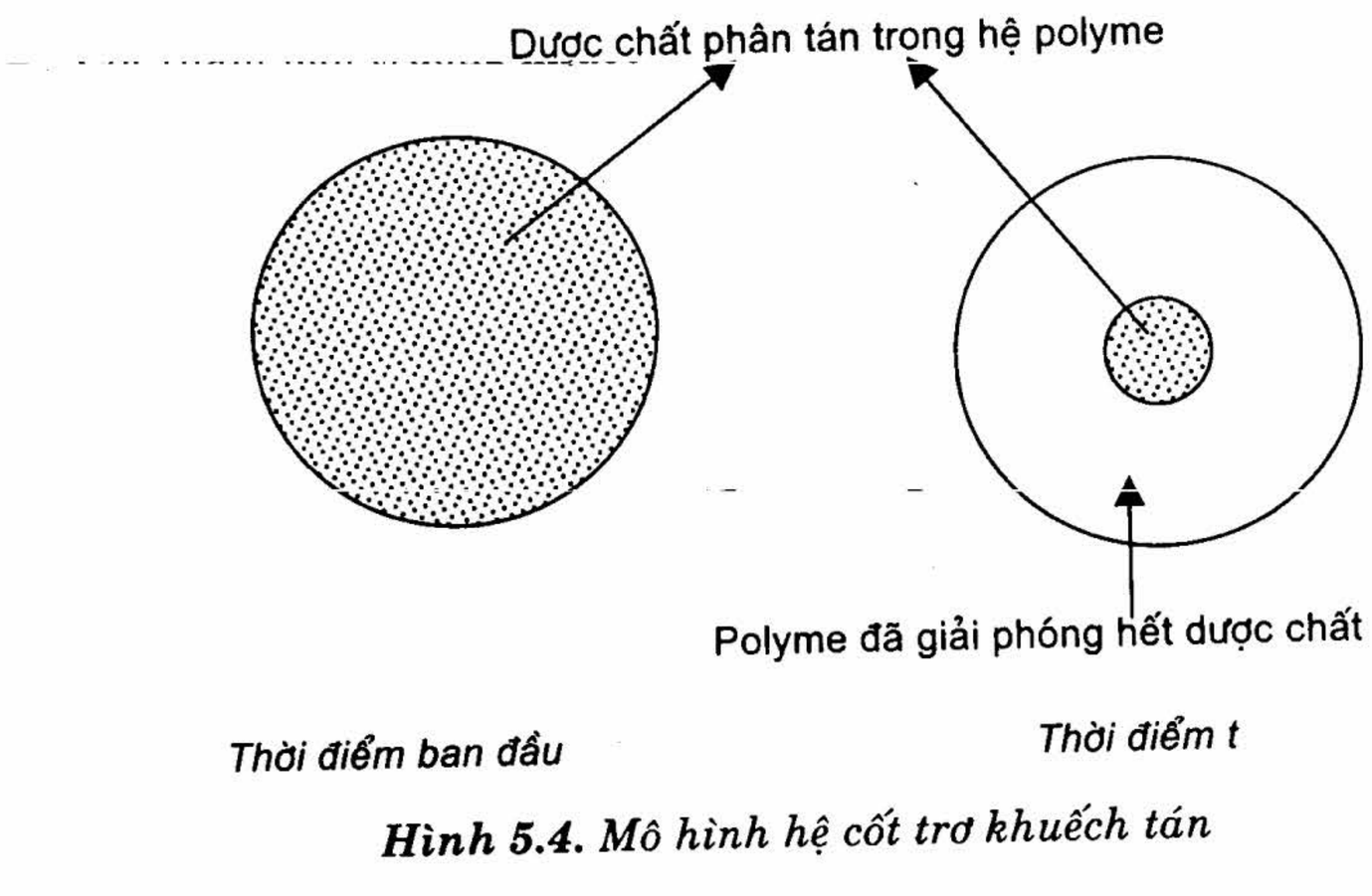
Một số dược chất đã được chế dưới dạng màng khuếch tán như: theophylin, indomethacin, nitroglycerin, papaverin hydroclorid, aspirin, propranolol hydroclorid...

- *Hệ cốt trơ khuếch tán*

Nguyên tắc cấu tạo: Dược chất được phân tán vào một cốt trơ xốp, không tan trong đường tiêu hoá, cốt này đóng vai trò như một bộ khung mang thuốc. Sau khi uống, thuốc giải phóng khỏi cốt bằng cách khuếch tán từ cốt ra dịch tiêu hoá và cốt được đào thải nguyên vẹn ra ngoài (hình 5.4).

Dược chất thường được phân tán trong cốt dưới dạng bột mịn. Quá trình giải phóng dược chất của hệ xảy ra theo các bước sau:

- Cốt thấm môi trường khuếch tán.
- Hoà tan lớp dược chất ở bề mặt hệ.
- Dung môi (dịch tiêu hoá) thấm sâu vào phía trong cốt thông qua hệ thống vi mao quản của cốt, tiếp tục hoà tan các lớp dược chất nằm sâu trong cốt.
- Dung dịch dược chất khuếch tán từ cốt ra dịch tiêu hoá.
- Cốt đã giải phóng hết dược chất và được đào thải ra khỏi đường tiêu hoá.



***Hình 5.4.** Mô hình hệ cốt trơ khuếch tán*

Như vậy tốc độ giải phóng dược chất khỏi hệ phụ thuộc vào hai yếu tố chính: khả năng thấm dung môi của hệ và tốc độ khuếch tán dung dịch dược chất ra khỏi hệ.

Khác với các hệ khác, hệ cốt khi giải phóng dược chất, các thông số cơ bản của quá trình khuếch tán luôn luôn bị thay đổi: tổng diện tích bề mặt khuếch tán giảm dần, còn chiều dài khuếch tán tăng dần từ ngoài vào trong lòng cốt. Do vậy, sự giải phóng phụ thuộc vào hình dạng của hệ và khó đạt được tốc độ hằng định.

Theo Higuchi, lượng dược chất được giải phóng trên một đơn vị diện tích từ cốt có hình trụ dẹt được mô tả theo phương trình sau:

$$M = [C_s D_m (2C_o - C_s)t]^{1/2}$$

Trong đó: C_s là lượng thuốc có trong một đơn vị thể tích của cốt

C_o là nồng độ bão hoà của dược chất

D_m là hệ số khuếch tán của dược chất trong cốt

Tốc độ giải phóng dược chất của hệ chủ yếu phụ thuộc vào hệ số khuếch tán của dược chất trong cốt, tức là phụ thuộc vào:

+ Bản chất của dược chất: cấu trúc hoá học, độ tan, kích thước tiểu phân phân tán, nồng độ phân tán trong cốt...
+ Bản chất của cốt: loại nguyên liệu tạo cốt, hình dáng, khối lượng cốt, mật độ và kích thước hệ thống vi mao quản (tức là độ xốp của cốt).

Với một hệ cốt có sẵn, các yếu tố D_m, C_s, C_o không thay đổi, do đó phương trình trên có thể viết dưới dạng:

$$M = K.t^{1/2}$$ (K là hằng số khuếch tán của hệ)

Như vậy, tốc độ giải phóng của hệ tỷ lệ thuận với căn bậc 2 của thời gian. Đây là sự phụ thuộc tuyến tính không tuân theo động học bậc 0, do đó hệ cốt khó đạt được sự giải phóng dược chất hằng định. Tuy nhiên, sự giải phóng dược chất từ cốt khuếch tán ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoại môi như pH, nồng độ ion, hoạt tính của hệ enzym trong đường tiêu hoá hay nhu động ruột.

Trên thực tế, phương trình Higuchi chưa phản ánh hết các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng dược chất của hệ (như tương tác dược chất - cốt, hệ số phân bố dược chất - cốt - dung môi...). Do đó, nhiều khi thử nghiệm giải phóng dược chất in vitro không hoàn toàn phù hợp với sự tính toán thiết kế theo phương trình lý thuyết. Cốt trơ thường không giải phóng hết hoàn toàn dược chất.

Ưu điểm của hệ cốt là kỹ thuật bào chế đơn giản hơn các hệ TDKD khác (chủ yếu là vận dụng các kỹ thuật kinh điển như tạo hạt, dập viên...). Quá trình giải phóng dược chất của hệ ít phụ thuộc vào môi trường đường tiêu hoá. Ngoài ra, khác với màng bao khuếch tán, hệ cốt khuếch tán áp dụng được cho cả các dược chất có phân tử lượng lớn.

Nhược điểm của hệ, như đã nêu ở trên là khó đạt được sự giải phóng hằng định theo động học bậc 0 như hệ màng bao khuếch tán.

Trong bào chế, hệ cốt được chế tạo dưới dạng hạt, pellet để đóng nang hay dập viên hặc dưới dạng viên nén dập thẳng.

Nguyên liệu tạo cốt là các polyme không tan trong nước như ethyl cellulose, polyvinyl clorid, polyme methyl methacrylat... Đồng thời người ta còn dùng một số tá dược vô cơ như dicalci phosphat, calci sulfat...

Ngoài ra, có thể cho thêm vào cốt các chất diện hoạt để tăng tính thân nước của bề mặt cốt, các chất tan trong nước để tạo ra các kênh khuếch tán mới cho cốt sau khi các chất này bị hoà tan.

Khi tạo hạt, người ta trộn bột dược chất với bột polyme, thêm dung môi thích hợp để hoà tan một phần polyme làm tá dược dính tạo khối ẩm, rồi xát hạt qua rây (hoặc tạo hạt tầng sôi). Trong một số trường hợp, người ta tạo hệ phân tán rắn dược chất - tá dược bằng phương pháp dung môi, sau đó xát hạt qua rây.

Hạt sau khi sấy đến độ ẩm thích hợp, có thể đóng nang cứng hay dập viên TDKD. Với viên nén, nhiều trường hợp có thể dập thẳng mà không cần qua giai đoạn tạo hạt.

Các yếu tố thuộc về kỹ thuật bào chế như loại và lượng dung môi dùng để tạo hạt, phương pháp tạo hạt, công thức dập viên, lực nén... đều có ảnh hưởng nhất định đến tốc độ giải phóng dược chất của hệ.

Nói chung, khi tỷ lệ tá dược trong cốt tăng lên thì dung tích cốt tăng, độ dài khuếch tán tăng, do đó tốc độ khuếch tán giảm. Trong một số trường hợp, người ta tăng tỷ lệ tá dược để kéo dài sự giải phóng dược chất. Với cốt hình trụ dẹt (viên nén hình trụ), khi tăng đường kính viên (giảm bề dầy viên) làm cho diện tích bề mặt khuếch tán tăng, có thể làm tăng tốc độ giải phóng dược chất.

Khi xát hạt, nếu tăng lượng dung môi làm cho polyme hoà tan nhiều hơn, có thể làm thay đổi độ xốp của cốt, do đó sẽ ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng dược chất.

Khi dập viên, cần xác định lực nén thích hợp để đảm bảo độ xốp cho quá trình khuếch tán giải phóng dược chất. Trong công thức dập viên, các tá dược trơn có bản chất sơ nước, làm chậm sự thấm nước vào cốt và có xu hướng kéo dài sự giải phóng dược chất.

Tóm lại, sự giải phóng dược chất từ cốt trơ khuếch tán phụ thuộc vào:

- Bản chất dược chất - bản chất tá dược tạo cốt.
- Tỷ lệ dược chất - tá dược tạo cốt.
- Bản chất và lượng dung môi tạo hạt.
- Phương pháp tạo hạt.
- Phân bố kích thước hạt.
- Lực dập viên.
- Công thức dập viên.
- Hình dạng, khối lượng cốt.

Các dược chất đã được chế dưới dạng cốt khuếch tán như theophylin, diaphylin, amphetamin, sắt sulfat, procainamid...

4.2. Hệ tác dụng kéo dài giải phóng dược chất theo cơ chế hoà tan

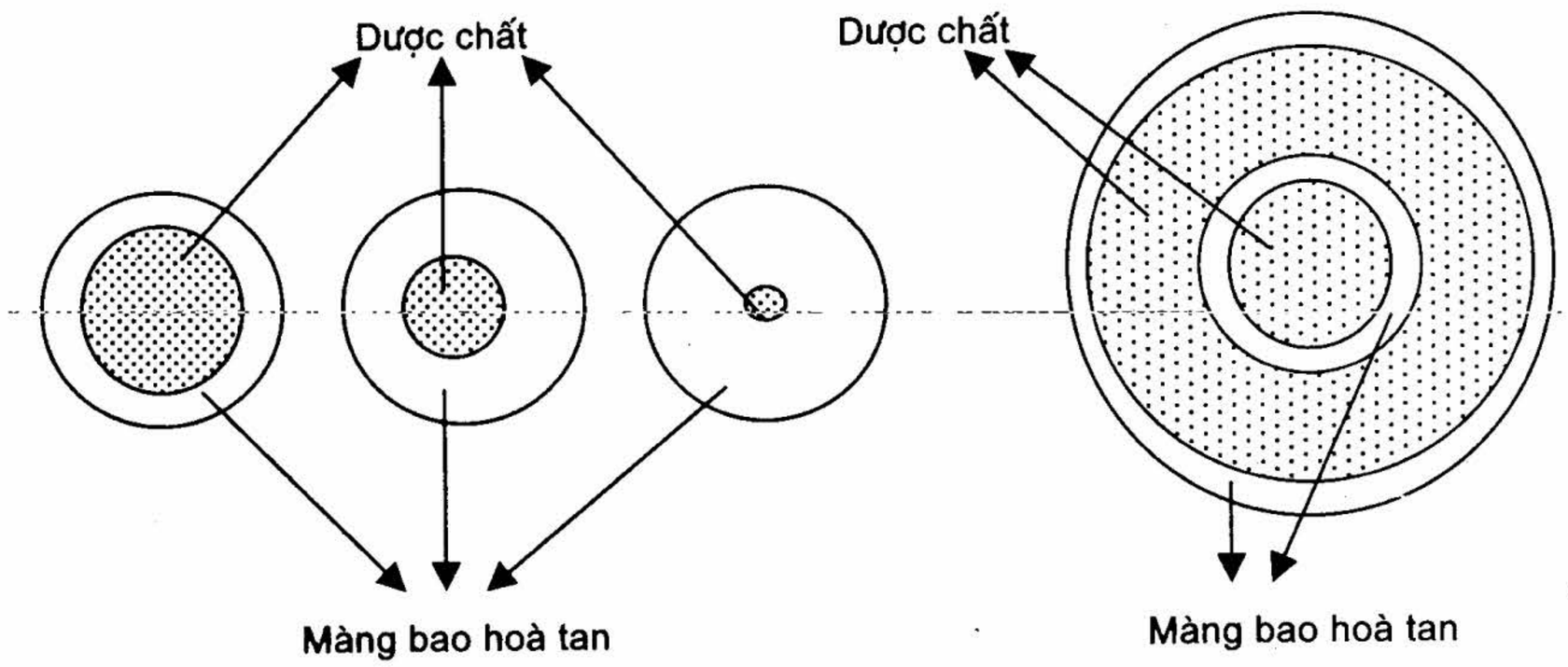
Với các dược chất dễ tan, quá trình hấp thu và thải trừ xảy ra nhanh, thường gây ra hiện tượng đỉnh nồng độ vượt quá giới hạn an toàn tối thiểu dẫn đến tác dụng không mong muốn. Để kéo dài tác dụng của thuốc, người ta phải tìm cách làm chậm tốc độ tan của dược chất hoặc làm chậm sự giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc. Trong bào chế, người ta chọn hai giải pháp sau:

- *Màng bao hoà tan*

Nguyên tắc cấu tạo:

Dược chất được bao bởi một màng hoà tan chậm hoặc ăn mòn dần trong đường tiêu hoá, đóng vai trò là các hàng rào làm chậm sự giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc.

Khi bao các phần dược chất khác nhau bằng nhiều loại màng bao có độ dầy khác nhau, dược chất sẽ được giải phóng ngắt quãng thành nhiều đợt kế tiếp nhau, do đó sẽ đạt được mục đích kéo dài tác dụng của thuốc. Ngoài ra, cũng có thể bao xen kẽ từng lớp dược chất - màng bao hoà tan (hình 5.5).



Hình 5.5. *Mô hình hệ màng bao hoà tan*

Như vậy, độ dầy màng bao là yếu tố quyết định tốc độ giải phóng dược chất của hệ.

Trong bào chế, kỹ thuật bao màng hoà tan cũng giống như kỹ thuật bao màng khuếch tán nhưng có phần đơn giản hơn, chủ yếu bao màng từ các hạt theo phương pháp bao viên truyền thống. Vì vậy, đây là dạng TDKD ra đời sớm nhất.

Sự khác nhau giữa hai hệ màng bao chủ yếu là ở nguyên liệu tạo màng. Với hệ màng hoà tan, người ta dùng các polyme thân nước (CMC, Na CMC, HPMC,

PVP, gôm, gelatin...) hoặc các hợp chất có phân tử lượng lớn bị thuỷ phân, ăn mòn bởi pH hoặc hệ enzym trong đường tiêu hoá (CAP, Eudragit, sáp, dầu hydrogen hoá...)

Độ dầy màng bao được khống chế bằng số lần bao hoặc bằng khối lượng vỏ bao so với hạt, có thể thay đổi từ 1 - 200 mcm hoặc chiếm từ 3 - 30% khối lượng hạt.

Hạt sau khi bao màng thường được đóng vào nang cứng hoặc đôi khi dập thành viên nén.

Để điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất của hệ, người ta phải thiết kế liều dược chất từ nhiều loại hạt có độ dầy màng bao khác nhau giải phóng dược chất tại các thời điểm khác nhau. Ví dụ: chế phẩm *Spansule* ra đời từ những năm 50, trong mỗi nang chứa khoảng 100 hạt, chia làm bốn nhóm: nhóm hạt trần giải phóng liều ban đầu và ba nhóm hạt bao có độ dầy màng bao khác nhau giải phóng dược chất sau 2 - 3 giờ, 4 - 6 giờ và 6 - 9 giờ.

Trên thực tế, đây chỉ là những chế phẩm giải phóng nhắc lại, không đạt được sự giải phóng hằng định. Để tiến tới gần mô hình giải phóng dược chất liên tục, người ta phải tăng số nhóm hạt giải phóng dược chất tại các thời điểm gần nhau trong cùng một dạng thuốc.

Theo lý thuyết, dược chất được giải phóng sau khi vỏ bao bị hoà tan hoặc ăn mòn. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, sau khi vỏ bao thấm nước, các thành phần trong vỏ hút ẩm trương nở làm cho vỏ bao bị vỡ và giải phóng dược chất. Do đó, tốc độ giải phóng còn phụ thuộc vào khả năng thấm nước của vỏ, tức là phụ thuộc vào bản chất nguyên liệu bao và các chất cho thêm vào màng, đồng thời còn phụ thuộc vào phương pháp bao.

Vỏ bao là các chất có phân tử lượng lớn, sau khi hoà tan sẽ tạo thành lớp dung dịch có độ nhớt cao xung quanh dược chất. Muốn phát huy tác dụng, dược chất phải khuếch tán qua lớp dung dịch keo để đến vùng hấp thu. Do vậy, tốc độ giải phóng dược chất của hệ còn phụ thuộc vào khả năng khuếch tán của dược chất.

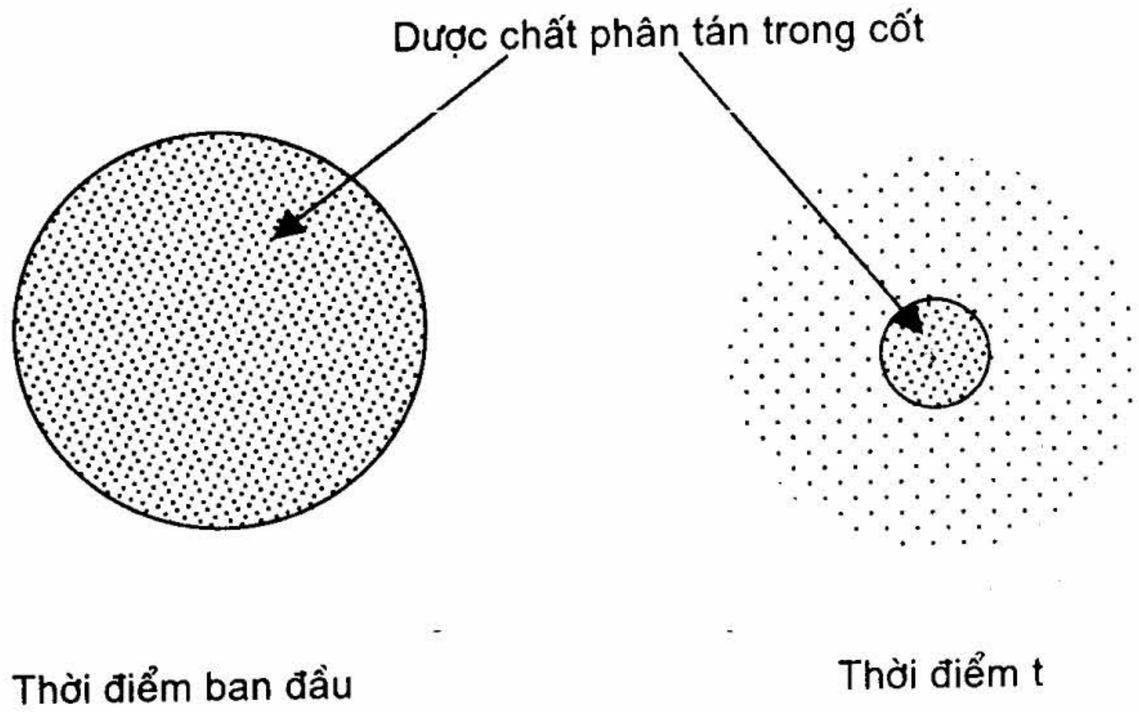
Tóm lại, sự giải phóng dược chất của hệ màng bao hoà tan phụ thuộc vào:

- Bản chất chất bao.
- Độ dầy màng bao.
- Khả năng thấm nước của màng bao.
- Phương pháp bao màng.
- Số nhóm hạt có độ dầy màng bao khác nhau.
- Bản chất và nồng độ dược chất.
- Tá dược và lực nén khi đóng nang hay dập viên.

Các dược chất đã được chế dưới dạng màng hoà tan TDKD như: amphetamin sulfat, clopromazin hydroclorid, indomethacin...

- *Cốt thân nước và cốt sơ nước ăn mòn*

Nguyên tắc cấu tạo: phối hợp dược chất với một polyme thân nước hoặc với sáp hay chất béo, đóng vai trò như một cốt mang thuốc. Sau khi uống, cốt sẽ hoà tan hoặc ăn mòn từ từ trong đường tiêu hoá để kéo dài sự giải phóng dược chất (hình 5.6).



***Hình 5.6.** Mô hình hệ cốt ăn mòn*

Với cốt thân nước, nguyên liệu tạo cốt là các tá dược có phân tử lượng lớn trương nở và hoà tan trong nước như: alginat, gôm adragant, gôm xanthan, CMC, HPMC...

Khi bào chế, người ta trộn dược chất với tá dược và dập thành viên nén.

Sau khi uống, dược chất trong cốt được giải phóng qua các bước sau:

- Cốt thấm nước và hoà tan lớp dược chất ở bề mặt cốt.
- Polyme trương nở tạo thành hàng rào gel hoá kiểm soát quá trình giải phóng dược chất.
- Môi trường hòa tan khuếch tán qua lớp gel thấm vào trong cốt hoà tan dược chất và cốt.
- Dung dịch dược chất khuếch tán qua lớp gel ra môi trường bên ngoài.

Như vậy, quá trình giải phóng dược chất của hệ không chỉ phụ thuộc vào sự hoà tan của cốt mà còn phụ thuộc rất nhiều vào sự khuếch tán của dược chất qua lớp gel. Sự khuếch tán được biểu thị theo phương trình Noyes - Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{h} A (C_s - C)$$

Trong đó: D là HSKT của dược chất

h là bề dầy khuếch tán

A là diện tích BMTX của hệ với môi trường hoà tan

C_s là nồng độ bão hòa dược chất

C là nồng độ dược chất trong môi trường hoà tan.

Cũng như với cốt trơ, trong cốt hoà tan và cốt ăn mòn, A và h luôn luôn thay đổi, do vậy hệ không đạt được sự giải phóng theo động học bậc 0. Nhưng khác với cốt trơ, sự phân huỷ của cốt hoà tan và ăn mòn phụ thuộc nhiều vào các yếu tố ngoại môi như pH, hoạt động của hệ enzym trong đường tiêu hoá...

Sự giải phóng của cốt thân nước chủ yếu phụ thuộc vào bản chất polyme, vào tỷ lệ dược chất - tá dược. Các kết quả nghiên cứu cho thấy lực nén hình như ít ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng dược chất vì khác với cốt trơ, sự thấm nước chủ yếu là do hệ vi mao quản; với cốt thân nước, sự hút nước là do bản chất polyme.

Với cốt ăn mòn, nguyên liệu tạo cốt là tá dược sơ nước, trong đó chủ yếu là các sáp và các tá dược béo (như alcol béo, acid béo và các este của chúng, dầu hydrogen hoá...), các polyme ăn mòn theo pH (như Eudragit, CAP). Sau khi uống, cốt sẽ bị hệ enzym thuỷ phân và ăn mòn dần trong đường tiêu hoá, chủ yếu ở ruột. Do vậy, sự giải phóng dược chất phụ thuộc nhiều vào điều kiện ngoại môi (pH, hệ enzym...). Quá trình giải phóng dược chất cũng tỷ lệ thuận với căn bậc 2 của thời gian như với dạng cốt nói chung. Để điều chỉnh sự giải phóng của hệ, đôi khi người ta cho thêm vào cốt các chất thân nước.

Khi bào chế cốt sơ nước, người ta phối hợp dược chất với tá dược, xát hạt rồi dập viên.

Với tá dược béo, có thể phối hợp dược chất vào tá dược đã đun chảy, để nguội rồi xát hạt qua rây, hoặc tạo hạt theo phương pháp phun đông tụ.

Với các tá dược khác có thể tạo hạt bằng một dung môi hữu cơ thích hợp.

Trước khi dập viên, có thể cho thêm vào hạt một lượng dược chất hay hạt giải phóng nhanh để tạo liều ban đầu. Cũng có thể chế viên hai lớp: lớp trong chứa liều duy trì còn lớp ngoài chứa liều ban đầu với các tá dược dễ rã.

Với cốt sơ nước, ngoài bản chất tá dược, tỷ lệ dược chất - tá dược, các yếu tố như KTTP dược chất, lực nén đều có ảnh hưởng đáng kể tới tốc độ giải phóng dược chất như với cốt trơ không tan.

Các dược chất đã được chế dưới dạng cốt hoà tan và ăn mòn như: theophylin, quinin sulfat, clopheniramin maleat...

4.3. Hệ tác dụng kéo dài giải phóng dược chất theo cơ chế trao đổi ion

Là một dạng của cốt không tan trong đó nhựa trao đổi ion đóng vai trò chất mang thuốc.

Khi bào chế, các dược chất ion hóa được gắn với nhựa trao đổi. Sau khi uống, thuốc sẽ được giải phóng khỏi cốt bằng cách trao đổi với các ion có trong dịch tiêu hoá:

$$\text{Nhựa}^{(+)} - \text{Thuốc}^{(-)} + X^- \longrightarrow \text{Nhựa}^{(+)} - X^{(-)} + \text{Thuốc}^{(-)} \text{ hoặc}$$

$$\text{Nhựa}^{(-)} - \text{Thuốc}^{(+)} + Y^+ \longrightarrow \text{Nhựa}^{(-)} - Y^+ + \text{Thuốc}^{(+)}$$

Như vậy, sự giải phóng của thuốc tỷ lệ thuận với nồng độ ion trong dịch tiêu hoá.

Phức hợp nhựa - thuốc được chế bằng cách trộn nhựa trao đổi (thường dùng nhựa chứa nhóm sulfonic) với dung dịch thuốc (thường là các dược chất chứa nhóm amin), hoặc cho dung dịch thuốc chạy qua cột trao đổi chứa nhựa. Sau đó rửa sạch, sấy khô rồi đóng nang hay dập viên.

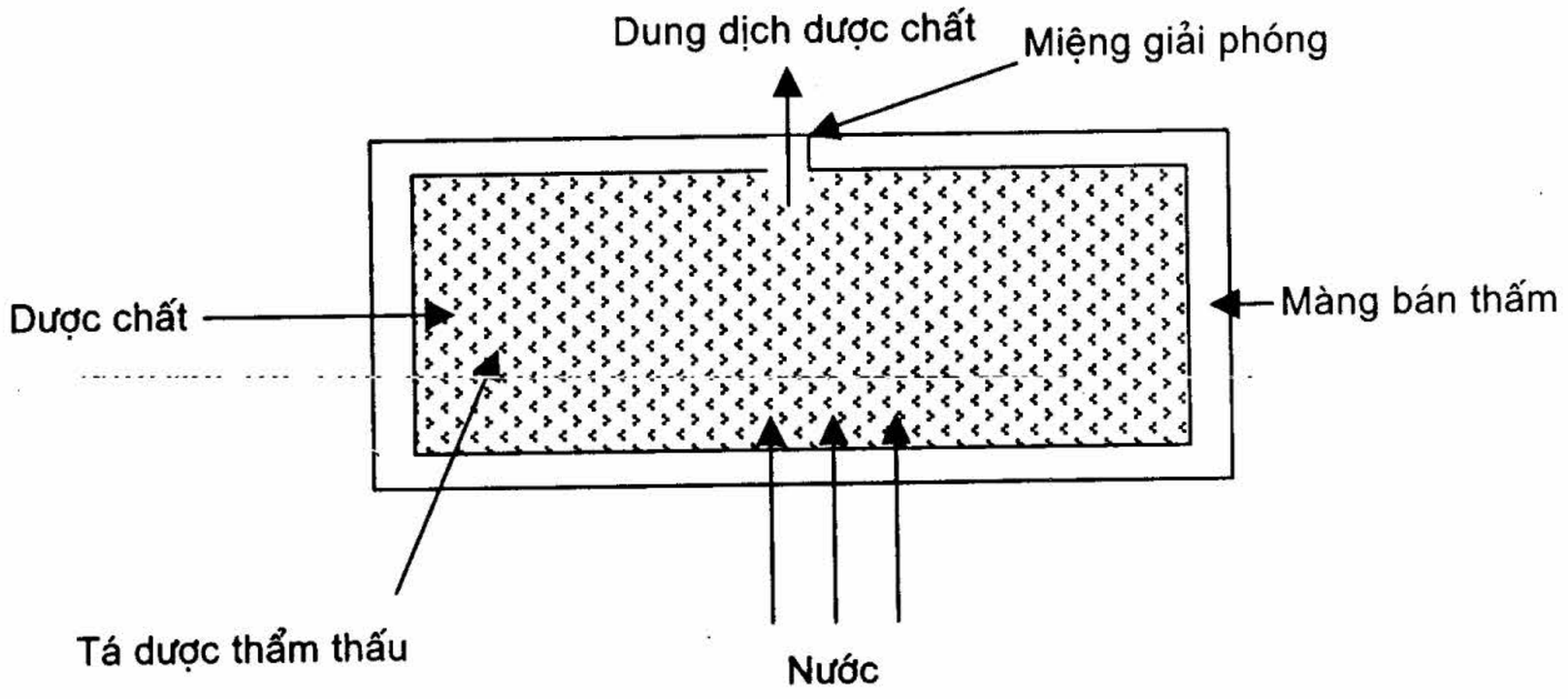
Muốn quá trình trao đổi xảy ra, dịch tiêu hoá phải thấm được vào hệ và dung dịch dược chất phải khuếch tán được khỏi cốt. Do đó, cũng như trong cốt trơ không tan, tốc độ giải phóng dược chất phụ thuộc vào diện tích khuếch tán, vào độ dài khuếch tán và vào tỷ lệ dược chất - cốt. Tuy nhiên, sự giải phóng dược chất từ cốt trao đổi ion phụ thuộc nhiều vào điều kiện ngoại môi như nồng độ ion, pH, nồng độ chất điện giải... trong đường tiêu hoá. Thông thường thì hệ ion trong đường tiêu hoá tương đối ổn định, nhưng ở một số người bệnh, đặc biệt như người ăn kiêng, người phải uống nhiều nước thì hệ ion sẽ bị thay đổi. Vì vậy, hệ trao đổi ion khó đạt được sự giải phóng dược chất hằng định và chỉ áp dụng cho các thuốc ion hoá. Để điều chỉnh tốc độ giải phóng của hệ, đôi khi người ta tiếp tục bao phức hợp nhựa - thuốc với màng bao khuếch tán hoặc màng bao hoà tan.

Cốt trao đổi ion có ưu điểm là tăng độ ổn định của các dược chất dễ bị thuỷ phân hoặc phân huỷ bởi enzym vì thuốc đã được gắn vào nhựa, ngoài ra cũng che dấu được mùi vị khó chịu của thuốc.

Các dược chất đã được chế dưới dạng cốt trao đổi ion TDKD như: amphetamin, phenylpropranolamin, ephedrin...

4.4. Hệ giải phóng dược chất theo cơ chế áp suất thẩm thấu

Nguyên tắc cấu tạo: Dược chất dễ tan trong nước được dập thành viên, sau đó bao ngoài viên một màng bán thấm có miệng giải phóng dược chất (hình 5.7).



Hình 5.7. *Mô hình hệ bơm thẩm thấu*

Sau khi uống, nước đi qua màng hòa tan dược chất tạo nên 1 áp suất thẩm thấu (ASTT) cao hơn áp suất ngoài màng, đẩy dung dịch dược chất đi qua miệng ra môi trường bên ngoài. Do đó hệ TDKD này còn được gọi là bơm thẩm thấu (osmotic pump). Viên nén thẩm thấu dùng để uống (OROS: oral osmotic tablet) được đưa ra thị trường từ năm 1983.

Quá trình giải phóng dược chất từ hệ thẩm thấu trải qua ba bước:

- Nước từ môi trường bên ngoài đi qua màng bán thấm vào viên do nồng độ chất tan trong màng lớn hơn môi trường bên ngoài.
- Nước hoà tan tá dược thẩm thấu và dược chất tạo nên một áp suất lớn hơn ngoài màng.
- Dung dịch dược chất được đẩy qua miệng giải phóng ra môi trường bên ngoài cho đến lúc áp suất thẩm thấu trong và ngoài màng cân bằng.

Tốc độ giải phóng dược chất của hệ được biểu thị theo phương trình:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dV}{dt}.C_s$$

Trong đó: $\frac{dV}{dt}$ là tốc độ nước đi vào viên

C_s là nồng độ bão hoà của dược chất

Trong quá trình, C_s không đổi thì tốc độ giải phóng là hằng định và hệ đạt được quá trình giải phóng bậc 0 cho đến lúc nồng độ dược chất trong hệ thấp hơn nồng độ bão hoà.

Cụ thể, quá trình giải phóng dược chất của hệ phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Lưu lượng nước qua màng: Các yếu tố ảnh hưởng đến lưu lượng nước đi vào viên là tính thấm của màng, diện tích và bề dầy của màng, nồng độ chất tan trong viên. Tính thấm của màng do bản chất chất bao và các chất phụ gia (chất làm dẻo, chất tăng độ thấm...) quyết định. Các chất bao màng thường dùng là: cellulose acetat, polyvinyl clorid, polyurethan...

  Hệ cần một khoảng thời gian tiềm tàng (khoảng 1 giờ) để nước thấm qua màng hoà tan dược chất và bơm dược chất ra ngoài với lượng đủ gây tác dụng điều trị.

- Độ tan của dược chất: Theo tính toán thì tốc độ giải phóng của hệ tỷ lệ thuận với bình phương độ tan của dược chất. Các dược chất ít tan (độ tan < 100 mg/ml) không tạo ra được ASTT đủ mạnh để giải phóng dược chất đạt đến nồng độ điều trị. Với dược chất ít tan có thể chế thành hệ phân tán rắn để tăng độ tan và tốc độ tan trước khi đưa vào hệ.

  Nhưng nếu độ tan dược chất quá lớn thì khó kéo dài được tác dụng điều trị và tốc độ giải phóng không ổn định. Kết quả thực nghiệm cho thấy dược chất tan trong từ 2 - 5 phần nước là thích hợp nhất cho hệ. Nếu dược chất dùng ở liều thấp, không tạo ra được ASTT đủ mạnh để giải phóng dược

chất thì người ta cho thêm vào hệ các tá dược dễ tan để tạo ASTT như kali clorid, natri clorid, manitol...

- Kích thước miệng giải phóng: Nếu đường kính miệng quá bé thì khó giải phóng đủ lượng dược chất để gây tác dụng điều trị. Trên thực tế, người ta cũng khó tạo ra được các lỗ quá bé trên màng khi sản xuất hàng loạt. Nhưng nếu đường kính miệng giải phóng quá lớn thì sự giải phóng không hằng định. Thông thường đường kính của miệng từ 200 - 500 mcm là thích hợp cho nhiều dược chất.

Trong sản xuất, viên nén thẩm thấu được bào chế và bao màng như viên nén quy ước. Sau đó người ta khoan miệng giải phóng trên màng bằng tia laze. Ưu điểm của hệ thẩm thấu là dễ đạt được tốc độ giải phóng hằng định, sự giải phóng ít phụ thuộc vào các yếu tố ngoại môi, có thể áp dụng cho các dược chất dùng ở liều lớn. Tuy nhiên đây là dạng bào chế đòi hỏi kỹ thuật cao. Hiện nay người ta đã chế các hệ thẩm thấu nhiều ngăn, hệ đẩy-kéo dùng tá dược trương nở duy trì tác dụng trong nhiều ngày.

Các dược chất đã được chế dưới dạng viên nén thẩm thấu như: acetazolamid, metroprolol, indomethacin, theophylin, kali clorid, nifedipin...

III. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG THUỐC TÁC DỤNG KÉO DÀI

Thuốc TDKD là những dạng thuốc đòi hỏi kỹ thuật cao, thường chứa một liều dược chất cao hơn liều một lần dùng so với dạng thuốc quy ước. Mỗi một sai sót nhỏ trong kỹ thuật bào chế có thể làm thay đổi mô hình giải phóng và hấp thu dược chất theo thiết kế ban đầu, dẫn đến những hậu quả xấu trong áp dụng lâm sàng. Vì vậy thuốc TDKD cần được nghiên cứu và đánh giá kỹ lưỡng, toàn diện trước khi đưa vào sản xuất.

Chất lượng thuốc TDKD thường được đánh giá theo hai tiêu chí quan trọng nhất là: tính an toàn – hiệu quả và khả năng kéo dài tác dụng.

1. Đánh giá tính an toàn và hiệu quả

Yêu cầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả tuỳ thuộc vào loại thuốc TDKD:

Với thuốc TDKD chứa dược chất đã có các dạng qui ước được phép sản xuất lưu hành trên thị trường thì phải đánh giá SKD của thuốc TDKD so với dạng qui ước. Số liệu SKD là nồng độ dược chất trong máu hoặc chất bài tiết trong nước tiểu ở trạng thái cân bằng tương đương với chế độ nhiều liều của dạng qui ước để chứng minh chế phẩm đáp ứng được yêu cầu cuả thuốc TDKD: duy trì được nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị, không có hiện tượng dồn liều, chế độ liều của dạng kéo dài là hợp lí, đảm bảo được tính chất dược động học đồng nhất giữa các liều riêng biệt.

Trong trường hợp chỉ đánh giá SKD thì chỉ định điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc TDKD phải giống với chỉ định và tác dụng không mong muốn của thuốc qui ước. Nếu nhà sản xuất muốn đưa ra những chỉ định điều trị

mới cho thuốc TDKD hoặc muốn khẳng định ưu điểm vượt trội của chế phẩm TDKD so với dạng qui ước thì phải nghiên cứu lâm sàng để chứng minh.

Riêng với dược chất có thời gian bán thải ngắn (< 3 giờ), khi dùng dưới dạng qui ước thường gây ra hiện tượng đỉnh - đáy, người ta khuyên nên nghiên cứu thêm tác dụng lâm sàng để khẳng định nồng độ dược chất trong máu ít dao động hơn dạng qui ước và giảm được tác dụng không mong muốn của thuốc.

Với thuốc TDKD chứa dược chất đã có dạng TDKD được phép sản xuất lưu hành trên thị trường thì phải đánh giá SKD tương đối của thuốc nghiên cứu so với dạng TDKD đã có. Chế phẩm nghiên cứu phải tương đương sinh học với chế phẩm đối chiếu. Trên cơ sở đó, các chỉ định điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc nghiên cứu phải đăng kí giống như chế phẩm đối chiếu. Nếu muốn khẳng định chỉ định điều trị mới thì phải thử lâm sàng.

2. Đánh giá tính chất kéo dài

Thuốc TDKD phải thể hiện đúng mô hình kéo dài như đã thiết kế. Thực chất, với thuốc TDKD, muốn kéo dài tác dụng thì trước hết phải kéo dài quá trình giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc, do đó tính chất kéo dài được đánh giá trên cả hai thông số hoà tan và hấp thu.

2.1. Về giải phóng dược chất in vitro

Tiến hành thử nghiệm hoà tan như với các dạng thuốc rắn. Dược điển Mỹ có phụ lục "giải phóng thuốc" (drug release) cho thuốc TDKD và qui định một số test thử cho dạng thuốc này. Phép thử hoà tan cho thuốc TDKD phải được thiết kế đảm bảo tính lặp lại cao giữa các lần thử, đủ nhạy để phát hiện được những thay đổi về công thức và điều kiện sản xuất giữa các lô mẻ. Đặc biệt với dược chất ít tan, việc lựa chọn môi trường phải đảm bảo tốt điều kiện "sink" để phản ánh chính xác đồ thị hoà tan. Điều kiện thử hoà tan cần được lựa chọn theo hướng thiết lập được mối tương quan giữa hoà tan và hấp thu.

***Bảng 5.2.** Giới hạn hoà tan của ba lần thử*

Lần thử	Số mẫu thử	Giới hạn hoà tan
1	6	Không có mẫu nào nằm ngoài giới hạn qui định và không có mẫu nào thấp hơn tỉ lệ qui định ở lần thử cuối cùng
2	6	Trung bình của 12 mẫu nằm trong giới hạn và không có mẫu nào >10% giới hạn; không có mẫu nào thấp hơn giới hạn ở lần thử cuối cùng
3	12	Trung bình của 24 mẫu nằm trong giới hạn và có không quá 2 mẫu >10% giới hạn; có không quá 2 mẫu thấp hơn giới hạn ở lần thử cuối cùng và không có mẫu nào cao hơn hoặc thấp hơn 20%giới hạn qui định

Với thuốc TDKD dùng để uống, người ta thường qui định ba mức giới hạn hoà tan theo thời gian: lần đầu (trong vòng 1 - 2 giờ) thử trong môi trường dịch vị nhân tạo qui định lượng dược chất giải phóng tối đa cho phép để tránh hiện tượng dồn liều. Hai lần sau thử trong môi trường dịch ruột nhân tạo để khẳng định mô hình giải phóng kéo dài, trong đó lần cuối qui định tỷ lệ dược chất tối thiểu phải giải phóng khỏi dạng thuốc để đảm bảo hiệu quả điều trị (thường là 75 - 80%).

Để đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất, Dược điển Mỹ qui định giới hạn hoà tan của ba lần thử (với máy 1 hoặc máy 2) như ghi ở bảng 5.2.

2.2. Về sinh khả dụng in vivo

Như trên đã trình bày, việc đánh giá SKD in vivo với thuốc TDKD là bắt buộc để đảm bảo tính an toàn, hiệu quả và chứng minh khả năng kéo dài tác dụng của thuốc.

Trong trường hợp nghiên cứu SKD để xác định phần trăm dược chất được hấp thu từ liều TDKD, để khẳng định không xảy ra hiện tượng dồn liều hoặc để chứng minh ảnh hưởng của thức ăn đối với hấp thu thuốc thì việc đánh giá SKD có thể thực hiện theo chế độ liều đơn. Khi tìm hiểu ảnh hưởng của thức ăn tới SKD của thuốc TDKD, người ta thường bố trí thí nghiệm theo phương pháp chia ba nhóm, thử chéo so sánh dạng qui ước với dạng kéo dài uống khi nhịn đói và uống ngay sau khi ăn.

Trong trường hợp cần đánh giá tương đương sinh học so sánh dạng TDKD với dạng qui ước hoặc với một chế phẩm TDKD khác đã được lưu hành thì việc đánh giá SKD được tiến hành ở trạng thái cân bằng theo chế độ nhiều liều vì liều đơn không cho phép đánh giá chính xác quá trình hấp thu của thuốc TDKD. Chế phẩm đối chiếu dùng khi đánh giá SKD thuốc TDKD là dung dịch tiêm tĩnh mạch, dung dịch hoặc hỗn dịch uống chứa cùng dược chất hoặc dạng qui ước hay dạng kéo dài chứa cùng dược chất đã được đánh giá kĩ lưỡng về mặt dược động học khi xét cấp số đăng kí lưu hành. Các thông số dược động học như diện tích dưới đường cong (DTDĐC), C_{max} chỉ so sánh khi nồng độ dược chất trong máu của cả chế phẩm thử và đối chiếu đạt được trạng thái cân bằng. Thuốc TDKD phải đảm bảo tương đương sinh học với sản phẩm đối chiếu, giảm được dao động nồng độ máu so với dạng qui ước để giảm bớt tác dụng không mong muốn của thuốc.

Trong quá trình bảo quản, các yếu tố ngoại môi có thể tác động đến tuổi thọ của thuốc TDKD, làm thay đổi mô hình giải phóng dược chất. Do đó, ngay cả sau khi đã được lưu hành trên thị trường, thuốc TDKD cũng cần được chú ý kiểm tra đánh giá chất lượng để tránh những sai sót đáng tiếc có thể xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Remington's*, 1988, p.1644 - 1661.
2. Leon Lach man, 1980, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy,* 3rd edition, Philadenphia, p. 430 - 456.
3. G. S. Banker and C. T. Rhodes, 1996, *Modern Pharmaceutics*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc, New York.
4. Yie W. Chien, 1992, *Novel Drug Delivery Systems*, 2nd edition, Marcel Dekker, Inc.
5. Vasant V. Ranade, Mannfred A. Hollinger, 1992, *Drug Delivery Systems,* CRC Press.
6. Joseph R. Robinson, Vincent H. L. Lee, 1987, *Controlled Drug Delivery,* 2nd edition, Marcel Dekker, Inc.

Chương 6

DẠNG THUỐC TÁC DỤNG TẠI ĐÍCH (TARGETED DELIVERY SYSTEMS)

I. ĐẠI CƯƠNG

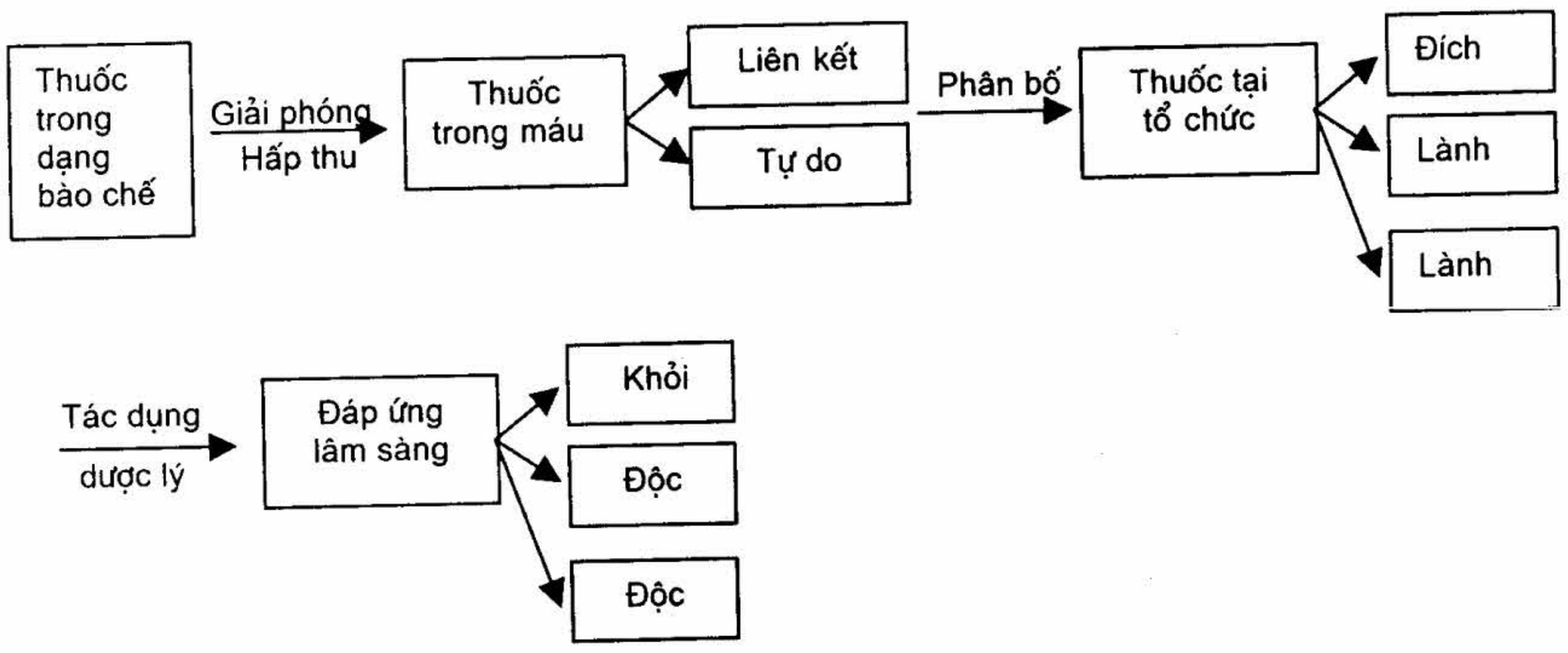
Tác dụng dược lý của thuốc đối với cơ quan, tổ chức bị bệnh phụ thuộc chủ yếu vào lượng thuốc có tại cơ quan, tổ chức đó. Vì vậy, bất cứ yếu tố nào ảnh hưởng đến lượng thuốc tại nơi bị bệnh đều ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của thuốc.

Trên thực tế, có nhiều yếu tố tác động đến quá trình vận chuyển thuốc từ một dạng bào chế tại nơi dùng đến nơi bị bệnh (cơ quan đích). Ví dụ, với dạng thuốc uống các yếu tố đó có thể là:

- Thuốc không được giải phóng hết khỏi dạng bào chế.
- Thuốc bị phân huỷ trong môi trường giải phóng và bị phân huỷ trên đường vận chuyển tới đích.
- Thuốc khó hấp thu qua màng, không được hấp thu hết.
- Thuốc liên kết nhiều với huyết tương.
- Thuốc phân bố tổ chức quá rộng.
- Thuốc khó thâm nhập vào tổ chức, tế bào bị bệnh (cơ quan bị bệnh ít được tưới máu, thuốc khó qua màng tế bào nơi bị bệnh...).

Kết quả là, với các tác động đó, chỉ có một tỷ lệ nào đó của liều thuốc được dùng đến được đích điều trị để tạo ra tác dụng chữa bệnh. Như vậy muốn tăng hiệu quả điều trị của thuốc, phải tìm biện pháp làm tăng lượng dược chất tại cơ quan đích. Trên thực tế, việc xác định nồng độ thuốc tại cơ quan bị bệnh là một việc làm rất khó mà cho đến nay hầu như chưa thể thực hiện được.

Để nâng cao chất lượng thuốc tại đích (đầu ra), người ta có thể tăng liều thuốc đưa vào cơ thể (đầu vào) trên cơ sở công nhận có sự tương quan đồng biến giữa nồng độ thuốc trong máu và nồng độ thuốc tại đích. Tuy nhiên việc tăng liều dễ dẫn đến tác dụng không mong muốn hoặc gây độc với các cơ quan không bị bệnh khác trong cơ thể (hình 6.1).

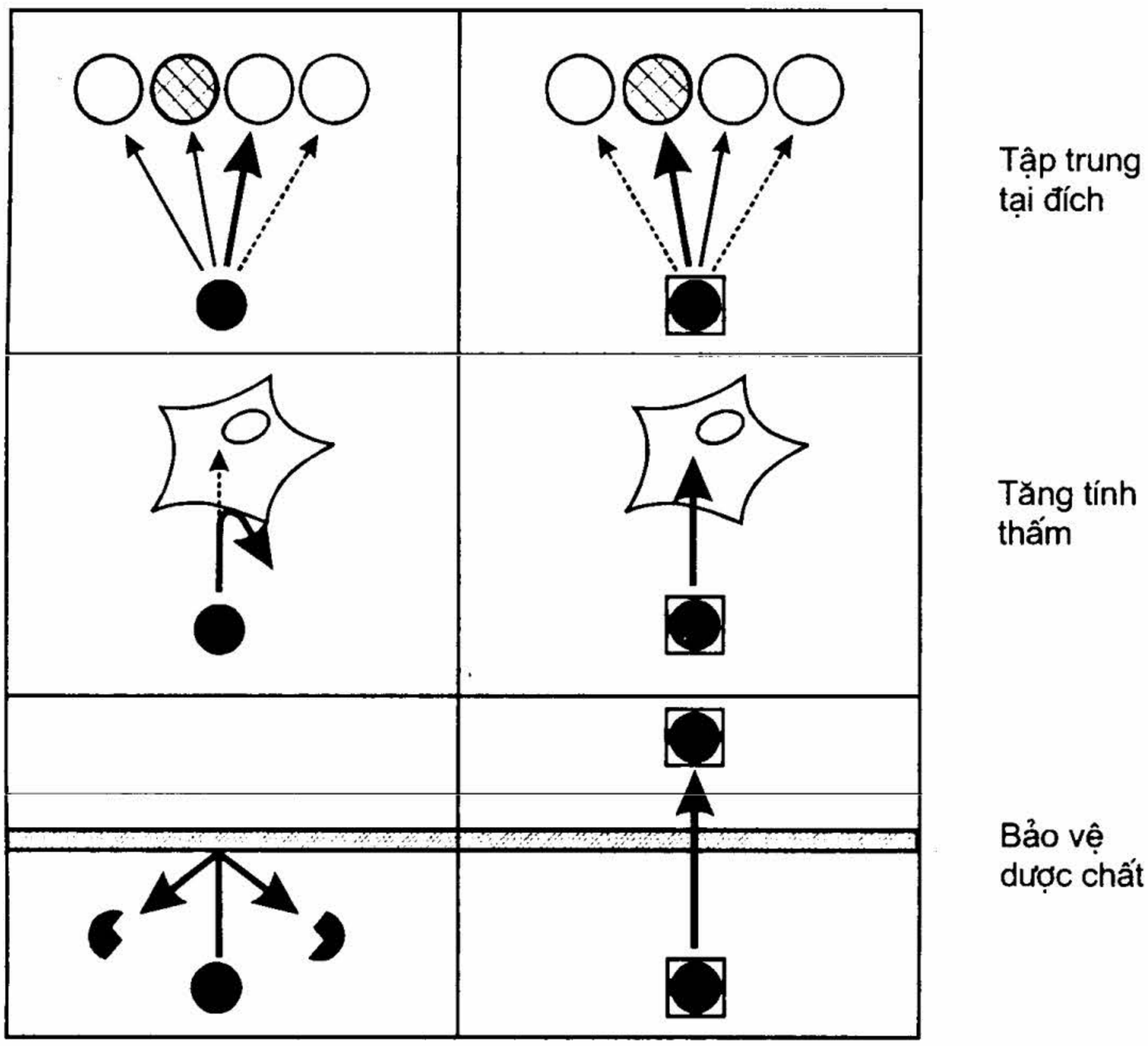


***Hình 6.1.** Quá trình vận chuyển thuốc tới đích và đáp ứng lâm sàng*

Trong xu hướng nghiên cứu tối ưu hóa tác dụng của thuốc những năm gần đây, bào chế học hiện đại đã nghiên cứu dùng các hệ chất mang đưa thuốc trực tiếp tới đích, nhằm tập trung tối đa lượng dược chất tại nơi bị bệnh để nâng cao hiệu quả chữa bệnh, giảm tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc với cơ quan lành. Thực ra, ý tưởng đưa thuốc tới đích trong điều trị đã xuất hiện từ xưa trong y học phương đông theo quan điểm "dẫn thuốc qui kinh" và được vận dụng nhiều trong sao tẩm chế biến dược liệu. Trong bào chế qui ước, nhiều dạng thuốc đã được dùng trực tiếp tại nơi bị bệnh: thuốc nhỏ mắt, nhỏ tai, thuốc dùng ngoài, thuốc đặt... Thực chất, đây là những dạng thuốc dùng tại chỗ, không cần hấp thu hệ thống. Hiện nay, trên thế giới, thuốc tác dụng tại đích (TDTĐ) được nghiên cứu và áp dụng chủ yếu trong điều trị ung thư nhằm tập trung tiêu diệt tế bào u mà tránh độc cho tế bào lành. Nhiều dược chất chống u đã được gắn với các chất mang đặc hiệu để đưa tới đích, đem lại những đáp ứng lâm sàng rất đáng khích lệ.

Mục tiêu của dạng thuốc TDTĐ là (hình 6.2):

- Bảo vệ dược chất tránh tác động bất lợi của môi trường từ nơi dùng cho đến đích tác dụng (như pH, enzym ...).
- Tập trung được nồng độ dược chất cao tại đích giảm phân bố đến các cơ quan khác do đó giảm được liều dùng và tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Tăng tính thấm của dược chất vào tế bào đích, tăng tác dụng điều trị của thuốc.
- Giải phóng thuốc trong thời gian dài, có kiểm soát, kéo dài được tác dụng của thuốc.



Hình 6.2. *Sơ đồ tác dụng của thuốc tác dụng tại đích*

Yêu cầu chung của hệ TDTĐ là:

- Phân bố thuốc lựa chọn tại đích.
- Không gây dị ứng và ít độc đối với cơ thể.
- Ít rò rỉ dược chất trong quá trình vận chuyển tới đích.
- Giải phóng thuốc có kiểm soát.
- Dễ chế tạo và tiêu chuẩn hoá, dễ đảm bảo đồng nhất, lặp lại giữa các lô mẻ sản xuất.
- Thời gian bảo quản dài, có thể đưa vào sản xuất ở qui mô lớn khi cần.

Khi thiết kế hệ TDTĐ, người ta phải xem xét vấn đề dịch chuyển không gian của thuốc. Hiện nay bào chế học hiện đại khai thác hai hướng lớn sau đây để đưa thuốc tới đích:

- Gắn dược chất với các chất mang đặc hiệu có xu hướng định hướng tại đích. Chất mang định vị tại đích theo nhiều cơ chế:

  + Hoặc là do ái lực đặc biệt của chúng với tế bào đích. Ví dụ: chất mang glycoprotein gắn với receptor protein đặc hiệu trên bề mặt tế bào.

+ Hoặc là do kích thước chất mang khác nhau, khi đưa vào hệ tuần hoàn, chúng sẽ được định vị tại các vùng khác nhau. Ví dụ: khi tiêm vào tĩnh mạch một hỗn dịch chất mang có kích thước tiểu phân phân tán thay đổi từ hàng chục nanomet đến hàng chục micromet thì chất mang sẽ được phân bố như sau:

  - Các chất mang có đường kính < 0,05 mcm sẽ bị thanh thải nhanh khỏi tuần hoàn, đi qua gan rồi qua tế bào thượng bì gan về khu trú ở lách, tuỷ xương.
  - Các chất mang từ khoảng 0,1 - 2 mcm cũng bị thanh thải nhanh khỏi tuần hoàn, nhưng không qua được hàng rào thượng bì gan mà khu trú tại gan (trong tế bào Kupffer).
  - Các chất mang từ giữa 2 - 7 mcm bị giữ lại trong hệ thống vi mao quản ở gan, lách.
  - Các chất mang từ 7 - 12 mcm bị giữ lại ở phổi do cơ chế lọc của phổi.
  - Trong khi đó, nếu tiêm động mạch các chất mang > 12 mcm thì chúng bị giữ lại trong lớp vi mao quản đầu tiên của cơ quan đó.

    Như vậy, thay đổi KTTP chất mang và đường dùng có thể đạt được mục đích đưa thuốc tới đích.

- Dùng hệ điều khiển ngoài cơ thể điều khiển chất mang tới đích. Ví dụ: hệ chất mang từ tính được điều khiển tới đích bằng một từ trường ngoài cơ thể.

Nhìn chung thuốc được đưa tới đích theo ba mức độ khác nhau:

- Phân bố tại lớp mao quản xung quanh vùng bị bệnh do kích thước tiểu phân chất mang.
- Tác dụng tại các nhóm tế bào đặc biệt (như tế bào u) do khả năng liên kết đặc hiệu của chất mang với tế bào.
- Tác dụng tại nội bào do khả năng xâm nhập nội bào của phức hợp thuốc-chất mang.

Tóm lại, kỹ thuật bào chế thuốc TDTĐ là những kỹ thuật tinh tế, đi vào hệ vi tiểu phân với kích thước siêu mịn (ở hàng nanomet, micromet). Đây là lĩnh vực mới mà phần lớn các sản phẩm còn ở mức nghiên cứu ở qui mô nhỏ.

II. CÁC HỆ ĐƯA THUỐC TỚI ĐÍCH

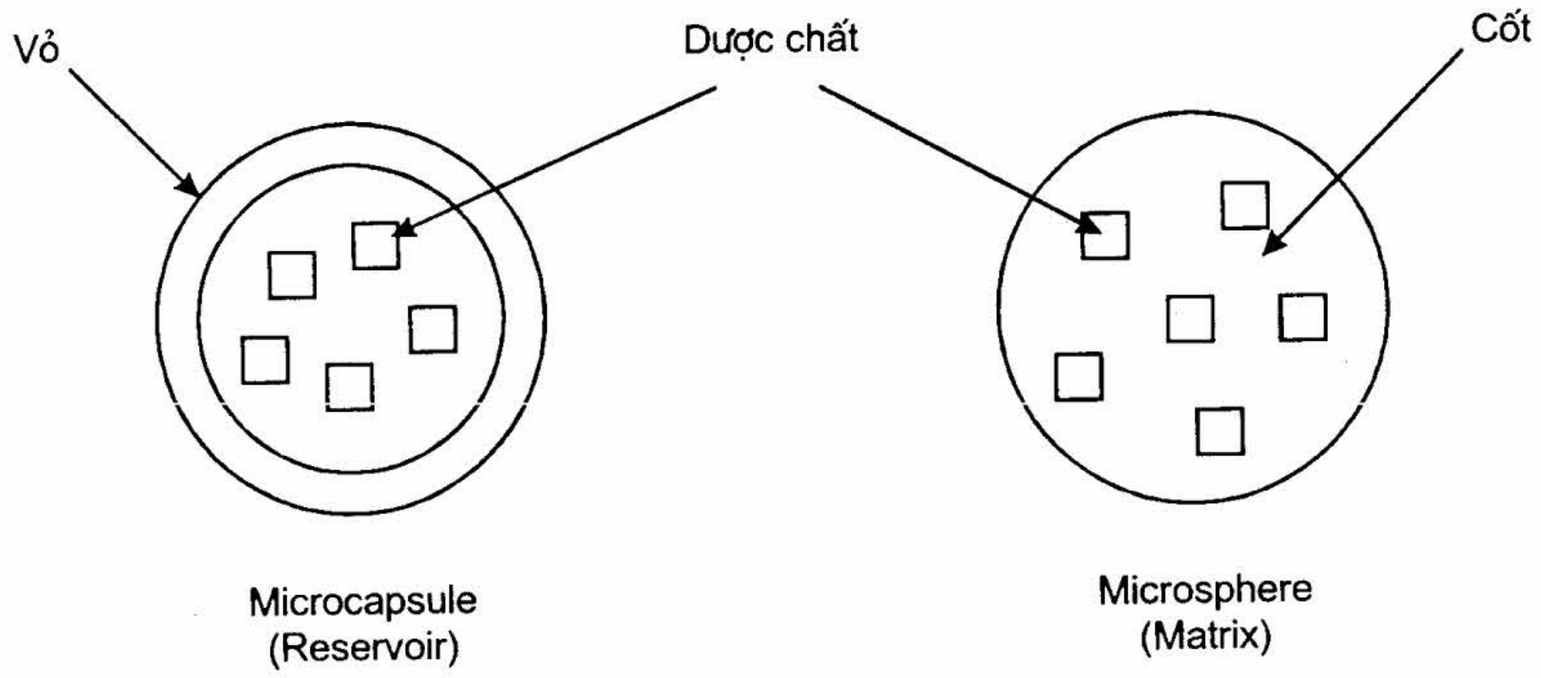
Các hệ đưa thuốc tới đích là những hệ điều trị (therapeutic systems) phát triển ở mức cao hơn của thuốc TDKD. Dựa theo KTTP của hệ mà người ta chia ra các nhóm khác nhau:

1. Hệ tiểu phân micro (microparticles)

Là hệ chứa các tiểu phân hình cầu có kích thước thông thường từ hàng chục đến hàng trăm micromet, thường dùng để tiêm (ngoài ra có thể dùng để cấy, để

đắp vết thương, để uống...) nhằm kéo dài hoặc khu trú tác dụng của thuốc tại vùng bị bệnh trong cơ thể.

Hệ tiểu phân micro bắt đầu được phát triển từ những năm 70 trên cơ sở kế thừa dạng vi nang (microcapsule) trong bào chế qui ước. Dựa theo cấu trúc tiểu phân, người ta chia thành hai loại: microcapsule và microsphere (hình 6.3).



***Hình 6.3.** Cấu trúc của microcapsule và microsphere*

1.1. Microcapsules (vi nang)

Là dạng thuốc quy ước, đã được đưa vào Dược điển của nhiều nước. Theo Dược điển Pháp, microcapsule là dạng thuốc bao gồm một nhân dược chất ở giữa được bao ngoài bởi một màng polyme, được điều chế bằng các phương pháp khác nhau như đông tụ, polyme hoá...

Như vậy, vi nang được cấu tạo như một bình chứa (recervoir) mang dược chất, giải phóng dược chất thông qua màng bao.

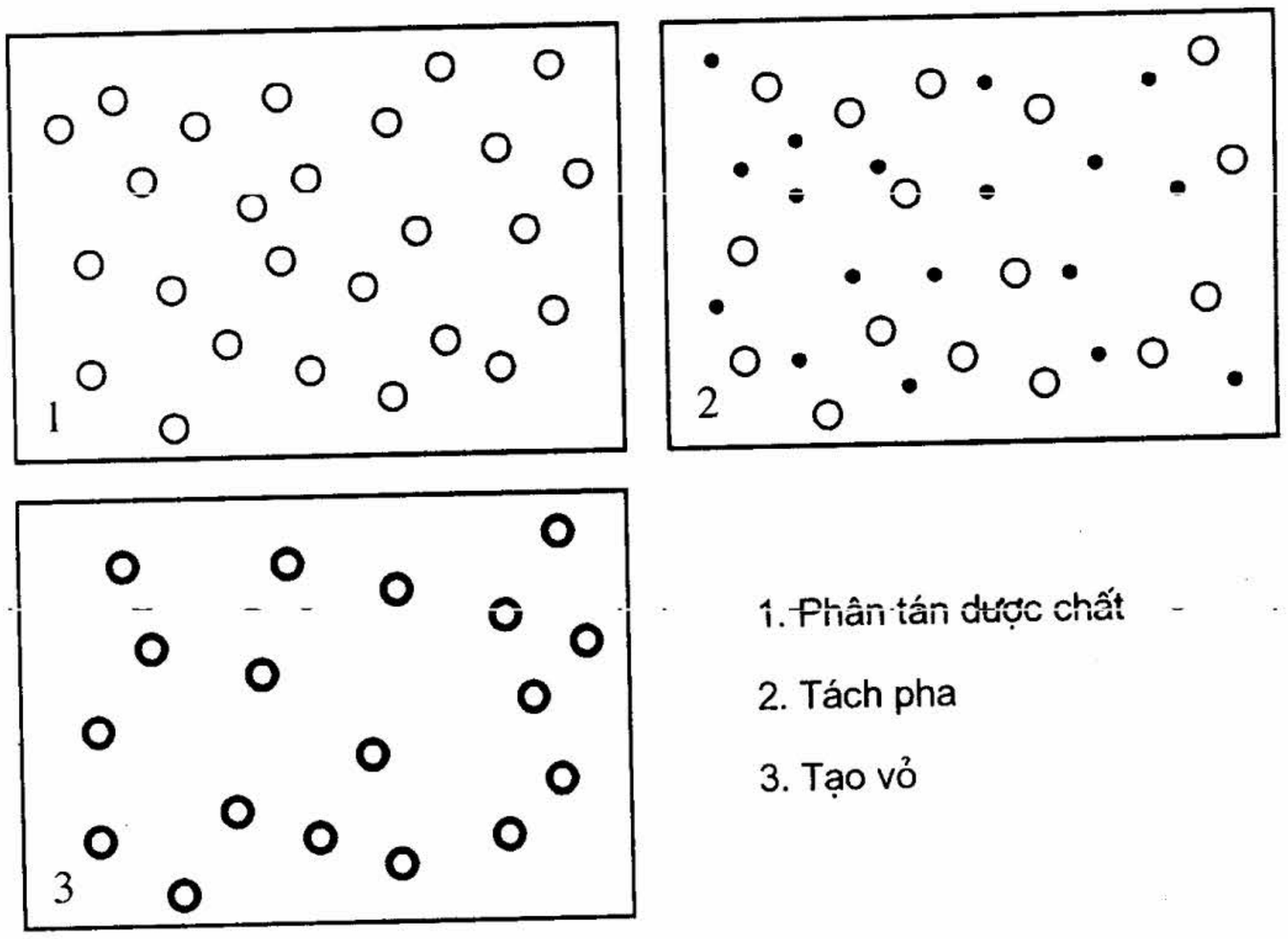
Kỹ thuật bào chế vi nang đã được trình bày trong bào chế qui ước. Tài liệu này chỉ nhắc lại những nét cơ bản.

Nguyên liệu dùng làm vỏ vi nang là các polyme có khả năng phân giải sinh học hoặc không như: gelatin, polyvinyl pyrrolidon, dẫn chất cellulose, Eudragit, sáp Carnauba, alcol béo cao...

Các dược chất đã được nghiên cứu đưa vào vi nang cũng rất đa dạng, được hoà tan trong vi nang dưới dạng phân tử hoặc phân tán dưới dạng bột: cloramphenicol, insulin, pilocarpin, phenobarbital, quinin sulfat, pseudoephedrin, prednisolon, salbutamol, piroxicam...

Vi nang được chế bằng nhiều phương pháp khác nhau tuỳ theo tính chất của từng dược chất, chất mang và mục đích sử dụng của chế phẩm: bốc hơi dung môi, tách pha đông tụ, phun sấy...

– Tách pha đông tụ là phương pháp hay được dùng nhất, áp dụng cho các dược chất thân nước không tan trong dung môi hữu cơ (hình 6.4).



***Hình 6.4.** Các giai đoạn tạo vi nang theo phương pháp đông tụ*

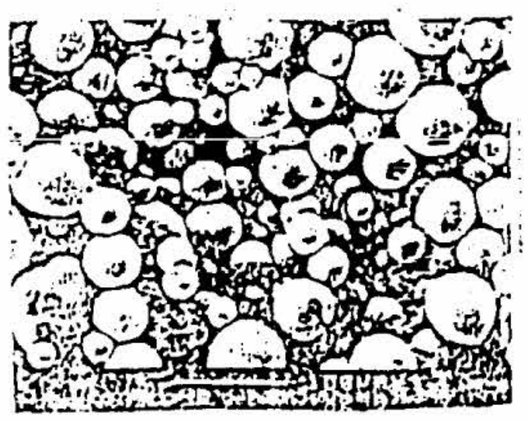
Phân tán dược chất vào dung dịch polyme đã được hoà tan trong dung môi hữu cơ (chloroform, methylen clorid...) dưới dạng tiểu phân siêu mịn. Đông tụ polyme để polyme tách khỏi dung dịch và bao tiểu phân dược chất (bằng cách giảm nhiệt độ, thêm pha lỏng không hoà tan polyme, bay hơi dung môi, hoá muối...). Làm cứng vỏ bao, lựa chọn, rửa và làm khô vi nang.

Phương pháp này đòi hỏi kỹ thuật phức tạp, phải dùng đến dung môi hữu cơ (độc, cháy nổ...), vi nang tạo ra dễ bị vón nhưng cho hiệu suất tạo nang cao và không làm hỏng dược chất.

– Bốc hơi dung môi: Hoà tan chất mang trong dung môi hữu cơ, tiếp đó hoà tan hoặc phân tán dược chất. Nhũ hoá dung dịch này vào dung dịch nước chứa chất diện hoạt để phân tán chất mang thành các tiểu phân dưới dạng vi nhũ tương D/N. Bốc hơi dung môi hữu cơ để thu được các vi nang, lọc và rửa như trên. Phương pháp này thường áp dụng cho dược chất thân dầu, vi nang thu được ít vón, dễ rửa sạch nhưng tỷ lệ dược chất được vi nang hoá không cao.

– Bao tầng sôi: Bao các tiểu phân dược chất rắn bằng dung dịch chất bao trong dung môi hữu cơ như kỹ thuật chung. Phương pháp này đơn giản và nhanh nhưng dược chất phải tiếp xúc với nhiệt và màng bao có thể không liên tục làm cho quá trình giải phóng dược chất về sau khó khống chế. Ngoài ra, có thể bao pellet bằng nồi bao truyền thống hoặc nồi bao cải tiến (đục lỗ).

– Phun sấy: Phân tán dược chất vào dung dịch vỏ bao trong dung môi hữu cơ rồi phun sấy theo kỹ thuật chung. Dung môi bay hơi và để lại lớp vỏ bao quanh tiểu phân dược chất. Phương pháp này có những ưu, nhược điểm gần giống như bao tầng sôi.



Hình 6.5. *Microcapsule Decapeptyl® Retard (chứa triptorelin) thu được bằng phương pháp tách pha*

Sau khi dùng, khả năng giải phóng dược chất của vi nang phụ thuộc chủ yếu vào mức độ phân giải sinh học của vỏ bao trong cơ thể. Nếu polyme bị phân giải nhanh thì chế phẩm sẽ giải phóng dược chất nhanh và ngược lại. Ngoài ra còn phụ thuộc vào cách phối hợp của dược chất trong vi nang, phụ thuộc vào thành phần và độ dầy màng bao của vi nang.

Vi nang thường được dùng để tiêm: tiêm tĩnh mạch, động mạch, nội phúc mạc, tiêm bắp, tiêm dưới da... nhằm kéo dài tác dụng của thuốc. Để tiêm, chế phẩm phải được tiệt trùng (bằng nhiệt hoặc chiếu tia) và có KTTP < 200 mcm (tốt nhất là khoảng 100 mcm) để tránh tắc kim tiêm.

Ngoài mục đích kéo dài tác dụng của thuốc, hiện nay vi nang thường được dùng trong nghiên cứu điều trị ung thư bằng phương pháp gây nghẽn mạch (embolisation). Việc gây nghẽn mạch xung quanh vùng bị u làm giảm lượng máu đi đến tế bào u, làm cho u chậm phát triển. Gây nghẽn mạch bằng vi nang chứa dược chất chống u (chemo-embolisation) sẽ tập trung được nồng độ dược chất cao trong u, kéo dài tác dụng của thuốc tạo điều kiện tiêu diệt tế bào u, đồng thời giảm được hấp thu hệ thống của thuốc, do đó giảm được độc tính của thuốc với cơ quan lành.

Để gây nghẽn mạch, người ta thường dùng các vi nang có kích thước xấp xỉ với đường kính mao mạch của cơ quan mang u (khoảng 200 - 600 mcm), tiêm trực tiếp vào động mạch xung quanh khối u. Qua nhiều năm nghiên cứu, người ta đã thu được một số kết quả bước đầu. Ví dụ:

Microcapsule mitomycin C: Mitomycin C dễ tan trong nước, có tác dụng trên nhiều loại u di căn ở gan. Tuy nhiên, thời gian bán thải của thuốc ngắn, dễ bị enzym phân huỷ và độc với cơ quan tạo máu.

Người ta đã chế mitomycin dưới dạng vi nang có KTTP khoảng 224 mcm với chất mang là ethyl cellulose. Trên chó ung thư thận, 6 giờ sau khi gây nghẽn mạch,

vi nang đã có tác dụng kìm tế bào. Trong khi đó nồng độ dược chất trong máu ngoại vi chỉ bằng 45% khi tiêm cùng liều mitomycin (tiêm một mình mitomycin thì không tìm thấy dược chất trong thận). Điều đó chứng tỏ dược chất đã được bảo vệ (tránh được sự phân huỷ của enzym) và tập trung được vào vùng bị u.

Trên lâm sàng, vi nang mitomycin đã được áp dụng điều trị cho 66 người bệnh bị các loại ung thư khác nhau như thận, gan, tiết niệu, bàng quang... Trong đó 65% bệnh nhân đã giảm rõ rệt sự phát triển của u; 80% giảm đau và phản ứng phụ thường thấy của thuốc giảm được 77%.

Microcapsule 5-fluorouracil: Cũng như mitomycin, 5 - fluorouracil thải trừ nhanh và tương đối độc. Do đó, dùng dưới dạng qui ước hiệu quả điều trị thấp. Người ta chế dược chất này dưới dạng TDKD nhưng tác dụng chống u cũng tăng không đáng kể. Khi chế dưới dạng vi nang gây nghẽn mạch đã tăng được tác dụng và giảm được độc tính của thuốc.

Ngoài ra, nhiều loại dược chất khác đã được nghiên cứu và thu được kết quả khả quan.

1.2. Microsphere (vi cầu)

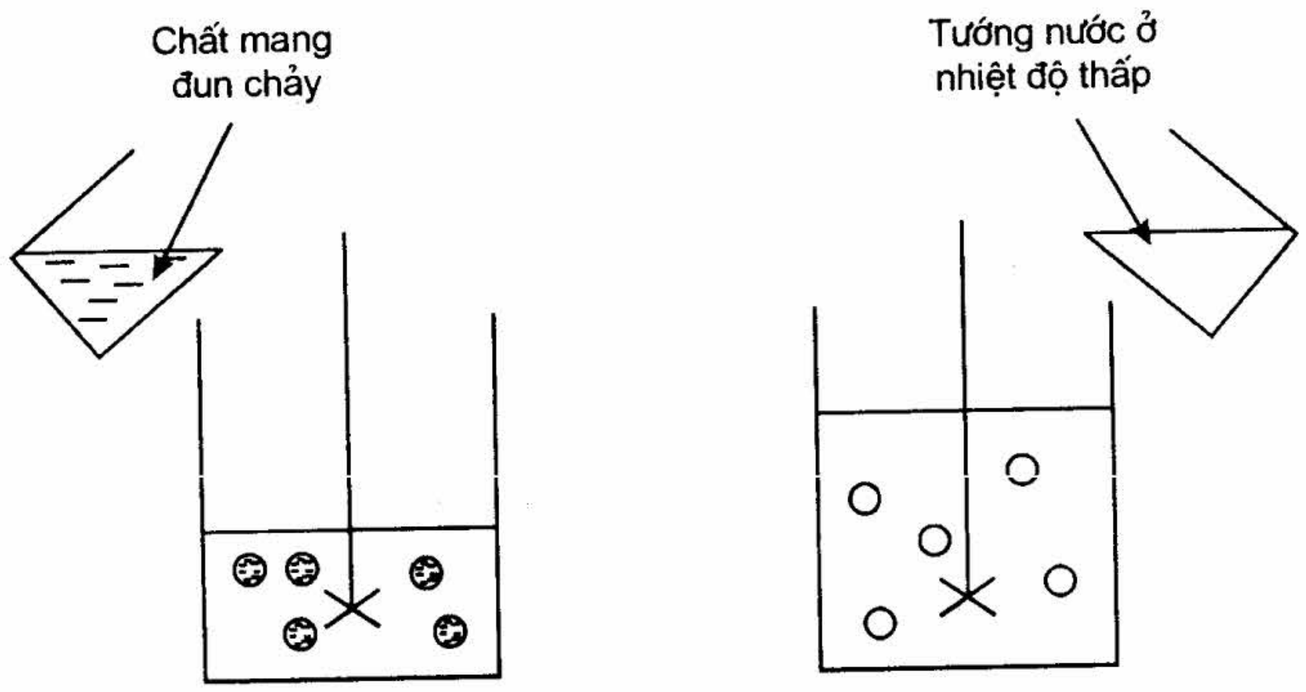
Microsphere là dạng bào chế mới, chưa được đưa vào dược điển (hình 6.3). Vi cầu có hình dạng và kích thước giống như vi nang nhưng là những tiểu phân có cấu tạo một khối đồng nhất không có vỏ bao ngoài, giống như những cốt (matrix) mang thuốc.

Trên thực tế, sự phân biệt trên đây chỉ là tương đối và các thuật ngữ microparticle, microcapsule và microsphere có thể chuyển đổi cho nhau.

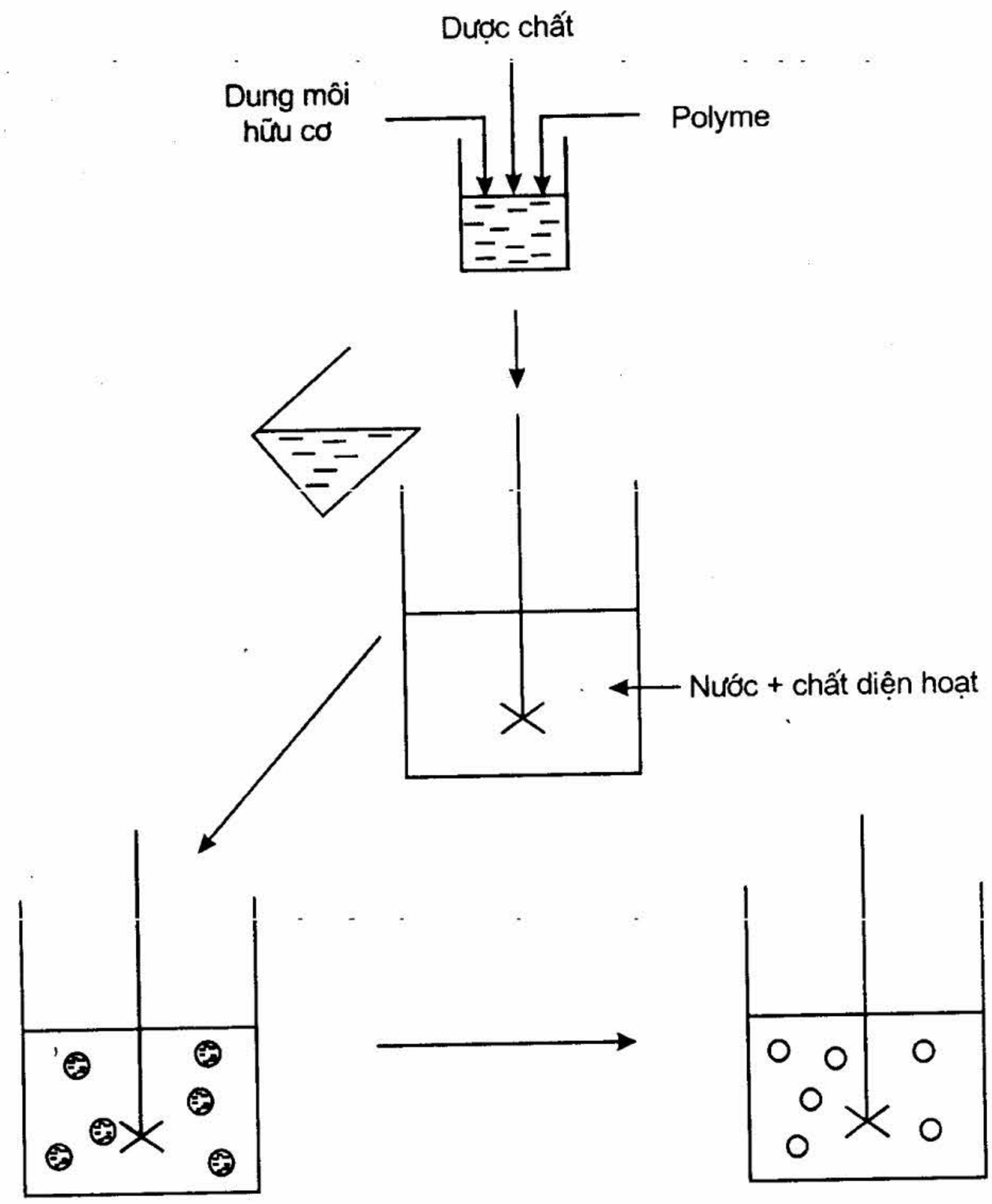
Chất mang dùng để chế vi cầu tương đối phong phú: albumin, alcol cetylic, sáp Carnauba, polylactic acid... Rất nhiều dược chất đã được nghiên cứu chế dưới dạng vi cầu.

Phương pháp điều chế vi cầu tùy thuộc vào chất mang.

- Chất mang là các loại sáp như Carnauba, alcol cetylic... thì vi cầu được điều chế bằng phương pháp đun chảy: đun chảy chất mang, phân tán dược chất vào chất mang sau đó nhũ hoá hỗn hợp vào tướng nước (nước cất, PEG lỏng...) tạo ra vi cầu dưới dạng nhũ tương D/N. Đông rắn vi cầu bằng cách cho thêm một tướng ngoại ở nhiệt độ thấp (hình 6.6). Lọc, rửa, làm khô vi cầu và chọn loại có kích thước qui định.
- Chất mang là polyester (polylactic acid, polyglicolic acid...) thì chế tạo vi cầu bằng phương pháp bốc hơi dung môi như với vi nang (hình 6.7).
- Chất mang là albumin: Ưu điểm của albumin là các thể mang được lượng dược chất rất lớn, nhất là với dược chất tan trong nước. Trên 50 dược chất đã được nghiên cứu chế vi cầu với albumin. Vi cầu albumin được chế bằng cách biến tính albumin bởi nhiệt hoặc bởi tác nhân hoá học: hoà tan albumin và dược chất vào nước. Nhũ hoá dung dịch này vào dầu thực vật dưới dạng nhũ tương N/D. Đun nóng 100 - 170^{0}C hoặc cho thêm glutaraldehyd hay butadion để tạo vi cầu.



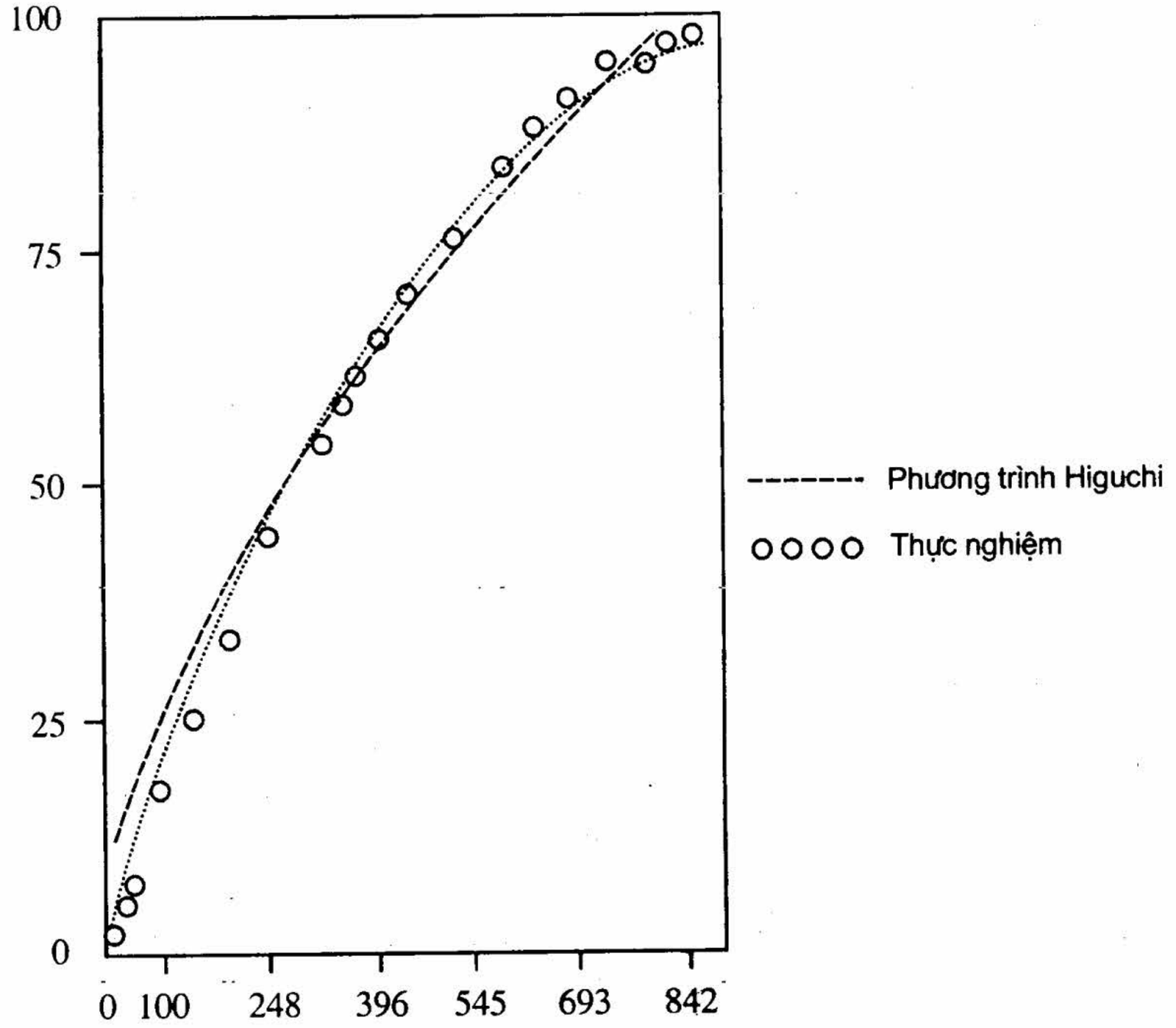
Hình 6.6. *Điều chế microsphere bằng phương pháp đun chảy (theo Puisieux)*



Hình 6.7. *Điều chế microsphere bằng phương pháp bốc hơi dung môi (theo Benoit)*

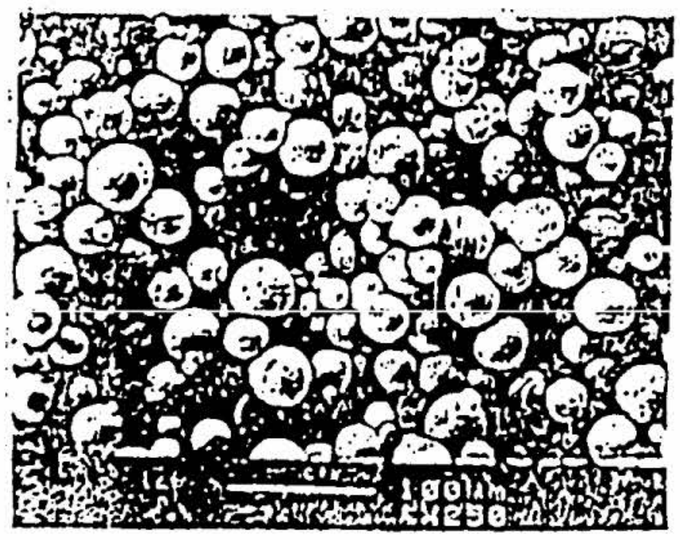
Cách phân tán của dược chất trong vi cầu phụ thuộc vào khả năng hoà tan của chúng trong chất mang. Cách phân tán này ảnh hưởng nhiều đến độ ổn định và khả năng giải phóng dược chất của vi cầu. Phân tích nhiệt cắt lớp vi cầu polylactic acid chứa các dược chất lomustin, progesteron (thân dầu) và hydrocortison (tương đối thân nước) thì thấy dược chất thân dầu phân tán trong chất mang dưới dạng phân tử, còn hydrocortison tồn tại dưới dạng tiểu phân. Kết quả nghiên cứu tốc độ hoà tan theo trắc nghiệm hoà tan cho thấy dược chất thân dầu giải phóng khỏi vi cầu chậm và kéo dài hơn dược chất thân nước.

Với vi cầu, quá trình giải phóng dược chất tuân theo phương trình Higuchi như với hệ cốt: lượng dược chất được giải phóng tỷ lệ thuận với căn bậc 2 của thời gian (hình 6.8).



***Hình 6.8.** Đồ thị giải phóng progesteron từ microsphere PLA chứa 24% progesteron*

Sau khi điều chế, vi cầu có thể được tiệt khuẩn bằng bức xạ hoặc bằng ethylen oxyd và thường được trình bày dưới dạng hỗn dịch trong nước muối sinh lý (hình 6.9).



Hình 6.9. *Microsphere riboflavin với chất mang polycaprolacton thu được bằng phương pháp bay hơi dung môi*

Cũng như vi nang, vi cầu thường dùng để tiêm, để cấy, để uống... nhằm bảo vệ dược chất và kéo dài tác dụng của thuốc. Ngoài ra, vi cầu có kích thước từ 200 - 400 mcm cũng được nghiên cứu điều trị ung thư theo phương pháp gây nghẽn mạch. Sau đây là một số kết quả đã được công bố:

- Microsphere bleomycin với chất mang là gelatin dùng điều trị ung thư biểu bì, ung thư này thường di căn vào hệ bạch huyết. Dùng bleomycin hiệu quả phòng ngừa di căn rất thấp do thuốc khó thấm được vào hạch bạch huyết. Chế dưới dạng vi cầu đã cải thiện được rõ rệt tác dụng của thuốc: vi cầu kéo dài thời gian sống của thỏ gây ung thư thực nghiệm so với bleomycin. Trên lâm sàng đã dùng cho 27 bệnh nhân đều thu được kết quả khả quan.

- Microsphere mitomycin C ức chế rõ rệt sự phát triển của u trên thỏ và làm cho u biến mất sau 3 tuần. Dạng vi cầu giảm được 50% số chuột chết so với cùng liều mitomycin tự do, dược chất chủ yếu tập trung trong tổ chức u và kéo dài tác dụng trong 8 giờ.

- Trong điều trị bằng gây nghẽn mạch, microsphere 5 - fluorouracil chế với cốt sáp Carnauba đã được nghiên cứu. Trên động vật gây ung thư thực nghiệm, số thỏ sống sót khi dùng vi cầu đã tăng 3 lần so với chỉ tiêm 5 - fluorouracil. Trên lâm sàng đã dùng cho 18 bệnh nhân, trong đó chỉ có 6 ca phải tiến hành phẫu thuật.

  Ngoài ra nhiều dược chất khác cũng đã được đưa vào vi cầu để điều trị các loại ung thư khác nhau theo phương pháp này như u não, ung thư đường tiêu hoá, bàng quang, tai mũi họng...

- Một số vi cầu đã được chế tạo dưới dạng từ tính cho phép đưa đến đích bằng hệ từ trường điều khiển ngoài cơ thể: vi cầu actinomycin tập trung ở thận, vi cầu albumin chứa doxurubicin tập trung được nồng độ rất cao tại phổi (3,7 mcg/g) 60 phút sau khi tiêm các tiểu phân có kích thước 1 - 2 mcm (trong khi đó thuốc không phân bố tại bất kỳ một cơ quan nào khác). Vi cầu adriamycin sau khi tiêm tĩnh mạch mèo đã được điều khiển cho tập trung về phía đuôi (tránh tích luỹ ở gan và lách).

2. Hệ tiểu phân nano (nanoparticle)

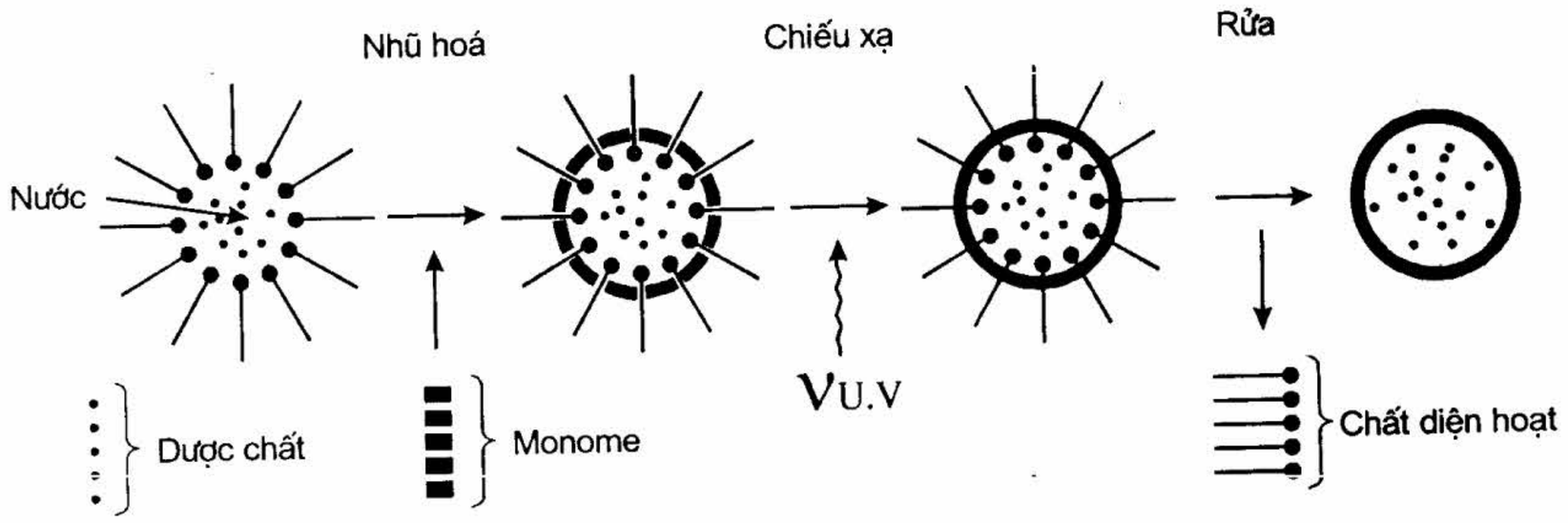
Là hệ điều trị mới, bao gồm các tiểu phân siêu nhỏ có kích thước ở hàng nanomet, do đó khả năng thấm nội bào tốt hơn hệ tiểu phân micro, bao gồm hai loại:

2.1. Nanocapsule (siêu vi nang)

Cấu tạo như microcapsule, thường có kích thước tiểu phân từ 50 - 300 nm.

Chất mang dùng trong nanocapsule thường là các polyme thân nước như acrylamid, methylmethacrylat, natri alginat... Gần đây, các virus cũng được nghiên cứu làm chất mang thuốc như những nanocapsule.

Nanocapsule được điều chế theo nguyên tắc polyme hóa micell: phương pháp Birrenbach - Speiser (hình 6.10).



***Hình 6.10.** Điều chế nanocapsule theo phương pháp Birrenbach - Speiser*

Hoà tan dược chất trong nước rồi nhũ hoá vào một dung môi hữu cơ nhờ chất diện hoạt được dùng ở nồng độ micell tới hạn. Thêm polyme vào hệ phân tán trên và tiến hành polyme hoá bằng các tác nhân vật lý (chiếu xạ, chiếu tử ngoại) hoặc hoá học (xúc tác, điều chỉnh pH môi trường...). Polyme sẽ bao quanh mixell tạo thành nanocapsule. Tách nanocapsule bằng siêu lọc, siêu ly tâm, thẩm tích... và rửa lại bằng dung môi thích hợp.

Các phương pháp chế microcapsule như tách pha, bốc hơi dung môi... cũng được dùng trong điều chế nanocapsule.

Một số tác giả dùng virus cúm phân tán trong nước dưới dạng hỗn dịch. Thêm polyme vào hỗn dịch rồi chiếu tia gamma để polyme hoá. Polyme bao quanh virus tạo thành nanocapsule có đường kính khoảng 215 nm và được dùng như một vaccin.

Nhược điểm của phương pháp điều chế nanocapsule là việc chiếu xạ để polyme hoá chất mang có thể ảnh hưởng tới độ bền và tác dụng dược lý của dược chất.

Trong cơ thể, sau khi tiêm tĩnh mạch, nanocapsule bị thanh thải nhanh khỏi tuần hoàn bởi hệ lưới nội mạch phân bố chủ yếu trong gan, lách, túi mật.

Nghiên cứu phóng xạ tự ghi cho thấy, sau khi tiêm tĩnh mạch mèo 30 phút, nanocapsule với chất mang là polymethylmethacrylat đã phân bố trong gan, phổi và lách.

Do KTTP nhỏ, nanocapsule thấm vào nội bào dễ hơn microcapsule. Ví dụ: nanocapsule fluorescein thấm nội bào gấp 6 lần dược chất tự do.

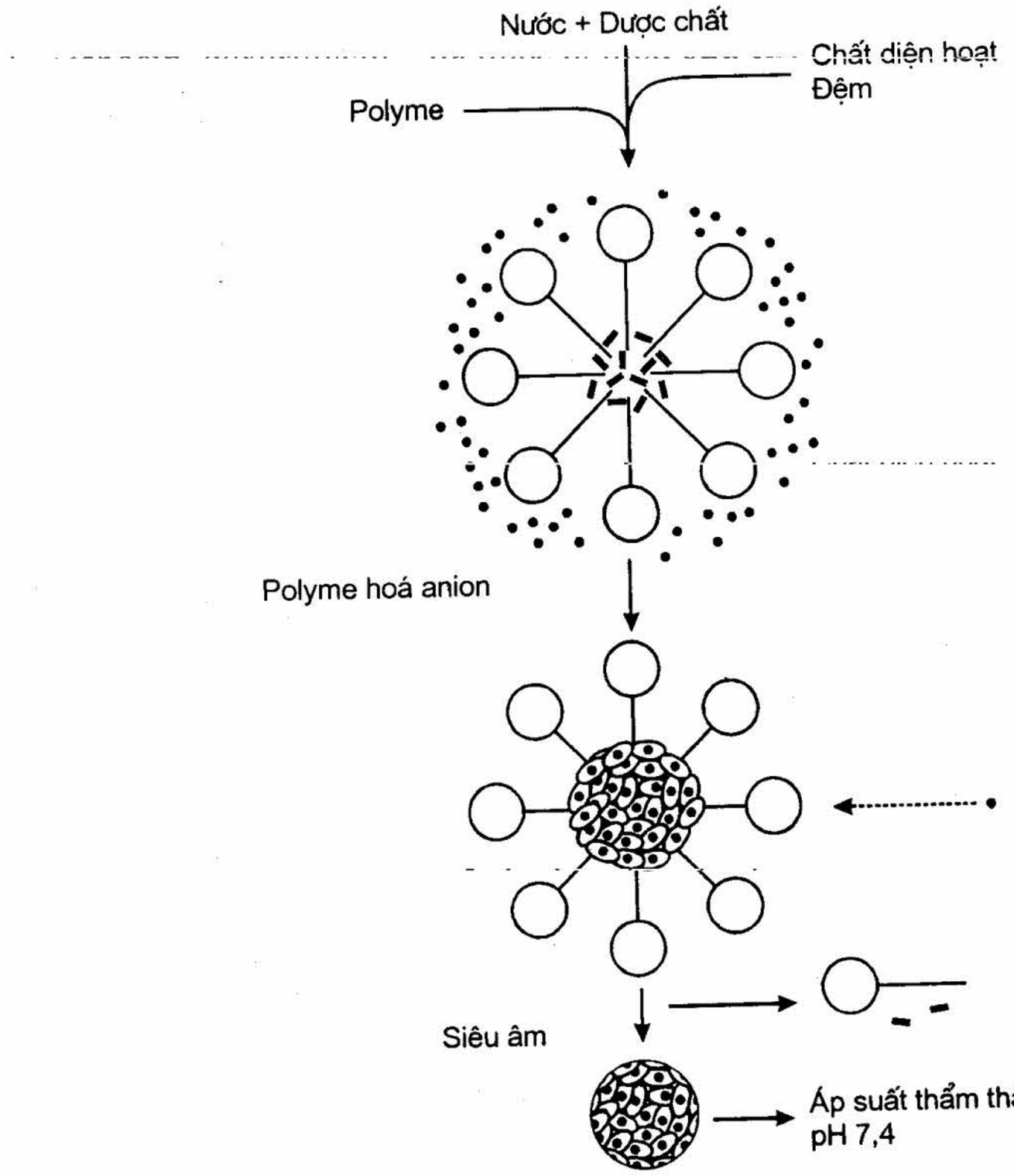
Nanocapsule virus cúm tạo ra được lượng kháng thể cao hơn vaccin tự do. Nanocapsule immunogammaglobulin sau khi tiêm lần đầu đã tạo ra được khả năng miễn dịch: sau 72 giờ tiêm nhắc lại tạo ra kháng thể hơn hẳn kháng nguyên đơn thuần.

Nhiều dược chất như tetracyclin, theophylin, norephedrin, tetracain, indomethacin, doxorubicin... đã được nghiên cứu chế dưới dạng nanocapsule.

Nanocapsule giải phóng dược chất bằng sự phân giải sinh học của màng polyme. Đây là những polyme phân giải chậm, do đó có thể tích luỹ và gây độc cho gan và tế bào.

2.2. Nanosphere (siêu vi cầu)

Nanosphere có cấu tạo là những cốt mang thuốc như microsphere, KTTP trong khoảng 200 - 500 nm, có thể dùng tiêm tĩnh mạch.



***Hình 6.11.** Điều chế nanosphere bằng phương pháp polyme hoá (theo Couvreur)*

Chất mang hay dùng nhất để chế nanosphere là polyalkylcyanoacrylat (PACA), một polyme đã được dùng nhiều năm trong y học. Nanosphere được chế bằng phương pháp polyme hoá từ dung dịch polyme (hình 6.11).

Thêm từ từ polyme vào dung dịch nước đã có sẵn chất diện hoạt (thường dùng chất diện hoạt không ion hoá ít độc hơn các loại chất diện hoạt khác), vừa cho vừa lắc.

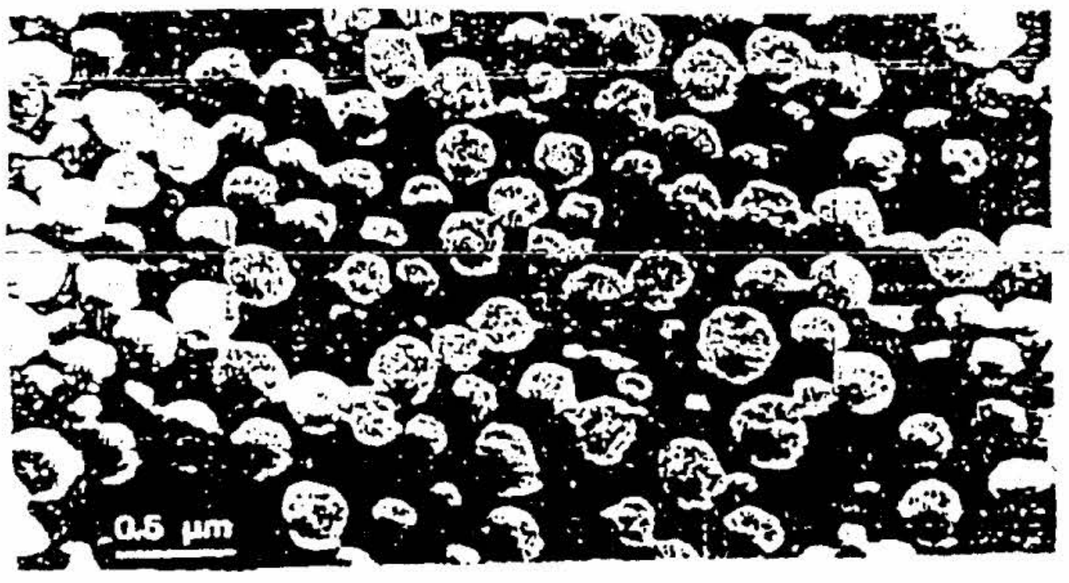
Dùng acid điều chỉnh pH dung dịch về khoảng 2 - 3, polyme sẽ trùng hợp hoá từ từ ở nhiệt độ thường tạo thành các nanoparticle. Lọc chọn lấy loại có KTTP thích hợp, phân tán vào nước trước khi polyme hoá, thêm chất đẳng trương và đưa pH về trung tính.

Nếu nanocapsule dùng để tiêm thì phải loại chất diện hoạt bằng siêu ly tâm hoặc siêu lọc. Gần đây, một số phương pháp mới được đề xuất không cần dùng chất diện hoạt.

Khi điều chế dược chất thường được hoà tan trong nước trước khi polyme hoá. Dược chất được gắn vào chất mang bằng cách hấp phụ vào cấu trúc mạng lưới polyme của nanosphere. Với dược chất có nhóm amin (verapamin, insulin...) bản chất sự hấp phụ là do liên kết hydro giữa nhóm amin với nhóm carboxylic của polyme. Do có diện tích bề mặt lớn nên có những trường hợp, nanosphere có thể hấp phụ tới > 90% dược chất có trong dung dịch nước (như dactinomycin với PMCA: polymethylcyanoacrylat hoặc doxorubicin với PIBCA: polyisobutylcyanoacrylat).

Ngoài ra, sự hấp phụ còn phụ thuộc vào cách phối hợp dược chất: với những dược chất không bền trong môi trường acid, phải phối hợp với nanosphere sau khi đã trung tính hoá. Trong trường hợp này lượng dược chất đưa vào nanoparticle bị giảm khá nhiều.

Nanosphere chế theo phương pháp này đơn giản và dễ thực hiện. Do không phải dùng đến các tác nhân polyme hoá mạnh như bức xạ, tia tử ngoại nên tránh được sự phân huỷ dược chất và polyme. Không phải dùng đến dung môi hữu cơ, chất diện hoạt... nên quá trình tinh chế đơn giản và nhanh hơn. Nanoparticle thu được có kích thước trong khoảng 25 - 340 nm (hình 6.12).



Hình 6.12. *Nanosphere polymethylcyanoacrylat quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét*

Ngoài polyalkylcyanoacrylat, người ta còn dùng albumin làm chất mang cho nanosphere và chế theo phương pháp biến tính bởi nhiệt như với microsphere.

Sau khi tinh chế, nanosphere thu được phân tán trong dung dịch natri clorid đẳng trương dưới dạng hỗn dịch (có tác động của siêu âm). Nếu nanosphere có kích thước < 10 nm thì việc phân tán thường rất khó do các tiểu phân có xu hướng tập hợp lại với nhau tạo thành các cục vón. Theo tính toán, nếu tiểu phân có đường kính trung bình là 80,6 nm thì trong 1 ml hỗn dịch sẽ có $1,2.10^{12}$ nanosphere. Các hydratcarbon được thêm vào dung dịch nước để làm tăng áp suất thẩm thấu của dung dịch trước khi polyme hoá (dextran, glucose...) có tác dụng tăng cường độ ổn định của hỗn dịch, nhưng cũng làm sự thay đổi phân bố KTTP của nanosphere. Do đó, trong quá trình điều chế, người ta thay đổi loại đường, nồng độ đường để tạo ra các nanosphere có kích thước khác nhau nhằm kiểm soát sự giải phóng dược chất của hệ nanoparticle về sau.

Nanosphere thường được dùng để tiêm tĩnh mạch. Sau khi vào cơ thể, polyme bị phân giải từ từ và giải phóng dược chất. Tốc độ phân giải phụ thuộc chiều dài của mạch alkyl. Bằng cách thay đổi polyme có độ dài mạch alkyl khác nhau (từ C_1 - C_7), người ta có thể kéo dài sự giải phóng dược chất theo chương trình định sẵn.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nanosphere đi qua thượng bì ruột và tập trung nhiều ở tế bào Kupffer. Nhiều dược chất đã được nghiên cứu chế dưới dạng nanosphere: insulin, penicillin, verapamil, methotrexat, vinblastin... nhằm tạo ra các chế phẩm có tác dụng kéo dài hoặc có tác dụng định hướng tại đích, trong đó một số chế phẩm đã được nghiên cứu trong ung thư thực nghiệm. Ví dụ:

Trên chuột bị máu trắng, nanosphere doxorubicin đã cải thiện được tình trạng bệnh, đồng thời giảm được sự phân bố thuốc ở tim, do đó giảm độc với cơ tim.

Trên mèo, nanosphere dactinomycin có tác dụng giảm u rõ hơn so với nhóm chứng chỉ tiêm dactinomycin tự do.

Các polyalkylcyanoacrylat không độc, không gây biến dị gen trên động vật thí nghiệm.

3. Liposome

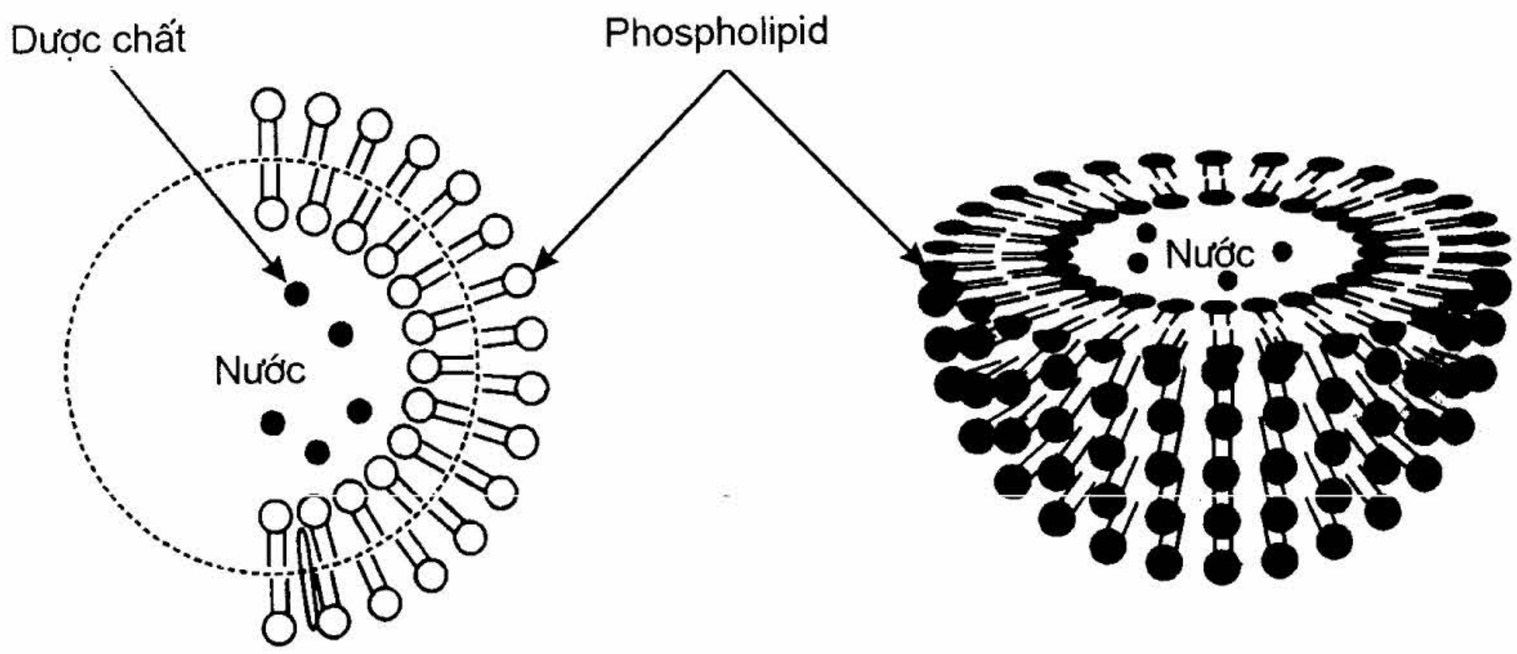
3.1. Khái niệm

Là dạng đặc biệt của microcapsule và nanocapsule, bao gồm một nhân nước ở giữa được bao bọc bởi một vỏ phospholipid gồm một hay nhiều lớp đồng trục, có kích thước thay đổi từ hàng chục đến hàng ngàn nanomet (hình 6.13).

Thuật ngữ liposome xuất phát từ tiếng Hy Lạp: lipo có nghĩa là lipid, soma có nghĩa là cấu trúc.

Đầu tiên, liposome được các nhà sinh học chế tạo làm mô hình màng sinh học. Sau đó được các nhà bào chế nghiên cứu làm một chất mang thuốc với mục đích bảo vệ dược chất, kéo dài tác dụng của thuốc và đưa thuốc tới đích. Hiện đang được áp dụng nhiều trong các lĩnh vực: hoá trị liệu ung thư, enzym trị liệu,

insulin trị liệu, khử độc kim loại, kích thích hệ thống phòng vệ của cơ thể... Tuy nhiên, do còn có những hạn chế nhất định như độ ổn định của chế phẩm, tính đồng nhất giữa các lô mẻ trong điều chế nên chưa được đưa vào sản xuất và ứng dụng ở qui mô lớn.



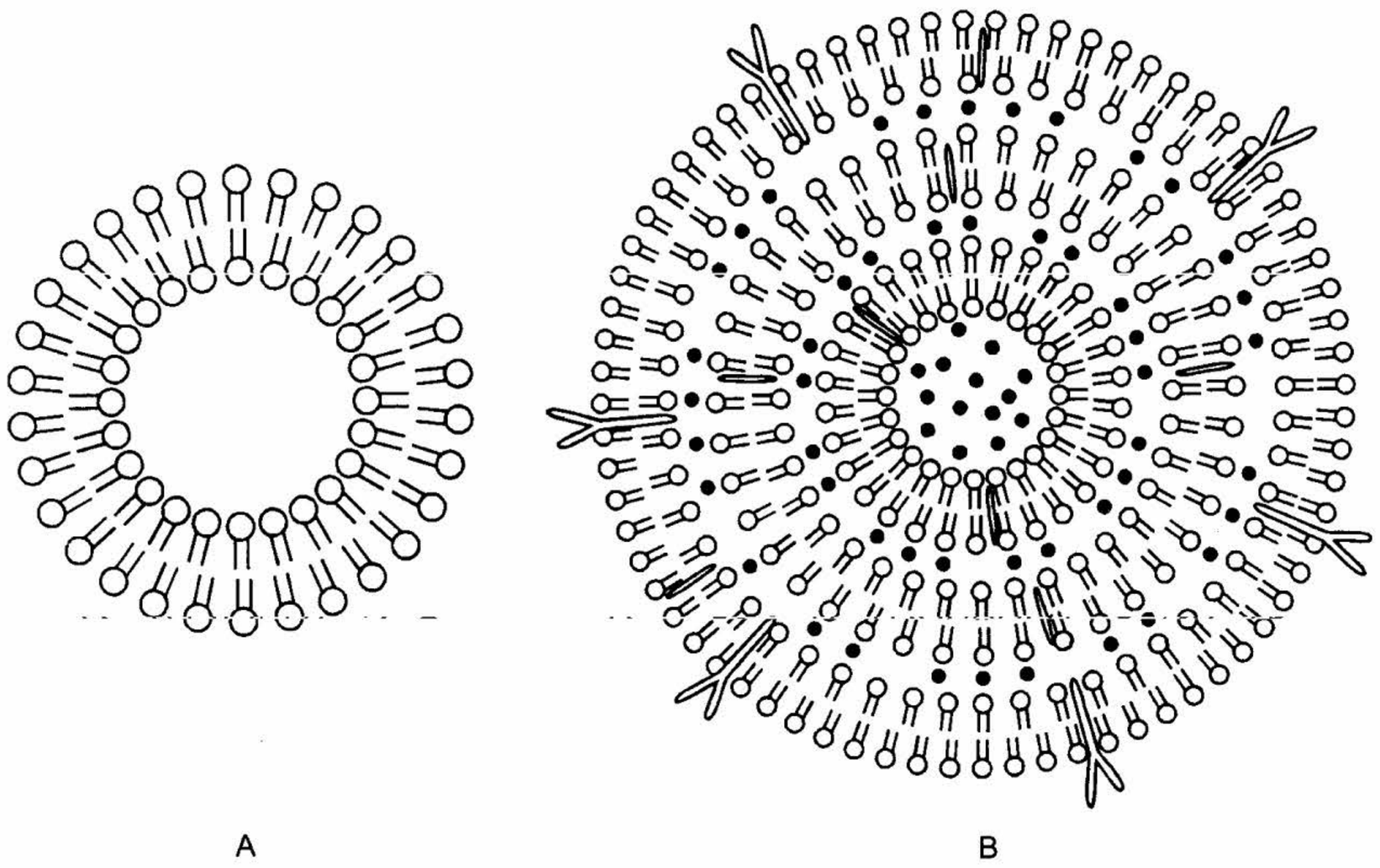
Hình 6.13. *Cấu trúc của liposome*

Tuỳ theo kích thước, số lớp phospholipid và phương pháp điều chế, người ta chia liposome thành các loại sau:

- Liposome một lớp (unilamellar vesicles): Vỏ chỉ có một lớp phospholipid (hình 6.14A). Tuỳ theo kích thước mà có hai loại:
  + Loại nhỏ: SUV (small unilamellar vesicle): có đường kính từ khoảng 20 - 50 nm.
  + Loại to: LUV (large unilamellar vesicle): có đường kính từ khoảng 200 - 1000 nm.
- Liposome nhiều lớp (MLV - multilamellar vesicle). Cấu tạo gồm nhiều lớp phospholipid và nhiều ngăn nước đồng trục đường kính từ 0,4 - 3,5 mcm (hình 6.14B).
- Liposome thu được do bốc hơi pha đảo: REV (reverse phase evaporation vesicle): cấu tạo như LUV thu được khi bốc hơi dưới áp suất giảm nhũ tương N/D (bảng 6.1):

Bảng 6.1. *Phân loại liposome*

	MLV	SUV	LUV/REV
Đường kính (nm)	400 - 3500	20 - 50	200 - 1000
Dung tích nước (mcl/mg)	4,1	0,5	13,7
% dược chất liên kết	5 - 15	0,5 - 1	35 - 65



Hình 6.14. *Liposome một lớp (A) và liposome nhiều lớp (B)*

3.2. Phương pháp điều chế

Nguyên liệu chính để điều chế liposome là phospholipid (PL), bao gồm các loại:

- Phospholipid tự nhiên phosphatidyl cholin (lecithin của trứng hoặc đậu tương), phosphatidyl serin L, γ - phosphatidyl cholin dilauryl...
- Phospholipd tổng hợp như: phosphatidyl (inositol, dipalmoyl phosphatidyl cholin, distearoyl phosphatidyl cholin...).
- Các loại phospholipid khác như sphingomyelin...

Cholesterol và dẫn chất được thêm vào phospholipid để làm giảm độ cứng và tính thấm của liposome, thường phối hợp ở tỷ lệ 20 - 30% trong thành phần của màng liposome.

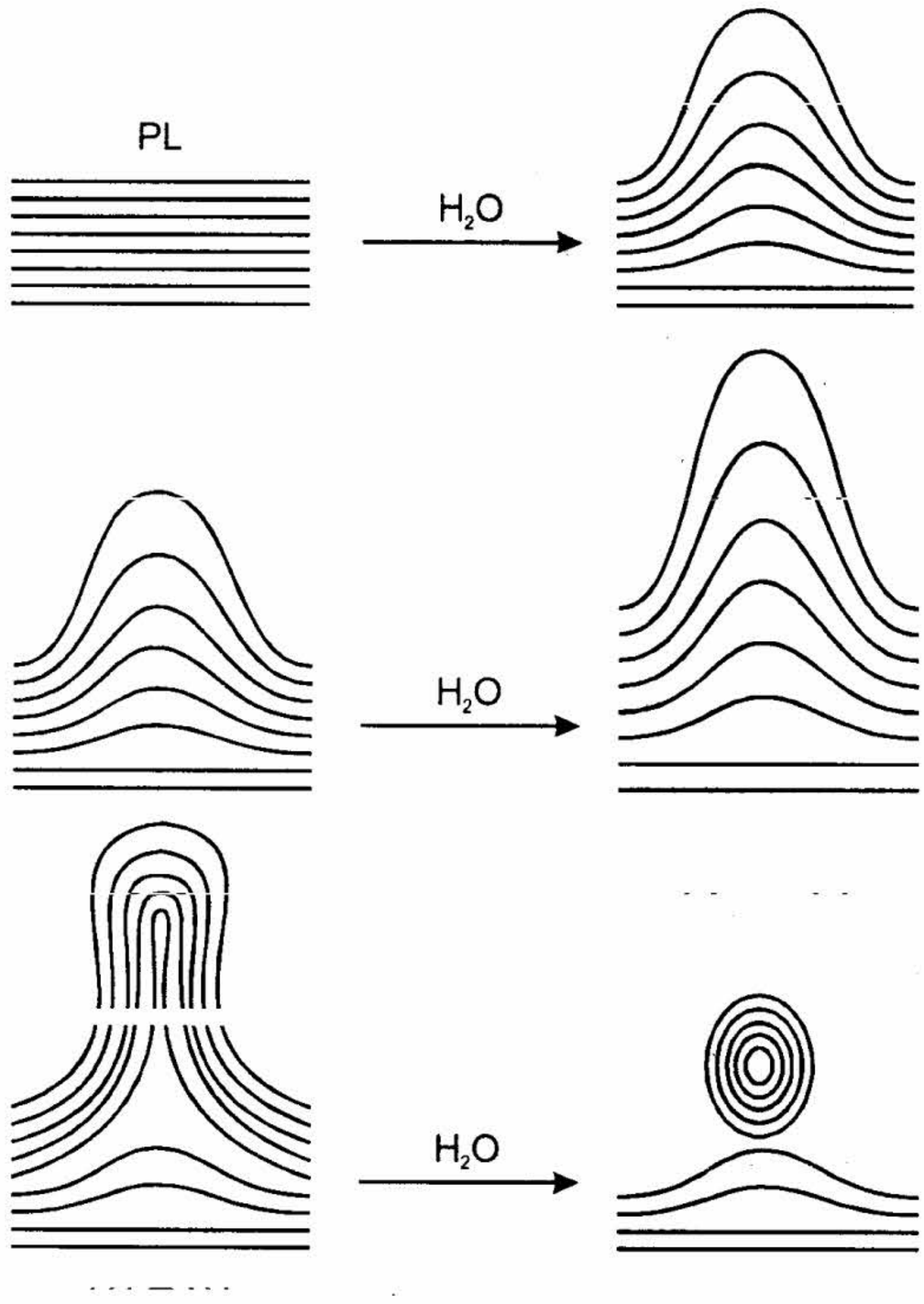
Ngoài ra còn dùng các chất tích điện, tạo ra lực đẩy tĩnh điện giữa các lớp vỏ của liposome để làm tăng dung tích của khoang nước, do đó làm tăng khả năng đưa các dược chất thân nước vào liposome. Chất làm cho liposome tích điện âm như acid phosphatidic, dicetyl phosphat..., chất tích điện dương như stearylamin.

Liposome được điều chế bằng các phương pháp sau:

- *Phương pháp Bangham*

Do Bangham đưa ra từ năm 1965: Hoà phospholipid và các thành phần tạo vỏ liposome vào dung môi hữu cơ (chloroform, methanol...). Bốc hơi dung môi dưới

áp suất giảm trong bình cất quay, phospholipid sẽ tạo thành màng mỏng bám lên thành bình cất. Thêm dung dịch nước có hệ đệm (như đệm phosphat pH 7,0 - 7,4), vừa cho vừa lắc để phospholipid hydrat hoá tạo thành liposome (hình 6.15).



Hình 6.15. *Cơ chế hình thành liposome theo phương pháp Bangham*

Dược chất được phối hợp vào liposome trong quá trình điều chế: dược chất thân nước thì hoà vào dung dịch nước, dược chất thân dầu cho vào dung dịch phospholipid. Như vậy, trong liposome, dược chất tan trong nước sẽ nằm trong các khoang nước, còn dược chất tan trong dầu thì nằm trong các lớp vỏ.

Phương pháp này thu được liposome nhiều lớp, có kích thước không đồng nhất (từ khoảng 50 - 1000 nm). Nếu tiếp tục xử lý với siêu âm (ở tần số 20 kHz) trong 3 - 5 phút có thể thu được các liposome có kích thước đồng nhất hơn. Còn xử lý như vậy trong nhiều giờ thì thu được liposome nhỏ một lớp. Tuy nhiên siêu âm có thể làm biến tính một phần dược chất và phospholipid. Ngoài ra, khi tiến hành sắc ký trên gel sephadex hoặc siêu li tâm để tách liposome nhiều lớp, người ta cũng thu được liposome nhỏ một lớp.

Trong quá trình điều chế, chỉ có một phần nhỏ dược chất và nguyên liệu tạo màng so với nguyên liệu ban đầu được đưa vào liposome. Ở đây dược chất được gắn với chất mang theo các cơ chế: Hoà tan trong khoang nước hay lớp vỏ lipid, liên kết tĩnh điện với các lipid tích điện của màng hoặc liên kết hoá học với phospholipid.

Để đánh giá hiệu suất chế tạo liposome, người ta dùng một cách biểu thị sau:

- % dược chất gắn vào liposome: Là tỷ lệ dược chất liên kết với chất mang so với lượng dược chất đem dùng trước khi điều chế. Tỷ lệ này thay đổi rất nhiều theo bản chất chất mang và loại liposome (bảng 6.1).
- Lượng dược chất gắn vào liposome trên một đơn vị khối lượng phospholipid, thường biểu thị bằng mcg/mg hoặc mcmol/mol. Cách biểu thị này giúp ta thấy rõ hơn được hàm lượng dược chất trong chế phẩm bào chế.
- Dung tích nước của liposome: Là dung tích pha nước trên một đơn vị khối lượng lipid, biểu thị bằng mcl/mg. Cách biểu thị này giúp hình dung được kích thước và loại liposome.

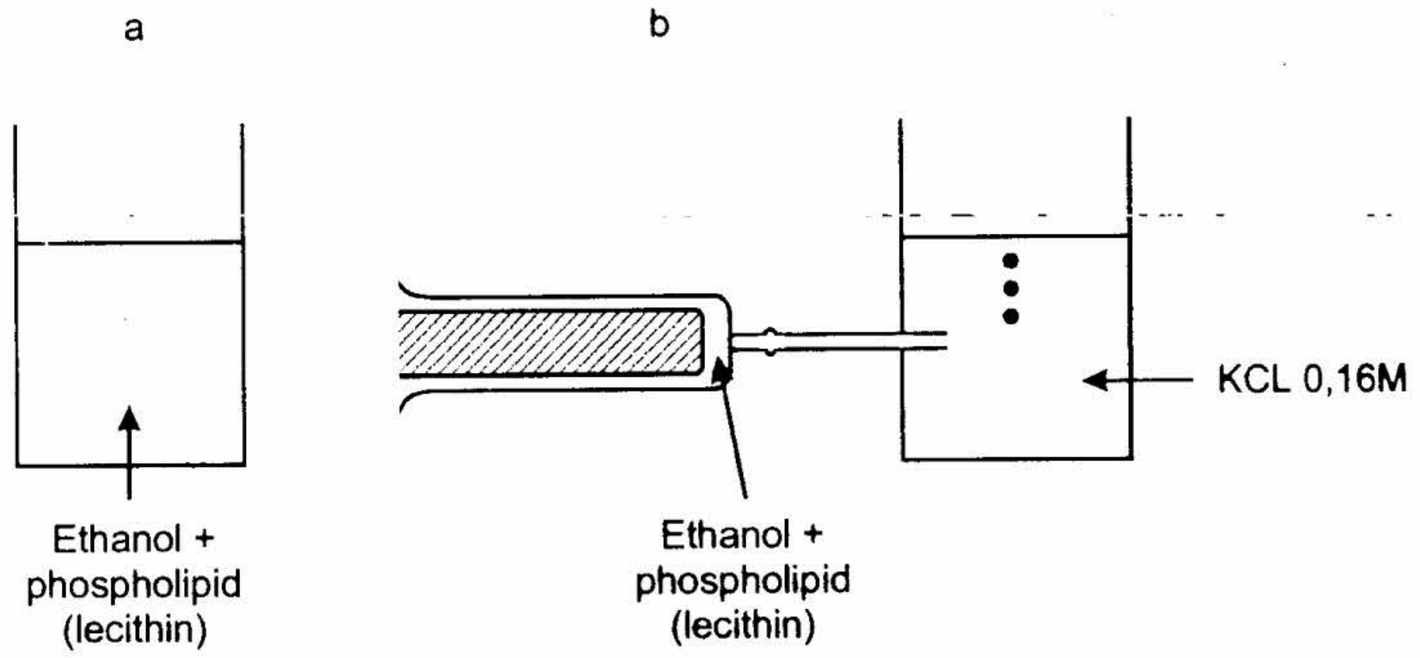
Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất chế tạo liposome trước hết phụ thuộc vào bản chất dược chất.

- Với dược chất tan trong nước, lượng dược chất đưa vào liposome thay đổi theo:
  + Kiểu liposome: Liposome to một lớp có dung tích nước lớn nhất, tiếp đó là liposome bốc hơi pha đảo, liposome nhiều lớp và cuối cùng là liposome nhỏ một lớp.
  + Khả năng tích điện của liposome: Bề dầy khoang nước ngăn cách các lớp vỏ trong MLV thường không vượt quá 10 nm. Việc đưa các lipid tích điện vào thành phần vỏ liposome tạo nên lực đẩy tĩnh điện giữa các lớp gần nhau, có thể làm tăng dung tích khoang nước đến 50%. Các chất ion hoá (như chất đẳng trương, chất diện hoạt ...) ảnh hưởng đến sự tích điện của vỏ liposome sẽ ảnh hưởng đến dung tích nước, do đó ảnh hưởng đến khả năng mang dược chất tan trong nước của liposome.
  + Bản chất của phospholipid: Các phospholipid có nhiệt độ chảy cao (acid béo cao và no) cho hiệu suất tạo liposome cao và vỏ ít thấm. Cholesterol làm tăng độ cứng và tăng tính thấm của vỏ liposome, do đó làm giảm khả năng rò rỉ dược chất ra khỏi liposome.
- Với dược chất tan trong dầu: Hiệu suất gắn vào liposome phụ thuộc vào tỷ lệ phospholipid, vào hệ số phân bố D/N của dược chất, vào nhiệt độ khi điều chế liposome...

Sau khi điều chế, có thể thu hồi phần dược chất không được gắn vào liposome bằng các phương pháp siêu lọc, li tâm, sắc ký trên gel sephadex hoặc thẩm tích. Kích thước liposome được xác định dưới kính hiển vi điện tử, sắc ký trên gel hoặc siêu li tâm.

- *Phương pháp Batzri và Korn*

Hoà tan phospholipid và các thành phần tạo màng vào cồn. Bơm nhanh dung dịch cồn vào dung dịch kali clorid 0,1 - 0,2M. Do thay đổi dung môi, sẽ tạo thành các SUV có kích thước khoảng 25 nm. Siêu lọc để loại cồn và tinh chế liposome (hình 6.16).



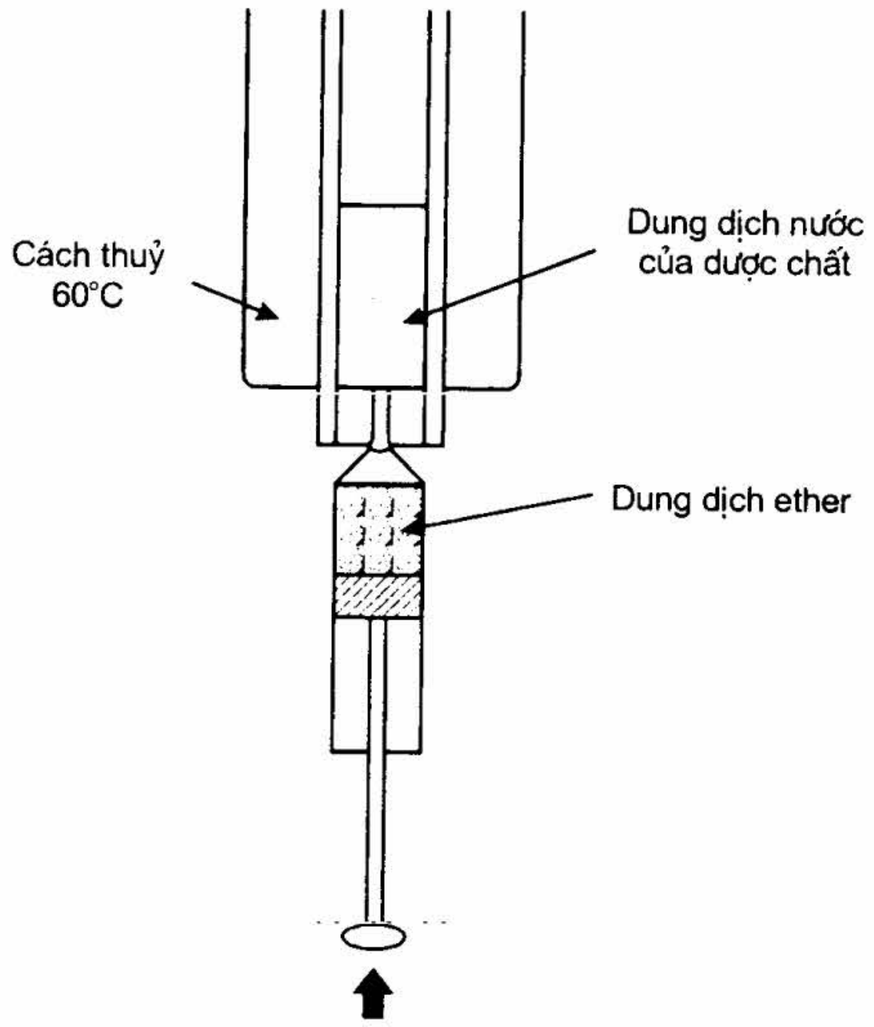
***Hình 6.16.** Điều chế liposome theo phương pháp Batzri và Korn*

Phương pháp này đơn giản, dễ thực hiện, tránh được tác động của siêu âm, liposome thu được có kích thước tương đối đồng nhất. Tuy nhiên hiệu suất tạo liposome thấp.

- *Phương pháp Deamer và Bangham*

Hoà tan dược chất trong nước, đun cách thuỷ để duy trì nhiệt độ ở khoảng 55 - 65^{0}C. Hoà tan các thành phẩm tạo màng liposome vào ether. Bơm từ từ dung dịch ether vào dung dịch nước từ phía đáy. Khi tiếp xúc với pha nước, ether sẽ bốc hơi tạo thành liposome to một lớp, có kích thước từ 200 - 1000 nm (hình 6.17).

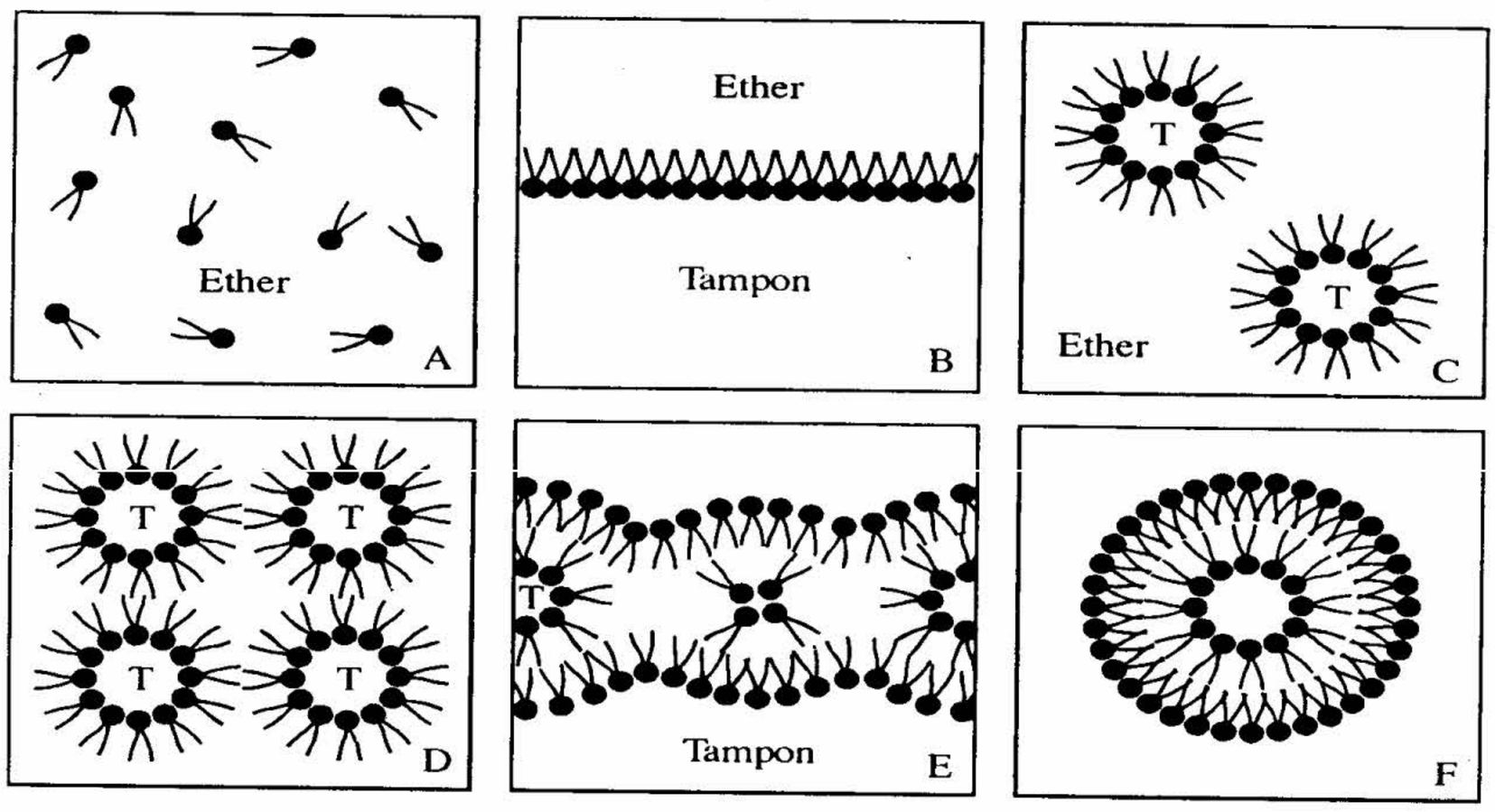
Phương pháp này tiến hành nhanh, nhưng hiệu suất tạo liposome thấp, dược chất phải tiếp xúc với nhiệt và dung môi, có thể ảnh hưởng đến độ bền.



Hình 6.17. *Điều chế liposome theo phương pháp Deamer và Bangham*

- *Phương pháp bốc hơi pha đảo*

Hoà tan phospholipid trong dung môi hữu cơ (ether). Cho thêm dung dịch nước rồi tác động bằng siêu âm để tạo nhũ tương mịn N/D. Bốc hơi ether dưới áp suất giảm để thu được các liposome to một lớp hay nhiều lớp (hình 6.18).



Hình 6.18. *Cơ chế tạo thành liposome theo phương pháp bốc hơi pha đảo*

Phương pháp này hiệu suất tạo liposome cao, áp dụng được với nhiều loại phospholipid, nhưng dược chất bị tác động của nhiệt và siêu âm, có thể ảnh hưởng tới độ bền, khó áp dụng khi chế tạo lượng lớn.

3.3. Bảo quản liposome

Một trong những lý do làm cho liposome chưa được đưa vào sản xuất hàng loạt là vấn đề độ ổn định của chế phẩm. Trong quá trình bảo quản, liposome không bền cả về mặt hoá học và vật lý.

- Về hoá học: Phospholipid, thành phần chính của vỏ liposome là hợp chất dễ bị oxy hoá. Quá trình oxy hoá tăng nhanh do tác động của các yếu tố: nhiệt độ, ánh sáng, ion kim loại, pH môi trường... có thể tăng độ bền của liposome bằng cách thêm vào thành phần của màng các chất chống oxy hoá như α-tocopherol. Đôi khi người ta dùng sulpholipid của các nhóm có khả năng polyme hoá, sau đó chiếu tử ngoại làm cho màng liposome polyme hoá và sẽ bền vững hơn.
- Về vật lý: Có hiện tượng giảm tính thấm của vỏ liposome trong quá trình bảo quan gây rò rỉ dược chất và sự kết vón liposome làm thay đổi động học giải phóng dược chất khi dùng.

Tính thấm của liposome phụ thuộc vào nhiều yếu tố: loại phospholipid, tỷ lệ cholesterol trong thành phần của màng, hàm lượng và tính chất của dược chất cũng như điều kiện bảo quản. Bảo quản ở nhiệt độ thấp và chế liposome dưới dạng đông khô sẽ làm cho vỏ liposome ổn định hơn, do đó kéo dài được tuổi thọ của chế phẩm.

Hiện tượng kết vón liposome có thể khắc phục bằng cách chế các liposome tích điện.

Liposome có kích thước nhỏ có thể được tiệt khuẩn bằng cách lọc qua màng millipore 0,22 mcm (các liposome có đường kính < 0,5 mcm do tính đàn hồi của vỏ, vẫn đi qua được lỗ lọc mà không bị hỏng). Liposome có kích thước lớn hơn có thể tiệt khuẩn bằng bức xạ, tuy nhiên việc chiếu tia làm tăng quá trình oxy hoá lipid, do đó làm thay đổi tính thấm của liposome.

Sau khi tiệt khuẩn, liposome được phân tán trong nước muối đẳng trương và dùng dưới dạng hỗn dịch. Chế phẩm phải bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ thấp.

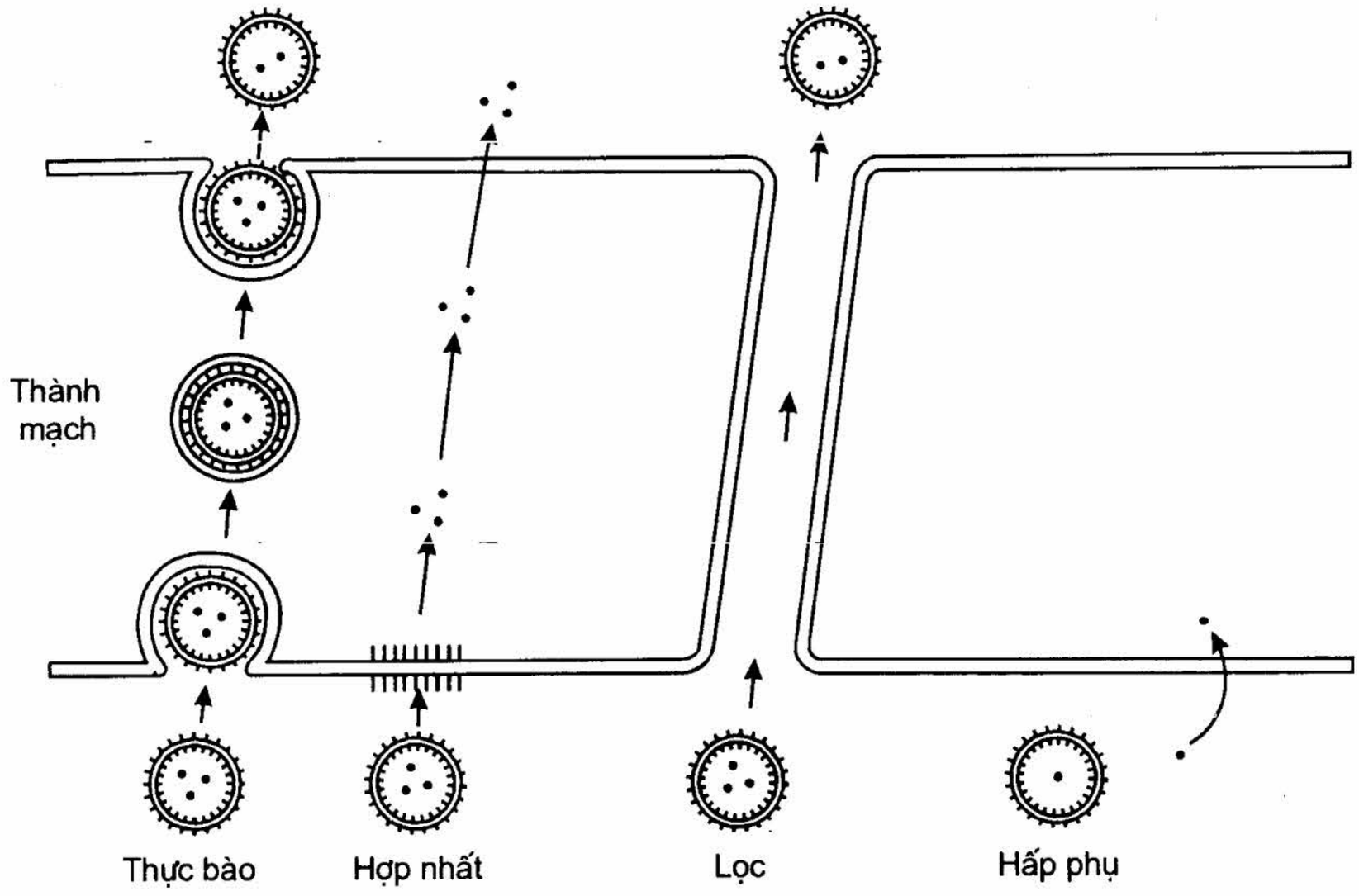
3.4. Áp dụng lâm sàng của liposome

Quá trình hấp thu, phân bố của liposome trong cơ thể phụ thuộc vào đường dùng.

Hiện nay, liposome chủ yếu được dùng để tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm, muốn được phân bố đến cơ quan đích, liposome phải đi qua được thành mạch. Ở gan, nội mạc thành mạch tương đối lỏng lẻo, liposome dễ đi qua hơn các cơ quan khác.

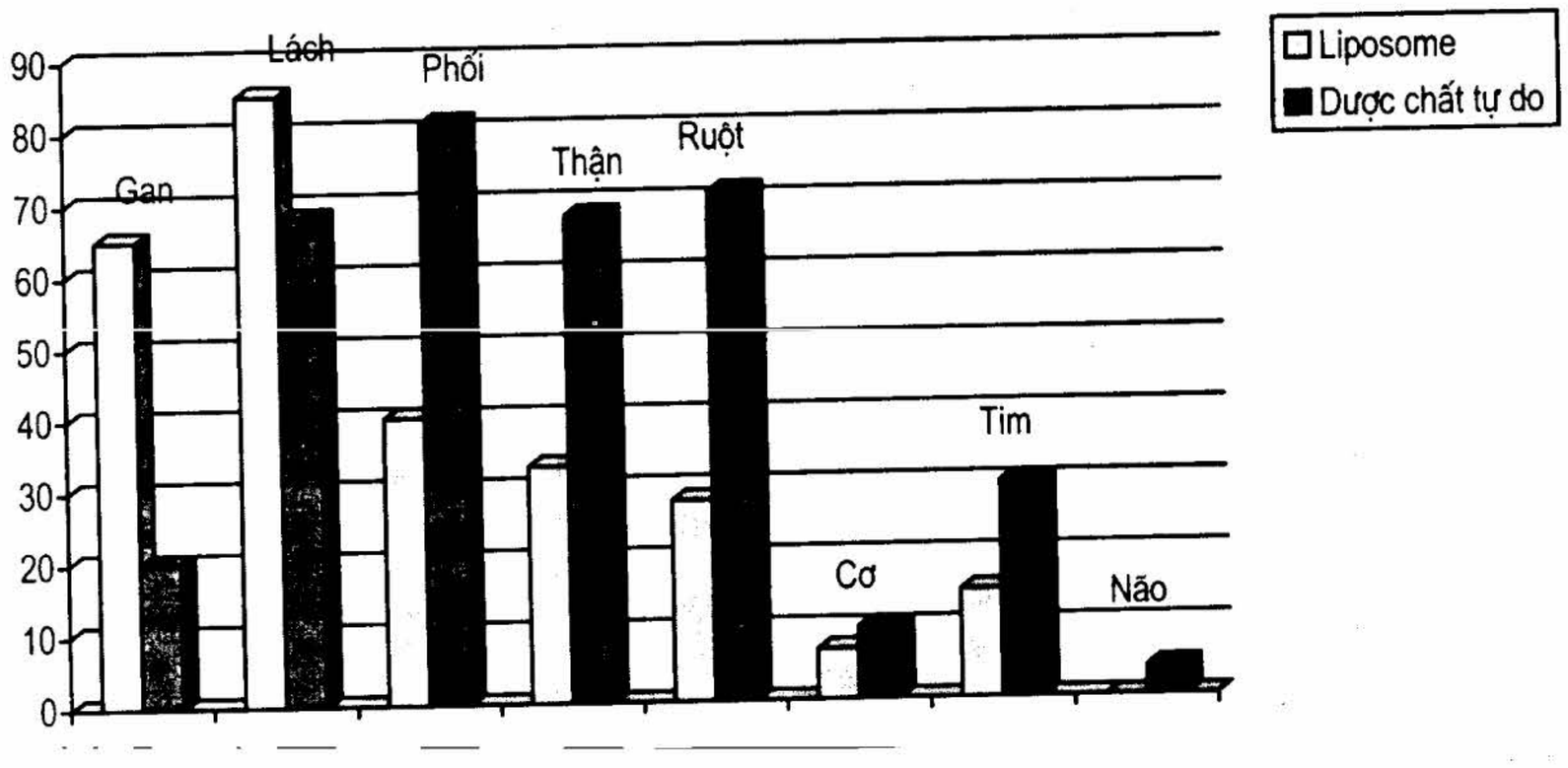
Liposome đi qua thành mạch theo nhiều cách (hình 6.19):

- Đi qua khe hở thành mạch.
- Trao đổi hoặc chuyển nhượng lipid với thành mạch, chủ yếu là trao đổi cholesterol.
- Hấp phụ lên thành mạch: Thành mạch hấp phụ liposome, làm hỏng màng liposome và dược chất được giải phóng.
- Hợp nhất với thành mạch: Sau khi hấp phụ, màng liposome hợp nhất với màng tế bào và giải phóng dược chất vào môi trường liên bào.
- Thực bào: Là quá trình vận chuyển liposome nguyên vẹn qua thành tế bào.



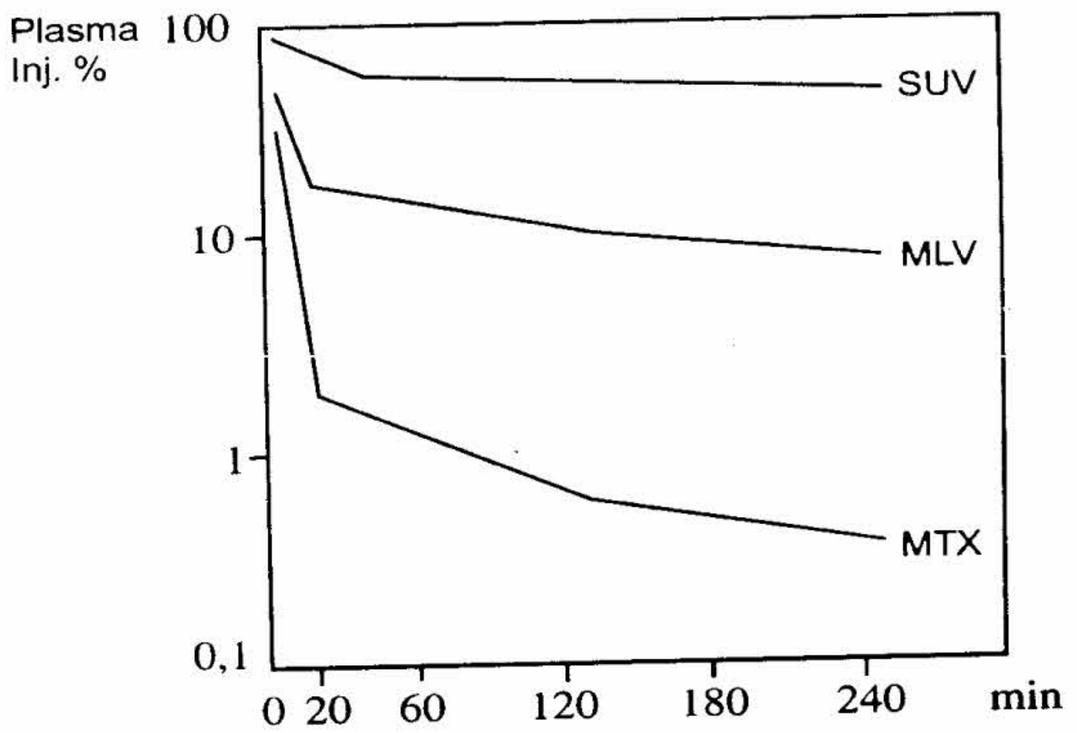
***Hình 6.19.** Vận chuyển liposome qua thành mạch*

Trong quá trình định hướng tới cơ quan đích, liposome bị tác động của nhiều yếu tố như: sự phân huỷ hoặc chuyển hoá do enzym (phospholipase, acetyl transferase...); tương tác với các thành phần trong máu, huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch, liposome bị các đại thực bào thanh thải và tập trung chủ yếu tại gan và lách (hình 6.20).



Hình 6.20. *Sự phân bố tổ chức của liposome actinomycin D so với dược chất tự do sau khi tiêm tĩnh mạch chuột*

Trong máu, liposome thanh thải chậm hơn dược chất tự do. Liposome càng nhỏ, thanh thải càng chậm (hình 6.21). Liposome trung tính hoặc tích diện dương thanh thải chậm hơn liposome tích điện âm.



Hình 6.21. *Thanh thải huyết tương của liposome methotrexat khi tiêm tĩnh mạch*

Một số liposome được dùng dưới dạng thuốc uống.

Khi dùng để uống, liposome phải là loại:

- Ít bị ảnh hưởng bởi pH dịch tiêu hoá.

- Ít bị ảnh hưởng bởi hệ enzym (lipase) và muối mật.
- Dễ đi qua niêm mạc đường tiêu hoá.

Trong đường tiêu hoá, liposome chịu tác động của một số yếu tố sau:

- pH: Độ ổn định của liposome phụ thuộc vào sự tích điện: liposome tích điện âm hầu như không bị ảnh hưởng của pH đường tiêu hoá (bền ở pH 2 - 9). Liposome tích điện dương không bền trong môi trường acid.
- Muối mật: Các liposome chế với các phospholipid có $t^0C > 37^0C$ tương đối bền, nhưng các liposome chế với các thành phần tạo vỏ có $t^0C < 37^0C$ sẽ không bền với lượng muối mật có trong dịch ruột.
- Enzym: Lipase và phospholipase thủy phân các liposome có nhiệt độ chảy thấp.

Hiện nay liposome đã được nghiên cứu dùng qua nhiều đường khác nhau như tiêm nội phúc mạc, tiêm bắp, tiêm dưới da, ngậm dưới lưỡi, dùng ngoài da, dùng qua đường hô hấp.

Về tác dụng dược lý và lâm sàng, liposome đã được nghiên cứu trên nhiều lĩnh vực và đã thu được những kết quả khả quan theo các hướng sau đây:

- *Hoá trị liệu ung thư*

Là lĩnh vực được nghiên cứu áp dụng đầu tiên của liposome với mục đích dùng liposome làm chất mang để tập trung dược chất tại cơ quan, tổ chức bị ung thư nhằm nâng cao hiệu quả điều trị ung thư, đồng thời làm giảm độc tính đối với các cơ quan lành. Liposome thường được dùng trong gây nghẽn mạch như nanocapsule và nanosphere.

Đã có khoảng 30 dược chất chống u được nghiên cứu đưa vào liposome: actinomycin D, L. asparaginase, bleomycin, cisplatin, cyclocitidin, doxorubicin, floxuridin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurin, methotrexat, vinblastin, vincistin..

Qua thử nghiệm in vitro và in vivo, người ta rút ra một số nhận xét sau:

- Liposome làm tăng sự thấm in vivo của dược chất chống u vào tế bào u. Ví dụ: SUV của actinomycin D có tính thấm tế bào u đã kháng actinomycin gấp 5 lần dược chất tự do.
- Liposome không có một ái lực đặc biệt nào đối với tế bào u ở động vật hoặc người.
- Liposome làm thay đổi sự phân bố tổ chức dược chất chống u, do đó làm giảm độc tính của dược chất với các cơ quan lành. Ví dụ: actinomycin D khi đưa vào liposome thì phân bố ở ruột thấp hơn rất nhiều dược chất tự do, do đó độc tính với ruột giảm (hình 6.20).
- Liposome làm chậm chuyển hóa và thải trừ dược chất chống u, do đó kéo dài tác dụng của thuốc (hình 6.21).

Trong điều trị ung thư, một khó khăn lớn là vấn đề phòng và điều trị di căn. Qua nghiên cứu, người ta thấy liposome rất có hiệu quả trong điều trị di căn. Ví dụ:

trong di căn phổi, người ta đã gắn chất hoạt hoá đại thực bào là muramyldipeptid (MMD) vào liposome. Trên chuột thực nghiệm, sau khi cắt u mẹ, chuột được tiêm liposome MMD. Liposome tập trung ở phổi và đã làm giảm tỷ lệ di căn từ 92% ở lô chứng xuống còn 15% ở lô tiêm liposome.

Trong điều trị ung thư, người ta đã dùng một số biện pháp làm tăng khả năng định hướng của liposome vào vùng bị u như:

- Chế liposome nhạy cảm với nhiệt: Chế tạo liposome có t^0_C cao hơn thân nhiệt một ít (≈ 42°C). Sau đó làm tăng nhiệt độ tại vùng bị u bằng các liệu pháp vật lý (như tắm nóng, siêu âm...), liposome sẽ phân rã và giải phóng dược chất, tập trung được nồng độ dược chất cao tại nơi điều trị. Trên chuột thực nghiệm, biện pháp này đã là tăng nồng độ methotrexat trong tổ chức u lên 10 lần.
- Chế liposome nhạy cảm với pH: Các tổ chức u nguyên phát hay di căn đều có pH acid. Người ta chế tạo các liposome có khả năng giải phóng dược chất ở pH khoảng 6, liposome sẽ tập trung và giải phóng dược chất nhiều tại tổ chức u.

- *Enzym trị liệu*

Enzym nếu dùng như một dược chất thì khi đưa vào cơ thể thường bị tác động bởi nhiều yếu tố (như dịch vị, ion kim loại...) ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Vì vậy thời gian bán thải của enzym trong cơ thể rất ngắn, hơn nữa enzym khó thấm vào tế bào. Chính vì vậy người ta đã nghiên cứu đưa enzym vào liposome để khắc phục những hạn chế nói trên.

Cho đến nay, rất nhiều enzym đã được nghiên cứu chế dưới dạng liposome: lysozyme, hexosaminidase, amyloglucosidase, peroxydase, dextrandase, hexokinase, β-galactosidase, β-gluconidase, neuraminidase, asparanidase, glucose - oxydase...

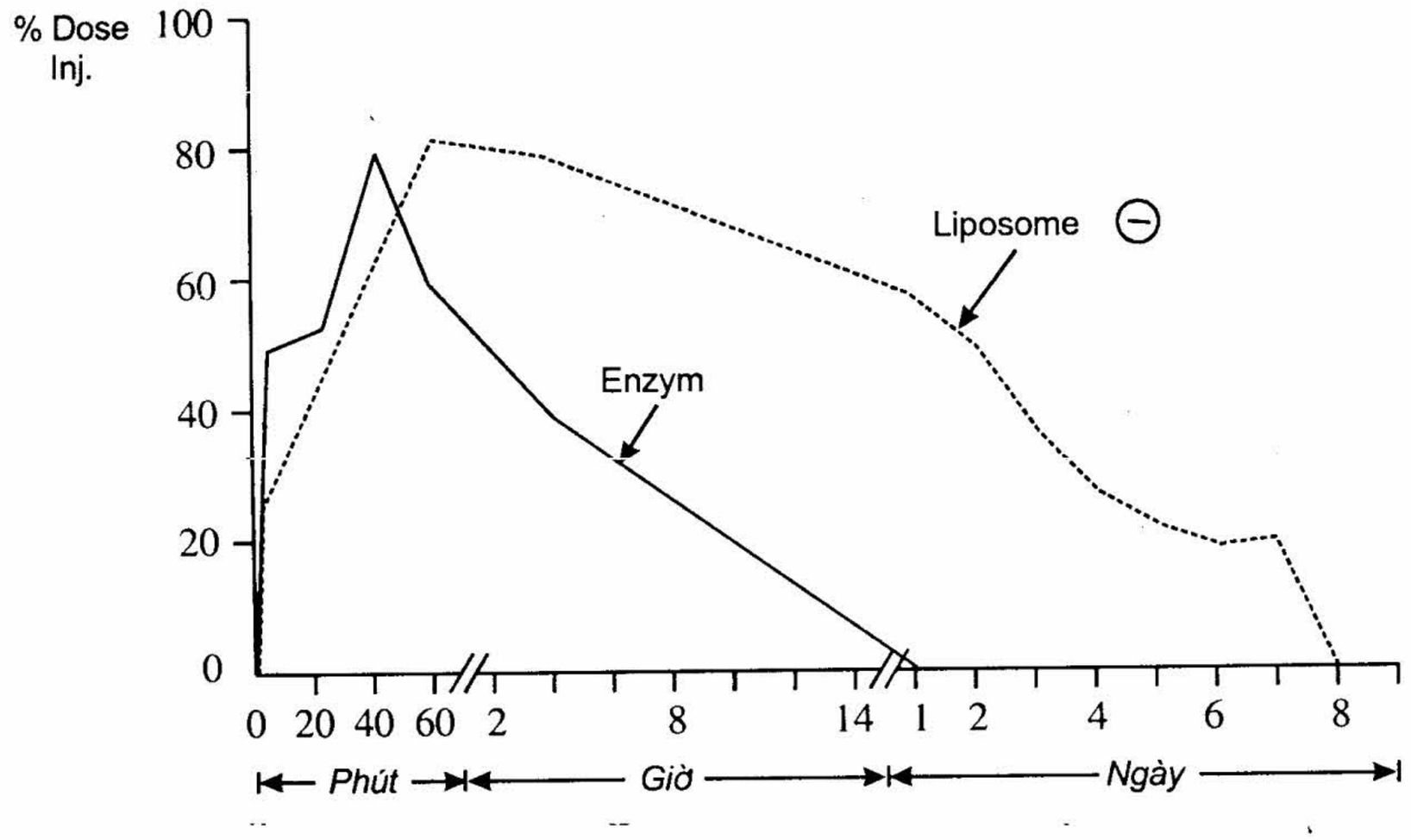
Qua nghiên cứu dược động học và lâm sàng đã chứng tỏ khi dùng dưới dạng liposome, enzym được bảo vệ tránh khỏi các yếu tố tác động bất lợi và khả năng gắn tế bào tăng lên rõ rệt, do đó tác dụng dược lý được cải thiện.

Ví dụ: liposome β - glucuronidase tiêm tĩnh mạch ở chuột, thời gian thải trừ kéo dài 8 lần so với dược chất tự do (hình 6.22) và khả năng tạo kháng thể tăng trên 2 lần.

Trên lâm sàng, liposome amyloglucosidase tích điện âm đã được dùng cho bệnh nhân thiểu năng enzym. Sau khi tiêm tĩnh mạch, liposome tập trung ở gan làm giảm lượng glycogen toàn phần ở gan, trong khi đó glycogen ở các cơ quan khác không giảm.

Một enzym khác SOD (superoxyd - dismutase) có tác dụng chống viêm do khả năng khử gốc tự do, nhưng rất khó thấm nội bào. Khi chế dưới dạng liposome bằng cách gắn vào hồng cầu, khả năng thấm nội bào tăng lên 3 lần. Sau khi tiêm tĩnh mạch, các liposome SOD tích điện âm tập trung ở gan và lách, còn liposome

tích điện dương tập trung ở phổi, gan và lách. Trên bệnh nhân bị viêm da - cơ nặng đã điều trị bằng corticoid liều cao nhưng không khỏi, khi dùng liposome SOD đã có tiến triển tốt.



Hình 6.22. *Tích luỹ gan của glucuronidase sau khi tiêm tĩnh mạch chuột*

- *Các ứng dụng khác*

Cho đến nay, liposome đã được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khác nhau:

- Các tác nhân tạo phức dùng giải độc kim loại (như EDTA, DTPA...) rất khó thấm nội bào, đào thải nhanh, gây nhiều tác dụng phụ. Đưa vào liposome đã kéo dài được tác dụng, định hướng vào gan và thận là nơi các ion kim loại thường tích luỹ, đồng thời tăng khả năng thấm nội bào, do đó tăng hiệu quả điều trị.
- Các corticoid có một số nhược điểm như thải trừ nhanh, hay gây tác dụng phụ (xốp xương, suy tuyến thượng thận, giảm sức đề kháng của cơ thể...). Các chất hay dùng như hydrocortison, prednisolon, triamcinolon, dexamethason... đã được nghiên cứu chế thành liposome. Trên động vật thí nghiệm, liposome thải trừ chậm (2 giờ sau khi tiêm liposome, trong hoạt dịch khớp gối thỏ vẫn còn một tỷ lệ rất lớn dược chất), tác dụng chống viêm thực nghiệm mạnh hơn 20 lần so với dược chất tự do và hiệu quả điều trị trên bệnh nhân đã được khẳng định. Phospholipid thích hợp nhất cho steroid là DPPC (dipalmitoylphosphatidyl cholin).
- Một số chất điều hoà miễn dịch đã được nghiên cứu gắn với liposome để thử trên động vật. Ví dụ:

+ Trên súc vật thí nghiệm, liposome virus cúm tạo ra khả năng miễn dịch như một vaccin chống cúm.

+ Liposome kháng nguyên viêm gan virus Hbs sau khi tiêm cho chuột nhắt đã tạo ra kháng thể mạnh (liposome tích điện âm, độ nhạy tăng lên 10 lần).

+ Liposome kháng nguyên *Plasmodium falciparum* tiêm cho khỉ đã tạo nên khả năng miễn dịch sốt rét ở khỉ.

+ Bản thân hồng cầu cũng được nghiên cứu dùng làm chất mang thuốc như một liposome: cho hồng cầu vào môi trường nhược trương chứa dược chất, màng hồng cầu bị nứt tạo thành các lỗ dò có đường kính khoảng 200 - 500A^0. Dược chất được "bẫy" vào hồng cầu (có thể tới 40% dược chất từ môi trường). Sau đó điều chỉnh môi trường về đẳng trương và duy trì ở 37^{0}C, hồng cầu sẽ được hàn lại trở về trạng thái bình thường. Tiêm liposome hồng cầu vào tĩnh mạch, hồng cầu không bị đào thải bởi đại thực bào, tránh được sự chuyển hoá, phân huỷ dược chất. Khi hồng cầu già hoá, liposome được chuyển về gan, lách và giải phóng dược chất gây tác dụng điều trị.

Ngoài ra, liposome còn được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác.

Nhìn chung, liposome có tác dụng:

- Bảo vệ dược chất tránh tác động bất lợi của ngoại môi.
- Kéo dài tác dụng của thuốc.
- Tăng khả năng thấm tế bào của dược chất.
- Khu trú tác dụng của thuốc tại một số cơ quan đích: gan, lách, phổi, bạch huyết...
- Kích thích các phương tiện phòng vệ của cơ thể.

Liposome dễ bị phân giải trong cơ thể, không gây nên hiện tượng tích luỹ, do đó hầu như không độc với cơ thể. Đây là lĩnh vực có nhiều triển vọng trong thuốc tác dụng tại đích.

4. Niosome

Niosome là một dạng đặc biệt của liposome.

Liposome có một số nhược điểm: không bền, tính lặp lại trong bào chế không cao, hiệu suất chế tạo thấp. Niosome hạn chế được các nhược điểm trên, đặc biệt là bền hơn liposome.

Thành phần của niosome gồm:

- Lipid: Là các lipid lưỡng tính, có cả phần thân dầu và phần thân nước không ion hoá. Hay dùng diclodecyl dimethylamoni clorid.
- Chất phụ gia: Cholesterol (như với liposome), các lipid tích điện để chống vón, tăng khả năng đưa dược chất thân nước vào niosome (hay dùng dicetylphosphat, acid phosphatydic...).

Để điều chế niosome, người ta hoà dược chất thân nước vào nước, dược chất thân dầu vào lipid. Phối hợp dung dịch nước vào lipid và đun chảy lipid. Tiếp đó thêm 10 - 20 phần dung dịch nước có cùng áp suất thẩm thấu với dung dịch dược chất, đồng nhất hoá hỗn hợp bằng một máy siêu phân tán trong khoảng thời gian thích hợp sẽ thu được niosome có kích thước khoảng 100 nm.

Niosome thu được có thể chế dưới dạng hỗn dịch hay đông khô để bảo quản được lâu hơn.

Niosome bảo vệ được dược chất tránh tác động bất lợi của dịch tiêu hoá. Trong mỹ phẩm, khi dùng niosome khu trú ở lớp sừng làm tăng tình trạng hydrat hóa của da để điều trị bệnh khô da.

Các dược chất đã được chế dưới dạng niosome như: vitamin A, vitamin E, acid linoleic, heparin, insulin, immunoglobulin, natri pyrrolidin carboxylic...

5. Kháng thể đơn clon (monoclonal antibodies)

Kháng thể đã được dùng từ khá lâu và khá rộng rãi trong phòng và chữa bệnh và đã đưa lại nhiều kết quả khả quan. Tuy nhiên, các kháng thể tự nhiên được sản xuất trước đây là kháng thể đa clon. Do có thành phần khá phức tạp (là hỗn hợp của nhiều protein có phân tử lượng khác nhau) nên sau khi đưa vào cơ thể, kháng thể đa clon phân bố và tác dụng không đặc hiệu với cơ quan đích. Về mặt sản xuất, khó tạo ra được các lô mẻ kháng thể có chất lượng đồng nhất và phải thông qua động vật chủ.

Từ những năm 90 của thế kỉ 20, nhờ tiến bộ của công nghệ sinh học, đặc biệt là công nghệ lai tạo gen, người ta đã chế được kháng thể đơn clon. Nguyên tắc sản xuất kháng thể đơn clon là: Lai ghép gen của tế bào sinh kháng thể của động vật đã tiêm kháng nguyên (như tế bào lách chuột) với tế bào u để tạo ra tế bào lai sinh kháng thể phát triển được trong môi trường in vitro. Nuôi cấy tế bào lai thu được để sản xuất kháng thể đơn clon.

Kháng thể đơn clon có thành phần khá đồng nhất nên liên kết đặc hiệu với kháng nguyên, dễ sản xuất hàng loạt bằng phương pháp nuôi cấy, dễ đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất.

Do khả năng liên kết đặc hiệu với cơ quan đích nên trong những năm gần đây, kháng thể đơn clon được nghiên cứu khá nhiều để dùng làm chất mang dược chất tới đích, đặc biệt là với thuốc ung thư. Nhiều kháng thể đã và đang được nghiên cứu ứng dụng lâm sàng như:

- Nebacumab là kháng thể (globulin miễn dịch IgM) liên kết đặc hiệu với lipid A của nội độc tố vi khuẩn gram (–) dùng điều trị sốc nhiễm khuẩn.
- Kháng thể đơn clon antifibrin mang urokinase liên kết đặc hiệu với fibrin để ngăn cản tạo thành cục máu đông.
- Abciximab là kháng thể liên kết đặc hiệu với receptor glycoprotein IIb-IIIa của tiểu cầu, làm giảm > 50% tỉ lệ chết ở bệnh nhân đau thắt ngực sau tạo hình mạch.

Hạn chế của kháng thể đơn clon trong việc đưa thuốc tới đích là không mang được nhiều dược chất do tỉ lệ dược chất/chất mang thấp, ít ổn định trong quá trình bảo quản và sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker, JP. Benoit, 1990, *Formes Pharmaceutiques Nouvelles*, Technique et Documentation (Lavoisier), Paris.
2. J.M. Aiache, J.Ph. Devissagnet, A.M. Guyot-Hermann, 1982, *Galenica 2-Biopharmacie*, 2nd edition, Technique et Documentation (Lavoisier), Paris.
3. D.D. Lasic, D. Papahadjopoulos, 1998, *Medicinal Applications of Liposome*, Elservier.
4. Joseph R. Robison, Vincent H. L. Lee, 1987, *Controlled Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc.
5. Leon Shargel, Andrew Yu, 2000, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, McGraw-Hill.
6. G. S. Banker and C. T. Rhodes, 1996, *Modern Pharmaceutics*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc, New York.

Chương 7

BÀO CHẾ THUỐC CHO TRẺ EM

"Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ" vì trẻ em có nhiều đặc điểm giải phẫu, sinh lý, tâm lý, bệnh lý ... khác xa với người lớn. Do đó phản ứng của cơ thể trẻ em đối với thuốc cũng khác xa với người lớn. Hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ thuốc ở trẻ em có nhiều đặc điểm cần phải lưu ý khi nghiên cứu kỹ thuật bào chế và sử dụng thuốc ... Chính vì vậy mà cần phải có những dạng thuốc thích hợp cho trẻ em.

Vấn đề bào chế thuốc cho trẻ em từ lâu đã được nghiên cứu, thảo luận và bàn cãi nhiều, tuy nhiên vẫn chưa được giải quyết một cách thấu đáo. Đặc biệt ở nước ta, trẻ em chiếm gần một nửa dân số nhưng số chế phẩm thuốc được các xí nghiệp dược phẩm sản xuất dành cho trẻ em là rất ít. Người ta mới chỉ tính đến việc giảm liều thuốc cho trẻ em, nhưng thực chất của vấn đề không chỉ ở chỗ đó. Bào chế thuốc cho trẻ em là một vấn đề phức tạp đòi hỏi phải giải quyết đồng bộ một loạt vấn đề về sinh lý, sinh dược học và kỹ thuật bào chế ...

Tuy chưa có các tài liệu tham khảo riêng về chuyên đề này và cũng chưa có nhiều kinh nghiệm trong nghiên cứu và sản xuất thuốc cho trẻ em nhưng do đòi hỏi cấp thiết của thực tiễn, chúng tôi trình bày khái quát một số vấn đề bào chế thuốc cho trẻ em dưới góc độ của sinh dược học và trên cơ sở tập hợp các thông tin rời rạc từ nhiều tài liệu khác nhau. Như đã nói ở trên, vấn đề bào chế thuốc cho trẻ em không mới, nhưng từ khi sinh dược học hình thành và phát triển, coi thuốc là một hệ thống các thành phần, các yếu tố tương tác với nhau trong dạng thuốc và sau đó là sự tương tác với cơ thể (một hệ thống sinh học phức tạp) thì sinh dược học là cơ sở lý thuyết và thực hành giúp chúng ta giải quyết đúng đắn các vấn đề liên quan đến nghiên cứu và sản xuất các dạng thuốc cho trẻ em.

I. MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý KHI BÀO CHẾ THUỐC CHO TRẺ EM

1. Đặc điểm về hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc ở trẻ em

Đặc điểm giải phẫu và sinh lý ở trẻ em có nhiều điểm khác xa người lớn (xin đọc thêm các tài liệu về giải phẫu và sinh lý trẻ em), đặc biệt là hệ thống enzym của cơ thể trẻ em chưa phát triển đầy đủ và hàm lượng nước trong tế bào cao hơn ở người lớn. Bởi vậy, sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc ở trẻ em khác xa ở người lớn.

1.1. Hấp thu thuốc

Lúc trẻ mới ra đời pH, dạ dày là acid, nhưng sau 24 giờ đầu sẽ thiếu HCl dịch vị cho đến ngày thứ 10 do niêm mạc dạ dày chưa trưởng thành, độ acid của dạ dày chỉ đạt giá trị bằng của người lớn khi trẻ 20 - 30 tháng.

Thời gian tháo rỗng của dạ dày kéo dài và không đều, chỉ bằng của người lớn sau 6 tháng. Nhu động ruột thất thường, niêm mạc ruột chưa trưởng thành, chức năng mật chưa phát triển đầy đủ, hệ vi sinh vật ruột luôn thay đổi, hoạt tính glucuronidase cao ...

Vì vậy, hấp thu thuốc qua ống tiêu hoá trẻ sơ sinh rất thất thường: thiếu HCl dạ dày làm tăng hấp thu penicilin, ampicilin, erythromycin nhưng làm chậm hấp thu phenobarbital, phenytoin, paracetamol, rifampicin, carbamazepin, cephalosporin, cloramphenicol ...

Hấp thu qua đường trực tràng rất tốt, ví dụ đặt thuốc đạn diazepam đạt nồng độ trong máu trẻ sơ sinh ngang khi tiêm tĩnh mạch.

Lưu lượng máu cơ vân khi mới đẻ còn kém, co bóp cơ vân kém, lượng nước nhiều trong khối lượng cơ vân, sự co mạch phản xạ nhanh nên nhiều thuốc hấp thu chậm và thất thường khi tiêm bắp (như gentamicin, phenobarbital, diazepam...).

Cần chú ý khi bôi thuốc ngoài da cho trẻ sơ sinh vì da bị hydrat hoá mạnh, lớp sừng mỏng nên dễ kích ứng, dễ hấp thu thuốc nên có thể gây độc toàn thân. Ví dụ: bôi bột acid boric, nhũ tương hexaclorphen, kem acid salicylic, long não, iod, neomycin, hắc ín, benzyl benzoat, xanh metylen, cồn ethylic... Có thể còn do diện tích da toàn thân trẻ em hẹp nên dù bôi ngoài da, cuối cùng hàm lượng thuốc trong máu của trẻ vẫn cao hơn nhiều lần so với người lớn. Không dùng băng thuốc bịt chặt lâu dài.

Thực nghiệm cũng chứng minh rằng: độ hấp thu thuốc qua hàng rào mô - máu ở trẻ nhỏ lớn hơn của người lớn. Cũng như xanh methylen, kali clorid, acid glutamic, phenobarbital, morphin... dễ dàng thấm qua hàng rào máu - não ở trẻ nhỏ.

Khi nghiên cứu quá trình hấp thu thuốc, người ta nhận thấy sự hấp thu thuốc phụ thuộc vào cả tuổi và trạng thái của cơ thể. Ví dụ: các sulfamid được hấp thu hoàn toàn ở trẻ sinh thiếu tháng, hấp thu kém ở trẻ lớn. Nhưng đối với tetracyclin thì ngược lại.

Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với các chế phẩm như: bismuth nitrat, anestesin, phenacetin, sulfamid... Khi dùng kéo dài và không thận trọng có thể xảy ra hiện tượng methemoglobin.

Trong tài liệu tham khảo có nhiều dẫn liệu về độ nhạy cảm đối với kháng sinh của các lứa tuổi khác nhau.

Ví dụ:

- Bacitracin ít độc đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, độc hơn với trẻ lớn và người lớn. Ngược lại, cloramphenicol có độc tính cao hơn đối với trẻ nhỏ, ít độc hơn đối với trẻ lớn và người lớn. Ở trẻ nhỏ, cloramphenicol có thể gây ra thiếu máu bất sản, viêm dây thần kinh thị giác và ngoại biên, gây ra hàng loạt phản ứng về da. Ở trẻ nhỏ ngay cả khi dùng cloramphenicol rất thận trọng cũng có thể gây ra truỵ tim mạch. Điều này không xảy ra đối với người lớn.

- **Neomycin** và streptomycin cũng rất độc đối với trẻ nhỏ. Nhóm tetracyclin hấp thu kém qua đường dạ dày - ruột ở trẻ nhỏ và có hiện tượng tích lũy khi dùng dài ngày. Tiêm tĩnh mạch tetracyclin cho trẻ em có thể dẫn tới tổn thương gan, tiêm bắp có thể gây ra phản ứng tại chỗ và tổn thương cơ. Như vậy, nhóm tetracyclin có độc tính rất cao đối với trẻ nhỏ.
- Penicillin G là kháng sinh ít độc và có hiệu lực đối với trẻ em, đặc biệt là ở trẻ nhỏ khi mà chức năng khử độc và chức năng thải trừ của thận chưa hoàn chỉnh. Có thể tiêm penicillin G 1 lần/12 giờ, trong khi ở người lớn phải tiêm 3 - 4 lần/12 giờ.
- Kanamycin cũng là kháng sinh tương đối ít độc đối với trẻ nhỏ. Ngược lại, kanamycin lại độc hơn đối với trẻ lớn và người lớn, thường gây ra bệnh lý ở thận và thính giác.

1.2. Phân bố thuốc

Ở trẻ sơ sinh, lượng nước của cơ thể nhiều và ở ngoại bào nhiều hơn nội bào. Khối lượng cơ xương chỉ chiếm 20 - 25% thể trọng; ngược lại tỷ lệ gan/thể trọng và não/thể trọng lại cao hơn so với ở người lớn.

Thuốc loại acid và base gắn kém vào protein - huyết tương trẻ sơ sinh vì:

- Hàm lượng albumin - huyết tương thấp, cộng thêm "albumin thai nhi" chất lượng yếu, chưa đủ gắn thuốc.
- Hàm lượng globulin - huyết tương thấp.
- Hàm lượng bilirubin tự do và acid béo tự do cao.
- pH máu hơi acid (7,32 - 7,35), kèm theo giảm oxy - huyết tương đối.
- Có mặt những chất nội sinh từ mẹ truyền sang, những chất này cạnh tranh với thuốc ở protein - huyết tương nên ảnh hưởng tới phân bố thuốc vào các cơ quan của cơ thể trẻ: với loại thuốc gắn mạnh vào protein – huyết tương thì dạng tự do của thuốc càng cao, thể tích phân bố càng tăng, tác dụng và độc tính tăng theo, ví dụ: theophylin, acid salicylic, digoxin, phenylbutazon, phenytoin, phenobarbital.
- Hàng rào thần kinh trung ương: Tỷ lệ não/thể trọng ở trẻ sơ sinh cao hơn người lớn, thành phần myelin thấp, tế bào thần kinh trung ương chưa biệt hoá. Não trẻ sơ sinh chứa nhiều nước so với não người lớn, hàng rào thần kinh trung ương chưa phát triển đủ, lưu lượng máu não ở trẻ sơ sinh cao hơn người lớn, ngưỡng đáp ứng của hệ mạch não với khí bao quanh cũng giảm ở trẻ sơ sinh. Vì lẽ đó, thuốc vào thần kinh trung ương của trẻ nhanh hơn, nhiều hơn ở người lớn, tác dụng và độc tính của những thuốc đó tăng lên.

1.3. Chuyển hoá thuốc

- Phản ứng oxy hoá thuốc ở microsom gan (pha I) giảm rõ, làm giảm chuyển hoá phenytoin, phenobarbital, diazepam, lidocain, amobarbital, pethidin, nortriptylin, indomethacin, acid valproic, theophylin và các base xanthin, tolbutamid...
- Phản ứng liên hợp ở pha II không đều:
  + Liên hợp với acid sulfuric không giảm, liên hợp với acid glucuronic giảm rõ và chỉ đạt chỉ số bình thường sau 24 - 30 tháng tuổi.
  + Hoạt tính của ba loại esterase đều giảm.

Sở dĩ có bất thường về chuyển hoá là do giảm cyt.P_{450} và giảm NADPH-cytC-reductase, UDP - glucuronyl - transferase ở gan, ngoài ra còn do có những chất ức chế nội sinh từ mẹ truyền sang, giảm luồng máu tới gan, giảm oxy huyết tương đối.

Tình trạng trên xảy ra 2 - 3 tuần sau khi trẻ ra đời, rồi đột nhiên tăng các phản ứng oxy hoá (ở pha I) và glucuro - hợp. Từ ngày thứ 12 - 15 tới ngày thứ 18 - 20 có thể thấy độ thanh lọc của thuốc ở gan từ 1/10 - 1/5 giá trị của người lớn đột ngột tăng gấp 5 lần giá trị của người lớn, hậu quả có thể thấy ở nhiều thuốc là từ trạng thái quá liều (ngộ độc) chuyển sang không đủ liều chữa bệnh.

Cần đặc biệt lưu ý tới nhiễm độc bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh (nhất là trẻ thiếu tháng) vì:

- Bilirubin thấm qua hàng rào thần kinh trung ương.
- Bilirubin gắn kém vào protein - huyết tương nên tỷ lệ bilirubin tự do tăng cao.
- Protein huyết tương vốn dĩ đã kém (cả về số lượng và chất lượng) lại còn phải gắn bilirubin sinh lý.
- Gan chưa đủ khả năng glucuro - hợp bilirubin tự do.

Trên lâm sàng, dùng thuốc làm tăng sinh UDP - glucuronyl - transferase (như phenobarbital, diazepam) để chữa vàng da trẻ sơ sinh. "Hội chứng xám" (Gray baby syndrom) cũng là do trẻ chưa đủ enzym này để glucuro - hợp cloramphenicol.

1.4. Thải trừ thuốc

Thải trừ qua thận: Lúc trẻ mới ra đời, cả ba chức năng của thận đều yếu, nhất là trẻ thiếu tháng (lọc qua cầu thận, thải qua tế bào biểu mô ống thận, tái hấp thu). Ở trẻ có sự mất cân bằng ***cầu thận/ống thận*** vì cầu thận trưởng thành trước ống thận (tình trạng này kéo dài đến tháng thứ sáu), lưu lượng máu qua thận còn yếu. Vì vậy, thuốc nào thải qua thận sẽ kéo dài $t_{1/2}$ ở huyết tương trẻ sơ sinh, gây ngộ độc. Cần chú ý đến kháng sinh loại aminoglycosid (gentamicin,

streptomycin, neomycin...), thuốc có tính acid như aspirin, salicylat, các sulfamid, penicillin, indomethacin, paracetamol... vì ở pH acid của nước tiểu trẻ sơ sinh, thuốc có tính acid tăng tái hấp thu (tăng tích luỹ).

Do chức năng lọc ở cầu thận hạn chế nên nhiều thuốc có độ thanh lọc kém hơn 10 - 30 lần ở người lớn (phenobarbital, digoxin, furosemid...). Khả năng thải tích cực qua ống thận giảm nên penicillin, các sulfamid... có độ thanh lọc rất kém.

Cơ thể trẻ em khác với người lớn không chỉ ở đặc điểm về hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ thuốc và các phản ứng thông thường đối với các thuốc đã biết mà còn ở những trạng thái bệnh lý đặc trưng ở trẻ nhỏ (không điển hình đối với người lớn).

Ví dụ: Trong nhi khoa thường xuất hiện viêm cấp tính, phình não. Nói chung ở trẻ em thường dễ rối loạn chức năng não do rối loạn việc tạo dịch não - tuỷ và tạo máu. Ở trẻ em, trong bất kỳ thời kỳ nào của bệnh tật cũng dễ xảy ra trạng thái co giật, động kinh và rối loạn chuyển động. Ở trẻ em, đặc biệt là ở trẻ nhỏ thường xảy ra tình trạng cấp cứu đòi hỏi phải điều trị tích cực. So với người lớn, trong bất kỳ bệnh tật nào ở trẻ em cũng thường xuất hiện tình trạng trao đổi chất cao, mất nước, mất protein, nguyên tố vi lượng và vitamin. Đặc biệt trẻ em phản ứng nhanh, mạnh với bất kỳ các stress và chấn thương nào.

2. Những thuốc cần dùng thận trọng và không được dùng đối với trẻ em

Trong các tài liệu về sử dụng thuốc đối với trẻ em, người ta thường lưu ý hai trường hợp:

2.1. Những thuốc cần phải dùng thận trọng đối với trẻ em

Ngoài một số ví dụ đã nêu ở trên, có một số thuốc cần phải dùng thận trọng với trẻ em như: sulfamid hạ đường huyết, procain - benzylpenicillin, guanethidin, theophylin, mephenytoin, trimethadion, novobiocin, lanatosid C, phenylbutazon, các hormon steroid, vitamin D, K ... Tránh dùng tetracyclin khi răng đang phát triển. Cần lưu ý là trẻ không chịu được các thuốc làm giảm nước và thay đổi chất điện giải.

2.2. Những thuốc không nên dùng cho trẻ em

- Dưới 6 tháng: giải độc tố bạch hầu, papaverin, vaccin phòng ho gà.
- Dưới 12 tháng: apomorphin, digitan (bột, lá, cồn), tím gentian, vaccin phòng tả, vaccin tứ liên, siro bromoform kép, siro opi, theophylin.
- Dưới 24 tháng: acid arsenic, dầu xoa, cao xoa, mã tiền, mentol, thymol, papaverin.
- Dưới 30 tháng: phenylbutazon, quinacrin.

- Dưới 5 tuổi: aspirin, các chế phẩm có opi, morphin, theocodin.
- Dưới 6 tuổi: mecodin, narcotin, papaverin, vỏ rễ lựu.
- Dưới 7 tuổi: amphetamin, ethylen tetraclorid.
- Dưới 10 tuổi: cocain, dicain.
- Dưới 15 tuổi: aminophylin tiêm tĩnh mạch, bellergamin, diodon, indomethacin, dionin tiêm, phenylbutazon tiêm, sulfamerazin tiêm, rượu hổ cốt.

3. Liều dùng thuốc cho trẻ em

Biết liều dùng thuốc cho trẻ em không chỉ giúp người dược sĩ hướng dẫn sử dụng thuốc đúng mà còn căn cứ vào đó để thiết kế, sản xuất các dạng thuốc cho trẻ em.

Mặc dù đã có một số dữ kiện về dược động học ở trẻ em nhưng cũng khó để quy định một cách thật chính xác liều dùng thuốc cho trẻ em. Việc áp dụng tuổi hoặc cân nặng rồi quy ra liều cho trẻ em không phải luôn luôn chính xác. Vì trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại. Cách tính theo diện tích cơ thể có thể hợp lý hơn nhưng phức tạp, tuy đã có những bảng tính sẵn căn cứ vào tuổi và cân nặng của cơ thể.

Mặc dù chưa hoàn toàn lý giải được cặn kẽ cách tính liều lượng thuốc theo diện tích cơ thể là hợp lý đến mức nào nhưng các nhà điều trị học đều công nhận có mối liên quan khá chặt chẽ giữa diện tích cơ thể và một số thông số cơ bản như lưu lượng tim, chuyển hoá ở hệ hô hấp, thể tích máu, thể tích nước ngoài mạch máu, độ lọc của tiểu cầu thận và lưu lượng máu qua thận. Liều lượng thuốc ghi trong các sách hướng dẫn sử dụng thuốc là liều dùng cho người lớn với giả định một người lớn trung bình (ở các nước châu Âu, châu Mỹ...) là nặng 70 kg và có bề mặt cơ thể là 1,8 m^2.

Liều thuốc cho trẻ em được tính như sau:

- *Theo tuổi*

Công thức Cowing:

$$\frac{\text{Tuổi trẻ em}}{24} \times \text{Liều người lớn}$$

Công thức Young:

$$\frac{\text{Tuổi trẻ em}}{\text{Tuổi trẻ em} + 12} \times \text{Liều người lớn}$$

Công thức Bruton:

$$\frac{\text{Tuổi trẻ em} + 1}{25} \times \text{Liều người lớn}$$

Trong các công thức trên tuổi trẻ em được tính bằng năm

- *Theo trọng lượng (công thức Clark)*

$$\frac{\text{Thể trọng trẻ em (kg)}}{70} \times \text{Liều người lớn}$$

- *Theo bề mặt diện tích cơ thể*

$$\frac{\text{Diện tích bề mặt cơ thể trẻ em } (m^2)}{1,8} \times \text{Liều người lớn}$$

Diện tích bề mặt trên cơ thể trẻ em được tính sẵn trong bảng dưới đây, cùng với tỷ lệ phần trăm so với liều người lớn (tính tương đối). Trong trường hợp không hoàn toàn trùng hợp với giá trị tính sẵn thì lấy giá trị trung bình ở giữa hai liều tính sẵn.

Tuổi	Cân nặng (kg)	Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)	Phần trăm so với liều người lớn (%)
1 tháng	3,4	0,23	12,5
2 tháng	4,2	0,26	14,5
3 tháng	5,6	0,32	18,0
6 tháng	7,7	0,40	22,0
1 năm	10,0	0,47	25,0
3 năm	14,0	0,62	33,0
7 năm	23,0	0,88	50,0
12 năm	37,0	1,25	75,0
Người lớn	68,0	1,80	100,0

Từ bảng này có thể suy ra liều thuốc cho người Việt Nam trung bình 50 kg có bề mặt cơ thể khoảng 1,5 m^2 dùng khoảng 85% liều theo bảng trên.

- *Theo liều người lớn (Dược điển Liên Xô 10)*

Dưới 6 tháng = 1/30 liều người lớn

Từ 6 tháng đến 12 tháng = 1/24 liều người lớn

Từ 13 tháng đến 24 tháng	= 1/12 liều người lớn
Từ 25 tháng đến 3 tuổi	= 1/8 liều người lớn
Từ 4 tuổi đến 6 tuổi	= 1/6 liều người lớn
Từ 7 tuổi đến 13 tuổi	= 1/3 liều người lớn
Từ 14 tuổi đến 17 tuổi	= 1/2 liều người lớn

4. Một vài đặc điểm tâm lý trẻ em đối với thuốc

Chỉ định thuốc cho trẻ em hoàn toàn không đơn giản như người lớn vì trẻ em rất sợ đau và đắng.

Tiêm thuốc cho trẻ em rất phức tạp, ngoài vấn đề xảy ra các phản ứng, các biến chứng dữ dội hơn ở người lớn, đặc biệt là tiêm tĩnh mạch gây ra thoái hoá nội mô, mạch máu, hoại tử, các phản ứng dị ứng nặng, shock, tổn thương hệ thần kinh, nhiễm khuẩn... thì một điều luôn phải nhớ là gây đau cho trẻ. Đau đối với trẻ em là một chấn thương nặng về thần kinh và tâm lý, thậm chí dẫn tới thuốc không còn hiệu lực điều trị. Do vậy sử dụng thuốc tiêm cho trẻ em cần phải cân nhắc hết sức thận trọng, phải có sự lựa chọn cẩn thận giữa lợi ích và tác hại. Không nên coi việc dùng thuốc tiêm cho trẻ em chỉ là một phương pháp đưa thuốc vào cơ thể trẻ. Tiêm thuốc là một cuộc phẫu thuật nhỏ đối với trẻ em.

Cho trẻ em uống thuốc cũng không đơn giản chút nào. Đối với trẻ nhỏ hơn 7 tuổi, việc uống các dạng thuốc rắn là rất khó khăn, do đó chỉ định dạng thuốc lỏng là thích hợp. Tuy nhiên trẻ em không thích mùi vị lạ và khó chịu do thuốc gây ra. Đặc biệt là trẻ em rất sợ vị đắng của thuốc. Hoặc là chúng không chịu uống thuốc, hoặc là buộc được chúng uống nhưng hiệu lực điều trị giảm đi rất nhiều do ảnh hưởng của yếu tố tâm lý.

II. BÀO CHẾ MỘT SỐ DẠNG THUỐC CHO TRẺ EM

Từ tất cả những đặc điểm đã nêu ở trên đặt ra vấn đề là cần phải đặc biệt chú ý tới việc nghiên cứu, sản xuất các dạng thuốc dùng cho trẻ em. Trong y học đã hình thành khoa học về dược lý lứa tuổi và nhi khoa... Do vậy, cần phải nghiên cứu đề ra nguyên lý khoa học cho việc bào chế các dạng thuốc cho trẻ em. Ví dụ: dạng thuốc lỏng để uống là rất phổ biến, chiếm 70% thuốc uống cho trẻ em. Tuy nhiên, cần phải giải quyết một loạt vấn đề khi bào chế các dạng thuốc lỏng uống cho trẻ em. Đầu tiên là phải giải quyết màu sắc, mùi và vị của thuốc. Mà các vấn đề này lại liên quan chặt chẽ tới độ ổn định, sinh khả dụng và hiệu lực điều trị của thuốc. Chúng ta biết thuốc qua đường uống, môi trường bên trong dạ dày - ruột trẻ nhỏ khác xa người lớn và ảnh hưởng tới quá trình hấp thu thuốc. Chỉ khi nào tính toán một cách đúng đắn các yếu tố bên trong và bên ngoài trên cơ sở nghiên cứu sinh dược học mới giải quyết được vấn đề bào chế thuốc cho trẻ em.

Hiện nay chỉ có thể giải quyết được vấn đề bào chế thuốc cho trẻ em trên cơ sở cân nhắc thận trọng hai yếu tố:

- Đặc điểm tâm lý và sinh lý trẻ em.
- Quan điểm sinh dược học coi thuốc là một hệ thống lý hoá phức tạp mà tác dụng điều trị của chúng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố.
  + Yếu tố thứ nhất vạch ra cho chúng ta tìm kiếm dạng thuốc và con đường đưa thuốc vào cơ thể trẻ em hợp lý nhất.
  + Yếu tố thứ hai chỉ cho chúng ta con đường đi tìm chế phẩm thuốc có hiệu lực điều trị tốt nhất cho trẻ em không phải chỉ căn cứ vào các đặc điểm hàng hoá của thuốc (độ cứng, độ nhớt, độ trong, tỷ trọng ...) mà hoàn toàn dựa vào các thử nghiệm sinh khả dụng in vitro và in vivo.

Xuất phát từ quan điểm đó mới xác định chính xác phạm vi nghiên cứu và đặt ra cơ sở khoa học cho việc nghiên cứu bào chế thuốc cho trẻ em.

Hiện nay, trong nghiên cứu bào chế và sản xuất các chế phẩm thuốc cho trẻ em, người ta thường áp dụng ba cách sau:

- Bào chế dạng thuốc uống có mùi vị và pH thích hợp. Chủ yếu là dạng thuốc lỏng rồi mới đến dạng thuốc mềm và cuối cùng là dạng rắn.
- Bào chế các dạng thuốc khí dung (Aerosol).
- Bào chế các dạng thuốc đặt trực tràng.

1. Bào chế dạng thuốc uống

1.1. Sử dụng các chất điều chỉnh mùi, vị của dược chất

Trong ba vấn đề màu sắc, mùi và vị thì khó khăn nhất là điều chỉnh vị khó chịu của thuốc. Vấn đề không chỉ là ở chỗ vị của nhiều thuốc khó thay đổi mà là ở chỗ khi thay đổi vị của thuốc có thể làm thay đổi hiệu lực điều trị của thuốc, chủ yếu là do sự có mặt của chất điều vị đã làm thay đổi mức độ và tốc độ hấp thu dược chất. Điều này dễ hiểu trên quan điểm sinh dược học. Chính sinh dược học đã chỉ ra rằng hiệu lực điều trị của thuốc phụ thuộc vào sự thay đổi của bất kỳ yếu tố nào tham gia tạo ra chế phẩm thuốc. Do đó đưa ra kỹ thuật bào chế thuốc uống cho trẻ em phải dựa trên quan điểm sinh dược học để lựa chọn các thành phần, kỹ thuật bào chế, trong đó có vấn đề lựa chọn chất điều vị để cải thiện vị khó chịu của thuốc.

Ví dụ: Để cải thiện vị của thuốc người ta thêm vào chất làm ngọt và các chất khác. Điều đó yêu cầu người dược sĩ phải xem xét cẩn thận về mặt sinh dược học. Khi cho thêm các chất điều vị không chỉ tính đến mặt cảm quan, mùi vị mà có thể dẫn tới việc thay đổi tính chất lý hoá, quá trình hấp thu thuốc và tất nhiên dẫn tới việc thay đổi hoạt lực điều trị của thuốc. Điều này đặc biệt nguy hiểm khi dùng các chất hoá trị liệu (sulfanilamid, kháng sinh...) đòi hỏi nghiêm ngặt việc tạo ra nồng độ dược chất ở trong máu đạt yêu cầu điều trị.

Người ta đã chứng minh được việc cho thêm siro đơn, mật ong... đã làm giảm đáng kể mức độ và tốc độ hấp thu calci clorid, amidopyrin, tetracyclin, INH và nhiều chất thuốc khác.

Mặc dù biết rõ điều đó nhưng trong nhiều công trình nghiên cứu cũng đã dẫn ra các quan điểm khác nhau về các thuốc có hiệu lực điều trị phụ thuộc vào mùi vị của nó. Mùi vị của thuốc tạo ra một khó khăn to lớn trong việc điều trị nhi khoa. Các thuốc có mùi vị khó chịu gây ra phản xạ âm tính có điều kiện ở bệnh nhân và do đó làm giảm hoặc mất tác dụng của thuốc. Như vậy, thầy thuốc không thể sử dụng có hiệu quả thuốc như là một vũ khí tổng hợp để chống lại bệnh tật. Điều này phù hợp với học thuyết về hoạt động thần kinh cao cấp. Do vậy, hầu hết tác giả các sách hướng dẫn điều trị nhi khoa đã khẳng định sự cần thiết phải cải thiện mùi vị của thuốc.

Có thể cải thiện vị khó chịu của thuốc theo các hướng sau đây:

- ***Tạo tiền thuốc (Prodrug)***

Cần lưu ý một nguyên tắc đã quá rõ ràng là bất kỳ một sự thay đổi nào đối với cấu trúc của dược chất cũng dẫn tới thay đổi tác dụng dược lý. Do vậy, thông thường nhất là tạo ra các muối khó tan (muối stearat, tanat...) nên vị khó chịu của thuốc giảm đi mà vẫn giữ được hoạt tính sinh học của phân tử dược chất. Tuy nhiên, trong phần lớn trường hợp thì tạo muối khó tan sẽ làm chậm tác dụng của thuốc nhưng đành phải chấp nhận nếu không có giải pháp khác tốt hơn. Ví dụ: muối cloramphenicol stearat.

- ***Làm thay đổi tính chất vật lý của dạng thuốc***

Trong môi trường có độ nhớt cao, vị khó chịu của thuốc sẽ giảm đi vì các hợp chất cao phân tử, các micell của hệ keo bao bọc các receptor vị giác của lưỡi và bao bọc lấy các tiểu phân thuốc.

Dựa trên nguyên tắc này người ta thêm vào các dạng thuốc các chất nhầy, gôm, alginat, dẫn chất cellulose, các hợp chất cao phân tử... làm tăng độ nhớt của thuốc.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tăng độ nhớt của thuốc sẽ giảm hấp thu thuốc. Ví dụ: dung dịch thạch (hay gôm) 0,5% làm giảm tốc độ hấp thu strychnin sulfat.

- ***Loại bỏ hoặc giảm cảm giác về vị thuốc***

Bằng cách thêm vào thuốc các chất phong bế thần kinh vị giác như các chất gây tê (cocain), menthol, thymol... Cocain làm mất hoàn toàn cảm giác của các receptor vị giác.

Sử dụng các chất phong bế thần kinh vị giác phải rất thận trọng vì các chất này có tác dụng dược lý riêng, khi sử dụng lâu dài có thể làm teo các receptor vị giác. Đặc biệt lưu ý với trẻ em nhỏ tuổi, không nên chỉ định thuốc có chất điều vị phong bế thần kinh vị giác.

• ***Điều chỉnh vị khó chịu của thuốc***

Điều chỉnh vị khó chịu của thuốc bằng các chất đối kháng sinh lý, ảnh hưởng trực tiếp đến các receptor vị giác (ví dụ: dùng các chất làm ngọt điều chỉnh vị đắng của thuốc). Đây là phương pháp thích hợp và có triển vọng nhất.

Dựa trên bản chất sinh lý của việc điều chỉnh mùi vị thuốc, yêu cầu đối với các chất điều chỉnh là:

- Làm cho dạng thuốc có màu sắc, mùi vị dễ chịu.
- Kết hợp tốt với các dược chất, không làm giảm hoạt tính của dược chất và ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.
- Không được độc đối với trẻ em.

Lựa chọn các chất điều vị phải căn cứ vào vị của dược chất, tính chất lý hoá của dược chất và dạng thuốc định bào chế. Ví dụ:

* *Điều chỉnh vị đắng của thuốc*

Nhóm các dược chất có vị đắng là một nhóm thuốc lớn nhất cần phải điều vị và cũng là nhóm thuốc khó điều chỉnh vị nhất.

Ngày nay điều chỉnh vị đắng của thuốc lỏng thường dùng nhất là các siro hoa quả, siro đơn có thể cho thêm các tinh dầu tự nhiên hay tổng hợp (siro đơn, siro chanh, siro cam, siro anh đào, siro quả mâm xôi, siro quả phúc bồn tử đen...). Trong siro nhờ có đường, các acid hữu cơ, tinh dầu... mà có thể điều chỉnh được mùi vị khó chịu của thuốc.

Có một xu hướng chung là thường chế các siro thuốc với các dược chất có tác dụng dược lý mạnh như: siro ethylmorphin clorid, siro opi, siro clopromazin clorid...

Ở Mỹ thường dùng các siro đơn có thêm các chất thơm tổng hợp để điều chỉnh vị thuốc. Ở Anh và Mỹ cũng thường dùng mật ong để điều chỉnh vị đắng của thuốc. Mật ong không chỉ là chất điều vị mà còn là một chất dinh dưỡng rất có ích cho cơ thể. Mật ong được sử dụng rộng rãi để chễ hỗn dịch sulfamid.

Giáo sư, viện sĩ Tensova (Liên Xô) tiến hành trên 40.000 thử nghiệm và xác định được khả năng điều chỉnh vị khó chịu của thuốc khi thành phần dạng thuốc chứa một lượng siro tối đa.

Đứng hàng đầu trong các chất điều vị là đường kết hợp với cacao.

Ở nhiều nước phương Tây thường dùng một số chất tổng hợp để điều vị như: saccarin, cyclamat, dunxin, đặc biệt dùng nhiều nhất là cyclamat. Cyclamat điều chỉnh vị khó chịu của các barbiturat, vitamin, kháng sinh, kháng histamin... Tuy nhiên cũng cần phải xem xét nghiêm túc các phản ứng phụ khi dùng cyclamat. Đã có nhiều nghiên cứu, trao đổi về sử dụng cyclamat. Một số nhà khoa học Nhật và Mỹ đã xác định tác dụng gây ung thư và đột biến của cyclamat trên chuột cống. FDA của Mỹ đã cấm dùng cyclamat từ cuối năm 1969. Ở Anh đã cấm dùng

cyclamat trong lâm sàng từ 1/1/1970. Thụy Điển, Phần Lan, Canada cũng quyết định đình chỉ sản xuất. Nhưng nhiều nước, trong đó có Đức, cũng gửi tới WHO nhiều thông tin về tác dụng phụ và những ảnh hưởng có hại của cyclamat nhưng nền công nghiệp của họ vẫn sản xuất. Từ vấn đề cyclamat, cần phải khẳng định sự cần thiết phải nghiên cứu nghiêm túc, toàn diện việc sử dụng các chất phụ tổng hợp trong sản xuất thuốc nói chung và đặc biệt là dùng bào chế thuốc cho trẻ em.

** Điều chỉnh vị mặn của thuốc*

Có một nhóm lớn thuốc có vị mặn như NaCl, $CaCl_2$, NH_4Cl, NaBr, $CaBr_2$, NH_4Br... cũng gây khó khăn cho việc điều vị. Có hiện tượng khi kết hợp các chất điều vị với các dược chất này xảy ra hiện tượng không hoà hợp vị.

Theo tài liệu tham khảo, điều vị thích hợp với các chất này là siro anh đào, siro quả phúc bồn tử đen có thêm acid citric.

Như đã trình bày, khi điều vị (đắng hay mặn...) thường dùng vị ngọt mạnh, nhưng cần phải lưu ý một điều là uống thuốc có vị ngọt mạnh trong một thời gian dài sẽ gây cho bệnh nhân cảm giác sợ. Để khắc phục điều đó, tốt nhất là phải tạo ra vị chua bằng cách:

- Thêm acid citric.
- Sử dụng siro hoa quả.

** Điều chỉnh vị khó chịu của các dược chất dầu (dầu cá, dầu parafin)*

Phương pháp tốt nhất là chế các dược chất dầu dưới dạng nhũ dịch kết hợp với siro và chất thơm.

Tóm lại, cần phải lựa chọn chất điều chỉnh màu sắc, mùi và vị cho riêng từng dược chất vì mỗi dược chất đều có tính chất lý hoá, dạng bào chế riêng và trạng thái tâm lý của bệnh nhân cũng khác nhau. Tất cả những điều đó đề ra nhiệm vụ cần nghiên cứu một cách có hệ thống thành phần, tỷ lệ các chất điều chỉnh, tính chất và ảnh hưởng của chúng tới độ ổn định và tác dụng của thuốc. Như đã nói ở trên, dạng thuốc lỏng dùng cho trẻ em (dung dịch, hỗn dịch, nhũ dịch, thuốc giọt, chè thuốc, nước sắc) là thông dụng nhất và chiếm tới 70% thuốc uống dùng cho trẻ em. Bởi vì đây là dạng thuốc có tính đồng nhất cao, có sinh khả dụng tốt, tiện dùng và sử dụng đơn giản, không gây đau cho trẻ em, dễ phân liều. Nhưng dưới dạng thuốc lỏng, mùi vị của dược chất là nguyên nhân phức tạp khi chỉ định thuốc cho trẻ em.

Người ta đã chỉ ra những chất điều chỉnh thích hợp cho từng loại dược chất. Ví dụ:

- Vanilin, siro cacao, siro đơn, siro quả mâm xôi thích hợp cho các kháng sinh.
- Siro agar - agar, siro bạc hà, siro cam quýt, cao lỏng cam thảo thích hợp cho các vitamin.

1.2. Sử dụng các chất phụ khác trong dạng thuốc uống cho trẻ em

Để bào chế thuốc lỏng uống cho trẻ em, ngoài các chất điều chỉnh màu sắc, mùi và vị còn phải sử dụng nhiều chất phụ khác như:

- Các chất nhũ hoá, gây thấm (các loại gôm, Tween, span...).
- Các chất làm tăng độ nhớt (các natri carboxymetyl cellulose, pectin, các natri alginat, gôm, metyl cellulose...).
- Các chất tạo màu (amaran - màu đỏ, tartrazin - màu vàng sáng, đỏ carmin, indigo, caroten, chlorophyl...).
- Các chất chống oxy hoá (acid ascorbic, natri thiosulfat, sulfit, natri bisulfit, natri metabisulfit, thioure - $CS(NH_2)_2$, propyl galat...).
- Các chất ổn định (natri pyrophosphat - $Na_4P_2O_7$, natri hydrocarbonat, calci clorid, acid citric, calci lactat, natri caseinat...).
- Các chất bảo quản chống vi khuẩn, nấm mốc (acid benzoic, acid sorbic, nipagin, nipasol...).

Các chất phụ nói trên đóng vai trò quan trọng trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc uống cho trẻ em. Khi sử dụng các chất phụ phải đạt được những yêu cầu lý hoá của dạng thuốc (các chỉ tiêu cơ lý, hàm lượng hoạt chất...). Nhưng điều lưu ý là khi sử dụng các chất phụ không chỉ tính đến yêu cầu kỹ thuật bào chế, yêu cầu hàng hoá của dạng thuốc mà phải tính đến sự nguy hiểm. Sự nguy hiểm của các chất phụ được xem xét trên hai phương diện:

- Về mặt sinh lý: Độc tính, khả năng gây đột biến tế bào và ung thư...
- Về mặt hiệu lực điều trị: Làm thay đổi hoạt tính của dược chất và sinh khả dụng của thuốc...

Ở Liên Xô cũ đã cấm dùng các chất màu tổng hợp có khả năng gây ung thư như sudan II. Ngay cả tartrazin cũng có nhiều nghi ngờ về sự nguy hiểm của nó.

Đặc biệt thận trọng khi dùng các chất bảo quản chống vi khuẩn, chống nấm mốc... Cần phải nhắc lại một nguyên tắc trong bào chế thuốc cho trẻ em là không được cho thêm bất kỳ một chất phụ nào nếu chưa được nghiên cứu kỹ, mà trước hết là các chất bảo quản ảnh hưởng đến sự sống của tế bào nấm mốc, vi khuẩn. Ảnh hưởng tới hệ enzym, sự phát triển của tế bào, tính thấm của tế bào nấm mốc, vi khuẩn thì cũng sẽ dễ dàng ảnh hưởng tới sự sống các tế bào cơ thể trẻ em. Cần phải lưu ý rằng không có một chất bảo quản chống vi khuẩn, nấm mốc nào mà ở nồng độ ngăn cản được sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc lại ít ảnh hưởng đến cơ thể trẻ em. Các nghiên cứu nghiêm túc đã chỉ ra rằng phải sử dụng các chất bảo quản thận trọng và có cơ sở khoa học. Người ta coi một chất bảo quản là không độc khi dùng 10 năm mà không gây đột biến tế bào và ung thư. Ngày nay, số lượng các chất bảo quản dùng trong thuốc và thực phẩm tăng lên hàng năm. Các alcol,

phenol, muối kim loại nặng... có khả năng gây đột biến tế bào. Theo khuyến cáo của FAO và WHO thì acid benzoic, natri bisulfit có một số tác dụng phụ không mong muốn và có khả năng gây ung thư. Acid boric, borat, hexametylen tetramin cũng không đạt được yêu cầu hiện đại dùng trong dược phẩm và thực phẩm vì kích thích ruột, gây tổn thương thận...

Cần lưu ý, nhiều chất hoạt động bề mặt dùng phối hợp trong thuốc làm thay đổi tính thấm của màng tế bào nên làm tăng hoạt tính của các tác nhân gây ung thư.

Trong số các chất bảo quản, người ta quan tâm đến việc dùng acid sorbic trong các dạng thuốc cho trẻ em vì:

- Acid sorbic [CH_3 (CH = CH)$_2$ COOH] đã được dùng từ lâu (cuối những năm 1930).
- Có cấu trúc hoá học đơn giản.
- Có thể sử dụng được để tạo năng lượng.
- Không ức chế hoạt động của andolase, urease, hệ thống dehydrolase chỉ làm giảm hoạt động của catalase.
- Có hoạt tính kháng nấm và vi khuẩn cao. Đã được nghiên cứu khá toàn diện để làm chất bảo quản thuốc và thực phẩm. Do vậy, FAO và WHO cho phép dùng cho người lớn với liều tới 12,5 mg/kg thể trọng.

Ngoài độc tính gián tiếp và trực tiếp đối với cơ thể, nếu không được nghiên cứu đầy đủ, các chất bảo quản còn làm thay đổi các chỉ số lý hoá của thuốc, ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc. Các nghiên cứu sinh dược học đã chỉ ra rằng các chất bảo quản là các chất phụ có hoạt tính hoá học mạnh nhất trong các chất phụ dùng trong thuốc. Chúng có khả năng tham gia phản ứng với bất kỳ dược chất và thành phần nào của thuốc (dung môi, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hoá, chất ổn định...) và do đó làm thay đổi tính chất lý hoá, tính chất cơ lý, tác dụng dược lý của thuốc, thay đổi quá trình hấp thu thuốc.

Tất cả những điều đó giải thích việc cần nghiên cứu nghiêm túc, toàn diện ảnh hưởng của chất bảo quản tới dược động học và các tính chất kỹ thuật của dạng thuốc.

Như vậy việc dùng chất ổn định trong bào chế thuốc cho trẻ em là một vấn đề cần phải nghiên cứu đầy đủ về sinh lý, sinh dược học và kỹ thuật bào chế. Cho tới nay giải quyết vấn đề vi khuẩn làm hỏng thuốc, đặc biệt là các dạng thuốc lỏng dùng cho trẻ em có các chất điều vị (là môi trường thuận lợi cho nấm mốc, vi khuẩn phát triển) bằng cách sử dụng chất bảo quản là cực kỳ khó khăn. Không có môt chất bảo quản nào có tác dụng hoàn toàn đầy đủ với thế giới vi sinh vật đa dạng, phức tạp. Hơn thế nữa, có nhiều thông tin cho biết dưới tác động của một số yếu tố ảnh hưởng đến sự sống như tia cực tím, dung dịch $CaCl_2$ đặc (là những yếu tố chống vi khuẩn mạnh), nhiều vi khuẩn, nấm mốc vẫn phát triển.

Về mặt khoa học, giải quyết vấn đề nhiễm khuẩn, nấm mốc thuốc uống cho trẻ em dựa trên các nguyên tắc sau:

- Sử dụng các chất bảo quản với hàm lượng tối thiểu nhất.
- Sử dụng các chất bảo quản thuốc cho trẻ em (trừ trẻ còn bú mẹ) khi mà các phương pháp kỹ thuật khác không ngăn chặn được sự phát triển của vi khuẩn.
- Sử dụng các chất bảo quản không được ảnh hưởng tới cơ thể trẻ em (độc tính, đột biến tế bào, gây ung thư) và không làm thay đổi hiệu lực của thuốc.
- Phương pháp tốt nhất là "không có vi khuẩn và không dùng chất bảo quản". Thực hiện bằng cách sử dụng các thành tựu của khoa học và kỹ thuật bào chế hiện đại: bào chế vô trùng, tiệt trùng dây chuyền sản xuất, tiệt trùng các thành phần của thuốc và thành phẩm bằng nhiều phương pháp...; bào chế dạng thuốc chỉ sử dụng một lần...

Các vấn đề này đều có thể thực hiện được trong điều kiện hiện nay và cho phép trong một tương lai gần thu hẹp việc sử dụng chất bảo quản thuốc cho trẻ em.

1.3. Một vài ví dụ về các dạng thuốc uống cho trẻ em

1.3.1. Các dạng thuốc lỏng

- Một số dạng thuốc lỏng dùng cho trẻ em:
  + Các dung dịch thuốc
  + Siro
  + Potio
  + Hỗn dịch
  + Nhũ dịch
  + Cồn thuốc
  + Nước sắc
- Dạng thuốc lỏng dùng cho trẻ em cũng có thể là dạng thuốc rắn nhưng được chuyển thành dạng lỏng trước khi dùng như:
  + Chè thuốc
  + Bột để pha dung dịch hoặc hỗn dịch thuốc
  + Cốm để pha hỗn dịch hoặc dung dịch thuốc
  + Viên nén để pha dung dịch hoặc hỗn dịch thuốc.

Trong các tài liệu tham khảo có nhiều công thức có thể pha theo đơn hoặc là dạng thuốc sản xuất công nghiệp. Chúng tôi dẫn ra ví dụ về một vài chế phẩm sản xuất công nghiệp hiện có trên thị trường thuốc nước ta để minh hoạ:

- *Dung dịch uống Calcium Corbiere (Hãng Sanofi Winthrop)*
  - Ống 10ml, hộp 24 ống.
  - Công thức cho 1 ống 10ml:

Calci glucoheptonat (tính theo muối khan)	1,1g
Acid ascorbic (Vitamin C)	100 mg
Nicotinamid (Vitamin PP)	50 mg
Ergocalciferol (Vitamin D_2)	0,05 mg (2000 UI)
Acid hypophosphoric	40 mg
Saccarose	5 g
Ethanol 90%	0,121 ml
Natri sulfit	vđ
Natri hydroxyd	vđ
Polysorbat 80	vđ

  - Ghi chú:
    + Lượng calci 90 mg tương ứng 2,24 mmol.
    + Lượng natri 81 mg tương ứng 3,52 mmol.
  - Chế phẩm này dùng điều trị triệu chứng trong suy nhược chức năng.
  - Liều dùng: Trẻ em 1 ống/ngày vào buổi sáng.
- *Dung dịch uống Hydrosol Polyvitamine Bon (Hãng Doms - Adrian)*
  - Lọ 20 ml nhỏ giọt.
  - Công thức cho 2 ml:

Retinol (Vitamin A)	5000 UI
Ergocalcilferol (Vitamin D_2)	
Colecalciferol (Vitamin D_3)	1000 UI
α-Tocopherol (Vitamin E)	2 mg
Thiamin hydroclorid (Vitamin B_1)	2 mg
Riboflavin (Vitamin B_2)	1,5 mg
Nicotinamid (Vitamin PP)	10 mg
Dexpanthenol (Vitamin B_5)	4 mg
Pyridoxin hydroclorid (Vitamin B_6)	2 mg
Acid ascorbic (Vitamin C)	50 mg
Natri pantothenat	vđ
Polysorbat 80	vđ

Natri dihydrophosphat dihydrat	vđ
Acid hydrocloric	vđ
Nước tinh khiết	vđ
Methyl parahydroxy benzoat	vđ
Propyl parahydroxy benzoat	vđ

- Chỉ định: Dự phòng và điều trị triệu chứng thiếu vitamin.
- Liều dùng: Dưới 2 tuổi: 1 ml hay 25 giọt/ngày chia nhiều lần.
  Trên 2 tuổi: 2 ml hay 50 giọt/ngày 1 lần hay chia 2 lần.

• *Siro Hexapneumine (Hãng Doms - Adrian)*

- Công thức cho 1 chai 200 ml cho trẻ em:

Pholcodin	200 mg
Biclotymol	300 mg
Gaiacol glycerol	400 mg
Clopheniramin maleat	20 mg
Saccarose	vđ
Ethanol 95^0	vđ
Chất làm thơm	vđ
Methyl parahydroxy benzoat	vđ

- Công thức cho 1 chai 200 ml cho trẻ sơ sinh:

Biclotymol	100 mg
Gaiacol glycerol	200 mg
Clopheniramin maleat	5 mg
Paracetamol	10 mg
Siro tolu	vđ
Saccarose	vđ
Ethanol 95^0	vđ
Chất làm thơm	vđ
Methyl parahydroxy benzoat	vđ

- Chỉ định:

+ Siro trẻ em điều trị các chứng ho khan, gây khó chịu, đặc biệt ho do dị ứng và do kích thích.

+ Siro trẻ sơ sinh điều trị triệu chứng, hạ sốt, an thần trong cơn ho khan, sát khuẩn đường hô hấp.

- Liều dùng:
  + Trẻ 30 tháng - 8 tuổi: 1 - 2 thìa cà phê/ngày.
  + Trẻ 8 - 10 tuổi: 4 - 6 thìa cà phê/ngày.
  + Trẻ 11 - 15 tuổi: 2 - 3 thìa canh/ngày.
  + Trẻ sơ sinh: 1 - 3 thìa cà phê/ngày.

- *Hỗn dịch Combantrin (Hãng Pfizer)*
  - Công thức cho lọ 15 ml:

Pyrantel pamoat dạng base	750 mg
Chất chống bọt AF	vđ
Polyvinyl pyrrolidon	vđ
Lecithin dầu đậu tương	vđ
Natri benzoat	vđ
Acid benzoic	vđ
Dung dịch sorbitol 70%	vđ
Glycerin	vđ
Silicat nhôm và magnesi	vđ
Polysorbat 80	vđ
Chất làm thơm	vđ
Acid citric	vđ

  - Chỉ định: Trị giun kim, giun đũa, giun móc.
  - Liều dùng:
    + Trẻ còn bú dưới 18 tháng: 1 thìa 2,5 ml/10 kg
    + Trẻ trên 18 tháng: 1 thìa 2,5 ml/10 kg.

- *Nhũ dịch Vitamin K_1 Roche*

  Công thức cho 1 lọ 10 ml có ống đếm giọt:

Phytomenadion (Vitamin K)	200 mg
Ether polyethylen glycol của dầu thầu dầu	vđ
Acid benzoic	vđ
Nước tinh khiết	vđ
Methyl parahydroxy benzoat	vđ
Propyl parahydroxy benzoat	vđ

- *Bột pha dung dịch uống Aspégic (Hãng Synthelabo Group)*
  - Công thức cho một gói:

Lysin acetylsalicylat	180 mg
Tương đương acid acetylsalicylat	100 mg
Glycin	vđ
Chất làm thơm	vđ
Nhôm glycyrhizinat	vđ

  - Chỉ định: Các chứng đau đầu, sốt và viêm.
  - Liều dùng: 25 – 50 mg/kg/ngày chia 4 – 6 lần.
- *Bột pha hỗn dịch uống Augmentin (Hãng Smith - Kline Beecham)*
  - Công thức cho 1 gói:

Amoxicillin trihydrat tính theo amoxicillin khan	250 mg
Kali clavulanat tính theo acid clavulanic	62,5 mg
Saccarose	3 g
Gel silic	vđ
Chất làm thơm	vđ

  - Chỉ định: Các bệnh nhiễm khuẩn.
  - Liều dùng:
    + Trẻ em: 40 – 50 mg/kg/ngày, không vượt quá 15 mg/kg/ngày tính theo acid clavulanic.
    + Trẻ còn bú: 80 mg/kg/ngày, không vượt quá 10 mg/kg/ngày tính theo acid clavulanic.
- *Cốm pha hỗn dịch Rovamycine (Hãng Specia)*
  - Công thức 1 gói:
    + Cho trẻ dưới 30 tháng:

Spiramycin	0,375 MUI
Saccarose	2,8 g
Kali acesulfam	vđ
Chất làm thơm	vđ

    + Cho trẻ trên 30 tháng:

Spiramycin	0,75 MUI
Saccarose	5,6 g
Kali acesulfam	vđ
Chất làm thơm	vđ

- Chỉ định: Các bệnh nhiễm khuẩn.
- Liều dùng:
  + Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ: 150000 - 300000 UI/kg/ngày.
  + Trẻ dưới 10 kg: 2 - 4 gói 0,375 MUI/ngày.
  + Trẻ trên 10 kg: 2 - 4 gói 0,75 MUI/ngày.

1.3.2. Các dạng thuốc mềm và thuốc rắn

Ngày nay, người ta cũng quan tâm bào chế và sản xuất viên nang cho trẻ em. Vì ngoài một số ưu điểm so với viên nén, đối với trẻ em, viên nang cũng che dấu được mùi vị khó chịu của thuốc. Tuy nhiên, viên nang chỉ dùng được đối với trẻ lớn, uống được dễ dàng.

Có thể bào chế thuốc cho trẻ em dựa trên dạng microcapsule do microcapsule có nhiều ưu điểm, đặc biệt là che dấu rất tốt mùi vị khó chịu của thuốc, tạo ra nhiều màu sắc đẹp, hấp dẫn trẻ em.

2. Bào chế dạng thuốc khí dung (Aerosol)

Đưa thuốc vào cơ thể trẻ em qua đường hô hấp là một phương pháp có cơ sở khoa học và thực tiễn. Nhiều dược chất được hấp thu nhanh dưới dạng aerosol. Bằng phương pháp khí dung, các dược chất được hấp thu ở tất cả các bộ phận tiếp xúc của đường hô hấp: niêm mạc mũi, họng, cuống phổi và tận cùng các phế nang. Qua niêm mạc đường hô hấp, nhiều loại dược chất có bản chất hoá học và tác dụng dược lý khác nhau: vitamin, kháng sinh, hormon, alcol... được hấp thu vào máu. Trong nhiều trường hợp, hàm lượng dược chất trong máu không ít hơn và còn vượt cả đưa bằng đường tiêm.

Mặc dù ở nhiều nước đã có hàng chục chế phẩm aerosol dùng cho trẻ em, nhưng vấn đề đưa thuốc vào cơ thể trẻ em qua đường hô hấp chưa phải đã được giải quyết đầy đủ. Bởi vì tính phức tạp sinh lý của việc đưa thuốc qua đường hô hấp, đặc biệt là ở trẻ em, niêm mạc hô hấp nhạy cảm cao và dễ bị tổn thương cũng như hệ thống enzym tham gia chuyển hoá thuốc chưa phát triển đầy đủ. Trong tài liệu có nhiều thông tin về độc tính tại chỗ và toàn thân cao của một số dược chất thường dùng dưới dạng aerosol. Theo Thomas, số trẻ em 7 - 14 tuổi ở Anh chết do hen phế quản tăng lên 7 lần khi chỉ định các thuốc kích thích giao cảm dưới dạng aerosol. Giảm sử dụng dạng aerosol thì tỷ lệ chết giảm. Ngoài ra dùng dạng aerosol khó mà phân liều chính xác và gây ra sự hao phí thuốc khi sử dụng cũng cần phải được xem xét.

Tuy nhiên, do dược chất được hấp thu nhanh khi sử dụng dạng aerosol, đặc biệt là nhanh chóng tạo ra được hàm lượng thuốc trong máu cao khi bị các bệnh nhiễm khuẩn và đặc biệt là không phải giải quyết vấn đề "đau và vị" đã mở ra một hướng đi đầy triển vọng trong nghiên cứu, sản xuất thuốc cho trẻ em. Vấn đề quan trọng còn lại là ở chỗ tìm ra các chất đẩy dùng bào chế dạng thuốc aerosol

hoàn toàn không độc đối với trẻ em. Hiện nay trên thế giới có nhiều chế phẩm aerosol cho trẻ em.

Ví dụ: *Chế phẩm Ventolin (Hãng Glaxo Smith Kline)*

Dạng khí dung chứa 200 liều.

Hàm lượng dược chất cho 1 liều khí dung:

Salbutamol sulfat 100µg

Dùng trong trường hợp co thắt phế quản cấp, kiểm soát cơn hen có chu kỳ hay trước khi vận động: 200 µg.

Liều dự phòng hay duy trì hàng ngày: 200 µg, dùng 3 - 4 lần mỗi ngày.

3. Bào chế dạng thuốc đặt

Thuốc đặt là một dạng thuốc thích hợp với trẻ em vì nó kết hợp được những ưu điểm của dạng thuốc uống và thuốc tiêm:

- Phần lớn các dược chất đều có thể bào chế được dưới dạng thuốc đặt. Thuốc phát huy hiệu lực nhanh chóng tương đương tiêm bắp và tiêm dưới da, giảm được phản ứng dị ứng, có thể chỉ định được những dược chất bị mất hoạt tính bởi dịch tiêu hoá và các enzym ở đường tiêu hoá.
- Không phải giải quyết vấn đề "đau và vị".

Ngày nay, trên thế giới có rất nhiều chế phẩm thuốc đặt cho trẻ em dưới dạng capsule, thuốc mỡ và đặc biệt là thuốc đạn. Theo Rosenkrans, ngày nay số lượng thuốc đạn chứa các dược chất thuộc nhiều nhóm hoá trị liệu dùng cho trẻ em dưới 10 tuổi tăng lên ba lần. Đặc biệt có nhiều chế phẩm chứa dược chất hạ sốt - giảm đau, chống co giật như paracetamol, dẫn chất pirazolon, các barbiturat, salycylat, cafein, codein... atropin, ephedrin, papaverin, theophyllin... và cũng rất nhiều chế phẩm chứa vitamin, kháng sinh, hormon, sulfanilamid, các chất chống dị ứng...

Ví dụ: Chế phẩm thuốc đặt Efferalgan (hãng UPSA) dùng cho trẻ em hiện bán trên thị trường Việt Nam có nhiều loại với hàm lượng paracetamol khác nhau: 80 mg, 150 mg, 325 mg ... Loại Efferalgan 80 mg, hộp 2 vỉ x 5 viên dạng thuỷ lôi dùng hạ sốt giảm đau cho trẻ em cân nặng từ 4 - 8 kg (khoảng 1 - 4 tháng tuổi). Loại Efferalgan 150mg, hộp 2 vỉ x 5 viên dạng thuỷ lôi dùng cho trẻ em cân nặng từ 8 - 12 kg (khoảng 6 - 24 tháng tuổi)...

Tá dược thuốc đặt cho trẻ em cũng giống như thuốc đặt cho người lớn:

- Nhóm thân dầu: Bơ cacao, witepsol, lasupol ...
- Nhóm thân nước: Tá dược gelatin, PEG...

Một vài vấn đề cần chú ý khi bào chế thuốc đặt cho trẻ em:

- Sử dụng tá dược thuốc đặt cho trẻ em phải chú ý đến tính dễ bị tổn thương của niêm mạc trực tràng trẻ nhỏ. Do đó hạn chế sử dụng các tá dược có tác dụng làm khô niêm mạc trực tràng như gelatin, PEG. Bởi vì

các tá dược này hút nước niêm mạc trực tràng, làm khô niêm mạc và tạo ra sự di chuyển nước từ trong tế bào ra khoảng trống của ruột.

- Tuân thủ nghiêm ngặt sự phân liều chính xác và phải phân tán đồng đều dược chất trong tá dược.
- Phải tính đến cả yêu cầu về độ nhớt của tá dược thích hợp với trẻ em.
- Khác với người lớn, thuốc đặt cho trẻ em phải tính đến cả hình dạng và kích thước. Hình dạng thích hợp và phổ biến nhất là dạng thuỷ lôi.

4. Vấn đề bao gói thuốc

Bao bì thuốc cho trẻ em ngoài các yêu cầu chung đối với từng dạng thuốc, phải tính đến một số đặc điểm của trẻ em, đặc biệt là hạn chế việc trẻ bị ngộ độc thuốc. Ở Mỹ hàng năm có khoảng hơn 70000 trẻ em bị ngộ độc thuốc, do vậy phải nghiên cứu chế tạo bao bì thích hợp đối với thuốc cho trẻ em. Người ta chế tạo bao bì rất khó mở, kèm theo thuốc có các dụng cụ đong, đo tương đối chính xác (cốc chia vạch, thìa, ống hút, ống nhỏ giọt...). Không nên phân liều bằng thìa canh, thìa cà phê vì phân liều không chính xác. Cần nghiên cứu và sản xuất các dạng thuốc chỉ dùng một lần và trên bao bì in lời nhắc nhở người lớn là phải để thuốc xa tầm với của trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G. S. Banker and C. T. Rhodes, 1996, *Modern Pharmaceutics*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc, New York.
2. *BP 1998.*
3. Bertram G.Katzung, 1987, *Basic and Clinical Pharmacology,* 3rd edition, California.
4. Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội, 2001, *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 1991, 12th edition, Tome 1.
6. John Rendle Short, O.P Gray, J.A Dodge, 1986, *Children's Disease*, 6th edition, Singapore.
7. Phạm Khuê, 1991, *Điều trị học nội khoa tập* I, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Viện Bảo vệ sức khoẻ trẻ em, 1991, *Cẩm nang điều trị nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
9. *Vidal Việt Nam*, 1996 - 2002.

Chương 8

ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

I. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

Do có liên quan trực tiếp đến hiệu quả điều trị và độ an toàn của thuốc cũng như hiệu quả kinh tế của ngành dược nên độ ổn định của thuốc đã sớm được quan tâm nghiên cứu từ những năm đầu phát triển công nghiệp sản xuất thuốc.

Năm 1948, khi người ta thử nghiệm bảo quản vitamin A ở 42°C trong 5 tuần đã cho thấy có sự phân hủy thuốc tương đương như bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 2 năm. Năm 1955, khái niệm về thử nghiệm cấp tốc đã được đề cập. Từ năm 1960, các cơ quan quản lý dược của một số nước đã quan tâm lấy mẫu thuốc lưu hành trên thị trường để đánh giá độ ổn định của thuốc, đưa ra qui định thuốc phải đảm bảo chất lượng trong thời hạn sử dụng ghi trên bao bì thuốc.

Năm 1975, Dược điển Mỹ đã có chuyên luận về hạn sử dụng của thuốc nhưng chưa nêu ra qui cách xác định. Năm 1976, Carstensen và Nelson đã đưa ra các khái niệm chuyên môn làm cơ sở cho việc tính toán, xác định hạn sử dụng thuốc. Dự thảo đầu tiên về hướng dẫn đánh giá độ ổn định của thuốc đã được Cục quản lý dược và thực phẩm Mỹ đưa ra vào tháng 3 năm 1984, tái bản năm 1987 và sau này bổ sung chính thức vào năm 1994.

Một văn bản quốc tế đầu tiên về độ ổn định của các dược chất và các thành phẩm thuốc mới vào năm 1993 do hội nghị ba bên (châu Âu - Nhật - Mỹ) bàn về hội nhập toàn cầu đưa ra. Năm 1994 Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra bản hướng dẫn các phép thử độ ổn định của các thành phẩm thuốc dạng bào chế qui ước thông thường. Từ năm 1995 đến nay đã có nhiều tài liệu về độ ổn định của thuốc tại một số nước phát triển, các văn bản hướng dẫn của WHO về đánh giá độ ổn định thuốc được bổ sung vào năm 1996. Trong năm 1996, hội nghị ba bên cũng đã có văn bản hướng dẫn phép thử độ ổn định với ánh sáng của các chế phẩm và dược chất mới.

Độ ổn định của thuốc là một vấn đề phức tạp, mặc dù đã được quan tâm nghiên cứu từ thập kỷ 60 nhưng cho đến nay, các văn bản hướng dẫn vẫn đang được bổ sung và hoàn thiện, nhất là việc áp dụng đối với các nước đang phát triển. Năm 2003, Hội đồng tư vấn của các nước Đông Nam Á về tiêu chuẩn và chất lượng dược phẩm đã đưa ra bản dự thảo hướng dẫn ASEAN nghiên cứu độ ổn định của thuốc, trong thời gian tới sẽ tiếp tục lấy ý kiến của các nước trong khu vực để đi đến thống nhất, áp dụng thi hành.

II. KHÁI NIỆM VỀ ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC VÀ MỘT SỐ THUẬT NGỮ THƯỜNG DÙNG

1. Khái niệm

Độ ổn định của thuốc là khả năng của thuốc (nguyên liệu hoặc thành phẩm) bảo quản trong điều kiện xác định giữ được những đặc tính vốn có về vật lý, hoá học, vi sinh, tác dụng dược lý và độc tính trong giới hạn qui định của tiêu chuẩn chất lượng thuốc.

Tuổi thọ của thuốc là khoảng thời gian tính từ khi thuốc sản xuất ra đến khi thuốc còn đáp ứng được các yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn quy định, trong điều kiện bảo quản xác định.

Hạn dùng của thuốc là thời hạn ghi trên bao bì nhãn thuốc đảm bảo thuốc vẫn còn đáp ứng yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn xin đăng ký lưu hành, hạn dùng của thuốc chỉ ghi tháng và năm.

Thời hạn sử dụng của thuốc là khoảng thời gian kể từ ngày sản xuất đến khi hết hạn dùng thuốc. Hạn dùng của thuốc được quyết định dựa trên tuổi thọ của thuốc. Khác với tuổi thọ của thuốc là tư liệu mang tính khách quan phản ánh độ ổn định vốn có của sản phẩm, thời hạn sử dụng của thuốc còn tuỳ thuộc vào dự định của nhà sản xuất trong chiến lược kinh doanh, tiêu thụ sản phẩm ngoài việc đảm bảo chất lượng thuốc. Nhà sản xuất có thể xin đăng ký hạn dùng thuốc ngắn hơn tuổi thọ của thuốc. Như vậy thời hạn dùng thuốc chỉ có thể bằng hoặc ngắn hơn tuổi thọ của thuốc.

Khái niệm nêu trên cho thấy độ ổn định và tuổi thọ của thuốc có liên quan chặt chẽ với quy cách bao gói và điều kiện bảo quản, cũng như liên quan chặt chẽ với tiêu chuẩn chất lượng thuốc của nhà sản xuất xin đăng ký lưu hành. Tuổi thọ của thuốc còn được nghiên cứu xem xét trong từng điều kiện cụ thể. Ví dụ như khi thay đổi bao gói (đóng lọ chuyển sang đóng vỉ), thay đổi các giới hạn của các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn chất lượng (hàm lượng dược chất từ 95% đến 105% mở rộng giới hạn từ 90% đến 110%), có thể thuốc không còn đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng đề ra, hoặc tuổi thọ được kéo dài hơn.

Xem xét một cách toàn diện các yếu tố liên quan đến tuổi thọ của thuốc, đồ bao gói, điều kiện bảo quản và tiêu chuẩn chất lượng thuốc xin đăng ký lưu hành chỉ là các yếu tố cuối cùng của sản phẩm thuốc thường gặp trong sản xuất kinh doanh, lưu thông, phân phối, sử dụng thuốc. Độ ổn định của thuốc được quy định ràng buộc ngay từ các yếu tố ban đầu trong quá trình sản xuất: thành phần công thức thuốc, tiêu chuẩn nguyên liệu gốc (dược chất, tá dược, chất phụ...), quy trình công nghệ, phương pháp sản xuất với các thông số và điều kiện kỹ thuật cụ thể. Thay đổi các yếu tố này có thể làm thay đổi độ ổn định, tuổi thọ của thuốc.

Để có được sự chính xác về độ ổn định và tuổi thọ của sản phẩm thì cần phải đảm bảo tính đồng nhất về chất lượng trong quá trình sản xuất giữa các lô thuốc cũng như sự đồng nhất trong một lô thuốc. Một cách lý tưởng cần đạt được là:

- Hàm lượng dược chất trung bình của lô thuốc phải là 100% so với hàm lượng ghi trên nhãn thuốc.
- Hàm lượng dược chất có trong một đơn vị phân liều nhỏ nhất phải là 100% so với hàm lượng ghi trên nhãn.
- Tốc độ phân huỷ thuốc của các lô và của các đơn vị đóng gói nhỏ nhất phải như nhau.
- Trong thực tế không bao giờ đạt được các điều kiện nêu trên. Hơn nữa các yếu tố tác động phân huỷ như nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm đến từng đơn vị đóng gói cũng không thể như nhau trong quá trình bảo quản, lưu thông, phân phối. Như vậy để đảm bảo chất lượng của thuốc đúng với tuổi thọ nghiên cứu đề ra cho sản phẩm, người ta cố gắng đảm bảo các điều kiện nêu trên với sự chênh lệch nhỏ nhất.

2. Phân loại độ ổn định của thuốc

Có thể phân loại độ ổn định của thuốc theo các đặc tính như sau:

- Độ ổn định hoá học: Hàm lượng dược chất, các tạp chất và sản phẩm phân huỷ còn đáp ứng đạt yêu cầu tiêu chuẩn chất lượng đề ra.
- Độ ổn định vật lý: Còn giữ được các tính chất vật lý ban đầu theo quy định như hình thức bảo quản (mùi vị, màu sắc...), độ đồng nhất, độ hoà tan, kích thước tiểu phân.
- Độ ổn định vi sinh: Độ vô khuẩn hoặc số vi sinh vật, khuẩn lạc, hiệu lực của các tác nhân diệt khuẩn còn đáp ứng yêu cầu trong giới hạn tiêu chuẩn.
- Độ ổn định trị liệu: Hiệu lực điều trị không thay đổi.
- Độ ổn định về độc tính: Không có biểu hiện đáng kể sự tăng độ độc.

Phân loại độ ổn định theo các giai đoạn nghiên cứu sản xuất thuốc ta có:

- Độ ổn định tiền lâm sàng (đánh giá độ ổn định của thuốc khi phối hợp các thành phần trong công thức, sự thay đổi độc tính...).
- Độ ổn định của thuốc sản xuất thử nghiệm (đánh giá trên các lô thử nghiệm).
- Độ ổn định của thuốc sản xuất pilot và thử lâm sàng (tư liệu cơ sở để xin số đăng ký sản xuất với hạn sử dụng tạm thời).
- Độ ổn định của thuốc sản xuất chính thức (với số lượng đưa ra thị trường).

Một số thuốc cần được đánh giá độ ổn định khi còn nguyên đồ bao gói và độ ổn định sau khi mở bao bì để sử dụng :

- Loại thuốc chỉ pha chế khi sử dụng như hỗn dịch kháng sinh uống, bào chế dạng cốm khô, thuốc bột pha tiêm... dùng kéo dài trong nhiều giờ hoặc nhiều lần trong nhiều ngày cần đánh giá độ ổn định của thuốc sau khi đã pha với dung môi.
- Loại thuốc nhỏ mắt còn nguyên lọ kín vô khuẩn, ngoài hạn dùng ghi trên nhãn còn có hạn dùng sau khi mở lọ sử dụng (thay bằng nắp có ống nhỏ giọt).

3. Sự liên quan giữa tuổi thọ của nguyên liệu và thành phẩm thuốc

Độ ổn định, tuổi thọ của nguyên liệu dược chất có liên quan, ảnh hưởng đến độ ổn định, tuổi thọ của thành phẩm bào chế. Đi từ nguyên liệu dược chất có độ ổn định cao với cùng một quy trình sản xuất chắc chắn thu được thành phẩm bào chế có độ ổn định cao hơn khi sử dụng nguyên liệu có độ ổn định thấp. Tuy nhiên, tuổi thọ của nguyên liệu và thành phẩm bào chế là các tư liệu độc lập thu được từ kết quả nghiên cứu sản xuất cụ thể. Ví dụ một nguyên liệu vitamin có tuổi thọ 2 năm, sau 6 tháng bảo quản mới đưa vào sản xuất viên nén. Do có áp dụng công nghệ vi nang, vitamin được bảo vệ trong vi nang trước khi dập viên, độ ổn định của vitamin được nâng cao. Từ nguyên liệu chuyển vào thành phẩm bào chế vitamin bước vào một cuộc sống mới, tuổi thọ được tính từ ngày sản xuất thành phẩm, có thể là 3 năm hoặc cao hơn.

III. CÁC KIỂU PHÂN HUỶ THUỐC VÀ MỘT SỐ BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC

1. Phân huỷ hoá học

1.1. Thuỷ phân

Dược chất có các nhóm chức sau đây dễ bị thuỷ phân :

- Có nhóm chức este như aspirin, cocain, procain, physostigmin, tetracain, methyldopa...
- Có nhóm chức amid như dibucain, ergometrin, cloramphenicol...
- Có vòng lacton như pilocarpin, spironolacton...
- Có vòng lactam như penicillin, cephalosporin, nitrazepam, clordiazepoxid...
- Có vòng imid như glutethimid, ethosuximid...
- Có vòng malonyl ure như các barbiturat...

Sự thuỷ phân thường được xúc tác bởi ion H^+, các tác nhân acid và ion OH^- cũng như các tác nhân base. Đa số các dược chất dễ bị phân huỷ trong môi trường kiềm, bền vững trong môi trường pH hơi acid. Sự có mặt của nước trong dung dịch hoặc trong không khí ẩm tham gia tích cực vào phản ứng thuỷ phân.

Một số biện pháp cơ bản có thể áp dụng để hạn chế sự thuỷ phân như sau:

- Nghiên cứu thực nghiệm chọn pH tối ưu cho độ ổn định của thuốc.
- Việc sử dụng các chất điều chỉnh pH cho dung dịch thuốc đôi khi còn được áp dụng cho các dạng thuốc rắn như thuốc bột, cốm, viên...
- Thay đổi hằng số điện môi bằng cách cho thêm vào dung dịch các dung môi đồng tan với nước như ethanol, glycerin, propylen glycol.
- Làm giảm độ an toàn của dược chất, chuyển dạng tan trong dung dịch nước sang dẫn chất không tan ở dạng hỗn dịch như dung dịch muối tan của penicillin được chuyển sang hỗn dịch procain penicillin với thành phần có thêm dextrose, sorbitol, citrat, gluconat...
- Cho thêm các chất tạo phức với dược chất có thể làm tăng độ ổn định như thêm cafein vào dung dịch nước của benzocain, procain.
- Trong nhiều trường hợp việc dùng các chất diện hoạt làm tăng độ tan của dược chất, hạn chế quá trình thuỷ phân do một lượng lớn phân tử dược chất được phân tán trong lòng của các micell tạo bởi chất diện hoạt.
- Thay các nhóm thế thích hợp trong cấu trúc hoá học của dược chất mà không làm thay đổi hiệu lực điều trị là một biện pháp làm tăng độ ổn định của thuốc.
- Đồ bao gói có khả năng chống ẩm tốt là biện pháp hạn chế sự thuỷ phân đối với nguyên liệu và thành phẩm dạng thuốc rắn.

1.2. Oxy hoá

Dược chất có các nhóm chức hoá học sau đây dễ bị oxy hoá :

- Có chức phenol như mophin, phenylephrin, các steroid có nhóm OH.
- Có catechol như các catecholamin (dopamin, adrenalin).
- Có nhóm chức ether như diethylether.
- Có nhóm chức thiol như phenothiazin, clorpromazin...
- Có nhóm chức nitrit như amyl nitrit.
- Các acid carboxylic như các acid béo.
- Các aldehyd như paraldehyd...

Sự oxy hoá là quá trình lấy đi các nguyên tử tích điện âm. Nhiều quá trình oxy hoá dược chất là các phản ứng chuỗi, dây chuyền, xảy ra dưới tác động của oxy, đôi khi là phản ứng tự oxy hoá được khởi động bằng một lượng rất nhỏ của các tạp chất, vết ion kim loại...

Các tác nhân thúc đẩy quá trình oxy hoá là oxy trong không khí, nhiệt, ánh sáng và vết kim loại, tạp chất... Các gốc tự do đóng vai trò tạo chuỗi các phản ứng

phân huỷ. Trong từng giai đoạn dược chất phân huỷ tạo ra gốc tự do mới tác động cho sự phân huỷ tiếp theo. Chỉ khi các gốc tự do bị phá huỷ do có mặt chất ức chế hoặc do phản ứng phụ mới làm ngừng chuỗi phản ứng phân huỷ.

Một số biện pháp cơ bản có thể được áp dụng để hạn chế sự oxy hoá, nâng cao độ ổn định của thuốc:

- Tránh tác động của oxy bằng cách pha chế, đóng gói trong điều kiện sục khí trơ, đuổi hết oxy ra khỏi dung dịch và khoảng trống trong dụng cụ pha chế, trong đồ bao gói.
- Dùng các chất chống oxy hoá trong thành phần thuốc, các chất này dễ bị oxy hoá hơn dược chất, dễ tương tác với gốc tự do và tác nhân oxy hoá nên có khả năng bảo vệ dược chất.

  Các chất chống oxy hoá tan trong nước như metabisulfit, các muối sulfit, acid acorbic thường được sử dụng trong các dung dịch thuốc nước. Các chất chống oxy hoá tan trong dầu, dùng cho dung dịch dầu thuốc như tocopherol, BHT (butyl hydroxytoluen), BHA (butyl hydroxyanisol), acid gallic, propyl galat...
- Dùng các chất tạo phức khoá các ion kim loại trong dung dịch như muối natri của EDTA.
- Nghiên cứu xác định pH tối ưu cho độ ổn định của dược chất, lựa chọn chất chiều chỉnh pH, hệ đệm thích hợp chống lại sự oxy hoá.

1.3. Chuyển hoá đồng phân

Nhiều dược chất có thể bị chuyển hoá đồng phân quang học hoặc đồng phân hình học. Các đồng phân khác nhau, nhất là đồng phân quang học có sự khác biệt về đặc điểm hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ. Sự chuyển hoá đồng phân có thể làm thay đổi tác dụng dược lý, gây ra các tác dụng không mong muốn hoặc làm giảm tác dụng điều trị. Do đó, sự chuyển hoá đồng phân được coi là sự phân huỷ thuốc. Các acid và base thường làm xúc tác cho hầu hết các phản ứng chuyển hoá đồng phân epimer.

Tetracyclin có sự chuyển hoá đồng phân quang hoạt tối đa ở pH 3,2 tạo hỗn hợp cân bằng của tetracylin và 4-epi-tetracyclin, làm giảm hiệu lực kháng khuẩn. Sự chuyển hoá đồng phân epimer được xúc tác bởi các ion phosphat, citrat.

Vitamin A khi chuyển sang đồng phân cis ở vị trí 2 và 6 sẽ làm giảm hoạt lực điều trị.

1.4. Phân huỷ do ánh sáng

Có nhiều dược chất nhạy cảm với ánh sáng, bị phân huỷ nhanh khi có tác động của ánh sáng. Đó là do các chất này có nhân phenothiazin, các hydrocarbon có nhân thơm, có dị vòng các aldehyd, ceton...

Các photon ánh sáng có năng lượng là h√ (h = 6,626.10^{-7} erg. giây; √ là tần số với đơn vị giây^{-1}) tác động vào các phân tử dược chất tạo ra gốc tự do dẫn tới chuỗi các phản ứng phân huỷ. Các phản ứng quang phân huỷ thường đi kèm với sự oxy hoá.

Nói chung các thuốc hấp thu ánh sáng ở bước sóng dưới 280 nm chưa đủ năng lượng phân huỷ dưới ánh sáng ngoài trời. Các thuốc có sự hấp thụ tối đa ở bước sóng trên 400 nm có đủ năng lượng phân huỷ ở cả điều kiện ánh sáng trong phòng và ngoài trời. Các phân tử bão hoà không tương tác với ánh sáng khả kiến và gần vùng tử ngoại, nhưng các phân tử có chứa các electron π thường hấp thụ ánh sáng vùng này đến vùng bước sóng dài.

Đồ bao gói tránh ánh sáng, lọ đựng làm bằng thuỷ tinh màu có khả năng ngăn cản ánh sáng, bao film viên nén bằng màng polyme thành phần có chất hấp thụ tia tử ngoại là những biện pháp tốt chống lại sự quang phân huỷ. Ví dụ dung dịch tiêm truyền natri nitroprusid nếu bảo quản tránh ánh sáng có tuổi thọ ít nhất là 1 năm, nhưng nếu để trong phòng có ánh sáng tuổi thọ chỉ là 4 giờ.

1.5. Sự loại nước trong cấu trúc hoá học và sự mất nước kết tinh trong tinh thể

Quá trình loại đi phân tử nước trong phân tử dược chất thường tạo dãy nối đôi tham gia vào sự cộng hưởng điện tử với các nhóm chức liền kề trong phân tử, là quá trình phân huỷ hoá học, như trường hợp phân huỷ đối với prostaglandin, tetracyclin.

Hiện tượng mất nước kết tinh trong tinh thể của một số dược chất như theophylin hydrat hoặc ampicillin trihydrat, không tạo ra liên kết hoá học mới nhưng thường làm thay đổi cấu trúc tinh thể của thuốc. Dược chất ở dạng khan nước và dạng kết tinh ngậm nước có độ tan rất khác nhau, thường ở dạng khan nước có độ hoà tan tốt hơn. Khi chuyển dạng khan nước sang dạng ngậm nước sẽ ảnh hưởng lớn đến tốc độ hấp thu dược chất từ dạng bào chế. Sự biến đổi trên làm cho thuốc không đạt chỉ tiêu độ hoà tan đã quy định theo tiêu chuẩn được coi như thuốc bị phân huỷ.

1.6. Các tương tác hoá học, tạo phức chất, polyme hoá

Các tương tác hoá học giữa hai hoặc nhiều dược chất cùng có trong chế phẩm thuốc hoặc tương tác giữa dược chất với tá dược, chất phụ trợ thường xảy ra. Ví dụ penicillin tương tác với các kháng sinh, glutamycin làm bất hoạt các kháng sinh này. Tương tác có thể chỉ xảy ra khi sử dụng phối hợp trên cơ thể bệnh nhân như khi dùng gentamicin sulfat cho bệnh nhân, thời gian bán thải là hơn 60 giờ; nhưng nếu chế phẩm có thành phần gentamicin sulfat, dinatri carbenicilin (tỉ lệ 1: 80) thì thời gian bán thải của gentamicin sulfat giảm xuống chỉ còn khoảng 24 giờ. Vitamin B_{12} bị phân huỷ nhanh trong viên nén có mặt các vitamin B_1, B_6 ở

dạng muối nitrat, hydroclorid. Acid folic giảm nhanh hàm lượng trong viên có sắt II sulfat. Cần có biện pháp tạo vi nang ngăn cản sự tiếp xúc giữa các dược chất.

Các amin thường bị tương tác với một số chất như sau :

- Tạo base Schiff với các aldehyd như aminophilin với epinephrin.
- Tạo đồng phân racemic dưới tác động của bisulfit như epinephrin.
- Tạo kết tủa với anion phân tử lớn như epinephrin với steroid dạng muối natri phosphat.
- Tạo amid với acid carboxylic như benzocain với acid citric...

Sự polyme hoá là quá trình kết hợp hai hay nhiều phân tử dược chất tạo ra một phân tử phức hợp. Đã có công trình nghiên cứu cho thấy có sự polyme hoá xảy ra trong dung dịch natri ampicillin đậm đặc. Một phân tử mở vòng β-lactam để kết hợp với mạch nhánh của một phân tử khác tạo một dimer. Quá trình này có thể tiếp tục tạo ra polyme lớn hơn. Các polyme được tạo ra do quá trình phân huỷ là một trong những tác nhân dẫn đến phản ứng mẫn cảm của penicillin trên người.

2. Phân huỷ vật lý

2.1. Chuyển thể đa hình

Các thể đa hình là các dạng kết tinh khác nhau của cùng một hợp chất, được tạo thành do kết tinh trong các dung môi khác nhau và điều kiện khác nhau (pH, nhiệt độ...). Một dược chất có thể tồn tại dưới các thể đa hình khác nhau, các thể đa hình này có độ tan, tốc độ tan và hoạt tính sinh học mạnh yếu khác nhau. Như vậy, sự chuyển thể đa hình tuy không làm thay đổi cấu trúc hoá học của dược chất nhưng làm thay đổi các đặc tính vật lý quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu lực điều trị của thuốc.

Ví dụ như trong hỗn dịch cortison acetat, sự chuyển thể kết tinh II có độ tan tốt hơn dạng kết tinh V (là thể đa hình kém tan hơn) gây ra sự kết vón các tiểu phân dược chất, làm cho thuốc không đạt yêu cầu chất lượng về hình thức cảm quan và sinh khả dụng.

Các thể đa hình của dược chất khác nhau về năng lượng kết tinh, do đó cũng khác nhau về độ ổn định. Ví dụ insulin và cyclophosphamid ở dạng kết tinh bền vững hơn nhiều so với dạng vô định hình.

Trong quá trình sản xuất và bảo quản thuốc, các yếu tố nhiệt độ, dung môi, lực nén... có thể tác động làm cho chất chuyển thể đa hình.

2.2. Bay hơi

Một số dược chất dễ bay hơi ở nhiệt độ phòng có thể bay hơi ra ngoài qua đồ bao gói làm giảm hàm lượng thuốc. Đó là các tinh dầu, este, ceton, alcol phân tử

lượng nhỏ. Viên đặt dưới lưỡi nitroglycerin giảm hàm lượng nhanh do nitroglycerin dễ bay hơi. Sự bay hơi trong quá trình bảo quản trong lọ thuỷ tin kín còn làm cho sự sai lệch hàm lượng trong các viên vượt quá độ lệch chuẩn quy định.

Biện pháp cho thêm vào thành phần của thuốc các chất có phân tử lượng lớn như polyethylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, cellulose vi tinh thể có thể làm giảm sự bay hơi, ví dụ β-cyclodextrin trong viên nén nitroglycerin làm tăng độ ổn định.

Thuốc phun mù là dạng bào chế có thể không đạt về chỉ tiêu hao hụt khối lượng, thay đổi thành phần chất đẩy do sự bay hơi và bao bì không đảm bảo kín.

2.3. Thay đổi các tính chất cơ lý, cấu trúc hoá lý của dạng bào chế

Mỗi dạng bào chế cần có những tính chất cơ lý, cấu trúc hoá lý riêng nhằm đảm bảo cơ chế tác dụng của thuốc, giúp cho dược chất được giải phóng, hấp thu theo yêu cầu điều trị đề ra, đảm bảo hiệu lực và độ an toàn của thuốc.

Đối với thành phẩm bào chế, ngoài các chỉ tiêu chất lượng về hoá học như định tính, định lượng dược chất, giới hạn sản phẩm phân huỷ... còn có quy định về các chỉ tiêu vật lý, hoá lý của dạng thuốc: độ rã, độ hoà tan đối với viên nén, nang thuốc; độ tan chảy đối với thuốc đặt; độ trong đối với dung dịch thuốc; kích thước tiểu phân phân tán trong hỗn dịch, nhũ tương, thuốc phun mù... Trong quá trình bảo quản, lưu thông, phân phối, theo thời gian, một số tính chất vật lý, hoá lý của dạng thuốc có thể bị biến đổi, không đạt các chỉ tiêu quy định theo tiêu chuẩn chất lượng.

3. Phân huỷ do vi khuẩn, nấm mốc

Sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc trong chế phẩm có thể làm cho thuốc không đạt các chỉ tiêu về độ vô khuẩn, nội độc tố, chí nhiệt tố, đồng thời cũng là nguyên nhân phẩn huỷ dược chất, làm giảm hàm lượng, mất đi hình thức cảm quan, độ trong...

IV. TỐC ĐỘ PHÂN HUỶ THUỐC VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

1. Các phương trình động học của tốc độ phân huỷ thuốc

Tốc độ phân huỷ thuốc (v) là độ giảm hàm lượng dược chất (dc) theo thời gian (t) :

$$v = -\frac{dc}{dt}$$

Bảng 8.1. *Các phương trình biểu thị tốc độ phản ứng trong dung dịch*

Tốc độ phản ứng	Phương trình vi phân	Phương trình tích phân
Bậc 0	$v = -\frac{dc}{dt} = k$	$k = -\frac{C_o - C}{t}$
Bậc 1	$v = -\frac{dc}{dt} = kc$	$k = \frac{1}{t} \cdot \ln\frac{C_o}{C}$
Bậc 2 (nếu a = b = c)	$v = -\frac{dc}{dt} = kc^2$	$kt = \frac{1}{C} - \frac{1}{C_0}$

Trong đó: k là hằng số

C là nồng độ chất tham gia phản ứng

Với phản ứng bậc 2, a và b là nồng độ ban đầu (mol/đơn vị thể tích) của chất A và chất B. Nếu $a \neq b$ ta có :

$$v = -\frac{dc}{dt} = kC_aC_b$$

Hay $$k = \frac{1}{t(a-b)} \cdot \ln\frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

Trong đó: x là lượng chất của A và B đã tham gia phản ứng sau thời gian t.

Trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc, thông số $t_{90\%}$ được quan tâm hơn $t_{1/2}$:

- Phản ứng bậc 0: có $t_{1/2} = \frac{C_o}{2k}$; $t_{90\%} = \frac{C_o}{10k}$

- Phản ứng bậc 1: có $t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$; $t_{90\%} = \frac{0,105}{k}$

- Phản ứng bậc 2 :

  Khi $a = b = C_o$ có $t_{1/2} = \frac{1}{C_0k}$; $t_{90\%} = \frac{0,11}{C_ok}$

Khi $a \neq b$ {

Với $x = 0,1a$; có $t_{90\%} = \frac{1}{k(a+b)} \ln\frac{0,9ab}{a(b-0,1a)}$

Với $x = 0,1b$; có $t_{90\%} = \frac{1}{k(a-b)} \ln\frac{b(1-0,1b)}{0,9ab}$

Các thông số động học nêu trên là cơ sở để tính toán ngoại suy dự báo tuổi thọ của thuốc.

Nhiều phản ứng phân huỷ dược chất trong pha rắn hoặc trong hỗn dịch là phản ứng bậc 0 bởi vì tốc độ phản ứng chỉ phụ thuộc vào bề mặt tiếp xúc của dược chất.

Phân huỷ cyanocobalamin xảy ra do ánh sáng (quang phân huỷ) là phản ứng bậc 1. Sự phân huỷ clorobutol với xúc tác OH^- xảy ra theo động học phản ứng bậc 2. Quá trình phân huỷ ampicillin do thuỷ phân đồng thời polyme hoá là phản ứng bậc 3.

Các công trình nghiên cứu cho thấy đa số các dược chất bị phân huỷ theo phản ứng bậc 1. Các dược chất còn có thể bị phân huỷ theo các phản ứng phức tạp như phản ứng song song, phản ứng dây chuyền nối tiếp...

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ phân huỷ dược chất

2.1. Nhiệt độ

Dựa vào thực nghiệm, Van't Hoff đã nêu ra nguyên tắc gần đúng về ảnh hưởng của nhiệt độ đến tốc độ phản ứng như sau: tốc độ của phản ứng đồng thể thường tăng từ 2 đến 3 lần khi nhiệt độ tăng lên 10°C. Cơ sở lý thuyết nghiên cứu ảnh hưởng của nhiệt độ đến tốc độ phản ứng dựa trên phương trình của Arhenius. Thường dùng phương trình ở dạng tích phân:

$$k = Ae^{-\frac{E}{RT}} \quad \text{hay} \quad \lg\frac{k_{T1}}{k_{T2}} = \frac{E}{2,303.R}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

Trong đó: k là hằng số tốc độ phản ứng

T là nhiệt độ tuyệt đối

E là năng lượng hoạt hoá

R là hằng số khí lý tưởng

Dựa vào quan hệ giữa tốc độ phản ứng và nhiệt độ, phương pháp lão hoá cấp tốc đã áp dụng biện pháp bảo quản thuốc ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ bảo quản bình thường (điều kiện thực trong quá trình lưu thông, phân phối thuốc) thúc đẩy nhanh tốc độ phân huỷ, rút ngắn thời gian theo dõi, đánh giá để dự báo tuổi thọ của thuốc. Phải đảm bảo nguyên tắc là nhiệt độ lão hoá cấp tốc không làm thay đổi cơ chế phân huỷ thuốc.

Kennon L. đưa ra quan điểm về cách dự đoán tuổi thọ gần đúng của thuốc có giá trị ứng dụng trong thực tế, ông cho rằng phần lớn thuốc thường bị phân huỷ với năng lượng hoạt hoá trong khoảng 10 Kcal/mol đến 20 Kcal/mol. Áp dụng phương trình Arhenius với hai mức năng lượng hoạt hoá nêu trên, tác giả đã tính được thời gian tối đa và tối thiểu cần thử nghiệm lão hoá cấp tốc ở các nhiệt độ

khác nhau, để thuốc còn đảm bảo chất lượng (còn 90% hàm lượng ban đầu). Trong thời gian này thuốc sẽ có tuổi thọ tương đương 2 năm ở điều kiện bình thường.

Bảng 8.2. *Thời gian lão hoá tương ứng với nhiệt độ lão hoá cần thử nghiệm*

Nhiệt độ lão hoá	Thời gian lão hoá	
	Tối đa	Tối thiểu
37°C	12 tháng	6,4 tháng
45°C	8,3 tháng	2,9 tháng
60°C	4,1 tháng	3 tuần
80°C	6 tuần	2,5 ngày

Các tư liệu trên là cơ sở cho việc qui định phải thử nghiệm lão hoá cấp tốc tối thiểu 6 tháng ở 40°C ± 2°C (độ ẩm tương đối 75% ± 5%) và theo dõi ở điều kiện thực tối thiểu 12 tháng (thử nghiệm dài hạn) khi xét cấp số đăng ký sản xuất với hạn dùng tạm thời 2 năm.

Dựa vào phương trình Arhenius, bằng thực nghiệm lão hoá cấp tốc người ta có thể dự đoán chính xác hơn về tuổi thọ của thuốc trên cơ sở xác định mức độ suy giảm hàm lượng dược chất. Dưới đây là một ví dụ về cách tính thực nghiệm xác định tuổi thọ của dung dịch thuốc tiêm natri cefotaxim theo phương pháp đồ thị tuyến tính.

Cefotaxim trong dung dịch tiêm bị phân huỷ theo phản ứng bậc 1. Để giảm đi 10% hàm lượng ban đầu, ta có phương trình :

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{100}{90} = \frac{0,105}{t}$$

Bằng thực nghiệm tính được các giá trị k ở nhiệt độ lão hoá khác nhau, từ đó tính được E trung bình. Từ giá trị E trung bình tính được k ở nhiệt độ bảo quản bình thường, suy ra tuổi thọ t theo phương trình nêu trên.

Tính tuổi thọ của thuốc tiêm natri cefotaxim :

Các tư liệu thực nghiệm và cách tính :

- Y là hàm lượng thuốc
- X là thời gian thử nghiệm

Mối quan hệ được xác nhận qua thực nghiệm :

$$Y = a + bX$$

Theo phương pháp toán học, hệ số a, b được tính như sau:

$$a = \frac{\sum X^2 \sum Y - \sum X \sum XY}{n\left(\sum X^2\right) - \left(\sum X\right)^2}$$

$$b = \frac{n\sum XY - \sum X \sum Y}{n\left(\sum X^2\right) - \left(\sum X\right)^2}$$

Bảng 8.3. *Bảng tư liệu thử nghiệm lão hoá cấp tốc (X tính bằng tháng) dung dịch natri cefotaxim ở 35°C, 45°C và 55°C trong 6 tháng*

n	X	X^2	Y (35°C)	XY (35°C)	Y (45°C)	XY (45°C)	Y (55°C)	XY (55°C)
0	0	0	0107,79%	-	107,79	-	107,79	-
1	1	1	106,88-	106,88	106,07	106,07	104,31	104,31
2	2	4	107,07-	214,14	105,35	210,70	102,61	205,22
3	3	9	105,63-	316,89	103,41	310,23	99,32	297,96
4	4	16	103,97-	415,88	102,12	408,47	101,98	407,92
5	6	36	101,98-	611,88	100,67	604,02	97,77	586,62
Σ	16	66	633,32	1665,67	625,41	1639,50	613,78	1602,03

Bảng tư liệu trên lấy từ năm phiếu kiểm nghiệm theo dõi trong 6 tháng (tháng 1, 2, 3, 4, 6), mỗi tháng kiểm nghiệm một lần. Các chỉ tiêu khác theo Dược điển như độ trong, pH, cảm quan, độ vô khuẩn đều đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn chất lượng.

Từ bảng hệ số:

$$a_{35^\circ C} = \frac{66(633,32) - 16(1665,67)}{140} = 108,20$$

$$b_{35^\circ C} = \frac{6(1665,67) - 16(633,32)}{140} = -0,99$$

$$t_{35^\circ C} \rightarrow x = \frac{a - Y}{b} = \frac{108,20 - 90}{0,99} = 18,38$$

$$K_{35^\circ C} = \frac{0,150}{t} = \frac{0,105}{18,38} = 5,7.10^{-3}$$

$$\log K_{35^\circ C} = -2,24$$

Cách tính tương tự ta có :

$a_{45^oC} = 107,46$ $\quad$ $a_{55^oC} = 106,26$

$b_{45^oC} = -1,2$ $\quad$ $b_{55^oC} = -1,49$

$t_{45^oC} = 14,43$ $\quad$ $t_{55^oC} = 10,9$

$K_{45^oC} = 7,3.10^{-3}$ $\quad$ $K_{55^oC} = 9,6.10^{-3}$

$\log K_{45^oC} = -2,14$ $\quad$ $\log K_{55^oC} = -2,02$

Từ phương trình :

$$\log \frac{K_{T_2}}{K_{T_1}} = \frac{-E}{2,303.1,987}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

Tính ra :

$$\log \frac{K_{35}}{K_{45}} = \frac{-E}{4,576}(1,02.10^{-4})$$

$$\log \frac{5,7.10^{-3}}{7,3.10^{-3}} = \frac{-E}{4,576}(1,02.10^{-4})$$

$$E_1 = 4820,41$$

Tính tương tự : K_{45^oC} và K_{55^oC} ta được $E_2 = 5675,78$

E trung bình = $(E_1 + E_2)/2 = 5248,10$ cal/mol

Dùng kết quả E tính giá trị K_{25^oC} và log K_{25^oC} từ phương trình :

$$\log \frac{K_{25^oC}}{K_{45^oC}} = \frac{-E}{4,576}(2,11.10^{-4})$$

$$K_{25^oC} = 4,2.10^{-3} \; ; \lg K_{25^oC} = -2,38$$

Nếu hàm lượng dược chất trong tiêu chuẩn chất lượng qui định không được dưới 90% hàm lượng ghi trên nhãn, tuổi thọ của thuốc sẽ là :

$$t_{90\%} = \frac{1,05}{K_{25^oC}} = \frac{1,05}{4,2.10^{-3}} = 25 \text{ tháng}$$

Số liệu dự báo tuổi thọ của dung dịch tiêm natri cefotaxim nêu trên mới chỉ xét trên chỉ tiêu hàm lượng. Chỉ có thể kết luận thuốc có tuổi thọ như trên nếu toàn bộ các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn đều đạt yêu cầu ở thời điểm kiểm nghiệm thành phẩm lần cuối cùng.

2.2. pH

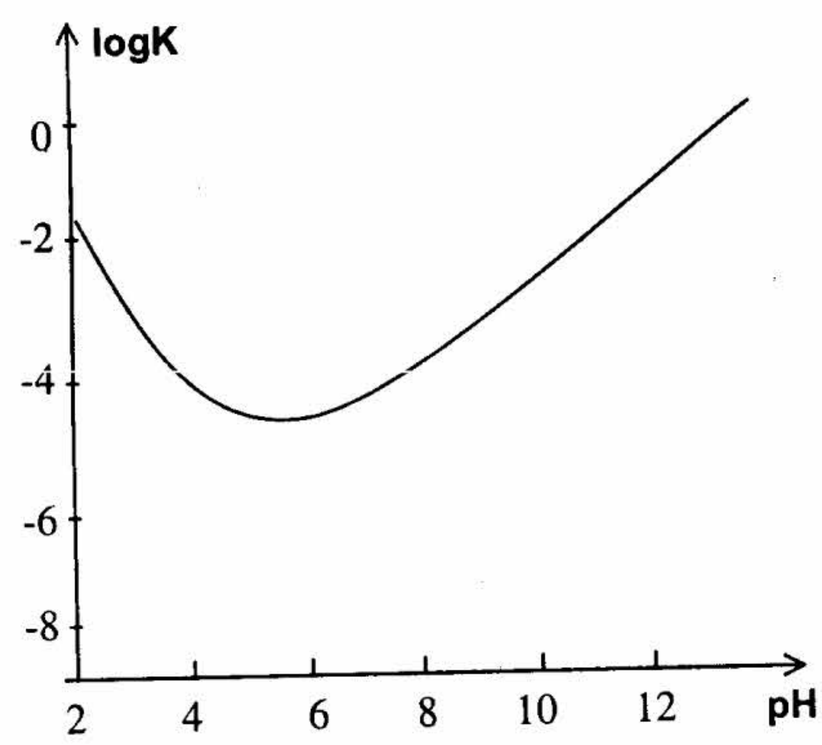
pH của dung dịch thuốc ảnh hưởng lớn đến độ ổn định của thuốc, sự thay đổi pH có thể làm tăng hay giảm tốc độ phân huỷ dược chất, đôi khi làm thay đổi cơ chế phân huỷ.

Nhiều công trình nghiên cứu độ ổn định của thuốc dựa trên thực nghiệm khảo sát đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc của logarit hằng số tốc độ phân huỷ vào pH.

Khi dược chất là chất không ion hoá, sự phân huỷ trong dung dịch có tốc độ phản ứng được biểu thị tổng quát theo phương trình sau :

$$v = -\frac{dc}{dt} = k_1[H^+].c + k_2c + k_3[OH^-].c$$

Có đồ thị biểu diễn log K có dạng trên hình 8.1 :



***Hình 8.1.** Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc logK - pH của dược chất không ion hoá*

Khi dược chất là đơn acid hay đơn base, tốc độ phân huỷ được viết tổng quát là:

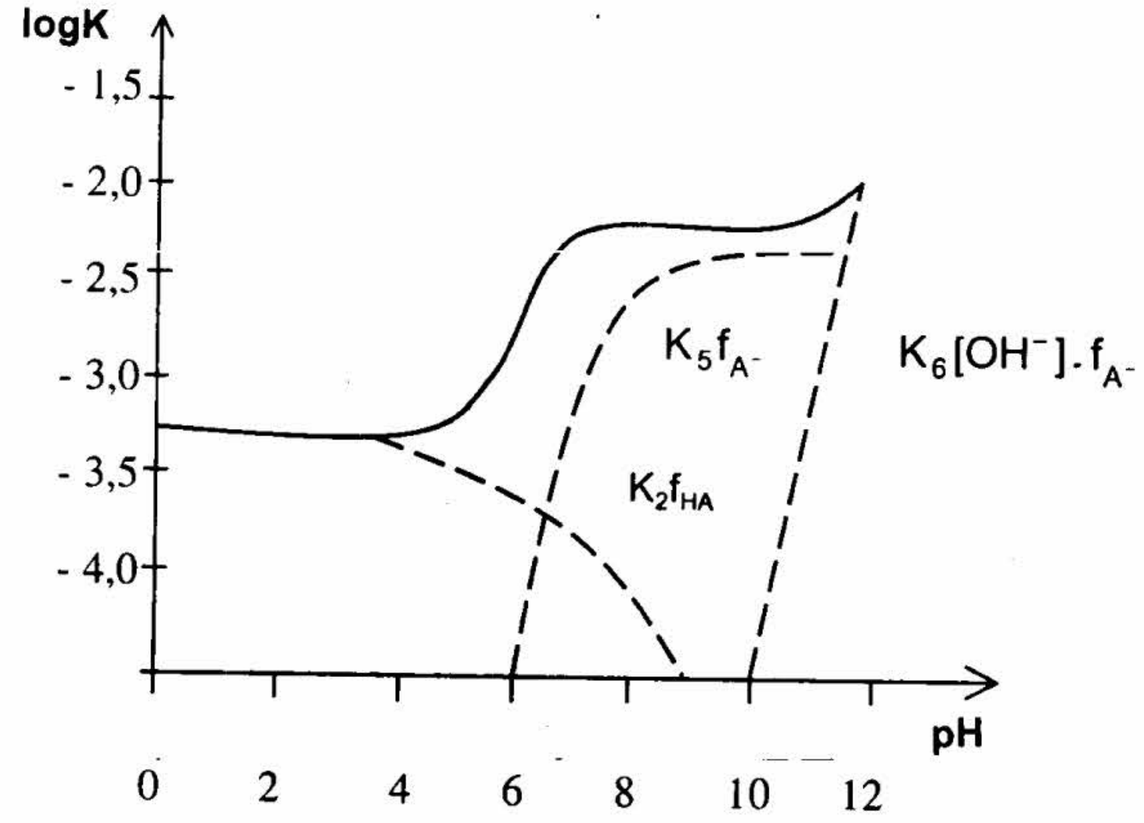
$$v = -\frac{dc}{dt} = K_1[H^+].f_{HA} + K_2f_{HA} + K_3[OH^-].f_{HA} + K_4[H^+].f_{A^-} + K_5f_{A^-} + K_6[OH^-].f_{A^-}$$

với :

$$f_{HA} = \frac{[HA]}{[HA]+[A^-]} = \frac{[H^+]}{[H^+]+K_a}$$

$$f_{A^-} = \frac{[A^-]}{[HA]+[A^-]} = \frac{[K_a]}{[H^+]+K_a}$$

Một ví dụ mô tả logarit hằng số tốc độ thuỷ phân idoxuridin và aspirin ở 60°C trên đồ thị hình 8.2 :



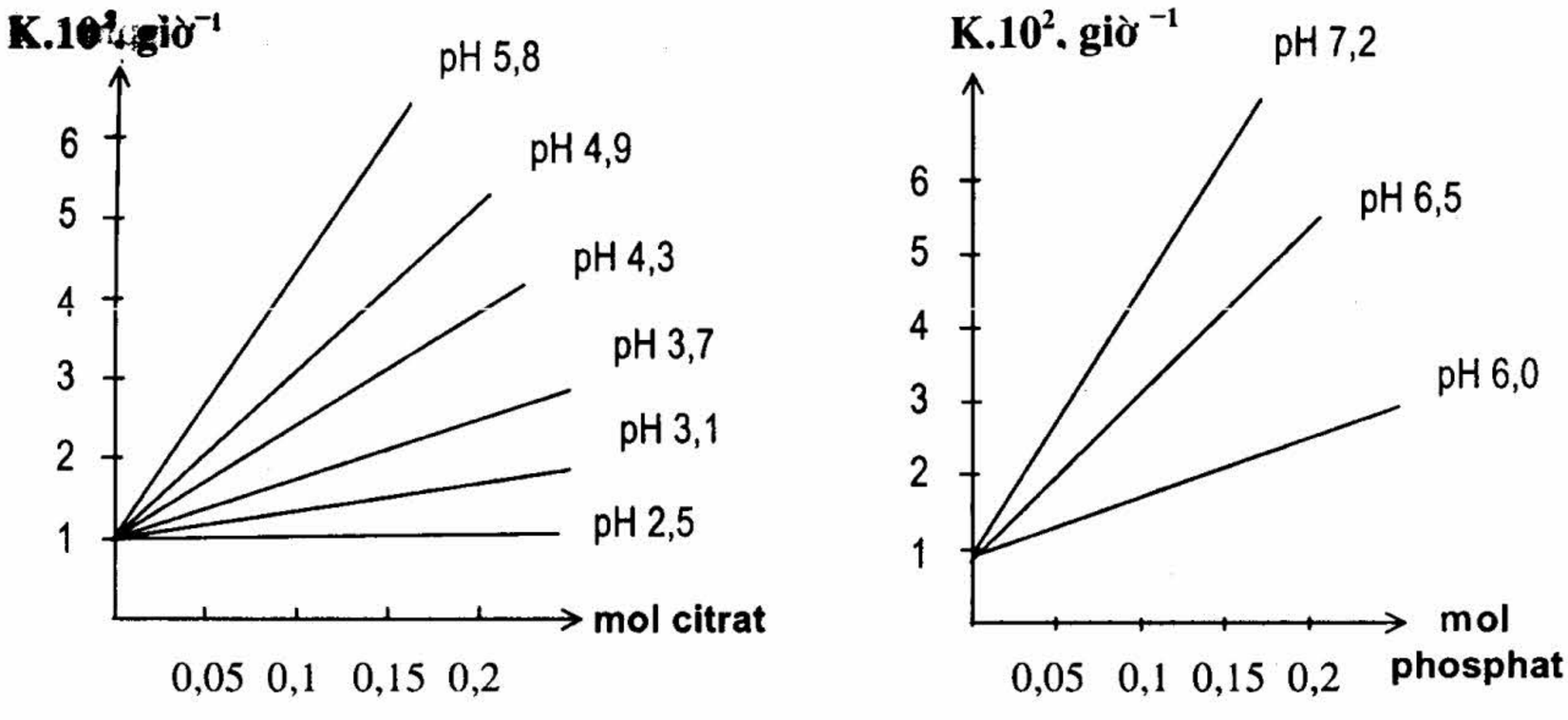
***Hình 8.2.** Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc logK - pH của indoxuridin ở 60°C (đường liền) và các giá trị của K (đường đứt quãng)*

Ngoài thực nghiệm nghiên cứu yếu tố pH ảnh hưởng đến độ ổn định, các hệ đệm pH cũng được chú ý nghiên cứu để lựa chọn loại hệ đệm thích hợp cũng như nồng độ của hệ đệm.

Các muối có vai trò đệm pH thường được dùng trong công thức dung dịch thuốc để điều chỉnh pH. Mặc dù các chất này giữ cho pH là hằng số nhưng chúng lại là xúc tác thúc đẩy quá trình phân huỷ thuốc. Do đó cần phải đánh giá sự ảnh hưởng của nồng độ các chất đệm pH đến độ ổn định của dung dịch thuốc, cùng với sự có mặt của ion H^+ và OH^-.

Người ta thấy các hệ đệm nói chung như acetat, phosphat, borat đều có khả năng thúc đẩy tốc độ phân huỷ thuốc. Ví dụ hai đồ thị sau đây (hình 8.3) minh họa ảnh hưởng của hệ đệm citrat và phosphat đến sự phân huỷ cefadroxil ở các pH khác nhau :

Để khảo sát ảnh hưởng của nồng độ hệ đệm trong dung dịch thuốc, người ta giữ nguyên lực ion, giữ nguyên tỉ lệ thành phần các chất trong hệ đệm, để pH là hằng số trong các mẫu khảo sát, chỉ thay nồng độ của toàn bộ hệ đệm trong dung dịch. Nếu tốc độ phân huỷ thuốc bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nồng độ hệ đệm thì phản ứng phân huỷ được coi là chịu ảnh hưởng của nồng độ xúc tác acid - base. Khi đó hệ đệm được sử dụng ở nồng độ thấp cần thiết tối thiểu.



Hình 8.3. *Đồ thị ảnh hưởng của nồng độ đệm citrat và phosphat đến độ ổn định của dung dịch cefadroxil*

2.3. Lực ion trong dung dịch

Tốc độ phản ứng có thể chịu ảnh hưởng của lực ion theo phương trình sau :

$$\log K = \log K_o + 1{,}02 Z_A Z_B \sqrt{\mu}$$

Trong đó: Z_A, Z_B là điện tích các ion

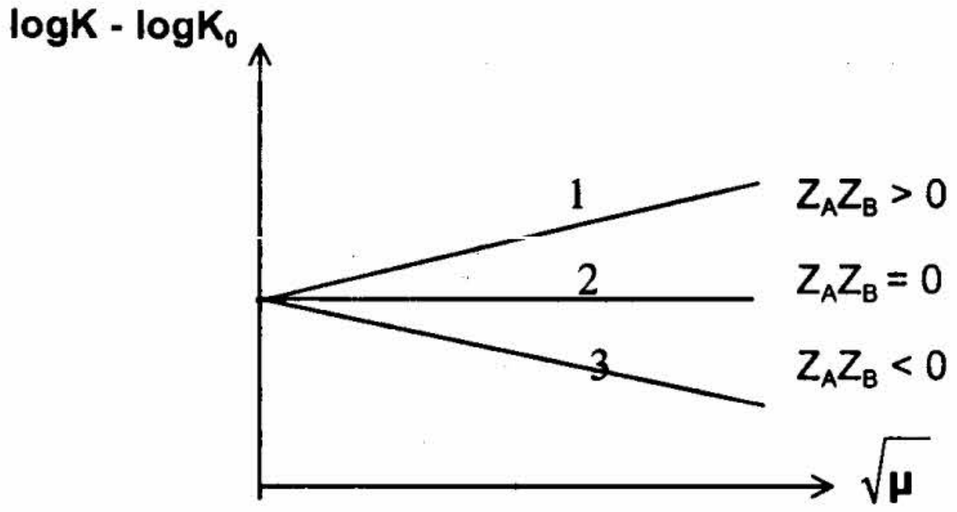
μ là lực ion

K là hằng số tốc độ phân huỷ

K_0 là hằng số tốc độ ở độ pha loãng vô cùng

Lực ion $\mu = \frac{1}{2}\sum(C_i Z_i^2)$ được định nghĩa là một nửa của tổng bình phương điện tích các ion có mặt trong dung dịch.

Đồ thị dưới đây chỉ ra ảnh hưởng của lực ion μ đến tốc độ phản ứng phân huỷ thuốc (hình 8.4).



Hình 8.4. *Đồ thị ảnh hưởng của lực ion đến tốc độ phân huỷ thuốc trong dung dịch*

Nồng độ các chất điện giải dùng trong dung dịch thuốc có thể làm tăng tốc độ phân huỷ thuốc hoặc không ảnh hưởng. Khi phân tử thuốc tích điện dương và chịu xúc tác của ion H^+, sự tăng lực ion do tăng nồng độ muối (như NaCl) sẽ làm tăng tốc độ phân huỷ thuốc (đường 1).

Khi thuốc tích điện âm chịu xúc tác của ion OH^-, sự tăng lực ion sẽ làm giảm tốc độ phân huỷ (đường 3). Khi thuốc là phân tử trung hoà, sự thay đổi lực ion không ảnh hưởng đến tốc độ phân huỷ thuốc (đường 2).

2.4. Ánh sáng, độ ẩm và đồ bao gói

Độ ẩm là tác nhân chính gây phân huỷ thuốc ở các dạng bào chế rắn. Ánh sáng tác động đến độ ổn định của thuốc như đã nêu trong mục quang phân huỷ (mục 1.4. Phân huỷ do ánh sáng). Đồ bao gói với loại vật liệu thích hợp có thể hạn chế được tác động của độ ẩm và ánh sáng đến độ ổn định của thuốc.

Sư có mặt của nước trong hàm ẩm của thuốc cũng như trong không khí thúc đẩy quá trình thuỷ phân, các tương tác giữa dược chất và tá dược trong dạng thuốc rắn. Tuy nhiên, trong trường hợp đặc biệt, độ ẩm có thể tác động tốt đến độ ổn định của thuốc như đối với thuốc tiêm cyclophosphamid đông khô. Khi có hàm ẩm cao, cyclophosphamid ở thể vô định hình chuyển sang thể kết tinh có độ ổn định cao hơn.

Một số thuốc có bản chất là protein cần có một hàm ẩm nhất định để đảm bảo hoạt tính sinh học.

Các vật liệu thuỷ tinh dùng làm đồ bao gói có ưu điểm chống ẩm tốt, không thấm oxy không khí, nhưng cần chú ý nghiên cứu độ thôi kiềm, sự nhả các ion kim loại vào dung dịch gây ra các phản ứng phân huỷ thuốc.

Các chất dẻo dùng làm đồ bao gói có thể là polyethylen (PE) polypropylen (PP), polystyren (PS), polyvinylclorid (PVC) có nhược điểm dễ thấm ẩm, thấm oxy không khí với mức độ từng loại, ngoài ra còn có thể hấp phụ, hấp thụ, tương tác với dược chất.

Các vật liệu kim loại dùng làm đồ bao gói cũng như thuỷ tinh có khả năng chống ẩm, chống thấm không khí nhưng có nhược điểm dễ bị ăn mòn điện hoá, tương tác với một số thành phần của thuốc, cần khắc phục bằng cách phủ lớp mỏng chất dẻo lên bề mặt kim loại.

Vật liệu cao su dùng làm nắp nút có nhược điểm có thể hấp thụ dược chất cũng như nhả tạp chất vào dung dịch thuốc.

V. NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ TUỔI THỌ CỦA THUỐC

1. Cơ sở, trang thiết bị nghiên cứu độ ổn định

Để nghiên cứu đánh giá đúng độ ổn định và tuổi thọ của thuốc cần xây dựng chương trình nghiên cứu một cách khoa học và hợp lý dựa trên các văn bản hướng

dẫn về độ ổn định của thuốc do Cục quản lý Dược và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ban hành.

Trước hết, cán bộ xây dựng và triển khai thực hiện chương trình nghiên cứu độ ổn định phải là các cán bộ có trình độ và kinh nghiệm chuyên môn, cơ sở và trang thiết bị phải đáp ứng tiêu chuẩn phòng thí nghiệm tốt, cơ sở thực hành sản xuất tốt.

Các trang thiết bị cần thiết chủ yếu như sau :

- *Các thiết bị cần cho các điều kiện bảo quản:* Cần thiết cho nghiên cứu ở các các điều kiện bảo quản khác nhau như tủ lạnh (–2°C đến –8°C), tủ đá (–18°C đến –20°C), tủ vi khí hậu thường sử dụng nhiệt độ 25°C - 70°C, độ ẩm tương đối (RH) 60% - 70% với dung sai ± 2°C và ± 5% RH, có đèn tử ngoại, đèn huỳnh quang...
- *Các thiết bị cần cho các thử nghiệm hoá học:* Cần phải phù hợp với từng phương pháp kiểm nghiệm. Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao là phương tiện không thể thiếu cho cơ sở nghiên cứu đánh giá độ ổn định, tuổi thọ của thuốc. Đôi khi còn cần máy sắc ký khí, phổ hồng ngoại, phổ huỳnh quang... Điều quan trọng là các phương pháp kiểm nghiệm áp dụng với thiết bị tương ứng phải là đặc hiệu, tách riêng được sản phẩm phân huỷ với dược chất để có thể định lượng chính xác, đánh giá đúng độ ổn định của thuốc. Thông thường phải định lượng được sản phẩm phân huỷ với hàm lượng rất nhỏ trong chế phẩm (0,1% đến 0,01% hoặc nhỏ hơn nữa).
- *Các thiết bị cần cho các thử nghiệm sinh học:* Để xác định các chỉ tiêu độ vô khuẩn, chí nhiệt tố, nội độc tố...
- *Các thiết bị cần cho các thử nghiệm vật lý:* Để kiểm nghiệm các chỉ tiêu vật lý, hoá lý của dạng bào chế như pH, độ trong, độ rã, độ hoà tan, độ nhớt, kích thước tiểu phân, máy li tâm...
- *Máy tính* và các thiết bị cần cho việc tính toán, xử lý số liệu báo cáo và lưu trữ số liệu nghiên cứu...

2. Thiết kế thí nghiệm và các kiểu thử nghiệm độ ổn định của thuốc

Như đã nêu trên, chương trình nghiên cứu đối với từng loại chế phẩm thuốc cần được xây dựng dựa trên các văn bản hướng dẫn về độ ổn định của WHO cũng như của khu vực ASEAN.

Để xây dựng chương trình nghiên cứu, ngoài việc áp dụng toán tối ưu qui hoạch thực nghiệm, lựa chọn thành phần công thức, điều kiện thông số kỹ thuật trong quy trình nhằm đạt được độ ổn định cao nhất, còn có thể áp dụng các kiểu thiết kế rút gọn thí nghiệm, giảm bớt số lần, số mẫu thử nghiệm.

Các kiểu rút gọn thí nghiệm như sau:

– *Kiểu thiết kế gộp:* Cho thuốc có hai loại hàm lượng, mỗi loại có ba cỡ dung tích bao bì đóng gói như trong bảng 8.4.

***Bảng 8.4.** Kiểu thiết kế gộp*

Hàm lượng		**50 mg**			**75 mg**			**100 mg**		
Lô sản xuất		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Dung tích bao bì (ml)	50	T	T	T				T	T	T
	100									
	500	T	T	T				T	T	T

T là các mẫu tương ứng cần đánh giá độ ổn định. Các ô trống là các mẫu bỏ qua không kiểm nghiệm.

– *Kiểu thiết kế ma trận giảm một nửa số thí nghiệm:* Các mẫu được lấy ra kiểm nghiệm ở các ô chữ T tương ứng trong bảng 8.5.

***Bảng 8.5.** Thiết kế ma trận giảm một nửa số thí nghiệm*

Thời gian (tháng)		**0**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**36**
Hàm lượng 1	Lô 1	T	T		T	T		T	T
	Lô 2	T	T		T	T	T		T
	Lô 3	T		T		T	T		T
Hàm lượng 2	Lô 1	T		T		T		T	T
	Lô 2	T	T		T	T	T		T
	Lô 3	T	-	T	-	T	-	T	T

– *Kiểu thiết kế ma trận giảm 1/3 số thí nghiệm:* Bảng 8.6.

***Bảng 8.6.** Ma trận giảm 1/3 số thí nghiệm*

Thời gian (tháng)		**0**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**36**
Hàm lượng 1	Lô 1	T	T	-	T	T		T	T
	Lô 2	T	T	T		T	T		T
	Lô 3	T		T	T	T	T	T	T
Hàm lượng 2	Lô 1	T		T	T	T	T	T	T
	Lô 2	T	T	T	T	T		T	T
	Lô 3	T	T			T	T		T

Một ví dụ về kiểu ma trận lựa chọn bao bì với ba loại vật liệu A, B, C, mỗi loại bao bì có hai cỡ dung tích đóng gói $A_{nhỏ}$, $A_{lớn}$, $B_{nhỏ}$, $B_{lớn}$, $C_{nhỏ}$, $C_{lớn}$, như sau (bảng 8.7):

Bảng 8.7. *Ma trận lựa chọn bao bì 16 thí nghiệm*

Loại bao bì	Thời gian (tháng) bảo quản mẫu ở 25°C								Tổng TN
	3	6	9	12	18	24	36	48	
$A_{nhỏ}$	T			T			T		3
$A_{lớn}$		T			T			T	3
$B_{nhỏ}$			T			T			2
$B_{lớn}$	T			T			T		3
$C_{nhỏ}$		T			T			T	3
$C_{lớn}$			T			T			2
Tổng số TN	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**16**

Các kiểu thử nghiệm dùng trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc có đặc điểm và mục đích ứng dụng như sau :

- *Kiểu thử nghiệm nhanh:* Đặc điểm thử ở nhiệt độ cao trong 1 - 12 tuần nhằm xác định nhanh các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định, từ đó chọn lựa công thức thuốc, thông số kỹ thuật trong quy trình sản xuất...
- *Kiểu thử nghiệm đầy đủ:* Thực hiện ở các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau, thời gian kéo dài trong 5 năm nhằm mục đích tìm hạn dùng, tuổi thọ của thuốc.
- *Kiểu thử nghiệm ngắn hạn:* Thực hiện trong điều kiện và thời gian giới hạn nhằm xem xét đánh giá khi có sự thay đổi các thông số kỹ thuật nào đó trong sản xuất.
- *Kiểu thử nghiệm từng phần:* Chỉ đánh giá một số chỉ tiêu nhằm xem xét đánh giá một ảnh hưởng đặc biệt nào đó, chẳng hạn như kích thước tiểu phân dược chất ảnh hưởng đến độ hoà tan của viên nén, nang thuốc...

  Thử nghiệm đầy đủ bao gồm thử nghiệm dài hạn, thử nghiệm lão hóa cấp tốc, thử nghiệm khắc nghiệt.
- *Thử nghiệm lão hóa cấp tốc:* Là các thử nghiệm nghiên cứu làm tăng tốc độ phân hủy hóa học cũng như phân hủy vật lý của thuốc bằng cách bảo quản thuốc trong các điều kiện có các tác động cao hơn mức độ bình thường ở điều kiện thực. Mục đích của lão hóa cấp tốc là xác định các thông số động hóa học của quá trình phân hủy, từ đó tính toán, dự báo

tuổi thọ của thuốc. Thử nghiệm lão hóa cấp tốc thuộc về kiểu thử nghiệm nhanh, còn có mục đích nghiên cứu thiết kế công thức (lựa chọn tá dược, bao bì, qui trình) như đã nêu.

- *Thử nghiệm khắc nghiệt:* Được coi là đồng nghĩa với lão hóa cấp tốc (thử nghiệm khắc nghiệt là trường hợp riêng trong phương pháp có tên chung là lão hóa cấp tốc). Tuy nhiên, thử nghiệm khắc nghiệt thường dùng các yếu tố tác động phân hủy thuốc ở mức cao hơn. Thử nghiệm khắc nghiệt thường nâng nhiệt độ lên cao hơn 10°C so với lão hóa cấp tốc (50 - 60°C), độ ẩm trên 75% RH hoặc cao hơn nữa.

  Một số yếu tố tác động đến độ ổn định của thuốc áp dụng trong lão hóa cấp tốc, thử nghiệm khắc nghiệt có thể không xảy ra trong thực tế nhưng có ý nghĩa cho biết các đặc tính ổn định của thuốc. Đôi khi các yếu tố này có thể xảy ra trong quá trình vận chuyển, lưu thông, phân phối thuốc ở các vùng khí hậu khác nhau, có giá trị giúp cho việc cảnh báo điều kiện bảo quản cần thiết, tránh phân hủy thuốc.

  Thử nghiệm khắc nghiệt có thể tiến hành ở nhiệt độ thấp 4°C (hoặc từ –5°C đến +5°C) với tác động của ánh sáng đèn huỳnh quang gần tử ngoại 320 nm - 400 nm, đối với hệ phân tán (hỗn dịch, nhũ tương) có thể tác động bằng lực li tâm (vài ngàn vòng/phút).

- *Thử nghiệm dài hạn* (trong điều kiện thực): Là thử nghiệm bảo quản thuốc trong điều kiện thực, toàn bộ các chỉ tiêu chất lượng theo tiêu chuẩn đều được đánh giá kéo dài theo thời gian đến khi thuốc không còn đáp ứng chất lượng đề ra. Thử nghiệm dài hạn có ý nghĩa xác định chính xác tuổi thọ, thời hạn sử dụng của thuốc.

Để có thể tiến hành thử nghiệm dài hạn phù hợp với điều kiện khí hậu thực, thuận lợi cho việc lập kế hoạch nghiên cứu độ ổn định, chọn điều kiện bảo quản, đồ bao gói, người ta chia khí hậu của các nước làm bốn vùng:

+ Vùng khí hậu I: Vùng ôn đới (ôn hòa) 21°C, 45% RH.
+ Vùng khí hậu II: Vùng cận nhiệt đới, lục địa (tương đối ẩm) 25°C, 60% RH.
+ Vùng khí hậu III: Vùng sa mạc (nóng và khô) 30°C, 35% RH.
+ Vùng khí hậu IV: Vùng nhiệt đới (nóng và ẩm) 30°C, 70% RH.

Các số liệu về nhiệt độ, độ ẩm của các vùng khí hậu nêu trên là số liệu qui ước dựa trên độ ẩm và nhiệt độ động học trung bình tính theo phương trình Arhenius, được tính từ ít nhất 12 lần đo trong 1 năm ở nhiều thành phố đặc trưng cho vùng khí hậu. Các nước châu Âu, Nhật và Mỹ áp dụng thử nghiệm dài hạn để nghiên cứu độ ổn định trong điều kiện khí hậu vùng I và II, các nước Đông Nam Á thuộc vùng khí hậu III và IV. Để đảm bảo chất lượng thuốc khi cung ứng bán

thuốc cho các nước trên thế giới, một số công ty lớn đã tiến hành thử nghiệm dài hạn cả bốn vùng khí hậu với các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm như đã nêu trên, dung sai của phép thử với nhiệt độ ± 2°C, độ ẩm ± 5% RH.

3. Chương trình nghiên cứu và một số qui định trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc

3.1. Chương trình nghiên cứu độ ổn định của một thuốc mới

Khi bắt đầu nghiên cứu phát triển một thuốc mới, chương trình nghiên cứu độ ổn định được tiến hành với các mục đích khác nhau qua từng giai đoạn như sau:

- *Nghiên cứu thiết kế công thức thuốc*: Tập hợp các thông tin về độ ổn định của thuốc như: độ nhạy cảm với độ ẩm, ánh sáng, oxy, tương tác, tương kỵ giữa dược chất với dược chất, với tá dược, bao bì..., pH tối ưu, các biến đổi vật lý như sự chuyển thể đa hình dưới tác động của lực nén... Cần xem xét các yếu tố phân hủy thuốc như đã nêu ở phần trước, sau đó tiến hành thực nghiệm, áp dụng các biện pháp kỹ thuật bào chế, lựa chọn công thức tối ưu về độ ổn định cũng như về hiệu lực điều trị và độ an toàn của thuốc đáp ứng mục đích điều trị. Khâu cuối của giai đoạn nghiên cứu tạo ra thành phẩm thuốc để chuẩn bị đưa vào thử lâm sàng được coi là nghiên cứu tiền lâm sàng.
- *Nghiên cứu thuốc dùng trong giai đoạn thử lâm sàng*: Độ ổn định của thuốc được đánh giá, các chỉ tiêu chất lượng của thuốc phải đạt yêu cầu tiêu chuẩn đề ra trong thời gian nghiên cứu thử lâm sàng. Thuốc sản xuất thử dùng trong lâm sàng được đánh giá bằng thử nghiệm dài hạn phải có độ ổn định ít nhất 1 năm.
- *Nghiên cứu sản xuất pilot*: Cỡ lô sản xuất pilot ít nhất bằng 1/10 và thông thường là bằng 1/2 cỡ lô sản xuất ở qui mô công nghiệp. Yêu cầu kiểu máy móc thiết bị và qui trình kỹ thuật phải giống như sản xuất qui mô công nghiệp. Yêu cầu đánh giá ba lô sản xuất pilot phải có độ ổn định ít nhất 12 tháng.
- *Nghiên cứu độ ổn định của thuốc ở giai đoạn sản xuất công nghiệp*: Ba lô thuốc sản xuất ở qui mô công nghiệp được đánh giá độ ổn định với phép thử nghiệm cấp tốc tối thiểu 6 tháng và thử nghiệm dài hạn tối thiểu 12 tháng. Các tư liệu độ ổn định thu được là cơ sở để xét cấp số đăng ký sản xuất thuốc với thời hạn dùng thuốc tạm thời 2 năm. Trong năm tiếp theo, nhà sản xuất phải tiếp tục đánh giá độ ổn định của thuốc 6 tháng một lần và 12 tháng một lần trong các năm sau, báo cáo các tư liệu cho Cục quản lý Dược để tiến tới xác nhận thời hạn sử dụng thuốc chính thức.

– *Theo dõi độ ổn định sau khi thuốc được cấp số đăng ký*: Sau khi được Cục quản lý Dược - Bộ Y tế cấp số đăng ký sản xuất thuốc với hạn dùng thuốc chính thức, nhà sản xuất cần tiếp tục theo dõi độ ổn định của thuốc. Do việc đánh giá trên tất cả các lô thuốc là quá tải và không kinh tế, phòng quản lý và đảm bảo chất lượng có thể đánh giá độ ổn định trên một số mẫu thuốc lưu với cách lấy mẫu theo qui định chung hoặc đánh giá 2% số lô thuốc sản xuất trong 1 năm.

3.2. Một số qui định trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc

Bản hướng dẫn về độ ổn định của ICH, WHO cũng như Cục quản lý Dược một số nước (Mỹ, Úc, ASEAN) đã nêu ra một số qui định chung trong việc nghiên cứu độ ổn định của thuốc như sau :

- *Điều kiện bảo quản trong các loại thử nghiệm, số lô và thời gian thử nghiệm tối thiểu* (bảng 8.8, 8.9).

Bảng 8.8. *Qui định về điều kiện bảo quản trong các loại thử nghiệm, thời gian thử và số lô thử nghiệm tối thiểu đối với thuốc yêu cầu bảo quản điều kiện thường*

Loại thử nghiệm	Điều kiện bảo quản	Thời gian tối thiểu	Số lô tối thiểu
Dài hạn (trong điều kiện thực)	Với các nước châu Âu, Nhật, Mỹ: 25°C ± 2°C, 60% ± 5% RH	12 tháng	3 lô
	Với các nước Đông Nam Á: 30°C ± 2,70% ± 5% RH	12 tháng	Thuốc có dược chất bền vững: 2 lô. Thuốc có dược chất kém bền vững: 3 lô
Lão hóa cấp tốc	Qui định chung với các nước: 40°C ± 5°C, 75% ± 5% RH. (Thử nghiệm bổ sung: 30°C ± 2°C, 60% ± 5% RH)	6 tháng	3 lô

Bảng 8.9. *Qui định về điều kiện bảo quản, thời gian thử nghiệm, số lô thử nghiệm tối thiểu đối với một số thuốc yêu cầu bảo quản đặc biệt*

Loại thử nghiệm	Điều kiện bảo quản	Thời gian tối thiểu	Số lô tối thiểu
Dài hạn (trong điều kiện thực)	Với thuốc yêu cầu phải bảo quản ở tủ lạnh: 5°C ± 3°C	12 tháng	2 lô
	Với thuốc yêu cầu phải bảo quản ở tủ đá: -20°C ± 5°C	12 tháng	2 lô
Lão hóa cấp tốc	Với thuốc yêu cầu phải bảo quản ở tủ lạnh: 25°C ± 2°C, 60% ± 5% RH	6 tháng	2 lô

- *Thử nghiệm bổ sung:* Là thử nghiệm qui định khi thuốc thử nghiệm lão hóa cấp tốc trong 6 tháng có biểu hiện bị biến đổi "có ý nghĩa", sẽ được thử nghiệm bổ sung ở điều kiện trung gian thấp hơn về độ ẩm và nhiệt độ là 30°C ± 2°C, 60% ± 5% RH để cung cấp thêm tư liệu trong hồ sơ xét duyệt cấp số đăng ký.

  Sự biến đổi "có ý nghĩa" được qui định như sau:

  + Giảm đi 5% hàm lượng dược chất so với ban đầu hoặc không đạt yêu cầu về hàm lượng.
  + Sản phẩm phân hủy vượt quá giới hạn qui định.
  + Không đáp ứng yêu cầu của các chỉ tiêu đề ra trong tiêu chuẩn như hình thức cảm quan, mùi vị, màu sắc, độ trong, độ đồng nhất; các chỉ tiêu vật lý, hóa lý như độ rã, độ hòa tan, điểm chảy, pH...

- *Điều kiện bảo quản ghi trên nhãn*

Do đặc điểm về độ ổn định của thuốc qua nghiên cứu, nhà sản xuất yêu cầu về điều kiện bảo quản thuốc trong quá trình bảo quản, lưu thông, phân phối. Sử dụng để đảm bảo chất lượng của thuốc đúng với thời hạn sử dụng đã ấn định ghi trên nhãn. Điều kiện bảo quản ghi trên nhãn thuốc không được chấp nhận khi nêu không cụ thể như "bảo quản ở điều kiện phòng".

Các điều kiện bảo quản ghi trên nhãn trong các trường hợp như sau:

+ Bảo quản ở 25°C - 30°C.
+ Bảo quản ở 15°C - 25°C.
+ Bảo quản ở 2°C - 8°C.

+ Bảo quản dưới 8°C.

+ Bảo quản ở –5°C đến 0°C.

+ Bảo quản dưới –18°C.

Có thể ghi điều kiện yêu cầu khác cùng với yêu cầu về nhiệt độ như bảo quản tránh ánh sáng, bảo quản ở nơi khô. Ngoài ra còn cần nêu điều kiện bảo quản khi đã mở đồ bao gói để sử dụng hoặc khi đã mở ra pha chế với dung môi đối với thuốc chỉ pha chế khi sử dụng, ví dụ một số thuốc kháng sinh ở dạng bột pha tiêm, bột pha hỗn dịch để uống.

- *Các chỉ tiêu chất lượng cần đánh giá trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc*

  – Về nguyên tắc chung, các chỉ tiêu chất lượng của thuốc về hình thức cảm quan, chỉ tiêu vật lý, hoá học, sinh học cần được đánh giá khi nghiên cứu độ ổn định của thuốc. Riêng đối với nguyên liệu dược chất cần quan tâm đánh giá về giới hạn của các tạp chất và sản phẩm phân huỷ (nếu có quy định trong tiêu chuẩn và có thể xác định được). Đối với thành phẩm bào chế, chỉ tiêu sản phẩm phân hủy được kiểm tra trong trường hợp cụ thể cần thiết. Đối với các chế phẩm vô khuẩn như thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm cần đánh giá chỉ tiêu vô khuẩn. Thuốc tiêm truyền cần đánh giá chỉ tiêu chất gây sốt, nội độc tố. Đôi khi hàm lượng một số chất phụ cần được đánh giá nếu sự biến đổi của nó ảnh hưởng đến độ an toàn, độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc.

  – Các chỉ tiêu cần đánh giá đối với từng dạng bào chế khi nghiên cứu độ ổn định có thể liệt kê như sau (ngoài một số chỉ tiêu chung như hình thức cảm quan, màu sắc, mùi vị...):

  + Viên nén: độ cứng, độ mài mòn, hàm ẩm, độ rã, độ hoà tan, hàm lượng dược chất.

  + Nang thuốc: sự kết dính các viên, độ rã, độ hoà tan, hàm lượng dược chất, vi cơ, nấm mốc.

  + Dung dịch uống: độ trong, pH, hàm lượng dược chất, chất bảo quản, nấm mốc, vi cơ.

  + Hỗn dịch uống: độ đồng nhất, độ nhớt, pH, kích thước tiểu phân, nấm mốc, vi cơ, hàm lượng dược chất, chất bảo quản.

  + Nhũ tương uống: sự tách lớp, độ đồng nhất, độ nhớt, kích thước tiểu phân, pH, hàm lượng dược chất, chất bảo quản, nấm mốc, vi cơ.

  + Bột, cốm pha hỗn dịch, dung dịch uống: sản phẩm khi đã mở đồ bao gói pha chế với dung môi được đánh giá các chỉ tiêu như đối với dung dịch, hỗn dịch.

+ Thuốc phun mù: khối lượng thuốc, hàm lượng dược chất, kích thước tiểu phân khí động học, độ chính xác phân liều (đối với thuốc phun mù có định liều).
+ Thuốc nhỏ mắt: độ vô khuẩn, các chỉ tiêu khác như đối với dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương khi thuốc nhỏ mắt có cấu trúc hoá lý tương ứng.
+ Thuốc tiêm: độ vô khuẩn, các chỉ tiêu khác như đối với dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương khi thuốc tiêm có cấu trúc hoá lý tương ứng. Thuốc tiêm truyền cần đánh giá chất gây sốt, nội độc tố.
+ Thuốc tiêm đông khô: hàm ẩm, tốc độ hoà tan, các chỉ tiêu khác như với thuốc tiêm.
+ Thuốc đạn: độ tan chảy, độ hoà tan, hàm lượng dược chất, giới hạn vi khuẩn.
+ Thuốc mỡ, cream, gel: các chỉ tiêu tương tự như đối với dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương khi thuốc có cấu trúc hoá lý tương ứng. Thuốc có cấu trúc gel được đánh giá độ nhớt. Chỉ tiêu khả năng giải phóng dược chất được đánh giá khi thấy cần thiết.

Một số thuốc dạng bào chế hiện đại có sinh khả dụng cải biến như thuốc tác dụng kéo dài, thuốc giải phóng theo chương trình có các chỉ tiêu được quy định riêng như tốc độ hoà tan, giải phóng dược chất...

– Khoảng thời gian đánh giá mẫu thử và dự báo tuổi thọ

Khoảng thời gian đánh giá trong thử nghiệm dài hạn là 3 tháng một lần đánh giá ở năm đầu, 6 tháng ở năm thứ hai, 12 tháng ở các năm sau.

Trong thử nghiệm lão hoá cấp tốc tối thiểu, đánh giá ba lần ở ba thời điểm (thời điểm đầu, tháng thứ 3, tháng thứ 6). Thông thường để ngoại suy dự báo tuổi thọ tiến hành đánh giá năm thời điểm (tháng đầu, tháng thứ 2, 3, 4 và 6).

Ngoại suy dự báo tuổi thọ của thuốc thông thường quy định để đảm bảo tin cậy là gấp 2 lần thời gian tối thiểu đã thử nghiệm dài hạn: 12 tháng x 2 = 2 năm, tuổi thọ ngoại suy không vượt quá 3 năm, việc dự báo xa hơn không đảm bảo tin cậy.

Quy định đối với thuốc mới đăng ký lần đầu cần có số liệu theo dõi độ ổn định tối thiểu 12 tháng thử nghiệm dài hạn và 6 tháng lão hoá cấp tốc. Sau đó tiếp tục theo dõi báo số liệu các năm sau để hoàn thiện hồ sơ, đi đến xác định hạn dùng và tuổi thọ chính thức.

Quy định đối với thuốc mới được nghiên cứu cần trải qua từng giai đoạn như đã nêu ở mục 3.1. Các tư liệu về độ ổn định trong giai đoạn cuối (thử lâm sàng và sản xuất quy mô công nghiệp) cần được báo cáo trong hồ sơ đăng ký thuốc.

Một số thuốc có nguồn gốc sinh học có quy định riêng, không áp dụng các thử nghiệm lão hoá cấp tốc thông thường.

Để xây dựng chương trình nghiên cứu cụ thể độ ổn định của một chế phẩm cần tham khảo chi tiết các hướng dẫn của WHO, ICH, ASEAN và của một số nước.

4. Nội dung của hồ sơ báo cáo về nghiên cứu độ ổn định của thuốc

Hồ sơ báo cáo độ ổn định của thuốc luôn được đính kèm với bản tiêu chuẩn chất lượng và quy trình sản xuất thuốc, có các nội dung sau đây:

4.1. Thông tin chung về thuốc

- Tên thuốc.
- Dạng bào chế, hàm lượng, nồng độ, thành phần công thức (đúng với công thức trong quy trình sản xuất và đăng ký tiêu chuẩn chất lượng).
- Nhãn thuốc.
- Quy cách bao bì (thành phần cấu tạo bao bì, kiểu dáng, kích cỡ lọ, nắp nút...).

4.2. Các chỉ tiêu chất lượng được nghiên cứu và phương pháp đánh giá

- Tên các chỉ tiêu chất lượng.
- Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu (cần phải đặc hiệu, phản ánh đúng độ ổn định của thuốc).

4.3. Bố trí thử nghiệm và điều kiện thử nghiệm độ ổn định

- Số lô nghiên cứu, ký hiệu lô thuốc..
- Số lượng thuốc trong các lô thử nghiệm.
- Thời gian lấy mẫu đánh giá.
- Các phép thử độ ổn định sau khi mở đồ bao gói pha chế đối với thuốc chỉ pha chế khi sử dụng.
- Điều kiện thử nghiệm (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng...).

4.4. Số liệu kết quả thử nghiệm

- Kết quả thử nghiệm tại từng thời điểm đánh giá, lập bảng số liệu theo từng lô thuốc, ghi rõ cỡ lô, ngày sản xuất.
- Đối với thuốc kháng sinh cần ghi rõ nguyên liệu dược chất đã được bảo quản bao lâu (tuổi của nguyên liệu gốc).

4.5. Phân tích kết quả và kết luận về tuổi thọ, hạn dùng của thuốc

- Lập bảng số liệu kết quả, đồ thị biểu diễn sau khi xử lý thống kê phân tích độ tin cậy.
- Biện luận và đề nghị về tuổi thọ, hạn dùng thuốc.
- Kết luận về tuổi thọ và hạn dùng thuốc khi có đầy đủ số liệu hoàn chỉnh.

5. Một số lỗi thường mắc trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc

- Công thức thuốc không phù hợp.
- Không đủ số lô thuốc cần thử nghiệm theo quy định.
- Không nêu rõ quy cách đồ bao gói, bao bì không hợp lý (hấp thụ dược chất hoặc để dược chất bay hơi...).
- Điều kiện thử nghiệm không phù hợp với vùng khí hậu nơi thuốc được phân phối sử dụng.
- Phương pháp kiểm nghiệm đánh giá không đặc hiệu (không có tính đúng).
- Bảng số liệu kết quả thử nghiệm sai hoặc không có số liệu ban đầu lúc thuốc mới được sản xuất.
- Không định lượng hoặc bán định lượng sản phẩm phân huỷ, giới hạn tạp chất.
- Phương pháp định lượng chưa đảm bảo tách riêng dược chất với sản phẩm phân huỷ.
- Bỏ sót không đánh giá một số chỉ tiêu cần thiết.
- Đề nghị tuổi thọ, hạn dùng của thuốc vượt quá giới hạn hợp lý đã được chỉ ra qua số liệu nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aulton M.E, 1998, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, Inc, New York.
2. Leon Lachman, 1996, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Marcel Dekker, Inc, New York.
3. G. S. Banker and C. T. Rhodes, 1996, *Modern Pharmaceutics*, 3rd edition, Marcel Dekker, Inc, New York.
4. Jens T. Carstensen, 1995, *Drug Stability: Principles and Practices*, Marcel Dekker, Inc, New York.
5. *FDA Stability Guideline*, USA, 1987
6. *ICH Harmonised Tripartite Guideline : Stability Testing of New Drug Substances and Products,* October, 1993.
7. *ICH Harmonised Tripartite Guideline : Photostability Testing of New Drug Substances and Products,* November, 1996.
8. *WHO Guideline for Stability of Pharmaceutical Products contaning Well-Estabilished Drug Substances in conventional Dosage Forms,* WHO Technical Report Series. No. 863, 1996.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

MỘT SỐ CHUYÊN ĐỀ VỀ BÀO CHẾ HIỆN ĐẠI

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập: DS. VŨ THỊ PHƯƠNG THẢO
Sửa bản in: PHƯƠNG THẢO
Trình bày bìa: CHU HÙNG
KT vi tính: NGUYỄN TRẦN SAN
BÙI THỊ THƯƠNG

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Giấy phép xuất bản số: 40 - 13/XB-QLXB ngày 10/01/2005.
In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2005.