

TS. HOÀNG NGỌC HÙNG

NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TS. HOÀNG NGỌC HÙNG

NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2006

LỜI NÓI ĐẦU

Trên cơ sở tài liệu tham khảo, kết hợp với kiến thức và kinh nghiệm thu lượm được trong quá trình giảng dạy và nghiên cứu về sinh dược học và kỹ thuật bào chế, chúng tôi đã hệ thống hoá lại trong cuốn sách này những kiến thức tương đối cơ bản, toàn diện và có ý nghĩa thực tiễn về nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ.

Sách có thể là tài liệu tham khảo cho sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh các trường đại học dược và cán bộ làm công tác nghiên cứu và phát triển ở các doanh nghiệp sản xuất thuốc để phục vụ học tập và công tác.

Với trình độ chuyên môn và ngoại ngữ hạn chế nên chắc chắn cuốn sách này vẫn còn nhiều thiếu sót. Chúng tôi mong nhận được nhiều ý kiến góp ý để khi tái bản nội dung sách sẽ đầy đủ, chính xác và có tác dụng thiết thực hơn.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn bạn đọc về tất cả mọi góp ý và chỉ giáo tận tình.

TS. Hoàng Ngọc Hùng

MỤC LỤC

	Chương I. Thuốc mỡ trong được trị liệu	7
1.1	Một số khái niệm cơ bản	7
1.1.1	Định nghĩa thuốc mỡ	7
1.1.2	Phân loại thuốc mỡ	7
1.2	Ứng dụng của thuốc mỡ trong y học	10
1.3	Một số vấn đề hiện đại trong nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ	10
1.3.1	Một số vấn đề mới và các hướng cơ bản trong nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ	10
1.3.2	Hệ trị liệu qua da	10
	Chương II. Thành phần của thuốc mỡ	15
2.1	Các nhóm dược chất dùng trong dạng thuốc mỡ	15
2.1.1	Các chất corticosteroid	15
2.1.2	Các chất giảm đau-chống viêm không steroid	16
2.1.3	Các kháng sinh	16
2.1.4	Các sulfanilamid	16
2.1.5	Các chất tổng hợp kháng virus, diệt khuẩn và diệt nấm	17
2.1.6	Các chất có tác dụng ưu tiên trên ngọn dây thần kinh cảm giác	17
2.1.7	Các chất có nguồn gốc từ dược liệu	17
2.1.8	Các chất có tác dụng khác	18
2.2	Các tá dược thường dùng trong thuốc mỡ	18
2.2.1	Phân loại tá dược	18
2.2.2	Một số tá dược thường dùng trong thuốc mỡ	19
2.2.2.1	Các tá dược trơn nhờn và không tan trong nước	19
2.2.2.2	Các tá dược không trơn nhờn và dễ hòa tan hoặc phân tán trong nước	35
2.2.2.3	Các tá dược nhũ tương	43
	Chương III. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc mỡ	59
3.1	Một số khái niệm cơ bản về sinh dược học	59
3.1.1	Định nghĩa về sinh dược học	59
3.1.2	Khái niệm sinh khả dụng của thuốc	60
3.1.2.1	Thuật ngữ	60
3.1.2.2	Định nghĩa về sinh khả dụng của thuốc	61
3.1.2.3	Phương pháp xác định sinh khả dụng	62
3.1.3	Khái niệm tương đương	70

3.1.4	Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc	72
3.1.4.1	Các yếu tố dược phẩm	74
3.1.4.2	Các yếu tố sinh lý và bệnh lý của người bệnh	85
3.2	Cấu trúc, chức năng sinh lý của da. Hiện tượng thẩm và hấp thu thuốc qua da	91
3.2.1	Giải phẫu da bình thường	91
3.2.2	Nhiệm vụ và chức năng sinh lý của da	96
3.2.3	Hiện tượng thẩm và hấp thu thuốc qua da	96
3.3	Các yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc mỡ	99
3.3.1	Ảnh hưởng của các yếu tố dược phẩm	99
3.3.1.1	Ảnh hưởng của tính chất lý hóa dược chất	99
3.3.1.2	Ảnh hưởng của tá dược	106
3.3.1.3	Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế	114
3.3.2	Ảnh hưởng của các yếu tố sinh lý, bệnh lý và cách xoa thuốc	115
3.3.2.1	Loại da và tình trạng da	115
3.3.2.2	Bề dày da	116
3.3.2.3	Nhiệt độ da và khả năng giãn mạch	117
3.3.2.4	Mức độ hydrat hóa lớp sừng	118
3.3.2.5	Cách bôi thuốc	118
	Chương IV. Nghiên cứu và đánh giá chất lượng thuốc mỡ	119
4.1	Khái quát về chất lượng thuốc và nghiên cứu phát triển ở doanh nghiệp	119
4.1.1	Sơ lược về chất lượng thuốc	119
4.1.2	Tại sao phải quan tâm đến chất lượng thuốc	122
4.1.3	Vị trí, vai trò và tầm quan trọng của nghiên cứu phát triển trong đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp	126
4.2	Thực hành nghiên cứu và đánh giá chất lượng thuốc mỡ	133
4.2.1	Giai đoạn trước khi xây dựng công thức thuốc mỡ	134
4.2.2	Giai đoạn xây dựng công thức	136
4.2.2.1	Mô hình nghiên cứu	136
4.2.2.2	Phương pháp lựa chọn thành phần công thức thuốc mỡ	138
4.2.2.3	Một số phương pháp đánh giá chất lượng thuốc mỡ	143
	Chương V. Bào chế và sản xuất thuốc mỡ	175
5.1	Đại cương về bào chế và sản xuất thuốc mỡ	175
5.2	Quy trình bào chế và sản xuất thuốc mỡ	175
5.2.1	Chuẩn bị tá dược	175
5.2.2	Phối hợp dược chất với tá dược	176
5.2.3	Đóng gói và bảo quản thuốc mỡ	180
5.3	Máy móc, thiết bị và dây chuyền sản xuất thuốc mỡ	181

Chương I

THUỐC MỠ TRONG DƯỢC TRỊ LIỆU

Chương này trình bày 3 vấn đề:

- Một số khái niệm cơ bản về thuốc mỡ
- Ứng dụng của thuốc mỡ trong y học
- Một vài vấn đề hiện đại trong nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ

1.1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN

1.1.1. Định nghĩa thuốc mỡ

Theo Dược điển Việt Nam III: Thuốc mỡ (Unguenta) là dạng thuốc có thể chất mềm, dùng để bôi lên da hay niêm mạc nhằm bảo vệ da hoặc đưa thuốc thấm qua da. Bột nhào bôi da là loại thuốc mỡ có chứa một tỷ lệ lớn các dược chất rắn không tan. Kem bôi da có thể chất mềm và mịn màng do sử dụng các tá dược nhũ tương D/N hoặc N/D.

Tuy nhiên định nghĩa này không bao quát được tất cả các dạng thuốc dùng qua da và niêm mạc.

1.1.2. Phân loại thuốc mỡ

Có nhiều cách phân loại thuốc mỡ.

1.1.2.1. Theo thể chất và thành phần cấu tạo:

Thuốc mỡ có thể được gọi bằng nhiều tên khác nhau như:

- Thuốc mỡ mềm (*Unguentum, pomata*): Là dạng chủ yếu trước đây, có thể chất mềm. Tá dược thường dùng thuộc nhóm thân dầu hoặc tá dược khan. Ví dụ: Mỡ benzosali (*Whitfield*), mỡ Flucinar, mỡ tra mắt tetracyclin 1%, mỡ tra mắt chlorocid-H...
- Thuốc mỡ đặc hay bột nhào bôi da (*Pasta dermica*): Là dạng thuốc mỡ có chứa một lượng lớn dược chất rắn ở dạng bột không tan trong tá dược (trên 40%). Tá dược có thể là thân dầu như bột nhào Lassar (thành phần gồm tinh bột, kẽm oxyd, lanolin khan và vaselin), có thể là tá dược thân nước, chẳng hạn bột nhào Darier (thành phần gồm kẽm oxyd, calci carbonat, glycerin và nước tinh khiết).
- Sáp (*Cera, unguentum cereum*): Là dạng thuốc mỡ có thể chất dẻo do chứa một tỷ lệ lớn các sáp, các alcol béo cao, parafin hoặc các hỗn hợp dầu thực vật và sáp. Ngày nay, chế phẩm loại này ít dùng, nhưng lại phổ biến trong công nghệ mỹ phẩm, chế tạo son môi.

- Kem bôi da (*Creama dermica*): Là dạng thuốc mỡ có thể chất mềm và rất mịn màng do có chứa một lượng lớn tá dược lỏng như nước, glycerin, propylen glycol, các dầu thực vật, dầu khoáng, thường có cấu trúc nhũ tương kiểu N/D hoặc D/N. Trong thực tế hiện nay, loại này được dùng nhiều hơn cả. Các loại kem thuốc có thể chất lỏng sánh được gọi là sữa bôi da.

Tuy nhiên, cách phân loại này không bao quát được một các đầy đủ các chế phẩm khác như gel, hệ điều trị qua da.

Một số tài liệu, tách các chế phẩm dùng qua da thành từng loại cụ thể, trong đó, thuốc mỡ chỉ là một dạng thuốc dùng theo đường qua da. Chẳng hạn như: Dược điển Mỹ 24 phân loại như sau:

- Thuốc mỡ (*Ointments*): Là những chế phẩm có thể chất mềm, dùng bôi ngoài da hoặc niêm mạc.
- Thuốc mỡ tra mắt (*Ophthalmic ointments*): Được xếp vào nhóm các chế phẩm dùng cho nhãn khoa (*Ophthalmic preparations*): Là thuốc mỡ dùng cho mắt, đáp ứng đủ yêu cầu của chế phẩm dùng cho nhãn khoa, được sản xuất trong điều kiện vô khuẩn và thành phẩm phải bắt buộc thử độ vô khuẩn.
- Kem (*Creams*): Là dạng thuốc bán rắn, có chứa một hoặc nhiều dược chất được hòa tan hay phân tán vào tá dược thích hợp. Ngoài cách dùng để bôi ngoài da, kem còn được dùng để bôi theo đường âm đạo.
- Gel (*gels*): Dạng thuốc có thể chất mềm, trong đó một hay nhiều dược chất được hòa tan hay phân tán trong tá dược polymer thiên nhiên hoặc tổng hợp.
- Hệ trị liệu qua da (*Transdermal Therapeutic Systems - TTS*) hay còn gọi là hệ giải phóng thuốc qua da: Là dạng thuốc đặc biệt, dùng dán ngoài da (da nguyên lành), được thiết kế sao cho dược chất có thể giải phóng, hấp thu qua da vào hệ mạch theo mức độ và tốc độ xác định.

1.1.2. 2. Theo quan điểm lý hóa:

Có thể coi thuốc mỡ là những hệ phân tán đồng thể hoặc dị thể, trong đó chất phân tán là một hoặc hỗn hợp dược chất, còn môi trường phân tán là một hoặc hỗn hợp tá dược. Như vậy, có thể phân chia ra:

- Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán đồng thể (còn gọi là thuốc mỡ 1 pha hoặc dung dịch: Dung dịch thật hay dung dịch keo). Dược chất được hòa tan trong tá dược thân dầu hoặc thân nước. Ví dụ: Thuốc mỡ long não 10%, cao xoa Sao vàng, gel lidocain 3%...
- Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể (còn gọi là thuốc mỡ 2 pha), bao gồm các thuốc mỡ có thành phần gồm dược chất và tá dược không hòa tan vào nhau. Có thể chia thành 3 nhóm:
 - 1) Thuốc mỡ kiểu hỗn dịch: Dược chất rắn đã nghiền, xay mịn được phân tán đều trong tá dược, chẳng hạn: Các bột nhào, thuốc mỡ mềm (mỡ kẽm oxyd 10%, mỡ acid crizophanic 5%, mỡ tetracyclin 1%...).

- 2) Thuốc mỡ kiểu nhũ tương: Dược chất thể lỏng hoặc hòa tan trong một tá dược hoặc một dung môi trung gian, được nhũ hóa vào một tá dược không đồng tan. Loại này chiếm tỷ lệ lớn hiện nay, cả lĩnh vực y học và mỹ phẩm. Chẳng hạn như:
 - Thuốc mỡ thủy ngân với tá dược khan (lanolin + mỡ lợn hoặc hỗn hợp khác)
 - Thuốc mỡ Dalibour
 - Nhiều kem thuốc: Sicorten, Flucinar, Halog, Halog-N, Dermoval...
- 3) Thuốc mỡ thuộc nhiều hệ phân tán còn gọi là thuốc mỡ nhiều pha. Trong các thuốc mỡ này, bản thân tá dược có thể là một nhũ tương, và dược chất ở dạng tiểu phân rắn, mịn được phân tán trong tá dược hoặc cũng có thể được chất gồm nhiều loại với độ tan khác nhau trong tá dược, dung môi hoặc do có thể xảy ra tương kỵ nếu cùng hòa tan trong dung môi... lúc đó sẽ hình thành dạng thuốc mỡ có cấu trúc phức tạp hơn, chẳng hạn: hỗn nhũ tương, dung dịch - hỗn dịch, hoặc dung dịch - hỗn dịch - nhũ tương. Chẳng hạn: Voltaren Emugel.

1.1.2.3. Theo mục đích sử dụng, điều trị:

Theo mục đích điều trị có thể phân chia ra các nhóm:

- Thuốc mỡ dùng để bảo vệ da và niêm mạc
- Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ: sát khuẩn, giảm đau
- Thuốc mỡ hấp thu có tác dụng điều trị chứa nhiều nhóm hoạt chất với tác dụng khác nhau. Ví dụ ở Pháp đã công bố bằng phát minh số 2143564 về thuốc mỡ có chứa các dược chất chữa bệnh tim mạch. Thuốc có tác dụng kéo dài, điều chỉnh được liều lượng, mức độ và tốc độ hấp thu thuốc. Bằng phát minh số 2157994 và số 2160258 về thuốc mỡ điều trị các bệnh về động mạch ngoại biên, xơ cứng động mạch và viêm mô lỏng lẻo dưới da.
- Thuốc mỡ hấp thu có tác dụng phòng bệnh. Ví dụ: Pháp công bố Bằng phát minh thuốc mỡ vaccin đậu mùa, trong đó virus được nhũ hóa trong silicon để thay thế cho thuốc tiêm. Mỹ công bố Bằng phát minh số 3749771 về thuốc mỡ tăng cường khả năng kháng virus của cơ thể có khả năng kích thích tế bào tạo interferon.

1.1.2.4 Theo vị trí sử dụng:

Thuốc mỡ có thể phân chia ra các nhóm:

- 1) Thuốc mỡ da liễu hoặc thuốc mỡ tự thân (*Unguenta dermatologica seu Ung. Propria*), sử dụng để bôi da
- 2) Thuốc mỡ dùng cho mũi (*Ung. Nsales seu Ung. Rinales*), bôi lên màng nhầy khoang mũi
- 3) Thuốc mỡ tra mắt (*Ung. Ophthalmica seu Oculenta*), để tra vào mi mắt
- 4) Thuốc mỡ niệu đạo (*Ung. Urentharales*), đưa vào niệu đạo

- 5) Thuốc mỡ âm đạo (*Ung Vaginales*)
- 6) Thuốc mỡ trực tràng (*Ung. Rectales*)

Sự phân chia các loại thuốc mỡ thành các nhóm theo vị trí sử dụng và mục đích điều trị có ý nghĩa nhất định về công nghệ, cũng như về sinh dược học.

1.2. ỨNG DỤNG CỦA THUỐC MỠ TRONG Y HỌC

Thuốc mỡ đã được dùng từ lâu trong Y học, không chỉ dùng trong khoa da liễu mà còn trong các chuyên khoa khác với nhiều mục đích khác nhau. Thuốc mỡ được bào chế với nhiều dược chất khác nhau... Thuốc mỡ thường chiếm khoảng 10% số chế phẩm thuốc dùng trong Y học (các dạng thuốc rắn chiếm khoảng 70%, thuốc tiêm khoảng 10% và các thuốc khác khoảng 10%).

1.3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ HIỆN ĐẠI TRONG NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

1.3.1. Một số vấn đề mới và các hướng cơ bản trong nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ

Cùng với sự phát triển của sinh dược học, trong nghiên cứu và sản xuất thuốc mỡ cũng xuất hiện nhiều vấn đề mới và hướng nghiên cứu mới. Nhờ vậy đã và đang tạo ra nhiều chế phẩm thuốc mỡ mới tiện dùng, có hiệu lực điều trị cao và tạo ra nhiều dạng thuốc mỡ dùng qua da, điển hình là hệ điều trị qua da (sẽ được trình bày ở phần sau). Ngày nay các hướng cơ bản trong lĩnh vực nghiên cứu và sản xuất các dạng thuốc dùng qua da và thuốc mỡ bao gồm:

- 1) Nghiên cứu các dạng thuốc mỡ dùng qua da và niêm mạc (Hệ điều trị qua da, ứng dụng vi nang trong hệ điều trị qua da...)
- 2) Nghiên cứu các chế phẩm thuốc mỡ mới từ các dược chất mới phát minh hay từ các dược chất mới lần đầu dùng trong dạng thuốc mỡ có hiệu lực phòng và chữa bệnh tốt.
- 3) Hoàn thiện và nâng cao chất lượng các thuốc mỡ đã được ứng dụng trong lâm sàng:
 - Lựa chọn, thay đổi thành phần tá dược để giảm độc tính và tăng hiệu lực điều trị của thuốc
 - Hoàn thiện công nghệ bào chế
- 4) Nghiên cứu các kỹ thuật và công nghệ mới để bào chế thuốc mỡ
- 5) Nghiên cứu các phương pháp mới, hiện đại để đánh giá chất lượng thuốc mỡ
- 6) Nghiên cứu bao bì mới, thích hợp hơn đối với thuốc mỡ

1.3.2. Hệ điều trị qua da (*Transdermal Therapeutic System - TTS*)

Do những ưu điểm, triển vọng và sự phát triển của dạng thuốc dùng ngoài da và hấp thu qua da, người ta đã nghiên cứu, tìm ra nhiều dược chất và tá dược

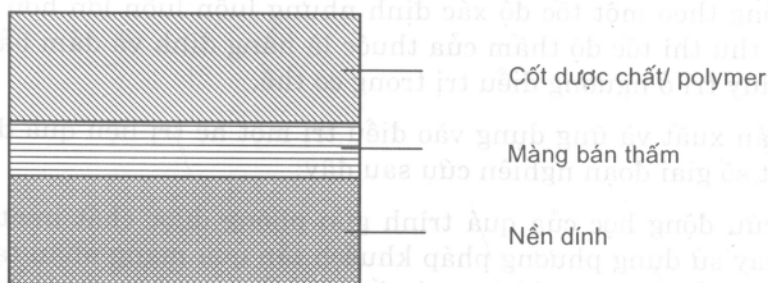
để chế tạo các chế phẩm hấp thu qua da với mục đích điều trị và phòng bệnh. Các công trình nghiên cứu về sinh dược học và dược động học quá trình hấp thu thuốc qua da đã giúp các nhà nghiên cứu bào chế ra nhiều chế phẩm có hiệu quả điều trị cao (hay nói cách khác là có sinh khả dụng cao). Đặc biệt, do kết quả của việc nghiên cứu sinh dược học bào chế các chế phẩm hấp thu qua da đã tạo ra hệ trị liệu qua da, trong đó được chất được giải phóng và hấp thu theo một mức độ và tốc độ xác định.

Có thể định nghĩa TTS như sau: “Hệ trị liệu qua da là một dạng thuốc hấp thu qua da đặc biệt, dùng để dán lên những vùng da của cơ thể gây được tác dụng phòng và điều trị bệnh”.

Về cấu tạo, thông thường có bốn loại:

- TTS, trong đó được chất giải phóng thuốc qua màng, chẳng hạn như:
 - + Transderm - Scop system: hệ trị liệu chứa scopolamin.
 - + Transderm - Nitro system: chứa nitroglycerin.
 - + Catapres - TTS system: chứa clonidin.
 - + Estradem system: chứa estradiol.
- TTS, trong đó được chất được khuếch tán vào cột trở, chẳng hạn như:
 - + Nitro - Dur system: nitroglycerin.
 - + NTS system: nitroglycerin.
- TTS, trong đó được chất được phân tán trong nền dính, chẳng hạn như:
 - + Deponit system: nitroglycerin.
 - + Frandol tape: isosorbit dinitrat (thuốc giãn mạch).
 - + Nitrodur II system: nitroglycerin.
- TTS, trong đó được chất hòa tan trong các polymer thân nước, ví dụ như:
 - + Nitrodisc system: nitroglycerin.

Có thể mô tả một loại TTS theo sơ đồ nguyên tắc như sau:



Hình 1.1. Sơ đồ nguyên tắc cấu tạo của một TTS

Cơ chế giải phóng dược chất ra khỏi hệ trị liệu qua da có thể mô tả như sau:

Nếu gọi tốc độ thấm của dược chất qua các lớp của da là dQ/dt , có thể biểu diễn bằng phương trình sau đây:

$$\frac{dQ}{dt} = P_s(C_d - C_r) \quad (1)$$

Trong đó: C_d là nồng độ dược chất thấm qua da ở pha khuếch tán (nồng độ dược chất ở trên bề mặt của lớp sừng).

C_r là nồng độ của dược chất ở trong pha tiếp nhận (ở trong hệ mạch).

P_s là hệ số thấm của dược chất qua da, được xác định bởi:

$$P_s = \frac{K_s D_{ss}}{h_s} \quad (2)$$

Trong đó: K_s là hệ số phân bố của các phân tử thuốc từ TTS vào lớp sừng.

D_{ss} là hệ số khuếch tán của dược chất vào các lớp của da.

h_s là bề dày của da.

P_s có thể được coi là giá trị hằng định nếu như các trị số trong phương trình (2) không thay đổi.

Căn cứ vào phương trình (1), thấy rằng: nếu như nồng độ thuốc trên bề mặt lớp sừng (C_d) lớn hơn nhiều lần so với nồng độ thuốc trong cơ thể (C_r), lúc đó có thể coi là:

$$\frac{dQ}{dt} = P_s C_d \quad (3)$$

Và như vậy, tốc độ thấm của dược chất qua da dQ/dt là hằng số nếu như giữ được C_d không thay đổi trong suốt quá trình dược chất hấp thu. Giữ được C_d hằng định có nghĩa là luôn luôn duy trì được tốc độ giải phóng thuốc lớn hơn rất nhiều lần so với tốc độ hấp thu ($R_d \gg R_a$), trong đó R_d là tốc độ giải phóng, R_a là tốc độ hấp thu. Như vậy có nghĩa là nếu dược chất (dù là phân tán hay hòa tan) trong cốt được giải phóng theo một tốc độ xác định nhưng luôn luôn lớn hơn rất nhiều so với tốc độ hấp thu thì tốc độ thấm của thuốc là hằng định và đảm bảo nồng độ thuốc luôn luôn duy trì ở ngưỡng điều trị trong cơ thể.

Để có thể sản xuất và ứng dụng vào điều trị một hệ trị liệu qua da, thường phải trải qua một số giai đoạn nghiên cứu sau đây:

- Nghiên cứu động học của quá trình giải phóng dược chất invitro. Thông thường hay sử dụng phương pháp khuếch tán qua màng nhân tạo. Căn cứ vào đồ thị giải phóng (số lượng thuốc giải phóng qua màng với diện tích xác định và từng khoảng thời gian), tính được hằng số tốc độ giải phóng dược chất invitro.

- Nghiên cứu động học quá trình thẩm thấu chất qua da invitro - mô hình động vật: dùng màng là da động vật đã loại bỏ mỡ. Căn cứ vào lượng thuốc thẩm thấu qua da vào môi trường khuếch tán trong từng khoảng thời gian, xác định được hằng số tốc độ thẩm thấu chất qua da.
- Nghiên cứu động học quá trình thẩm thấu chất qua da người tình nguyện: thường dùng da người chết, bảo quản ở nhiệt độ thấp, cắt lấy lớp biểu bì, dùng làm màng nghiên cứu. Tương tự như mô hình động vật sẽ xác định được hằng số thẩm thấu chất từ TTS qua da người.
- Nghiên cứu động học quá trình thẩm thấu chất qua da người tình nguyện: dùng TTS đặt trên da người tình nguyện, sau từng khoảng thời gian, xác định lượng thuốc trong máu hoặc sản phẩm hủy trong nước tiểu. Vẽ đường cong nồng độ thuốc theo thời gian. Từ đó xác định được sinh khả dụng của thuốc theo đường hấp thu qua da (AUC).
- Nghiên cứu tương quan giữa động học thẩm thấu chất qua da invitro và invivo.
- Giai đoạn cuối cùng là tính toán quá trình giải phóng và tốc độ thẩm thấu của hoạt chất ra khỏi hệ trị liệu sao cho đạt hiệu quả tối ưu.

Một công trình nghiên cứu tốc độ giải phóng nitroglycerin ra khỏi một số hệ trị liệu qua da được trình bày trên bảng 1.1 cho thấy tốc độ giải phóng nitroglycerin từ các TTS do các hãng khác nhau chế tạo là rất khác nhau.

Bảng 1.1. Tốc độ giải phóng của nitroglycerin ra khỏi các hệ trị liệu qua da

TT	Hệ trị liệu qua da	Tốc độ giải phóng (mg/cm ² /ngày)
1	Nitrodisc	4,058
2	Nitro-Dur	2,857
3	Transderm-Nitro	1,166
4	Deponit	0,621

Bảng 1.2. So sánh tốc độ thẩm thấu qua da của một số dược chất trong TTS

Dược chất	TTS	Tốc độ thẩm thấu qua da (mg/cm ² /ngày)		
		Invitro		Invivo
		Da chuột	Da người	
Nitroglycerin	Nitrodisc	435,8	-	731,0
Nitroglycerin	Nitro-Dur	400,1	487,9	411,6
Nitroglycerin	Transderm-Nitro	349,2	461,5	427,9
Nitroglycerin	Deponit	269,5	-	232,5
Estradiol	Estraderm	9,6	6,5	5,0
Clonidin	Catapres-TTS	86,9	49,2	38,9

Từ các số liệu đã trình bày ở trên, có thể nhận xét rằng: hệ trị liệu nào giải phóng hoạt chất với tốc độ lớn hơn thì tốc độ thấm qua da (dù là da chuột hay da người) và sinh khả dụng cũng lớn hơn. Hiển nhiên là trong bốn TTS chứa cùng hoạt chất là nitroglycerin của bốn hãng sản xuất khác nhau, Nitrodisc có tốc độ giải phóng, tốc độ thấm qua da và sinh khả dụng lớn hơn cả so với các hệ khác. Mặt khác, cũng nhận thấy rằng có sự tương quan invitro và invivo. Chẳng hạn như với nitroglycerin, ở cả bốn TTS đều thấy rõ là hệ nào invitro cho kết quả tốt hơn thì invivo cũng cho kết quả tương tự. Với nitroglycerin, tốc độ thấm thuốc qua da người lớn hơn so với tốc độ thấm qua da chuột. Điều này cũng phù hợp với phương trình (2): tốc độ thấm tỷ lệ nghịch với bề dày của da.

Chương II

THÀNH PHẦN CỦA THUỐC MỠ

Chương này trình bày 2 vấn đề:

- Các nhóm dược chất được dùng trong dạng thuốc mỡ
- Các tá dược dùng trong thuốc mỡ

2.1. CÁC NHÓM DƯỢC CHẤT DÙNG TRONG DẠNG THUỐC MỠ

Cũng như các dạng thuốc khác, dược chất được dùng trong dạng thuốc mỡ đa dạng và phong phú, thuộc nhiều nhóm tác dụng dược lý khác nhau và có tính chất lý hóa khác nhau. Ví dụ: ở Mỹ có tới 28 nhóm dược chất với tác dụng dược lý khác nhau được dùng trong dạng thuốc mỡ:

- Nhóm dược chất tác dụng trên ngọn dây thần kinh chiếm 38,6%. Trong đó các dược chất thuộc nhóm có tác dụng ưu tiên trên ngọn dây thần kinh cảm giác chiếm tới 36,1%.
- Nhóm các chất hóa trị liệu (các kháng sinh, các chất sát khuẩn, các sulfamid, các chất chống nấm...) chiếm 46%.
- Các corticosteroid chiếm 2,2%
- Nhiều nhóm dược chất khác.

Dưới đây liệt kê khái quát 8 nhóm dược chất chính được dùng trong thuốc mỡ.

2.1.1. Các chất corticosteroid

Một số dược chất thường được dùng:

- Prednisolon
- Betamethason
- Dexamethason
- Hydrocortison
- Triamcinolon acetonid
- Fluclorolon acetonid
- Flumethason pivalat
- Fluoroformylon
- Fluorometholon
- Flucinolone acetonid
- Methyl prednisolon acetat v. v...

2.1.2. Các chất giảm đau-chống viêm không steroid (NSAID)

Một số dược chất giảm đau - chống viêm không steroid thường dùng:

- Methyl salicylat
- Diclofenac
- Indomethacin
- Ketoprofen
- Piroxicam
- Tenoxicam
- Ketorolac
- Aceclofenac...

2.1.3. Các kháng sinh

Các nhóm kháng sinh được dùng từ lâu trong thuốc mỡ như: penicilin, neomycin, tetracyclin. Ngày nay nhiều kháng sinh khác cũng được dùng trong dạng thuốc mỡ như:

- Cloramphenicol
- Gentamycin
- Rifamycin
- Olivomycin
- Dextromicin
- Amphotericin
- Kanamycin
- Bacitracin
- Framycetin
- Polymycin B
- Erythromycin
- Primycin
- Nistatin
- Griseofulvin
- Tobramycin
- Trimethoprim vv...

2.1.4. Các sulfanilamid

Các chế phẩm thuốc mỡ chứa sulfanilamid được dùng từ lâu như:

- Sulfadiazin bạc
- Sulfisomidin
- Sulfacetamid
- Streptocid
- Sulfadimezin
- Sulfisoxasol
- Para amino methyl benzosulfonamid v.v...

2.1.5. Các chất tổng hợp kháng virus, sát khuẩn và diệt nấm

Các chất kháng virus như:

- Acyclovir
- Vidarabin
- Idoxuridin

Các chất sát khuẩn như:

- Hexamidin
- Chitosan
- Polynoxylin

Các chất diệt nấm như:

- Clotrimasol
- Ketoconazol
- Myconasol
- Acid benzoic

2.1.6. Các chất có tác dụng ưu tiên trên ngọn dây thần kinh cảm giác

Nhóm này gồm rất nhiều hoạt chất khác nhau như:

- Menthol
- Thymol
- Các tinh dầu
- Long não
- Nọc rắn
- Nọc ong v. v...

2.1.7. Các chất có nguồn gốc từ dược liệu

Bao gồm các dịch chiết và các cao toàn phần từ dược liệu đã được tinh chế như:

- Thuốc mỡ cao Nghệ
- Thuốc mỡ cao Rau Má
- Thuốc mỡ có chứa hoạt chất madecassol chiết từ Rau Má
- Thuốc mỡ cao Xoan Trà
- Thuốc mỡ cao Lá Sến
- Thuốc mỡ Mật Gấu v.v...

2.1.8. Các chất có tác dụng khác

2.2. CÁC TÁ DƯỢC THƯỜNG DÙNG TRONG THUỐC MỠ

2.2.1. Phân loại tá dược

Tá dược thuốc mỡ được phân loại theo nhiều cách, nhưng có hai cách phân loại đáng được lưu ý vì có thể cung cấp một số khái niệm cần thiết trong việc lựa chọn tá dược.

2.2.1.1. Cách phân loại thứ nhất:

Các tá dược được sắp xếp thành 3 nhóm lớn khác nhau về một số đặc tính cơ bản do thành phần cấu tạo quyết định. Trong mỗi nhóm chia ra nhiều phân nhóm tập hợp các chất có cùng nguồn gốc, cấu tạo hoặc tính chất.

Nhóm 1: Các tá dược trơn nhờn không tan trong nước và kỵ nước. Gồm có các phân nhóm sau:

- Các dầu mỡ, sáp động vật, thực vật và các dẫn chất.
 - + Các dầu mỡ
 - + Các sáp
 - + Các dẫn chất của dầu mỡ, sáp.
 - Các dẫn chất thu được bằng cách làm biến đổi hoá học các dầu mỡ.
 - Các chất phân lập từ các dầu mỡ sáp và dẫn chất của chúng
- Các hydrocarbon
- Các silicon

Nhóm 2: Các tá dược không trơn nhờn và dễ hoà tan hoặc phân tán trong nước. Gồm các phân nhóm sau đây:

- Các chất tạo với nước những dạng gel có thể chất và độ bất dính đáp ứng yêu cầu làm tá dược trong thuốc mỡ như: tinh bột, thạch, các anginat, gelatin, bentonit, các dẫn chất của cellulose...
- Các chất tự bản thân đã đáp ứng với yêu cầu làm thành tá dược thuốc mỡ như: các polyethylenglycol (PEG).

Nhóm 3: Các tá dược nhũ tương: Gồm các nhóm:

- Các tá dược nhũ tương hoàn chỉnh.
- Các tá dược nhũ tương khan hoặc tá dược nhũ hoá.

2.2.1.2. Cách phân loại thứ 2:

Dựa trên khả năng thẩm của tá dược mà phân chia thành ba nhóm:

Nhóm 1: Các tá dược có độ thẩm yếu, dùng để bào chế các thuốc mỡ nhằm gây tác dụng ở bề mặt da như thuốc mỡ để bảo vệ da hoặc để gây tác dụng điều trị ở biểu bì.

Ví dụ: hydrocarbon, silicon, polyethylenglycol, các tá dược nhũ tương kiểu N/D có tương dầu là các hydrocarbon hoặc silicon.

Nhóm 2: Các tá dược có độ thẩm trung bình, dùng để bào chế các thuốc mỡ nhằm gây tác dụng ở chân bì hoặc hạ bì.

Ví dụ: các dầu thực vật, các tá dược nhũ tương kiểu D/N có tương dầu là các hydrocarbon và các tá dược nhũ tương kiểu N/D có tương dầu là các dầu mỡ sáp động hoặc thực vật.

Nhóm 3: Các tá dược có độ thẩm cao, dùng để bào chế các thuốc mỡ có tác dụng điều trị trên toàn thân vì có khả năng thẩm vào các tổ chức sâu của da và tạo điều kiện cho thuốc dễ được hấp thu.

Ví dụ: mỡ lợn, lanolin, các tá dược nhũ tương kiểu D/N có tương dầu và các dầu, mỡ, sáp động hoặc thực vật và có các chất nhũ hoá anion.

2.2.2. Một số tá dược thường dùng trong thuốc mỡ

2.2.2.1. Các tá dược trơn nhờn và không tan trong nước

Gồm nhiều chất khác nhau về nguồn gốc và bản chất hoá học nhưng đều là những chất không phân cực, thể chất trơn nhờn, dễ tan trong các dung môi không phân cực, không tan hoặc rất ít tan trong nước và các dung môi phân cực khác. Sử dụng các chất này làm tá dược thường phải phối hợp với nhau. Ngoài ra hay được dùng làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương hoặc tá dược nhũ hoá.

Ưu điểm: có tác dụng dịu đối với da và niêm mạc.

Nhược điểm: cản trở sự trao đổi bình thường giữa chỗ bôi thuốc với môi trường bên ngoài, gây bẩn da, quần áo và khó rửa sạch bằng nước.

2.2.2.1.1. Các dầu mỡ sáp động vật, thực vật và các dẫn chất:

Những chất béo nguồn gốc động và thực vật là những chất được sử dụng đầu tiên làm tá dược thuốc mỡ.

Cấu tạo chủ yếu bởi các ester của các acid béo cao no và chưa no với glycerin hoặc với các alcol béo cao và alcol thơm. Có thể chất lỏng, mềm, rắn thay đổi theo thành phần cấu tạo.

Nhóm 3: Các tá dược nhũ tương: Gồm các nhóm:

- Các tá dược nhũ tương hoàn chỉnh.
- Các tá dược nhũ tương khan hoặc tá dược nhũ hoá.

2.2.1.2. Cách phân loại thứ 2:

Dựa trên khả năng thẩm của tá dược mà phân chia thành ba nhóm:

Nhóm 1: Các tá dược có độ thẩm yếu, dùng để bào chế các thuốc mỡ nhằm gây tác dụng ở bề mặt da như thuốc mỡ để bảo vệ da hoặc để gây tác dụng điều trị ở biểu bì.

Ví dụ: hydrocarbon, silicon, polyethylenglycol, các tá dược nhũ tương kiểu N/D có tương dầu là các hydrocarbon hoặc silicon.

Nhóm 2: Các tá dược có độ thẩm trung bình, dùng để bào chế các thuốc mỡ nhằm gây tác dụng ở chân bì hoặc hạ bì.

Ví dụ: các dầu thực vật, các tá dược nhũ tương kiểu D/N có tương dầu là các hydrocarbon và các tá dược nhũ tương kiểu N/D có tương dầu là các dầu mỡ sáp động hoặc thực vật.

Nhóm 3: Các tá dược có độ thẩm cao, dùng để bào chế các thuốc mỡ có tác dụng điều trị trên toàn thân vì có khả năng thẩm vào các tổ chức sâu của da và tạo điều kiện cho thuốc dễ được hấp thu.

Ví dụ: mỡ lợn, lanolin, các tá dược nhũ tương kiểu D/N có tương dầu và các dầu, mỡ, sáp động hoặc thực vật và có các chất nhũ hoá anion.

2.2.2. Một số tá dược thường dùng trong thuốc mỡ

2.2.2.1. Các tá dược trơn nhờn và không tan trong nước

Gồm nhiều chất khác nhau về nguồn gốc và bản chất hoá học nhưng đều là những chất không phân cực, thể chất trơn nhờn, dễ tan trong các dung môi không phân cực, không tan hoặc rất ít tan trong nước và các dung môi phân cực khác. Sử dụng các chất này làm tá dược thường phải phối hợp với nhau. Ngoài ra hay được dùng làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương hoặc tá dược nhũ hoá.

Ưu điểm: có tác dụng dịu đối với da và niêm mạc.

Nhược điểm: cản trở sự trao đổi bình thường giữa chỗ bôi thuốc với môi trường bên ngoài, gây bẩn da, quần áo và khó rửa sạch bằng nước.

2.2.2.1.1. Các dầu mỡ sáp động vật, thực vật và các dẫn chất:

Những chất béo nguồn gốc động và thực vật là những chất được sử dụng đầu tiên làm tá dược thuốc mỡ.

Cấu tạo chủ yếu bởi các ester của các acid béo cao no và chưa no với glycerin hoặc với các alcol béo cao và alcol thơm. Có thể chất lỏng, mềm, rắn thay đổi theo thành phần cấu tạo.

a) Các dầu mỡ động và thực vật.

Cấu tạo chủ yếu bởi các triglycerin của các acid béo cao như acid stearic, panmitic, oleic, linoleic.

Ưu điểm chung: có tác dụng dịu đối với da và niêm mạc, có khả năng thẩm sâu (từ trung bình đến cao tùy theo là dầu thực vật hoặc là dầu mỡ động vật) nên hay được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ yêu cầu gây tác dụng ở nội bì, hạ bì hoặc trên toàn thân; ngoài ra hay được dùng làm tương dầu trong các loại tá dược nhũ tương.

Nhược điểm: dễ bị biến chất, ôi khét trong quá trình bảo quản do bị thủy phân, oxy hoá và khi đã biến chất sẽ có tác dụng kích ứng đối với da và niêm mạc, đồng thời có thể gây các phản ứng làm biến chất một số dược chất hay gặp trong thuốc mỡ. Do có nhược điểm này mà ngày nay các dầu mỡ thiên nhiên đã được thay thế một phần bởi các glycerid bán tổng hợp hoặc tổng hợp vững bền hơn và dễ được hấp thu hơn.

Nhìn chung dầu mỡ động vật hoặc thực vật dùng làm tá dược phải có chỉ số acid thấp và không chứa các acid béo thấp như butyric, caproic, caprilic. Trên thực tế ở nước ta thường hay dùng: mỡ lợn, dầu cá và một số dầu thực vật như: dầu lạc, dầu vừng, dầu thầu dầu. Ở nhiều nước khác, còn hay dùng dầu hướng dương, dầu ôliu, dầu hạnh nhân, dầu hạt bông, dầu hạt thuốc phiện, dầu hạt lanh v.v.

- Mỡ lợn (adep suillus)

Mỡ lợn dùng làm tá dược thu được bằng cách đem các lá mỡ lợn thái nhỏ rồi rán trên cách thủy cho tới khi mỡ thoát ra hết nhưng tóp chưa vàng. Lọc mỡ nước thu được qua vải hoặc gạc vào bình đựng và quấy cho tới khi nguội. Mỡ lợn thu được là một khối mềm, mịn màng, đồng thể, màu trắng, vị dịu, mùi thơm dễ chịu. Độ chảy: 40 - 42°C. Tỷ trọng ở 100°C: 0,849 - 0,865. Chỉ số xà phòng hoá: 194

Cấu tạo bởi khoảng 40% olein, 60% stearin và panmitin và khoảng 0,15% chất không xà phòng hoá (cấu tạo chủ yếu bởi cholesterol). Khi mới điều chế, mỡ lợn có pH gần trung tính, có tác dụng dịu với da và niêm mạc, có khả năng thẩm cao nên hay được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ yêu cầu gây tác dụng ở nội bì, hạ bì hoặc trên toàn thân.

- Dầu cá (Oleum Jecoris)

Dầu cá là dầu béo động vật duy nhất hay được dùng làm tá dược trong các dạng thuốc bôi xoa ngoài da. Do có chứa một hàm lượng lớn các vitamin A và D, dầu cá đặc biệt hay được dùng để chế các thuốc mỡ dùng bôi lên các vết bỏng, vết thương, vết loét nhằm thúc đẩy quá trình lên da.

- Dầu lạc (Oleum arachidis)

Dầu lạc là dầu thực vật được sử dụng nhiều nhất ở nước ta và ở nhiều nước khác trên thế giới làm dung môi và tá dược trong các dạng thuốc bào chế.

Trong thuốc mỡ, dầu lạc thường được phối hợp với các tá dược mềm hoặc rắn để điều chỉnh thể chất và tăng độ thẩm, để dễ ngấm mịn dược chất rắn và làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương.

– Dầu vừng

Dầu vừng cũng hay được dùng ở nước ta làm tá dược trong các dạng thuốc, nhất là trong các dạng thuốc bôi xoa ngoài da của đông y vì theo đông y dầu vừng có tác dụng làm dịu da và niêm mạc mạnh hơn các dầu thực vật khác.

– Dầu thầu dầu (*Oleum ricini*)

Dầu thầu dầu được dùng thu được bằng cách ép nguội hạt của cây Thầu dầu (*Ricinus communis* L.), họ Thầu dầu (*Euphorbiaceae*).

Là chất lỏng trong, nhớt, không màu, hoặc vàng nhạt, mùi đặc biệt, vị đặc biệt khó chịu. Tan trong cồn 95° cho dung dịch trong. Tan theo bất cứ tỷ lệ nào trong cồn tuyệt đối, trong acid acetic băng, ether, cloroform.

Khác với các dầu thực vật khác, dầu Thầu dầu dễ hoà tan trong cồn do có chứa một tỷ lệ lớn các glycerid của acid ricynoleic.

Do đồng tan với cồn và có khả năng hoà tan đối với nhiều chất sát khuẩn (acid salicylic, phenol, v. v...) dầu thầu dầu hay được dùng trong các dạng thuốc dùng ngoài và các mỹ phẩm (thuốc đánh móng tay, thuốc chải tóc,...)

b) Các sáp

Sáp là những chất nguồn gốc động và thực vật, thể chất dẻo, hoặc rắn, cấu tạo chủ yếu bởi ester phức tạp của các acid béo cao no và chưa no với các alcol béo cao và alcol thơm.

So với các dầu mỡ, sáp vững bền, ít bị biến chất ôi khét hơn. Hay được sử dụng trong thuốc mỡ phối hợp với các tá dược khác nhằm mục đích điều chỉnh thể chất, tăng độ chảy, độ cứng...

Thông dụng nhất trên thực tế gồm các chất: sáp ong, spermaceti, lanolin. Nhưng do có khả năng nhũ hoá, hút nước đặc biệt mạnh nên lanolin được nhiều tài liệu xếp vào nhóm các tá dược nhũ hoá.

– Sáp ong (*cera adipis*)

Sáp ong được cấu tạo chủ yếu bởi các ester của các acid béo cao với các alcol béo cao.

Sáp ong hay được dùng trong thuốc mỡ phối hợp với các dầu, mỡ và vaselin nhằm mục đích làm tăng độ đặc, độ cứng, khả năng hút nước... của các tá dược trên. Ngoài ra, hay được dùng làm chất nhũ hoá phối hợp để tăng khả năng nhũ hoá và độ cứng của các tá dược nhũ tương, và là tá dược chính trong các sáp bôi da.

Sáp ong cũng hay được dùng làm tá dược trong các thuốc đạn, trứng phối hợp với các tá dược khác như cacao, dầu thực vật, v. v...

Sáp ong được dùng là một chất lấy ở tổ các loài Ong mật (*Apis indica* Fabr, *Apis dorsata* L.) hoặc các loài Apis khác, họ Ong (*Apidae*). Thể chất ở dạng khối rắn, kích thước không đều nhau, màu vàng hoặc trắng.

Loại vàng (*Cera flava*): mặt ngoài bóng nhẵn, sờ hơi dính tay, nếu là miếng nhỏ có thể dùng tay bóp làm thay đổi hình dạng khá dễ dàng. Mùi thơm của mật ong, vị nhạt, nhấm vào miệng thì dẻo. Không tan trong nước, hơi tan trong cồn 96°, tan trong ether nóng, cloroform, dầu và tinh dầu.

Loại trắng (*Cera alba*) thu được bằng cách tẩy màu loại vàng bằng ánh mặt trời hoặc bằng than hoạt. Tính chất: bề mặt mờ đục, cứng hơn và giòn hơn loại vàng, những miếng nhỏ cũng không thể dùng tay bóp làm thay đổi hình dạng được, sờ ít dính tay hơn. Không có mùi mật ong, vị nhạt, nhấm vào miệng thì vỡ vụn ra.

Sáp ong trắng thường dùng phối hợp với các tá dược và dược chất không màu hoặc có màu trắng nhằm thu được thành phẩm màu trắng, còn sáp ong vàng được dùng trong các trường hợp khác.

– *Spermaceti* (*Cetaceum*, *Cetin*)

Là một chất rắn màu trắng hoặc trắng ngà, óng ánh, sờ nhờn tay, lấy từ hốc đầu của loài cá voi *Physeter macrocephalum* L.

Cấu tạo chủ yếu bởi ester của các acid béo cao với các alcol béo cao trong đó chất cetyl panmitat chiếm tỷ lệ chủ yếu.

– *Lanolin* (*Adeps lanae*)

Còn gọi là sáp lông cừu vì có thành phần giống sáp và thu được bằng cách tinh chế các chất béo lấy từ nước giặt lông cừu. Lanolin được cấu tạo chủ yếu bởi ester của một số acid béo đặc biệt với các alcol béo cao và các alcol thơm có nhân steroid (cholesterol, dihydrocholesterol, lanosterol, v.v.). Ngoài ra, chứa một tỷ lệ nhỏ các alcol béo và alcol thơm nói trên ở thể tự do.

Ưu điểm: do có thành phần cấu tạo gần giống chất bã nhờn, lanolin có tác dụng làm dịu đối với da và có khả năng thấm cao. Mặt khác, do có chứa các alcol sterolic (cholesterol và dẫn chất) lanolin có khả năng hút đặc biệt mạnh đối với nước và chất lỏng phân cực khác.

Nhược điểm: thể chất quá dẻo dính nên khó bám thành lớp mỏng lên da hoặc niêm mạc và vì vậy ít được dùng một mình làm tá dược. Bảo quản lâu, nhất là khi có mặt của nước (ví dụ lanolin ngâm nước hoặc tham gia trong các thuốc mỡ nhũ tương) thường bị biến chất ôi khét do một số ester của các acid béo tương đối thấp bị thủy phân và sau đó acid béo tự do sẽ bị oxy hoá. Khi đã bị biến chất lanolin sẽ bị biến màu, trở thành vàng thẫm, có mùi hôi khó chịu và gây kích ứng đối với một số trường hợp da dễ mẫn cảm. Điều này đã được một số nhà da liễu phát hiện và tổng kết nên gần đây Mỹ đã bỏ không ghi lanolin vào được điển lần in mới nhất.

Để phát huy các ưu điểm và khắc phục các nhược điểm của lanolin, người ta đã chế các dẫn chất của nó.

Lanolin hay được dùng dưới 2 dạng: khan và ngâm nước.

Lanolin khan (*lanolin anhydrous*- *lanolein*) là lanolin có chứa $\leq 0,25\%$ nước, ở dạng khối dẻo quánh, màu vàng thẫm, có mùi riêng đặc biệt, chảy ở 38- 42°C. Chỉ số iod: 33. Chỉ số xà phòng hoá: 91 - 106 .

Lanolin khan có khả năng hút từ 180 - 200% nước, 120 - 140% glycerin; 30 - 40% cồn 70%. Do thể chất quá dẻo dính nên khó bám thành lớp mỏng lên da hoặc niêm mạc và vì vậy rất ít khi được dùng một mình làm tá dược trong thuốc mỡ. Hay được dùng phối hợp với vaselin hoặc mỡ lợn với tỷ lệ từ 5 - 50% trong các thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ yêu cầu có độ thấm cao hoặc có tác dụng săn se hoặc thuốc mỡ có được chất lỏng phân cực, . v. v.

Hỗn hợp vaselin 95% và 5% lanolin khan có thể hút khoảng 80% nước; với 10% lanolin có thể hút 90% nước; với 50% lanolin có thể hút 220 - 230% nước và 300% glycerin.

Hỗn hợp mỡ lợn 90% và lanolin 10% có thể hút 60 - 70% nước.

Để sử dụng thuận tiện trong bào chế người ta thường chế sẵn các hỗn hợp của lanolin với vaselin hoặc với các tá dược khác như trên, và gọi là tá dược hút hoặc tá dược nhũ hoá.

Lanolin ngâm nước (lanolinum hydrous). Là lanolin chứa 25-30% nước. Thể chất mềm giống vaselin, màu vàng nhạt, khi đun chảy và để nguội sẽ phân thành 2 lớp riêng. Tuy đã ngâm nước, lanolin ngâm nước vẫn còn có khả năng nhũ hoá khoảng 100% nước, 60% glycerin và có thể dùng một mình làm tá dược để chế các thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D. Có nhược điểm dễ bị biến chất ôi khét khi bảo quản lâu nên chỉ chế sẵn với lượng nhỏ để dùng trong một thời gian ngắn.

c) Các dẫn chất của các dầu mỡ sáp

Để phát huy các ưu điểm và khắc phục các nhược điểm của các tá dược béo thiên nhiên, người ta đã chế các dẫn chất của chúng để sử dụng làm tá dược.

Có thể sắp xếp các chất này thành nhiều nhóm và phân nhóm như sau:

- Các dẫn chất thu được bằng cách làm biến đổi hoá học các dầu mỡ sáp, có thể chia ra hai loại chính:
 - + Các dầu mỡ sáp hydrogen hoá.
 - + Các dẫn chất polyoxyethylen của các dầu mỡ sáp.
- Các chất phân lập ra từ các dầu mỡ sáp và các dẫn chất của chúng.

Các dẫn chất thu được bằng cách làm biến đổi hoá học các dầu mỡ sáp.

- Các dầu mỡ sáp hydrogen hoá.

Để khắc phục các nhược điểm dễ bị biến chất ôi khét và ít có khả năng nhũ hoá chất lỏng phân cực của các chất béo thiên nhiên, đồng thời chủ động tạo ra những chất có thể chất thích hợp để làm tá dược trong thuốc mỡ và thuốc đạn, trướng, người ta đã chế các dầu mỡ, sáp hydrogen hoá. Tuỳ theo nguyên liệu sử dụng và mức độ hydrogen hoá sẽ thu được các sản phẩm có thể chất mềm hoặc rắn và có các chỉ số đặc trưng cụ thể khác nhau. Nhưng nhìn chung các chất này đều vững bền không dễ bị biến chất ôi khét trong quá trình bảo quản và có khả năng nhũ hoá mạnh hơn các chất béo thiên nhiên. Sự thay đổi tính chất này là do trong quá trình hydrogen hoá đã xảy ra hiện tượng biến đổi. Ví dụ đối với các dầu mỡ có thể:

- + Có sự bão hoà một phần hoặc toàn bộ các dây nối kép của các acid béo chưa no có trong phân tử của các glycerid tạo ra những chất mới có thể chất đặc hơn, độ chảy cao hơn và vững bền hơn. (Ví dụ: có sự chuyển acid linoleic thành acid oleic).
- + Có hiện tượng đồng phân hoá do có sự chuyển vị các dây nối kép hoặc sự chuyển vị trong không gian (ví dụ hiện tượng chuyển acid oleic thể lỏng thành acid elaidic thể rắn và là đồng phân trans của acid oleic).
- + Có sự tạo thành một lượng nhỏ các mono glycerid và diglycerid có khả năng nhũ hoá đối với các chất lỏng phân cực.

Để làm tá được thuốc mỡ hay dùng dầu lạc, dầu hướng dương, dầu dừa, dầu hạt bông và lanolin hydrogen hoá. Để làm tá được trong thuốc đạn, trứng còn dùng dầu dừa và mỡ lợn hydrogen hoá. Nhưng hay dùng nhất là dầu lạc hydrogen hoá.

Lanolin hydrogen hoá cũng đã được sử dụng ở nhiều nước và mang nhiều tên quy ước như: hydrolan, hydeps, lanocerin, v.v. Có đặc tính là vững bền không dễ bị biến chất ôi khét như lanolin và có khả năng hút nước cao hơn lanolin. Vì vậy, hay được dùng thay lanolin trong các tá được hút và tá được nhũ tương kiểu N/D.

- Các dầu mỡ sáp polyoxyethylen glycol hoá.

Cho đến nay người ta đã nghiên cứu 2 loại: Các dầu polyoxyethylen glycol hoá còn gọi là các polyoxyethylen của glycerid và lanolin polyoxyethylen glycol hoá.

- + Các dầu hay glycerid polyoxyethylen glycol hoá thu được bằng cách alcol hoá các dầu thực vật bằng các polyoxyethylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình trong khoảng từ 200 đến 400.

Tuỳ theo nguyên liệu sử dụng, sản phẩm thu được sẽ ở thể lỏng, mềm hoặc rắn nhưng đều có đặc tính chung: Hoà tan ở nhiệt độ thường theo bất cứ tỷ lệ nào trong dầu parafin và các dầu béo thực vật, ether dầu hoả, ether, cloroform, acetone. Tan ở nhiệt độ cao trong cồn ethylic, không tan trong glycerin, ethylen glycol, propylen glycol. Không hoà tan nhưng dễ phân tán trong nước.

Do đặc tính thân nước, có khả năng thấm rất cao và thích hợp với tất cả các loại da và niêm mạc nên các chất này có thể dùng làm tá được trong các chế phẩm dùng ngoài thay cho tất cả các loại tá được béo động và thực vật hoặc tá được hydrocarbon khi muốn cho chế phẩm có độ thấm cao.

- + Lanolin polyoxyethylen glycol hoá còn được gọi là lanolin tan trong nước hoặc bằng nhiều tên quy ước như: Aqualose. Solulan. v.v.. thu được bằng cách đem các chuỗi polyoxyethylen gắn vào lanolin hoặc alcol lanolin.

Do có tác dụng làm dịu, dễ hoà tan trong nước và trong cồn, chất này được dùng làm tá được nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu D/N và trong các chế phẩm nước hoặc cồn dùng ngoài nhằm tăng tác dụng làm dịu của các chế phẩm trên đối với da hoặc niêm mạc.

d) Các chất phân lập từ các dầu mỡ sáp và các dẫn chất của chúng.

Trên thực tế hay gặp: các acid béo, các alcol béo và các dẫn chất của chúng. Ngoài ra, người ta cũng đã phân lập từ lanolin một số thành phần và sử dụng làm tá dược trong thuốc mỡ thay lanolin.

- Các acid béo: acid stearic và acid oleic là 2 chất hay gặp nhất trên thực tế và đã được ghi trong dược điển của nhiều nước.

- + Acid stearic: thường được phân lập từ mỡ bò và cấu tạo bởi một hỗn hợp (gần bằng phần) của các acid stearic và panmitic. Trong thuốc mỡ, acid stearic hay được dùng để tạo chất nhũ hoá xà phòng với các hydroxyd kim loại hoặc amin hữu cơ đồng thời làm tá dược điều chỉnh thể chất, làm tăng độ đặc, độ cứng của thuốc.

Độ chảy: 50-70° C

Độ đông rắn: 54°

Chỉ số acid: 200 - 210

Chỉ số iod: 5

- + Acid oleic: thường thu được bằng cách thủy phân mỡ hoặc dầu béo động hoặc thực vật và tách riêng các acid béo thể lỏng bằng cách ép. Là chất sánh như dầu, màu vàng, có mùi vị riêng đặc biệt, dễ ra không khí dễ bị sẫm màu và mùi vị trở thành rõ rệt hơn. Không tan trong nước, dễ tan trong cồn 95°, ether, cloroform, benzen.

Chỉ số acid: 195 - 202

Chỉ số iod: 85 - 92

Tỷ trọng ở 20°: 0,889 - 0,895

- Các dẫn chất của các acid béo: gồm một số ester của chúng với các alcol hay được dùng làm tá dược trong thuốc mỡ và trong các dạng thuốc bôi xoa ngoài da khác. Có thể sắp xếp các dẫn chất này dựa trên tính chất của các alcol kết hợp như sau:

- + Ester với alcol isopropylic: hay gặp nhất là isopropyl miristat và panmitat.

- Isopropyl miristat: $(CH_3)_2 - CH - O - CO(CH_2)_{12} - CH_3$

Là chất lỏng không màu, không mùi, vị nhẹ; không tan trong nước, glycerin, propylen glycol; đồng tan với các dầu thực vật và khoáng vật, với vaselin, lanolin và các alcol béo.

Tỷ trọng ở 20°C: 0,850 - 0,855

Chỉ số acid: 0,5

Chỉ số iod: 1

- Isopropyl panmitat: có thể chất đặc hơn, còn các tính chất khác giống như chất trên.

Do có ưu điểm vững bền, không dễ bị thủy phân và oxy hoá, có độ nhớt thấp, ít trơn nhờn hơn các dầu béo, có khả năng hoà tan đối với nhiều dược chất, có khả năng thẩm cao và không gây kích ứng da hoặc niêm mạc, hai chất trên rất hay được dùng thay thế các dầu béo trong thuốc mỡ và trong các dạng thuốc bôi xoa ngoài da khác.

- Ngoài ra, còn dùng ester của lanolin với alcol isopropylic, gọi tên quy ước là isopropylan hoặc Lavesta P. là chất có tác dụng rất dễ chịu đối với da hoặc niêm mạc, có khả năng thẩm cao nên hay được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ hấp thu hoặc yêu cầu gây tác dụng sâu.
- + Ester với các alcol hexylic và dexylic: hay gặp nhất là 2 chất xetiol A và xetiol V.

Xetiol A là ester của acid lauric với alcol hexylic

Xetiol V là ester của acid oleic với alcol dexylic

Với các chỉ số đặc trưng như sau:

	Xetiol A	Xetiol V
Chỉ số acid	0,5	1
Chỉ số xà phòng hoá	190 - 205	130 - 150
Chỉ số iod	2	55 - 65
Chỉ số hydroxyd	5	5
Tỷ trọng ở 20°C	0,85 - 0,87	0,86 - 0,87

Cũng như các ester với alcol isopropylic, các chất này có khả năng hoà tan nhiều loại dược chất và có khả năng thẩm cao nên hay được dùng làm tá dược trong các thuốc dùng ngoài thay cho các dầu thực vật.

- + Ester với glycerol: là những chất cấu tạo bởi hỗn hợp các mono, di và triglycerid của nhiều acid béo, trong đó monoglycerid của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên thường quy ước gọi hỗn hợp bằng tên của chất đó.

Tính chất chung của các chất này là không tan trong nước, dễ tan trong các dung môi hữu cơ, có khả năng nhũ hoá đối với các chất lỏng phân cực và dẫn hoạt chất tốt. Vì vậy hay được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương hoặc dùng phối hợp với vaselin, mỡ lợn v.v... nhằm làm tăng khả năng nhũ hoá của các tá dược này. Dùng một mình, các chất này chỉ có khả năng nhũ hoá yếu và sẽ tạo nhũ tương kiểu N/D, nên để làm tăng khả năng nhũ hoá của chúng đồng thời biến chúng thành tá dược nhũ hoá tạo nhũ tương kiểu D/N, thường dùng phối hợp với một tỷ lệ thích đáng (khoảng 10%) xà phòng hoặc alcol sulfat.

Điển hình cho nhóm này là chất glycerin monostearat. Glycerin monostearat là chất rắn giống sáp, màu trắng, sờ nhờn tay, không mùi vị. Độ chảy 53 - 57°, không tan trong nước, dễ tan trong các dung môi hữu cơ. Glycerin monostearat hay được dùng làm chất nhũ hoá tạo nhũ tương kiểu N/D và làm tăng độ cứng trong các kem thuốc. Ngoài ra hay được dùng dưới dạng hỗn hợp với

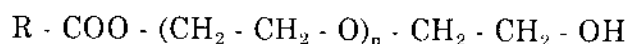
các loại chất nhũ hoá anion hoặc không ion hoá dễ tan trong nước để làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu D/N. Các hỗn hợp này mang nhiều tên quy ước thay đổi phụ thuộc vào chất nhũ hoá D/N kết hợp. Ví dụ hay gặp các hỗn hợp sau đây:

- Gelabase: Glycerin monostearat + xà phòng kali stearat. Dùng thích hợp trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu D/N, có pH $\geq 7,8$. Tương kỵ với các acid và các dược chất có tính cation.
- Gelacid: glycerin monostearat + natri lauril sulfat. Dùng thích hợp trong các thuốc mỡ nhũ tương có pH $< 7,8$. Tương kỵ với các dược chất có tính cation.
- Gelot 64: Glycerin monostearat + một chất nhũ hoá không ion hoá kiểu D/N (ví dụ Tween 80). Không chịu ảnh hưởng của pH và thích hợp với nhiều loại dược chất anion, cation và không ion hoá.
- + Ester với glycol: gồm một số chất dược cấu tạo bởi hỗn hợp các mono và diester của nhiều acid béo trong đó monoester của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên thường quy ước gọi tên hỗn hợp bằng tên của chất đó. Các chất thuộc nhóm này hay gặp trên thực tế có thể chia ra làm hai loại: tan trong nước và không tan trong nước.

Các dẫn chất không tan trong nước hay được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D gồm ethylen glycol stearat, diethylen glycol stearat và propylenglycol stearat. Các chất này có thể chất rắn giống sáp, không mùi vị và được đặc trưng bởi các chỉ số sau đây:

	Ethylen glycol stearat	Diethylen glycol stearat	Propylen glycol stearat
Tên quy ước	Monhyle	Hydrine	Monosteol
Độ chảy	54 - 57°	44 - 46°	33 - 36°
Chỉ số acid	6	6	6
Chỉ số iod	3	3	3
Monoester	50%	40%	50%
Glycol tự do	5%	7,5%	8%

Các dẫn chất dễ tan trong nước gồm các ester của các acid béo với polyethylen glycol. Các chất này còn mang nhiều tên quy ước như: Cremophores, Myrj, v.v... Có công thức chung:



Trong đó R = gốc acid béo (acid lauric, pantimic, stearic, v.v...), n = 8 - 50

Tính chất và tác dụng nhũ hoá của các chất này phụ thuộc vào tương quan giữa gốc acid và n và được phản ánh trên HLB của chúng. Các chất có HLB lớn

(n lớn) rất dễ tan trong nước, không tan trong dầu nên tạo nhũ tương kiểu D/N; trái lại các chất có HLB nhỏ dễ tan trong dầu, ít tan trong nước nên tạo nhũ tương kiểu N/D. Các chất sau đây có HLB lớn dễ tan trong nước nên hay được dùng làm tá dược nhũ hoa tạo nhũ tương kiểu D/N trong các kem bôi da và đã được ghi trong các dược điển của nhiều nước:

- Polyethylen glycol 400 monolaurat là chất lỏng dễ tan trong nước ở nhiệt độ thường.
- Polyethylen glycol 400 monolaurat là chất thể mềm màu trắng, chảy ở 30 - 40°C, dễ tan trong nước nóng.
- Polyethylen glycol 400 monolaurat (polyoxyd 40 hay Myrj 52) là chất rắn giống sáp chảy ở 39 - 44°C, dễ phân tán trong nước nóng.
- + Các alcol béo: các alcol béo dùng làm tá dược trong thuốc mỡ thường được phân lập ra từ các sáp. Phần lớn các chất này ở thể rắn, khi đun chảy sẽ có thể đồng tan hoặc trộn đều với các dầu béo động hoặc thực vật, dầu parafin vaselin, lanolin, mỡ lợn. Bền vững, không bị biến chất, ôi khét. Có thể chất mịn màng và có tác dụng dịu đối với da hoặc niêm mạc.

Tuy bản thân chỉ là những chất nhũ hoá rất yếu (tạo nhũ tương kiểu D/N) các alcol béo có thể làm tăng lên rất mạnh khả năng nhũ hoá, hút nước của nhiều tá dược khác như mỡ lợn, vaselin, v.v... Vì vậy hay được dùng làm tá dược phối hợp để điều chỉnh thể chất, tăng độ cứng, độ mịn màng, khả năng nhũ hoá và tác dụng dịu của các tá dược nói trên.

Dùng một mình, các alcol béo là chất nhũ hoá tạo nhũ tương kiểu N/D nhưng hay được dùng làm chất nhũ hoá ổn định phối hợp với các chất nhũ hoá mạnh kiểu D/N trong các sáp nhũ hoá. Các alcol béo sau đây đã được ghi trong Dược điển của nhiều nước và thông dụng trên thực tế; alcol cetylic, ceto stearyllic.

- Alcol cetylic: được phân lập từ spermaceti, chứa khoảng 90% hexadecanol $C_{16}H_{33}OH$, những lượng nhỏ các đồng đẳng thấp hơn hoặc cao hơn và được đặc trưng bởi các chỉ số sau đây:

Độ chảy:	49,3°C
Độ đông, rắn:	47 - 50°
Chỉ số hydroxyd:	220 - 235
Chỉ số iod:	3
Chỉ số xà phòng hoá:	2
Tro:	0,1

Ở dạng khối rắn hoặc mảnh óng ánh không màu, sờ nhờn tay. Không tan trong nước, tan trong cồn, cloroform, benzen. Không dễ bị ôi khét, làm mềm da nhưng không gây nhờn da.

Phối hợp với mỡ lợn, tỷ lệ 2% sẽ tăng khả năng hút nước của tá dược này từ 10% lên 240%; phối hợp với vaselin với tỷ lệ 50% sẽ tăng khả năng hút nước của tá dược này lên tới 250%.

Trước đây, alcol cetylic chỉ hay được dùng trong việc chế các mỹ phẩm, từ khi nhận rõ các ưu điểm của nó về nhiều mặt, người ta đã sử dụng rộng rãi chất này làm tá dược trong thuốc mỡ và thuốc đạn trứng.

- Alcol stearylic: Alcol stearylic được dùng chứa trên 95% octodecanol $C_{18}H_{37}OH$, những lượng nhỏ các đồng đẳng thấp hơn hoặc cao hơn và được đặc trưng bởi các chỉ số sau đây:

Độ chảy:	58°C
Độ đông rắn:	565 - 805
Chỉ số hydroxyd:	200 - 220
Chỉ số iod:	3
Chỉ số xà phòng hoá:	3
Tro:	0,1%

- Alcol ceto - stearylic: còn được gọi là sáp (Lanét O) là một hỗn hợp các alcol béo thể rắn trong đó hai alcol cetylic và stearyllic chiếm tỷ lệ chủ yếu và bằng phần với nhau. Chất này đã được ghi trong Dược điển của nhiều nước, được đặc trưng bởi các chỉ số sau đây:

Độ đông rắn:	45 - 53°
Chỉ số hydroxyd:	200 - 220
Chỉ số iod:	2
Chỉ số acid:	1

Ngoài các alcol béo thể rắn đã kể trên, còn dùng một số alcol béo thể lỏng làm tá dược thuốc mỡ thay các dầu béo thực vật hoặc dầu parafin vì các chất này có ưu điểm vững bền không dễ bị biến chất, ôi khét, có khả năng hoà tan đối với nhiều loại dược chất và có khả năng thẩm cao hơn dầu béo thực vật. Hay gặp nhất trên thực tế là các chất: alcol oleic và alcol 2 octhyl - dode canol còn gọi bằng tên quy ước là Euthanol G.

– Các chất phân lập từ lanolin.

Nhằm mục đích thay đổi thể chất, tính hoà tan, làm tăng tính vững bền và tác dụng dịu, làm mất tính chất gây dị ứng v.v... của lanolin người ta đã áp dụng nhiều phương pháp tinh chế như: cất chân không, chiết xuất chọn lọc, kết tinh phân đoạn, v.v... và đã phân lập từ lanolin nhiều chất có thể chất khác nhau để dùng làm tá dược trong thuốc mỡ. Ví dụ các chất:

- + Viscolan hay lanolin thể lỏng: cấu tạo bởi các ester thể lỏng có trong lanolin. Đồng tan nhiều hơn với nước và không chứa các chất gây dị

ứng. Hay được dùng làm tá dược trong các kem thuốc nhằm làm cho thuốc có tác dụng dịu và có khả năng thấm sâu.

- + Waxolan hay lanolin thể sáp: cấu tạo bởi hỗn hợp các ester thể rắn có trong lanolin. Thể chất rắn giống sáp, rất trơn mịn và có tác dụng làm dịu rất cao nên được dùng làm tá dược điều chỉnh thể chất, tăng độ cứng trong thuốc mỡ và trong các sáp bôi môi.
- Alcol của lanolin hay lanol (hoặc còn được gọi bằng nhiều tên quy ước của hãng sản xuất như: Amerchol, Superchol, v. v...) là phần không xà phòng hoá thu được khi cho tác dụng lanolin với các chất kiềm. Cấu tạo bởi cholesterol và các alcol khác có trong lanolin trong đó tỷ lệ cholesterol không được dưới 30%. Ở thể rắn màu vàng sẫm, dễ bóp vụn khi trời lạnh, trở thành dẻo khi trời nóng, có mùi nhẹ đặc biệt. Không tan trong nước, ít tan trong cồn, tan hoàn toàn trong ether, cloroform, ether dầu hỏa. Không dễ biến chất ôi khét và không gây kích ứng như lanolin nhưng lại có khả năng nhũ hoá mạnh, có tác dụng làm dịu và khả năng dẫn hoạt chất thấm sâu như lanolin nên hay được dùng thay lanolin trong thuốc mỡ. Đặc biệt, hay được dùng trong các tá dược nhũ hoá và tá dược nhũ tương.

2.2.2.1.2. Các hydrocarbon

- Nhóm các sản phẩm của dầu hoả.

Các hydrocarbon hay được dùng làm tá dược trong thuốc mỡ gồm các sản phẩm thu được bằng cách tinh chế các dư phẩm của việc cất dầu hoả. Các sản phẩm này ở thể lỏng, rắn, trơn nhờn, giống các dầu mỡ, sáp động và thực vật. Không tan trong nước, ít tan trong cồn ethylic và methylic, dễ tan trong ether, cloroform, ether dầu hoả, carbon sulfid và có thể trộn đều theo bất cứ tỷ lệ nào với các dầu mỡ sáp động và thực vật trừ dầu thầu dầu.

Ưu điểm: rất vững bền, không bị biến chất ôi khét và không bị vi khuẩn nấm mốc làm hỏng trong quá trình bảo quản; trở về mặt hoá tính nên không gây tương kỵ với các dược chất; không chịu tác dụng của các acid, kiềm, các chất oxy hoá khử.

Nhược điểm: hầu như không có khả năng hút các chất lỏng phân cực; về mặt sinh lý là những chất xa lạ đối với da; không thấm được qua da và không được da hấp thu, khi bôi lên da tạo một lớp màng bí kín các lỗ chân lông, cản trở sự trao đổi bình thường (toả nhiệt, bốc hơi nước, v.v...) giữa da ở chỗ bôi thuốc với môi trường bên ngoài và do đó làm giảm sức đề kháng của da lạnh, cản trở sự dẫn lưu các vết hương, vết mỗ, v.v. Sử dụng lâu ngày có thể gây hiện tượng kích ứng tại chỗ. Trơn nhờn nên gây bẩn da, quần áo và rất khó rửa sạch bằng nước và xà phòng.

Do có khả năng thấm rất yếu, giải phóng hoạt chất chậm và không hoàn toàn, các chất này chỉ hay được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ bảo vệ da hoặc khi muốn cho dược chất chỉ gây tác dụng ở bề mặt da (biểu bì). Ngoài ra, hay được dùng làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương.

Các chất thuộc nhóm này hay được dùng nhất gồm: vaselin, dầu vaselin và parafin. Ở một số nước khác còn dùng các chất: naphthalan, ozokerid, cerezin.

- + Vaseline (Vaselinum - Parafinum mole - Petrolatum mole): là chất hay được dùng nhất thuộc nhóm trên. Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no rắn và lỏng (Theo quan điểm hoá lý, vaselin là một dạng gel cấu tạo bởi các tinh thể nhỏ của các hydrocarbon rắn phân tán trong các hydrocarbon lỏng). Thể chất mềm gần giống mỡ lợn nhưng dẻo hơn và trong hơn. Thường gặp vaselin dưới hai dạng: vàng và trắng. Thu được dạng trắng bằng cách tẩy màu dạng vàng bằng acid và kiềm nên dạng vàng trung tính hơn dạng trắng.
- Vaseline trắng: Được dùng để chế các thuốc mỡ có các dược chất màu trắng hoặc không màu, hoặc khi yêu cầu thuốc mỡ thu được phải tro. Vaseline vàng được dùng trong các trường hợp khác.

Vaseline được dùng là hỗn hợp các hydrocarbon no đã được tinh chế và tẩy trắng sản xuất từ dầu mỏ thô. Là khối mềm mại, sờ nhờn tay, đồng nhất, kéo thì thành sợi; phết mỏng lên kính sẽ tạo thành lớp đồng nhất hơi có huỳnh quang; màu trắng hoặc vàng không mùi, không vị, khan nước. Đun nóng, chảy ở 37-50°C thành dịch lỏng trong suốt, có huỳnh quang yếu, màu lơ. Tỷ trọng ở 20°C là 0,830- 0,900. Độ nhớt ở 60°C không dưới 2,5.

Ưu điểm: Đối chiếu với các tiêu chuẩn yêu cầu, vaselin dễ phối hợp với nhiều loại dược chất do có khả năng hòa tan đối với nhiều loại dược chất không phân cực (tinh dầu menthol, long não, v.v...) và có thể trộn đều với nhiều loại dược chất khác.

Nhược điểm: Có chỉ số nước thấp (8- 10) nên khó phối hợp với các dung dịch nước hoạt dược chất lỏng phân cực khác với tỷ lệ >5%. Để tăng khả năng nhũ hoá của vaselin, hay dùng phối hợp vaselin với lanolin, alcol của lanolin, cholesterol, sáp ong, spermaceti, các alcol béo cao như cetylic, atearylic hoặc các chất Span. Ví dụ: phối hợp với 5% lanolin, chỉ số nước sẽ tăng lên tới 78; với 10% sẽ là 80; với 1% alcol cetylic chỉ số nước sẽ tăng lên tới 40, với 3% sẽ là 50; với 5% cholesterol chỉ số nước tăng lên tới 200; với 5% sáp ong chỉ số nước sẽ là 25, v.v... Để sử dụng trong pha chế được thuận tiện, người ta thường chế sẵn các hỗn hợp của vaselin với các chất kể trên và gọi là tá dược hút hoặc tá dược nhũ tương khan. Ngoài các nhược điểm chung của nhóm đã nêu ở phần trên, vaselin còn có nhược điểm: Thể chất chịu ảnh hưởng của nhiệt độ (bảo quản ở nhiệt độ thấp, thể chất sẽ trở thành quá đặc, đun lên 100°C khi để nguội thể chất sẽ đặc hơn khi chỉ đun lên 60°C rồi để nguội). Khi bôi thành lớp dày lên da thì sẽ bịt kín các lỗ chân lông, cản trở sự trao đổi với môi trường bên ngoài nên gián tiếp thúc đẩy sự phân yếm khí các protein trong trường hợp da bị nhiễm khuẩn có mủ.

Dùng một mình hoặc phối hợp với các chất khác cùng nhóm (dầu vaselin parafin) vaselin chỉ thích hợp để chế các thuốc mỡ bảo vệ da hoặc để gây tác dụng điều trị ở biểu bì.

Dùng phối hợp vaselin với các dầu hydrogen hóa, lanolin hoặc cholesterol v. v... sẽ là một tá dược khan rất thích hợp cho các thuốc mỡ kháng sinh, tốt hơn tá dược nhũ tương hoặc tá dược polyethylenlycol. Cần lưu ý phân biệt vaselin thiên nhiên với vaselin nhân tạo.

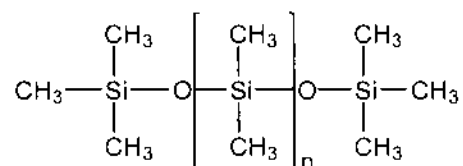
- Vaseline nhân tạo là hỗn hợp parafin và dầu parafin (với tỷ lệ 1:4) ở dạng khối mềm gần giống vaselin thiên nhiên, nhưng màu trắng đục, không đồng nhất, dẻo và trong như vaselin. Bảo quản lâu dễ bị phân lớp và phải đun chảy khuấy trộn mạnh cho tới khi nguội, mới trở lại đồng nhất. Vaseline nhân tạo có tất cả các nhược điểm của vaselin thiên nhiên nhưng ở mức độ cao hơn do không đồng nhất, mịn màng và dẻo như vaselin và do có khuynh hướng dễ phân lớp.
- + Dầu vaselin hay dầu parafin hay parafin lỏng (Vaselinum liquidum - Parafinum liquidum): Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no thể lỏng. Là chất lỏng sánh, trong, không màu, không mùi vị. Tỷ trọng: 0,780- 0,895. Không tan trong nước, rất ít tan trong alcol methylic và etylic, tan trong các dung môi không phân cực như ether, ether dầu hoả, carbon sulfid; đồng tan ở bất cứ tỷ lệ nào các dầu béo, trừ dầu thầu dầu và đồng tan với các tinh dầu.

Dầu vaselin hay được dùng phối hợp với một số tá dược khác cùng nhóm hoặc khác nhóm thể mềm hoặc rắn nhằm mục đích điều chỉnh thể chất hoặc để dễ nghiền mịn các chất rắn trước khi phối hợp chúng với các tá dược khác cùng có trong thành phần của thuốc. Ngoài ra còn hay được dùng làm tá dược dầu trong các tá dược nhũ tương.

- + Parafin hay parafin rắn (Parafinum solidum- Parafinum durum): cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no thể rắn. Ở dạng khối rắn màu trắng, có cấu trúc tinh thể óng ánh, sờ nhờn tay, không mùi vị, chảy ở 50-56°C. Không tan trong nước và trong cồn; dễ tan trong ether, benzen, cloroform, dầu béo và tinh dầu. Khi ở trạng thái đun chảy có thể trộn đều với các dầu mỡ, sáp. Hay được dùng với tỷ lệ từ 2- 5% để điều chỉnh thể chất, làm tăng độ đặc của một số tá dược mềm hoặc lỏng cùng nhóm hoặc khác nhóm. Ví dụ: dùng phối hợp với vaselin trong các thuốc mỡ long não, methyl salicylat nhằm mục đích tăng độ đặc, độ chảy của các thuốc mỡ này vì các dược chất trên khi hòa tan trong vaselin sẽ làm hạ độ chảy của vaselin và làm cho thuốc mỡ thu được sẽ có thể chất mềm quá.
- + Naphtalan: Là một chất thu được từ việc cất dầu hoả.
- + Ozokerit: còn gọi là sáp mỏ hoặc sáp vô cơ. Là một chất thường gặp ở các vùng lân cận của các mỏ dầu và được tạo ra do sự bốc hơi đột ngột của dầu hỏa. Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon có thành phần phức tạp. Thể chất rắn giống sáp, màu vàng hoặc trắng tùy theo mức độ tinh khiết. Loại thật tinh khiết chảy ở khoảng 74- 78°C. Hay được dùng trong thuốc mỡ làm tá dược điều chỉnh thể chất, tăng độ đặc, độ chảy giống như parafin và hay được dùng trong việc chế các sáp bôi môi.
- + Cerezin: Là một chất giống sáp, màu vàng hoặc trắng phụ thuộc vào mức độ tinh khiết. Chảy ở khoảng 61 - 78°C. Cách dùng trong thuốc mỡ giống như parafin hoặc ozokerit.

- Plastibase hay jelen là một dạng gel của polyethylen trong dầu vaselin. Thu được bằng cách hoà tan ở 130°C các polyethylen có trọng lượng phân tử khoảng 21.000 với tỷ lệ 5% trong dầu vaselin, rồi làm lạnh đột ngột để làm cho polyethylen kết tinh mịn trong dầu và tạo ra dạng gel nói trên. Là một chất thể mềm, dẻo hơn vaselin, trong và không màu. Chảy ở 90 - 91°C. Có ưu điểm nổi bật là rất vững bền, thể chất không bị thay đổi bởi nhiệt độ trong khoảng từ -15° đến + 60°C. Hoàn toàn trung tính. Có khả năng thấm sâu gần như các tá dược nhũ tương và giải phóng hoạt chất nhanh hơn vaselin. Có thể phối hợp với các dược chất rắn ở dạng bột với nồng độ lớn mà vẫn giữ được thể chất dẻo, không cứng như khi dùng vaselin. Khi dùng tá dược này trong kỹ thuật điều chế hoặc sản xuất thuốc mỡ không cần đun chảy tá dược trước khi phối hợp với dược chất như khi dùng vaselin và có thể tha hồ khuấy trộn mà tính vững bền không bị ảnh hưởng. Do có nhiều ưu điểm nên ở nhiều nước trên thế giới plastibase hay được sử dụng làm tá dược trong thuốc mỡ thay vaselin.
- Các silicon: Các silicon hay polysiloxan là những chất trùng hiệp cao phân tử trong đó mạch chính được cấu tạo bởi 2 nguyên tố Si và oxy sắp xếp xen kẽ với nhau và các hoá trị còn lại của Si được bão hoà bằng các gốc hữu cơ alkyl. Tính chất của các chất này phụ thuộc vào bản chất của sự trùng hiệp (thẳng hoặc vòng hoặc nhánh) và bản chất của gốc thế (methyl, phenyl hoặc kết hợp cả hai loại).

Các silicon có nhiều ứng dụng trong ngành dược. Để làm tá dược trong thuốc mỡ thường dùng các dimethyl polisixan hay dimeticon có công thức chung như sau:



Các chất này ở dạng lỏng sánh như dầu nên còn hay được gọi là “dầu silicon” nhưng không màu và không mùi vị. Tùy theo mức độ trùng hiệp (giá trị của n) các sản phẩm thu được sẽ có độ nhớt khác nhau nên mỗi sản phẩm được đặc trưng bởi độ nhớt trung bình tính bằng centipoise (c.s). Nhiều nước đã tiêu chuẩn hóa các sản phẩm silicon dùng trong ngành dược và ghi vào Dược điển 5 sản phẩm dimeticon có độ nhớt trung bình là: 20, 200, 350, 500 và 1000. Các chất này không tan trong nước, alcol methylic và ethylic, tan trong ether và xylene, (riêng các sản phẩm có độ nhớt thấp 20, 200, 350 và 600 tan cả trong benzen, amin acetat, cyclohexan, ether dầu hỏa) và có đặc tính nổi bật sau đây:

- Rất vững bền về mặt lý hoá: độ nhớt không bị thay đổi bởi nhiệt độ, bền vững đối với oxy ngay cả ở nhiệt độ cao và bền vững đối với phần lớn các thuốc thử hóa học trừ clor và các acid đặc.
- Không bị tác dụng của vi khuẩn nấm mốc.

- Không gây kích ứng, dị ứng đối với da và niêm mạc dù sử dụng trong một thời gian dài.
- Rất kỵ nước, hoàn toàn không đồng tan với nước (do có sức căng bề mặt khoảng 18-20 dyn/cm² rất thấp so với sức căng bề mặt của nước).
- Dễ bám thành lớp mỏng lên da hoặc niêm mạc tạo thành một lớp bao bọc làm cho da và niêm mạc trở thành kỵ nước, không thấm nước nhưng không cản trở sự hô hấp và không hạn chế các cảm giác của da hoặc niêm mạc khi tiếp xúc với môi trường xung quanh.
- Hoàn toàn không có khả năng thấm qua da.
- Có thể trộn đều với nhiều tá dược khác như vaselin, lanolin, các sáp, các alcol béo cao. Nhưng không trộn đều với các dầu mỡ béo và dầu parafin. Để trộn đều các silicon với các chất trên phải dùng các chất nhũ hoá thích hợp.

Do có các đặc tính nói trên, các silicon được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ gây tác dụng ở bề mặt da. Đặc biệt hay được dùng để chế các thuốc mỡ bảo vệ da hoặc niêm mạc chống tác dụng của nước, của các acid hoặc kiềm và của nhiều hoá chất có tác dụng gây kích ứng khác. Để chế các thuốc mỡ này hay dùng các silicon có độ nhớt trong khoảng 350 đến 1000 c. s tỷ lệ khoảng 30% phối hợp với vaselin.

Cũng do có tính vững bền đặc biệt như đã nói trên, các silicon hay được dùng phối hợp với các tá dược khác trong các thuốc mỡ có dược chất không vững bền như các kháng sinh dễ bị thủy phân giảm hoạt tính như penicilin, bacitracin. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy penicilin chế với tá dược silicon vững bền hơn chế với vaselin trắng.

Ngoài ra, silicon còn hay được dùng phối hợp với các dầu, mỡ, sáp hoặc hydrocarbon làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương. Nhưng cần lưu ý không nên dùng silicon làm tá dược thuốc mỡ bôi mắt vì chúng có tác dụng kích ứng đối với niêm mạc mắt.

Ví dụ: Một số công thức thuốc mỡ bảo vệ da và tá dược thuốc mỡ có silicon:

1) Thuốc mỡ bảo vệ da chống tác dụng của nước và các hóa chất.

Dầu silicon 350 c.s	30 phần
Vaselin vàng	60 phần
Alcol cetylic	10 phần

2) Tá dược nhũ tương D/N (dùng chất nhũ hoá anion)

Dầu silicon 350 c.s	30g
Acid stearic	11g
Vaselin vàng	10g
Dầu vaselin	24g
Triethanolamin	4g

Nipagin	0,2g
Nước cất	v. đ 100g

Hoặc:

Dimeticon 1000 c. s	40g
Alcol cetylic	15g
Natri lauryl sulfat	1g
Nipagin	0,1g
Nước	v. đ 100g

3) Tá dược nhũ tương D/N (dùng chất nhũ hoá cation)

Dimeticon 20 c. s	10g
Lanet 0	5g
Dầuvaselin	40g
Cetrimid	0,1g
Nước	v. đ 100g

2.2.2.2. Các tá dược không trơn nhờn và dễ hoà tan hoặc phân tán trong nước

Nhóm này gồm nhiều loại chất khác nhau về nguồn gốc và cấu tạo hóa học nhưng được xếp chung do có một số tính chất và ưu nhược điểm chung như sau:

- 1) Có thể hoà tan hoặc trộn đều với nước theo bất cứ tỷ lệ nào.
- 2) Dễ bám vào thành lớp mỏng lên da hoặc niêm mạc, kể cả niêm mạc ướt.
- 3) Không cản trở sự trao đổi bình thường giữa chỗ bôi thuốc với môi trường bên ngoài, không gây kích ứng dị ứng đối với da và niêm mạc. Trái lại có tác dụng dịu da và làm cho chỗ bôi thuốc được mát mẻ dễ chịu.
- 4) Không có khả năng thấm qua da lành nhưng thích hợp đối với da hoặc niêm mạc đã bị tổn thương hoặc mẫn cảm đối với các tá dược béo.
- 5) Giải phóng hoạt chất nhanh và hoàn toàn, nhất là đối với các dược chất dễ hoà tan trong nước (Ví dụ các dược chất sát khuẩn loại muối của amonium bậc 4).
- 6) Không trơn nhờn nên ít gây bẩn da, quần áo, dễ rửa sạch bằng nước và do đó đặc biệt thích hợp để chế các thuốc mỡ dùng cho các vùng có tóc hoặc nhiều lông.

Dựa vào tính chất, có thể sắp xếp các chất thuộc nhóm này thành 2 phân nhóm:

- Nhóm các chất tạo với nước những dạng gel có thể chất và độ bất dính đáp ứng yêu cầu làm tá dược trong thuốc mỡ.
- Nhóm các chất tự bản thân đã đáp ứng với yêu cầu làm tá dược thuốc mỡ.

2.2.2.2.1. Nhóm các chất tạo với nước những dạng gel

Nhóm này gồm một số chất keo hoặc chất rắn vô cơ thân nước nguồn gốc thiên nhiên như tinh bột, thạch, các anginat, gelatin, bentonit; nguồn gốc tổng hợp như các chất dẫn của cellulose, carbopol v. v...

Tất cả các chất trên đều dễ hòa tan hoặc phân tán trong nước và ở nồng độ thích hợp sẽ tạo những dạng gel có thể chất, độ bắt dính lên da hoặc niêm mạc v.v... đáp ứng yêu cầu làm tá được trong thuốc mỡ.

Các tá được chế từ các chất này có các tính chất và ưu điểm đã nêu trong phần tính chất và ưu nhược điểm chung của toàn nhóm, ngoài ra còn có nhược điểm cơ bản là không vững bền, rất dễ bị vi khuẩn, nấm mốc xâm nhập phát triển, dễ bị mất nước khô cứng trong quá trình bảo quản. Để khắc phục nhược điểm này, thường phải cho thêm các chất háo ẩm (glycerin, sorbitol hoặc propylenglycol nồng độ từ 10-20%) và các chất sát khuẩn, chống nấm (như ester của acid parahydxibenzoic; các dẫn chất hữu cơ của thủy ngân, v.v... với nồng độ thích hợp).

– Tá được chế từ tinh bột.

Hay được gọi là tá được tinh bột hoặc glycerin tinh bột (glycerium amyli) vì là dạng gel của tinh bột trong hỗn hợp glycerin và nước. Để chế tá được này có thể dùng tinh bột mì, hoặc tinh bột ngô, khoai, nhưng tinh bột mì hay được dùng nhất. Tùy theo từng nước, thành phần và cách điều chế có thể khác nhau đôi chút.

Ví dụ: Tinh bột tán nhỏ	10g
Nước	10ml
Glycerin	100ml

Hoà tinh bột vào nước. Thêm glycerin trộn đều. Đun cần thận nhỏ lửa và quấy liên tục cho tới khi hỗn hợp đặc sánh, đồng nhất. Bảo quản trong bình nút thật kín.

Ví dụ: Tinh bột mì	10g
Nước cất	10g
Glycerin	130g

Hoà tinh bột vào nước và để tiếp xúc khoảng 10 phút. Đun glycerin lên 135-140°C. Cho hỗn hợp tinh bột và nước vào quấy cho tới khi thu được thể gel đặc quánh và trong suốt, cũng có Được điển qui định chế tá được này bằng cách đem hỗn hợp tinh bột 30 phần + glycerin 70 phần, hấp trong nồi hấp ở 120° khoảng 30 phút.

Tá được tinh bột thích hợp với nhiều loại dược chất vì trung tính và có tác dụng dịu đối với da hoặc niêm mạc nhưng không vững bền, khó bảo quản lâu nên ngày càng ít dùng.

– Tá được chế từ thạch.

Thạch (agar- agar, geloza) là chất keo chiết từ một số loài rong biển. Trong nước lạnh thạch chỉ trương nở, nhưng hòa tan trong nước ở nhiệt độ sôi. Dung

dịch với nồng độ từ 1% - 2% khi để nguội sẽ tạo gel có thể chất thích hợp để làm tá dược thuốc mỡ. Để bảo quản thường cho thêm một tỷ lệ thích hợp các chất háo ẩm như glycerin, sorbitol, và các chất sát khuẩn, chống nấm mốc như nipagin, nipasol. Tá dược chế từ thạch có thể dùng để chế thuốc mỡ bôi da và thuốc mỡ bôi mắt. Các tá dược này vững bền ở pH khoảng 4-10, vững bền với cồn, aceton nồng độ dưới 50%, muối kim loại nặng và kiềm thổ ở nồng độ nhỏ.

Ví dụ: Một số công thức các tá dược chế với các chất thuộc nhóm này.

Tá dược pectin:

Pectin	6g
Glycerin	42g
Nước	v. đ 100g

Tá dược gelatin:

Gelatin	6g
Glycerin	44g
Nước	v. đ 100g

– Tá dược chế từ các anginat.

Các anginat là dạng muối kiềm tan trong nước của acid anginic chiết từ rong biển (*Fucus*, *Lamaria* v.v...). Hay dùng nhất là muối natri anginat. Có nhiều loại muối natri anginat khác nhau về mức độ trùng hiệp, thay đổi phụ thuộc vào bản chất của loại rong được dùng làm nguyên liệu và quá trình chiết xuất. Vì vậy, mỗi loại muối anginat được đặc trưng bởi độ nhớt, tính bằng đơn vị centipoise của dung dịch 1% của chất đó trong nước ở 20°C. Để làm tá dược thuốc mỡ, thường chế dạng gel với nồng độ 5 - 10% anginal có thêm chất háo ẩm và sát khuẩn để bảo quản, với tỷ lệ thích hợp.

Ví dụ: Một số công thức tá dược anginat:

Natri anginat	5g
Glycerin	10g
Natri benzoat	0,2g
Nước cất	v. đ 100g

Hoặc:

Natri anginat	8g
Glycerin	40g
Natri benzoat	5g
Nước cất	47g

Cách điều chế: rắc từ từ anginat vào hỗn hợp các chất lỏng có trong công thức (trong đó đã hoà tan các muối) và để tiếp xúc 4 giờ, thỉnh thoảng khuấy trộn, hết thời gian trên, đem ra khuấy trộn mạnh để thu được dạng gel đồng nhất.

Cần lưu ý rằng độ nhớt của các gel anginat chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: pH, các muối kim loại nặng và kiềm thổ, v.v... Các anginat ổn định nhất trong khoảng pH từ 4 - 10. Các acid mạnh gây kết tủa acid anginic và làm cho dạng gel bị phá huỷ; trái lại các acid yếu cho thêm từ từ sẽ tạo acid anginic thể keo có tác dụng ổn định dạng gel. Các muối borat, citrat, tartrat và benzoat có tác dụng làm tăng độ nhớt của các gel anginat nên hay được dùng làm chất ổn định chúng. Các muối kim loại nặng và kiềm thổ gây kết tủa acid anginic dưới dạng muối anginat kim loại nặng hoặc kiềm thổ không tan. Các chất cationic (ví dụ phenyl thủy ngân nitrat), các chất oxy hoá (ví dụ các hypoclorid) đều tương kỵ với các anginat.

– Tá dược chế với các dẫn chất của cellulose.

Có 2 dẫn chất methyl và carboxy methyl cellulose hay được sử dụng nhất trong bào chế. Để làm tá dược thuốc mỡ, dùng dạng gel 2- 5% trong nước có thêm 10- 20% glycerin hoặc sorbitol làm chất giữ độ ẩm và một tỷ lệ thích hợp các chất sát khuẩn kháng nấm.

Ngoài các ưu điểm chung của nhóm, các tá dược chế với các dẫn chất của cellulose còn có ưu điểm: vững bền, có thể tiết khuẩn mà không bị biến đổi thể chất và có thể điều chỉnh pH bằng các dung dịch đệm. Vì vậy dùng thích hợp cả trong các thuốc mỡ bôi mắt. Nhưng cần lưu ý các tá dược này có thể là môi trường phát triển của một số vi khuẩn và do đó bị thủy phân biến chất. Các dẫn chất methyl cellulose tương kỵ với phenol, cloresol, resorcin, tanin, natri clorid, bạc nitrat và tạo phức với các ester của acid parahydroxybenzoic. Các dẫn chất carboxy methyl cellulose tương kỵ với các muối kim loại nặng, các dược chất có tính cation và các dung dịch acid mạnh.

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm "in vitro" cũng cho thấy cả hai loại dẫn chất methyl và carboxy methyl cellulose đều làm giảm hoạt tính của nhiều dược chất sát khuẩn như: natri sulfadimidrin, nitrofurazon, mecurocrom, oxyquinoleinsulfat, acrilavin, cetyl piridin clorid và natri merthiolat.

– Tá dược chế với các carbopol.

Carbopol là những sản phẩm trùng hiệp cao phân tử của acid acrylic, dạng bột trắng, không tan hoặc rất ít tan trong nước nhưng phồng lên trong nước tạo những thể gel có pH acid (dịch treo 1% của các chất này có pH khoảng 3) và không sánh. Dem trung hoà một phần các gel nói trên bằng natri hydroxyd, amoniac hoặc triethanolamin sẽ làm tăng độ nhớt và thu được các gel đặc hơn để dùng làm tá dược trong thuốc mỡ. Carbopol còn có thể tạo gel với các dung môi hữu cơ như cồn, glycerin, propylenglycol. Điều chế các dạng gel nói trên như sau: Rắc bột carbopol lên bề mặt dung môi đồng thời khuấy trộn thật mạnh. Để tiếp xúc cho đến khi tan hết các bột thì cho thêm lượng chất kiềm thích hợp vào khuấy trộn nhẹ. Các gel carbopol không dễ bị vi khuẩn nấm mốc làm hỏng, nhưng độ nhớt dễ bị giảm khi bảo quản ngoài ánh sáng hoặc bởi tác dụng của một số ion kim loại. Vì vậy, phải bảo quản chúng trong chai lọ màu, tránh ánh sáng và cho thêm một lượng E. D. T. A.

Ví dụ: Một số công thức thuốc mỡ chế với tá dược carbopol.

Thuốc mỡ acid salicylic:

Acid salicylic	2g
Carbopol 940	4g
Dung dịch NaOH 10%	16ml
E. D. T. A	0,05g
Nước cất	v. d 100g

Thuốc mỡ acid boric:

Acid boric	3g
Carbopol 940	2g
Dung dịch NaOH 10%	8ml
E. D. T. A	0,05g
Nước cất	v. d 100g

– Tá dược chế với bentonit.

Để làm tá dược trong thuốc mỡ, thường dùng dạng gel đặc như bột nhào 10 - 20% bentonit có thêm 10 - 20% glycerin hoặc sorbitol làm chất bảo quản tránh mất nước khô cứng nhanh. Cũng có thể dùng gel bentonit phối hợp với các tá dược béo hoặc hydrocarbon để hạn chế hiện tượng mất nước khô cứng; trong trường hợp này, cần cho thêm một tỷ lệ thích đáng chất nhũ hoá diện hoạt thích hợp để thu được hỗn hợp tá dược mịn màng đồng nhất.

Ví dụ: Một số công thức tá dược bentonit:

Bentonit	15g
Glycerin	20g
Nước cất	65g

Hoặc:

Bentonit	13g
Natri lauryl sulfat	0,5g
Vaselin trắng	32g
Nipagin	0,1g
Nước cất	v. d 100g

Muốn thu được thể gel đồng nhất, phải tiến hành điều chế theo một trong hai cách sau đây:

1. Rắc bentonit từ từ lên mặt nước đã đun nóng. Để tiếp xúc 24 giờ thành loãng quấy. Sau đó quấy trộn mạnh cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

2. Nghiền bentonit với glycerin. Thêm dần nước cất vào khuấy trộn mạnh cho tới khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

Nếu trong thành phần thuốc mỡ có các dược chất ở thể bột như: kẽm oxyd, magnesi oxyd, v.v... nên hoà trộn bentonit với các chất đó, nghiền hỗn hợp này với glycerin rồi thêm dần nước vào khuấy trộn mạnh.

Ví dụ: Công thức thuốc mỡ với tá dược bentonit

Kẽm oxyd	10g
Bentonit	10g
Glycerin	10g
Nước cất	v.đ 100g

Ngoài các ưu điểm giống như các chất khác trong nhóm, bentonit còn có ưu điểm rất vững bền, có thể tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao mà không bị thay đổi thể chất; khi bôi lên vết thương có tác dụng làm săn se, khô ráo và bớt mùi hôi thối. Cần lưu ý:

- Khi dùng để chế thuốc mỡ bôi lên vết thương, phải tiệt khuẩn trước tá dược này ở 150°C trong 1 giờ.
- Tá dược (gel) bentonit có pH kiềm trong khoảng 9 - 10,5 và các chất kiềm như magnesi oxyd có tác dụng làm tăng khả năng tạo gel của bentonit, còn các acid có tác dụng ngược lại.
- Ở dạng phân tán trong nước, các hạt bentonit tích điện âm nên sẽ bị đông vón, kết tủa khi gặp các chất có tính cation
- Kết quả nghiên cứu thực nghiệm "in vitro" cho thấy tá dược bentonit có thể làm giảm hoạt tính của một số kháng sinh và dược chất sát khuẩn như: neomycin sulfat, tetracyclin clohidrat, bacitracin, streptomycin sulfat, các dẫn chất của amoni bậc 4, các chất dẫn acridin, clohexydrin, phenyl thủy ngân acetat, oxyquinolein sulfat.

Ngoài tá dược bentonit, ngày nay còn có các tá dược chế với những chất khác tương tự bentonit. Ví dụ: Vengum hoặc laponit.

Vegum (Veegum): là silicat kép Al và Mg ở dạng xốp như bông màu trắng ngà. Cũng như bentonit khi phân tán trong nước, vegum sẽ tạo dịch keo hoặc gel tùy theo nồng độ và vì vậy hay được dùng làm chất ổn định trong các hỗn dịch hoặc nhũ tương thuốc hoặc để chế tá dược thuốc mỡ. Không độc và không gây kích ứng, vegum có thể dùng uống và dùng ngoài đều được. Dung dịch keo hoặc gel của vegum có pH kiềm khoảng 9,5 nhưng bền trong khoảng pH từ 3,5-11, vì vậy có thể điều chỉnh về pH trung tính hoặc acid khi cần phối hợp với các dược chất không bền ở môi trường kiềm.

Ví dụ: Một số công thức tá dược thuốc mỡ chế với vegum:

Vegum	18g
Nước cất	82g

Hoặc

Vegum	18g
Glycerin	10g
Nipagin	0,1g
Nước cất	v. đ 100g

Laponit: là một loại magnesi silicat tổng hợp nên có độ tinh khiết cao. Tính chất và cách dùng giống như bentonit hoặc vegum nhưng dạng gel của chất này có ưu điểm là gần trong suốt.

– Tá dược nhôm hydroxyd.

Thu được bằng cách kết tủa một dung dịch bão hoà phèn chua bằng ammoniac, rửa tủa keo thu được nhiều lần bằng nước cất và lọc rút hết nước rồi đem hong khô ngoài không khí. Tá dược này có thể chất gần giống vaselin, không mùi vị; không gây kích ứng da và niêm mạc, có thể dùng phối hợp với các tá dược béo hoặc hydrocarbon. Vì có khả năng nhũ hoá các chất này tạo ra nhũ tương kiểu D/N. Dễ phối hợp với nhiều loại dược chất. Rất vững bền và không bị vi khuẩn nấm mốc làm hỏng.

2.2.2.2.2. Nhóm các chất tự bản thân đã đáp ứng với yêu cầu làm tá dược thuốc mỡ

Diễn hình cho các chất này là các polyoxyethylen glycol, còn được gọi là PEG hay carbowax. Là những chất thu được bằng cách đem trùng hiệp các phân tử oxyethylen với sự có mặt của nước. Có công thức chung như sau:



Tên của mỗi chất này thường kèm theo một con số biểu thị trọng lượng phân tử của nó. Thể chất, độ chảy, độ hoà tan ... của các chất này thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng phân tử. Các chất có lượng phân tử thấp (200-700) là những chất lỏng sánh, độ nhớt thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng phân tử, không màu, không vị, có mùi nhẹ riêng đặc biệt; đồng tan với nước, cồn, aceton, benzen và các glycol nhưng không đồng tan với ether, các dầu béo và các hydrocarbon. Các chất có trọng lượng phân tử cao từ 1000 trở lên có thể chất đi từ mềm đến rắn: các chất có trọng lượng phân tử 1000 hoặc 1500 có thể chất mềm gần giống vaselin hoặc dẻo gần như sáp ong; các chất có trọng lượng phân tử 2000, 4000, 6000, 12. 000...ở dạng rắn như parafin hoặc mảnh nhỏ dẹt màu trắng ngà, không mùi vị, dễ tan trong nước, cồn, cloroform, không tan trong ether.

Các P.E.G lỏng có khả năng hoà tan đối với nhiều loại dược chất, kể cả một số chất không tan trong nước và trong dầu (ví dụ các barbituric, các hormon steroid, một số chất gây tê, một số muối alcaloid ít tan trong nước, các chất màu, các chất thơm v. v...). Do dễ hoà tan trong nước và bản thân có khả năng hoà tan đối với nhiều loại chất, có tính háo ẩm mạnh, có độ nhớt cao, có khả năng gây thấm, nhũ hoá, làm bóng v.v... các polyethylen glycol có rất nhiều ứng dụng. Trong bào chế, các P.E.G được dùng làm dung môi để chế dung dịch của một số

được chất ít tan trong nước, làm chất gây thấm và nhũ hoá trong các hỗn dịch và nhũ tương thuốc; làm tá dược tan, rã, dính và trơn v.v... trong các thuốc viên nén và làm tá dược trong thuốc mỡ, đạn, trứng.

Để làm tá dược thuốc mỡ thường dùng hỗn hợp các sản phẩm lỏng và rắn hoặc lỏng và mềm. Tỷ lệ giữa các chất này có thể thay đổi một cách thích hợp với tính chất và số lượng dược chất cần phối hợp hoặc với điều kiện khí hậu thời tiết. Theo kinh nghiệm một số nước thì với khí hậu ôn đới và để chế thuốc mỡ có được chất rắn ở dạng bột, có thể dùng hỗn hợp 60% P.E.G 400 và 40% P.E.G 4000 làm tá dược; với khí hậu các nước nhiệt đới về mùa hè hoặc khi cần phối hợp với một lượng nhỏ dược chất lỏng, có thể dùng hỗn hợp đồng lượng hai chất trên. Khi cần phối hợp với những lượng từ 5% - 20%, nước hoặc dung dịch nước hay dung dịch cồn của dược chất, nên thay thế một tỷ lệ khoảng 5% P.E.G bằng các alcol, béo cao. Ví dụ có thể dùng hỗn hợp sau đây:

P.E.G 400	}	—
P.E.G 4000		aa 47,5g
Alcol cetylic		5,0g

(Hỗn hợp này có thể trộn đều với khoảng 20% nước hoặc chất lỏng phân cực khác mà thể chất vẫn đáp ứng với yêu cầu, vì alcol cetylic có tác dụng cản trở tác dụng hoà tan của nước hoặc cồn đối với P. E. G).

Một số dược chất như phenol, tanin, acid benzoic, acid salicylic, aspirin, các salicylat, các barbiturat khi phối hợp với tá dược P.E.G cũng làm cho thuốc mỡ thu được có thể chất quá nhão do các chất này có khả năng hoà tan đối với các P.E.G rắn. Để khắc phục hiện tượng trên cũng có thể dùng hỗn hợp tá dược P.E.G với alcol béo.

Khi cần phối hợp với những lượng rất lớn (> 20%) dung dịch nước của các dược chất hoặc dược chất lỏng phân cực khác, có thể dùng tá dược P.E.G phối hợp với các chất nhũ hoá thích hợp. Ví dụ: Các công thức tá dược sau đây:

P.E.G 400	}	—
P.E.G 4000		aa 37g
P.E.G 400 monostearat		26g
Hoặc		
P.E.G 400		40g
P.E.G 4000		50g
Span 40		1g
Nước cất		9g

Có thể dùng phối hợp các P.E.G với các tá dược béo hoặc hydrocarbon. Vì tuy không hoà tan, các P.E.G có thể trộn đều với các chất trên. Ngoài ra, các P.E.G còn hay được dùng làm các tá dược nhũ tương kiểu D/N với mục đích gây

tác dụng nhũ hoá ổn định hiệp đồng với chất nhũ hoá chính, làm tăng chỉ số nước và làm cho tá dược nhũ tương dễ được rửa sạch hơn bằng nước. Ví dụ công thức tá dược sau đây:

P.E.G 4000	20g
Alcol stearilic	34g
Glycerin	30g
Natri lauril sulfat	1g
Nước cất	15g

Khác với các tá dược thân nước thuộc phân nhóm trên, tá dược P.E.G, rất vững bền, có thể bảo quản vô thời hạn vì không bị thủy phân, oxy hoá, ôi khét và bản thân có tác dụng sát khuẩn nên không bị vi khuẩn, nấm mốc làm hỏng. Ngoài ra, còn có ưu điểm dễ phối hợp với hầu hết các loại dược chất hay gặp trong thuốc mỡ và làm cho nhiều dược chất đạt độ phân tán cao trong thuốc. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy một số dược chất bào chế dưới dạng thuốc mỡ với tá dược P.E.G sẽ có tác dụng tốt hơn khi chế với tá dược béo hoặc hydrocarbon vì được giải phóng nhanh và hoàn toàn hơn. Ngược lại P.E.G có thể làm giảm hoạt tính của một số dược chất khác như phenol và dẫn chất, muối của amoni bậc 4, một số kháng sinh như penicilin, bacitracin, neomycin, tetracyclin... Mặt khác, nếu không tinh khiết, các tạp chất gặp trong tá dược loại này có thể gây phản ứng tương kỵ làm biến chất một số dược chất hay gặp trong thuốc mỡ. Ví dụ: các tạp chất khử (thường là các aldehyd) có thể khử các muối bạc, phân huỷ cloramin, tạo SH_2 với các sulfamid có nhóm thiourê; các tạp chất oxy hoá (các peroxyd hoặc vết ion kim loại) có thể gây hoặc thúc đẩy các phản ứng oxy hoá xảy ra đối với một số dược chất dễ bị oxy hoá như clopromazin, các sulfonamid, acid crizofanie, v. v... Vì vậy P.E.G dùng trong bào chế phải đạt tiêu chuẩn về giới hạn các tạp chất nói trên.

Tá dược P.E.G có nhược điểm của nhóm là không có khả năng thấm qua da lành nên mặc dù có khả năng giải phóng hoạt chất nhanh và hoàn toàn, vẫn không phải là một tá dược thích hợp để chế các thuốc mỡ hấp thu. Chỉ dùng thích hợp để chế các thuốc mỡ gây tác dụng tại chỗ và đặc biệt thích hợp đối với thuốc mỡ để bôi lên các vết thương có mủ cần làm thoát mủ và nước vàng, hoặc để bôi lên các vùng có tóc, có lông vì rất dễ rửa sạch bằng nước. Ngoài ra, do có tính háo ẩm mạnh, P.E.G có khuynh hướng làm cho da bị khô khi bôi thuốc một thời gian dài và do đó là tá dược chống chỉ định đối với da khô hoặc trong các bệnh chàm da, vẩy nến v. v... Tuy vậy, có thể khắc phục nhược điểm trên của P.E.G bằng cách dùng phối hợp với 10% lanolin hoặc với 10% nước và 5% alcol cetylic.

2.2.2.3. Các tá dược nhũ tương

Tá dược nhũ tương bao gồm các nhũ tương hoặc các chất và hỗn hợp các chất có thể trở thành nhũ tương khi đem phối hợp với nước hoặc dung dịch nước của các dược chất hoặc các dược chất phân cực ở thể lỏng đồng tan với nước. Các

tá được thường được điều chế sẵn để bào chế các thuốc mỡ nhũ tương thuận tiện và nhanh chóng. Phần lớn các tá dược được điều chế với thể chất cứng hơn thuốc mỡ để khi phối hợp với nước hoặc được chất lỏng sẽ thu được thuốc mỡ có thể chất đáp ứng với yêu cầu.

a) *Ưu điểm*: ngày nay các tá dược nhũ tương chiếm một vị trí hết sức quan trọng trong tá dược thuốc mỡ, vì:

- Dễ phối hợp với nhiều loại dược chất và dược chất dễ đạt độ phân tán cao trong thuốc mỡ nên sẽ có tác dụng điều trị tốt.
- Chế với các tá dược nhũ tương thuốc mỡ thu được có hình thức rất đẹp, rất mịn màng nên hấp dẫn hơn đối với bệnh nhân.
- Dễ bám thành lớp mỏng lên da và niêm mạc kể cả niêm mạc ướt hoặc vết thương.
- Không cản trở sự trao đổi bình thường giữa chỗ bôi thuốc với môi trường bên ngoài; có tác dụng làm dịu và làm cho chỗ bôi thuốc được khô ráo, mát mẻ vì có khả năng hút các dịch tiết ra bởi chỗ bôi thuốc, làm cho nhiệt độ trên chỗ bôi thuốc tan đi nhanh, giữ độ ẩm cần thiết cho da.
- Tiết kiệm vì trong tá dược có một phần các dầu, mỡ, sáp, hoặc các chất giống dầu, mỡ, sáp được thay thế bằng nước. Đặc biệt trong các tá dược nhũ tương kiểu D/N, nước thường chiếm tỷ lệ cao.
- Là những chất dẫn dược chất rất tốt, giải phóng hoạt chất nhanh và hoàn toàn. Nhưng mức độ thấm phụ thuộc vào kiểu nhũ tương. Các tá dược nhũ tương kiểu N/D chỉ có khả năng thấm tới biểu bì. Vì với tương ngoại là các chất béo hoặc giống chất béo, các tá dược này có thể hoà với lớp chất béo có trên bề mặt biểu bì và trong các lỗ chân lông, vượt qua hàng rào Rein mang dược chất thấm vào biểu bì. Nhưng không thấm sâu hơn được nữa vì không đồng tan với nước nên sẽ bị ngăn cản bởi lớp chất keo thân nước ở nội bì. Trái lại, các tá dược nhũ tương kiểu D/N có khả năng thấm vào đến nội bì hoặc hạ bì. Tại đây, dược chất sẽ được giải phóng và tùy theo bản chất cấu tạo của từng chất sẽ gây tác dụng điều trị tại chỗ ở các lớp tổ chức này hoặc sẽ thấm qua các mạch máu và mạch bạch huyết có trong các lớp tổ chức đó để đi vào hệ tuần hoàn và được cơ thể hấp thu. Các tá dược nhũ tương kiểu D/N có khả năng thấm sâu là do chất nhũ hoá có trong các tá dược này có thể nhũ hoá vào tương nước của tá dược, chất béo có trên bề mặt da, làm sạch bề mặt da và lỗ chân lông, mang dược chất thấm nhanh vào biểu bì; và với tương ngoại là nước, các tá dược này có thể tiếp tục thấm nhanh vào nội bì và hạ bì vì không bị lớp chất keo thân nước cản trở. Nếu chất nhũ hoá có trong các tá dược là chất điện hoạt anion và đặc biệt nếu lại là các xà phòng kiềm thì quá trình thấm lại càng xảy ra dễ dàng và nhanh chóng hơn. Vì ngoài khả năng nhũ hoá mạnh đối với lớp chất béo có trên bề mặt biểu bì, các xà phòng kiềm còn có tác dụng làm mềm lớp tế bào sừng của biểu bì, tạo điều kiện cho thuốc có thể thấm dễ dàng và nhanh hơn.

b) *Phân loại*: dựa vào thành phần cấu tạo, các tá dược nhũ tương được chia ra 2 loại:

- Các tá dược nhũ tương hoàn chỉnh.
- Các tá dược nhũ tương khan hoặc tá dược nhũ hoá.

2.2.2.3.1. Các tá dược nhũ tương hoàn chỉnh

Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh gồm những nhũ tương kiểu N/D hoặc D/N trong thành phần có đầy đủ hai tướng dầu, nước và chất nhũ hoá nhưng chưa có được chất. Tướng dầu là các dầu, mỡ, sáp hoặc dẫn chất như các alcol và acid béo cao v. v... hoặc các hydrocarbon (vaselin, dầu vasetin, parafin), các silicon. Trong tướng dầu các tá dược rắn như các sáp, alcol béo cao, parafin v. v... thường chiếm tỷ lệ khá cao nhằm làm cho tá dược có độ cứng cần thiết và có chỉ số nước cao. Tướng nước tuy trường hợp có thể chiếm tỷ lệ từ 10 đến 80%. Chất nhũ hoá được dùng rất phong phú gồm nhiều loại: chất nhũ hoá thiên nhiên (lanolin, sáp ong, alcol béo cao, v.v...) và chất nhũ hoá diện hoạt tổng hợp. Chất nhũ hoá thường được lựa chọn dựa trên cơ sở là phải thích hợp với kiểu nhũ tương của tá dược muốn được điều chế; với thành phần các chất có trong tướng dầu, với tính chất của các dược chất hay gặp trong thuốc mỡ. Để thu được tác dụng nhũ hoá mạnh, tạo nhũ tương vững bền, thường dùng phối hợp cả hai loại chất nhũ hoá thiên nhiên có tác dụng ổn định và chất nhũ hoá diện hoạt mạnh.

Để có thể dễ dàng lựa chọn tá dược một cách thích hợp với tính chất của các dược chất được dùng để bào chế thuốc mỡ, người ta thường chế sẵn các loại tá dược nhũ tương với các loại chất nhũ hoá khác nhau: anion, cation và không ion hoá. Vì các dược chất có tính cation (ví dụ các base hữu cơ và muối của chúng) chỉ thích hợp không gây tương kỵ với các tá dược có chất nhũ hoá cation hoặc không ion hoá; ngược lại các dược chất có tính anion (ví dụ các acid hữu cơ và muối của chúng) chỉ thích hợp không gây tương kỵ với các tá dược có chất nhũ hoá anion hoặc không ion hoá; chỉ có các dược chất không ion hoá (ví dụ các dược chất có cấu tạo ether, ester, alcol v.v...) mới có thể thích hợp không tương kỵ với các tá dược có chứa bất kỳ loại chất nhũ hoá diện hoạt nào: anion, cation hoặc không ion hoá. Để bào chế được thuận tiện, nhanh chóng và đảm bảo chất lượng, được điển một số nước quy định dùng các sáp nhũ hoá anion, cation và không ion hoá (là những hỗn hợp cấu tạo bởi một alcol béo cao và một chất diện hoạt anion, cation hoặc không ion hoá) để chế các tá dược nhũ tương.

Ngoài ba thành phần chính (tướng dầu, tướng nước và chất nhũ hoá) nếu là tá dược nhũ tương kiểu D/N, còn có các chất háo ẩm và các chất bảo quản để giữ cho tá dược khỏi bị khô cứng và khỏi bị vi khuẩn, nấm mốc làm hỏng.

Để điều chế các tá dược nhũ tương phải dùng nhiệt độ thích hợp đun chảy và trộn đều các chất có trong tướng dầu, đun tướng nước lên khoảng cùng nhiệt độ đó rồi phối hợp từ từ hai tướng với nhau đồng thời khuấy trộn liên tục cho tới khi nguội.

Tuy đã chứa trong thành phần của mình một lượng nước nhất định, các tá dược nhũ tương vẫn còn có khả năng phối hợp với nước hoặc dung dịch nước của dược chất hoặc với các dược chất lỏng phân cực bằng cách nhũ hoá (nếu là tá dược

nhũ tương kiểu N/D) hoặc bằng cách hoà loãng (nếu là tá dược nhũ tương kiểu D/N) để tạo ra thuốc mỡ nhũ tương có thể chất đáp ứng yêu cầu.

Dưới đây giới thiệu 2 loại tá dược nhũ tương hoàn chỉnh:

a) Tá dược nhũ tương N/D.

Nhìn chung trong các tá dược nhũ tương loại này, tương dầu thường chiếm tỷ lệ lớn hơn tương nước. Chất nhũ hoá có thể có nguồn gốc thiên nhiên hoặc là những chất diện hoạt tổng hợp dễ tan trong dầu hơn trong nước và có HLB trong khoảng 3-6. Hoặc cũng có thể dùng hỗn hợp của hai loại chất trên với tỷ lệ thích hợp để hỗn hợp có HLB trong khoảng trên. Hay dùng nhất là các chất: lanolin hoặc dẫn chất, sáp ong, spermaceti, các alcol béo cao, các xà phòng kim loại đa hoá trị (Ca, Mg, Zn v. v...) và các chất Span.

Điều chế các tá dược nhũ tương kiểu N/D tiến hành như sau: đun chảy các tá dược có trong thành phần của tương dầu ở nhiệt độ khoảng 70°C và hoà tan vào đó các chất nhũ hoá (và các chất khác tan trong dầu nếu có). Đun tương nước lên nhiệt độ cao hơn tương dầu khoảng 3-5° (và hoà tan vào đó các chất dễ tan trong nước nếu có). Phối hợp từ từ tương nước vào tương dầu và đồng thời khuấy trộn cho đến khi nguội.

Tá dược nhũ tương kiểu N/D hay được dùng chủ yếu để chế các thuốc mỡ nhũ tương có các dược chất dễ tan trong tương dầu (tương ngoại). Nhưng cũng có thể dùng để phối hợp với các dược chất dễ tan trong nước (tương nội) khi muốn thu được tác dụng chậm hơn những bên hơn.

Lanolin ngâm nước là một điển hình về tá dược nhũ tương kiểu N/D.

Ngoài ra, có thể gặp nhiều tá dược khác chế bằng cách phối hợp các dầu, mỡ, sáp hoặc dẫn chất của chúng hoặc các hydrocarbon với các chất nhũ hoá đã kể trên. Ví dụ một số công thức tá dược nhũ tương N/D:

1)	Sáp ong trắng	130 g
	Dầu hạnh nhân ngọt	535 g
	Nước cất hoa hồng	330 g
	Natri borat	5 g
2)	Spermaceti	125 g
	Sáp ong trắng	125 g
	Dầu parafin	560 g
	Natri borat	5 g
	Nước cất	190 g
3)	Alcol cetylic	15 g
	Lanfolin khan	35 g
	Vaselin	30 g
	Nước	20g

4)	Vaselin	50 g
	Lanolin hydrogen hoá	5 g
	Alcol cetylic	2 g
	Nước	v. đ 100 g
5)	Vaselin	50 g
	Alcol của lanolin	5 g
	Alcol cetylic	2 g
	Nước	v. đ 100 g
6)	Acid oleic	5 g
	Dầu lạc	320 g
	Lanolin	80 g
	Dung dịch calci hydroxyd	v. đ 1000 g
7)	Vaselin	54 g
	Span 80	60 g
	Nước	40 g
8)	Sáp ong trắng	8 g
	Spermacetic	10 g
	Dầu lạc	52 g
	Dầu thầu dầu	5 g
	Nước	20 g

b) Tá dược nhũ tương kiểu D/N.

Khác với các tá dược nhũ tương kiểu N/D, trong tá dược nhũ tương D/N, tương nước thường chiếm tỷ lệ cao hơn tương dầu và có trường hợp lên tới 70-80%. Chất nhũ hoá gồm các chất diện hoạt anion, cation hoặc không ion hoá dễ tan trong nước có HLB trong khoảng 8-12 hoặc hỗn hợp của chúng với các chất nhũ hoá thiên nhiên kiểu N/D với tỷ lệ thích đáng để hỗn hợp có HLB trong khoảng trên. Ngoài tương dầu, tương nước và chất nhũ hoá còn có các chất háo ẩm và sát khuẩn, diệt nấm để giữ cho tá dược khỏi bị khô cứng nhanh và không bị vi khuẩn, nấm mốc làm hỏng. Các chất háo ẩm hay dùng như glycerin, sorbitol, propylenglycol. Các chất sát khuẩn, diệt nấm phải được lựa chọn cẩn thận trên cơ sở tránh các tương kỵ có thể xảy ra giữa chúng với các chất nhũ hoá có trong tá dược và các dược chất sẽ được phối hợp vào tá dược khi bào chế thuốc mỡ. Vì vậy, tùy trường hợp cụ thể, có thể dùng các ester của acid parahydroxybenzoic (nipagin, nipasol), acid sorbic, các dẫn chất hữu cơ của thủy ngân (ví dụ mectiolat), hay các muối của amoni bậc 4 (ví dụ cetrimid, benzalkonium clorid).

Các tá dược nhũ tương kiểu D/N được dùng chủ yếu để bào chế các thuốc mỡ nhũ tương có các dược chất dễ tan trong nước. Kết quả của nhiều công trình nghiên cứu thực nghiệm đã cho thấy các dược chất phát huy tác dụng điều trị cao nhất khi được phối hợp với các tá dược nhũ tương D/N vì dược chất được dẫn thẩm sâu, được giải phóng nhanh và hoàn toàn, tạo điều kiện cho sự hấp thu và phát huy tác dụng dược lý. Ngoài ra các tá dược nhũ tương D/N còn có nhiều ưu điểm nổi bật như:

1. Dễ bám thành lớp mỏng trên da hoặc niêm mạc, hoặc vết thương và không gây cảm giác bận bịu, khó chịu như các loại tá dược khác.

2. Không gây ảnh hưởng đến hoạt động sinh lý bình thường của da. Có tác dụng làm dịu và làm cho da hoặc niêm mạc có cảm giác mát mẻ, dễ chịu. Vì vậy đặc biệt thích hợp đối với da hoặc niêm mạc đã bị tổn thương (bỏng, mẩn ngứa, viêm tấy v. v...) và có thể bôi trên một diện rộng của cơ thể.

3. Hoàn toàn không trơn nhờn nên không gây bẩn da, quần áo và rất dễ rửa sạch bằng nước. Vì vậy rất thích hợp đối với các thuốc mỡ bôi lên các vùng có tóc, có lông.

Tuy vậy, loại tá dược này cũng có nhược điểm là không vững bền, dễ bị khô cứng nếu không cho thêm một tỷ lệ thích đáng các chất béo ẩm và được bảo quản trong hộp lọ có nút kín, dễ bị vi khuẩn, nấm mốc xâm nhập và phát triển nếu không cho thêm các chất sát khuẩn, diệt nấm thích hợp.

- Sau đây là một số tá dược nhũ tương kiểu D/N hay gặp được sắp xếp dựa trên chất nhũ hoá chính có trong thành phần.

- Tá dược nhũ tương chế với chất nhũ hoá diện hoạt anion.

Các chất nhũ hoá anion hay được sử dụng nhất trong việc điều chế các tá dược nhũ tương kiểu D/N gồm các xà phòng và các alcol sulfat và thường phối hợp với các chất nhũ hoá thiên nhiên kiểu N/D có tác dụng ổn định như các acid và alcol béo cao.

+ Tá dược nhũ tương bào chế với các xà phòng

Loại tá dược này rất thông dụng trên thực tế và ngoài mục đích sử dụng làm tá dược người ta còn dùng làm thuốc bôi dịu da và được ghi trong dược điển của nhiều nước dưới tên “Thuốc mỡ Stearin” hoặc “kem Stearat” vì xà phòng làm chất nhũ hoá trong các tá dược này là xà phòng kali, natri, amoni hoặc triethanolamin stearat. Các xà phòng này được tạo ra tức thời ngay trong quá trình điều chế tá dược bằng cách đem phối hợp acid stearic với các chất kiềm (natri, kali, amoni hydroxyd) hoặc carbonat hoặc triethanolamin. Thường dùng acid stearic với lượng quá thừa để sau phản ứng trung hoà, lượng acid thừa sẽ được xà phòng nhũ hoá vào hỗn hợp nước và glycerin tạo ra tá dược nhũ tương có độ cứng cần thiết. Cũng có thể dùng một lượng các tá dược cứng khác như sáp hoặc alcol béo cao vào mục đích trên thay cho lượng acid stearic phải dùng quá thừa. Muốn thu được các tá dược stearat với màu trắng đẹp phải dùng acid stearic thật tinh khiết (không chứa các acid chưa no, vì các acid này dễ bị biến màu khi bảo quản ngoài không khí). Tá dược có xà phòng kali hoặc natri stearat

có nhược điểm là quá kiềm nên gây kích ứng da hoặc niêm mạc còn tá dược có xà phòng amoni stearat có nhược điểm dễ bị khô cứng trong quá trình bảo quản nên cần bảo quản trong lọ hộp thật kín. Tá dược chế với xà phòng triethanolamin stearat có ưu điểm gần trung tính nên không gây kích ứng và có tính háo ẩm mạnh nên không bị khô cứng nhanh trong quá trình bảo quản. Nhưng lại có nhược điểm thể chất quá mềm nên thường phải khắc phục bằng cách dùng thêm một lượng nhỏ dung dịch natri hydroxyd hoặc natri borat để tạo ra một lượng nhỏ xà phòng natri stearat. Hoặc cũng có thể khắc phục nhược điểm trên bằng cách phối với một lượng nhỏ sáp hoặc alcol béo cao. Nhìn chung tất cả các tá dược nhũ tương chế với chất nhũ hoá xà phòng đều có nhược điểm cơ bản là tương kỵ với các dược chất có tính acid (môi trường pH < 7,5 đã ảnh hưởng đến tính vững bền của nhũ tương do làm kết tủa acid béo của xà phòng), với các muối calci, magnesi, với các oxyd kim loại nặng và các dược chất trung tính kiểu anion (ví dụ các ester như: benzyl benzoat hoặc benzyl salicylat, các tinh dầu v. v...)

Để thu được thuốc mỡ đồng nhất khi phối hợp dược chất phải đun chảy tá dược ở nhiệt độ thấp, trích một lượng đã dung chảy đem phối hợp với dược chất thành hỗn hợp đều và thêm dần lượng còn lại vào trộn đều.

Khi sử dụng tá dược làm kem bôi da, người ta thường cho thêm một lượng nhỏ dầu thầu dầu hoặc bơ cacao để làm tăng tác dụng làm da và làm cho thuốc có thể chất mềm hơn. Trong trường hợp này, chúng thường mang tên quy ước là kem Diadermin.

Dưới đây giới thiệu công thức một số tá dược nhũ tương có các xà phòng:

Tá dược nhũ tương có xà phòng natri stearat còn được gọi là kem natri stearat.

Công thức:

Acid stearic	140g
Dung dịch natri hydroxyd 30%	30g
Glycerin	280g
Nước	550g

Cách điều chế: Đun chảy acid stearic trong hỗn hợp glycerin-nước trên cách thủy. Khi acid stearic đã chảy hết, thêm từng ít một dung dịch natri hydroxyd vừa thêm vừa khuấy nhẹ, ngừng đun và tiếp tục khuấy cho đến khi hỗn hợp nguội hẳn.

Tá dược nhũ tương có xà phòng kali stearat

Công thức:

Acid stearic	25g
Glycerin	50g
Kali carbonat	2g
Nước	100g

Cách điều chế: Đun chảy acid stearic rồi đổ từ từ vào dung dịch kali carbonat trong hỗn hợp nước và glycerin đã được đun nóng đồng thời khuấy trộn liên tục cho tới khi nguội.

Tá dược nhũ tương có xà phòng triethanolamin stearat

Công thức:

Acid stearic	24g
Triethanolamin	1g
Glycerin	13g
Nước	62g

Cách điều chế: Đun chảy acid stearic ở khoảng 75°C. Hoà tan triethanolamin trong hỗn hợp glycerin nước và đun nóng dung dịch này lên cùng nhiệt độ trên, đổ từ từ acid stearic đã đun chảy vào đồng thời khuấy trộn nhẹ cho tới khi nguội.

Ngoài các tá dược nhũ tương chế với các xà phòng còn dùng các tá dược nhũ tương chế với ester của acid stearic với các polyol (glycerol, ethylenglycol, diethylenglycol, propylenglycol, v.v...) phối hợp với một tỷ lệ nhỏ các xà phòng nhằm tăng thêm khả năng nhũ hóa của các chất trên.

Ví dụ:

- | | | |
|----|-----------------------|-------------|
| 1) | Glycerin mono stearat | 13,5g |
| | Kali stearat | 1,5g |
| | Dầu vaselin | 5,0g |
| | Lanolin | 1,0g |
| | Nipagin | 0,1g |
| | Nước | v. đ 100,0g |
| 2) | Ethylenglycol stearat | 15,0g |
| | Kali stearat | 3g |
| | Dầu vaselin | 5,0g |
| | Lanolin | 1,0g |
| | Nipagin | 0,1g |
| | Nước | v. đ 100,0g |

+ Tá dược nhũ tương chế với các alcol sulfat.

Các alcol sulfat hay dùng làm chất nhũ hoá trong tá dược thuốc mỡ nhũ tương kiểu D/N gồm các chất natri lauryl sulfat, natri cetylsulfat hoặc hỗn hợp hai chất trên. Để có khả năng nhũ hoá đầy đủ, tạo nhũ tương vững bền hơn, hay dùng phối hợp với các mono alcol béo cao (alcol cetylic, stearic hoặc cetostearylic) hoặc với ester của các acid béo với các polion (như glycerin mono stearat, ethylenglycol stearat v. v...)

Khác với các tá dược chế với xà phòng, tá dược chế với các alcol sulfat có ưu điểm có thể phối hợp cả với các dược chất có tính acid hoặc điện giải mạnh và với một số muối kim loại nặng hoặc kiềm thổ. Ví dụ có thể phối hợp với 10% acid citric, tanin, natri borat; với 0,25% natri clorid, calci clorid, kali bromid, kali iodid, kẽm sulfat; với 0,5% acid phosphoric, bạc nitrat, natri salicylat; với 2% clorid thủy ngân II; với 3% dung dịch acetat chì kiềm. Ví dụ:

1) Thuốc mỡ thân nước (Unguentum hydrophilicum)

Vaselin trắng	250g
Alcol stearylic	250g
Natri lauryl sulfat	10g
Propylenglycol	120g
Nipagin	0,25g
Nipasol	0,15g
Nước	370g

Tá dược này thường được dùng để chế các thuốc mỡ có prednisolon, hydrocortison, lidocain...

2) Alcol cetylic	7g
Alcol stearylic	3g
Sáp ong trắng	4g
Vaselin trắng	27g
Glycerin	8g
Natri lauryl sulfat	1g
Chất bảo quản thích hợp	v. đ
Nước	v. đ 100g

Tá dược này có thể hút thêm khoảng 90% nước và thích hợp cả với cồn, các acid và base yếu. Hay được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ có kẽm oxyd (tối 20%), ichtiol (20%), long não (20%), acid salicylic (tối 20%), phenol (2%).

3) Ethylenglycol stearat	18g
Natri lauryl sulfat	3g
Vaselin	15g
Dầu vaselin	8g
Nipagin	0,1g
Nước	v. đ 100g

4) Glycerin mono stearat	9g
Alcol stearylic	9g

Natri lauryl sulfat	2g
Vaselin trắng	20g
Dầu vaselin	30g
Nipagin	0,1g
Nước	v. đ 70g

Ngoài ra, được điển một số nước quy định dùng các sáp nhũ hóa anion (hỗn hợp của một alcol sulfat và một alcol béo cao với tỷ lệ 1: 9) để chế tá được nhũ hoá anion hoặc tá được nhũ tương anion hoặc thuốc mỡ nhũ tương loại này. Các sáp nhũ hoá anion mang nhiều tên quy ước tùy theo từng nước và phụ thuộc vào thành phần cấu tạo như: sáp Lanet N hoặc sáp Lanet S. X (Đức); Emuleire (Pháp) v. v...

Ví dụ:

1) Sáp nhũ hóa anion:

Natri lauryl sulfat	10 phần
Alcol ceto stearylic	90 phần
Nước cất	4 phần

Dùng sáp nhũ hoá này để chế tá được nhũ hóa anion theo công thức sau:

Sáp nhũ hoá anion	30 phần
Vaselin trắng	50 phần
Dầu vaselin	20 phần

Dùng tá được nhũ hoá anion để chế tá được nhũ tương anion theo công thức sau:

Tá được nhũ hoá anion	30 phần
Chất bảo quản thích hợp (ví dụ clocresol 0,1% vd)	
Nước tinh khiết đã đun sôi để nguội	70 phần

2) Tá được nhũ hóa anion:

Natri lauryl sulfat	40g
Nước cất	15g
Alcol ceto stearyllic	360g
Dầu vaselin	200g
Vaselin trắng	400g

Dùng tá được nhũ hóa anion để chế tá được nhũ tương anion theo công thức sau:

Tá được nhũ hóa anion	400g
Dung dịch chất bảo quản*	10g
Nước cất	590g

* Dung dịch chất bảo quản gồm:

Nipasol	30g
Nipagin	70g
Cồn tuyệt đối	900g

Đun chảy trên cách thủy ở 65-70°C tá được nhũ hoá rồi phối hợp từ từ hỗn hợp dung dịch chất bảo quản và nước đã đun nóng lên cùng nhiệt độ trên, đồng thời khuấy trộn liên tục cho đến khi nguội.

– Tá được nhũ tương chế với các chất diện hoạt cation.

Tá được nhũ tương chế với các chất diện hoạt cation ít sử dụng hơn loại chế với các chất diện hoạt anion hoặc không ion hoá vì hoặc ít hoặc nhiều các chất diện hoạt cation đều có tác dụng kích ứng đối với da và niêm mạc. Trên thực tế, chỉ dùng tá được nhũ tương loại này khi muốn kết hợp tác dụng nhũ hoá và tác dụng sát khuẩn của các chất diện hoạt cation hoặc khi muốn tránh các tương kỵ mà các chất nhũ hóa khác có thể gây ra. Tá được nhũ tương cation chỉ thích hợp không gây tương kỵ với các dược chất có tính cation (ví dụ các base hữu cơ và muối của chúng) và không ion hoá nhưng tương kỵ với các dược chất có tính anion.

Chất diện hoạt cation hay được dùng để chế các tá được nhũ tương gồm: các muối của amoni bậc 4 như: Cetrimid (cetyl trimethyl amoni bromid), benzalkonium clorid (benzyl dimethyl alkyl amoni clorid). Để thu được tác dụng nhũ hoá tốt hơn, hay dùng phối hợp các chất này với các mono alcol béo cao theo tỷ lệ 1: 9 (1 phần muối amoni bậc 4 + 9 phần alcol béo cao). Một số dược điển quy định chế sẵn hỗn hợp các chất và gọi quy ước là sáp nhũ hóa cation và dùng bào chế các tá được nhũ hóa cation hoặc tá được nhũ tương cation.

Ví dụ: chế sáp nhũ hóa cation (còn gọi là sáp nhũ hóa cetrimid) với thành phần như sau:

Cetrimid	10 phần
Alcol ceto stearyllic	90 phần

chế tá được nhũ hóa cation từ sáp nhũ hóa theo công thức:

Sáp nhũ hoá cation	30 phần
Vaselin trắng	50 phần
Dầu vaselin	20 phần

chế tá được nhũ tương từ tá được nhũ hóa cation theo công thức:

Tá được nhũ hóa cation	30 phần
Nước tinh khiết đun sôi để nguội	70 phần

(Tá được nhũ tương này thường được dùng để chế thuốc mỡ nhũ tương có neomycin sulfat; rivanol v. v...)

- Tá dược nhũ tương chế với các chất nhũ hoá điện hoạt không ion hoá.

Chất nhũ hóa điện hoạt không ion hoá hay được dùng trong việc chế các tá dược nhũ tương là:

- + Các ester của mono acid béo cao với polyethylenglycol (PEG 400 monostearat và polyoxyethylen 40 stearat) và được gọi bằng nhiều tên quy ước như Myrj, Tefose, v. v...
- + Các ether của các mono alcol béo cao với polyethylen glycol (Cetomacrogol 1000) được gọi bằng các tên quy ước như: Brij, Emulgin v. v...
- + Các Tween hoặc hỗn hợp của các Tween với các chất Span.

Tá dược nhũ tương chế với chất điện hoạt không ion hóa thích hợp không gây tương kỵ với phần lớn các dược chất hay gặp trong thuốc mỡ thuộc cả ba loại anion, cation và không ion hoá. Trong số này, các tá dược chế với các chất điện hoạt có cấu tạo ether thích hợp hơn với các dược chất có tính acid hoặc kiềm mạnh.

Một số ví dụ công thức tá dược nhũ tương chế với các chất nhũ hoá:

1)	Alcol stearylic	250g
	Vaselin	250g
	Propylen glycol	120g
	Myj 52	50g
	Nipagin	0,25g
	Nipasol	0,15g
	Nước	350g
2)	PEG 400 mono stearat	20g
	Vaselin trắng	} $\overline{aa}$ 215g
	Dầu vaselin	
	Nước	v. đ 100g
3)	Cetomacrogol 700	3g
	Cetomacrogol 1000	2g
	Alcol ceto stearylic	10g
	Vaselin trắng	20g
	Dầu vaselin	5g
	Nước	60g

4)	Tween 80	7g
	Alcol cetylic	17g
	Vaselin trắng	25g
	Glycerin	15g
	Nước	v. đ 100g
5)	Tween 80	3,75g
	Span 80	1,25g
	Alcol stearyllic	15g
	Sáp ong	8g
	Sorbitol	7,5g
	Nước	v.đ 100g

Ngoài ra, một số dược điển quy định dùng các sáp nhũ hoá không ion hoá (hỗn hợp của một chất nhũ hóa diện hoạt mạnh không ion hoá với một mono alcol béo cao hoặc một ester của acid béo cao với một polyol theo một tỷ lệ xác định) để chế các tá dược.

Ví dụ: chế sáp nhũ hoá không ion hoá (sáp nhũ hoá ceto macrogol):

Cetomacrogol 1000	20 phần
Alcol ceto stearyllic	80 phần

Dùng sáp nhũ hóa để chế tá dược nhũ hoá không ion hoá:

Sáp nhũ hóa không ion hoá	30 phần
Vaselin trắng	50 phần
Dầu vaselin	20 phần

Dùng tá dược nhũ hóa để chế tá dược nhũ tương không ion hoá:

Công thức 1:

Tá dược nhũ hóa không ion hoá	30 phần
Clocresol	0,1 phần
Nước	v. đ 100 phần

Công thức 2:

Tá dược nhũ hóa không ion hoá	30 phần
Nipagin	0,15 phần
Nipasol	0,08 phần
Merthiolat	0,002 phần
Nước	100 phần

2.2.2.3.2. Tá dược nhũ tương khan (tá dược nhũ hóa, tá dược hút)

Gồm những chất hoặc những hỗn hợp (cấu tạo bởi tương dầu và chất nhũ hoá) khi phối hợp với nước hoặc dung dịch nước của các dược chất, hoặc dược chất phân cực ở thể lỏng, sẽ hút các chất lỏng và trở thành tá dược nhũ tương hoặc thuốc mỡ nhũ tương và còn được gọi là tá dược hút.

Tá dược hút vững bền hơn tá dược nhũ tương nên thường được điều chế để dự trữ sẵn, để khi dùng có thể chế thành tá dược nhũ tương hoặc thuốc mỡ nhũ tương một cách nhanh chóng. Ngoài ra, tá dược hút còn hay được dùng trực tiếp để chế các thuốc mỡ yêu cầu phải khan nước nhưng đồng thời lại phải dễ bám thành lớp mỏng lên các niêm mạc ướt hoặc phải có độ thấm cao hoặc phải có khả năng hút và làm săn se mạnh (ví dụ thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ kháng sinh, bột nhão để làm săn se, v.v...)

Lanolin khan là một tá dược hút thiên nhiên vì tự bản thân có khả năng hút nước mạnh để trở thành nhũ tương. Đồng thời cũng là một tá dược nhũ hoá rất hay được sử dụng trên thực tế.

Ngoài ra, có thể chế các tá dược hút bằng cách phối hợp các dầu, mỡ, sáp và dẫn chất của chúng hoặc các hydrocarbon với các chất nhũ hoá thiên nhiên (như lanolin hoặc dẫn chất, sáp ong, spermaceti) và các chất nhũ hoá diện hoạt tổng hợp. Thường dựa trên kiểu nhũ tương của tá dược muốn điều chế và tính chất của các chất có trong thành phần của tương dầu để lựa chọn chất nhũ hoá một cách thích hợp.

Tiến hành điều chế các tá dược hút bằng cách dùng nhiệt độ thích hợp đun chảy và trộn đều các chất có trong thành phần của tương dầu và chất nhũ hoá.

Khi sử dụng các tá dược hút để chế tá dược nhũ tương hoặc thuốc mỡ nhũ tương chỉ việc đun nước hoặc dung dịch dược chất lên nhiệt độ khoảng 65-70°C và phối hợp từ từ với tá dược nhũ hoá đã đun chảy đồng thời khuấy trộn cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

Khả năng nhũ hoá, hút nước của các tá dược hút được biểu thị bằng chỉ số nước (Chỉ số nước là lượng nước tối đa mà 100g tá dược có thể hút được ở nhiệt độ thường để tạo ra nhũ tương vững bền).

Tuy vậy trên thực tế để thu được thuốc mỡ nhũ tương vững bền cần chú ý:

- Chỉ nên phối hợp với tá dược hút những lượng nước nhỏ hơn (khoảng bằng 50%) chỉ số nước của chúng. Ví dụ: chỉ số nước của lanolin có thể tới 400 nhưng trên thực tế lanolin chỉ tạo nhũ tương vững bền với một lượng nước gấp khoảng 2 lần trọng lượng của bản thân (tức là khoảng bằng 50% chỉ số nước của nó)
- Khả năng nhũ hoá của các tá dược hút đối với các dung dịch nước của các dược chất thường thấp hơn đối với nước không chứa dược chất. Ví dụ: hỗn hợp tá dược hút cấu tạo bởi 10% alcol cetylic, 10% dầu vaselin và 80% vaselin có thể hút 117% nước nhưng chỉ có thể hút 16% dung dịch phenol 2%; 56% dung dịch pirogalol 5%; 40% dung dịch borax 4% v. v...

- Một số ví dụ tá dược hút:
- Tá dược hút chế với các chất nhũ hóa thiên nhiên:

1)	Lanolin khan	10 phần
	Vaselin trắng	90 phần
2)	Lanolin khan	10 phần
	Dầu vaselin	10 phần
	Vaselin vàng	80 phần
3)	Lanolin khan	} — aa 50g
	Parafin	
	Alcol cetostearylic	
	Vaselin	850g
4)	Alcol của lanolin	60g
	Vaselin	100g
	Dầu vaselin	600g
	Parafin	240g
5)	Cholesterol	} — aa 30g
	Alcol stearylic	
	Sáp ong trắng	
	Vaselin trắng	860g
6)	Cholesterol	1-5g
	Vaselin trắng	v. đ 100g

Tá dược 6 có thể hút khoảng 200% nước và không dễ bị biến chất ôi khét như lanolin. Nếu đem phối hợp với các dầu thực vật khả năng nhũ hoá sẽ tăng lên và có thể hút tới > 300% nước. Khi phối hợp với đồng lượng nước sẽ thu được tá dược nhũ tương rất vững bền, không gây kích ứng da, niêm mạc, dẫn hoạt chất thấm sâu và tạo điều kiện cho dược chất dễ được hấp thu. Thường được dùng để chế thuốc mỡ kháng sinh và thuốc mỡ tra mắt vì tinh khiết, vững bền, dễ bám thành lớp mỏng lên niêm mạc mắt và có khả năng thấm sâu.

- Tá dược hút chế với các chất nhũ hoá diện hoạt tổng hợp anion, cation và không ion hoá.

Diễn hình là các tá dược hút anion, cation và không ion hoá chế từ các sáp nhũ hoá theo công thức đã trình bày, thường được chế sẵn và khi cần có thể nhanh chóng chế thành các tá dược nhũ tương anion, cation hoặc không ion hoá. Ngoài ra, cũng có thể dùng trực tiếp các tá dược hút để bào chế thuốc mỡ nhũ tương hoặc các thuốc mỡ khan có yêu cầu đạt độ thấm cao hoặc có tác dụng hút và làm săn se mạnh.

Ví dụ: dùng các tá dược hút để chế các thuốc mỡ sau đây:

Thuốc mỡ benzosalicylic:

Acid benzoic bột mịn	60g
Acid salicylic bột mịn	30g
Tá dược hút anion	910g

Nghiền hỗn hợp bột acid benzoic và salicylic với khoảng đồng lượng tá dược hút anion đã đun chảy cho đến khi thu được khối nhão thật mịn. Thêm dần lượng tá dược còn lại và trộn đều.

Thuốc mỡ neomycin sulfat

Neomycin sulfat bột mịn	5g
Tá dược hút không ion hoá	300g
Clocresol	1g
Natri EDTA	0,1g
Nước tinh khiết đun sôi để nguội	v. đ 1000g

Hoà tan clocresol và natri EDTA trong khoảng 650ml nước bằng cách đun nóng nhẹ. Đun chảy tá dược hút trên cách thủy ở khoảng 65°C. Đổ dung dịch 2 chất đã đun nóng lên cùng nhiệt độ vào tá dược và khuấy trộn cho đến khi nguội. Cuối cùng hoà tan neomycin sulfat vào lượng nước còn lại và đổ vào hỗn hợp trên khuấy đều.

Ngoài ra có thể chế các tá dược hút với nhiều loại chất nhũ hoá diện hoạt khác theo các công thức dưới đây:

1)	Span 80	5g
	Vaselin	95g
2)	Glycerin mono oleat	10g
	Vaselin trắng	90g
3)	Span 80	1g
	Tween 80	4g
	Vaselin trắng	v. đ 100g

Chương III

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU LỰC ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC MỖ

Chương này trình bày 3 vấn đề:

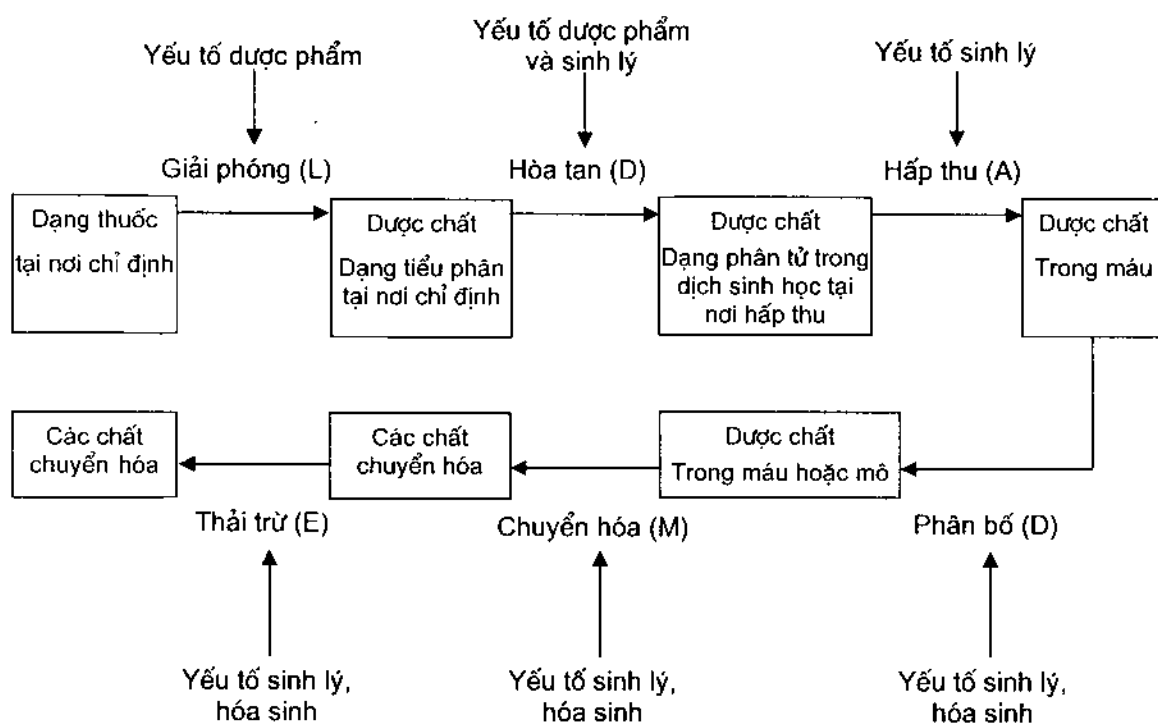
- Một số khái niệm cơ bản về sinh dược học
- Cấu trúc, chức năng sinh lý của da và hấp thu thuốc qua da
- Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng (SKD) của thuốc mỡ

3.1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ SINH DƯỢC HỌC

Để nắm vững nội dung chương này một cách hệ thống và có cơ sở nắm vững các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc mỡ, chúng tôi xin trình bày một cách ngắn gọn vài khái niệm cơ bản nhất về sinh dược học.

3.1.1. Định nghĩa về sinh dược học

Để đạt được hiệu lực điều trị, thuốc phải đi qua một con đường phức tạp. Có thể minh họa bằng sơ đồ sau:



Liberation	= Giải phóng	}	Quá trình sinh dược học hay pha SDH (Hệ LDA)
Dissolution	= Hoà tan		
Absorption	= Hấp thu		
Distribution	= Phân bố		
Metabolisme	= Chuyển hoá	}	Quá trình dược động học hay pha DDH (Hệ ADME)
Elimination	= Thải trừ		

Chú ý: Đây là một quá trình đầy đủ. Có những thuốc không qua một số giai đoạn. Ví dụ: Thuốc tiêm tĩnh mạch được hấp thu thẳng vào máu; Có nhiều hoạt chất thải trừ ra ngoài mà không bị chuyển hoá.

Khi phân tích sơ đồ này có thể nhận thấy rằng sự hấp thu thuốc trước hết phụ thuộc vào khả năng giải phóng hoạt chất từ dạng thuốc và khả năng hoà tan vào dịch sinh học tại nơi hấp thu. Đây là giai đoạn đầu tiên của quá trình hấp thu thuốc. Và rõ ràng là quá trình giải phóng, hoà tan và hấp thu được chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố: Dược phẩm, sinh lý, hóa sinh.

Nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố đến quá trình giải phóng, hoà tan, hấp thu được chất từ dạng thuốc khi vào cơ thể được thể hiện bằng sinh khả dụng hoặc bằng hiệu lực điều trị của thuốc là đối tượng, nội dung nghiên cứu của sinh dược học.

Định nghĩa về sinh dược học (SDH):

Trong quá trình hình thành và phát triển của môn sinh dược học, có nhiều nhà bác học đã đưa ra định nghĩa về SDH. Xét về bản chất, các định nghĩa này là như nhau. Trong tài liệu này, chúng tôi sử dụng định nghĩa sau:

"Sinh dược học là khoa học nghiên cứu các yếu tố dược phẩm và các yếu tố sinh lý ảnh hưởng đến sự giải phóng và hấp thu được chất từ dạng thuốc".

3.1.2. Khái niệm sinh khả dụng của thuốc

3.1.2.1. Thuật ngữ

The bioavailability of drug ở Việt Nam các nhà khoa học dùng một số thuật ngữ khác nhau:

- Sinh khả dụng (Bộ môn Bào chế trường Đại học dược Hà Nội)
- Sinh khả ứng (Mai Huy Thịnh - Hướng dẫn sử dụng thuốc 1985)
- Độ cung cấp sinh học (Đặng Hanh Khôi - Sinh dược học 1978)
- Sự tiếp thụ sinh học (Hoàng Tích Huyền - Sự tiếp thụ sinh học của thuốc 1983)

- Độ khả dụng sinh học (Nguyễn Xuân Thu - Nguyên lý y học nội khoa Harrison 1993)
- Khả dụng sinh học (Được thư quốc gia- 2003)

3.1.2.2. Định nghĩa về sinh khả dụng của thuốc

Tiêu chuẩn để đánh giá ảnh hưởng của từng yếu tố dược phẩm hay ảnh hưởng của tất cả các yếu tố đó đến tác dụng của một chế phẩm là khả năng cung cấp hoạt chất cho cơ thể (tới nơi cần tác dụng hoặc vào máu) hay còn gọi là sinh khả dụng của thuốc. Sinh khả dụng của một thuốc được thể hiện bằng số lượng và tốc độ giải phóng hoạt chất từ dạng thuốc tới nơi tác dụng hoặc vào máu. Bằng cách xác định sinh khả dụng có thể đánh giá chất lượng của thuốc:

- So sánh chất lượng thuốc giữa các lô sản xuất xem có đồng đều như quy định không ?
- So sánh các biệt dược cùng một dạng bào chế của một dược chất nhưng ít nhiều có sự thay đổi trong công thức hay kỹ thuật bào chế xem có tương đương về sinh khả dụng không ?
- So sánh các dạng thuốc khác nhau chứa cùng một hàm lượng hoạt chất để xem dạng thuốc nào có sinh khả dụng lớn hơn ?

v. v...

Hiện nay, ngày càng xuất hiện nhiều chế phẩm có tên mới nhưng thực chất là thuốc cũ. Người ta chỉ thay đổi một số ít thành phần, dạng thuốc hoặc hình thức bên ngoài. Thấy thuốc và bệnh nhân thường gặp khó khăn trong việc lựa chọn, không biết thuốc nào tốt hơn, làm thế nào để tìm được thứ thuốc có tác dụng tương đương? Vì không phải lúc nào cũng mua được thuốc cũ đã quen dùng. Do vậy từ những năm 1970 người ta coi việc xác định sinh khả dụng của thuốc là rất quan trọng và không thể thiếu được khi nghiên cứu thuốc. Sinh khả dụng là một khái niệm rất cơ bản của sinh dược học.

Khi đánh giá tác dụng của thuốc, phương pháp lý tưởng là xem xét sự đáp ứng của cơ thể đối với thuốc đó. Trên thực tế việc này rất khó thực hiện. Quan điểm nhân đạo không cho phép thử các thuốc mới ngay trên người mà chưa qua các thử nghiệm khác trên *In vitro*, trên súc vật và người tình nguyện. Thử thuốc trên cơ thể sống là hết sức phức tạp và rất tốn kém. Có những thứ thuốc mà cho tới nay chưa biết rõ cơ chế tác dụng của hoạt chất để xây dựng mô hình thử nghiệm. Cũng rất may là trong nhiều trường hợp, người ta thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa tác dụng dược lý và nồng độ hoạt chất trong máu. Vì không xác định được những chứng cứ chủ yếu của tác dụng sinh học, người ta đã xác định yếu tố thứ yếu là hàm lượng hoạt chất hay chất chuyển hoá của hoạt chất hoặc là thời gian hoạt chất xuất hiện trong máu, trong mô hay trong các chất thải của cơ thể.

Có thể định nghĩa SKD như sau:

SKD là đại lượng chỉ tốc độ và mức độ hấp thụ dược chất từ một chế phẩm bào chế vào tuần hoàn chung và đưa đến nơi tác dụng.

Nếu so sánh SKD của thuốc nghiên cứu với thuốc chuẩn dùng để so sánh thì SKD được định nghĩa như sau:

Sinh khả dụng của thuốc là tỷ số phần trăm giữa số lượng dược chất được cơ thể hấp thu từ dạng thuốc nghiên cứu (M_t) và dạng thuốc chuẩn (M_c) trong cùng một điều kiện thử nghiệm.

$$SKD = \frac{M_t}{M_c} \times 100\%$$

Trong đó: M_t là lượng dược chất được hấp thu từ dạng thuốc nghiên cứu

M_c là lượng dược chất được hấp thu từ dạng thuốc chuẩn (dạng thuốc đối chứng, dạng thuốc so sánh).

- Nếu dạng thuốc chuẩn (dạng thuốc đối chứng) là thuốc tiêm tĩnh mạch thì công thức trên thể hiện SKD tuyệt đối (Absolute Bioavailability). Dạng thuốc tiêm tĩnh mạch được coi là dạng thuốc đảm bảo đưa thuốc nhanh và triệt để nhất vào máu.
- Nếu dạng thuốc chuẩn không phải là thuốc tiêm tĩnh mạch mà là một dạng thuốc khác nhưng dễ hấp thu và có những đặc điểm rõ ràng (dung dịch uống) thì công thức trên thể hiện SKD tương đối (Relative Bioavailability)

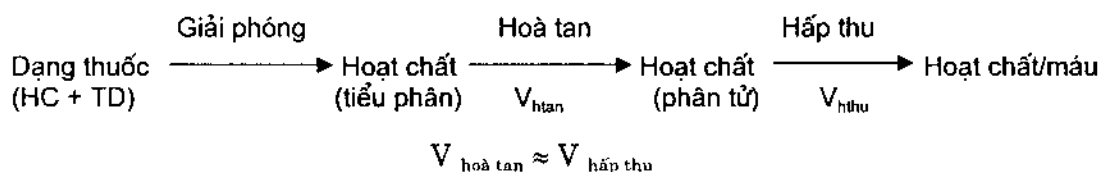
Hiện nay, để làm thuốc chuẩn để đối chứng (so sánh) người ta thường sử dụng một chế phẩm tương tự có SKD cao, có uy tín trên thị trường. Hoặc là tính tỷ lệ phần trăm lượng dược chất được giải phóng từ dạng thuốc so với hàm lượng dược chất có trong dạng thuốc sau một thời gian thử nghiệm nhất định.

3.1.2.3. Các phương pháp xác định sinh khả dụng

3.1.2.3.1. Các phương pháp *In vitro*

Chỉ dùng phương pháp *invitro* thì không thể đánh giá đầy đủ, chính xác SKD của thuốc. Phương pháp *invitro* chỉ là bước đầu đánh giá SKD của thuốc. Nhưng nếu SKD *invitro* liên quan chặt chẽ (tương đương) với SKD *invivo* thì phương pháp *invitro* có ý nghĩa rất lớn. Trong trường hợp đó, phương pháp *invitro* có thể thay thế được phương pháp *invivo*. Phương pháp *invitro* dễ thực hiện, nên các nhà nghiên cứu SDH đã và đang cố gắng tìm kiếm để xác định SKD của thuốc.

Cơ sở lý luận của phương pháp *invitro* là ở chỗ: Sự tương tác giữa cơ thể với chế phẩm thuốc được xác định bằng quá trình hấp thu. Quá trình hấp thu được coi là một quá trình động học gồm các giai đoạn sau:



Sự hấp thu được thể hiện bằng SKD. Đây là một chỉ số khách quan đánh giá chất lượng thuốc. Trong đa số trường hợp người ta thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa tốc độ giải phóng hoạt chất (tốc độ hoà tan được chất) và tốc độ hấp thu: $V_{\text{hoà tan}} \approx V_{\text{hấp thu}}$. Từ đó người ta đề nghị xác định mức độ và tốc độ hoà tan được chất từ dạng thuốc vào môi trường nghiên cứu để đánh giá SKD của thuốc và việc xác định độ hoà tan được coi là giai đoạn đầu tiên để xác định SKD. Hiện nay phương pháp xác định độ hoà tan được chất (tốc độ và mức độ) là phương pháp cơ bản đánh giá SKD của thuốc.

Quá trình giải phóng hoạt chất từ dạng thuốc ra môi trường xung quanh là một quá trình phức tạp, gồm 2 quá trình chủ yếu:

- Quá trình hoà tan
- Quá trình khuếch tán

Do vậy quá trình giải phóng hoạt chất tuân theo các định luật về hoà tan và khuếch tán.

Quá trình hoà tan được chất được biểu thị bằng định luật Noyes - Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Trong đó:

- $\frac{dc}{dt}$: Tốc độ hoà tan
 K : Hằng số tốc độ hoà tan
 S : Diện tích bề mặt của chất hoà tan
 C_s : Độ hoà tan của chất tan trong dung môi
 C_t : Hàm lượng chất tan trong dung môi sau thời gian t

Nếu thay $K = D/h$ thì tốc độ hoà tan được biểu thị bằng phương trình Nernst - Brunner:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D.S}{h} (C_s - C_t)$$

- Trong đó: D: Hệ số khuếch tán của chất tan
 h: Là bề dày lớp khuếch tán

Động học hoà tan của dược chất từ dạng thuốc là một quá trình phức tạp. Do vậy khi thử nghiệm người ta phải lựa chọn các điều kiện như: Môi trường hoà tan, dụng cụ thí nghiệm, phương thức khuấy, lắc và tốc độ khuấy lắc...

- Môi trường hoà tan:

Có 3 loại môi trường thường được sử dụng:

- + Nước cất
- + Các dung dịch sinh lý nhân tạo:
 - Dung dịch giống dịch vị
 - Dung dịch giống dịch ruột non
- + Các dung dịch ion hoá có các pH khác nhau (pH của dạ dày, ruột non).
Thường dùng dung dịch Natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer
- Nhiệt độ hoà tan: Thường duy trì ở nhiệt độ $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Thể tích môi trường hoà tan

Tuỳ thuộc vào máy móc dụng cụ nhưng vừa đủ để thí nghiệm, dung dịch không quá nhiều làm cho dụng cụ cồng kềnh.

- Phương pháp khuấy lắc để tăng tốc độ hoà tan

Có nhiều kiểu khuấy lắc, tốc độ khuấy lắc khác nhau. Một số dụng cụ bắt chước nhu động ruột. Tuy nhiên phải tính toán phương pháp khuấy lắc để không kéo dài thời gian thí nghiệm.

- Máy móc, dụng cụ thử độ hoà tan

Hoạt chất giải phóng ra từ dạng thuốc nhờ hiện tượng hoà tan và khuếch tán. Vì thế dụng cụ thường được thiết kế theo kiểu khuếch tán.

- Một vài phương pháp xác định khả năng giải phóng hoạt chất invitro:

Tuỳ thuộc vào mỗi dạng thuốc mà người ta lựa chọn phương pháp xác định khả năng giải phóng hoạt chất thích hợp. Một số phương pháp thường sử dụng như:

1) Phương pháp hoà tan trực tiếp vào môi trường nghiên cứu (thường áp dụng với dạng thuốc uống rắn, thuốc mỡ, thuốc đặt).

+ Phương pháp hoà tan khuếch tán tự nhiên trong môi trường nghiên cứu.

Ví dụ đối với dạng thuốc đặt: Mỗi viên thuốc cho vào bình chứa 10 ml nước cất ở nhiệt độ 37°C , bình được đặt trong máy điều nhiệt duy trì ở 37°C . Sau khoảng cách 10 phút lấy bình ra làm lạnh bằng nước đá, lọc dung dịch qua giấy lọc và xác định nồng độ được chất trong dịch khuếch tán.

+ Phương pháp hoà tan khuếch tán nhân tạo:

Ví dụ: Trắc nghiệm hoà tan (Dissolution test) theo Dược điển Mỹ (USP)

2) Phương pháp thẩm tích qua màng bán thấm (thường áp dụng với dung dịch thuốc uống, thuốc mỡ, thuốc đặt)

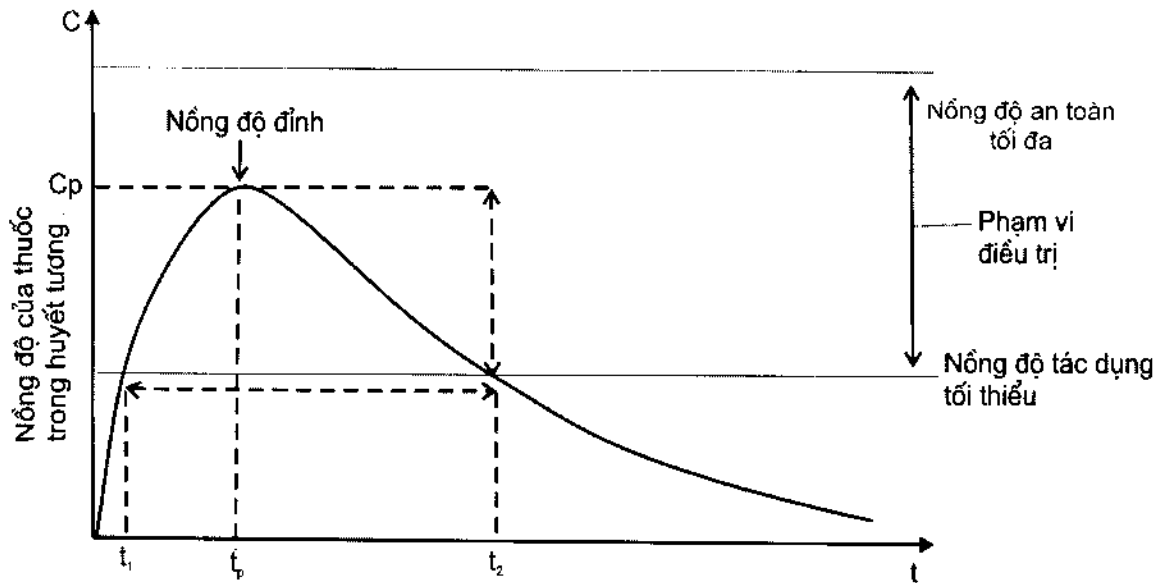
3) Phương pháp khuếch tán vào gel (thường áp dụng đối với thuốc mỡ, thuốc đặt)

Gel có thể là gelatin hoặc thạch, người ta tiến hành đo vòng khuếch tán được chất hoặc vòng vô khuẩn...

3.1.2.3.2. Các phương pháp Invivo

a) Khái niệm về đường cong nồng độ thuốc trong máu.

Đường cong nồng độ thuốc trong máu (trong huyết tương) tuân theo hàm số $C = f(t)$ (Hình 3.1)



Hình 3.1: Đồ thị đường cong nồng độ thuốc trong máu

- MEC (minimum effective Concentration): Nồng độ tác dụng tối thiểu
- MTC (Minimum Toxic Concentration): Nồng độ ngộ độc tối thiểu hay là MSC (Maximum Safe Concentration): Nồng độ an toàn tối đa
- C max là nồng độ cao nhất đạt được (C_p nồng độ đỉnh - peak)

Khi vượt quá MTC thì thuốc gây ra ngộ độc

Phạm vi điều trị (Therapeutic range) càng rộng thì thuốc càng an toàn khi dùng và ngược lại

- t_1 là thời gian thuốc bắt đầu đạt nồng độ điều trị tối thiểu MEC. Khoảng thời gian bắt đầu từ khi dùng thuốc đến t_1 là thời gian tiềm tàng.
- t_2 là thời gian thuốc bắt đầu hết tác dụng. Khoảng thời gian từ t_1 đến t_2 là thời gian tác dụng của thuốc.
- t_{max} (tp) là thời gian thuốc đạt nồng độ cao nhất (nồng độ đỉnh)

Bên trái đỉnh đường cong là pha hấp thu, bên phải là pha thải trừ. tp biểu thị tốc độ hấp thu.

b) Thử trên người khoẻ mạnh tình nguyện

1) Cách tiến hành

- Thông thường và tốt nhất là xác định SKD bằng cách: từng thời gian đo nồng độ hoạt chất trong huyết tương máu sau một hay nhiều lần dùng thuốc (thường chỉ dùng một lần, nhưng cũng có khi phải dùng nhiều lần).
- Có thể xác định SKD bằng cách xác định hàm lượng hoạt chất hay chất chuyển hoá thải trừ ra nước tiểu sau từng thời gian nhất định.

Thải trừ qua đường thận là hình thức thải trừ phổ biến nhất. Nhiều thuốc thải trừ chủ yếu qua đường này. Vì thế nồng độ thuốc trong nước tiểu thường cao hơn nhiều so với nồng độ trong huyết tương. Tất cả các chất vận chuyển trong máu bắt buộc phải qua khâu siêu lọc ở các tiểu cầu thận để thải trừ ra ngoài. Nhưng cũng có ngoại lệ, một số Sulamid có thể được hấp thu trở lại từ dịch siêu lọc ở các tiểu cầu thận để vào máu lần thứ hai. Các thuốc này lưu lại trong cơ thể lâu hơn các thuốc khác. Trái lại, một số thuốc như penicilin bị bài tiết ra ngoài ở các tiểu cầu thận nên thường bị loại trừ sớm.

Ngoài thải trừ qua đường thận, thuốc có thể bị thải trừ qua các dịch cơ thể khác như sữa, nước mắt, nước bọt, mồ hôi. Tuy nhiên thải trừ qua các đường này không quan trọng bằng qua thận nên ít được sử dụng để nghiên cứu dược động học và SDH. Trong một vài trường hợp việc nghiên cứu thuốc thải trừ qua nước bọt thuận tiện hơn thử nghiệm qua máu hay nước tiểu.

- Lựa chọn người tình nguyện để thử thuốc là vô cùng quan trọng. Không được chọn những người sau:
 - + Trẻ em (trừ việc nghiên cứu thuốc cho trẻ em)
 - + Phụ nữ có thai hay đang cho con bú
 - + Những người có hệ men bị suy yếu hay rối loạn
 - + Những người bị sa sút trí tuệ
 - + Những người mà khi thử thuốc nghiên cứu có thể không đảm bảo an toàn.

Thông thường người ta lựa chọn những người tình nguyện sau:

- + Lứa tuổi 20 - 40
- + Nam giới khoẻ mạnh
- + Cân nặng trong khoảng $\pm 10\%$ cân nặng lý tưởng
- + Không mắc các bệnh về đường tiêu hoá, tim, gan, thận, tuyến giáp, nhất là các bệnh mạn tính.

Trước khi thử thuốc không mắc bệnh nặng và trong cơ thể không có khuyết tật gì đặc biệt.

- Tất cả các điều kiện thí nghiệm phải được tiêu chuẩn hoá:

- + Các xét nghiệm về người thí nghiệm tiến hành càng chu đáo càng tốt. Nếu những kết quả xét nghiệm chênh lệch trên 2 lần độ lệch chuẩn so với trị số trung bình của người bình thường thì phải loại bỏ.
- + Những người tình nguyện thử thuốc phải tuân thủ nghiêm ngặt các quy định của thí nghiệm. Ví dụ: Một tháng trước khi thử thuốc phải không được dùng một loại thuốc gì có ảnh hưởng đến hệ men và hormon, đặc biệt là các enzym tham gia chuyển hoá thuốc định thí nghiệm. Hai tuần trước khi thử nghiệm không được dùng bất kỳ một loại thuốc gì. Thường phải nhịn đói qua đêm trước khi thí nghiệm (có tác giả đề nghị 4 - 12 giờ). Sau thí nghiệm 2 - 4 giờ cũng phải nhịn ăn.
- + Các liều thuốc đem thử được chia ra một cách ngẫu nhiên.
- + Các điều kiện thí nghiệm khác cũng phải được qui định chặt chẽ. Ví dụ: Lượng nước uống...
- + Tất cả các điều kiện thí nghiệm của lô thử và lô chứng phải giống nhau.

2) Nhận xét kết quả thí nghiệm.

Xuất phát từ thực nghiệm, người ta coi 3 thông số sau đây có liên quan chủ yếu đến hấp thu thuốc (sinh khả dụng của thuốc):

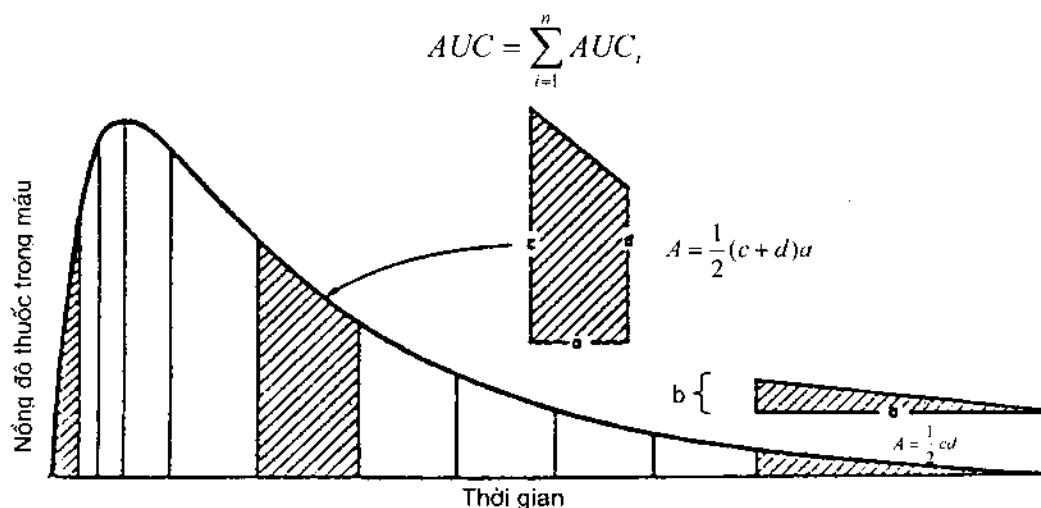
Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu

Thể tích phân phối

Hằng số thải trừ

- Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu - AUC (Area Under the Curve)

Khi xác định SKD của thuốc thông qua việc xác định nồng độ thuốc trong máu, người ta thường tính diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu và chấp nhận có tỷ lệ thuận giữa AUC và lượng thuốc có trong máu. Cách tính diện tích dưới đường cong được biểu diễn trên hình 3.2.



Hình 3.2: Cách tính diện tích dưới đường cong

Từ diện tích dưới đường cong của lô thử (AUC t) và lô chứng (AUC c) có thể tính được SKD của thuốc:

$$SKD = \frac{AUC\ t}{AUC\ c} \times 100\%$$

- Thể tích phân phối Vd (d = distribution).

Một cách quy ước, coi cơ thể người là một khoang có thể tích V. Vì V là một khoang tưởng tượng nên được coi là thể tích giả. Khi đưa một liều thuốc X_o vào cơ thể ở thời điểm t_o , thuốc sẽ phân phối đồng đều theo quy ước và cho nồng độ ban đầu ở trong máu là C_o :

$$C_o = \frac{X_o}{V_d}$$

Ở thời điểm t, một lượng thuốc đã bị thải trừ và trong cơ thể chỉ còn một lượng thuốc X_t . Khi đó nồng độ thuốc trong máu là C_t :

$$C_t = \frac{X_t}{V_d}$$

- Hằng số thải trừ K_{el} (el = Elimination)

Tốc độ thải trừ thuốc tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc trong máu (C) và tuân theo phương trình:

$$\frac{dc}{dt} = K_{el} \cdot C$$

Nếu thí nghiệm được tiến hành trên cùng một người và trong cùng một ngày thì thông số V_d và K_{el} sẽ không thay đổi. Vì thế chỉ cần so sánh diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu để đánh giá sự hấp thu.

Nếu cho một người sử dụng nhiều dạng thuốc khác nhau của cùng một hoạt chất thì lấy diện tích dưới đường cong của một dạng làm chuẩn để so sánh với diện tích dưới đường cong của các dạng thuốc còn lại.

Nếu dạng thuốc đối chứng là thuốc tiêm tĩnh mạch, hoạt chất được coi là hấp thu hoàn toàn thì SKD tuyệt đối xác định được sẽ cho biết sự hấp thu của dược chất nghiên cứu theo đường đưa thuốc vào cơ thể.

Trong các thí nghiệm, có trường hợp liều lượng thuốc được đưa vào cơ thể của dạng đối chứng và dạng nghiên cứu không giống nhau, khi đó SKD tuyệt đối được tính như sau:

$$SKD\ tuyệt\ đối = \frac{AUC_t}{AUC_c} \times \frac{Liều\ chứng}{Liều\ thử}$$

Nếu dạng thuốc đối chứng không phải là thuốc tiêm tĩnh mạch mà là dạng dung dịch uống thì SKD tương đối được tính như sau:

$$\text{SKD tương đối} = \frac{\text{AUC}_t}{\text{AUC}_c} \times \frac{\text{Liều chứng uống}}{\text{Liều thử}}$$

Để đảm bảo nhận định chính xác kết quả thử nghiệm, cần chú ý những điểm sau đây khi phân tích các số liệu thu được về đường cong nồng độ hoạt chất trong máu:

1) Các mẫu thử của dạng thuốc đối chứng và dạng thuốc nghiên cứu phải lấy cùng thời gian và kết quả phải so sánh bằng phương pháp thống kê. Nếu giữa các nồng độ trong huyết tương có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê thì mới có khác biệt về tốc độ hay mức độ hấp thu. Muốn kết luận có sự khác biệt đó, phải nghiên cứu so sánh toàn bộ đường cong nồng độ thuốc trong máu được xây dựng trên các số liệu trung bình.

2) Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu có thể dùng để so sánh, nhưng phải so sánh bằng phương pháp thống kê và phải đo toàn bộ AUC chứ không phải chỉ đo một phần. Theo quy ước, AUC bao gồm cả phần diện tích cuối cùng khi đường cong trở lại vạch nền (trục hoành). Ở đó các trị số nồng độ đã xuống thấp tới mức các phương pháp định lượng thuốc không còn xác định được nữa. Theo kinh nghiệm, người ta chọn phương pháp định lượng có thể xác định được nồng độ tối thiểu bằng $1/10 C_{\max}$ thì kết quả thí nghiệm mới đạt yêu cầu.

AUC nồng độ thuốc trong máu chỉ phản ánh mức độ hấp thu chứ không cho biết tốc độ hấp thu. Muốn nhận xét về tốc độ hấp thu thì phải xem xét hình dáng đường cong nồng độ thuốc trong máu. Bởi vì để so sánh SKD của các thuốc còn phải so sánh các chỉ số $C_{\max}$ và $t_{\max}$.

3) Mỏm cực đại của đường cong nồng độ thuốc trong máu ($C_{\max}$) và thời gian để đạt được mỏm cực đại đó ($t_{\max}$) thường được dùng để so sánh, nhận định về sự hấp thu.

Chiều cao của mỏm cực đại là hàm số của tốc độ và số lượng hoạt chất được hấp thu, cũng giống như đường cong nồng độ. Tuy nhiên chiều cao của mỏm cực đại ít bị ảnh hưởng của những thay đổi về thời gian hấp thu. Nó thể hiện rõ nét sự khác biệt về tốc độ và mức độ hấp thu.

Thời gian để đạt được mỏm cực đại hấp thu là một thông số để đánh giá tốc độ hấp thu và chịu ảnh hưởng của thời gian dùng thuốc.

4) Thể tích phân phối V_d ít thay đổi trên một người và trong cùng ngày thí nghiệm nhưng thường thay đổi nhiều giữa người này với người khác. Nhưng có một thông số sinh lý ảnh hưởng đến AUC là tốc độ thải trừ thuốc ra khỏi huyết tương. Tốc độ này có thể không thay đổi nhưng có khi thay đổi trên cùng một người giữa các ngày thí nghiệm. Vì thế phải so sánh những số liệu của cùng một ngày. Đánh giá tốc độ thải trừ thuốc ở một người trong một ngày bằng cách sử dụng số liệu về nồng độ thuốc trong máu đo trong ngày hôm đó. Trong trường hợp phải hiệu chỉnh số liệu về AUC, theo công thức sau:

$$\text{AUC hiệu chỉnh} = \frac{0,693}{t_{1/2}} \times \text{AUC} = K_{el} \cdot \text{AUC}$$

$t_{1/2}$ là bán thời thải trừ (bán thời sinh học, bán thời phân huỷ)

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

Phương pháp hiệu chỉnh này do Wagner đề xuất

5) Việc thử sinh khả dụng là hết sức quan trọng, nhưng không phải bắt buộc cho mọi trường hợp và bất kỳ thuốc nào cũng đem thử. Ví dụ: Những thuốc chỉ có một hoạt chất, không có các tá dược đi kèm, đã được nghiên cứu tác dụng dược lý thì không cần phải thử SKD cho tốn kém và mất thời gian. Và lại kết quả thử nghiệm cũng không có ý nghĩa gì.

6) Hiện nay chưa có quy định thống nhất, nhưng nhiều nhà nghiên cứu SDH thường coi hai dạng thuốc có tương đương sinh học khi:

- Sự khác biệt giữa các thông số như AUC, C_{max} và t_{max} dưới 20%.
- Sự khác biệt giữa dạng thuốc nghiên cứu và dạng thuốc chuẩn dưới 25% khi thử trên cùng một người và các số liệu tương đương trên ít nhất khoảng 75% số người thử nghiệm.

c) Thử trên động vật.

Việc thử sinh khả dụng trên người tình nguyện cho kết quả đáng tin cậy nhất, nhưng tiến hành phức tạp và cũng rất khó thực hiện. Vì thế người ta hay thử SKD trên các động vật thí nghiệm lớn như chó, thỏ, chuột cống ... (là các động vật thí nghiệm tương đối lớn để dễ lấy máu và nước tiểu). Gần đây người ta hay dùng lợn là loại động vật lớn, ăn tạp như người nên thích hợp với thí nghiệm hơn. Có nhiều cách đánh giá SKD trên động vật thí nghiệm. Ví dụ:

1) Xác định hàm lượng hoạt chất trong máu hoặc hàm lượng hoạt chất và chất thải trừ qua các dịch thải sinh học.

Nguyên tắc tiến hành và cách đánh giá như trên người tình nguyện. Đưa vào cơ thể súc vật những liều thuốc tính theo cân nặng, định lượng hoạt chất hay chất chuyển hoá trong máu hay trong nước tiểu sau từng thời gian nhất định. Cũng có thể xác định lượng thuốc còn lại trên da hay trên niêm mạc sau một thời gian sử dụng thuốc.

2) Đánh giá đáp ứng sinh học của cơ thể động vật sau khi dùng thuốc.

Áp dụng các mô hình nghiên cứu thực nghiệm trong sinh lý, dược lý để so sánh, đánh giá tác dụng của thuốc.

3.1.3. Khái niệm tương đương

Trong điều trị, sau khi chẩn đoán bệnh người thầy thuốc chỉ định một liều lượng hoạt chất nào đó cho bệnh nhân từ bất kỳ chế phẩm nào. Đã từ lâu người

được sĩ cứ nghĩ rằng định lượng nguyên liệu thật cẩn thận trước khi bào chế và kiểm nghiệm lại hàm lượng hoạt chất trong thành phẩm là đủ để đảm bảo chính xác yêu cầu của thầy thuốc. Người thầy thuốc khi thấy hai chế phẩm cùng dạng thuốc, cùng một hoạt chất và cùng một hàm lượng thì nghĩ ngay là chúng sẽ có tác dụng tương đương. Đó là thực tế đã và đang tồn tại không chỉ ở nước ta mà còn ở nhiều nước trên thế giới. Bởi vì hiểu biết về môn SDH chưa được trang bị đầy đủ cho người dược sĩ và thầy thuốc.

Quan điểm của SDH là: Mỗi liều lượng thuốc phải tương ứng với một hiệu lực điều trị nhất định. Đảm bảo liều lượng thuốc tức là phải đảm bảo hiệu lực điều trị tương ứng không thay đổi.

Thực tiễn lâm sàng và nhiều công trình nghiên cứu SDH đã chứng minh tính đúng đắn của quan điểm đó. Ví dụ:

- Nhiều biệt dược có cùng hàm lượng hoạt chất lại không có hiệu lực điều trị tương đương trên lâm sàng. Thậm chí một biệt dược của một hãng bào chế, các lô sản xuất khác nhau cũng có thể có tác dụng điều trị khác nhau.
- Năm 1971 cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm (FDA) của Mỹ đã công bố một nghiên cứu trên 3000 chế phẩm dưới các tên biệt dược khác nhau, trong đó có 12 hoạt chất ở dưới nhiều dạng biệt dược được đánh giá trên người là: Riboflavin, acid acetylsalicylic, acid para aminosalicylic, cloramphenicol, natri diphenylhydantoin, tetracyclin. HCl, oxytetracyclin. HCl, Sulfafurazol, chlordiazepocid. HCl, Warfarin, Isoniazit và Ephedrin. Kết quả nghiên cứu cho biết:
 - + 10/12 dược chất, 83% các biệt dược của các nhà sản xuất khác nhau là không tương đương.
 - + 2/12 dược chất (INH và Ephedrin) có kết quả tương đương trên sáu loại viên nén của 6 nhà sản xuất.

Trong thực tế người bệnh không đủ điều kiện để dùng mãi một biệt dược nên phải dùng biệt dược khác với hàm lượng hoạt chất tương đương thì thấy xuất hiện một số tác dụng phụ giống như quá liều hoặc các triệu chứng bệnh lý không giảm đi như kiểu dùng thuốc không đủ liều. Hoặc dùng cùng một liều lượng thuốc dưới các dạng thuốc khác nhau cũng đưa tới tác dụng không giống nhau.

Rõ ràng là nếu không có SDH thì khó có thể cắt nghĩa được những điều đã nói ở trên. Từ đó người ta đưa ra khái niệm tương đương của thuốc.

• Tương đương hoá học của thuốc (Chemical equivalence)

Thuật ngữ " Tương đương hoá học của thuốc" được hiểu là những chế phẩm dưới dạng thuốc gần giống nhau, cùng một đường dùng (Ví dụ viên nén và viên nang để uống) phải chứa một lượng dược chất bằng nhau.

• Tương đương bào chế của thuốc (Pharmaceutical equivalence)

Thuật ngữ " Tương đương bào chế của thuốc " được hiểu là những chế phẩm cùng dạng bào chế (dạng thuốc) như nhau phải phù hợp (phải đạt yêu cầu) với

những yêu cầu lý hoá của tiêu chuẩn kỹ thuật (tiêu chuẩn dược điển, tiêu chuẩn ngành...) và phải chứa cùng một lượng dược chất.

- Tương đương sinh học của thuốc (Bioequivalence).

Thuật ngữ "Tương đương sinh học của thuốc" được hiểu là các thuốc tương đương hoá học hoặc tương đương bào chế khi dùng với liều lượng ngang nhau thì có SKD (mức độ hấp thu thuốc) ngang nhau.

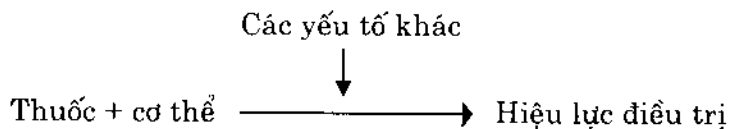
- Tương đương điều trị của thuốc (Therapeutic equivalence)

Thuật ngữ "tương đương điều trị của thuốc" (tương đương lâm sàng của thuốc) được hiểu là các thuốc có tương đương hoá học hay tương đương bào chế khi dùng ở liều lượng ngang nhau thì phải có tác dụng điều trị chủ yếu ngang nhau.

Tác dụng điều trị này được xác định bằng cách kiểm tra các triệu chứng lâm sàng. Trong thực tế, việc xác định trực tiếp tương đương điều trị của các thuốc là một vấn đề rất phức tạp, đòi hỏi một thời gian dài với sự tham gia của nhiều chuyên gia và phải cân nhắc đầy đủ, chặt chẽ các yếu tố, đặc biệt là các phản ứng đặc thù của cơ thể bệnh nhân. Do vậy trong nghiên cứu SDH hiện nay, giai đoạn đầu tiên không phải là xác định tương đương điều trị của các thuốc mà xác định SKD của thuốc. Sinh khả dụng của thuốc là đơn vị đo tương đương sinh học của thuốc, không chỉ là cơ sở cho điều trị một cách hợp lý mà còn là sợi chỉ dẫn đường cho việc xác định và tính toán tương đương điều trị của thuốc.

3.1.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc

Khái quát về các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.



Tương tác giữa thuốc và cơ thể dẫn tới tác dụng của thuốc là một quá trình phụ thuộc rất nhiều yếu tố và hết sức phức tạp. Có thể phân loại các yếu tố ảnh hưởng thành 3 nhóm chính.

Nhóm 1: Các yếu tố thuộc về thuốc

- Cấu trúc hoá học của dược chất
- Các yếu tố thuộc về dạng thuốc (các yếu tố dược phẩm)
 - + Tính chất và trạng thái lý hoá của dược chất
 - + Tá dược và các chất phụ
 - + Dạng thuốc và đường dùng thuốc
 - + Kỹ thuật bào chế

Nhóm 2: Các yếu tố thuộc về cơ thể người bệnh

- Trạng thái sinh lý
 - + Lứa tuổi
 - + Giới tính
 - + Thể trọng
 - + Quen thuốc
 - + Đặc điểm di truyền
 - + Dinh dưỡng
 - + Dị ứng thuốc
- Trạng thái bệnh lý
- Một số thói quen đặc biệt
- Yếu tố tinh thần: Thế giới quan, nhân sinh quan, ý chí và nghị lực

Nhóm 3: Các yếu tố khác (các yếu tố không thuộc về thuốc và cũng không thuộc cơ thể người bệnh).

- Phương pháp dùng thuốc
 - + Liều lượng
 - + Sự phối hợp thuốc
 - + Thời điểm dùng thuốc
 - + Cách dùng thuốc
- Một số yếu tố vật lý và địa lý:
 - + Chế độ chiếu sáng
 - + Chiếu tia X
 - + Nhiệt độ
 - + Áp suất khí quyển
 - + Độ ẩm
 - + Từ trường
 - + Tình trạng không trọng lượng.

Nghiên cứu ảnh hưởng của 3 nhóm yếu tố nói trên là nội dung của nhiều môn học như: Sinh lý học, Dược lý học (dược lý cơ sở, dược lý di truyền, dược lý thời khắc, dược lý lâm sàng), Dược động học, Điều trị học, Hoá dược, Bào chế và Sinh dược học.

Ở trên trình bày lại một cách khái quát và có hệ thống các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc để từ đó thấy được vị trí, vai trò ảnh hưởng của 2 nhóm yếu tố thuộc đối tượng, nội dung nghiên cứu của sinh dược học là:

- Nhóm các yếu tố dược phẩm (yếu tố dược học)
- Nhóm các yếu tố thuộc cơ thể người bệnh (yếu tố sinh học)

3.1.4.1. Các yếu tố dược phẩm

Nghiên cứu SDH các yếu tố thuộc về dạng thuốc (các yếu tố dược phẩm) là đối tượng và nội dung chủ yếu của SDH có liên quan chặt chẽ với kỹ thuật bào chế (SDH bào chế). Sinh dược học là cơ sở lý thuyết và thực hành của môn bào chế thuốc, giúp cho người làm kỹ thuật bào chế tạo ra được chế phẩm có hiệu lực điều trị tốt. Các yếu tố dược phẩm có thể chia thành 4 nhóm sau:

- Trạng thái, tính chất lý hoá của dược chất
- Tá dược và các chất phụ khác
- Dạng thuốc và đường dùng thuốc
- Kỹ thuật bào chế

Phân loại thành 4 nhóm yếu tố dược phẩm là để dễ hiểu, dễ nghiên cứu. Ở trong dạng thuốc cả 4 nhóm yếu tố này liên quan chặt chẽ với nhau, tác dụng tương hỗ lẫn nhau để tạo ra ảnh hưởng chung đến SKD của thuốc.

Bốn nhóm yếu tố này sẽ được xem xét kỹ khi nghiên cứu SDH của từng dạng thuốc: Sinh dược học các dạng thuốc rắn; Sinh dược học các dạng thuốc lỏng; Sinh dược học các dạng thuốc mềm

Ở đây chỉ nêu tóm tắt và khái quát ảnh hưởng của các yếu tố dược phẩm đến tác dụng của thuốc để thấy được vị trí của các yếu tố đó trong toàn bộ các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Đây là phần chủ yếu nhất trong nội dung, đối tượng nghiên cứu của SDH và có mối quan hệ chặt chẽ với kỹ thuật bào chế mà mỗi người nghiên cứu bào chế thuốc không thể không biết tới.

3.1.4.1.1. Ảnh hưởng của trạng thái và tính chất lý hoá của dược chất

Khuyếch tán thụ động qua màng sinh vật theo Gradien nồng độ dược chất, tốc độ khuyếch tán tuân theo định luật Fick:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K \cdot D}{e} S (C_1 - C_2)$$

Trong đó: K: là hệ số phân bố dược chất giữa môi trường và màng

D: là hệ số khuyếch tán của dược chất qua màng

S: là diện tích bề mặt tiếp xúc giữa môi trường và màng

e: là bề dày của màng

$C_1 - C_2$: là chênh lệch nồng độ dược chất ở 2 bên màng.

Với một màng sinh học nhất định thì các thông số về màng không thay đổi. Vì vậy sự hấp thu dược chất chủ yếu phụ thuộc vào trạng thái và tính chất lý hoá của dược chất.

1) Ảnh hưởng của trạng thái và tính chất vật lý của dược chất.

a) Trạng thái vật lý của dược chất (Physical state of the drug)

Chất rắn tồn tại dưới hai dạng:

- Dạng vô định hình = trạng thái vô định hình = Amorphism
- Dạng tinh thể = trạng thái tinh thể = Crystalline form

Một chất tồn tại dưới nhiều dạng tinh thể khác nhau thì gọi là chất đa hình. Hiện tượng này gọi là hiện tượng đa hình (polymorphism).

Phân biệt dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình dựa vào 2 đặc điểm sau:

- Về cấu tạo:
 - + Dạng kết tinh cấu tạo từ những tinh thể có hình dạng xác định.
 - + Dạng vô định hình thì các phân tử sắp xếp hỗn độn không theo một quy luật nào cả
- Về tính chất vật lý:
 - + Dạng kết tinh nóng chảy ở nhiệt độ nhất định...
 - + Dạng vô định hình có nhiệt độ nóng chảy không xác định...

Dạng đa hình (hiện tượng đa hình) chỉ khác nhau về cấu tạo của mạng lưới tinh thể và sự khác nhau sẽ mất đi khi mạng lưới bị phá hủy, nghĩa là khi chất rắn kết tinh chuyển sang trạng thái lỏng hay khí. Hiện tượng đa hình chỉ giới hạn ở trạng thái rắn.

Dược chất rắn, đặc biệt là các chất hữu cơ có thể tồn tại dưới 2 hoặc nhiều dạng tinh thể và vô định hình. Thường gặp là các dược chất như: các barbiturat, salicylat, sulfamid, hormon (bảng 3.1)

Bảng 3.1. Trạng thái vật lý của một số dược chất.

Tên dược chất	Số dạng tinh thể	Dạng vô định hình
Hydrocortison acetat	2	
Erythromycin	2	
Ampicilin	2	
Sulfathiazol	2	
Novobiocin	1	1
Methyl prednisolon	3	
Sulfnilamid	3	
Tetracyclin	3	1
Cloramphenicol panmitat	3	1
Barbital	4	
Cortison acetat	5	
Thiamin hydroclorid	5	
Aspirin	6	

Thu được được chất rắn dưới dạng tinh thể này hay tinh thể khác là do quá trình kết tinh khi tổng hợp, bán tổng hợp, chiết xuất được chất (ảnh hưởng của nhiệt độ, áp suất, dung môi...).

Dạng tinh thể khác nhau có các tính chất lý hoá khác nhau như: Độ tan, độ chảy, khả năng bị oxy hoá.... Chính vì các dạng tinh thể khác nhau có những tính chất lý hoá khác nhau nên ảnh hưởng rất lớn đến sự hấp thu thuốc và sự ổn định của dạng thuốc.

Các dạng tinh thể kém bền vững thường dễ hoà tan trong các dịch sinh học và do đó được hấp thu tốt hơn.

Ví dụ:

- Cloramphenicol tồn tại dưới ba dạng tinh thể (α , β , γ) và một dạng vô định hình. Chỉ có dạng vô định hình và dạng tinh thể β được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá.
- Novobiocin tồn tại dưới dạng vô định hình và dạng kết tinh. Nghiền cả 2 dạng thành các tiểu phân có kích thước 10 μm , hoà tan trong dung dịch acid HCl 0,1N ở nhiệt độ 25°C, độ tan của dạng vô định hình gấp 10 lần dạng tinh thể và nhận thấy rằng dạng vô định hình có thể được hấp thu tốt hơn. Đã chứng minh bằng thực nghiệm trên chó: Uống với liều 12,5 mg/Kg, kết quả trên bảng 3.2.

Bảng 3.2. Nồng độ Novobiocin trong máu chó

Thời gian sau khi dùng thuốc (h)	Nồng độ Novobiocin mcg/mL		
	Dạng tinh thể	Dạng vô định hình	Dạng muối Natri
1/2	Không phát hiện được	5,0	0,5
1	"	40,6	0,5
2	"	29,5	14,6
3	"	22,3	22,3
4	"	23,7	16,9
5	"	20,2	10,4
6	"	17,5	6,4

Từ bảng 3.2 cho thấy: Dạng tinh thể thực tế không được hấp thu, dạng vô định hình hấp thu tốt hơn dạng muối natri.

Cần lưu ý rằng dưới ảnh hưởng của các yếu tố kỹ thuật bào chế và các chất phụ cũng như do điều kiện và thời gian bảo quản, được chất có thể chuyển từ dạng tinh thể này sang dạng tinh thể khác: Từ dạng hoạt thành dạng không hoạt và ngược lại, từ dạng hoạt ít trở nên hoạt nhiều.

Ví dụ:

- Sulfanilamid có 3 dạng tinh thể I, II, III. Khi nghiền trong vòng 10 phút, một phần dạng tinh thể III chuyển thành dạng tinh thể II ít hoạt hơn.
- Tween 80 đã tạo ra với prednisolon một dạng tinh thể hoạt nhất.
- Dung dịch gelatin đã biến dạng tinh thể sulfathiason hoạt thành không hoạt.
- Khi có mặt của methyl cellulose, polyvinyl pyrolidon thì novobiocin, sulfathiazol trở nên bền vững và có hoạt lực điều trị cao.

Như vậy việc lựa chọn trạng thái vật lý của dược chất và các yếu tố kỹ thuật bào chế có thể làm thay đổi trạng thái vật lý của dược chất, sẽ ảnh hưởng đến SKD của thuốc.

b) Tính chất vật lý của dược chất:

b1) Độ tan:

Như đã biết, dược chất muốn được hấp thu từ dạng thuốc thì phải được giải phóng, hoà tan thành dạng phân tử:

Quá trình hoà tan dược chất theo phương trình Noyes - Whitney

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot S (C_s - C_t)$$

K là hằng số tốc độ hoà tan phụ thuộc vào bản chất dược chất. Do vậy độ tan của dược chất ảnh hưởng rất lớn đến giải phóng và hấp thu dược chất.

Ví dụ: Cloramfenicol Stearat dạng tinh thể hoà tan kém, thực tế là không hấp thu qua dạ dày - ruột và không thể hiện được hoạt tính sinh học. Dạng vô định hình hoà tan tốt.

Trong quá trình bào chế, có thể sử dụng các yếu tố kỹ thuật để làm tăng hoặc giảm độ tan của dược chất.

Ví dụ:

- Tăng độ tan bằng các chất diện hoạt, chế tạo các hệ phân tán rắn ...
- Làm chậm sự hoà tan bằng cách phối hợp với các chất keo thân nước như gôm, thạch, Gelatin hoặc bằng các chất sơ nước như: Magnesi stearat, Acid stearic...

b2) Kích thước tiểu phân dược chất (độ nghiền mịn của dược chất).

Kích thước tiểu phân(KTTP) dược chất không chỉ có ý nghĩa về kỹ thuật bào chế (làm cốm, độ đồng nhất của bột, sự chảy của hạt, phân liều chính xác ...) mà còn ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu dược chất từ nhiều dạng thuốc. Đặc biệt là đối với các dược chất khó tan.

Theo phương trình Noyes - Whitney, tốc độ hoà tan dược chất phụ thuộc vào diện tích bề mặt của dược chất (S), diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan càng lớn thì tốc độ hoà tan càng lớn. Như vậy tốc độ hoà tan

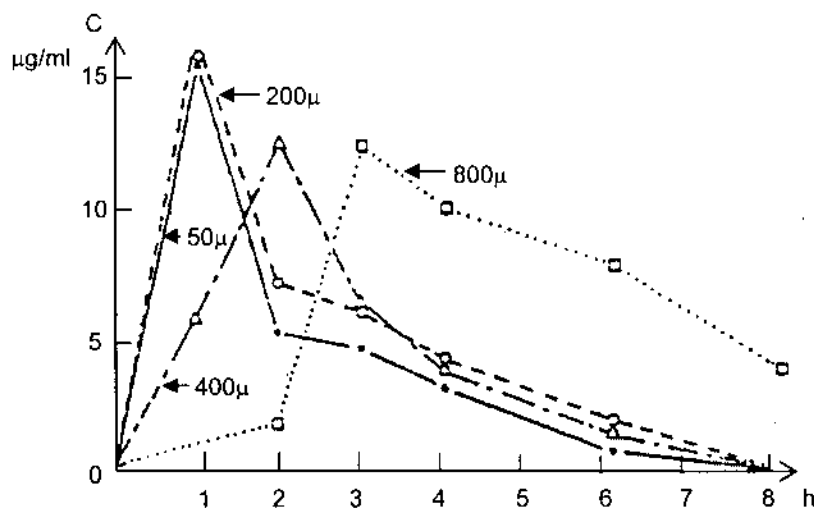
phụ thuộc vào kích thước tiểu phân và liên quan chặt chẽ với tốc độ hấp thu được chất. Ví dụ:

- Sulfadimezin nghiền mịn tới kích thước μm đạt nồng độ tối đa trong máu sớm hơn 2h và hấp thu nhiều hơn 20% so với dạng có kích thước thông thường.
- Tác dụng chữa nấm da của Griseofulvin hạt cỡ 2 - 5 μm gấp 2 lần hạt cỡ 100 - 250 μm .
- Tác dụng của Aspirin tăng gấp đôi khi nghiền mịn gấp 30 lần dạng thông thường.
- Penicilin procain tiêm với hạt < 5 μm có nồng độ trong máu cao hơn, tác dụng kéo dài hơn loại hạt to.
- Thuốc đạn Aminophenazon có kích thước tiểu phân 150 μm giải phóng được 40% hoạt chất, nhưng loại có kích thước tiểu phân 320 - 800 μm chỉ giải phóng được 10% hoạt chất sau cùng thời gian thử nghiệm.
- Nồng độ trong máu của Phenacetin có kích thước tiểu phân 75 μm đạt mức cao nhất, với kích thước tiểu phân 250 μm đạt mức thấp nhất.
- Nồng độ Acid Salicylic trong huyết tương thử giải phóng từ thuốc mỡ phụ thuộc vào kích thước tiểu phân Acid Salicylic: Kích thước tiểu phân càng nhỏ thì nồng độ hoạt chất trong máu càng cao.

Tuy nhiên, không phải trong bất cứ trường hợp nào việc nghiền mịn tối đa được chất cũng là cần thiết và có lợi. Trên thực tế, có một số được chất tốc độ hoà tan chỉ tăng trong một giới hạn kích thước tiểu phân nhất định.

Ví dụ:

- Với Cloramphenicol, khi kích thước tiểu phân giảm từ 800 μm xuống 200 μm thì tốc độ hấp thu tăng, nhưng nghiền mịn hơn nữa thì tốc độ hấp thu vẫn không thay đổi (hình 3.3)



Hình 3.3: Ảnh hưởng KTTT đến sự hấp thu chloramphenicol ở thỏ.

Trong một số trường hợp, khi nghiền mịn quá, tốc độ hấp thu tăng thì tác dụng phụ hay độc tính của thuốc cũng tăng. Ví dụ: Nitrofurantoin khi dùng nang chứa bột có kích thước tiểu phân $10\mu\text{m}$ thì tăng kích ứng dạ dày và buồn nôn. Do đó trên thực tế chỉ dùng nang chứa bột có kích thước khoảng $150\mu\text{m}$.

Có một số dược chất khi nghiền mịn quá tác dụng lâm sàng lại giảm. Ví dụ: Phenothiazin dùng tẩy giun trong thú y, nếu dùng bột mịn tác dụng không bằng bột thô.

Với những dược chất dễ bị phân huỷ bởi dịch vị, nếu nghiền mịn quá dược chất sẽ dễ tan trong dịch vị và bị phân huỷ nhiều hơn (Penicilin, Erythromycin...)

Với những dược chất có mùi vị khó chịu, khi nghiền mịn quá sẽ làm tăng cường độ mùi và có thể đưa tới những bất lợi cho tác dụng của thuốc.

Trong một số bột thuốc hay hỗn dịch, nếu bột mịn quá sẽ dễ vón cục, chứa nhiều không khí trong cục vón, làm cho dược chất khó thấm môi trường hoà tan, giảm tốc độ hoà tan và hấp thu dược chất.

b3) Hệ số phân bố dầu nước của dược chất.

Màng bào tương có bản chất lipoprotein, được tạo bởi một lớp gồm 2 hàng phân tử phospholipid mà những cực kỵ nước quay ra ngoài và được bao bởi protein.

Muốn dễ qua màng, thuốc cần ít bị ion hoá, có nồng độ cao ở bề mặt màng. Thuốc khuếch tán được sẽ chuyển từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp, đi qua màng lipid, chuyển từ dịch ngoại bào vào bên trong màng, rồi chui vào dịch nội bào. Vậy những phân tử thuốc cũng cần đủ tan trong nước, nghĩa là phải có tính cân bằng giữa độ tan trong nước và trong lipid: thuốc nào vừa rất tan trong lipid, vừa rất tan trong nước (như urethan) sẽ có hằng số thấm cao. Ngược lại những chất chỉ tan trong lipid hoặc chỉ tan trong nước, hoặc không tan cả trong nước và trong lipid, sẽ không qua màng dưới hình thức thụ động (ví dụ: dầu Parafin nhũn tràng chỉ tan trong lipid và không tan trong nước sẽ không thấm qua được ống tiêu hoá).

Khả năng hấp thu của dược chất phụ thuộc vào hệ số phân bố D/N của dược chất: phân tử dược chất phải có tính cân bằng giữa độ tan trong nước và trong dầu, dược chất nào vừa rất tan trong nước và vừa rất tan trong dầu sẽ dễ hấp thu. Có thể xác định hệ số phân bố dầu nước (HSPB D/N) của dược chất bằng thực nghiệm: cho dược chất hoà tan trong 2 dung môi nước (nước) và dầu (octanol), sau đó xác định nồng độ dược chất trong 2 dung môi để tính HSPB D/N (Kí hiệu K)

$$K = \frac{C_d}{C_n}$$

HSPB D/N cho phép dự đoán khả năng khuếch tán thụ động của dược chất qua màng.

Không những thế hệ số phân bố D/N của dược chất cũng ảnh hưởng tới hấp thu thuốc bằng con đường lọc qua màng (chui qua các ống dẫn của màng sinh học).

2) Ảnh hưởng trạng thái và tính chất hoá học của dược chất

a) Trạng thái hoá học của dược chất.

a1) Dạng muối của dược chất.

Một dược chất có thể ở dưới nhiều dạng muối khác nhau. Dạng muối này có thể do ta lựa chọn từ các dạng có sẵn hoặc chủ động tạo ra trong quá trình bào chế thuốc. Dạng muối ảnh hưởng đến hấp thu thuốc, bởi vì độ tan của các muối khác nhau. Ví dụ:

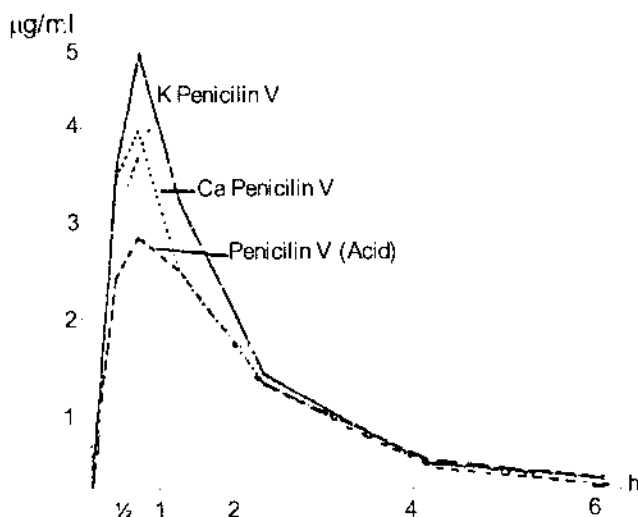
- Quinin base có thể tạo ra 3 dạng muối:

Quinin sulfat có độ tan 1/800 trong nước

Quinin clorid có độ tan 1/34 trong nước

Quinin bromid có độ tan 1/16 trong nước.

- Nồng độ trong máu của penicilin V dạng muối kali cao hơn dạng muối calci và dạng muối calci cao hơn dạng acid trong cùng một điều kiện thí nghiệm, với kích thước tiểu phân như nhau... (hình 3.4)



Hình 3.4: Hấp thu của penicilin V và muối ở người sau khi uống.

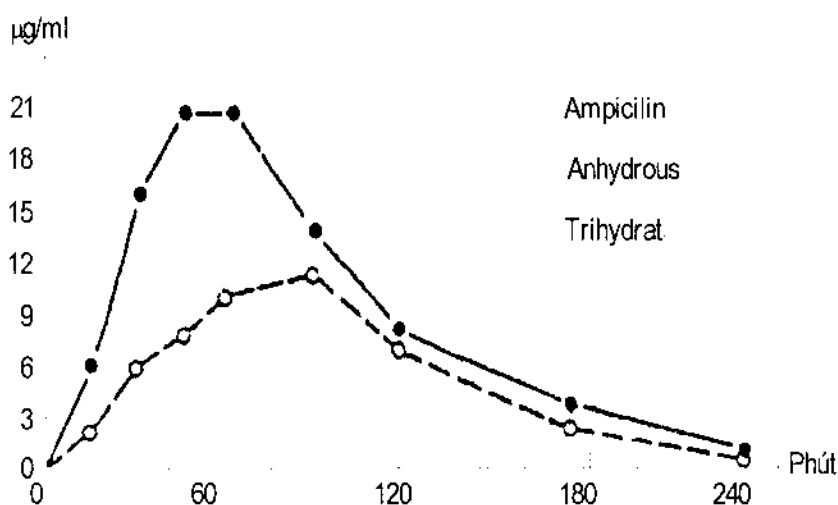
- Dạng muối natri của acid ascorbic đã làm xuất hiện thêm những tác dụng mới không đặc trưng cho vitamin C: làm thay đổi cân bằng điện giải, giảm tác dụng của insulin ở bệnh nhân đái đường.
- Tạo các muối tanat khó tan cũng là một hướng hay gặp trong việc bào chế các thuốc có tác dụng chậm. Ví dụ: Tạo ra D- amphetamin tanat có tác dụng chậm.

a2) Trạng thái hydrat (dạng hydrat).

Khi hoà tan dược chất trong dung môi, dược chất kết hợp với dung môi tạo ra các Solvat. Nếu dung môi là nước thì gọi là các hydrat.

Trong quá trình kết tinh được chất cũng có thể tạo ra được chất ở dạng khan hay dạng ngậm nước (hydrat). Trong quá trình bào chế dưới tác động của các yếu tố kỹ thuật bào chế cũng có thể tạo ra dạng được chất khan (sấy làm mất nước kết tinh) từ dạng hydrat và ngược lại. Dạng hydrat có tính chất lý hoá khác so với dạng không hydrat (dạng khan nước), do vậy khả năng hấp thu cũng rất khác nhau. Ví dụ:

Dạng ampicilin khan có độ tan cao hơn, tốc độ tan nhanh hơn dạng ampicilin trihydrat: Độ tan trong nước ở 37°C của ampicilin khan là 10 mg/ml, của ampicilin trihydrat là 8mg/ml. Khi hoà tan trong cùng điều kiện, thời gian hoà tan ampicilin khan chỉ bằng 1/2 thời gian hoà tan ampicilin trihydrat. Nồng độ thuốc trong máu chó sau khi uống hỗn dịch ampicilin khan và ampicilin trihydrat cũng rất khác nhau (hình 3.5).



Hình 3.5: Nồng độ của ampicilin khan và ampicilin trihydrat trong máu chó sau khi uống

Glutethimid khan có nhiệt độ chảy 83°C, còn glutethimid ngậm nước là 65°C. Độ tan trong hỗn hợp cồn nước của glutethimid khan gấp 1,6 lần dạng ngậm nước.

Cafein, theophylin dạng khan tan tốt hơn dạng ngậm nước; Ngược lại dạng ngậm nước của floccortisol succinat và ftalazon succinat dễ hoà tan hơn dạng khan. Dạng ngậm nước của prednisolon và cortison hấp thu nhanh hơn dạng khan.

b) Ảnh hưởng tính acid - base của dược chất.

Khuyếch tán qua màng của dược chất là acid và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly (pK_a) của dược chất và pH của môi trường. Chỉ có những phân tử dược chất không bị ion hoá mới khuyếch tán được qua màng.

Ở dạ dày các acid yếu ($pK_a > 2,5$) tồn tại chủ yếu dưới dạng không ion hoá và được hấp thu khá nhanh; Còn các base yếu thì ngược lại, chủ yếu tồn tại ở dạng không ion hoá ở ruột non và được hấp thu tại đó. Ví dụ:

- Ở dạ dày các salicylat ($pK_a = 3$), barbiturat ($pK_a = 7$), phenylbutazon ($pK_a = 4,5$) dễ hấp thu. Ngược lại: base yếu như quinin, morphin, ephedrin và nhiều alcaloid khác ($pK_a = 4 + 11$) dễ phân ly ở dạ dày nên khó hấp thu.
- Ở ruột non thì ngược lại: các base yếu như ephedrin, atropin, amphetamin và một số alcaloid dễ hấp thu ở đây.

Tuy nhiên sự hấp thu được chất còn phụ thuộc cả vào hệ số phân bố dầu nước.

Bảng 3.3. So sánh sự hấp thu của một số thuốc qua ruột ở pH khác nhau

Thuốc	pKa	% hấp thu			
		pH = 4	pH = 5	pH = 7	pH = 8
Acid:					
- aspirin	3,5	41	27	-	-
- Acid salicylic	3,0	64	35	30	10
- Acid benzoic	4,2	62	36	35	5
Base					
- Aminophenazon	5,0	21	35	48	52
- Quinin	8,4	9	11	41	54

3.1.4.1.2. Ảnh hưởng của tá dược và các chất phụ

Với quan điểm SDH, việc nghiên cứu tác dụng dược lý của bất kỳ dược chất nào sẽ không có ý nghĩa nếu không có tá dược và các chất phụ khác tạo nên thành phần của một dạng thuốc cụ thể của dược chất nghiên cứu đó. Trong một dạng thuốc khái niệm dược chất chính và chất phụ là không còn chính xác nữa. Mà tất cả đều là thành phần của dạng thuốc, mỗi chất có vai trò cụ thể tác dụng tương hỗ với nhau tạo nên hệ thống lý hoá phức tạp của dạng thuốc. Nói cách khác, tá dược và chất phụ cần phải được nghiên cứu sử dụng một cách cụ thể đối với từng dược chất, không thể có tá dược, chất phụ chung cho tất cả mọi dược chất. Việc sử dụng các tá dược và chất phụ không có cơ sở có thể dẫn tới việc làm giảm, đảo ngược hay mất hoàn toàn tác dụng điều trị của thuốc. Điều này xảy ra chủ yếu vì có sự tương tác giữa các dược chất với nhau và giữa dược chất với các tá dược, chất phụ khác khi bào chế thuốc.

Cơ sở của tương tác như vậy là lợi thế của hiện tượng tạo phức và hấp phụ có khả năng làm thay đổi lớn tốc độ và mức độ hấp thu dược chất.

Căn cứ vào tác dụng, có thể chia các tá dược và chất phụ thành các nhóm sau:

1. Các chất làm nền: là các tá dược, các chất mang, chất dẫn, các dung môi...
2. Các chất tăng cường hấp thu. Ví dụ: Dimethyl sulfocid (DMSO), dimethyl acetamid (DMA), dimethyl formamid (DMFA)

3. Các chất hoạt động bề mặt (chất diện hoạt)
4. Các chất bảo quản chống vi khuẩn, nấm mốc
5. Các chất điều hương, điều vị
6. Các chất màu
7. Các chất chống oxy hoá
8. Các chất ổn định pH
9. Các chất làm tăng độ nhớt
10. Các chất tạo sự đẳng trương

Ví dụ về ảnh hưởng của tá dược và chất phụ đến sinh khả dụng của thuốc (bảng 3.4 và 3.5)

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của DMSO và DMFA tới khả năng giải phóng nọc rắn hổ mang từ thuốc mỡ trong cùng điều kiện thí nghiệm

Thuốc mỡ N/D với sáp nhũ hoá N ₁	Nồng độ nọc rắn hổ mang trong dịch khuếch tán (µg/mL)
Không có DMSO hay DMFA	(-)
Có 20% DMSO	9,00
Có 20% DMFA	0,40

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của các tá dược khác nhau tới khả năng giải phóng nọc rắn hổ mang từ thuốc mỡ trong cùng điều kiện thí nghiệm

Tá dược thuốc mỡ	Nồng độ nọc rắn hổ mang trong dịch khuếch tán (µg/mL)
Tá dược N/D với sáp nhũ hoá N ₁	5,00
Tá dược N/D với sáp nhũ hoá T ₁	0,66
Tá dược N/D với chất nhũ hoá Lanolin	Không phát hiện được
Tá dược D/N với Tween 80	20,00
Tá dược D/N với Tween 60	10,00

3.1.4.1.3. Ảnh hưởng của dạng thuốc và đường dùng thuốc

Dược trị liệu liên quan chặt chẽ với vấn đề lựa chọn dạng thuốc hợp lý mà dưới dạng thuốc này các dược chất có hiệu lực điều trị hay phòng bệnh tốt nhất. Rõ ràng là, đồng thời với việc mở rộng, thay đổi danh mục dược chất và hoàn thiện phương pháp điều trị thì cũng phải mở rộng danh mục các dạng thuốc và hoàn thiện kỹ thuật bào chế.

Dạng thuốc này hay dạng thuốc khác có ưu điểm càng lớn thì càng có giá trị lớn. Dạng thuốc được coi như là một cấu trúc thống nhất giữa dược trị liệu và

công nghệ bào chế. Dạng thuốc đó là một dạng vật liệu thể hiện sự thống nhất biện chứng giữa các dược chất, tá dược, các chất phụ và kỹ thuật bào chế. Sinh dược học dựa trên cơ sở khoa học cả về mặt lý thuyết và thực hành, yêu cầu nghiên cứu một cách nghiêm túc, cẩn thận sự phù hợp của các thành phần trong dạng thuốc, phương pháp bào chế với đường dùng thuốc và những đặc điểm khác của cơ thể người bệnh (giới, tuổi...) để tạo ra dạng thuốc đảm bảo tác dụng tối ưu. Nói cách khác là trao cho bác sĩ một dạng thuốc hợp lý nhất. Ngày nay không còn ai nghi ngờ gì nữa: hoạt lực tối ưu của một dược chất chỉ đạt được khi bào chế dưới dạng thuốc hợp lý, có cơ sở khoa học.

Việc lựa chọn dạng thuốc đồng thời với việc xác định đường dùng thuốc. Rõ ràng là mức độ hấp thu dược chất phụ thuộc vào sự lựa chọn đường dùng thuốc. Ví dụ: Đưa thuốc vào đường trực tràng dược chất có thể được hấp thu sau 7 phút, còn khi uống thì phải sau 30 phút (tính trung bình). Nếu như đưa thuốc vào đường tĩnh mạch thì tác dụng xuất hiện sau 1 - 2 phút. Hiệu lực điều trị của thuốc phụ thuộc vào con đường đưa nhanh thuốc vào máu. Khi cho thuốc qua trực tràng, dược chất thâm nhập vào tuần hoàn chung, không bị tác động hoá học của các men, dịch dạ dày, dịch mật, dịch tuyến tụy... Do đó tác dụng của thuốc trong trường hợp này nhanh và mạnh hơn dùng đường uống.

Khi lựa chọn đường dùng thuốc phải tính đến cả đặc điểm tác dụng của dược chất: Tác dụng tại chỗ là chủ yếu hay là tác dụng toàn thân... Tất cả những vấn đề này cần phải được làm sáng rõ khi nghiên cứu dược động học. Ví dụ:

- Khi nghiên cứu bào chế các dạng thuốc của histamin HCl cho thấy chế phẩm dưới dạng thuốc đạn hấp thu nhanh hơn và hoàn toàn hơn dưới dạng viên nén: 85,3% histamin HCl được hấp thu từ thuốc đạn, nhưng từ viên nén chỉ có 58%.
- Hàm lượng triftazin trong máu chó khác nhau khi sử dụng dưới các dạng thuốc khác nhau. Thí nghiệm được tiến hành trên chó, mỗi lô 3 con; Mỗi dạng thuốc đều chứa 5 mg triftazin trong mỗi đơn vị phân liều (bảng 3.6)

Bảng 3.6. Nồng độ Triftazin trong máu chó khi dùng các dạng thuốc khác nhau

Dạng thuốc	Hàm lượng Triftazin trong máu($\mu\text{g/mL}$)	
	Sau 15 phút	Sau 45 phút
Thuốc đạn 2g	1,24	2,14
Nang Gelatin đặt trực tràng 5g	Không phát hiện được	2,86
Thuốc thụt	0,59	1,43
Thuốc mỡ bôi trực tràng 4g	0,42	1,38
Viên nén 0,25g	Không phát hiện được	Vết

3.1.4.1.4. Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế

Quá trình phối hợp dược chất và tá dược thành dạng thuốc, trước hết đó là một quá trình kỹ thuật. Phương pháp bào chế thuốc ảnh hưởng rất lớn đến độ ổn

định của chế phẩm, tốc độ và mức độ giải phóng, hấp thu dược chất và cuối cùng là hiệu lực điều trị của thuốc. Ví dụ:

- Đối với viên nén việc lựa chọn phương pháp dập viên (xát hạt khô hay xát ướt hay dập thẳng; Sấy ở nhiệt độ nào và sấy bằng phương pháp gì...) ảnh hưởng rất lớn đến độ ổn định của nhiều dược chất như: các kháng sinh, vitamin C, aspirin...
- Cid và Janinet đã chứng minh lực dập viên ảnh hưởng đến khả năng giải phóng aspirin từ viên nén trong cùng một điều kiện thí nghiệm: Tá dược: tinh bột ngô; đường kính viên: 13 mm; khối lượng viên: 500 mg (Bảng 3.7)

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của lực dập viên đến độ hoà tan của viên nén aspirin

Lực dập viên Kg/cm ²	395	790	1080	1580	1975	2160	2560
% aspirin hoà tan sau 30 phút	62,72	65,67	68,22	41,18	40,48	29,48	29,65

Ý nghĩa của yếu tố kỹ thuật bào chế đặc biệt thể hiện rõ trong các hướng:

- Bảo vệ dược chất, che dấu mùi vị khó chịu của thuốc, hạn chế tác động xấu của đường tiêu hoá, tránh tương kỵ...
- Tăng khả năng giải phóng hoạt chất: tạo viên rã nhanh, viên sủi bọt, viên pha dung dịch...
- Kéo dài sự giải phóng dược chất: tạo hệ cốt, màng bao ...
- Tăng khả năng hấp thu dược chất: thay đổi hàng rào hấp thu, tăng diện tích bề mặt tiếp xúc, kéo dài thời gian tiếp xúc của thuốc với nơi tác dụng...
- Đưa thuốc tới đích...

3.1.4.2. Các yếu tố sinh lý và bệnh lý của người bệnh

Sinh dược học coi thuốc là một hệ thống các thành phần, các yếu tố tương tác với nhau trong dạng thuốc (một hệ thống lý hoá phức tạp) và sau đó là sự tương tác giữa thuốc với cơ thể (một hệ thống sinh học phức tạp). Thực nghiệm trên động vật cũng như trên người cho thấy đáp ứng với thuốc khác biệt rất nhiều giữa các cá thể. Cùng một dạng thuốc với hàm lượng hoạt chất như nhau nhưng nồng độ dược chất trong máu khác xa nhau giữa các cá thể dùng thuốc (không tương đương sinh học) sự khác biệt này phụ thuộc hàng loạt yếu tố thuộc về cơ thể người dùng thuốc: Đặc điểm giải phẫu, sinh lý, trạng thái bệnh lý và cả tâm lý nữa. Sinh dược học nghiên cứu các loại yếu tố này để làm cơ sở lý thuyết và thực hành cho kỹ thuật bào chế tìm ra dạng thuốc tối ưu cho từng đối tượng dùng thuốc. Đồng thời giúp cho người dược sĩ hướng dẫn sử dụng thuốc một cách đúng đắn cho từng đối tượng. Nội dung nghiên cứu các yếu tố sinh lý và bệnh lý người bệnh (yếu tố sinh học) ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc là nội dung của sinh dược học lâm sàng.

3.1.4.2.1. Các yếu tố sinh lý

1, Tuổi

Trong cả đời người, có hai giai đoạn đặc biệt là trẻ em và tuổi già. Nói rộng ra, trong số người dùng thuốc, có hai đối tượng đáng quan tâm là trẻ em và người già. Bởi vì ở độ tuổi này có những đặc điểm về giải phẫu, sinh lý, bệnh lý, được động học và cả tâm lý khác xa người lớn ở lứa tuổi 20-60.

a) Trẻ em

"Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại", vì trẻ em có những đặc điểm giải phẫu, sinh lý, bệnh lý và tâm lý khác xa người lớn. Vì thế phản ứng đối với thuốc và những đặc điểm về dược động học khác xa người lớn. Cơ thể trẻ em đang phát triển, sống theo một qui luật hoàn toàn khác với cơ thể người trưởng thành và phản ứng của cơ thể trẻ em đối với các tác động khác nhau, trong đó có thuốc, hoàn toàn khác cơ thể đã trưởng thành. Cũng như sự phát triển của cơ thể trẻ em trong mỗi giai đoạn là một quá trình biến đổi hết sức phức tạp về cấu trúc giải phẫu, chức năng của chúng cả về số lượng và chất lượng. Ví dụ: ở trẻ em hệ thần kinh yếu ớt, hệ men chưa phát triển, hàm lượng nước và nguyên tố vi lượng khác xa người lớn:

- Hàm lượng nước:

Ở bào thai là 94,5%

Ở trẻ nhỏ là 74,7%

Ở người lớn là 58,5%

- Nguyên tố vi lượng:

Ở trẻ nhỏ là 2,24%

Ở người lớn là 7,27%

- Hàm lượng nước ngoài tế bào:

Ở trẻ sơ sinh là 37,0%

Ở trẻ 1 tuổi là 28,1%

Ở trẻ 3 tuổi là 26,7%

Chỉ riêng vài điểm sơ lược nêu ở trên đã ảnh hưởng rất lớn đến hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc. Ví dụ:

- Ở trẻ sơ sinh do thiếu acid hydrocloric dạ dày làm tăng hấp thu penicilin, ampicillin, erythromycin nhưng làm chậm hấp thu paracetamol, cloramphenicol. Tetracyclin hấp thu kém qua dạ dày- ruột trẻ em và có hiện tượng tích lũy, do đó nhóm tetracyclin có độc tính cao đối với trẻ em.
- Não trẻ em chứa nhiều nước hơn não người lớn do đó thuốc qua hàng rào máu - não vào thần kinh của trẻ nhanh hơn, nhiều hơn ở người lớn, tác dụng và độc tính của thuốc do đó cũng tăng lên.

- Phản ứng oxy hoá thuốc ở microsom gan (pha 1) giảm rõ, làm giảm chuyển hoá Diazepam, pethidin, theophylin...
- Lưu lượng máu qua thận ít do đó thuốc nào thải trừ qua thận sẽ kéo dài thời gian bán huỷ $t/2$ ở huyết tương trẻ sơ sinh dễ gây ra ngộ độc thuốc.

b) Người cao tuổi.

Đặc điểm của cơ thể già là quá trình lão hoá xảy ra trong toàn bộ cơ thể với các mức độ khác nhau, làm giảm hiệu lực của các cơ chế tự điều chỉnh của cơ thể, giảm khả năng thích nghi, bù trừ, do đó không đáp ứng được những đòi hỏi của sự sống. Nhưng thực trạng của một cơ thể già không phải là sự cộng lại máy móc, giản đơn của tất cả các biến đổi nói trên. Đồng thời, cùng với sự giảm hiệu lực của các chức năng, của mọi quá trình chuyển hoá, xuất hiện những cơ cấu thích nghi mới, đảm bảo tính ổn định nội môi, với một thể cân bằng nhịp độ mới.

Ở người cao tuổi, nhiều chỉ tiêu sinh lý, sinh hoá đã thay đổi. Ví dụ: Chức năng thận kém, giảm trọng lượng và hoạt động của nhiều cơ quan có vị trí quan trọng đối với sự sống, giảm nồng độ albumin trong huyết tương, giảm hàm lượng chất lỏng trong tế bào... Những điều đó dẫn tới giảm khả năng thích nghi và có những đáp ứng không thích hợp đối với thuốc. Tác dụng và độc tính của thuốc trên cơ thể người cao tuổi cũng thay đổi. Tai biến do dùng thuốc ở lứa tuổi 60 - 70 thường gấp đôi so với tuổi 30 - 40. Đặc biệt ở cơ thể người cao tuổi tiềm tàng nhiều bệnh khác nhau (không có dấu hiệu) và thường là ngày càng nặng (vữa xơ động mạch, tuần hoàn kém); Những tổn thương lưu cữu, dai dẳng của bệnh lý trong suốt cuộc đời đã dẫn tới sự giảm sút về số lượng và chất lượng các nhu mô và tế bào có hoạt tính, làm cho người cao tuổi dễ nhạy cảm với độc tính của thuốc.

Ở người cao tuổi sự tháo sạch dạ dày giảm, làm tăng hấp thu thuốc. Thường giảm acid HCl dạ dày ảnh hưởng đến hấp thu thuốc: Loại thuốc acid yếu (barbiturat, salicylat...) sẽ giảm hấp thu, ngược lại nếu thuốc base yếu (caphein, theophylin, ephedrin...) lại tăng hấp thu.

Ở ruột non, đáng lẽ đây là nơi hấp thu thuốc rất tốt, vì niêm mạc ruột non có bề mặt rộng lớn, có van ngang, có vi nhung mao, niêm mạc được tưới máu nhiều, nhu động ruột thường xuyên nhào nặn phân phối thuốc đều đặn trên diện tích rộng lớn đó, thì ở người cao tuổi sự tưới máu ở ruột giảm do đó giảm hấp thu thuốc.

Nói chung người ta thường nhận thấy có sự đảo ngược hấp thu thuốc ở đường dạ dày - ruột người cao tuổi. Ngay cả khi tiêm bắp cũng thấy giảm và chậm hấp thu thuốc. Vì tốc độ tuần hoàn chậm, tính thấm của thành mạch bị rối loạn.

Ở người cao tuổi chức năng thanh lọc của thận giảm dẫn tới hậu quả là thời gian bán huỷ ($t/2$) của nhiều thuốc ở huyết tương kéo dài, tác dụng và độc tính của thuốc tăng lên.

Như vậy, cần phải nghiên cứu bào chế thuốc cho trẻ em, người cao tuổi trên cơ sở nghiên cứu SDH một cách đầy đủ nghiêm túc để đảm bảo hiệu lực điều trị của thuốc, an toàn cho người bệnh. Không thể chỉ tính đến một yếu tố duy nhất là giảm liều.

2. Giới tính

Đối với phụ nữ có ba thời kỳ sinh lý có những đặc điểm cần lưu ý, ảnh hưởng đến hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc, do vậy ảnh hưởng đến tác dụng và độc tính của thuốc đối với cơ thể.

a) Thời kỳ kinh nguyệt

Phải dùng thuốc hết sức thận trọng nếu có từng đợt nghỉ thì nên nghỉ vào lúc có kinh.

b) Thời kỳ có thai

Hấp thu thuốc thay đổi ở người có thai:

- Năng lực vận động của dạ dày - ruột giảm, đặc biệt khi chuyển dạ, sự tháo sạch dạ dày và thời gian chuyển vận qua ruột có thể kéo dài 30 - 50%. Vì vậy một số thuốc hấp thu chậm, giảm hấp thu một số thuốc không ổn định ở pH acid (erythromycin), tăng hấp thu một số thuốc acid yếu nhưng tan chậm.
- Dạ dày giảm tiết 40% acid nhất là ở quý 1 và 2 của tuổi thai: pH dạ dày tăng, khả năng đệm tăng sẽ ảnh hưởng đến sự ion hoá và hấp thu của các thuốc acid yếu và base yếu.
- Lưu lượng máu ở tim lúc mới có thai tăng làm cho luồng máu ở dạ dày - ruột tăng, thúc đẩy nhanh sự hấp thu qua ruột của thuốc dễ tan trong lipid mà lại khuếch tán nhanh qua thành ruột.
- Sự thông khí phế nang và lưu lượng máu ở phổi tăng khoảng 30% từ những ngày đầu có thai sẽ ảnh hưởng tới hấp thu thuốc qua phổi.
- Hấp thu thuốc qua da và niêm mạc tăng lên. Vì lưu lượng máu ở da tăng lên.

Đã có những chỉ định dùng thuốc đối với phụ nữ có thai như:

- Những thuốc cấm dùng vì độc đối với mẹ: Resecpin, thuốc lợi niệu thải K^+
- Những thuốc cần dùng thận trọng: Kháng sinh nhóm aminoglycosid, tetracyclin, vitamin A liều rất cao... vì độc đối với mẹ.
- Những thuốc không được dùng hoặc cần dùng hết sức thận trọng, vì độc đối với thai nhi:
- Thuốc chống gián phân (vinblastin), morphin có thể làm chết thai nhi, sulfamethoxydiazin gây vàng da cho trẻ sơ sinh...

c) Thời kỳ cho con bú

Cần phải lưu ý đối với những thuốc thải trừ qua đường sữa, có độc tính cao đối với trẻ đang còn bú.

3. Cân nặng (thể trọng)

Phải chú ý đến các loại thuốc tan trong lipid và tích lũy ở tổ chức mỡ. Người béo liều dùng thuốc phải cao hơn người có thể trọng trung bình (thuốc gây mê,

thuốc an thần gây ngủ...), vì hai người có cân nặng khác nhau, các phủ tạng không khác nhau mà khác nhau ở lượng mỡ. Người gây côm ít mỡ dễ nhạy cảm với các loại thuốc tích lũy ở mỡ (Barbiturat). Ở người béo, tuần hoàn trì trệ, cơ tim, mạch máu và enzym ở hệ tim mạch có thay đổi, do vậy cần chú ý khi dùng các loại thuốc tim mạch.

4. Quen thuốc

Là trạng thái của cơ thể chịu đựng những liều thuốc đáng lẽ gây ngộ độc cho người khác. Với liều đáng lẽ gây ra hoạt tính sinh học rõ, thì ở cơ thể người quen thuốc đáp ứng yếu hơn nhiều so với cơ thể người bình thường.

a) Quen thuốc tự nhiên

Các cá thể có thể đáp ứng rất khác nhau đối với thuốc. Ví dụ: Có người chỉ dùng 2,6 g natri salicylat đã có triệu chứng ngộ độc (nôn, ù tai, nhức đầu) nhưng có người dùng tới 31 g mới có triệu chứng đó.

b) Quen thuốc xảy ra dần dần. Ví dụ như dùng morphin lâu ngày.

c) Quen thuốc do cơ chế kiểm tra ngược. Ví dụ: Dùng thuốc thyrocin nhiều lần sẽ ức chế tuyến yên làm giảm tiết TSH. Vì thế thyrocin nội sinh không tiết nữa.

5. Yếu tố di truyền.

Một số người (trong một gia đình, một dân tộc...) thiếu enzym hoặc một số yếu tố chuyển hoá do di truyền, dễ bị ngộ độc thuốc. Yếu tố di truyền làm ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc trên ba mặt:

- Rối loạn pha được động học. Ví dụ như kém hấp thu vitamin B₁₂ ở một số người: Dạ dày có yếu tố nội tại tạo phức với vitamin B₁₂, giúp vitamin B₁₂ vận chuyển tích cực qua niêm mạc ruột. Ở một số người thiếu yếu tố này sẽ gây ra thiếu máu biemer.
- Thay đổi tác dụng dược lý của thuốc. Thay đổi này làm tăng thêm tác dụng phụ của thuốc. Ví dụ:
 - + Tăng nhạy cảm đối với những thuốc gây methemoglobin (met Hb). Một số người dùng thuốc loại này (Sulphamid, phenacetin, prymaquin, cloramphenicol thì Fe²⁺ ở hemoglobin bị oxy hoá quá mức thành Fe³⁺ tạo ra lượng met Hb cao hơn bình thường dễ gây ra tím xanh hoặc tai biến tan máu.
 - + Kháng coumarin: Có những người trong cùng một gia đình phải dùng liều coumarin cao gấp 20 lần liều thường dùng mới có tác dụng chống đông máu mong muốn.
- Xuất hiện tác dụng dược lý mới. Ví dụ: Người thiếu glucose - 6 - phosphat - dehydrogenase uống thuốc chống sốt rét primaquin, aspirin, chloramphenicol... gây thiếu máu, tan máu.

6. Dinh dưỡng

- Thức ăn:

Ảnh hưởng tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc. Thức ăn làm thay đổi pH dạ dày: Khi đói dạ dày chứa ít dịch, pH rất acid (pH = 1,7 - 1,8), khi no pH tăng (pH ≥ 3) tùy thuộc chế độ ăn, do đó làm thay đổi hấp thu thuốc. Ví dụ: aspirin bị ion hoá nhiều khi no, ion hoá ít khi đói do đó giảm hấp thu ở dạ dày khi no. Ăn nhiều lipid làm tăng hấp thu những thuốc dễ tan trong lipid như sulfamid, griseofulvin...

- Nước.

Nước giúp thuốc nhanh chóng tới tá tràng là nơi thuốc dễ hấp thu. Nước làm tăng khả năng giải phóng và hoà tan được chất từ dạng thuốc. Nếu uống thuốc với quá ít nước hoặc không dùng nước, thuốc lưu lại thực quản lâu gây loét tại chỗ, làm thay đổi động học của thuốc.

- Sữa.

- + Sữa chứa nhiều calci caseinat, tạo phức làm giảm hoạt tính nhiều thuốc như: Tetracyclin, lincomycin...

- + Sữa chứa nhiều lipid làm tăng tác dụng của thuốc dễ tan trong lipid nhưng làm chậm khuếch tán thuốc có hệ số phân bố D/N cao.

- Cà phê, nước chè.

- + Caphein trong cà phê và nước chè làm thay đổi hấp thu một số thuốc do làm tăng độ hoà tan (ergotamin) hoặc làm tăng độ acid dạ dày. Ngược lại khi uống Aminazin, Haloperidol với cà phê hoặc nước chè sẽ kết tủa và làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá.

- + Do lợi niệu nên cà phê, nước chè làm tăng thải trừ nhiều chất. Caphein hưng phấn thần kinh nên đối kháng hoặc hiệp đồng với nhiều thuốc khác: Cà phê, nước chè tăng tác dụng thuốc hạ sốt giảm đau như: aspirin, paracetamol...

- Rượu ethylic.

Liều cao rượu gây co thắt hạ vị, làm chậm sự tháo sạch dạ dày, do đó làm giảm tốc độ hấp thu một số thuốc như: Diazepam, penicilin V... ở ruột. Ngược lại rượu làm tăng hấp thu một số thuốc như: Trinitrat glycerin...

Vì rượu làm tăng độ hoà tan được chất và làm tăng lưu lượng máu ở ruột, làm tăng tính thấm của một số thuốc mà lúc bình thường rất khó thấm như kháng sinh amino glycosid...

3.1.4.2.2. Các yếu tố bệnh lý

Giữa các cơ thể khoẻ mạnh đã có sự đáp ứng khác nhau đối với thuốc thì giữa các cơ thể bị bệnh sự khác nhau càng rõ nét hơn. Vì cơ thể bị bệnh nhiều cơ quan đã bị tổn thương, nhiều chức năng sinh lý đã thay đổi làm ảnh hưởng tới động học của thuốc.

1. Các yếu tố làm giảm hấp thu thuốc.

Ví dụ: Thuốc dùng đường uống bị giảm hấp thu do tăng nhanh tốc độ thuốc đi qua đường tiêu hoá hoặc giảm tiết dịch tiêu hoá trong một số trạng thái bệnh lý như giảm tiết mật sẽ giảm hấp thu vitamin K.

2. Các yếu tố làm tăng hấp thu thuốc:

Trong một số trạng thái bệnh lý, hấp thu thuốc tăng. Ví dụ:

- Tổn thương da và niêm mạc làm tăng hấp thu thuốc dùng qua đường da.
- Tổn thương hàng rào khuếch tán: khi viêm màng não thì penicilin và streptomycin dễ dàng khuếch tán vào não và nhanh chóng đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy.

3. Một số thói quen đặc biệt.

Có một số trạng thái (thói quen) đặc biệt ở người dùng thuốc mà có thể coi như trạng thái bệnh lý, ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc.

- Nghiện rượu

Ở người nghiện rượu albumin huyết tương sút kém làm cho nhiều thuốc khó gắn. Rượu làm thay đổi tính thấm của màng giúp cho một số thuốc dễ khuếch tán như thuốc tác động lên thần kinh trung ương (benzodiazepin, pentobarbital...) làm tăng độc tính.

Ở người nghiện rượu tăng sinh enzym microsom gan, làm tăng chuyển hoá và giảm tác dụng của nhiều thuốc như: Barbiturrat, diphenylhydantoin...

- Nghiện thuốc lá.

Tác dụng của nhiều thuốc bị thay đổi ở người hút thuốc lá. Nicotin trong thuốc lá là thành phần quyết định ảnh hưởng của hút thuốc lá đối với cơ thể. Khi hít khói thuốc lá, nhiều thành phần trong khói thuốc hấp thu nhanh vào hệ tuần hoàn, làm tăng hoạt tính của các enzym chuyển hoá thuốc. Ví dụ: Khi cho người nghiện thuốc lá những liều thích hợp thuốc giảm đau dextropropoxiphen và thuốc an thần nhóm benzodiazepin thì nồng độ thuốc trong máu giảm nhanh hơn ở người bình thường.

3.2. CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA DA. HIỆN THƯỢNG THẨM VÀ HẤP THU THUỐC QUA DA

Để có cơ sở nắm vững một trong số các yếu tố thuộc về người dùng thuốc có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc mỡ và hiện tượng thẩm, hấp thu thuốc qua da, chúng tôi nhắc lại vài nét về cấu trúc và chức năng sinh lý của da.

3.2.1. Giải phẫu da bình thường

Da là một cấu trúc lớn và phức tạp. Hiểu rõ về cấu trúc và chức năng cơ bản của da có thể tiếp cận với bệnh da một cách có cơ sở hơn đồng thời làm tăng mối quan tâm với da như là một cơ quan chính yếu của cơ thể.

Da được chia thành 3 vùng chức năng chính là:

- Biểu bì: lớp bảo vệ chính có nguồn gốc từ ngoại bì phôi
- Lớp chân bì: lớp chống đỡ chính, có nguồn gốc trung bì phôi
- Phần phụ của da, bao gồm các tế bào có nguồn gốc cả trung bì lẫn ngoại bì phôi: nang lông (tóc), tuyến bã nhờn, tuyến mồ hôi hủ đầu, tuyến mồ hôi ngoại tiết, móng.

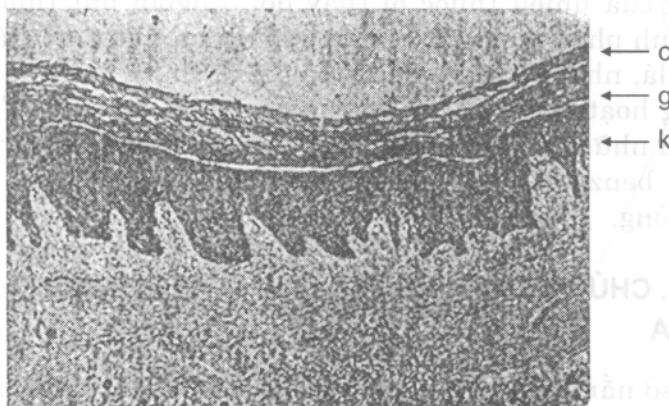
Ngoài ra, còn một lớp thứ tư là *mô mỡ dưới da* có thể liên quan đến những tổn thương da ở sâu như ban đỏ dạng nút.

3.2.1.1. Lớp biểu bì

Có thể quan sát thấy rõ ràng 4 lớp của biểu bì dưới kính hiển vi quang học theo thứ tự từ ngoài vào trong (hình 3.6):

- Lớp sừng: lớp chắn ngoài cùng không có nhân
- Lớp hạt: vùng phân hủy nhân của biểu bì
- Lớp tế bào mầm hay tế bào gai: nhiều tế bào keratin biểu bì sống
- Lớp đáy: những tế bào keratin duy nhất trong biểu bì bình thường trải qua quá trình phân chia tế bào.

Những lớp này được quan sát rõ nhất dưới kính hiển vi ở vùng da dày, chịu trọng lượng như lòng bàn chân. Trong vùng da dày này, đôi khi có thể quan sát thấy lớp thứ 5 ngay trên lớp hạt là lớp sáng trong của biểu bì. Còn chưa chắc chắn liệu đây có phải là lớp phân biệt về mặt chức năng thực sự hay là chất giả khi làm tiêu bản.



Hình 3.6. Da lòng bàn tay: lớp sừng (c), lớp hạt (g); và các tế bào keratin ở lớp mầm (k)

Làm quen với hình ảnh tiêu bản sinh thiết bình thường những vùng da ở rìa bình thường nhìn trên kính hiển vi để tích lũy kinh nghiệm về sự biến đổi sinh lý bình thường của da khỏe mạnh ở các vị trí khác nhau trên cơ thể và ở các độ tuổi khác nhau là rất có ích. Ví dụ, vùng da không chịu lực như mặt trong cánh tay có

lớp sừng mỏng và chỉ có 3 - 4 lớp tế bào keratin nằm ở dưới, trong khi lớp tế bào keratin ở gan bàn chân lại là 20 - 30 lớp tế bào dày. Còn trên trên vị trí tiếp xúc nhiều với ánh nắng mặt trời, chủ yếu là ở mặt, cả lớp biểu bì và chân bì ở dưới đều có thể thay đổi rõ rệt do sự lũy tích tiếp xúc với ánh nắng tự nhiên. Đó là sự quang lão hóa với biểu hiện là da hơi vàng, có nếp nhăn, dày. Nhiều thay đổi ở da được nghĩ là do lão hóa thì trên thực tế lại là tổn thương do tia cực tím gây ra, và nên phân biệt giữa quang lão hóa có thể phòng ngừa được một phần và lão hóa theo thời gian hay sinh học

Biểu bì gồm 4 lớp: lớp sừng (lớp chắn không nhân ở ngoài cùng), lớp hạt (phân hủy nhân), tế bào gai hay mầm (nhiều tế bào keratin sống) và lớp đáy (lớp duy nhất có tế bào biểu bì phân chia gián phân).

Các loại tế bào ở biểu bì

- Tế bào keratin: loại tế bào chính;
- Tế bào melanin: có trong lớp đáy, là tế bào tạo sắc tố;
- Tế bào Langerhans: có trong lớp trung bì, là tế bào có khả năng miễn dịch;
- Tế bào Merkel: có ở trong và quanh lớp đáy. Một thành viên của hệ bắt giữ tiền chất amin và tách carboxyl (APUD).

3.2.1.2. Chân bì

Lớp ngoài cùng của chân bì được gọi là bì nhú và chứa các sợi collagen mảnh hơn lớp chân bì lưới ở sâu hơn. Hình ảnh này dễ quan sát nếu dùng ánh sáng lưỡng cực để soi mảnh da bình thường dưới kính hiển vi quang học.

Có ba loại tế bào chính ở lớp chân bì là:

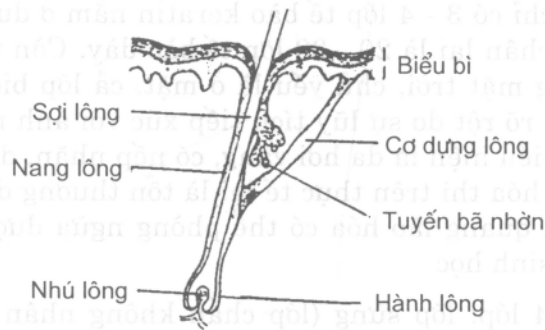
- Nguyên bào sợi: tạo collagen
- Đại thực bào: hoạt động như người dọn dẹp
- Tế bào bón (mast cell): tế bào quan trọng trong phản ứng miễn dịch typ 1 và tương tác với bạch cầu ưa eosin. Có thể có chức năng khác nữa.

Chân bì gồm nhiều collagen typ 3 và xung quanh sợi collagen này là mạng lưới các sợi đàn hồi. Các proteoglycan ở da bao quanh sợi này và bọc trong chân bì là: mạch máu, mạch bạch huyết, dây thần kinh và số lượng nhỏ cơ trơn và cơ vân.

3.2.1.3. Phần phụ của da

Phần phụ của da bao gồm đơn vị tuyến bã nhờn, các tuyến mồ hôi ngoại tiết và móng.

a) Đơn vị tuyến bã nhờn bao gồm: nang lông, tuyến bã nhờn, cơ dựng lông và ở một số nơi như nách còn có tuyến hũu đầu và được chỉ ra trong sơ đồ ở hình 3. 7 và hình ảnh mô học trong hình 3.8.



Hình 3.7: Sơ đồ đơn vị tuyến bã nhờn

Trên da đầu, cấu trúc nổi trội là nang tóc với tuyến bã nhờn giống như là gắn một ít không rõ. Có thể thấy dải nhỏ cơ trơn, cơ dựng lông, thường ở quanh thùy của tuyến bã nhờn và trong nách cũng có thể quan sát thấy tuyến hủy dầu đổ vào ống dẫn ra bề mặt.

– Nang lông là kết quả của sự tương tác giữa giảm tăng trưởng của ngoại bì phôi (sẽ hình thành nên sợi tóc) và nhú hành lông - mạch máu có nguồn gốc trung bì phôi (hình 3. 9).



Hình 3.8: Đơn vị tuyến bã nhờn, tuyến bã nhờn dẫn lưu vào ống nang lông



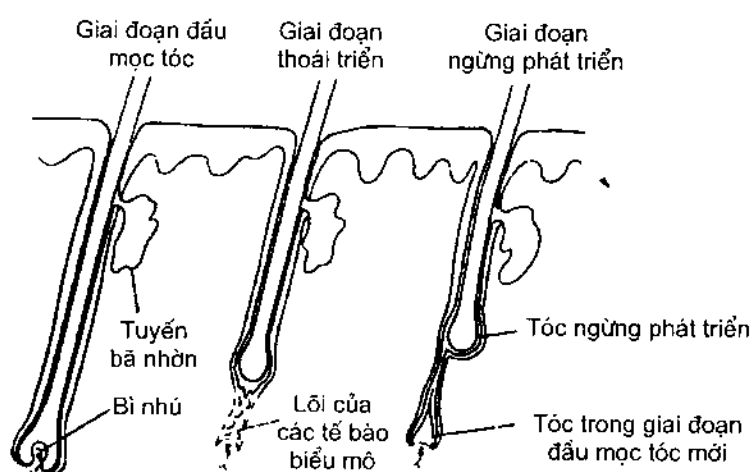
Hình 3.9: Hình ảnh phóng to của chân lông (tóc) cho thấy chân lông (tóc) bắt đầu từ biểu bì trải quanh bì nhú

Bản thân lông (tóc) là cấu trúc nhiều lớp phức tạp với lớp vỏ ở ngoài và lõi ở bên trong. Có thể nhận ra ba loại lông là: tóc thô ở trên da đầu; lông phụ thuộc androgen như râu ở trên cằm nam giới và lông ở nách và vùng xương mu; và lông tơ mảnh trên khắp cơ thể.

Sự kiểm soát mọc tóc trên da đầu vẫn còn chưa rõ. Ở bất kỳ thời điểm nào thì 80% tóc trên da đầu đang mọc ở giai đoạn đầu của chu trình mọc tóc và 20%

còn lại hoặc là nghỉ ngơi trong giai đoạn thoái triển hoặc rụng trong giai đoạn ngừng phát triển (hình 3.10). Bình thường, sự thay thế tóc theo chương trình này phân bố một cách ngẫu nhiên khắp da đầu do đó không có vùng nào là thoái triển toàn bộ tại một thời điểm, nhưng trong bệnh rụng tóc từng vùng thì tất cả sợi tóc trong một vùng da đầu rụng cùng một lúc.

- Tuyến bã nhờn là những đám tế bào có nhân nhỏ sẫm màu và bào tương có bọt, có thể nhìn rõ trong hình 3.8. Chúng tập hợp xung quanh thân lông (tóc) và chất tiết được hình thành bằng cách phá hủy toàn bộ tế bào, và được gọi là toàn tiết. Chất tiết này dẫn vào nang lông và được thải lên bề mặt qua lỗ mở của nang lông. Tuyến bã nhờn có nhiều ở mặt, ngực và lưng trên. Tuyến có thể rõ như những hạt nhỏ gỗ lên trên mặt trẻ sơ sinh do nhận các hormon từ người mẹ. Các tuyến này nhanh chóng co nhỏ lại và để lại vết cho tới lúc dậy thì khi đáp ứng với những hormon của chính cơ thể mình thì tuyến lại trở nên to và hoạt động, đôi khi là hoạt động quá mức. Đây là nguyên nhân chính gây trứng cá thông thường.



Hình 3.10. Chu kỳ mọc tóc

- Tuyến mồ hôi hủ đầu chủ yếu có ở nách, và một ít ở da vùng bẹn với thành phần chất tiết ở sâu hơn trong chân bì. Tuyến này có lòng rất rộng và tế bào ở thành ống là biểu mô trụ. Tế bào này hình thành chất tiết dạng hạt bằng cách ngắt đỉnh của tế bào, một quá trình được gọi là tiết hủ đầu. Kênh bài tiết của tuyến hủ đầu chủ yếu dẫn lưu vào ống của thân lông và bã nhờn, qua đó đi ra ngoài bề mặt của biểu bì.

b) Tuyến mồ hôi ngoại tiết có ở tất cả các nơi của cơ thể và thường độc lập về mặt giải phẫu với các phần phụ khác của da. Thành phần tiết của tuyến mồ hôi ngoại tiết nhỏ hơn so với tuyến hủ đầu với lòng ống nhỏ hơn. Ống bài tiết của những tuyến này dẫn theo hình xoắn ốc qua chân bì và biểu bì lên bề mặt.

c) Móng là phần phụ rất biến đổi của da. Móng hoặc bản móng phát triển từ chất cơ bản móng và dựa trên giường móng nằm ở dưới. Quang nhạ ở đầu gần

của móng gọi là liềm móng và xung quanh rìa là viền bảo vệ của biểu bì. Móng có thể liên quan đến nhiều bệnh như bệnh vẩy nến và nhiễm nấm. Thời gian trung bình để móng tay phát triển ra ngoài hoàn toàn từ đáy móng đến rìa ngoài là khoảng 6 tháng, còn với móng chân là 6 - 18 tháng, thậm chí lâu hơn.

3.2.2. Nhiệm vụ và chức năng sinh lý của da

Da có rất nhiều chức năng, những chức năng chính gồm:

a) Chức năng bảo vệ:

Da bảo vệ môi trường bên trong của cơ thể chống lại tác động của các yếu tố bên ngoài như: sự thay đổi về nhiệt độ và độ ẩm trong khí quyển, các tia tử ngoại và hồng ngoại, sự xâm nhập của vi khuẩn và các chất độc hại, v. v...

Da thực hiện chức năng bảo vệ nói trên chủ yếu nhờ có màng chất béo bảo vệ và các lớp tế bào của biểu bì, đặc biệt là nhờ có lớp tế bào sừng.

b) Chức năng dự trữ:

Da là một kho dự trữ quan trọng về chất lỏng, muối và chất béo, đặc biệt về các sterol là những chất sẽ tham gia vào quá trình tổng hợp sinh tố D và có tác dụng làm cho các chất béo của da trở thành thân nước.

c) Chức năng điều hòa nhiệt độ:

Da có khả năng điều hòa nhiệt độ của cơ thể nhờ có hệ thống các mao mạch và các tuyến tiết mồ hôi.

d) Chức năng bài tiết:

Da là một cơ quan bài tiết và thải trừ do có các tuyến tiết bã nhờn và tuyến tiết mồ hôi.

e) Chức năng cảm giác:

Nhờ có chứa nhiều dây thần kinh cảm giác, da là một cơ quan xúc giác và có khả năng thu nhận các cảm giác từ môi trường bên ngoài (như nóng, lạnh, áp suất v. v...).

g) Chức năng hô hấp:

Da là cơ quan hô hấp. Sự hô hấp theo đường da tuy nhỏ (khoảng $0,5\text{mm}^3$ trên 1cm^2 trong 1 giờ) nhưng cũng rất cần thiết cho sự sống của sinh vật, vì vậy khi cơ thể bị bỏng trên diện quá lớn, người ta có thể chết do thiếu dưỡng khí.

Trong các điều kiện sinh lý bình thường, da có thể giữ vững các tính chất lý hóa để đảm bảo sự cân bằng về các chức năng nói trên nhờ một hệ thống cơ chế điều hòa rất hoàn chỉnh.

3.2.3. Hiện tượng thấm và hấp thu thuốc qua da

Vấn đề này đã được rất nhiều nhà nghiên cứu quan tâm và cho đến nay vẫn còn nhiều ý kiến bàn cãi trên nhiều điểm. Tuy vậy, nhìn chung, đã thống nhất cho rằng sự thấm và hấp thu thuốc mỡ qua đường da có thể thực hiện theo 2

đường: qua biểu bì và qua trung gian của các bộ phận phụ (các lỗ chân lông, các tuyến tiết bã nhờn và tuyến tiết mồ hôi).

a) Qua đường biểu bì:

Có thể xảy ra theo 2 cách khác nhau:

- Qua các khe giữa các tế bào ở các lớp tổ chức của biểu bì.
- Hoặc xuyên trực tiếp qua các lớp tế bào nói trên.

Biểu bì là lớp tổ chức bảo vệ da chống lại sự xâm nhập của các yếu tố bên ngoài nên đồng thời cũng đóng vai trò đặc biệt quan trọng đối với sự thấm và hấp thu thuốc qua đường da. Biểu bì thực hiện vai trò này chủ yếu do có lớp hàng rào Rein. Gần đây các nhà nghiên cứu đã phân lập được lớp tổ chức này. Kết quả nghiên cứu cho thấy lớp này có tính không thấm nước và tích điện âm do chứa rất nhiều nhóm sulfidril. Và vì vậy không cho nước và các chất thân nước dễ tan trong nước thấm qua, đồng thời trong những điều kiện nhất định, cũng cản trở không cho các chất điện giải thấm qua (đẩy các anion, chỉ hút các cation).

Sau khi vượt qua biểu bì, thuốc sẽ gặp chân bì cấu tạo chủ yếu bởi chất collagen thân nước nên lại là một hàng rào cản trở đối với các chất không phân cực, chỉ cho các chất thân nước dễ hòa tan trong nước thấm qua dễ dàng.

Như vậy, sau khi đã vượt qua lớp sừng của biểu bì, tùy theo tính chất, các thành phần có trong thuốc có thể bị giữ lại hoặc ở các lớp dưới của biểu bì, hoặc ở chân bì hoặc sẽ được các dịch của tổ chức trên dẫn vào chân bì và hạ bì là nơi có chứa nhiều mạch máu và bạch mạch. Tùy theo tính chất, các dược chất có thể gây tác dụng điều trị ngay tại chỗ ở các lớp tổ chức đó hoặc thấm qua thành mạch để đi vào hệ tuần hoàn. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy:

Một số dược chất dễ tan trong các chất béo như các hormon steroid, sinh tố A hoặc D, acid salicylic, resorcin và nhiều alcaloid base có thể thấm dễ dàng qua biểu bì và sau đó được hấp thu. Mặt khác có một số chất thân nước như một số iodid và salicylat kiềm và một số chất khác cũng có thể thấm và được hấp thu qua đường da. Điều này được chứng minh là do trong quá trình thấm qua các lớp tổ chức của biểu bì, các chất này đã được biến đổi từ dạng thân nước sang dạng thân dầu (ví dụ các salicylat có thể chuyển sang dạng acid salicylic dưới tác dụng của các acid béo tự do có trong chất bã nhờn; iod có thể được giải phóng từ các iodid kiềm do tác dụng oxy hóa của các acid béo chưa no có trong chất bã nhờn v.v...).

b) Sự thấm và hấp thu thuốc theo đường các bộ phận phụ (lỗ chân lông, tuyến bã nhờn, tuyến mồ hôi) cũng hết sức quan trọng

Theo đường này, thuốc không phải vượt qua hàng rào Rein mà chỉ phải thấm qua một lớp tế bào mỏng chưa bị sừng hóa của biểu bì (lớp Malpighi) nên có thể thấm qua dễ dàng hơn. Tuy vậy, các bộ phận này thường được bao phủ bởi không khí và một chất béo (chất bã nhờn và chất béo tiết ra bởi các tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi) nên nước, các chất thân nước và dễ hòa tan trong nước khó thấm qua. Ngược lại, tất cả các chất thân dầu, có hệ số phân bố Dầu - Nước

cao dễ hòa tan hoặc nhũ hóa các chất béo có ở bên mặt biểu bì và ở các bộ phận phụ nói trên đều có thể dễ dàng thấm theo đường này để vào đến chân bì.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy rằng:

- Chỉ có một số nhỏ dược chất hay gặp trong thuốc mỡ có cấu tạo đặc biệt nên tự bản thân có thể thấm và được hấp thu qua đường da, còn phần lớn phải do tác dụng dẫn của tá dược.
- Các tá dược thấm vào da chủ yếu theo đường các khe nhỏ giữa các tế bào của biểu bì và các bộ phận phụ. Ngược lại các dược chất thấm vào da chủ yếu bằng cách xuyên trực tiếp qua các lớp tế bào của biểu bì; theo đường này, các phản ứng tương tác xảy ra giữa các dược chất và nguyên sinh chất của tế bào sẽ dẫn đến các quá trình trao đổi sinh hóa cho phép dược chất có thể tiến sâu vào các lớp tổ chức của da.
- Tùy theo bản chất và cấu tạo, các tá dược có thể thấm nông hoặc sâu vào các lớp tổ chức của da nhưng hầu như không hoặc rất ít được hấp thu vào máu. Chúng chỉ giúp cho sự hấp thu các dược chất tự bản thân đã có những đặc tính riêng khiến cho chúng dễ được hấp thu.

c) Quá trình hấp thu thuốc qua da trải qua các giai đoạn sau:

- Dược chất giải phóng khỏi tá dược (cốt thuốc).
- Dược chất thấm qua lớp biểu bì (đặc biệt là lớp sừng).
- Dược chất xuyên thấm qua các lớp tiếp theo của da.
- Hấp thu vào hệ mạch (tại chỗ và phân bố tới các vùng xung quanh hoặc toàn bộ cơ thể).

Vì vậy, tốc độ hấp thu thuốc qua da của dược chất được xác định bởi:

- Tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi các tá dược (cốt thuốc).
- Tốc độ thấm của thuốc qua lớp sừng (qua biểu bì).
- Tốc độ xuyên thấm của thuốc qua các lớp của da.
- Tốc độ hấp thu vào hệ mạch của cơ thể.

Cơ chế chủ yếu của sự vận chuyển thuốc qua da là sự khuếch tán thụ động, tuân theo định luật Fick, nghĩa là số lượng thuốc thấm qua da (với diện tích và bề dày nhất định) là hàm số của gradient nồng độ và hệ số khuếch tán của dược chất.

Có thể biểu diễn bởi phương trình:

$$V = \frac{D.S.K.\Delta c}{\Delta x}$$

Trong đó: V là tốc độ khuếch tán của dược chất

D là hệ số khuếch tán của các phân tử thuốc trong màng

K là hệ số phân bố của thuốc giữa màng và môi trường khuếch tán

S là diện tích màng (diện tích bề mặt của lớp khuếch tán)

Δc là chênh lệch nồng độ giữa hai lớp của màng

Δx là bề dày màng (bề dày của da)

Cũng có thể biểu diễn định luật thứ nhất của Fick như sau:

$$K_p = \frac{K_m \cdot D}{\delta} \quad \text{và} \quad J_s = \frac{K_m \cdot D \cdot C_s}{\delta}$$

Trong đó: K_p là hệ số thấm của dược chất

J_s là lượng dược chất hòa tan trong môi trường khuếch tán tại thời điểm nhất định (một đơn vị thời gian và một đơn vị diện tích)

C_s là chênh lệch nồng độ thuốc giữa hai lớp màng

D là hệ số khuếch tán dược chất

K_m là hệ số phân bố của dược chất

Δ là bề dày màng

3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI SINH KHẢ DỤNG CỦA THUỐC MỠ

Sinh khả dụng của thuốc nói chung và thuốc mỡ nói riêng là chỉ số quan trọng nhất của chất lượng thuốc. Sinh khả dụng phản ánh hiệu lực điều trị của thuốc. Do vậy khi nghiên cứu một thuốc mỡ mới hay hoàn thiện, nâng cao chất lượng một thuốc mỡ mới đã được ứng dụng trong lâm sàng đều cần phải đánh giá sinh khả dụng. Trên cơ sở phần đại cương 3.1 và 3.2, trong phần này chúng tôi trình bày chi tiết một số yếu tố chính ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc mỡ.

3.3.1. Ảnh hưởng của các yếu tố dược phẩm

3.3.1.1. Ảnh hưởng của tính chất lý hóa dược chất

Tính chất lý hóa của dược chất là yếu tố có ý nghĩa căn bản đối với mức độ và tốc độ giải phóng của thuốc ra khỏi tá dược, do đó ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ hấp thu dược chất qua da. Tính chất lý hóa của dược chất như: độ tan, tính đa hình, kích thước tiểu phân, pH, hệ số khuếch tán, hệ số phân bố, nồng độ, mức độ phân lý, bản chất hóa học (dẫn chất, đồng phân...).

3.3.1.1.1. Ảnh hưởng của độ tan và tốc độ hòa tan

Độ tan của một dược chất quyết định mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược, do vậy có thể quyết định mức độ và tốc độ hấp thu qua da.

Trong thành phần của rất nhiều thuốc mỡ, kem, gel... có chứa các dược chất ít tan. Ví dụ: các corticoid, nội tiết tố, kháng sinh chống nấm... Để giải quyết vấn đề làm tăng độ tan của dược chất ít tan nhằm cải thiện sinh khả dụng của dạng thuốc, người ta dùng nhiều biện pháp. Thông thường, một số biện pháp được áp dụng khi điều chế thuốc mỡ, kem, gel là:

- Giảm kích thước tiểu phân tới mức tối đa: sử dụng các nguyên liệu dưới dạng bột siêu mịn (microsize) hoặc siêu siêu mịn (ultramicrosize). Ví dụ: hydrocortison acetat, dexamethason acetat, fluocinolon acetonid, triamcinolon acetonid, griseofulvin...
- Dùng các chất diện hoạt không ion hóa hoặc ion hóa để làm tăng tính thấm, tăng độ tan của dược chất ít tan, thường dùng là các polysorbat (Tween), cremophor, poloxamer...
- Dùng các dung môi trợ để hòa tan dược chất trước khi phối hợp với tá dược. Dung môi trợ thường dùng như propylen glycol, polyetylen glycol, dimethylsulfoxyd (DMSO), dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMA), transcitol...

Trong những năm gần đây, nghiên cứu chế tạo và ứng dụng các hệ phân tán rắn như là một biện pháp làm tăng độ tan và cải thiện sinh khả dụng của dược chất ít tan cho các dạng thuốc rắn (bột, viên nén, viên nang), dạng thuốc bán rắn (đạn, mỡ, kem, gel). Trong hệ phân tán rắn chất ít tan được phân tán trong các chất mang (carrier) hoặc cốt (matrix) trợ về tác dụng dược lý và có tính thân nước cao. Các chất mang trợ thân nước hay dùng trong dạng thuốc mỡ, kem, gel bao gồm:

- Các polyethylen glycol như PEG 300, PEG 400, PEG 4000...
- Urê
- Cholesterol và các dẫn chất tương tự
- Các chất diện hoạt thiên nhiên hoặc tổng hợp như: phospholipid, các Tween, poloxamer...
- Dẫn chất cellulose: MC, HPMC, HEC...
- Polyvinyl alcol (PVA)
- α , β , γ - cyclodextrin và dẫn chất.

Chế tạo hệ phân tán rắn bằng hai phương pháp chính:

- Phương pháp đun chảy: thường áp dụng với các dược chất và chất mang có độ chảy thấp. Hỗn hợp được đun chảy, khuấy đều, làm lạnh nhanh trên nước đá (4°C). Để nguội và làm khô trong bình hút ẩm hoặc tủ sấy chân không.
- Phương pháp dung môi: thường áp dụng với trường hợp dược chất và chất mang đồng tan trong dung môi trợ (hoặc có thể tan trong hai dung môi trợ khác nhau). Dược chất và chất mang được hòa tan trong một lượng dung môi thích hợp, trộn đều, bốc hơi dung môi, làm khô bằng phương pháp thích hợp: phun sấy, đông khô, để trong bình hút ẩm hoặc tủ sấy chân không.

Độ tan và đặc biệt là tốc độ hòa tan của dược chất rắn ít tan được cải thiện rõ rệt sau khi đưa vào hệ phân tán rắn, có thể là do các nguyên nhân sau:

- Làm giảm kích thước tiểu phân của dược chất ít tan.
- Làm thay đổi kiểu kết tinh hoặc chuyển sang dạng vô định hình tan tốt hơn.
- Làm tăng tính thấm của các tiểu phân nghèo tính thấm.
- Tạo thành một phức hợp mới thân nước hoặc dễ tan hơn...

Có nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh ảnh hưởng của độ tan tới khả năng giải phóng và hấp thu qua da của các dược chất ít tan. Vaidyanathan và cộng sự đã nghiên cứu ảnh hưởng của pH và độ tan tới sự hấp thu qua da invitro của methotrexat. Methotrexat thực tế không tan trong nước. Các tác giả đã sử dụng hỗn hợp dung môi propylen glycol - nước làm dung môi hòa tan dược chất. Kết quả độ tan của methotrexat tăng theo lượng propylen glycol trong hỗn hợp: Với 20% propylen glycol, độ tan ở 22°C là 0,1752 mg/mL, khi tăng lượng propylen glycol lên 80%, độ tan tăng lên 1,4567 mg/mL.

Tiến hành nghiên cứu tốc độ khuếch tán invitro trên màng da bụng người với diện tích khuếch tán 2,01 cm², nhiệt độ 37°C, mẫu dược phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao thu được kết quả trong bảng 3.8.

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của độ tan và pH tới sự hấp thu qua da của methotrexat (M)

pH	Độ tan ở 22°C (mg/ml)	Tốc độ hấp thu (mg. cm ² . h ⁻¹)	Thời gian tiềm ẩn (h)
1,98	1405,9	0,1588	59
2,98	897,6	0,1995	120,3
3,87	463,3	0,4004	101
1,12	566,5	0,3182	89
5,25	1476,6	1,6687	140
6,34	4963,6	2,5819	142

Ở pH 6,34 thì độ tan là lớn nhất và tốc độ hấp thu cũng lớn nhất: Thời gian tiềm ẩn kéo dài sẽ có lợi cho mục đích chế tạo các chế phẩm có tác dụng kéo dài. Mặc dù ở pH 2,98 độ tan của methotrexat lớn hơn ở pH 3,87 và 4,12 nhưng tốc độ xuyên thấm lại nhỏ hơn vì dược chất có liên kết với lớp sừng, chưa đủ chênh lệch nồng độ để dược chất tiếp tục khuếch tán vào các lớp bên trong.

3.3.1.1.2. Ảnh hưởng của hệ số khuếch tán, pH, mức độ ion hóa

Như đã trình bày ở trên, cơ chế chính của quá trình hấp thu thuốc qua da là khuếch tán thụ động. Trong đa số các trường hợp, hằng số tốc độ hấp thu là hàm số của hệ số phân bố và hệ số khuếch tán. Hệ số khuếch tán thể hiện khả năng của các phân tử vận chuyển từ vùng có nồng độ cao sang vùng có nồng độ thấp,

do vậy có thể xác định được khả năng đâm xuyên qua lớp sừng của dược chất. Về mặt kỹ thuật bào chế, người ta có thể tác động để làm tăng hệ số khuếch tán khi sử dụng các dung môi trung gian, các tá dược khác nhau và biện pháp thích hợp để bào chế. Các dược chất khác nhau, các dẫn chất khác nhau của cùng một dược chất có hệ số khuếch tán khác nhau, phụ thuộc vào khả năng ion hóa của dược chất và pH của hệ.

Một dược chất có hệ khuếch tán khác nhau do dạng kết tinh và thù hình khác nhau, vì thế cần phải lựa chọn dạng thù hình nào, dẫn chất nào có hệ số khuếch tán lớn đối với tá dược sử dụng. Mặt khác, tá dược cũng có ảnh hưởng tới hệ số khuếch tán của dược chất. Ví dụ natri salicylat có hệ số khuếch tán nhỏ hơn acid salicylic trong tá dược khan vì độ tan của nó trong tá dược này nhỏ hơn, do đó khả năng hấp thu kém hơn.

Với các dược chất có tính acid yếu hay kiềm yếu thì mức độ ion hóa phụ thuộc vào pH môi trường. Tính thấm qua da của một số dược chất rất khác nhau khi ở dạng ion hóa so với dạng không ion hóa.

Kushla và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu invitro ảnh hưởng của pH và mức độ ion hóa đến tính thấm của lidocain qua da chuột nhắt và da người. Lidocain được hòa tan trong hỗn hợp 40% propylen glycol và 60% nước. Khi thay đổi pH của môi trường, độ tan của lidocain sẽ thay đổi. Kết quả cho thấy khi pH tăng, độ tan giảm. Mối tương quan giữa pH, độ tan và mức độ hấp thu của lidocain được ghi trong bảng 3. 9.

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của pH và độ tan tới sự hấp thu qua da của lidocain

pH	Độ tan (mg/mL)	Da chuột nhắt		Da người	
		Tốc độ hấp thu ($\mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Thời gian tiềm ẩn (h)	Tốc độ hấp thu ($\mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Thời gian tiềm ẩn (h)
4,0	437,3	3890	3,64	150	1,31
6,0	406,5	7140	0,77	158	0,69
7,0	33,7	616	1,03	238	0,96
10,0	19,6	511	0,74	208	0,89
12,0	8,7	-	-	-	-

Kết quả trên bảng 3.9 cho thấy: tốc độ thấm qua da của lidocain gần như là hàm số của giá trị pH. Nhìn chung, số lượng thuốc hấp thu trong một đơn vị diện tích và một đơn vị thời gian giảm khi giá trị pH tăng. Tốc độ hấp thu đạt mức cao nhất và thời gian tiềm ẩn là ngắn nhất ở pH 6. Mặt khác lidocain hấp thu qua da chuột nhiều hơn da người và bị ảnh hưởng bởi yếu tố pH mạnh hơn. Da người hấp thu tốt nhất ở giá trị pH 7,8.

Bảng 3.10: Ảnh hưởng của mức độ ion hóa tới hấp thu qua da của lidocain

Loại da	P_L (cm/h) (10^3)	P_{LH^+}	P_L / P_{LH^+}
Da chuột nhắt	133	8,84	15
Da người	17,7	0,34	52

Trong đó: P_L là hệ số thẩm qua da của lidocain dạng không ion hóa

P_{LH^+} là hệ số thẩm qua da của lidocain dạng ion hóa

Vì lidocain là một base yếu nên giá trị Flux (J) toàn phần được tính bằng:

$$J_{TP} = J_L + J_{LH^+}$$

Theo định luật Fick: $J = P \cdot C$

Trong đó: P là hệ số thẩm qua da của dược chất

C là nồng độ dược chất trong môi trường khuếch tán

Do đó:
$$J_{TP} = P_L \cdot C_L + P_{LH^+} \cdot C_{LH^+}$$

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy hệ số thẩm của lidocain dạng không ion hóa (ít tan trong hỗn hợp propylen glycol - nước) qua da chuột lớn gấp 15 lần so với dạng lidocain ion hóa (tan nhiều hơn), lớn gấp 52 lần ở da người. Như vậy, nếu dược chất lidocain tan nhiều trong tá dược sẽ cho giá trị Flux (J) lớn, hệ số thẩm nhỏ (hệ số khuếch tán nhỏ).

3.3.1.1.3. Ảnh hưởng của hệ số phân bố dầu/ nước (K)

Hệ số phân bố của một dược chất trong hai pha dầu và nước là tỷ số độ tan bão hòa của nó trong hai pha ở cùng điều kiện.

Trong thực tế, người ta thường sử dụng phương pháp thực nghiệm để xác định hệ số phân bố của một dược chất bằng cách sử dụng nước và n-octanol (pha dầu). Hệ số phân bố dầu - nước của dược chất có ý nghĩa quan trọng bởi vì nó liên quan trực tiếp tới năng lượng để dược chất di từ pha này sang pha khác. Nó có thể được sử dụng làm thước đo để lựa chọn tá dược cho dạng thuốc hấp thu qua da.

Da được cấu tạo bởi nhiều lớp thân dầu, thân nước xen kẽ nhau nên nếu dược chất chỉ thân dầu hoặc thân nước (tức $K \gg 1$ hoặc $K \ll 1$) thì sẽ khó thẩm qua da. Qua thực nghiệm người ta nhận thấy, các chất có hệ số phân bố dầu - nước xấp xỉ bằng 1 sẽ được hấp thu qua da tốt nhất.

Hệ số phân bố D/N có thể bị thay đổi theo các biện pháp kỹ thuật khác nhau như: sự phân ly, tạo phức, tạo mixen... Trong thuốc mỡ, dược chất không những chỉ phân bố giữa hai pha dầu - nước mà còn giữa tá dược với các mixen của các chất diện hoạt (nếu có). Khi đặt thuốc lên da, còn có sự phân bố giữa tá dược và lớp sừng...

Loại dầu sử dụng cũng rất có ý nghĩa đối với hệ số phân bố D/N. Ngoài ra, nó còn có thể bị ảnh hưởng của các thành phần khác trong công thức như: dược

chất dùng phối hợp, bản chất tá được sử dụng, các chất phụ (chất bảo quản, ổn định, tăng độ tan, tăng tính thấm...).

Một số tác giả đã nghiên cứu invitro ảnh hưởng của dạng ion hóa, hệ số phân bố D/N và độ tan tới hệ số thấm, tốc độ thấm và thời gian tiềm ẩn của 7 thuốc chống viêm không steroid, môi trường khuếch tán là dung dịch đệm pH 6,6. Kết quả nghiên cứu trình bày trong bảng 3.11 cho thấy:

- Hệ số thấm K_p của cả 7 dược chất nghiên cứu dưới dạng không ion hóa đều lớn hơn dạng ion hóa.
- Dược chất nào có độ tan trong nước và trong dung dịch đệm cao hơn, tốc độ khuếch tán qua màng sẽ cao hơn: ketoprofen có độ tan trong nước và dung dịch đệm cao nhất, do vậy, tốc độ hấp thu cũng cao nhất. Ngược lại, piroxicam có độ tan trong nước thấp và trong dung dịch đệm nhỏ nhất, vì vậy, tốc độ hấp thu cũng nhỏ nhất.
- Hệ số phân bố P có ý nghĩa quan trọng tới tốc độ khuếch tán dược chất qua màng: aceclofenac có độ tan trong dung dịch đệm pH 6,6 lớn hơn ketorolac, nhưng tốc độ hấp thu lại nhỏ hơn vì hệ số phân bố của aceclofenac khá lớn (6,2), còn hệ số phân bố của ketorolac xấp xỉ bằng 1, do đó tốc độ hấp thu lớn hơn.

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của dạng ion hóa, hệ số phân bố D/N và độ tan tới hấp thu qua da của các dược chất chống viêm không steroid

Dược chất	Hệ số phân bố (P)	Độ tan trong nước ($\mu\text{g/ml}$)	Độ tan trong dd đệm pH 6,6 ($\mu\text{g/ml}$)	Hệ số thấm $K_p \cdot 10^3$ ($\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$)		Tốc độ hấp thu ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	Thời gian tiềm ẩn $T_L(\text{h})$
				100% ion hóa	0% ion hóa		
Indomethacin	57,1	11	1010	0,7	340	0,7	6
Ketoprofen	5,2	294	8900	2,7	60	16	3
Diclofenac	116,9	3,5	1130	1,3	3500	1,4	4
Piroxicam	5,3	53,3	110	1,4	2	0,08	13
Tenoxicam	0,4	61,9	880	0,9	20	0,7	0,9
Ketorolac	0,9	183	6890	1,9	90	13	1,2
Aceclofenac	6,2	32	8300	0,7		2	11

3.3.1.1.4. Ảnh hưởng của nồng độ thuốc

Theo định luật Fick, tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với chênh lệch nồng độ dược chất khuếch tán trên và dưới màng, có thể viết dưới dạng:

$$J = -D \cdot \frac{\partial c}{\partial x}$$

Trong đó:

J là Flux, tốc độ khuếch tán của dược chất qua một đơn vị diện tích sau một đơn vị thời gian xác định

C là nồng độ chất khuếch tán

D là hệ số khuếch tán

Ghi chú: Công thức trên mang dấu (-) vì nồng độ chất khuếch tán giảm dần theo thời gian.

Vì vậy, trên thực tế khi xây dựng công thức các dạng thuốc dùng qua da, người ta sử dụng nồng độ dược chất thích hợp nhưng thường khá cao để tạo ra hiệu số chênh lệch nồng độ lớn.

Nếu gọi m là lượng thuốc giải phóng dược trong một đơn vị diện tích. C_0 là nồng độ ban đầu của chất tan, D là hệ số khuếch tán của dược chất trong tá dược và t là thời gian sau khi sử dụng thuốc, có thể biểu diễn mối tương quan giữa các đại lượng bởi phương trình:

$$m \approx 2C_0 (D.t)^{1/2}$$

Khi nghiên cứu khả năng giải phóng của betamethason 17 - benzoat ra khỏi tá dược gel, Bary và cộng sự nhận thấy sự phụ thuộc của số lượng thuốc giải phóng vào thời gian là hàm số mũ, khi lấy căn bậc hai của thời gian làm trục hoành thì đường biểu diễn sự phụ thuộc lượng chất giải phóng - thời gian sẽ là đường thẳng. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy số lượng thuốc giải phóng phụ thuộc vào nồng độ dược chất ban đầu.

Tsai và Naito đã khảo sát quá trình giải phóng và hấp thu của phenylbutazon ở cả invitro và invivo với nhiều yếu tố ảnh hưởng khác nhau. Ba nồng độ phenylbutazon ban đầu là 2,5; 5 và 10% với cùng một cốt tá dược, nghiên cứu invivo trên thỏ thu được kết quả trên bảng 3.12. Trong ba nồng độ sử dụng, thích hợp nhất là 5% với dạng thuốc mỡ

Bảng 3.12. Sự phụ thuộc của lượng phenylbutazon hấp thu qua da vào nồng độ dược chất trong thuốc mỡ

Nồng độ (%) phenylbutazon sử dụng trong thuốc mỡ	AUC (μ mol. h/ml) $\times 10^3$
2,5	177,44 $\pm$ 92,18
5,0	3380 $\pm$ 747,71
10,0	2087,3 $\pm$ 601,45

3.3.1.1.5. Ảnh hưởng của dẫn chất

Một dược chất có thể có nhiều dẫn chất khác nhau với tính chất lý học, hóa học và tác dụng dược lý khác nhau. Do có sự khác nhau về tính chất lý học (độ tan,

dạng kết tinh và thù hình, hệ số phân bố, hệ số khuếch tán...) nên trong cùng một tá dược mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược sẽ khác nhau.

Ogiso và cộng sự đã nghiên cứu sự giải phóng và hấp thu qua da của dexamethason acetat và palmitat với hai tá dược khác nhau: gel và thuốc mỡ. Với cả hai loại tá dược, kết quả cho thấy, mức độ, tốc độ giải phóng cũng như mức độ hấp thu của dexamethason acetat lớn hơn dexamethason palmitat.

Chien và cộng sự cũng có kết luận rằng: mức độ, tốc độ giải phóng cũng như mức độ và tốc độ hấp thu qua da của các dẫn chất estradiol dưới dạng hệ điều trị qua da là rất khác nhau: E. diacetat được hấp thu gấp 4 lần estradiol, E. valerat cũng tăng 2 lần so với estradiol. Mức độ hấp thu tùy thuộc vào mạch alkyl của acid đã esterr hóa với estradiol (bảng 3.13).

Bảng 3.13. Tốc độ hấp thu qua da của estradiol và dẫn chất

Dược chất	Tốc độ hấp thu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
Estradiol diacetat	$0,490 \pm 0,250$
E. valerat	$0,227 \pm 0,042$
Estradiol	$0,117 \pm 0,27$
E. heptanoat	$0,061 \pm 0,013$
E. acetat	$0,057 \pm 0,013$
E. cypionat	$0,016 \pm 0,002$

3.3.1.2. Ảnh hưởng của tá dược

Rất nhiều công trình nghiên cứu về sinh học dược thuốc dùng qua da đã chứng minh rằng: đặc tính của tá dược có ý nghĩa rất lớn đối với mức độ và tốc độ giải phóng cũng như mức độ và tốc độ hấp thu dược chất qua da. Rõ ràng là tùy thuộc vào bản chất của tá dược sử dụng, có thể làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc.

Tá dược thuốc mỡ có ảnh hưởng tới quá trình hydrat hóa lớp sừng, nhiệt độ bề mặt, độ bám dính trên da của thuốc. Mặt khác, trong một số trường hợp, độ tan, hệ số phân bố, hệ số khuếch tán của dược chất cũng chịu ảnh hưởng của tá dược. Mức độ ion hóa của các dược chất mang tính acid yếu hoặc base yếu cũng như sự hấp thu của các chất ion hóa phụ thuộc vào pH của tá dược. Những tác động này làm thay đổi độ tan, tốc độ tan của dược chất, do đó trực tiếp ảnh hưởng tới mức độ, tốc độ giải phóng hoạt chất cũng như mức độ hấp thu thuốc qua da.

Một số công trình nghiên cứu còn cho thấy rằng: để làm tăng tốc độ thấm và hấp thu qua da, tá dược cần phải có hoạt độ nhiệt động cao. Ví dụ: các PEG tạo phức với acid salicylic nên ở nồng độ đã cho, hoạt độ nhiệt động nhỏ, do đó tốc độ giải phóng, tốc độ hấp thu cũng nhỏ. Ngược lại, acid salicylic hấp thu tốt hơn natri salicylat khi chế với tá dược nhũ tương kiểu D/N vì hoạt độ nhiệt động trong tương ngoại lớn hơn.

Harmange và cộng sự khi xem xét mối tương quan giữa độ tan và mức độ hấp thu qua da của 4 chất chống viêm không steroid là indomethacin,

phenylbutazon, ibuprofen, acid mefenamic cũng có nhận xét rằng: mặc dù độ tan của bốn chất trên trong ethanol không lớn so với các dung môi khác như PEG 400, transcutool nhưng lại hấp thu qua da tốt hơn vì hoạt độ nhiệt động của các dược chất nghiền cứu trong ethanol cao hơn so với các dung môi khác. Trong một số trường hợp, có thể thấy một cách tương đối rằng nếu ái lực của dược chất với tá dược nhỏ thì hoạt độ nhiệt động sẽ cao.

Khi nghiên cứu ảnh hưởng của tá dược tới khả năng giải phóng của một số dược chất, Lippold đã có nhận xét như sau:

- Ester benzyl của acid nicotinic giải phóng ra khỏi ba loại tá dược theo các mức khác nhau: gel izoparafin > vaselin > PEG. Mặc dù độ tan của hoạt chất trong vaselin chỉ là 3%, trong khi đó có thể trộn lẫn với PEG theo tỷ lệ 1:1.
- Đối với dexamethason thì cả mức độ lẫn tốc độ giải phóng khỏi isopropylmyristat (IPM) đều cao hơn so với vaselin. Độ tan của dexamethason trong IPM lớn hơn nhiều so với vaselin. Trong trường hợp thứ nhất, dược chất được hòa tan trong gel IPM, còn trường hợp thứ hai thì dược chất được phân tán trong tá dược. Lippold kết luận rằng: thuốc mỡ có cấu trúc kiểu dung dịch ưu điểm hơn so với thuốc mỡ kiểu hỗn dịch về mặt giải phóng dược chất.

Có thể biểu diễn tốc độ giải phóng của dược chất $Q/\sqrt{t}$ ra khỏi dung dịch và hỗn dịch tương quan với nồng độ dược chất theo phương trình sau:

$$\frac{(Q/\sqrt{t})_{\text{dung dịch}}}{(Q/\sqrt{t})_{\text{hỗn dịch}}} = 0,8 \cdot \frac{\sqrt{C_0}}{\sqrt{C_s}}$$

Khi nghiên cứu *invivo*, tác giả cũng thu được kết quả tương quan *invitro*: dexamethason chế dưới dạng thuốc mỡ dung dịch (gel) với IPM hấp thu tốt hơn với tá dược vaselin (hỗn dịch).

Tsai và Naito nghiên cứu sự hấp thu qua da của phenylbutazon với các tá dược khác nhau và đã đi tới một số kết luận sau: nồng độ phenylbutazon trong máu cao nhất khi sử dụng thuốc mỡ kiểu dung dịch so với tá dược thân dầu cũng như các tá dược khác có cấu trúc kiểu hỗn dịch. Điều đó cho thấy rằng phenylbutazon ở dạng ion hóa thẩm qua da tốt hơn dạng không ion hóa. Độ tan của phenylbutazon trong vaselin, thuốc mỡ thân dầu rất nhỏ vì vậy sự hấp thu qua da cũng nhỏ.

Ogiso và cộng sự khi nghiên cứu sự giải phóng và hấp thu qua da của dexamethason acetat (DA) và palmitat (DP) cũng thấy rằng: kể cả dexamethason acetat và palmitat, số lượng thuốc giải phóng theo thời gian ra khỏi tá dược gel lớn gấp 3 lần so với tá dược vaselin có thêm cùng một lượng chất làm tăng hấp thu. Tiếp tục nghiên cứu *invivo*, tác giả cũng thu được kết quả tương ứng: mức độ hấp thu qua da của DA lớn hơn DP, các dẫn chất hấp thu tốt hơn dưới dạng gel so với tá dược vaselin kể cả khi có cũng như không thêm chất làm tăng hấp thu (bảng 3.14). Ngoài ra còn thấy được mối tương quan chặt chẽ giữa *invitro* và *invivo*.

Bảng 3.14. Một số thông số dược động học hấp thu qua da của dexamethason acetat (DA) và dexamethasson palmitat (DP)

Chế phẩm thử	Thời gian tiềm ẩn (h)	AUC ($\mu\text{g. h/ml}$)	SKD (%)	Lượng thuốc trong da ($\mu\text{g/cm}^2$)	
				Tự do	Toàn phần
Gel DA, đối chứng	6	5,5	0,96	9,01	11,49
Gel DA có 5% Azon và span 80	1	29,8	6,19	0,82	12,55
Gel DP, đối chứng	8	18,8	4,12	3,49	22,67
Gel DP có 5% Azon và span 80	3	19,4	5,32	2,22	11,45
Mỡ DA có 5% Azon và span 80	3	21,5	4,18	-	9,68
Mỡ DP có 5% Azon và span 80	6	14,4	2,33	-	4,50

Qua kết quả nghiên cứu cũng như thực tế sử dụng trong điều trị, hiện nay nhiều chế phẩm thuốc mỡ với tá dược thân dầu được chuyển sang dạng gel thân nước. Tá dược gel có nhiều ưu điểm như:

- Có thể hòa tan hoặc trộn đều với nước và nhiều chất lỏng phân cực.
- Giải phóng hoạt chất nhanh, nhất là với các chất dễ tan trong nước.
- Không cản trở các hoạt động sinh lý bình thường của da.
- Không trơn nhờn, dễ rửa sạch bằng nước.
- Thể chất ổn định, không ảnh hưởng nhiều bởi điều kiện thời tiết.

Đặc biệt, sử dụng tá dược gel sẽ đáp ứng được yêu cầu điều trị với các dược chất có tác dụng tại chỗ hoặc giảm đau, chống viêm, cần phải giải phóng nhanh, thời gian tiềm ẩn ngắn. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của một số gel dẫn chất cellulose tới số lượng thuốc trong da, tốc độ giải phóng và tốc độ hấp thu flubiprofen được xếp theo thứ tự sau: natri carboxymethyl cellulose (Na CMC) > hydroxypropyl cellulose (HPC) > amoni carboxymethyl cellulose (NH₄ CMC). Điều đó chứng tỏ rằng bản chất tá dược ảnh hưởng tới khả năng giải phóng và hấp thu dược chất qua da.

• Ảnh hưởng của các chất làm tăng hấp thu

Các chất làm tăng hấp thu cũng là tá dược nhưng do tính chất đặc biệt của nó, chúng tôi trình bày riêng vài nét khái quát.

Quá trình hấp thu thuốc qua da phải trải qua các giai đoạn: dược chất giải phóng khỏi tá dược, xuyên qua lớp sừng, sau đó thấm qua các lớp của da, hấp thu vào hệ mạch. Với các dược chất ít tan, nghèo tính thấm, ngoài các biện pháp kỹ thuật để cải thiện tính thấm qua da, tăng hấp thu, thường sử dụng các chất làm tăng hấp thu. Các chất làm tăng tính thấm của dược chất ít thấm qua da thường gọi chung là chất làm tăng hấp thu (enhancer hoặc promotor). Các chất dùng làm tăng hấp thu qua da phải đảm bảo yêu cầu:

- Không độc, không kích ứng da và niêm mạc.
- Phải tương đối trơ về các mặt (lý, hóa, vi sinh vật), không có tác dụng dược lý riêng.
- Làm tăng hấp thu với nồng độ tương đối thấp.
- Không gây ra các tương kỵ hoặc tương tác với dược chất hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm.

Các nhóm chất làm tăng hấp thu qua da được trình bày trên bảng 3.15.

Bảng 3.15. Các chất làm tăng hấp thu thuốc qua da

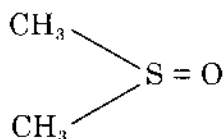
TT	Nhóm chất	Chất điển hình
1	Sulfoxyd	Dimethylsulfoxyd (DMSO), decylmethylsulfoxyd
2	Alcol	Alkanol: Ethanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, decanol..., alcol benzylic. Alcol béo: Caprylic, lauric, cetylic, stearylic...
3	Acid béo	Mạch thẳng: Oleic, stearic, caprilic, myristic... Mạch nhánh: Isovaleric, neodecanoic...
4	Ester của acid béo	Isopropylmyristat (IPM), isopropylpalmitat, ethyl acetat, ethyl oleat...
5	Polyol	Propylen glycol, polyethylen glycol, ethylen glycol, diethylen glycol, triethylen glycol, dipropylen glycol, glycerol.
6	Amid	Ure, dimethyl acetamid (DMA), dimethyl formamid (DMF), dimethyl octamid (DMO) Dẫn chất của pyrrolidon: 1- methyl- 2 - pyrrolidon, 2 - pyrrolidon, 1 -- lauryl, 2- pyrrolidon Các amid vòng: 1 - dodecylazacycloheptan - 2 - one (Azon, Laurocapram), 1 - eranylazacycloheptan - 2 - one. Hexamethylen lauramid và dẫn chất. Amin kiềm: monoethanolamin, diethanolamin, triethanolamin (TEA).
7	Chất diện hoạt	Anion: Natri laurat, natri lauryl sulfat Cation: Benzalkonium clorid, cetyltrimethyl amoni bromid Không ion hóa: Tween (20, 40, 60, 80) Poloxamer (132, 182, 184) Myrj (45, 51, 52) Span (20, 40, 60, 80, 85) Brij (30, 93, 96, 99) Myglyol 840 Muối mật: natri cholat, natri taurocholat, acid desoxycholic Lecithin

8	Terpen	Hydrocarbon: d- limonen, α - pinen Alcol: α - terpineol, terpninen - 4 - ol, carvol. Ceton: menthol, piperiton, carvol Oxyd: limonen, α - pinen, 1,8 - cienol Tinh dầu: hồi, khuynh diệp, bạc hà
9	Alkan	n- heptan, n - octan
10	Acid hữu cơ	A. citric, A. succinic, A. salicylic và salicylat (methyl, ethyl, dẫn chất propylen glycol)
11	Cyclodextrin (CyD) và dẫn chất	α - CyD, β - CyD, γ - CyD, HP - β - CyD, M - β - CyD, DM - β - CyD, ML - β - CyD, HP - β - CyD, RM - β - CyD, CM - β - CyD, CME - β - CyD

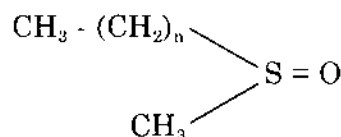
Có rất nhiều công trình nghiên cứu ảnh hưởng của các chất tăng hấp thu đến khả năng giải phóng và hấp thu của thuốc mỡ. Chúng tôi chỉ giới thiệu minh họa về nhóm sulfoxyd và nhóm các chất diện hoạt:

1) Các sulfoxyd

Các sulfoxyd có thể trộn lẫn với nhiều dung môi phân cực, làm tăng độ tan của nhiều dược chất ít tan. Do đó làm tăng mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược. Ngoài ra, các dung môi này tác động vào lớp sừng, làm giảm tính đối kháng của nó, hòa tan các lipid trong da, làm thay đổi cấu trúc của các lipoprotein, do đó làm tăng mức độ và tốc độ hấp thu dược chất. Thường dùng nhất là dimethylsulfoxyd (DMSO) và alkyl dimethylsulfoxyd (Alkyl - DMSO).



DMSO



Alkyl - DMSO

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng DMSO, decyl - MSO làm tăng hấp thu qua da nhiều loại dược chất khác nhau như các barbituric, các steroid, griseofulvin, các chất chống viêm không steroid (phenylbutazon, piroxicam, ibuprofen...), các chất gây tê tại chỗ, các kháng sinh và các chất amoni bậc 4. Nhiều công trình nghiên cứu sử dụng phối hợp DMSO với propylen glycol hoặc acid oleic và cho thấy số lượng thuốc hấp thu qua da cao hơn hẳn so với dùng riêng lẻ từng dung môi. Đôi khi thấy hiện tượng kích ứng da khi sử dụng DMSO trong thành phần của chế phẩm bôi ngoài da.

Stoughon đã chứng minh tác dụng làm tăng tính thấm qua da của DMSO đối với hydrocortison và flucinolone acetonid. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 3.16 và 3.17.

Bảng 3.16. Tỷ lệ % dược chất bị giữ lại trong lớp sừng sau 30 phút

Chế phẩm thử	Hydrocortison			Flucinolol acetamid		
	Rửa một lần với xà phòng và nước	Rửa ba lần với xà phòng và nước	Rửa ba lần với nước	Rửa một lần với xà phòng và nước	Rửa ba lần với xà phòng và nước	Rửa ba lần với nước
40% DMSO/alcol	35,1	24,2	16,1	33,1	29,4	25,0
Tá dược kèm với 40% DMSO	23,4	20,1	12,5	24,2	18,5	15,2
Mẫu chứng alcol	2,1	0,5	0,2	1,4	0,6	0,3
Mẫu chứng kem	2,4	0,5	0,2	0,9	0,3	0,1

Bảng 3.17. Tỷ lệ % dược chất giữ lại trong lớp sừng sau thời gian thử nghiệm

Chế phẩm thử	Thời gian (ngày)					
	0	2	4	8	12	16
Hydrocortison						
- 40% DMSO/alcol	36	16	6	3	1,5	1,1
- Mẫu chứng alcol	2,2	0	0	0	0	0
Fluocinolol acetamid						
- 40% DMSO/alcol	34	15	7	3	0,8	0,1
- Mẫu chứng alcol	1,8	0,8	0	0	0	0

Kết quả cho thấy tỷ lệ % dược chất giữ lại trong lớp sừng cả hai trường hợp: dược chất hòa tan trong hỗn hợp 40% DMSO - alcol và chế dưới dạng kem với 40% DMSO đều cao hơn so với mẫu chứng không có DMSO. Chứng tỏ DMSO có tác dụng làm tăng tính thấm qua da của hydrocortison và flucinolol acetamid.

2) Các chất diện hoạt

Các chất diện hoạt ngày càng được sử dụng nhiều trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc nói chung và dạng thuốc dùng qua da nói riêng. Trong các công thức thuốc mỡ, kem, gel, hệ trị liệu qua da, người ta sử dụng các chất diện hoạt với vai trò là các chất làm tăng độ tan của dược chất ít tan, làm tác nhân nhũ hóa, gây thẩm và chất tăng hấp thu.

Các chất diện hoạt nói chung ảnh hưởng tới tính thẩm và hấp thu của dược chất vì nó làm giảm khả năng đối kháng của lớp sừng. Chúng tác động trực tiếp lên các màng sinh vật, vì vậy làm thay đổi thành phần và tốc độ của quá trình

tổng hợp một vài phospholipid, làm thay đổi quá trình hydrat hóa collagen, làm biến tính protein, tăng nhiệt độ bề mặt da, tăng tuần hoàn của hệ mạch. Tác dụng này có thể hiện mạnh nhất ở các span và Tween.

Ngoài ra, các chất diện hoạt ảnh hưởng tới tính thấm và hấp thu thuốc qua da do làm thay đổi mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược, vì:

- Chất diện hoạt làm thay đổi độ tan, thay đổi hệ số phân bố, hệ số khuếch tán của dược chất với tá dược cũng như giữa tá dược với các lớp của da.
- Làm giảm độ nhớt của thuốc, do vậy làm tăng tốc độ khuếch tán dược chất.
- Làm giảm sức căng bề mặt ở giới hạn các pha, vì thế dược chất có khả năng tăng tính thấm. Mặt khác, thuốc mỡ được dàn đều trên mặt của da và tạo ra một lớp thuốc có bề mặt đồng nhất nên tốc độ khuếch tán cũng tăng. Tác dụng của chất diện hoạt phụ thuộc vào bản chất, số lượng và giá trị HLB của nó. Mức độ, tốc độ giải phóng dược chất đạt được cao nhất ở giá trị tối hạn của cân bằng dầu - nước.

Trong nhiều công trình nghiên cứu, người ta nhận thấy: trong đa số trường hợp, chất diện hoạt làm tăng hấp thu qua da. Tuy nhiên, cũng có trường hợp không những không có tác dụng mà ngược lại, làm giảm sự hấp thu. Có thể giải thích trường hợp này như sau:

Nếu gọi K_p là hệ số phân bố dược chất, C_m là nồng độ thuốc trong các micel, C_f là nồng độ thuốc tự do, ta có:

$$K_p = C_m \cdot C_f$$

mà $J = K_p \cdot C$ (C là hằng số)

Do vậy, nếu nồng độ chất diện hoạt trong hệ lớn hơn nồng độ micel tới hạn sẽ làm giảm nồng độ thuốc tự do trong pha động và do đó làm giảm tốc độ khuếch tán dược chất, giảm tốc độ hấp thu qua da.

- Ảnh hưởng của các chất diện hoạt không ion hóa.
- Một số tác giả nhận thấy rằng lượng thiopental và fluorescein hấp thu qua da tăng lên khi có thêm Tween và Brij trong chế phẩm.
- Shin và cộng sự (2001) nghiên cứu ảnh hưởng của một số chất diện hoạt không ion hóa tới tốc độ thấm qua da của piroxicam dưới dạng gel. Kết quả trong bảng 3.18 cho thấy: cả ba chất diện hoạt không ion hóa đều làm tăng tốc độ thấm qua da của piroxicam từ khoảng 2-3 lần, sắp xếp theo thứ tự: POE > PSE > PLE.

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của chất điện hoạt không ion hóa tới tốc độ thẩm qua da của piroxicam

Chất điện hoạt	Tốc độ thẩm qua da ($\mu\text{cm}^2\text{h}^{-1}$)	Mức độ tăng
Mẫu chứng	5,11	1
Polyoxyethylen - 23 - lauryl ether (PLE)	11,12	2,18
Polyoxyethylen - 2 - oleyl ether (POE)	14,49	2,84
Polyoxyethylen - 2 - stearyl ether (PSE)	13,39	2,62

- Ảnh hưởng của các chất điện hoạt ion hóa

Các chất điện hoạt ion hóa ảnh hưởng tới chức năng bảo vệ của da mạnh hơn các chất điện hoạt không ion hóa.

Một số công trình nghiên cứu đã chứng minh natri lauryl sulfat, natri taurodeoxycholat, cetyltrimethyl amoni bromid đều làm tăng mức độ và tốc độ giải phóng protein và phospholipid từ niêm mạc của chuột. Một vài chất điện hoạt làm giảm sự khuếch tán của phenylbutazon qua màng polydimethyl siloxan nhưng natri lauryl sulfat và cetyltrimethyl amoni bromid làm tăng hấp thu đáng kể qua màng ruột. Cũng giống như Tween 80, natri lauryl sulfat làm giảm sự hấp thu của triiodophenol và iodoform nhưng lại làm tăng hấp thu các iodid, các ion natri và kali, naproxen, cloramphenicol...

Nokhodchi và cộng sự (2003) nghiên cứu tác dụng làm tăng tính thẩm qua da của một số chất điện hoạt đối với lorazepam. Kết quả trình bày trong bảng 3.19 cho thấy: cả bốn chất điện hoạt không ion hóa và ion hóa đều làm tăng tốc độ hấp thu của lorazepam từ 1,56 đến 11,30 lần với tất cả các nồng độ sử dụng. Tuy nhiên cũng tương tự như một số kết quả nghiên cứu khác, các chất điện hoạt ion hóa có tác dụng làm tăng tính thẩm qua da tốt hơn chất điện hoạt không ion hóa. Ảnh hưởng của các chất điện hoạt theo thứ tự: natri lauryl sulfat > cetyltrimethyl amoni bromid > benzalkonium clorid > Tween 80. Nồng độ chất điện hoạt tối ưu cũng không giống nhau: Với Tween 80 và benzalkonium clorid nồng độ tối ưu là 1%, với natri lauryl sulfat và cetyltrimethyl amoni bromid là 5%.

Bảng 3.19. Ảnh hưởng của chất diện hoạt tới tính thấm qua da của lorazepam

Nồng độ % chất diện hoạt	Tốc độ thấm qua da ($\mu\text{cm}^2\text{h}^{-1}$)	Mức độ tăng
Nhóm đối chứng	0,12	1,00
Tween 20		
0,5	0,28	2,29
1,0	0,47	3,75
2,5	0,24	1,93
5,0	0,19	1,56
Benzalkonium clorid		
0,5	0,49	3,98
1,0	0,95	7,66
2,5	0,62	5,02
5,0	0,89	7,16
Cetyltrimethyl amoni bromid		
0,5	0,58	4,67
1,0	0,38	3,02
2,5	0,62	4,96
5,0	1,22	9,82
Nari lauryl sulfat		
0,5	0,37	2,99
1,0	1,25	10,05
2,5	0,67	5,36
5,0	1,40	11,30

3.3.1.3. Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế

Phương pháp bào chế, quy trình thao tác có ý nghĩa rất quan trọng đối với mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược do đó ảnh hưởng tới sinh khả dụng của chế phẩm vì biện pháp kỹ thuật xác định trạng thái lý, hóa của dược chất (phân tử, ion...).

Điều kiện sản xuất, máy móc và trang thiết bị cũng có ý nghĩa đối với quá trình phân tán, hòa tan dược chất vào trong tá dược. Chẳng hạn như: chế độ gia nhiệt, thông số khuấy trộn, hút không khí... có ảnh hưởng không những tới mức độ phân tán mà còn quyết định độ ổn định của chế phẩm.

Ngoài ra, còn phải kể tới chất lượng của vật liệu chế tạo bao bì đóng gói trực tiếp và chế độ bảo quản chế phẩm. Các yếu tố này ảnh hưởng đáng kể tới độ ổn định của dược chất và do vậy ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị của chế phẩm.

3.3.2. Ảnh hưởng của các yếu tố sinh lý, bệnh lý và cách xoa thuốc

3.3.2.1. Loại da và tình trạng da

Các thí nghiệm cho thấy rằng các loại da có ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc qua da. Loại da khô, nghèo mỡ và nước thích hợp với dạng thuốc mỡ sử dụng tá dược thân dầu và nhũ tương. Loại da trơn nhờn (da “dầu”) thường gây khó khăn cho quá trình thẩm và hấp thu thuốc.

Các lứa tuổi khác nhau thì sự hấp thu thuốc qua da sẽ khác nhau, trước hết là do bề dày lớp sừng khác nhau. Da người trẻ hấp thu thuốc tốt hơn người già. Đặc biệt là trẻ em, da hấp thu tốt các loại hóa chất và dược chất độc do tỷ lệ diện tích bề mặt da trên tổng trọng lượng cơ thể rất lớn. Một số dược chất như các corticoid dùng ngoài có tác dụng mạnh, acid boric và hexaclarophen gây ra tác dụng phụ và có thể dẫn tới tử vong ở trẻ em.

Mặc dù da nguyên vẹn được coi là hàng rào bảo vệ khá tốt, nhưng có nhiều tác nhân làm tổn thương da. Những người tiếp xúc và làm việc thường xuyên với hóa chất, các acid, kiềm... da dễ cho thuốc thẩm qua vì thực tế lớp sừng bảo vệ gần như không còn nữa. Trong một số ngành công nghiệp, da của những người công nhân mất khả năng nhạy cảm hoặc bị chai cứng vì thường xuyên tiếp xúc với hóa chất kích ứng.

Với những người da bị tổn thương đã mất lớp sừng, nhìn chung tính thẩm của dược chất tăng lên. Ngược lại, ở những nơi da bị sừng hóa, dày lên, sự hấp thu thuốc qua da tăng lên đáng kể.

Asche và cộng sự (1985) tiến hành nghiên cứu sự hấp thu qua da của halometason monohydrat (chế phẩm Sicorten) dưới dạng thuốc mỡ và kem. Nồng độ dược chất là 0,05%. Ở dạng thuốc mỡ, halometason được hòa tan trong propylen glycol, sau đó phối hợp với tá dược khan. Dạng kem được bào chế dưới dạng nhũ tương D/N. Thực nghiệm được tiến hành trên da người tình nguyện. Lượng thuốc dùng là 5 mg/cm² với tổng diện tích bôi thuốc là 400 cm² ở vùng lưng. Băng kín nơi bôi thuốc trong vòng 8 giờ, sau đó tháo băng, lau sạch thuốc và vùng da đã bôi thuốc. Lấy nước tiểu trong toàn bộ thời gian 24 giờ. Xác định lượng dược chất bài tiết bằng phương pháp đồng vị phóng xạ, so sánh với đường uống và tính ra mức độ hấp thu thuốc qua da. Để loại bỏ lớp sừng, các tác giả đã dùng băng dính đặc biệt, dính rồi bóc 10 lần. Kết quả được ghi trong bảng 3.20.

Bảng 3.20. Mức độ hấp thu của halomelason trên da người tình nguyện

	Da nguyên vẹn	Da đã loại lớp sừng
Kem Sicorten	1,3	3,8
Thuốc mỡ Sicorten	6,5	5,0

Kết quả cho thấy sự hấp thu của halomelason từ dạng kem tăng lên 3 lần đối với da đã loại bỏ lớp sừng. Nhưng với thuốc mỡ thì lớp sừng không còn tác dụng ngăn cản hấp thu bởi vì trong thành phần thuốc mỡ, halomelason đã được hòa tan trong propylen glycol - một dung môi có tác dụng làm tăng độ tan được chất, làm giảm tính đối kháng của lớp sừng.

Ogiso và cộng sự (1995) đã nghiên cứu ảnh hưởng của lớp sừng tới tốc độ hấp thu của betahistin qua da chuột. Các tác giả sử dụng gel chứa 3% betahistin với tá dược: carbopol, propylen glycol, ethanol, nước tinh khiết. Mẫu N₁: thêm 5% D-limonen; mẫu N₂: thêm 4% phosphatidyl cholin lấy từ trứng dưới dạng hệ phân tán lipid. Mẫu N₃: thêm 4% Azon. Mẫu N₄: thêm 4% Azon và 4% phosphatidyl cholin lấy từ trứng dưới dạng hệ phân tán lipid. Mẫu N₅: thêm 4% lecithin lấy từ hạt đậu tương (bảng 3.21).

Bảng 3.21. Một số thông số hấp thu của betahistin qua da chuột cống

Loại da	Tình trạng da	Mẫu thử	AUC ($\mu\text{g. h. ml}^{-1}$)	MRT (h)	Sinh khả dụng (%)
Chưa cạo lông	Bình thường	N ₁	0,95	3,20	1,31
		N ₂	3,62	6,74	4,51
		N ₃	1,27	2,29	1,76
		N ₄	3,42	4,75	4,73
		N ₅	1,37	3,93	1,90
	Đã loại sừng	N ₁	6,03	2,59	8,33
		N ₂	2,49	6,15	3,44
Đã cạo lông	Bình thường	N ₁	1,06	3,82	1,46
		N ₂	1,43	3,75	1,97

Kết quả cho thấy lớp sừng có ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ hấp thu betahistin qua da chuột. Mặt khác, kết quả thí nghiệm cũng chỉ ra rằng: sinh khả dụng của dược chất có tính thấm yếu dùng dưới dạng thuốc qua da phụ thuộc vào bản chất của chất làm tăng tính thấm đưa vào trong thành phần chế phẩm.

3.3.2.2. Bề dày da

Phương trình biểu diễn định luật Fick cho thấy tốc độ thấm thuốc qua da cũng như tốc độ hấp thu thuốc qua da tỷ lệ nghịch với bề dày của da và tỷ lệ thuận với diện tích da được bôi thuốc. Bề dày của da phụ thuộc vào lứa tuổi, giới tính và các vùng khác nhau trên cơ thể. Chẳng hạn, da trẻ em hấp thu tốt hơn da người lớn, da phụ nữ mềm mại, mỏng hơn da nam giới, vì vậy khả năng thấm thuốc cũng tốt hơn. Da vùng sau tai hấp thu tốt hơn da vùng bụng, cánh tay, bắp đùi... Ngoài ra, còn nhận thấy sự hấp thu thuốc xảy ra ở mức độ và tốc độ khác nhau ở da người so với da động vật. Da động vật lại có sự khác nhau giữa các loài, giống...

Livingston và cộng sự (Mỹ) khi nghiên cứu sự hấp thu qua da của testosterone với các loại da khác nhau đã thu được kết quả: testosterone hấp thu qua da người khác với da của một số động vật theo thứ tự: Da thỏ > Da chuột cống > Da lợn con > Da người

Một công trình nghiên cứu của Harris và cộng sự (1995) cũng đã chứng minh rằng: tốc độ hấp thu của acid benzoic khi bôi vào vùng da bụng cao hơn khi bôi vào da vùng ngực, dù trong thành phần chế phẩm có hoặc không có chất làm tăng hấp thu (bảng 3.22)

Bảng 3.22. Ảnh hưởng của vùng da tới mức độ hấp thu của acid benzoic

Thông số	Không có chất tăng hấp thu		Thêm 5% chất làm tăng hấp thu (n-pentyl N-acetylprolinat)	
	Da ngực	Da bụng	Da ngực	Da bụng
Tốc độ hấp thu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)	33,1	54,4	50,3	99,6
K_p (cm/s)	$8,9 \cdot 10^{-5}$	$14,3 \cdot 10^{-5}$	$14,6 \cdot 10^{-5}$	$26,8 \cdot 10^{-5}$

3.3.2.3. Nhiệt độ da và khả năng giãn mạch

Số lượng thuốc hấp thu bởi một đơn vị diện tích của da trong một đơn vị thời gian là hàm số mũ của nhiệt độ da. Khi tăng nhiệt độ da (tình trạng bệnh lý, chà xát, băng bó...) sự hấp thu thuốc sẽ tăng lên là vì khi nhiệt độ tăng (cả nhiệt độ da và nhiệt độ thuốc) sẽ làm giãn mạch, tăng hoạt động tuần hoàn, làm cho sự chênh lệch nồng độ hoạt chất trên và dưới da sẽ cao, vì vậy làm tăng tốc độ khuếch tán qua da. Cũng cần lưu ý rằng, một số tác nhân gây co mạch có thể làm giảm sự hấp thu qua da.

Một nhóm tác giả Nhật Bản (Sasaki và cộng sự) đã nghiên cứu ảnh hưởng của nhiệt độ bề mặt da tới khả năng giải phóng và hấp thu của flubiprofen qua da dưới dạng hệ trị liệu. Kết quả được trình bày trong bảng 3.23.

Bảng 3.23. Một số thông số dược động học hấp thu của flubiprofen qua da

Thông số dược động học	Nhiệt độ bề mặt da			
	24,7°C	34,2°C	36,5°C	41,7°C
Hằng số tốc độ giải phóng: $K_r(\text{h}^{-1})$	0,94	1,09	1,32	1,99
Hằng số tốc độ thấm: $K_p(\text{h}^{-1})$	0,04	0,10	0,13	0,15
Hằng số hấp thu: $K_a(\text{h}^{-1})$	0,03	0,07	0,14	0,20
Thời gian tiềm ẩn: Lag time (h)	1,42	0,79	0,73	0,60

Các tác giả cũng đã xác định lượng thuốc hấp thu vào hệ tuần hoàn và lượng thuốc giữ lại tại vùng da đặt thuốc. Trong cả hai trường hợp, số lượng flubiprofen đều tăng theo nhiệt độ bề mặt da. Vì vậy, cách sử dụng thuốc là rất quan trọng. Chẳng hạn, với các thuốc có tác dụng giảm đau tại chỗ, chống viêm...

như: chế phẩm Profenid (chứa ketoprofen là thuốc chống viêm không steroid), khi bôi thuốc phải chà xát kỹ. Một số thuốc sau khi bôi cần băng bó lại.

Blank và cộng sự khi nghiên cứu invitro tốc độ hấp thu qua da của các alcol (từ methanol đến octhanol) trong khoảng nhiệt độ bề mặt da từ 5-50°C cũng cho thấy số lượng chất hấp thu qua da với một diện tích và trong một đơn vị thời gian là hàm số mũ của nhiệt độ.

3.3.2.4. Mức độ hydrat hóa lớp sừng

Mức độ hydrat hóa lớp sừng (Stratum corneum) là một trong những yếu tố rất quan trọng đối với sự thấm và hấp thu của thuốc. Da ẩm (mức độ hydrat hóa cao) làm tăng khả năng hấp thu. Chẳng hạn băng bó sau khi bôi thuốc làm tăng lượng thuốc hấp thu tới 4-5 lần. Khi da được bão hòa nước, lớp sừng sẽ trương phồng, mềm ra và dễ dàng cho thuốc thấm qua.

Hiện nay, khi xây dựng công thức các chế phẩm thuốc hấp thu qua da, người ta cho thêm vào thành phần các chất làm ẩm tự nhiên (Natural moisturizing factor - NMF) chẳng hạn như các acid béo, các acid carboxylic, pyrolidon, ure, natri, kali, calci lactat... hoặc một hỗn hợp các chất giữ ẩm tự nhiên. Ure rất hay được sử dụng trong dạng thuốc mỡ vì ngoài khả năng làm ẩm da còn có tác dụng làm tiêu sừng. Cả hai ưu điểm này đều làm tăng tính thấm qua da của dược chất có tính thấm yếu. Trong thực tế, một số corticoid dùng ngoài thường phối hợp với ure.

3.3.2.5. Cách bôi thuốc

Nếu khi bôi thuốc mỡ mà xoa xát mạnh thì sự thấm và hấp thu cũng sẽ được tăng cường. Vì các biện pháp này có tác dụng làm giãn các lỗ chân lông và các mạch máu, làm tăng nhiệt độ tại chỗ bôi thuốc, làm giảm độ nhớt của chất bã nhờn có trên bề mặt da và làm giảm độ nhớt của tá dược có trong thuốc, làm tăng tốc độ khuếch tán, v. v... và do đó làm cho thuốc thấm qua da dễ dàng hơn đồng thời sự hấp thu cũng được tăng cường (đã trình bày ở trên).

Sự thấm và hấp thu thuốc cũng sẽ thay đổi nếu trước khi bôi thuốc rửa sạch da bằng nước và xà phòng hoặc lau sạch da bằng các dung môi hữu cơ như cồn, ether, cloroform.

Chương IV

NGHIÊN CỨU VÀ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG THUỐC MỠ

Chương này trình bày hai vấn đề:

- Chất lượng thuốc và nghiên cứu phát triển ở doanh nghiệp
- Nghiên cứu và đánh giá chất lượng thuốc mỡ

4.1. KHÁI QUÁT VỀ VẤN ĐỀ CHẤT LƯỢNG THUỐC VÀ NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN Ở DOANH NGHIỆP

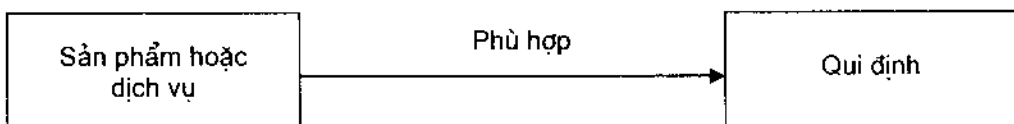
Trước khi trình bày chi tiết vấn đề nghiên cứu thuốc mỡ, chúng tôi khái quát 3 vấn đề quan trọng:

- Chất lượng thuốc
- Tại sao phải quan tâm đến chất lượng thuốc
- Vị trí, vai trò và tầm quan trọng của nghiên cứu phát triển trong đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp

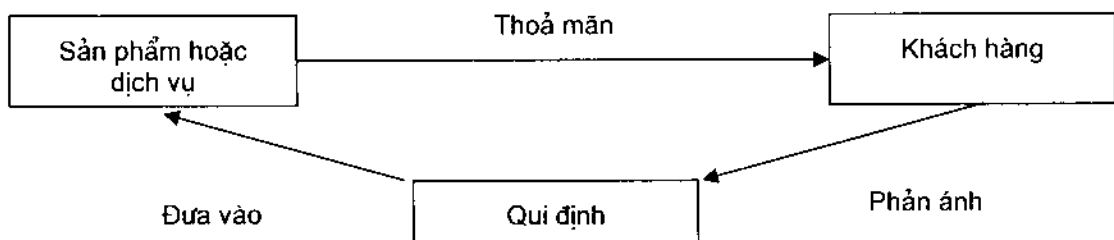
4.1.1. Sơ lược về chất lượng thuốc

Trong quá trình phát triển tư duy của loài người về chất lượng, đã có hai loại quan niệm về chất lượng: Quan niệm cổ điển và quan niệm hiện đại.

- *Quan niệm cổ điển*: chất lượng là mức độ phù hợp với các quy định



- *Quan niệm hiện đại*: chất lượng là:
 - + Sự phù hợp với mục đích sử dụng
 - + Mức độ thoả mãn khách hàng



– *Định nghĩa chất lượng theo ISO 9000: 2000:*

Chất lượng là “mức độ đáp ứng các yêu cầu của một tập hợp các đặc tính vốn có”.

Đặc tính là “đặc trưng để phân biệt”

Yêu cầu là “nhu cầu hay mong đợi đã được công bố, ngầm hiểu chung hay bắt buộc”

Yêu cầu được công bố là những yêu cầu đã được nêu ra dưới dạng tài liệu hay có thể bằng lời. Yêu cầu qui định trong một hợp đồng là một dạng yêu cầu đã được công bố.

Yêu cầu “ngầm hiểu chung” là những thực hành mang tính thông lệ hay phổ biến đối với một tổ chức, khách hàng của tổ chức và các bên quan tâm khác. Những yêu cầu loại này không được công bố trong các qui định, hợp đồng, nhưng mặc nhiên mọi người có liên quan đều hiểu rõ, đặc biệt là người cung cấp sản phẩm phải xác định rõ các yêu cầu này trong các qui định của tổ chức và đáp ứng thỏa đáng

Để chỉ rõ loại yêu cầu cụ thể, người ta thường có thêm các định ngữ, ví dụ: yêu cầu đối với sản phẩm, yêu cầu đối với hệ thống chất lượng, yêu cầu của khách hàng.

Từ định nghĩa trên, cần lưu ý các điểm sau đây:

a) Chất lượng được đo bởi sự thoả mãn yêu cầu. Nếu một sản phẩm vì lý do nào đó mà không đạt các yêu cầu, và bởi vậy không được thị trường chấp nhận, thì phải bị coi là có chất lượng kém, cho dù trình độ công nghệ để chế tạo sản phẩm đó có thể rất hiện đại hay giá trị của chỉ tiêu chất lượng có thể rất cao. Đây là một kết luận then chốt và là cơ sở để các nhà quản lý định ra chính sách, chiến lược kinh doanh của mình.

b) Yêu cầu có thể là nhu cầu, đó là những đặc tính không thể thiếu đối với khách hàng hay các bên quan tâm đến sản phẩm mình cung cấp, nhưng cũng có thể là những mong đợi, nếu thoả mãn được sẽ đem lại tính cạnh tranh cao đối với sản phẩm, ví dụ như hình thức bên ngoài của sản phẩm hay thái độ, hành vi trong cung cấp dịch vụ. Xuất phát từ cách phân tích trên về nhu cầu, có thể chia chất lượng thành hai loại: chất lượng *phải có*, ứng với đáp ứng nhu cầu, và chất lượng *hấp dẫn* ứng với đáp ứng mong đợi. Tuy nhiên cần lưu ý rằng, do sự thay đổi điều kiện sống, nên nhiều đặc tính trong một thời kỳ được coi là mong đợi, thì sau đó được coi là nhu cầu.

c) Người kinh doanh không chỉ phải đáp ứng các yêu cầu của khách hàng, mà muốn tồn tại hay phát triển phải lưu ý đến các bên quan tâm khác, ví dụ như các yêu cầu pháp luật hay chế định, các tập quán hay văn hoá, sinh hoạt của cộng đồng xã hội.

d) Do chất lượng được đo bởi sự thoả mãn yêu cầu, mà yêu cầu luôn luôn biến động nên chất lượng cũng luôn luôn biến đổi theo thời gian, không gian, điều kiện sử dụng.

e) Khi lập kế hoạch hay đánh giá chất lượng của một đối tượng, ta phải xét các đặc tính chất lượng, đó là đặc tính của đối tượng có liên quan đến những yêu

cầu cụ thể. Với cùng một chủng loại sản phẩm, các yêu cầu này khác nhau tùy theo điều kiện cụ thể. Ví dụ, yêu cầu đối với hàng may mặc sẽ khác nhau theo lứa tuổi, nền văn hoá, khu vực, nghề nghiệp... Các yêu cầu này không chỉ từ phía khách hàng mà còn từ các bên có liên quan, ví dụ như các yêu cầu mang tính pháp chế, nhu cầu của cộng đồng xã hội.

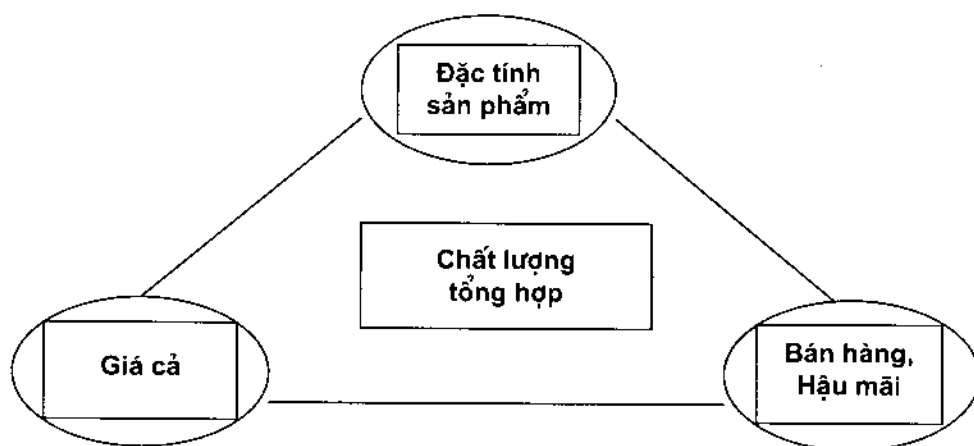
f) Yêu cầu có thể được công bố rõ ràng dưới dạng các quy định, tiêu chuẩn nhưng cũng có những yêu cầu không thể miêu tả rõ ràng, người sử dụng chỉ có thể cảm nhận chúng, hoặc có khi chỉ phát hiện được trong chúng trong quá trình sử dụng. Hiểu được những yêu cầu ngầm định này rất quan trọng đối với sự thành công hay thất bại của một tổ chức và mới chứng tỏ được tính chuyên nghiệp của người kinh doanh.

g) Chất lượng không phải chỉ là thuộc tính của sản phẩm, hàng hoá mà ta vẫn hiểu hàng ngày. Chất lượng có thể áp dụng cho một đối tượng bất kỳ, như hệ thống, quá trình.

Khái niệm chất lượng trên đây chỉ gắn với các đặc tính vốn có. Đặc tính vốn có của đối tượng là những đặc tính tồn tại dưới dạng nào đó thuộc đối tượng đó, đặc biệt là những đặc tính lâu bền hay vĩnh viễn. Đặc tính vốn có được phân biệt với đặc tính được gán cho sản phẩm, quá trình hay hệ thống, ví dụ như giá cả, thời hạn cung cấp, chủ sở hữu của sản phẩm, các điều kiện thuận lợi cho khách hàng. Những đặc tính này không phải là đặc tính chất lượng của sản phẩm, quá trình hay hệ thống.

Chất lượng gắn với các đặc tính vốn có có thể được gọi là chất lượng theo nghĩa hẹp. Tuy nhiên để kinh doanh thành công, doanh nghiệp không thể bỏ qua các yếu tố được gán cho sản phẩm. Đó là những yếu tố mà khách hàng nào cũng quan tâm sau khi thấy sản phẩm mà họ định mua đáp ứng yêu cầu của họ. Có thể nói rằng, hầu hết các khách hàng, nhất là các khách hàng có tổ chức, đều không chỉ mua sản phẩm mà còn mua cả hoạt động quản lý. Trong thời đại cạnh tranh gay gắt hiện nay, nhiều khi những yếu tố này lại đóng vai trò quyết định đến sự thành bại.

Từ những phân tích trên đây, người ta đã hình thành khái niệm chất lượng theo nghĩa rộng hay chất lượng toàn diện (Total quality) được mô tả trên hình sau:



Từ định nghĩa, khái niệm cơ bản về chất lượng, có thể khái quát về đặc điểm chất lượng thuốc như sau:

Chất lượng tổng hợp của thuốc được tạo bởi 3 yếu tố:

- Chất lượng thuốc
- Giá cả
- Dịch vụ bán hàng và hậu mãi

Chất lượng thuốc (theo nghĩa rộng) phụ thuộc các yếu tố sau:

- Chất lượng nội tại của thuốc (chất lượng theo nghĩa hẹp hay đặc tính nội tại của thuốc)
- Bao bì
- Hướng dẫn sử dụng thuốc

Chất lượng nội tại của thuốc (chất lượng thuốc theo nghĩa hẹp hay đặc tính nội tại của thuốc) được thể hiện bằng:

- Hiệu lực điều trị
- Độ an toàn
- Tuổi thọ của thuốc

Tuổi thọ của thuốc liên quan với các dược chất, tá dược, công thức và kỹ thuật bào chế, bao bì, điều kiện bảo quản.

4.1.2. Tại sao phải quan tâm tới chất lượng thuốc

Mọi quan tâm và cố gắng để tạo ra chất lượng theo những yêu cầu nhất định đều không phải là vấn đề mới mẻ. Nó đã tồn tại từ lâu đời. Vào những năm 1700 trước công nguyên, vua xứ Babylon - ông Hammurabi đã cho ra đời bộ luật rất nghiêm ngặt về yêu cầu chất lượng đối với sản phẩm xây dựng có tên là Codex Hammurabi. Bộ luật này khiến cho những chuyên gia xây dựng phải chịu những hình phạt nặng nề nếu sản phẩm của họ không phù hợp với những yêu cầu đề ra. Và ở thời trung cổ đã có những chuyên gia giám sát công việc trong các tổ lao động thủ công.

Cùng với sự phát triển của kỹ thuật trong nền công nghiệp hiện đại, những yêu cầu chất lượng đã trở nên đồng bộ hơn. Đặc biệt trong nền kinh tế thị trường cuộc cạnh tranh đang diễn ra hết sức gay gắt mọi doanh nghiệp Việt Nam đang phải chịu những sức ép rất lớn bởi:

- Môi trường kinh doanh đã thay đổi: Cung > Cầu
- Cạnh tranh diễn ra không chỉ trong mỗi nước. Cạnh tranh đã mang tính toàn cầu.
- Yêu cầu của khách hàng đòi hỏi ngày càng cao hơn
- Luật quốc tế và quốc gia ngày càng gắt gao hơn

- Sức ép của hội nhập kinh tế quốc tế
- Việt Nam đã thiết lập quan hệ bình thường và ký kết hiệp định thương mại với Mỹ
- Việt Nam đã gia nhập ASEAN và đang trong giai đoạn cuối của quá trình gia nhập WTO.

Các nước ASEAN đã thống nhất chương trình thiết lập khu vực mậu dịch tự do Asean (AFTA) vào năm 2003. Việt Nam phải hoàn thành lộ trình AFTA vào năm 2006. Theo chương trình này, thuế nhập khẩu của hầu hết các mặt hàng sẽ giảm về 0 - 5%, xoá bỏ các biện pháp hạn định về số lượng... nhằm khuyến khích mậu dịch trong Asean và tăng cường sức cạnh tranh. Tham gia AFTA và WTO, hàng hoá Việt Nam sẽ có cơ hội thâm nhập vào thị trường các nước Asean nói riêng và các nước khác nói chung và ngược lại cánh cửa của thị trường Việt Nam sẽ được mở rộng đón nhận hàng hoá từ các nước vào. Tuy nhiên để hàng hoá Việt Nam thâm nhập và giữ được thị trường ở các nước ASEAN và các nước khác, điều trước hết là hàng hoá phải có sức cạnh tranh về chất lượng và giá cả. Sau nữa là các hàng hoá này phải đủ sức vượt qua các hàng rào phi quan thuế, trong đó có những qui định về chất lượng. Mặt khác khi cánh cửa AFTA và WTO rộng mở, hàng hoá Việt Nam phải chịu sự cạnh tranh khốc liệt với hàng hoá các nước khác ngay trên thị trường Việt Nam. Và hàng Việt Nam chỉ cạnh tranh được khi giá cả thấp và chất lượng cao.

Như vậy chất lượng sản phẩm và dịch vụ đã trở thành vấn đề sống còn của mọi quốc gia và mọi doanh nghiệp sản xuất kinh doanh. Chỉ có nâng cao chất lượng hàng hoá và dịch vụ mới có thể xuất khẩu và phục vụ tại chỗ, cũng như mới có thể đứng vững trong thị trường với sự cạnh tranh ngày càng khốc liệt hơn. Trong khi đó chất lượng hàng hoá Việt Nam nói chung và thuốc nói riêng là chưa cao. Do những đặc điểm riêng có của nó, thuốc là một loại hàng hoá đặc biệt. Nhưng cũng giống như bất kỳ hàng hoá nào khác, sự cạnh tranh trong lĩnh vực kinh doanh thuốc vẫn dựa trên chất lượng tổng hợp của thuốc được thể hiện trên 3 tiêu chí:

- Chất lượng
- Giá cả
- Dịch vụ bán hàng và hậu mãi

Hiện nay, thuốc sản xuất trong nước được xuất khẩu không đáng kể và chỉ mới chiếm được khoảng 40% thị phần thị trường thuốc Việt Nam (tổng giá trị thuốc sử dụng). Như vậy, có thể nói thuốc ngoại nhập đang làm chủ thị trường thuốc ở nước ta. Ngay cả đối với một số loại thuốc thông thường giá cả thuốc sản xuất trong nước thấp hơn nhiều so với thuốc ngoại. Thậm chí, cùng một dạng thuốc và cùng hàm lượng, giá thuốc nội có khi chỉ bằng 1/10 giá thuốc ngoại nhưng vẫn không thể cạnh tranh nổi với thuốc ngoại. Nói đơn giản là thuốc Việt Nam sản xuất đã thua ngay trên sân nhà. Về nguyên nhân, chúng tôi cho rằng các hoạt động tiếp thị, khuyến mại, dịch vụ hậu mãi có thể là chưa tốt nhưng vấn đề chủ yếu là ở chất lượng thuốc. Theo đánh giá của nhiều chuyên gia, chất lượng thuốc (chất lượng theo nghĩa rộng) còn thấp trên cả 3 tiêu chí:

- Chất lượng nội tại của thuốc (đặc tính vốn có của thuốc hoặc chất lượng thuốc theo nghĩa hẹp được thể hiện bằng hiệu lực điều trị, độ an toàn và tuổi thọ của thuốc).
- Chất lượng bao bì
- Hướng dẫn sử dụng thuốc (thông tin về thuốc).

Công nghiệp bào chế Việt Nam cơ bản vẫn là bào chế cổ điển (Bào chế quy ước - Conventional pharmaceuticals), mới bước đầu tiếp cận bào chế hiện đại (Modern pharmaceuticals). Do vậy chất lượng thuốc sản xuất trong nước chủ yếu mới đạt các chỉ tiêu về vật lý, hoá học (Tức là chỉ đạt và đánh giá tương đương hoá học, tương đương bào chế). Hai tiêu chí chủ yếu nhất về chất lượng nội tại của thuốc (chất lượng thuốc theo nghĩa hẹp) chưa được quan tâm đúng mức nên chưa đạt hay đạt ở mức thấp:

- Sinh khả dụng của thuốc (Bioavailability)
- Tuổi thọ của thuốc (Self life)

Chúng ta chưa quan tâm nghiên cứu và đánh giá sinh khả dụng Invitro, Invivo và tương đương sinh học của thuốc (Bioequivalence). Chúng tôi đã khảo sát sinh khả dụng Invitro (Độ hoà tan) của nhiều chế phẩm thuốc sản xuất trong nước theo Dược điển Mỹ USP XXV (Dissolution test - USP XXV) và Dược điển Việt Nam III. Kết quả cho thấy nhiều chế phẩm không đạt yêu cầu. Dược điển Việt Nam III chính thức áp dụng từ ngày 1/7/2002 đã có yêu cầu về độ hoà tan đối với 35 chế phẩm viên nén và viên nang.

Các doanh nghiệp cũng chỉ mới chú ý đến tuổi thọ của thuốc trong thời gian gần đây nhưng chưa được nghiên cứu đầy đủ và nghiêm túc. Nói chung thuốc trong nước có tuổi thọ ngắn hơn so với trình độ của khu vực và thế giới. Tuổi thọ của thuốc sản xuất trong nước mới đạt ra mục tiêu:

- Thuốc tân dược: không dưới 24 tháng
- Thuốc tân dược dùng ngoài: không dưới 12 tháng

Tuy tự đề ra yêu cầu tuổi thọ ngắn như vậy nhưng theo nhiều kết quả nghiên cứu, thuốc của nhiều doanh nghiệp Việt Nam vẫn chưa đạt và kém xa tuổi thọ các chế phẩm cùng loại của các hãng dược phẩm nước ngoài.

Mặt khác, ngành công nghiệp bào chế Việt Nam chỉ mới sản xuất được một số dạng thuốc cổ điển như viên nén, viên nang, thuốc mỡ, dung dịch tiêm... Nói chung, ít hoặc chưa áp dụng được các công nghệ tiên tiến để bào chế nhiều dạng thuốc hiện đại như:

- Thuốc tiêm đông khô
- Thuốc tiêm hỗn dịch (Suspension)
- Thuốc tiêm nhũ tương (Emulsion)
- Dung dịch tiêm truyền có kỹ thuật cao như các acid amin phối với các vitamin, khoáng chất...

- Các loại thuốc khí dung (Aerosol)
- Các dạng thuốc giải phóng theo chương trình (Programed release)
- Các dạng thuốc giải phóng được kiểm soát (Controlled release)
- Thuốc tác dụng kéo dài (Sustained release)
- Hệ điều trị qua da (Transdermal therapeutic system)
- Vi nang (Microcapsules) ...

Chúng ta cũng chưa quan tâm bào chế các dạng thuốc cho trẻ em và người cao tuổi. Và ngay cả các dạng thuốc cổ điển ta sản xuất được cũng còn rất nghèo nàn về chủng loại, đơn liều... thiếu sức hấp dẫn đối với cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân. Theo số liệu thống kê về đăng ký thuốc của Bộ Y tế: tính đến tháng 12 năm 2005 số chế phẩm sản xuất trong nước được cấp số đăng ký là 6783, nhưng là chế phẩm chỉ của 403 hoạt chất. Trong khi thuốc nước ngoài được cấp số đăng ký là 4535 chế phẩm nhưng với hơn 1000 hoạt chất. Theo chỉ dẫn thuốc quốc tế do WHO ban hành từ năm 1990-1991 đã có tới 3565 hoạt chất đang được sử dụng trên thế giới. Hiện nay trên thế giới đã sử dụng khoảng hơn 20.000 dược chất với 100.000 chế phẩm. Các thuốc bào chế trong nước chủ yếu là các chế phẩm generic (là chế phẩm của các dược chất hết bản quyền sở hữu trí tuệ từ lâu) thuộc 3 nhóm dược chất chính là:

- Kháng sinh
- Hạ sốt - Giảm đau - Kháng viêm
- Vitamin

Công nghiệp dược Việt Nam ít bào chế được các chế phẩm generic mới hết hạn bản quyền sở hữu trí tuệ, các thuốc dành cho trẻ em, người cao tuổi, các thuốc chuyên khoa, đặc trị cần cho nhu cầu điều trị...

Có thể nói dạng thuốc và số lượng dược chất được bào chế, số chế phẩm bào chế và chất lượng thuốc do Việt Nam sản xuất chưa đáp ứng nhu cầu điều trị.

Như vậy chúng ta có thể dễ dàng thống nhất với nhận định: chất lượng thuốc sản xuất trong nước chưa cao, chưa đủ sức cạnh tranh ngay cả trên thị trường Việt Nam, và khó thâm nhập vào thị trường nước khác... Như đã trình bày ở trên, thế kỷ 21 là thế kỷ của chất lượng, sự đòi hỏi về chất lượng hàng hoá nói chung và thuốc nói riêng ngày càng cao và cuộc chạy đua về chất lượng sẽ hết sức khốc liệt. Ví dụ: Ngay từ năm 1992 Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã thông báo danh mục các chế phẩm của 156 dược chất thuộc danh mục thuốc thiết yếu (xin nhắc lại là thuốc thiết yếu) phải được nghiên cứu tương đương sinh học *In vivo*, nghiên cứu dược động học hoặc nghiên cứu lâm sàng mới được sản xuất hoặc nhập khẩu vào Canada, Đức và Mỹ. Ngay cả thuốc thông thường nhất như paracetamol (viên nén 100 - 500mg; thuốc đạn 100mg) cũng phải đánh giá tương

đương sinh học *In vivo*. Đó là thách thức rất lớn đối với ngành công nghiệp dược Việt Nam. Đòi hỏi sự quan tâm của các cấp, các ngành và các doanh nghiệp sản xuất thuốc. Vì đó là vấn đề sống còn của các doanh nghiệp.

4.1.3. Vị trí, vai trò và tầm quan trọng của nghiên cứu phát triển trong đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp

Với cách tiếp cận có hệ thống trên cơ sở các nguyên lý về chất lượng, nguyên tắc quản lý chất lượng nói chung và những đặc điểm của thuốc, kiểm tra chất lượng thuốc và quản lý chất lượng thuốc nói riêng, chúng tôi trình bày vị trí, vai trò và tầm quan trọng của nghiên cứu phát triển trong đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp sản xuất thuốc.

4.1.3.1. Vị trí của nghiên cứu phát triển trong hệ thống thực hành tốt (GP) sản xuất, tồn trữ, phân phối và sử dụng thuốc

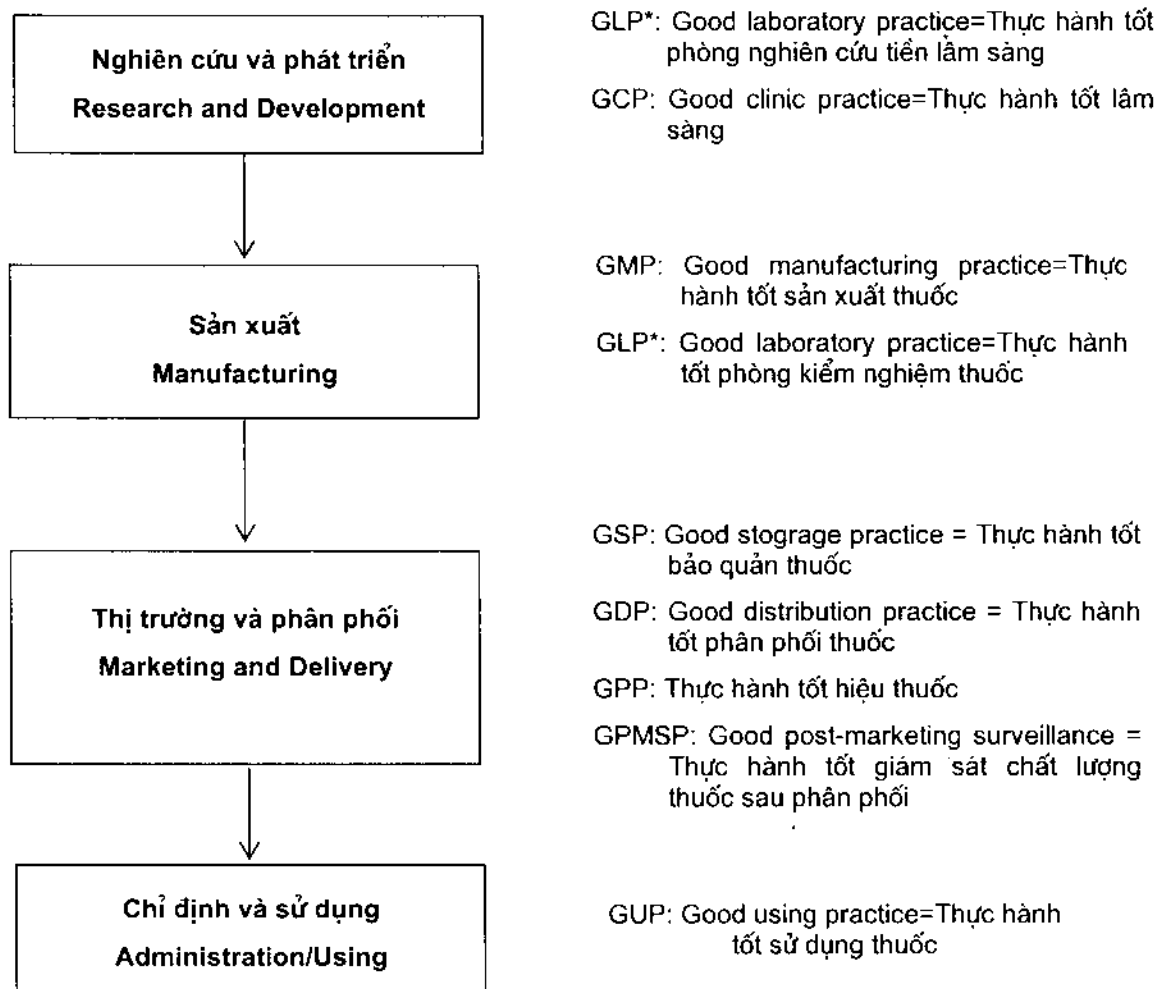
Theo GMP: Đảm bảo chất lượng là việc sắp đặt có tổ chức nhằm mục đích đảm bảo sản phẩm có chất lượng đáp ứng yêu cầu sử dụng. Đó là thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) cộng với các yếu tố ngoài phạm vi GMP như thiết kế và triển khai sản phẩm...

Như vậy đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp dược phẩm bao gồm nhiều hoạt động có kế hoạch và có hệ thống như:

- Nghiên cứu và phát triển (GLP, GCP)
- Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)
- Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc (GLP)
- Thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP)
- Thực hành tốt phân phối thuốc (GDP)
- Thực hành tốt hiệu thuốc (GPP)
- Thực hành tốt giám sát chất lượng sau phân phối (GPMSP)

Toàn bộ các hoạt động này được tiến hành trong khuôn khổ một hệ thống quản lý chất lượng.

Hệ thống thực hành tốt (GP) toàn diện trong sản xuất và cung ứng thuốc được khái quát bằng sơ đồ 4.1



Sơ đồ 4.1. Hệ thống GP ở doanh nghiệp sản xuất thuốc

* *Cần chú ý:* Ký hiệu GLP ở 2 lĩnh vực mang 2 ý nghĩa khác nhau:

- Trong nghiên cứu và phát triển: GLP là thực hành tốt phòng nghiên cứu tiền lâm sàng.
- Trong kiểm nghiệm (kiểm tra chất lượng) thuốc: GLP là thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc.

Như vậy, nghiên cứu phát triển là khâu đầu tiên trong hệ thống thực hành tốt và giữ vai trò quyết định trong đảm bảo chất lượng thuốc.

4.1.3.2. Vài nét khái quát về thực trạng, vai trò của nghiên cứu và phát triển trong ngành công nghiệp dược Việt Nam

Trong thế kỷ XX loài người đã thực hiện ba cuộc cách mạng khoa học:

Cách mạng nguyên tử (cuộc cách mạng lần thứ nhất diễn ra từ đầu thế kỷ 20), cách mạng điện tử (cuộc cách mạng lần thứ hai diễn ra trong thập kỷ 50-80)

và cách mạng công nghệ sinh học (cuộc cách mạng thứ ba bắt đầu từ thập kỷ 80 và sẽ sang tới thế kỷ XXI)

Nhờ vậy chúng ta được chứng kiến những bước phát triển kỳ diệu trong lĩnh vực thuốc và công nghệ dược phẩm. Thuốc là sản phẩm của trí tuệ của loài người được tích lũy hàng ngàn năm nay, đặc biệt là những năm cuối thế kỷ 20. Thuốc còn là sản phẩm có hàm lượng chất xám cao, kết tinh những thành tựu của nhiều ngành khoa học và công nghệ tiên tiến. Tuy nhiên để có thuốc tốt, thuốc mới phải chi phí khổng lồ cho nghiên cứu và phát triển. Năm 2004, đầu tư cho nghiên cứu và phát triển của 10 công ty đa quốc gia hàng đầu thế giới về dược phẩm đã lên tới 49 tỷ USD, chiếm 16-31% doanh số của các công ty.

Nhìn lại ngành công nghiệp dược Việt Nam, có thể nói công nghiệp hoá dược (bao gồm cả tổng hợp và bán tổng hợp) và công nghiệp sinh học dược phẩm sản xuất nguyên liệu làm thuốc là không đáng kể, chủ yếu là công nghiệp bào chế. Công nghiệp bào chế Việt Nam cơ bản vẫn là bào chế cổ điển (Bào chế quy ước: Conventional pharmaceuticals), mới bước đầu tiếp cận bào chế hiện đại (Modern pharmaceuticals). Vì vậy, thuốc sản xuất trong nước có chất lượng còn thấp. Chất lượng thuốc sản xuất trong nước còn thấp có thể do nhiều nguyên nhân, nhưng một nguyên nhân cơ bản là thiếu nền tảng nghiên cứu khoa học và công nghệ bào chế, đặc biệt nghiên cứu sinh dược học là cơ sở lý thuyết và thực hành của kỹ thuật bào chế hiện đại. Hiện tại cả nước chưa có một viện hay trung tâm nghiên cứu công nghệ dược phẩm (Pharmaceutical technology) nói chung, sinh dược học (Biopharmacy) và công nghệ bào chế (Pharmaceutics) nói riêng. Bộ môn Bào chế và Bộ môn Công nghiệp dược của Trường Đại học Y và Dược với nhiệm vụ chủ yếu là đào tạo, cũng đã tích cực nghiên cứu khoa học, phát triển công nghệ bào chế của nước nhà. Để tiếp cận với quan điểm bào chế hiện đại, ngay từ những năm đầu thập kỷ 80, một số cán bộ giảng dạy của Bộ môn Bào chế Trường Đại học Dược Hà Nội đã được gửi đi làm nghiên cứu sinh ở nước ngoài và ngay từ những năm đầu của thập kỷ 90 này, bộ môn đã từng bước phát triển nghiên cứu khoa học và học thuật theo bốn hướng chủ yếu sau:

- Nghiên cứu đảm bảo sinh khả dụng của thuốc,
- Nghiên cứu đảm bảo và nâng cao độ ổn định của thuốc,
- Nghiên cứu một số dạng bào chế có sinh khả dụng cải tiến (Modified bioavailability) như thuốc tác dụng kéo dài (Sustained release),
- Nghiên cứu ứng dụng một số công nghệ bào chế hiện đại như vi nang (Microcapsules), Pellet...

Có thể nói tuy đã hết sức cố gắng tham gia nghiên cứu nhưng các Bộ môn Bào chế và Bộ môn công nghiệp dược với trang thiết bị thiếu, kinh phí và cán bộ nghiên cứu quá ít nên tuy có một số công trình nghiên cứu nhưng không thể giải quyết được những yêu cầu cơ bản, lâu dài và cấp bách của ngành dược, đáp ứng được đòi hỏi của thực tiễn. Hơn nữa sự gắn kết giữa nhà trường với sản xuất còn rất nhiều trở ngại cần tháo gỡ... Các phòng nghiên cứu phát triển của các doanh nghiệp dược với số lượng cán bộ ít và trình độ hạn chế, trang thiết bị nghèo nàn, lạc hậu... Đầu tư của doanh nghiệp cho nghiên cứu còn quá ít ỏi (khoảng 0,2% doanh số). Do vậy chỉ đủ sức đáp ứng những nhu cầu cơ bản trước mắt của doanh

nghiệp với trình độ thấp, vươn tới trình độ khu vực và thế giới là rất khó khăn. Tuy nhiên cũng cần thấy được những khó khăn trong cơ chế thị trường Việt Nam hiện nay. Một doanh nghiệp với một số ít được sĩ làm nghiên cứu, thường xuyên thay đổi mặt hàng, mỗi năm phải đăng ký sản xuất nhiều chế phẩm mới và số chế phẩm do doanh nghiệp sản xuất có thể lên tới 100-150 thì khó lòng nói tới việc nghiên cứu chế phẩm một cách đầy đủ và toàn diện trên tất cả các mặt...

Nhận thức đúng đắn vai trò của khoa học- công nghệ trong sự nghiệp công nghiệp hoá và hiện đại hoá đất nước, nghị quyết Hội nghị Ban chấp hành Trung ương Đảng lần thứ 2 khoá VIII đã chỉ rõ: Cùng với giáo dục và đào tạo, khoa học công nghệ là quốc sách hàng đầu. Đẩy mạnh nghiên cứu ứng dụng các thành tựu khoa học và công nghệ trong tất cả các ngành sản xuất kinh doanh... nhanh chóng nâng cao trình độ công nghệ của đất nước. Coi trọng nghiên cứu cơ bản, làm chủ và cải tiến các công nghệ nhập từ nước ngoài, tiến tới sáng tạo nhiều công nghệ mới ở những khâu quyết định... Đối với ngành dược, nghị quyết Hội nghị lần thứ 4 Ban chấp hành Trung ương Đảng khoá VII đã vạch ra nhiệm vụ: Kiện toàn các cơ sở nghiên cứu khoa học dược, tạo điều kiện thuận lợi cho nước ngoài đầu tư kỹ thuật và công nghệ tiên tiến để xây dựng và phát triển ngành công nghiệp dược, có chính sách bảo hộ thuốc sản xuất trong nước có chất lượng cao...

Đường lối, quan điểm sáng suốt đó của Đảng đã và sẽ là ngọn đuốc chỉ đường cho khoa học và công nghệ dược phát triển với những bước đi chắc chắn, mạnh mẽ và sáng tạo. Bởi vì hơn ai hết, những cán bộ trong ngành dược hiểu rõ rằng ngày nay vai trò của nghiên cứu và phát triển đối với đảm bảo chất lượng thuốc ở doanh nghiệp đã có những thay đổi về chất và có tính quyết định đối với chất lượng thuốc. Trong bào chế cổ điển (bào chế quy ước) vai trò của người dược sĩ bào chế là đi sâu vào các thủ thuật, thao tác... Trong bào chế hiện đại thao tác đã được cơ giới hoá và tự động hoá. Do đó vai trò người dược sĩ bào chế đã thay đổi về bản chất. Người dược sĩ bào chế có 2 nhiệm vụ chính: Thiết kế dạng thuốc (Design of Dosage form) và xây dựng công thức (Formulation) và kiểm soát quá trình sản xuất (In-process control). Trong đó nhiệm vụ thiết kế dạng thuốc, xây dựng công thức là nhiệm vụ đầu tiên và vô cùng quan trọng. Bởi vì Bào chế là khoa học về thiết kế dạng thuốc (Pharmaceutics is the science of dosage form design). Do vậy đã hình thành đội ngũ các nhà chuyên môn xây dựng công thức. Đây là nền tảng đầu tiên, cơ bản và quan trọng nhất để đảm bảo chất lượng thuốc. Cần nhận thức sâu sắc rằng nếu thiết kế dạng thuốc, xây dựng công thức chế phẩm không tốt thì dù doanh nghiệp có đạt tiêu chuẩn GMP cũng không thể sản xuất được thuốc có chất lượng cao

4.1.3.3. Một vài vấn đề cần quan tâm trong nghiên cứu và phát triển ở doanh nghiệp sản xuất thuốc

1) Nội dung chủ yếu của nghiên cứu phát triển ở doanh nghiệp sản xuất thuốc

Nghiên cứu chế phẩm thuốc ở doanh nghiệp dược bao gồm: nghiên cứu tiền lâm sàng (Thực hành tốt phòng nghiên cứu tiền lâm sàng = Good laboratory practice = GLP) và nghiên cứu lâm sàng (Thực hành tốt lâm sàng = Good clinic practice = GCP).

a) Trong nghiên cứu tiền lâm sàng (GLP) trước hết phải làm tốt việc nghiên cứu thiết kế dạng thuốc và xây dựng công thức. Để nâng cao chất lượng thuốc ở doanh nghiệp hiện nay, kể cả chế phẩm mới và chế phẩm đã và đang sản xuất, đây là nhiệm vụ chủ yếu nhất của công tác nghiên cứu - phát triển. Phải tạo ra được chế phẩm tối ưu về sinh khả dụng và có tuổi thọ dài.

- Tại sao phải lấy sinh khả dụng làm chỉ tiêu chất lượng của dạng thuốc ?
- Trong bào chế cổ điển, chất lượng chế phẩm được đánh giá bằng các chỉ tiêu lý hoá như: độ trong, độ cứng, độ rã, độ nhớt... định tính và định lượng hàm lượng hoạt chất. Nghĩa là đánh giá, so sánh các chế phẩm bào chế theo tương đương bào chế (Pharmaceutical equivalence)
- Trong bào chế hiện đại, nhiều công trình nghiên cứu sinh dược học đã chứng minh rằng tương đương bào chế (Pharmaceutical equivalence) chưa chắc đã tương đương điều trị (Therapeutic equivalence). Mà đảm bảo chất lượng thuốc là đảm bảo an toàn và hiệu lực điều trị của thuốc. Và chỉ có tương đương sinh học (Bioequivalence) mới có thể đảm bảo được tương đương điều trị. Đại lượng để đánh giá tương đương sinh học chính là sinh khả dụng của thuốc (Bioavailability).

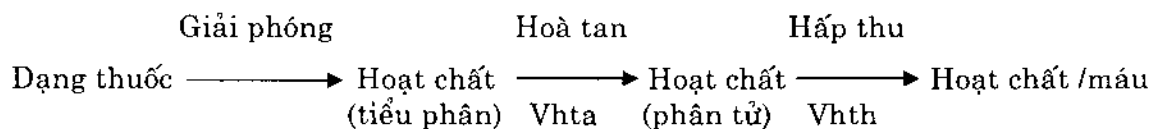
Như vậy nói tới chất lượng thuốc trước hết phải nói tới sinh khả dụng. Sinh khả dụng là tiêu chuẩn để đánh giá ảnh hưởng của từng yếu tố dược phẩm, sinh học hay ảnh hưởng tổng hợp của tất cả các yếu tố đến khả năng cung cấp hoạt chất cho cơ thể (tới nơi cần tác dụng hay vào máu). Sinh khả dụng được thể hiện bằng số lượng và tốc độ giải phóng hoạt chất từ dạng thuốc tới nơi cần tác dụng hay vào máu. Xác định sinh khả dụng để đánh giá chất lượng thuốc khi:

- So sánh chất lượng thuốc giữa các lô sản xuất xem có đồng đều như quy định không ?
- So sánh các biệt dược cùng một dạng bào chế chứa một lượng dược chất như nhau nhưng có sự thay đổi các thành phần khác trong công thức và kỹ thuật bào chế xem có tương đương sinh học không ?
- So sánh các dạng thuốc khác nhau chứa cùng một lượng dược chất để xem dạng bào chế nào có sinh khả dụng tốt hơn ?

Đánh giá tác dụng của thuốc, phương pháp lý tưởng là xem xét sự đáp ứng của cơ thể người bệnh đối với thuốc đó. Trên thực tế việc này rất khó thực hiện. Vì thử thuốc trên lâm sàng là hết sức phức tạp và tốn kém (trừ những trường hợp bắt buộc). Do vậy ngay từ năm 1970 người ta coi việc xác định sinh khả dụng của thuốc là rất quan trọng và không thể thiếu được khi nghiên cứu thuốc. Đánh giá sinh khả dụng qua hai giai đoạn: Invitro và cả Invivo.

Chỉ dùng phương pháp invitro thì chưa thể đánh giá đầy đủ, chính xác sinh khả dụng của thuốc. Phương pháp invitro chỉ là bước đầu đánh giá sinh khả dụng của thuốc. Nhưng nếu sinh khả dụng invitro liên quan chặt chẽ (tương đương) với sinh khả dụng Invivo thì phương pháp invitro có ý nghĩa rất lớn. Trong trường hợp đó, phương pháp Invitro có thể thay thế được phương pháp invivo. Phương pháp invitro dễ thực hiện, rẻ tiền nên các nhà nghiên cứu sinh dược học đã và

đang cố gắng tìm kiếm để xác định sinh khả dụng của thuốc. Cơ sở lý luận của phương pháp invitro là ở chỗ: sự tương tác giữa thuốc với cơ thể được xác định bằng quá trình hấp thu. Quá trình hấp thu là một quá trình động học gồm các giai đoạn sau:



Trong đa số trường hợp người ta thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa tốc độ hoà tan dược chất (V hoà tan) và tốc độ hấp thu hoạt chất (V hấp thu): $V_{hta} \approx V_{hth}$. Từ đó người ta đề nghị xác định mức độ và tốc độ hoà tan dược chất từ dạng thuốc vào môi trường nghiên cứu để đánh giá sinh khả dụng của thuốc.

Phòng nghiên cứu phát triển của các doanh nghiệp dược trước mắt cần tập trung vào việc đánh giá và nâng cao sinh khả dụng invitro các chế phẩm do doanh nghiệp sản xuất. Và việc này là hoàn toàn có thể làm được.

- Đánh giá sinh khả dụng Invivo trên súc vật và trên người tình nguyện là rất cần thiết. Bởi vì trong rất nhiều trường hợp, người ta thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa tác dụng dược lý và nồng độ hoạt chất trong máu. Vì khó xác định những chứng cứ chủ yếu của tác dụng sinh học, người ta đã xác định yếu tố thứ yếu là hàm lượng hoạt chất hay chất chuyển hoá của hoạt chất hoặc là thời gian hoạt chất xuất hiện trong máu, mô hay chất thải của cơ thể. Ngay cả đối với các chế phẩm generic nhiều nước cũng yêu cầu đánh giá sinh khả dụng invivo. Tuy nhiên trong giai đoạn hiện tại việc xác định sinh khả dụng invivo trên súc vật và trên người tình nguyện là rất khó thực hiện đối với các doanh nghiệp.

- Tại sao phải quan tâm đặc biệt tới độ ổn định của thuốc trong nghiên cứu phát triển?

Thuốc phải đảm bảo an toàn và hiệu lực cho người dùng (nghĩa là thuốc phải đảm bảo chất lượng) trong suốt quá trình bảo quản từ khi xuất xưởng cho tới khi hết hạn dùng. Đó là một yêu cầu bắt buộc. Xét về mặt kỹ thuật bào chế, thuốc phải ổn định trong suốt quá trình bảo quản. Thuốc được coi là ổn định khi tất cả các chỉ tiêu lý học, hoá học, hoá lý, vi sinh, độc tính, sinh khả dụng và đặc biệt là hiệu lực điều trị thay đổi trong giới hạn cho phép. Độ ổn định (Stability) hay tuổi thọ (Shelf life) của thuốc là thời gian thuốc ổn định tính từ khi bào chế, sản xuất xong cho tới khi không còn đạt tiêu chuẩn chất lượng trong điều kiện bảo quản (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng...) nhất định. Do vậy khi nghiên cứu một thuốc mới hay hoàn thiện, nâng cao chất lượng một thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng, các nhà kỹ thuật bào chế đều phải nghiên cứu độ ổn định của thuốc. Từ kết quả nghiên cứu độ ổn định của thuốc, nhà sản xuất quy định điều kiện bảo quản và hạn dùng của thuốc. Và nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm trước pháp luật và người tiêu dùng về hạn dùng của thuốc do mình sản xuất. Hạn dùng

(Expiration date ; Expiry date) của thuốc do nhà sản xuất quy định phải bằng hay dài hơn hạn dùng tối thiểu do pháp luật quy định. Xét về mặt khoa học, hạn dùng do nhà sản xuất quy định phải ngắn hơn hoặc bằng tuổi thọ của thuốc, không được phép quy định hạn dùng dài hơn tuổi thọ của thuốc.

Quy chế đăng ký thuốc sản xuất trong nước đã quy định phải nộp hồ sơ nghiên cứu độ ổn định khi đăng ký thuốc. Chỉ thị số 03/1998/CT-BYT ngày 17/2/1998 của Bộ Y tế về tăng cường quản lý chất lượng thuốc đã ghi rõ: giám đốc các cơ sở sản xuất thuốc phải chịu hoàn toàn trách nhiệm về chất lượng thuốc của cơ sở mình sản xuất và phải thực hiện nghiên cứu độ ổn định của thuốc trong điều kiện khí hậu Việt Nam. Như vậy đảm bảo độ ổn định của thuốc là quy định của pháp luật phải thực hiện, không còn là vấn đề bàn cãi nữa.

Nghiên cứu độ ổn định của thuốc không đòi hỏi nhiều trang thiết bị đắt tiền, các doanh nghiệp hoàn toàn có thể làm được. Vấn đề là ở chỗ cần có sự quan tâm đúng mức và có kế hoạch tổ chức thực hiện. Hiện tại, tuy Bộ Y tế chưa có tài liệu hướng dẫn quy trình nghiên cứu độ ổn định của thuốc nhưng trên cơ sở các tài liệu của WHO và nhiều nước khác, Bộ môn Bảo chế Trường Đại học Dược Hà Nội đã biên soạn chuyên đề về độ ổn định của thuốc, cán bộ nghiên cứu ở các doanh nghiệp có thể tham khảo để làm việc.

b) Nghiên cứu lâm sàng các chế phẩm (Thực hành tốt lâm sàng: GCP) cũng là nhiệm vụ của nghiên cứu phát triển ở doanh nghiệp dược. Như đã trình bày ở trên, đánh giá tác dụng của thuốc trên lâm sàng là chính xác nhất, là phương pháp lý tưởng. Bởi vì xét cho cùng, chất lượng của thuốc được thể hiện bằng sự an toàn và hiệu lực điều trị. Tuy nhiên thử thuốc trên lâm sàng là rất khó thực hiện và chưa thể đặt ra đối với các doanh nghiệp dược Việt Nam trong hiện tại và tương lai gần. Hiện nay quy chế đăng ký thuốc chỉ bắt buộc thử lâm sàng đối với thuốc mới và đối với thuốc tiêm, dịch truyền mới được sản xuất lần đầu tiên tại cơ sở thì phải nộp tài liệu dùng thử trên người.

2) Đầu tư cho nghiên cứu phát triển.

Đầu tư cho nghiên cứu- phát triển ở doanh nghiệp dược bao gồm hai vấn đề chủ yếu:

a) Đào tạo, bồi dưỡng đội ngũ nghiên cứu viên đáp ứng yêu cầu nhiệm vụ.

Muốn có đội ngũ cán bộ đảm bảo đạt yêu cầu của công tác nghiên cứu phát triển, doanh nghiệp phải hết sức quan tâm đến công tác đào tạo, bồi dưỡng. Ngoài việc gửi một số cán bộ đào tạo chính quy sau đại học (thạc sĩ, tiến sĩ) chuyên ngành công nghệ dược phẩm và bào chế thuốc ở trường đại học dược để tạo cán bộ chủ chốt trong nghiên cứu phát triển và cử người tham gia các lớp ngắn hạn dành riêng cho đối tượng cán bộ nghiên cứu- phát triển. Doanh nghiệp cần có kế hoạch và chú trọng tạo điều kiện để cán bộ nghiên cứu tự bồi dưỡng cả về chuyên môn và ngoại ngữ. Đây chính là phương thức chủ yếu nhất đối với doanh nghiệp để mỗi cán bộ nghiên cứu có thể tự học suốt đời, học bất cứ đâu và bất cứ lúc nào nhằm trang bị kiến thức đủ sức giải quyết các vấn đề đặt ra ở doanh nghiệp. Ví dụ: Trong khi Bộ Y tế chưa có hướng dẫn về phương pháp, quy

trình nghiên cứu độ ổn định... nếu doanh nghiệp có cán bộ nghiên cứu đủ trình độ thì hoàn toàn có thể thực hiện được. Vì có rất nhiều tài liệu của WHO và nước ngoài hướng dẫn nghiên cứu độ ổn định.

Ngoài vấn đề đào tạo cán bộ, doanh nghiệp cần phải chú ý đến chính sách sử dụng, đãi ngộ đối với đội ngũ cán bộ nghiên cứu phát triển để có thể giữ chân họ phục vụ cho doanh nghiệp.

b) Đầu tư đúng mức về cơ sở vật chất kỹ thuật cho công tác nghiên cứu phát triển.

Đầu tư cho nghiên cứu - phát triển đòi hỏi sự quan tâm sâu sắc và lựa chọn bước đi phù hợp với khả năng tài chính của doanh nghiệp. Đồng thời phải kiên trì thực hiện qua nhiều năm mới có thể có một cơ sở nghiên cứu đủ mạnh với đầy đủ trang thiết bị, tài liệu cơ bản phục vụ cho công tác. Ngoài ra hàng năm doanh nghiệp cần phải đầu tư tài chính đúng mức cho chi phí nghiên cứu phát triển. Đầu tư cho nghiên cứu - phát triển tối thiểu là 2-3% doanh số.

Có thể nói trong thời đại ngày nay đã xuất hiện khái niệm "chuyên môn hoá linh hoạt hay mềm dẻo". Máy móc và thiết bị tự động hóa (đầu tư hữu hình) đã không phải và sẽ tiếp tục không phải là nhân tố quyết định khả năng cạnh tranh và chiếm lĩnh thị trường. Đầu tư vô hình (hoạt động nghiên cứu và phát triển, đào tạo...) có vai trò quyết định. Không nên quá quan tâm vào công nghệ hữu hình (phần cứng) mà phải chú ý đặc biệt tới công nghệ vô hình (phần mềm) như nghiên cứu- phát triển, đào tạo, bồi dưỡng nâng cao trình độ người lao động.... Như vậy muốn nâng cao chất lượng thuốc sản xuất trong nước, cần có sự quan tâm, đầu tư thích đáng cho nghiên cứu phát triển ở các doanh nghiệp dược và chúng ta mới hy vọng có thể đuổi kịp trình độ khu vực và thế giới.

4.2. THỰC HÀNH NGHIÊN CỨU VÀ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG THUỐC MỠ

Để đảm bảo được hiệu lực điều trị, độ an toàn và tuổi thọ của thuốc, việc nghiên cứu phải được tính toán, tổ chức và triển khai hết sức chu đáo, cẩn trọng.

Ngày nay khi nghiên cứu một thuốc mỡ mới hoặc hoàn thiện công thức hay qui trình sản xuất một thuốc mỡ đã được ứng dụng trong lâm sàng, cần phải nghiên cứu đầy đủ và toàn diện tất cả các mặt: tính chất vật lý, hóa học, kỹ thuật bào chế, sinh khả dụng, độ ổn định v. v... của thuốc mỡ.

Khái niệm thuốc mỡ mới ở đây được hiểu là:

- Chế phẩm của một dược chất mới lần đầu tiên được ứng dụng vào lâm sàng (trường hợp này rất hiếm đối với nước ta nhưng cũng có thể có).
- Chế phẩm mới của một dược chất đã được ứng dụng trong lâm sàng (đây là trường hợp chủ yếu đối với nước ta).

Nghiên cứu một chế phẩm thuốc nói chung và thuốc mỡ nói riêng, thường phải qua 2 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Trước khi xây dựng công thức (Tiền xây dựng công thức-Preformulation)
- Giai đoạn 2: Xây dựng công thức (formulation)

4.2.1. Giai đoạn trước khi xây dựng công thức thuốc mỡ (Preformulation)

Nhiệm vụ của giai đoạn này là nghiên cứu và tập hợp các thông tin cần thiết về dược chất, tá dược và dạng thuốc.

Để có được các thông tin cần thiết, tùy theo từng trường hợp cụ thể mà phải tiến hành tập hợp thông tin từ các tài liệu tham khảo hoặc tiến hành những nghiên cứu tìm hiểu nhất định.

Đối với các dạng thuốc và chế phẩm thuốc nói chung và thuốc mỡ nói riêng cần tập hợp được các thông tin chủ yếu sau:

1) Thông tin về dược chất:

a) Trạng thái và tính chất vật lý:

- Trạng thái vật lý của dược chất (dạng thù hình)
- Kích thước tiểu phân
- Độ hòa tan và tốc độ hòa tan
- Hằng số phân ly (pKa)
- Hệ số phân bố dầu/ nước
- Điểm chảy
- Một số tính chất đặc thù khác

b) Trạng thái và tính chất hóa học:

- Trạng thái hóa học
- Cấu trúc hóa học
- Phổ hấp thụ
- Tính chất hóa học

Hiểu biết về trạng thái và tính chất lý hóa của dược chất là rất quan trọng. Vì trạng thái và tính chất vật lý, hóa học của dược chất ảnh hưởng lớn đến SKD của thuốc (đã trình bày kỹ ở các phần trước).

c) Độ ổn định của dược chất:

Dược chất và dạng bào chế của nó trong quá trình sản xuất và bảo quản, dưới các tác động bất lợi của môi trường như nhiệt độ cao, hơi ẩm, oxy trong không khí, ánh sáng v. v..., có thể làm phân hủy dược chất. Dược chất có thể bị phân hủy do xảy ra các phản ứng hóa học như phản ứng thủy phân, phản ứng oxy hóa, phản ứng quang hóa, racemic hóa hay mất nước kết tinh. Cũng có thể do các biến đổi vật lý như thay đổi dạng thù hình, sự bay hơi, già hóa, hấp phụ... Sự

không ổn định của dược chất sẽ làm giảm hàm lượng dược chất trong dạng thuốc, do đó mà làm giảm hiệu lực điều trị so với khi mới sản xuất.

Chính vì vậy, cần phải tìm hiểu và nghiên cứu sự ổn định của bản thân dược chất cũng như của dạng thuốc. Kết quả tập hợp thông tin về độ ổn định của dược chất cho phép người xây dựng công thức có định hướng đúng trong việc lựa chọn tá dược và các chất ổn định cần dùng trong công thức thuốc, lựa chọn đúng vật liệu dùng làm bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc cũng như điều kiện sản xuất và bảo quản thích hợp cho dạng thuốc.

Tìm hiểu hoặc nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố sau đến độ ổn định của dược chất:

- Nhiệt độ
- Ánh sáng
- Sự thủy phân
- Tác nhân oxy hóa- khử

Phương pháp nghiên cứu độ ổn định sẽ được trình bày ở phần sau.

d) Thông tin về phương pháp định tính, định lượng dược chất:

Cần tìm hiểu đầy đủ thông tin về các phương pháp định tính, định lượng dược chất dưới dạng nguyên liệu hoặc trong chế phẩm. Nếu chưa có phương pháp thì phải xây dựng phương pháp định tính, định lượng thích hợp và tin cậy trên cơ sở tài liệu tham khảo.

2) Thông tin về tá dược:

Thực chất của việc xây dựng một công thức thuốc là dựa trên những thông tin đã biết về dược chất để lựa chọn dược tá dược, dung môi, chất phụ thích hợp nhằm tạo ra chế phẩm thuốc có chất lượng mong muốn.

Chỉ có thể lựa chọn đúng dung môi, tá dược khi có đầy đủ các thông tin về tá dược định sử dụng bao gồm: nguồn gốc, các đặc tính có liên quan như trạng thái, độ tan, độ ổn định, khả năng hút ẩm, phạm vi áp dụng trong dược phẩm, nồng độ thường dùng, tương tác, tương kỵ, độc tính và cách sử dụng.

3) Thông tin về tương kỵ, tương tác giữa dược chất - dược chất và dược chất - tá dược

Để có một công thức thuốc ổn định và có sinh khả dụng cao, việc phối hợp hai hay nhiều dược chất với nhau và với tá dược, các chất phụ trong cùng một công thức thuốc phải được xem xét một cách cẩn thận để tránh các tương kỵ hay tương tác có thể có giữa chúng với nhau. Muốn vậy phải có các thông tin về tương kỵ, tương tác của dược chất và các tá dược, chất phụ dự định đưa vào cùng một công thức bằng cách:

- Tìm hiểu, tra cứu trong các tài liệu chuyên môn về các kết quả nghiên cứu đã được công bố để có thông tin.
- Trường hợp nghi là có tương kỵ, tương tác mà không tìm được tài liệu công bố thì cần tiến hành nghiên cứu khảo sát. Dem trộn dược chất với dược

chất hay được chất với tá dược cần theo dõi ở các tỷ lệ khác nhau (theo Carstensen thì tỷ lệ này nên là 20:1 đối với tá dược trơn và là 1:5 đối với các loại tá dược khác). Hỗn hợp bột được chất - được chất hoặc được chất - tá dược, hạt được chất và tá dược có hàm ẩm từ 5% đến 20% được cho vào ống tiêm hành kín, phân đầu ống rỗng có thể là không khí, khí oxy hoặc khí nitơ. Tất cả được cho vào tủ ẩm ở các mức nhiệt độ khác nhau. Định kỳ lấy mẫu và phân tích bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao để phát hiện sự biến chất của được chất so sánh với các mẫu đối chiếu để ở nhiệt độ phòng. Những biến đổi trên sắc ký đồ sẽ cho thông tin về sự tương tác. Nếu ở nhiệt độ 50 - 60°C với sự có mặt của hơi ẩm và không khí mà không thấy có tương tác thì ở nhiệt độ thường càng tin tưởng hơn.

- Cũng có thể dùng phương pháp phân tích nhiệt để nghiên cứu và dự đoán 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 được chất cũng như tá dược với tá dược.

4.2.2. Giai đoạn xây dựng công thức (Formulation)

4.2.2.1. Mô hình nghiên cứu

Trước hết, vấn đề đặt ra là ở chỗ tìm một mô hình (lộ trình) nghiên cứu nào để có thể đánh giá được ảnh hưởng của các yếu tố chủ yếu nhất đến chất lượng thuốc mỡ, tiết kiệm được thời gian, vật chất để nghiên cứu và cuối cùng là lựa chọn được công thức tối ưu và kỹ thuật bào chế thích hợp nhất trong điều kiện nghiên cứu cho phép.

Qua tài liệu tham khảo, các tác giả tiến hành theo nhiều con đường khác nhau, sau khi phân tích các mô hình đã tham khảo, chúng tôi nhận thấy hầu hết các tác giả đều theo lộ trình sau (Hình 4. 1)

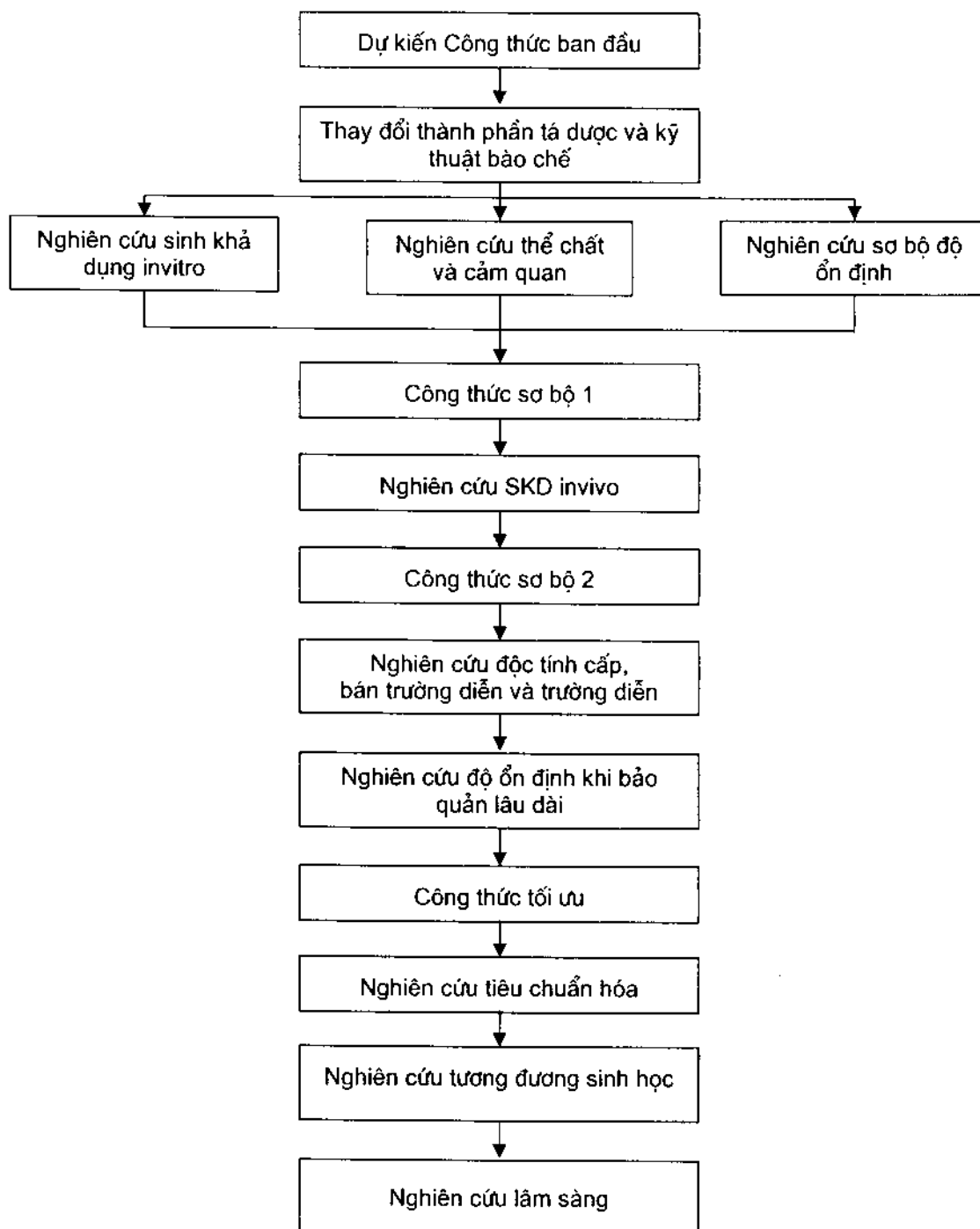
Ở đây có bốn điểm lưu ý:

1) Đây là lộ trình nghiên cứu toàn diện và đầy đủ đối với một thuốc mỡ của một được chất mới hoặc là chế phẩm mới lần đầu được ứng dụng trên lâm sàng. Đối với nhiều chế phẩm có thể không tiến hành nghiên cứu một, hai hoặc cả bốn nội dung sau:

- Nghiên cứu sinh khả dụng *invivo*
- Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và trường diễn.
- Nghiên cứu tương đương sinh học
- Nghiên cứu lâm sàng

2) Trong giai đoạn đầu, cần phải nghiên cứu ảnh hưởng của thành phần công thức và kỹ thuật bào chế đến sinh khả dụng "*invitro*", thể chất và độ ổn định. Bởi vì khả năng giải phóng hoạt chất, thể chất và độ ổn định là ba yêu cầu chủ yếu đối với thuốc mỡ trong thí nghiệm "*invitro*", chỉ có thuốc mỡ nào đồng thời đạt cả ba yêu cầu này mới chuyển sang giai đoạn nghiên cứu sau.

Nói nghiên cứu cả ba yêu cầu trên không có nghĩa là đồng thời cùng một lúc mà trước tiên nghiên cứu khả năng giải phóng hoạt chất “invitro” để lựa chọn những thuốc mỡ có khả năng giải phóng hoạt chất tốt. Sau đó nghiên cứu thể chất và độ ổn định sơ bộ của thuốc mỡ để lựa chọn công thức sơ bộ 1.



Hình 4.1: Lộ trình nghiên cứu một chế phẩm thuốc mỡ

3) Nghiên cứu sinh khả dụng chia thành hai giai đoạn không liên tục với nhau. Giai đoạn nghiên cứu “invitro” để lựa chọn thành phần, số lượng dược chất chính và các dược chất đi kèm; thành phần và số lượng các chất tăng cường sự hấp thu; thành phần tá dược; kỹ thuật bào chế ... Chỉ có những thuốc mỡ nào đã trải qua những thử nghiệm về sinh khả dụng “invitro”, độ ổn định và thể chất mới chuyển sang thử nghiệm sinh khả dụng “invivo”. Như vậy, các thử nghiệm “invivo” được tiến hành với số lượng mẫu hạn chế (càng ít càng tốt). Cách làm này đưa lại sự tiết kiệm thời gian và vật chất nghiên cứu.

4) Nghiên cứu độ ổn định cũng được chia làm hai giai đoạn: giai đoạn nghiên cứu sơ bộ độ ổn định và giai đoạn nghiên cứu độ ổn định lâu dài. Sở dĩ phải chia làm hai giai đoạn vì:

- Không thể tiến hành ngay lập tức nghiên cứu độ ổn định lâu dài một cách đầy đủ. Bởi vì các thuốc mỡ phải trải qua một quá trình bảo quản lâu dài trong các điều kiện khác nhau (yêu cầu chung về hạn dùng tối thiểu với thuốc mỡ sản xuất công nghiệp là không được dưới 2 năm).
- Nếu chờ sau khi nghiên cứu đầy đủ các nội dung khác rồi mới tiến hành nghiên cứu độ ổn định thì sẽ rất lãng phí thì giờ và tiền của. Phải nghiên cứu sơ bộ để loại bỏ một số mẫu thuốc mỡ không ổn định nhằm giảm số mẫu nghiên cứu các giai đoạn sau càng ít càng tốt.

4.2.2.2. Phương pháp lựa chọn thành phần công thức thuốc mỡ

Lựa chọn thành phần công thức thuốc mỡ phải nhằm đạt được mục tiêu là đảm bảo chất lượng thuốc mỡ cần nghiên cứu.

Yêu cầu chung về chất lượng thuốc mỡ:

- Phải là những hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất giữa dược chất và tá dược; dược chất phải đạt độ phân tán cao.
- Phải có thể chất mềm, mịn màng, không chảy ở nhiệt độ thường và dễ bám thành lớp mỏng khi bôi lên da hoặc niêm mạc.
- Không gây kích ứng, dị ứng với da và niêm mạc.
- Phải bền vững về mặt lý, hóa và vi sinh... trong quá trình bảo quản.
- Có hiệu quả điều trị cao, đúng với yêu cầu, mục tiêu khi thiết kế.

Ngoài ra, tùy theo mục đích và nơi sử dụng, còn có một số yêu cầu đặc biệt riêng. Chẳng hạn như:

- Đối với thuốc mỡ chỉ dùng với mục đích bảo vệ da (chống nắng, chống tia tử ngoại, chống acid, kiềm, hóa chất...) thì chỉ yêu cầu tạo ra một lớp bao bọc, che chở da hoặc niêm mạc, vì vậy không dùng tá dược và chất phụ có khả năng dẫn dược chất thấm sâu, hay dùng nhất là tá dược silicon.
- Đối với thuốc mỡ hấp thu, gây tác dụng điều trị toàn thân, đòi hỏi thiết kế công thức sao cho dược chất có khả năng thấm sâu.

- Đối với thuốc mỡ dùng với mong muốn tác dụng tại chỗ như giảm đau, chống nhiễm khuẩn, chống nấm, chống viêm... đòi hỏi thiết kế công thức sao cho được chất giải phóng nhanh và có tính thấm tùy theo các yêu cầu riêng.
- Đối với các hệ trị liệu, yêu cầu quan trọng nhất là thiết kế, sử dụng tá dược, chất phụ như thế nào để có thể kiểm soát chặt chẽ được mức độ và tốc độ giải phóng và hấp thu dược chất.
- Đối với thuốc mỡ dùng bôi vết thương, vết bỏng hay dùng tra mắt, đòi hỏi phải vô khuẩn và những yêu cầu riêng về hàm lượng nước, kích thước tiểu phân phân tán...

Để tạo được chất lượng đã nêu, khi tiến hành nghiên cứu một thuốc mỡ mới hay hoàn thiện chất lượng một thuốc mỡ đã được ứng dụng trong lâm sàng cần phải nghiên cứu đầy đủ và toàn diện tất cả các mặt: sinh khả dụng, hình thức cảm quan - thể chất, kỹ thuật bào chế, bao bì đóng gói, độ ổn định v. v... Xét về mặt thành phần thuốc mỡ, có 2 yếu tố cần phải lựa chọn:

1. Thành phần, hàm lượng dược chất chính và các dược chất phối hợp tác dụng.
2. Thành phần tá dược.

Nói chung, đối với việc xây dựng công thức một chế phẩm mới của các dược chất hay hoàn thiện chất lượng một thuốc mỡ đã được ứng dụng trong lâm sàng thì thành phần và hàm lượng dược chất (kể cả dược chất chính và dược chất phối hợp tác dụng) đã được xác định. Nhưng trong trường hợp đối với các dược chất mới lần đầu được ứng dụng trong lâm sàng thì phải tiến hành lựa chọn:

- Hàm lượng dược chất chính (ở hàm lượng nào là tối ưu nhất).
- Thành phần và hàm lượng các dược chất phối hợp tác dụng.

Thực tiễn nghiên cứu phát triển ở Việt Nam ít xảy ra trường hợp nghiên cứu chế phẩm của dược chất mới, tuy nhiên đôi khi vẫn có thể xảy ra. Ví dụ: Nghiên cứu thuốc mỡ nọc rắn Hổ mang Việt Nam. Vì nọc rắn Hổ mang Việt Nam (*Naja naja atra*) lần đầu được nghiên cứu ứng dụng vào lâm sàng dưới dạng thuốc mỡ. Do vậy, phải:

- Xác định hàm lượng nào của nọc rắn Hổ mang để đảm bảo hiệu lực tác dụng của thuốc và ít độc nhất đối với người dùng.
- Để phối hợp và nhằm tăng tác dụng giảm đau, chống viêm của thuốc mỡ phải nghiên cứu thành phần và hàm lượng các dược chất phối hợp tác dụng như methyl salicylat và một số tinh dầu.

Nghiên cứu phát triển thuốc mỡ ở Việt nam hiện nay chủ yếu là nghiên cứu các chế phẩm mới của các dược chất hay hoàn thiện chất lượng một chế phẩm đã được ứng dụng trong lâm sàng. Do vậy, nhiệm vụ chính là lựa chọn thành phần tá dược tối ưu cho chế phẩm nghiên cứu.

Việc tìm ra một tá dược tối ưu cho thuốc mỡ giữ một vị trí rất quan trọng. Bởi vì tá dược ảnh hưởng toàn diện đến chất lượng của thuốc mỡ trên tất cả các mặt:

- Màu sắc, mùi
- Thể chất
- Khả năng phân tán, hòa tan của dược chất
- Khả năng giải phóng và hấp thu hoạt chất
- Độ ổn định

Rõ ràng rằng tá dược thuốc mỡ không chỉ tác động đến tâm lý, thị hiếu người dùng mà thực sự ảnh hưởng đến hiệu lực điều trị của thuốc. Đúng về mặt thuật ngữ mà nói việc dùng danh từ tá dược hay chất phụ đều không phản ánh đúng thực chất vai trò của chúng trong thành phần và tác dụng của thuốc và chưa theo kịp đà phát triển của khoa học dược học nói chung, kỹ thuật bào chế và sinh học dược nói riêng. Tá dược và chất phụ cũng đều là thành phần của thuốc mỡ và đều có ảnh hưởng tới hiệu lực điều trị.

Tiêu chuẩn để lựa chọn tá dược thuốc mỡ

Có 5 yêu cầu chính sau đây:

1. Khi kết hợp với dược chất tạo ra thuốc mỡ có màu sắc đẹp và mùi dễ chịu.
2. Tạo ra thuốc mỡ có thể chất thích hợp.
3. Giải phóng hoạt chất tốt (cả invitro và invivo) và tạo ra thuốc mỡ đạt được tác dụng dược lý mong muốn.
4. Không gây kích ứng da và niêm mạc.
5. Tạo ra thuốc mỡ ổn định.

Phương pháp lựa chọn tá dược thuốc mỡ

Từ tài liệu tham khảo, thực tiễn giảng dạy và nghiên cứu, chúng tôi tóm tắt các phương pháp lựa chọn công thức thuốc mỡ tối ưu (lựa chọn tá dược thuốc mỡ) như sau:

• Phương pháp 1: Dựa trên tính chất vật lý và hóa học của dược chất, yêu cầu chất lượng thuốc mỡ, tìm trong tài liệu tham khảo một số công thức tá dược có sẵn, bào chế thuốc mỡ với dược chất nghiên cứu. Căn cứ vào các yêu cầu đặt ra để lựa chọn tá dược tốt nhất trong số tá dược nghiên cứu.

Theo phương pháp này, chúng tôi cho rằng:

- Phương pháp nghiên cứu so sánh này để lựa chọn tá dược có phần đúng. Bởi vì tá dược đã được lựa chọn là tá dược tốt nhất trong số tá dược đã được nghiên cứu. Song kết quả này mang nhiều yếu tố ngẫu nhiên và có nhiều hạn chế. Vì ít khi có sẵn một công thức tá dược tối ưu cho một thuốc mỡ mới, nhất là thuốc mỡ có thành phần dược chất phức tạp (có cả chất tan trong nước và tan trong dầu với số lượng lớn).

- Số lượng công thức tá dược đưa vào nghiên cứu không nhiều (thường là 3 - 5 tá dược).
- Việc lựa chọn này có lẽ mới chỉ ra phương hướng để nghiên cứu tiếp.

- Phương pháp 2: Dựa trên tính chất lý hóa của dược chất, mục đích điều trị cần đạt được của thuốc mỡ, tính chất của các tá dược và kinh nghiệm để thiết lập một công thức ban đầu. Thay đổi một số thành phần tá dược để có được công thức thuốc mỡ tốt nhất.

Tiến hành lựa chọn công thức tá dược thuốc mỡ theo phương pháp này mất nhiều thì giờ hơn phương pháp 1 nhưng có thể thu được công thức chế phẩm tốt nhất trong số chế phẩm đã nghiên cứu, phù hợp với trình độ người nghiên cứu chưa thành thạo tối ưu hóa bằng quy hoạch thực nghiệm, toán thống kê và sử dụng phần mềm tối ưu hóa, phù hợp với điều kiện ít thời gian nghiên cứu.

- Phương pháp 3: Quy hoạch thực nghiệm và tối ưu hóa công thức.

Phương pháp này được thực hiện qua 2 giai đoạn và phải áp dụng phương pháp tối ưu hóa. Hiện nay có nhiều phần mềm tối ưu hóa đang được sử dụng. Ví dụ: Phần mềm Modde 5. 0.

Giai đoạn 1: Giai đoạn sàng lọc công thức.

Là giai đoạn nghiên cứu sơ bộ một số yếu tố ảnh hưởng tới các tiêu chí chất lượng của chế phẩm đã dự định nhằm xây dựng được công thức sơ bộ (là công thức với các thành phần cơ bản nhất đã được lựa chọn qua thực nghiệm).

Nghiên cứu sàng lọc gồm các bước chủ yếu sau:

a) Dự kiến công thức ban đầu của chế phẩm nghiên cứu: từ các tài liệu tham khảo, kinh nghiệm và khảo sát sơ bộ về dược chất, dạng bào chế... dự kiến một công thức ban đầu.

b) Lựa chọn biến độc lập (các yếu tố đầu vào): Lựa chọn các yếu tố và mức của các yếu tố làm biến độc lập (ký hiệu X).

c) Lựa chọn biến phụ thuộc (các yếu tố đầu ra): Chính là các chỉ tiêu đánh giá chất lượng thuốc mỡ (ký hiệu Y).

d) Quy hoạch và tiến hành thực nghiệm: Sử dụng phần mềm tối ưu hóa để thiết kế quy hoạch thực nghiệm. Quy hoạch thực nghiệm sẽ chỉ rõ số lượng và thành phần các công thức thực nghiệm. Thực hành bào chế và đánh giá chất lượng các chế phẩm nghiên cứu.

e) Xây dựng phương trình hồi quy: Là phương trình toán học biểu diễn mối quan hệ giữa các biến độc lập X và kết quả thực nghiệm Y theo quy hoạch thực nghiệm đã được phần mềm tối ưu hóa thiết lập.

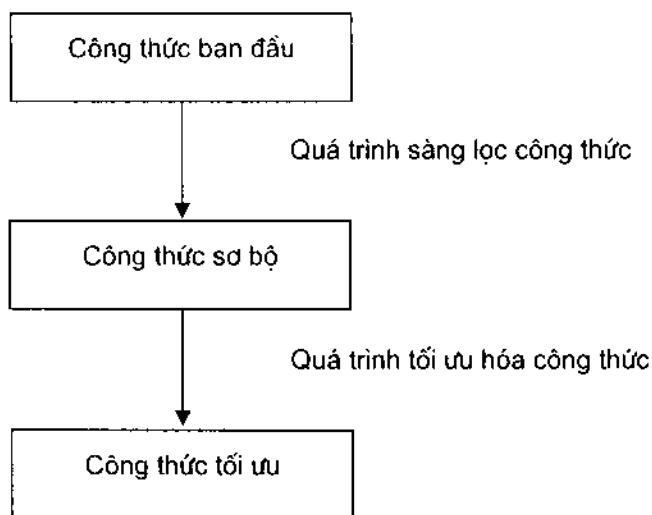
f) Lựa chọn công thức sơ bộ: Dựa trên kết quả nghiên cứu thu được, sử dụng phần mềm tối ưu hóa để xử lý số liệu, xác định hệ số các phương trình hồi quy, đánh giá ảnh hưởng (effect) của từng yếu tố đến các chỉ tiêu chất lượng. Từ đó lựa chọn được công thức sơ bộ.

Giai đoạn 2: Nghiên cứu tối ưu hóa công thức bào chế

Từ kết quả nghiên cứu sàng lọc, đã xác định được thành phần công thức sơ bộ của chế phẩm. Để tìm ra tỷ lệ các thành phần mà tại đó công thức có chất lượng tốt nhất (công thức tối ưu) cần phải tiếp tục giai đoạn tối ưu hóa công thức. Giai đoạn này gồm các bước chủ yếu sau:

- a) Lựa chọn biến độc lập và các mức của biến độc lập(X).
- b) Lựa chọn biến phụ thuộc và xác định mức cần đạt được của các biến phụ thuộc (Y).
- c) Quy hoạch và tiến hành thực nghiệm: Sử dụng phần mềm tối ưu hóa để xây dựng quy hoạch thực nghiệm. Quy hoạch thí nghiệm sẽ chỉ ra số lượng thí nghiệm và thành phần của các công thức thí nghiệm. Tiến hành thực nghiệm.
- d) Xây dựng phương trình hồi quy: Là phương trình toán học biểu diễn mối quan hệ giữa các biến độc lập X và biến phụ thuộc Y dựa trên kết quả thực nghiệm. Sử dụng phần mềm tối ưu hóa để thiết lập phương trình hồi quy.
- e) Lựa chọn công thức tối ưu:
 - Phân tích các kết quả thực nghiệm bằng phần mềm tối ưu hóa, xác định hệ số phương trình hồi quy.
 - Đánh giá ảnh hưởng của các biến độc lập đối với biến phụ thuộc bằng phần mềm tối ưu hóa.
 - Xác định công thức tối ưu dựa trên phần mềm tối ưu hóa.

Sơ đồ lựa chọn công thức thuốc mỡ tối ưu theo phương pháp quy hoạch thực nghiệm tối ưu hóa



4.2.2.3 Một số phương pháp đánh giá chất lượng thuốc mỡ

4.2.2.3.1. Phương pháp đánh giá thể chất thuốc mỡ

a) Chỉ số đánh giá thể chất thuốc mỡ

Trong quá trình bào chế và bảo quản thuốc mỡ, các dược chất và tá dược tồn tại trong một mối quan hệ hết sức phức tạp, phụ thuộc vào tính chất lý - hóa, tỷ lệ các thành phần và kỹ thuật bào chế v. v... Nhiều nghiên cứu trong lĩnh vực thuốc mỡ đã chứng minh rằng thể chất thuốc mỡ không chỉ gây khó khăn hay tạo ra thuận lợi cho quá trình sản xuất và sử dụng thuốc mà còn ảnh hưởng đến sinh khả dụng và độ ổn định của thuốc mỡ.

Khi nghiên cứu phải tính đến ảnh hưởng của nhiều yếu tố đến thể chất của thuốc mỡ, phải tiến hành nghiên cứu ra sao để lựa chọn một thuốc mỡ có thể chất thích hợp. Bởi vì thể chất là một trong ba yêu cầu quan trọng nhất đối với thuốc mỡ.

Đánh giá thể chất thuốc mỡ bằng những chỉ tiêu và phương pháp nào là những vấn đề được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Nhưng nhìn chung quan điểm cũng chưa thống nhất và chưa có một phương pháp chuẩn để giúp cho người nghiên cứu đánh giá đúng thể chất thuốc mỡ. Song có một điều mà các nhà nghiên cứu hoàn toàn nhất trí là phải đánh giá theo những chỉ số khách quan, không thể dựa vào nhận xét cảm quan.

Qua tài liệu tham khảo, một số tác giả đánh giá thể chất thuốc mỡ bằng các chỉ số sau:

- Đo độ xuyên sâu
- Đo độ đàn mỏng
- Đo độ dính
- Đo ứng suất trượt tới hạn
- Đo độ nhớt dẻo

b) Dụng cụ và phương pháp xác định

- Xác định thể chất bằng máy đo độ xuyên sâu:

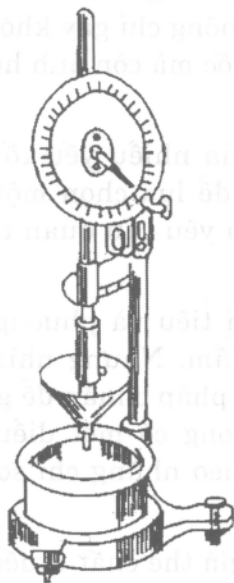
Cơ sở của phép xác định là cho một vật rắn có trọng lượng nhất định xuyên thẳng góc vào khối nguyên liệu cần kiểm tra (thuốc mỡ), vật đo thường có hình chóp nón. Độ xuyên sâu được biểu thị bằng 1/10mm, dụng cụ hoạt động một cách tự động, đọc độ xuyên sâu được chỉ dẫn ngay trên máy.

Cho máy chạy liên tiếp và đọc được độ xuyên sâu của vật thể vào khối thuốc mỡ sau các khoảng thời gian kế tiếp bằng nhau. Vẽ đồ thị đường biểu diễn sự phụ thuộc giữa các kết quả đo được và thời gian sẽ được một đường cong. Đường này đặc trưng cho từng loại thuốc mỡ và biểu thị thể chất của thuốc mỡ (Hình 4.2).

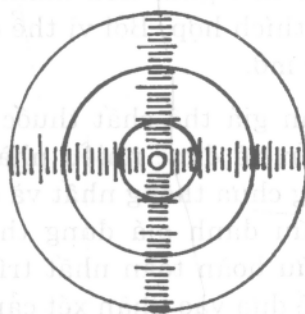
- Xác định độ dày mỏng của thuốc mỡ:

Độ dày mỏng của thuốc mỡ được biểu thị bằng diện tích tản ra của một lượng thuốc mỡ nhất định khi cho tác dụng lên nó những trọng lượng khác nhau.

Dụng cụ dùng là giãn kế (extensionmetherr). Cấu tạo của giãn kế gồm 2 tấm kính nhẵn, đường kính khoảng từ 6 đến 8cm. Một trong hai tấm kính được chia ô sẵn tới mm (Hình 4.3).



Hình 4.2. Máy đo độ xuyên sâu



Hình 4.3. Giãn kế

Tiến hành: Đặt lên tấm kính dưới một lượng thuốc mỡ nhất định (khoảng 1 gam) với một đường kính nhất định, sau đó đặt tấm kính kia lên. Đọc đường kính ban đầu của khối thuốc mỡ đã tản ra. Lần lượt đặt lên tấm kính trên, những quả cân theo thứ tự trọng lượng tăng dần và cứ sau một phút lại đọc đường kính tản ra của khối thuốc mỡ.

Diện tích tản ra của khối thuốc mỡ được tính theo công thức:

$$S = \frac{d^2 \pi}{4} \text{ mm}^2$$

Trong đó: - S là diện tích tản ra của khối thuốc mỡ

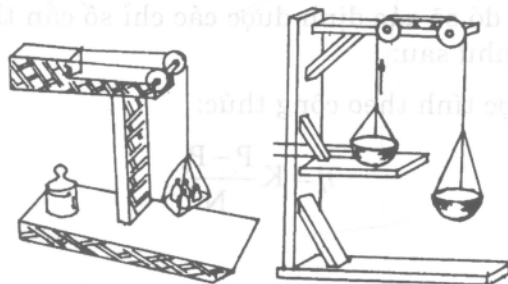
- d là đường kính tản ra của thuốc thuốc mỡ

- Xác định độ dính của thuốc mỡ:

Độ dính được biểu thị bằng thời gian trượt trên khối thuốc mỡ của một tấm kính dưới tác dụng của một trọng lượng nhất định.

Bộ phận chủ yếu của dụng cụ là hai tấm kính: tấm kính dưới để cố định, tấm kính trên được nối với một chiếc quang treo đĩa cân chuyển động qua một ròng rọc, đặt 1g thuốc mỡ giữa hai tấm kính.

Đặt trên hai tấm kính một quả cân 1kg, để trong 5 phút, sau đó đặt lên đĩa cân một quả cân có trọng lượng nhất định. Đo thời gian trượt của tấm kính lên trên khối thuốc mỡ. Nếu thời gian càng ngắn thì độ dính của thuốc mỡ càng nhỏ.

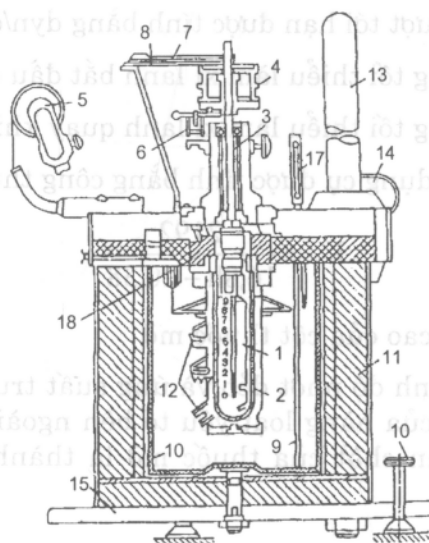


Hình 4.4: Dụng cụ đo độ dính của thuốc mỡ

- Xác định độ nhót dẻo và ứng suất trượt tối hạn của thuốc mỡ
 - Ứng suất trượt tối hạn đặc trưng cho tính chất không thuận nghịch khi xoa thuốc, khả năng chảy thuốc ra khỏi ống đựng và độ chính xác của sự phân liều trong sản xuất. Đại lượng ứng suất trượt tối hạn càng cao thì cấu trúc bên trong của thuốc mỡ càng bền vững.
 - Độ nhót dẻo cũng đặc trưng cho tính chất không thuận nghịch khi xoa thuốc, độ chính xác của sự phân liều và dựa trên đại lượng này để nhận xét về thể chất của thuốc mỡ.

Hai chỉ số này là có ý nghĩa thực tế nhất đối với thể chất thuốc mỡ.

Có nhiều loại dụng cụ xác định ứng suất trượt tối hạn và độ nhót dẻo của thuốc mỡ nhưng dụng cụ đơn giản, dễ thao tác và cho kết quả tin cậy được là nhót kế quay kiểu PB-8 của Liên Xô cũ (Hình 4.5).



Hình 4.5: Hình dáng nhót kế PB-8 (theo mặt cắt đứng)

Cấu tạo và nguyên lý hoạt động của nhớt kế PB-8 đã được mô tả đầy đủ trong các tài liệu. Bộ phận chính gồm có: xi lanh - 1, bên ngoài xi lanh là một ống - 2 đựng thuốc mỡ. Thuốc mỡ cần xác định thể chất được đựng vào ống 2, xi lanh quay ở giữa khối thuốc mỡ và như vậy tốc độ quay của xi lanh phụ thuộc vào thể chất của thuốc mỡ. Từ đó sẽ xác định được các chỉ số cần thiết theo các công thức đã được tính toán sẵn như sau:

Độ nhớt dẻo η được tính theo công thức:

$$\eta = K \frac{P - P_0}{N}$$

Trong đó:

- η được tính bằng Poaz
- P_0 là trọng lượng tối thiểu làm quay xi lanh khi chưa có thuốc mỡ
- P là trọng lượng làm quay xi lanh khi có thuốc
- N là số vòng quay của xi lanh trong một giây
- K là hệ số dụng cụ được tính bằng công thức:

$$K = \frac{2129}{683,0h - 792,9}$$

Trong đó: h là chiều cao của cột thuốc mỡ

hoặc tính K theo một đồ thị chuẩn có sẵn đi kèm theo dụng cụ

- Ứng suất trượt tới hạn θ được tính theo công thức:

$$\theta = K_1 (P_1 - P_0)$$

Trong đó:

- θ là ứng suất trượt tới hạn được tính bằng dyn/cm²
- P_1 là trọng lượng tối thiểu làm xi lanh bắt đầu quay khi đã có thuốc mỡ
- P_0 là trọng lượng tối thiểu làm xi lanh quay khi chưa có thuốc mỡ
- K_1 là hệ số của dụng cụ được tính bằng công thức:

$$K_1 = \frac{2192}{16,8h - 20,38}$$

Trong đó: h là chiều cao của cột thuốc mỡ

Khi tiến hành xác định độ nhớt dẻo và ứng suất trượt tới hạn của thuốc mỡ, phải tính đến ảnh hưởng của hàng loạt yếu tố bên ngoài đến kết quả thí nghiệm (ngoài yếu tố thuộc về bản chất của thuốc mỡ là thành phần và tỷ lệ các chất trong thuốc).

Ví dụ:

- Tốc độ chuyển động của xi lanh

- Nhiệt độ khi đo
- Mức độ nghiêng thuốc mỡ

Trong thực nghiệm xác định thể chất của thuốc trên nhót kế PB-8 thường tiến hành ở các điều kiện sau:

- Nhiệt độ đo $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Để thuốc mỡ ổn định 30 phút trong máy trước khi đo.
- Nếu thuốc mỡ mới bào chế thì không nghiêng. Nếu thuốc mỡ đã bảo quản trong bao bì lâu thì nghiêng thuốc mỡ trong cối độ 5 phút. Cho vào máy để ổn định ở nhiệt độ đo trong vòng 30 phút.
- Tốc độ quay của xi lanh là 0,04 - 1,60v/phút.
- Chiều cao cột thuốc mỡ từ 5,5 - 7,0 cm.
- Tiến hành đo 3 lần và lấy giá trị trung bình.

Một điều cần lưu ý là: ứng suất trượt tới hạn được đo trong điều kiện cấu trúc thuốc mỡ chưa bị phá hủy (nghĩa là thuốc mỡ chưa được khuấy trộn nhiều lần bởi xi lanh dụng cụ). Ngược lại độ nhớt dẻo được đo khi cấu trúc thuốc mỡ đã bị phá hủy (do xi lanh khuấy trong thuốc mỡ nhiều lần).

4.2.2.3.2. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng của thuốc mỡ

a) Phương pháp invitro

Thường áp dụng 2 phương pháp sau:

- Phương pháp khuếch tán trực tiếp vào gel
- Phương pháp khuếch tán qua màng
 - Phương pháp khuếch tán trực tiếp vào gel

Đánh giá mức độ giải phóng được chất từ thuốc mỡ dựa vào đường kính vòng khuếch tán được chất. Phương pháp này có thể áp dụng đối với một số được chất như:

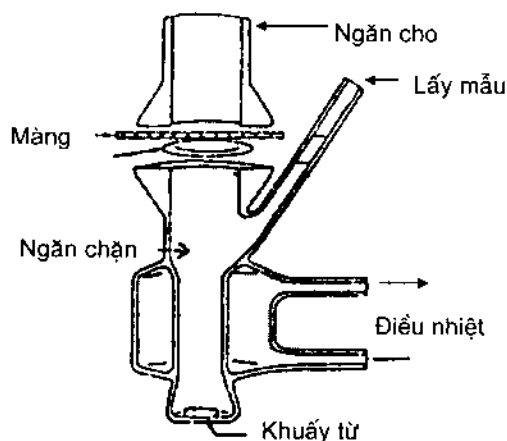
- Dược chất có khả năng tạo màu hay phức màu với thuốc thử hòa tan trong gel. Ví dụ: acid Salicylic tạo màu xanh tím với FeCl_3 , kháng sinh nhóm aminoglycosid với thuốc thử Ninhydrin.
- Dược chất có khả năng diệt khuẩn đối với các chủng khuẩn được cấy vào môi trường khuếch tán (đo vòng vô khuẩn).
 - Phương pháp khuếch tán qua màng:

Các màng nhân tạo thường dùng nhất là màng celophan. Theo nhiều nhà nghiên cứu thì màng celophan rất thích hợp để nghiên cứu khả năng giải phóng hoạt chất. Trong khi đó cũng có tác giả (chẳng hạn Broverg) lại cho rằng màng silicon là lý tưởng.

Màng tự nhiên có thể là da động vật hoặc da người. Một số công trình nghiên cứu sử dụng một vài lớp của da, đặc biệt là lớp sừng (Stratum corneum).

Môi trường khuếch tán chứa trong receptor thường là nước cất, dung dịch đậm isopropyl myristat...

Dụng cụ để tiến hành thực nghiệm được mô tả trên hình 4.6.



Hình 4.6. Dụng cụ nghiên cứu khả năng giải phóng dược chất ra khỏi tá dược thuốc mỡ

Để xác định lượng dược chất giải phóng trong môi trường khuếch tán sau từng khoảng thời gian, người ta thường dùng phương pháp đo độ hấp thụ ở bước sóng vùng tử ngoại hoặc bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Từ các kết quả thu được, tính ra hằng số tốc độ giải phóng của dược chất.

Tuy nhiên, việc nghiên cứu invitro chỉ là giai đoạn đầu tiên của quá trình nghiên cứu sinh khả dụng.

b) Phương pháp invivo

Có một số phương pháp nghiên cứu sinh khả dụng invivo như:

- Xác định hàm lượng hoạt chất hoặc chất chuyển hóa trong máu hay trong các dịch sinh học sau từng thời gian nhất định.
- Xác định hàm lượng thuốc còn lại trên da sau từng thời gian nhất định.
- Nghiên cứu mô học.
- Dùng các chất đồng vị phóng xạ.
- Đánh giá độc tính hay đáp ứng sinh học trên động vật thử nghiệm.

Tùy thuộc vào dược chất, chế phẩm thuốc mỡ cụ thể mà ứng dụng phương pháp nghiên cứu sinh khả dụng invitro và invivo thích hợp.

4.2.2.3.3. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ

Một trong các yêu cầu quan trọng đối với thuốc mỡ là phải ổn định trong quá trình bảo quản. Do vậy, khi nghiên cứu một thuốc mỡ mới hay hoàn thiện chất lượng một thuốc mỡ đã được ứng dụng trên lâm sàng cần phải nghiên cứu độ ổn định.

Từ các tài liệu tham khảo và kinh nghiệm thực tiễn, chúng tôi trình bày khái quát một số vấn đề về độ ổn định của thuốc và phương pháp đánh giá độ ổn định của thuốc làm cơ sở nắm vững phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ.

A) Đại cương về độ ổn định của thuốc

1) Khái niệm về độ ổn định

Thuốc phải đảm bảo an toàn và hiệu lực cho người dùng (nghĩa là thuốc phải đảm bảo chất lượng) trong quá trình bảo quản từ khi xuất xưởng cho đến khi hết hạn dùng. Đó là một yêu cầu bắt buộc. Xét về mặt kỹ thuật bào chế, thuốc phải ổn định (bền vững) trong quá trình bảo quản. Thuốc được coi là ổn định khi tất cả các chỉ tiêu chất lượng về vật lý, hoá lý, hoá học, vi sinh, độc tính, sinh dược học và đặc biệt là hiệu lực điều trị không thay đổi. Độ ổn định (tuổi thọ) của thuốc là thời gian thuốc ổn định, tính từ khi bào chế, sản xuất xong cho tới khi không còn đạt tiêu chuẩn chất lượng, trong điều kiện bảo quản nhất định (nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng v.v...). Do vậy, khi nghiên cứu một thuốc mới hay hoàn thiện, nâng cao chất lượng một thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng, các nhà kỹ thuật bào chế thuốc đều phải nghiên cứu độ ổn định của thuốc (xác định tuổi thọ của thuốc) để xác định được thời gian ổn định tối đa khi bảo quản ở nhiệt độ 20°C hoặc 25°C; thời gian ổn định tối đa khi bảo quản ở điều kiện thường hay điều kiện bảo quản cần thiết để đạt được thời gian ổn định mong muốn của nhà sản xuất v.v... Từ kết quả nghiên cứu độ ổn định của thuốc, nhà sản xuất qui định điều kiện bảo quản và hạn dùng của thuốc và nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm trước luật pháp và người sử dụng về hạn dùng của thuốc do mình sản xuất.

2) Một số thuật ngữ:

- Sự ổn định, độ ổn định (Stability)
- Tuổi thọ (Shelf life)
- Thời hạn dùng $\approx$ Hạn dùng (Expiration date - Expiry date)
- Thử nghiệm cấp tốc (Accelerated Testing)
- Thử nghiệm khắc nghiệt (Stress/Severe Testing)
- Phương pháp lão hoá (Aging Method)
- Phương pháp ngắn hạn (Short-time Method)
- Thử nghiệm dài hạn (Long-term Testing)
- Thử nghiệm hiện thực (Real time Testing)

Cần lưu ý ở trong một số tài liệu về độ ổn định của thuốc, xét về bản chất:

- Khái niệm về độ ổn định của thuốc đồng nghĩa với khái niệm tuổi thọ của thuốc (Độ ổn định = Tuổi thọ).
- Thuật ngữ “phương pháp nghiên cứu, phương pháp đánh giá và thử nghiệm” độ ổn định là đồng nghĩa. Phương pháp thử nghiệm hay kiểu thử nghiệm (cách thử nghiệm) cũng là đồng nghĩa.

- Khái niệm phương pháp cấp tốc đồng nghĩa với phương pháp khắc nghiệt. Điều này cũng dễ hiểu, bởi vì phương pháp cấp tốc phải sử dụng yếu tố khắc nghiệt tác động lên thuốc, phương pháp khắc nghiệt nhằm mục đích dự đoán cấp tốc (dự đoán nhanh) tuổi thọ của thuốc. (Nhiều tài liệu xếp hai phương pháp này chỉ là một và gọi chung là phương pháp cấp tốc)
- Khái niệm phương pháp cấp tốc, phương pháp khắc nghiệt là đồng nghĩa với phương pháp lão hoá và phương pháp ngắn hạn.

Khái niệm phương pháp dài hạn đồng nghĩa với phương pháp hiện thực.

3) Hạn dùng của thuốc và điều kiện bảo quản

- Hạn dùng của thuốc:

Quy chế đăng ký thuốc của Bộ Y tế Việt Nam ban hành năm 1996 qui định về hạn dùng tối thiểu của thuốc như sau:

- Đối với thuốc sản xuất trong nước:
 - + Không được dưới 30 tháng đối với nguyên liệu làm thuốc, 24 tháng đối với thuốc tân dược, nguyên liệu nguồn gốc thực vật, sinh học.
 - + Không được dưới 12 tháng đối với thuốc tân dược dùng ngoài, các thuốc y học cổ truyền.
- Đối với thuốc nhập khẩu:
 - + Không được dưới 36 tháng đối với nguyên liệu làm thuốc, 24 tháng đối với thành phẩm tân dược.
 - + Không được dưới 18 tháng đối với thuốc tân dược dùng ngoài và các thuốc y học cổ truyền.

Trong quy chế đăng ký thuốc Bộ y tế ban hành năm 2001 thì không có quy định về hạn dùng tối thiểu của thuốc.

Ở nước ngoài, chưa thấy có quy định hạn dùng của thuốc, nhưng trong một số tài liệu bào chế, tuổi thọ tối thiểu của thuốc sản xuất công nghiệp thường là 2-4 năm

Cần lưu ý là:

- Nhà sản xuất tự quy định hạn dùng của thuốc và hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật và người tiêu dùng về hạn dùng này.
- Xét về mặt khoa học, nhà sản xuất qui định hạn dùng của thuốc phải ngắn hơn hoặc bằng tuổi thọ của thuốc, không được phép qui định hạn dùng của thuốc dài hơn tuổi thọ của thuốc. Hạn dùng của thuốc thể hiện chất lượng thuốc, liên quan đến giá thành của thuốc, đến uy tín và lợi nhuận của nhà sản xuất nên rất được nhà sản xuất quan tâm.
- Qui định hạn dùng của thuốc luôn luôn phải gắn liền với điều kiện bảo quản. Bởi vì hạn dùng liên quan chặt chẽ với điều kiện bảo quản.

- Điều kiện bảo quản:
 - Theo hướng dẫn thực hành tốt bảo quản thuốc của Liên đoàn dược phẩm quốc tế (1985) qui định như sau:
 - + Kho thường (Room temperature): nhiệt độ từ 15°C-30°C
 - + Kho mát (Cool Place): nhiệt độ 8°C-15°C
 - + Kho lạnh (Cold Place): nhiệt độ không quá 8°C
 - + Tủ lạnh (Refrigerator): tự điều chỉnh nhiệt độ giữa 2°C-8°C
 - + Tủ đông lạnh (Freezer): tự điều chỉnh nhiệt độ không quá -10°C
 - Theo WHO - 1996 điều kiện bảo quản do nhà sản xuất yêu cầu được ghi trên nhãn thuốc như sau:
 - + Bảo quản ở điều kiện thường (Store at normal storage condition):
Điều kiện bảo quản bình thường là ở nơi khô, nhiệt độ từ 15-25°C hoặc thay đổi theo điều kiện thời tiết tới 30°C; không có mùi, không bị ô nhiễm và không chiếu ánh sáng mạnh.
 - + Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C trong tủ lạnh, không phải đông lạnh (Store between 2 and 8°C under refrigeration, no freezing).
 - + Bảo quản ở nhiệt độ dưới 8°C trong tủ lạnh (Store below 8°C under refrigeration).
 - + Bảo quản ở nhiệt độ -5°C ÷ -20°C trong tủ đông lạnh (Store between -5°C and -20°C in a freezer).
 - + Bảo quản dưới -18°C trong tủ đông lạnh sâu (Store below -18°C in a deep freezer).

Cần lưu ý:

- Điều kiện bảo quản bình thường có thể là cụ thể đối với từng nước và theo qui định của từng nước. Ví dụ: Theo ĐVN III nhiệt độ nơi bảo quản như sau:
 - + Rất lạnh: dưới -10°C
 - + Lạnh: 2-10°C
 - + Mát: 10-20°C
 - + Nhiệt độ phòng: 20-35°C (là nhiệt độ phổ biến ở nơi làm việc)
 - + Nhiệt độ phòng có điều hoà: 20-25°C (là nhiệt độ được duy trì bằng máy điều nhiệt)
 - + Nóng: 35-40°C
 - + Rất nóng: trên 40°C
- Trong một số tài liệu nước ngoài: bảo quản ở nhiệt độ phòng (Store at room temperature) là đồng nghĩa với bảo quản ở điều kiện thường (Store at normal storage conditions)

- Một số yêu cầu khác về điều kiện bảo quản:
 - + Bảo quản ở chỗ khô và mát (To be stored in dry and cool place)
 - + Bảo quản ở chỗ mát và tối (To be kept in a cool and dark place)
 - + Bảo quản ở chỗ tối (Storage in a place protected from light)
 - + Giữ thật kín (Keep in tightly closed)
- Các yêu cầu về điều kiện bảo quản được ghi trên nhãn như: bảo quản nơi khô, tránh ánh sáng... có thể được tính đến nhưng không bao trùm toàn bộ vấn đề độ ổn định của thuốc. Các yêu cầu về điều kiện bảo quản ghi trên nhãn là cơ sở để thiết lập chương trình nghiên cứu độ ổn định.

4) Các yếu tố ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc. Sự biến đổi về độ ổn định và biện pháp khắc phục

Độ ổn định của thuốc chịu tác động của nhiều loại yếu tố, các yếu tố cụ thể khác nhau tùy dạng thuốc, nhưng chung qui lại có 3 nhóm yếu tố chính sau đây:

- Yếu tố nội tại của dạng thuốc (thành phần dược chất, tá dược và kỹ thuật bào chế)
- Yếu tố bao bì
- Yếu tố ngoại cảnh (điều kiện bảo quản: t^0 , độ ẩm và ánh sáng)

Dưới ảnh hưởng của các loại yếu tố đã nêu thuốc sẽ mất ổn định và sự mất ổn định được biểu hiện dưới các dạng biến đổi khác nhau như:

Biến đổi vật lý

Biến đổi hoá học

Biến đổi về độ nhiễm khuẩn

Biến đổi về độc tính

Biến đổi về sinh khả dụng.

Các biến đổi này có thể giải thích được, cũng có thể không giải thích được. Ví dụ: phản ứng oxy hoá - khử rất nhạy với tác dụng dù chỉ là của vết kim loại và vết các tạp chất khác, cơ chế phản ứng rất phức tạp và đến nay cũng chưa giải thích được một cách đầy đủ

Nếu các biến đổi về độ ổn định mà có thể giải thích được, tìm được nguyên nhân thì việc đề ra biện pháp khắc phục là rất khả quan. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, người nghiên cứu không thể hiểu được quá trình biến đổi đã và đang diễn ra trong dạng thuốc, nguyên nhân làm giảm tuổi thọ của thuốc là gì mà phải chấp nhận coi dạng thuốc là một "hộp đen" (Black box) và chỉ xác định được các yếu tố ảnh hưởng tới độ ổn định (yếu tố đầu vào) và đánh giá độ ổn định của thuốc (yếu tố đầu ra) khi thay đổi từng yếu tố đầu vào để lựa chọn được công thức và kỹ thuật bào chế tối ưu đảm bảo độ ổn định của thuốc.

Sự biến đổi về độ ổn định tùy thuộc từng dạng thuốc, từng chế phẩm cụ thể. Sự biến đổi này có thể quan sát được mà cũng có thể không quan sát được. Có thể có các biến đổi sau:

- Các biến đổi có bản chất vật lý như kết tủa, hoá muối, đông vón, hấp phụ, thay đổi màu sắc, mùi, vị...
- Các biến đổi có bản chất hoá học do các phản ứng hoá học gây ra như phản ứng thủy phân, oxy hoá khử, racemic hoá, tạo phức...
- Các biến đổi vi sinh như sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc...
- Các biến đổi sinh học như thay đổi sinh khả dụng, độc tính.

Và lẽ dĩ nhiên biện pháp khắc phục sự biến đổi để đảm bảo độ ổn định phải cụ thể, thích hợp đối với từng chế phẩm, từng biến đổi cụ thể. Trong giới hạn của tài liệu này chúng tôi không thể trình bày được chi tiết các yếu tố ảnh hưởng tới độ ổn định, sự biến đổi độ ổn định và biện pháp khắc phục. Có thể tìm thấy vấn đề này khi nghiên cứu kỹ thuật bào chế từng dạng thuốc cụ thể.

5) Các vùng khí hậu

Khi thiết kế chương trình nghiên cứu độ ổn định cần phải tính đến điều kiện khí hậu của vùng mà nhà sản xuất dự kiến đưa thuốc tới. Theo WHO, khí hậu thế giới được chia thành 4 vùng:

- Vùng I: Khí hậu ôn hòa (ôn đới)
- Vùng II: Cận nhiệt đới có thể có độ ẩm cao
- Vùng III: Nóng và khô
- Vùng IV: Nóng và ẩm

Các số liệu về khí hậu 4 vùng được trình bày trên bảng 4.1 và 4.2

Bảng 4.1: Số liệu trung bình về khí hậu ở 4 vùng

Vùng khí hậu	Số liệu ngoài trời		Số liệu trong phòng	
	Nhiệt độ (°C)	Độ ẩm (%)	Nhiệt độ (°C)	Độ ẩm (%)
I	10,9	75	18,7	45
II	17,0	70	21,1	52
III	24,4	39	26,0	54
IV	26,5	77	28,4	70

Bảng 4. 2: Số liệu trung bình về khí hậu ở 4 vùng để tính toán và thiết kế điều kiện bảo quản thuốc trong phương pháp hiện thực

Vùng	Số liệu để tính toán		Điều kiện bảo quản trong phương pháp hiện thực	
	Nhiệt độ (°C)	Độ ẩm tương đối (%) %RH	°C	%RH
I	20,0	42	21	45
II	21,6	52	25	60
III	26,4	35	30	35
IV	26,7	76	30	70

* *Cần lưu ý là:* Chỉ một số ít nước có khí hậu vùng I, nhà sản xuất phải nghiên cứu độ ổn định của thuốc trong điều kiện khí hậu vùng II nếu muốn đưa thuốc vào vùng II. Đối với các nước ở vùng III hoặc vùng IV, cũng như đối với nhà sản xuất muốn bán thuốc ra toàn thế giới thì phải nghiên cứu thuốc trong điều kiện khí hậu vùng IV.

Điều kiện bảo quản ghi trên nhãn thường được biểu thị ở nhiệt độ cao hơn là nhiệt độ trung bình của vùng khí hậu có thuốc lưu hành.

B) Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc

Có thể phân loại các phương pháp nghiên cứu độ ổn định theo nhiều cách:

Nếu dựa theo thời gian nghiên cứu:

- Phương pháp ngắn hạn (Phương pháp cấp tốc)
- Phương pháp dài hạn

Nếu dựa theo điều kiện bảo quản (dựa theo yếu tố tác động đến độ ổn định):

- Phương pháp thử ở điều kiện khắc nghiệt (Phương pháp khắc nghiệt).
- Phương pháp thử ở điều kiện thực (Phương pháp hiện thực)

Nếu dựa theo đối tượng nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của dược chất
 - + Phương pháp đối với dược chất áp dụng được phương pháp lão hoá
 - + Phương pháp đối với dược chất không áp dụng được phương pháp lão hoá
- Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của chế phẩm
 - + Phương pháp đối với chế phẩm có kết hợp mới trong dạng thuốc qui ước
 - + Phương pháp đối với chế phẩm là dạng thuốc mới

Nếu dựa vào nội dung nghiên cứu độ ổn định (Dựa vào các tiêu chí đánh giá chất lượng)

- Thử nghiệm toàn diện: thử nghiệm đầy đủ tất cả các tiêu chí
- Thử nghiệm không toàn diện: thử một số tiêu chí

Trong tài liệu này chúng tôi trình bày các phương pháp nghiên cứu theo hướng dẫn của Liên Xô, WHO và ICH.

1) Phương pháp cấp tốc (Accelerated Testing) $\approx$ Phương pháp lão hoá (Aging Method) $\approx$ Phương pháp ngắn hạn (Short-time Method)

Phương pháp cấp tốc là phương pháp nghiên cứu độ ổn định bằng cách làm tăng mức độ phân huỷ hoá học hoặc là các thay đổi vật lý của thuốc (dược chất hay chế phẩm) trong điều kiện bảo quản bất thường (tăng quá mức bình thường). Mục đích của phương pháp này nhằm xác định các chỉ số động học và dự đoán nhanh tuổi thọ của thuốc và xác định điều kiện bảo quản.

Phương pháp cấp tốc là một phần của chương trình nghiên cứu tuổi thọ thuốc được thiết lập một cách có hệ thống. Các số liệu về độ ổn định thu được

bằng phương pháp cấp tốc bổ sung cho phương pháp nghiên cứu lâu dài và có thể sử dụng để ước đoán được sự ổn định hoá học dài hơn thời gian nghiên cứu trong phương pháp lâu dài. Các kết quả nghiên cứu của phương pháp cấp tốc không phải luôn luôn khẳng định được các biến đổi vật lý.

Ở đây chúng tôi giới thiệu phương pháp cấp tốc sử dụng nhiệt độ cao đã và đang được áp dụng khá rộng rãi ở trên thế giới.

a) Phương pháp cấp tốc ở nhiệt độ cao do Bộ Y tế và Bộ Công nghiệp Y tế Liên Xô qui định

- Đại cương về phương pháp cấp tốc ở nhiệt độ cao:

Phương pháp cấp tốc là phương pháp đưa ra những qui định thống nhất về cách bảo quản thực nghiệm thuốc ở nhiệt độ nâng cao nhằm xác định tuổi thọ của nó.

Phương pháp cấp tốc là phương pháp thử sức chịu đựng của thuốc nghiên cứu ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ bảo quản trung bình, theo nguyên tắc: ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ bảo quản trung bình, các quá trình lý hoá trong thuốc xảy ra nhanh hơn dẫn tới những thay đổi bất lợi cho chất lượng thuốc. Xác định các chỉ tiêu chất lượng ở các nhiệt độ thực nghiệm trong một thời gian nhất định cho phép giảm đáng kể thời gian cần thiết khi theo dõi tuổi thọ ở nhiệt độ bảo quản trung bình.

Nhóm thuốc có thể áp dụng được phương pháp cấp tốc ở nhiệt độ cao khi nghiên cứu độ ổn định gồm: các thuốc tổng hợp, các kháng sinh, các vitamin, các hoạt chất tinh khiết chiết từ dược liệu.

Nhóm thuốc không thể áp dụng được phương pháp cấp tốc gồm: các dược liệu, các men, các chế phẩm nội tiết tố và các chế phẩm có nguồn gốc vi sinh khác.

Giới hạn của phương pháp cấp tốc: Phương pháp cấp tốc chỉ có thể đánh giá tuổi thọ của thuốc một cách gần đúng với tuổi thọ thật của thuốc. Mặt khác phương pháp này không thể đánh giá tuổi thọ trên toàn bộ chỉ tiêu chất lượng của thuốc. Ví dụ: độ rã của viên nén không được coi là tiêu chuẩn để xác định tuổi thọ trong quá trình "lão hoá" nếu như nhiệt độ bảo quản thực nghiệm vượt quá 40°C. Nhưng phương pháp cấp tốc là hoàn toàn tin cậy và được sử dụng ở nhiều nước. Bộ công nghiệp y tế và Bộ y tế Liên Xô cho phép áp dụng phương pháp cấp tốc từ năm 1974 và phương pháp này được giảng dạy trong các trường đại học dược.

Với các kết quả thu được trong quá trình cấp tốc, chúng ta có thể xác định được:

- Tuổi thọ của thuốc khi bảo quản ở nhiệt độ trung bình (thường qui ước là 20°C ở Liên Xô hoặc 30°C ở Việt Nam).
- Nhiệt độ bảo quản thích hợp (nhiệt độ tối ưu) cho phép đảm bảo tuổi thọ đề ra (tuổi thọ nhà sản xuất mong muốn)

Tuổi thọ C ở nhiệt độ bảo quản trung bình (t_{tb}) tương quan với tuổi thọ thực nghiệm (C_{tn}) ở nhiệt độ nâng cao (t_{tn}) theo phương trình sau:

$$C = K \cdot C_{tn} \text{ (công thức 1)}$$

$$K \text{ (hệ số tương quan)} = A \frac{(t_{tn} - t_{tb})}{10} = A \frac{\Delta t}{10}$$

Hệ số tương quan K được trình bày trên bảng 4.3.

Trong qui định này hệ số nhiệt độ của tốc độ phản ứng hoá học $A = 2$.

Lưu ý:

- Phương trình đã nêu ra dựa trên nguyên lý Vant-Hoff về tốc độ phản ứng hoá học tăng lên 2-4 lần khi nhiệt độ tăng lên 10°C .
- Qui định này không loại trừ việc sử dụng các giá trị hệ số A được xác định chính xác bằng phương pháp thực nghiệm, và cả việc dự đoán tuổi thọ trên cơ sở phương trình Arrhenius cho độ chính xác cao hơn:

$$\log K = \log A - \frac{E}{2,303RT}$$

Trong đó: E là năng lượng hoạt hoá

R là hằng số khí

T là nhiệt độ tuyệt đối

Bảng 4. 3: Giá trị của hệ số K tương ứng với nhiệt độ thực nghiệm (t_n) và nhiệt độ trung bình ($t_{th} = 20^{\circ}\text{C}$) khi $A=2$.

$t_n^{\circ}\text{C}$	30	40	50	60	70	80	90
$\Delta t = (t_n - t_{th})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
K	2	4	8	16	32	64	128

* Nếu khoảng thời gian C_0 kể từ ngày lô thuốc thực nghiệm xuất xưởng đến khi bắt đầu thực nghiệm phương pháp “Lão hoá” hơn 30 ngày và trong khoảng thời gian này lô thuốc được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ trung bình 20°C thì tuổi thọ của thuốc được tính theo công thức 2.

$$C = K \cdot C_{tn} + C_0 \quad (\text{công thức 2})$$

* Nhiệt độ bảo quản thích hợp (t_{th}) cho phép bảo đảm tuổi thọ mong muốn (C_{MM}) tương quan với tuổi thọ bảo quản ở nhiệt độ 20°C được tính theo công thức 3:

$$t_{th} = 20^{\circ}\text{C} + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C}{C_{MM}} \quad (\text{công thức 3})$$

Trong đó: t_{th} là nhiệt độ thích hợp để bảo quản thuốc đạt tuổi thọ mong muốn

C_{MM} là tuổi thọ nhà sản xuất mong muốn tính bằng ngày

C là tuổi thọ tính bằng ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 20°C (theo công thức 1 hoặc công thức 2)

+ Điều kiện thực nghiệm:

Máy móc: Sử dụng tủ sấy, máy ổn nhiệt, buồng điều hoà nhiệt độ cho phép duy trì nhiệt độ ổn định trong suốt thời gian thực nghiệm. Sai số nhiệt độ của thiết bị ổn nhiệt $\leq \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Thuốc được đựng trong các bao bì theo tiêu chuẩn cơ sở do nhà sản xuất quy định hoặc bao bì dự kiến sử dụng (bao bì đang nghiên cứu).

Được sử dụng nhiệt độ cao nhất để đảm bảo xác định được tuổi thọ thuốc trong thời gian ngắn nhất, nhưng nhiệt độ này không được vượt quá nhiệt độ làm thay đổi trạng thái tập hợp, cấu trúc cơ lí và cơ chế phản ứng phân huỷ thuốc. Có thể tham khảo qui định về nhiệt độ thực nghiệm cao nhất sau đây:

- * Đối với nguyên liệu: 60°C
- * Đối với viên nén, viên nang cứng, dung dịch tiêm và các dung dịch thuốc khác: 60°C
- * Đối với thuốc đặt và thuốc phun sương: 30°C
- * Đối với các thuốc khác: 40°C
- * Đối với các nguyên liệu, viên nén và viên nang nếu như biết được các thông số về sự chịu nhiệt độ cao của chúng thì có thể tiến hành thực nghiệm ở nhiệt độ cao hơn 60°C.

Trong quá trình bảo quản thực nghiệm, không được phép để ánh sáng tác dụng vào mẫu thuốc thử nghiệm và độ ẩm tương đối trong thiết bị chứa mẫu thử không vượt quá 90%.

- Phương pháp tiến hành thực nghiệm và cách tính kết quả:

* Phương pháp tiến hành:

Thực nghiệm trên 3 lô thuốc. Nếu nghiên cứu đầy đủ phải dùng 3 lô, mỗi lô thực nghiệm ở 3 nhiệt độ. Trung bình chỉ dùng 3 lô, mỗi lô thực nghiệm ở một nhiệt độ. Nếu đánh giá tuổi thọ trên một lô thì thực nghiệm ở 3 nhiệt độ.

Nhiệt độ bảo quản thực nghiệm phải lớn hơn nhiệt độ bảo quản trung bình ít nhất 10°C: $t_{tn} - t_{tb} \geq 10^\circ\text{C}$ (nghĩa là phải thực nghiệm ở nhiệt độ tối thiểu là 30°C). Nếu nhiệt độ bảo quản thực nghiệm cao nhất (nhiệt độ thực nghiệm giới hạn) lớn hơn hay bằng 40°C thì việc "lão hoá" phải tiến hành ở điều kiện 2 nhiệt độ chênh lệch nhau ít nhất là 10°C. (Nghĩa là từ 30-40°C có thể thực nghiệm ở các nhiệt độ chênh lệch nhau 5°C: 30°C, 35°C và 40°C. Từ 40°C trở lên phải chênh lệch nhau 10°C: 40°C, 50°C, 60°C ...).

Đánh giá chất lượng thuốc nghiên cứu theo các tiêu chí trong tiêu chuẩn của thuốc (TCDD, TCCS). Chỉ đánh giá các tiêu chí chất lượng phụ thuộc vào nhiệt độ bảo quản thực nghiệm. Các tiêu chí không thay đổi trong quá trình "Lão hoá" không cần phải xác định thường xuyên (định kỳ).

Khoảng thời gian cần thiết để kiểm tra lại các tiêu chí phụ thuộc vào nhiệt độ bảo quản thực nghiệm (khi A=2) được qui định ở bảng 4.4

Bảng 4.4: Định kỳ kiểm tra chất lượng thuốc khi nghiên cứu độ ổn định

$t_{tn}^\circ\text{C}$	30	40	50	60	70	80	90
$\Delta t = (t_{tn} - t_{tb})^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Định kỳ kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng	92 ngày	46 ngày	23 ngày	11 ngày	6 ngày	69 giờ	34 giờ

Khoảng thời gian cần thiết để tiến hành kiểm tra các tiêu chí chất lượng trong phương pháp cấp tốc phải tương ứng với 1/2 năm bảo quản ở nhiệt độ trung bình. Đối với các chất chịu được nhiệt độ cao cho phép tiến hành kiểm tra các tiêu chí chất lượng sau khoảng thời gian tương ứng với 1 năm bảo quản ở nhiệt độ trung bình. Nếu muốn tính tuổi thọ chính xác đến từng tháng thì chia nhỏ khoảng thời gian qui định trong bảng 4.4 thành 6 phần.

VD: Thử nghiệm ở $t^0 = 50^0\text{C}$, cứ 4 ngày kiểm tra chất lượng 1 lần thì sẽ tính được tuổi thọ chính xác đến từng tháng.

Ở mỗi nhiệt độ thử nghiệm, số lượng thuốc dùng để thử nghiệm phải đủ để phục vụ cho 6 thử nghiệm kiểm tra (số lần thử nghiệm để xác định tuổi thọ 3 năm). Đủ cho cả việc thử nghiệm độc tính và tác dụng dược lý (trong trường hợp riêng được qui định dưới đây):

- Đối với các loại chế phẩm sản xuất công nghiệp mà tuổi thọ thường đề ra là 3 năm, cần phải tiến hành 10 thử nghiệm để nghiên cứu tuổi thọ dự kiến có thể đạt là 5 năm.
- Thời điểm bắt đầu thí nghiệm là thời điểm cho thuốc vào thiết bị ổn nhiệt để bảo quản thực nghiệm. Thời điểm kết thúc thí nghiệm là thời điểm kết thúc thực nghiệm theo qui định tương ứng với tuổi thọ 3-5 năm hoặc là thời điểm không còn đạt các tiêu chí của tiêu chuẩn đã qui định hoặc là các tiêu chí đã lựa chọn để xác định chất lượng thuốc. Nghĩa là chất lượng thuốc đã giảm xuống giới hạn dưới của tiêu chuẩn chất lượng).
- Thời gian để bảo quản thực nghiệm thuốc ở các nhiệt độ khác nhau tương ứng với tuổi thọ 3 năm và 5 năm theo qui định ở bảng 4.5.

Bảng 4.5. Thời gian (tính bằng ngày) bảo quản thực nghiệm thuốc ở các nhiệt độ khác nhau tương ứng với nhiệt độ thực nghiệm và tuổi thọ mong muốn.

$t_n^0\text{C}$	30	40	50	60	70	80	90
$(t_n - t_b)^0\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Tuổi thọ 3 năm	548	274	137	70	35	17	8,6
Tuổi thọ 5 năm	923	450	223	114	57	29	14,3

Trong trường hợp khi thuốc giảm chất lượng trước thời gian qui định đã nêu trong bảng 4.5 thì lần kiểm tra chất lượng thuốc cuối cùng phải tiến hành thử độc tính và tác dụng dược lý của thuốc.

* Cách tính tuổi thọ của thuốc:

** Tính tuổi thọ của thuốc (C) ở nhiệt độ bảo quản trung bình (20^0C) theo phương trình 1 và phương trình 2.

Tính tuổi thọ của từng lô thuốc, sau đó tính tuổi thọ trung bình của tất cả các lô. Cần lưu ý là:

Khi các giá trị tuổi thọ trên 1 lô thuốc thực nghiệm lệch nhau hơn 180 ngày thì loại bỏ giá trị tuổi thọ tìm được ở nhiệt độ thực nghiệm cao hơn.

Nếu tuổi thọ giữa các lô thuốc lệch nhau ≤ 60 ngày thì tính kết quả tuổi thọ trung bình theo cách thông thường. Nếu tuổi thọ giữa các lô thuốc lệch nhau > 60 ngày thì chỉ lấy giá trị nhỏ nhất làm kết quả để tính toán.

Ví dụ 1: Thực nghiệm trên một lô thuốc ở 3 nhiệt độ

Ở nhiệt độ $t_m = 40^\circ\text{C}$ tuổi thọ thực nghiệm xác định được là 142 ngày

" $= 50^\circ\text{C}$ 70 ----

" $= 60^\circ\text{C}$ 23 ----

Tuổi thọ của thuốc ở nhiệt độ bảo quản trung bình là:

$$C1 = 142 \cdot 4 = 568 \text{ ngày}$$

$$C2 = 70 \cdot 8 = 560 \text{ ngày}$$

$$C3 = 23 \cdot 16 = 368 \text{ ngày}$$

$C1 - C3 = 568 - 368 = 200$ ngày > 180 ngày do vậy loại bỏ kết quả $C3 = 368$ ngày ở nhiệt độ cao hơn (60°C) chỉ dùng kết quả $C1$ và $C2$ để tính tuổi thọ trung bình:

$$C = \frac{568 + 560}{2} = 564 \text{ ngày}$$

Ví dụ 2: Thực nghiệm trên một lô thuốc được bảo quản ở 20°C kể từ lúc xuất xưởng tới lúc bắt đầu bảo quản thực nghiệm là 30 ngày ($C_0 = 30$ ngày) ở 40°C , 60°C . Kết quả:

Ở nhiệt độ $t_m = 40^\circ\text{C}$ tuổi thọ thực nghiệm xác định được là 243 ngày

" $= 60^\circ\text{C}$ 70 ngày

Tuổi thọ của thuốc ở nhiệt độ bảo quản 20°C là:

$$C1 = 243 \cdot 4 + 30 = 1002 \text{ ngày (k = 4)}$$

$$C2 = 70 \cdot 16 + 30 = 1150 \text{ ngày (k = 16)}$$

$$C1 - C2 = 1150 - 1002 = 148 < 180 \text{ ngày}$$

$$\text{Tuổi thọ trung bình ở } 20^\circ\text{C} = \frac{1002 + 1150}{2} = 1076 \text{ ngày}$$

Ví dụ 3: Thực nghiệm trên 3 lô thuốc đã được bảo quản ở 20°C kể từ ngày xuất xưởng là 42 ngày, ở 3 nhiệt độ 40°C , 50°C và 60°C . Tuổi thọ của thuốc ở 20°C tính toán được là:

$$C1 = 184 \cdot 4 + 42 = 778 \text{ ngày}$$

$$C2 = 93 \cdot 8 + 42 = 786 \text{ ngày}$$

$$C3 = 44 \cdot 16 + 42 = 746 \text{ ngày}$$

$$C1, C2 \text{ và } C3 \text{ chênh lệch } < 60 \text{ ngày} \rightarrow C = \frac{778 + 786 + 746}{3} = 770 \text{ ngày}$$

Ví dụ 4: Thực nghiệm trên 3 lô thuốc ở 3 nhiệt độ 50°C, 60°C và 70°C. Tuổi thọ của thuốc tính toán được ở 20°C là:

$$C1 = 920 \text{ ngày}$$

$$C2 = 1056 \text{ ngày}$$

$$C3 = 960 \text{ ngày}$$

$C2 - C1 = 1056 - 920 = 136 \text{ ngày} > 60 \text{ ngày}$. Do vậy chỉ lấy kết quả tối thiểu là 920 ngày.

****** Khi cần tìm nhiệt độ bảo quản thích hợp (t_{th}) cho phép đảm bảo tuổi thọ mong muốn (C_{MM}) thì tính theo công thức 3.

Ví dụ 5: Kết quả thực nghiệm “Lão hoá” 3 lô thuốc ở 3 nhiệt độ:

Ở nhiệt độ 40°C tuổi thọ là 138 ngày

” 50°C 68 ...

” 60°C 33 ...

Tuổi thọ ở 20°C là:

$$C1 = 138 \cdot 4 = 552 \text{ ngày}$$

$$C2 = 68 \cdot 8 = 544 \text{ ngày}$$

$$C3 = 33 \cdot 16 = 528 \text{ ngày}$$

Chênh lệch giữa $C1$ và $C3 < 60$ ngày. Do vậy:

$$C = \frac{C1 + C2 + C3}{3} = 541 \text{ ngày}$$

Để đạt được tuổi thọ mong muốn là 3 năm thì phải bảo quản ở nhiệt độ thích hợp (t_{th}) là:

$$t_{th} = 20^\circ\text{C} + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C}{C_{MM}} \quad \text{Biết } C = 541 \text{ ngày; } C_{MM} = 1095 \text{ ngày}$$

$$= 20^\circ\text{C} + \frac{10}{0,301} \lg 0,494$$

$$= 20^\circ\text{C} + \frac{10 \cdot (-0,306)}{0,301} = 20^\circ\text{C} - 10,2 = 9,8^\circ\text{C}$$

+ Báo cáo kết quả thực nghiệm và kết luận:

Báo cáo kết quả thực nghiệm theo yêu cầu sau:

Kết quả	Lô	Nº1	Nº2	Nº3
Tuổi thọ thực nghiệm ở nhiệt độ t_1				
Tuổi thọ thực nghiệm ở nhiệt độ t_2				
Tuổi thọ thực nghiệm ở nhiệt độ t_3				
Tuổi thọ tính toán ở nhiệt độ 20°C				

Kết luận:

1. Tuổi thọ ở nhiệt độ bảo quản 20°C là ngày
 2. Nhiệt độ thích hợp (t_{th}) để bảo đảm tuổi thọ mong muốn (C_{MM}) là ... °C
- b) Phương pháp cấp tốc theo hướng dẫn của ICH 1993 và WHO 1996

* ICH-1993 (ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability testing of New drug Substances and Products. October 1993) (ICH: International Conference on Harmonisation).

* WHO-1996 (WHO Guidelines for Stability testing of Pharmaceutical Products containing Well-Established drug Substances in conventional Dosage forms, 1996)

+ Thử nghiệm chính:

- Nhiệt độ: 40°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)
- Độ ẩm: 75% ($\pm 5\%$)
- Thời gian bảo quản tối thiểu: 6 tháng
- Định kỳ đánh giá chất lượng: 0, 1, 2, 3, 6 tháng (không ít hơn 4 lần kiểm tra)

Chú ý: Đối với vùng khí hậu IV có thể thử nghiệm ở nhiệt độ 45-50°C, độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 3 tháng.

+ Thử nghiệm bổ sung:

- Nhiệt độ: 30°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)
- Độ ẩm: 60% ($\pm 5\%$)
- Thời gian bảo quản tối thiểu: 12 tháng
- Định kỳ đánh giá chất lượng: 0, 6, 12 tháng (không ít hơn 3 lần kiểm tra)

Ghi chú: Khi nghiên cứu độ ổn định của 1 chế phẩm cụ thể nhiệt độ của phương pháp cấp tốc trong thời gian bảo quản 6 tháng tối thiểu phải cao hơn 15°C và độ ẩm thích hợp so với điều kiện bảo quản lâu dài (và cũng sẽ là điều kiện sẽ dự kiến ghi trên nhãn).

Ví dụ:

- Khi lão hoá các chế phẩm có yêu cầu phải bảo quản trong tủ lạnh (khoảng 10°C) thì điều kiện lão hoá là:

$$\text{Nhiệt độ} = 25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Độ ẩm} = 60\% \pm 5\%$$

- Khi lão hoá các chế phẩm có yêu cầu phải bảo quản ở nhiệt độ phòng (điều kiện thường, có nhiệt độ $\approx 25^{\circ}\text{C}$) thì phải lão hoá ở điều kiện:

$$\text{Nhiệt độ} = 40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Độ ẩm} = 75\% \pm 5\%.$$

2) Phương pháp khắc nghiệt (stress testing, severe testing)

- Khái quát chung

Là phương pháp đánh giá độ ổn định của thuốc dựa trên cơ sở tác động lên thuốc các yếu tố khắc nghiệt (có thể khắc nghiệt hơn cả điều kiện bảo quản trong phương pháp cấp tốc) làm cho thuốc mất ổn định nhanh hơn bình thường, từ đó có thể rút ra được những kết luận cần thiết.

Điều kiện khắc nghiệt có thể là nhiệt độ (nhiệt độ cao, nhiệt độ thấp), độ ẩm, pH, tác nhân oxy hoá, ánh sáng, lực ly tâm v.v..., cũng có thể là sự kết hợp của nhiều yếu tố.

Lựa chọn điều kiện khắc nghiệt và chỉ tiêu đánh giá phụ thuộc vào dược chất, dạng thuốc, chế phẩm, bao bì... cụ thể và cả tư duy, ý đồ của người nghiên cứu.

Điều cần lưu ý là những yếu tố khắc nghiệt được sử dụng để tác động lên thuốc là những yếu tố hiếm gặp trong thực tế. Do vậy khi áp dụng phương pháp nghiên cứu này sẽ có 2 khả năng xảy ra:

1-Thuốc không ổn định trong điều kiện khắc nghiệt nhưng có thể ổn định trong điều kiện bảo quản bình thường hoặc điều kiện bảo quản thích hợp.

2-Thuốc ổn định ở trong điều kiện khắc nghiệt thì chắc chắn sẽ ổn định trong điều kiện bảo quản bình thường hoặc điều kiện bảo quản thích hợp. Do vậy, sử dụng các yếu tố khắc nghiệt để tác động lên thuốc có thể loại trừ nhầm một vài mẫu thuốc có thể ổn định trong quá trình bảo quản lâu dài ở điều kiện bình thường hoặc điều kiện thích hợp. Chúng tôi cho rằng thà loại trừ nhầm một vài mẫu thuốc còn hơn là sau 3-5 năm nghiên cứu lại nhận được kết quả thuốc không ổn định. Tuy chưa có thật nhiều kết quả thực nghiệm trên nhiều

dạng thuốc để khẳng định ý kiến này, nhưng qua kết quả thực nghiệm đối với một số thuốc mỡ, kể cả thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D và D/N có chứa cả hoạt chất tan trong nước và trong dầu thì những thuốc mỡ ổn định trong điều kiện bảo quản khắc nghiệt đều ổn định sau 3 năm bảo quản ở điều kiện bình thường và điều kiện thích hợp.

Chúng tôi chưa có đủ tài liệu tham khảo và kinh nghiệm để có thể dự thảo qui định điều kiện khắc nghiệt đối với từng dạng thuốc. Các nhà kỹ thuật bào chế nghiên cứu bằng nhiều phương pháp khác nhau, cách suy nghĩ khác nhau. Phương pháp họ đưa ra cũng chỉ là để tham khảo. Do vậy khi nghiên cứu độ ổn định của thuốc, người nghiên cứu cần tìm tài liệu tham khảo để áp dụng một cách sáng tạo và có cơ sở khoa học.

– Các phương pháp khắc nghiệt

+ Phương pháp khắc nghiệt sử dụng nhiệt độ cao:

Theo hướng dẫn của ICH-1993, phương pháp khắc nghiệt phải ở nhiệt độ cao hơn phương pháp cấp tốc từ 10°C trở lên (nghĩa là phải nghiên cứu ở 50°C, 60°C...) và độ ẩm 75%.

+ Phương pháp khắc nghiệt sử dụng ánh sáng (Phương pháp thử nghiệm độ ổn định bằng ánh sáng = Photostability Testing)

Theo ICH Harmonised Tripartite Guideline: Photostability testing of new drug substances and products, November 1996, cần chú ý mấy điểm sau:

* Nguồn ánh sáng (Light Sources)

Có thể sử dụng 2 nguồn ánh sáng:

1) Có thể sử dụng bất kỳ nguồn sáng nào có cường độ phát ra là D65 hoặc ID65. Ví dụ:

- Đèn huỳnh quang có ánh sáng ban ngày nhân tạo (an artificial daylight fluorescent lamp) kết hợp với ánh sáng thường, đèn tử ngoại.
- Đèn xenon (xenon lamp)
- Đèn Halogen (Metal halide lamp)

Theo ISO 10977 (1993) ánh sáng bên ngoài cửa sổ có cường độ D65, ánh sáng trực tiếp bên trong cửa sổ có cường độ tương đương ID65.

2) Nguồn ánh sáng của đèn huỳnh quang và đèn tử ngoại gần

- Đèn huỳnh quang có ánh sáng trắng lạnh (A cool white fluorescent lamp) theo ISO 10977 (1993).
- Đèn huỳnh quang tử ngoại gần (A near UV fluorescent lamp) có bước sóng 320nm – 400nm với ánh sáng phát ra có bước sóng cực đại từ 350 – 370nm (có thể chia làm 2 vùng 320 – 360nm và 360 – 400nm).

* Cường độ chiếu sáng (Exposure level):

- Không dưới $1,2 \times 10^6$ lux.h (1,2 triệu lux.h)
- Không dưới 200 w. h/m²

+ Phương pháp khắc nghiệt sử dụng nhiều yếu tố kết hợp

Bằng kết quả thực nghiệm trên cơ sở các tài liệu tham khảo được, chúng tôi xin giới thiệu một ví dụ minh họa để bạn đọc tham khảo về phương pháp đánh giá độ ổn định của thuốc mỡ nhũ tương bằng cách kết hợp nhiều yếu tố khắc nghiệt.

Đánh giá độ ổn định của thuốc mỡ nhũ tương N/D hay D/N dựa trên sự thay đổi hình thức bên ngoài, thể chất và sự tách lớp của thuốc mỡ khi tác động các yếu tố khắc nghiệt như: Nhiệt độ cao, nhiệt độ thấp, lực ly tâm... Cấu trúc của thuốc mỡ (đặc biệt là thuốc nhũ tương) càng bị phá huỷ nhanh dưới tác động của các yếu tố khắc nghiệt thì thuốc càng kém ổn định.

Thử nghiệm sử dụng các yếu tố khắc nghiệt để nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ như sau:

* Ly tâm thuốc mỡ trong vòng 5 phút với tốc độ 6000 vòng/phút ở nhiệt độ $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

* Làm lạnh thuốc mỡ ở nhiệt độ $-16 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong vòng 2 giờ, lấy ra để tan băng và ly tâm trong vòng 5 phút với tốc độ 6000 vòng/phút ở nhiệt độ $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

* Làm lạnh thuốc mỡ ở nhiệt độ $-30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong vòng 2 giờ, lấy ra để tan băng. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

* Đặt thuốc mỡ ở nhiệt độ $45 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong vòng 24 giờ. Lấy ra quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

* Đặt thuốc mỡ ở 40°C trong vòng 10 ngày, mỗi ngày 1 lần nâng nhiệt độ lên 50°C trong khoảng 2-3 giờ. Sau 10 ngày, quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

3) Phương pháp dài hạn (Long-term Testing) $\approx$ Phương pháp hiện thực (Real time Testing)

- Khái quát về phương pháp dài hạn

Phương pháp dài hạn hay phương pháp hiện thực là phương pháp đánh giá toàn diện độ ổn định của thuốc trong quá trình bảo quản lâu dài ở điều kiện bảo quản dự kiến sẽ ghi ở trên nhãn thuốc và là điều kiện bảo quản sẽ được thực hiện trong quá trình tồn trữ, phân phối thuốc. Phải đánh giá toàn diện độ ổn định của thuốc trên tất cả các chỉ tiêu:

- + Lý học
- + Hoá học

- + Vi sinh
- + Sinh học (Độc tính, sinh khả dụng)

Các chỉ tiêu này cần phải được đảm bảo (đạt tiêu chuẩn chất lượng) trong thời hạn dùng của thuốc.

Điều kiện bảo quản dự kiến ghi trên nhãn thuốc tùy thuộc vào từng dược chất, dạng thuốc, chế phẩm cụ thể, vùng khí hậu dự kiến đưa thuốc tới... đã trình bày ở phần trước.

Việc nghiên cứu tuổi thọ của thuốc trong điều kiện hiện thực có giá trị thực tiễn rất lớn ở Việt Nam. Vì:

- + Khí hậu nước ta ở vào vùng khí hậu IV, nóng và ẩm. Là vùng khí hậu ảnh hưởng xấu nhất tới độ ổn định của thuốc. Nếu thuốc do Việt Nam sản xuất đạt tuổi thọ cần thiết trong điều kiện khí hậu nhiệt đới nóng và ẩm của Việt Nam thì khi xuất khẩu sang nước khác ở vùng khí hậu III, II hay I thì tuổi thọ của thuốc sẽ dài hơn tuổi thọ đã qui định trên nhãn.
- + Ở Việt Nam tuy nhà sản xuất qui định điều kiện bảo quản để đảm bảo hạn dùng của thuốc đã ghi trên nhãn. Ví dụ: Bảo quản nơi khô và mát. Nhưng trong thực tế các nhà buôn bán, phân phối thuốc (đặc biệt là các nhà thuốc tư nhân, đại lý), các cơ sở y tế (đặc biệt là cơ sở ở nông thôn, vùng sâu, vùng xa...) thường không đảm bảo được điều kiện bảo quản do nhà sản xuất qui định. Do vậy, nếu tuổi thọ được qui định ở điều kiện bảo quản tốt (bảo quản nơi khô, mát) thì sẽ không đạt tuổi thọ đó trong điều kiện thường của Việt Nam. Ngược lại, nếu qui định tuổi thọ ở điều kiện bảo quản thường nhưng lại được bảo quản tốt hơn (bảo quản nơi khô, mát) thì lẽ đương nhiên tuổi thọ của thuốc sẽ được kéo dài ra.

Cần nhắc lại là phương pháp cấp tốc chỉ xác định gần đúng tuổi thọ thật của thuốc (dự đoán tuổi thọ của thuốc), chủ yếu đánh giá được sự thay đổi hàm lượng hoạt chất hay một vài thay đổi vật lý mà không đánh giá được toàn bộ các chỉ tiêu chất lượng. Ví dụ: đối với viên nén, nếu lão hoá ở nhiệt độ cao hơn 40°C thì không thể đánh giá được chỉ tiêu độ rã. Do vậy phải tiến hành phương pháp lâu dài để đánh giá toàn diện các chỉ tiêu chất lượng và xác định một cách chính xác tuổi thọ thật của thuốc.

Phương pháp khắc nghiệt sử dụng các yếu tố khắc nghiệt tác động lên thuốc. Các yếu tố này ít xảy ra trong quá trình bảo quản thuốc, do vậy phương pháp này cũng chỉ dự đoán tuổi thọ của thuốc và định hướng cho việc nghiên cứu độ ổn định.

Như vậy các số liệu nghiên cứu độ ổn định của thuốc bằng phương pháp cấp tốc và phương pháp khắc nghiệt sẽ bổ sung cho phương pháp lâu dài để có tư liệu đầy đủ về độ ổn định của thuốc mà không thay thế cho phương pháp nghiên cứu

lâu dài và điều quan trọng là kết quả nghiên cứu bằng phương pháp cấp tốc và phương pháp khắc nghiệt định hướng cho việc nghiên cứu. Do vậy phải thiết lập một chương trình nghiên cứu đầy đủ, trong đó các phương pháp bổ sung cho nhau để có thể rút ra được kết luận chính xác về độ ổn định của thuốc.

– Các phương pháp dài hạn

+ Theo hướng dẫn của ICH-1993:

- Điều kiện bảo quản: - Nhiệt độ: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Độ ẩm: $60\% \pm 5\%$
- Thời gian bảo quản tối thiểu: 12 tháng
- Định kỳ đánh giá chất lượng:
 - Sau từng 3 tháng trong năm đầu
 - Sau từng 6 tháng trong năm thứ hai

+ Theo hướng dẫn của WHO-1996:

Điều kiện bảo quản: Thiết kế theo điều kiện khí hậu từng vùng ở bảng 4.2, ở khí hậu vùng IV: nhiệt độ 30°C , độ ẩm tương đối 70%.

Thời gian bảo quản tối thiểu: Tuỳ thuộc vào mục đích nghiên cứu. Nhưng cần phải nghiên cứu đến hết tuổi thọ của thuốc.

Định kỳ đánh giá chất lượng: 6, 12 và 24 tháng. Cũng có thể cứ 3 tháng đánh giá một lần trong năm đầu, 6 tháng đánh giá một lần trong năm thứ 2 và đánh giá lần cuối cùng khi kết thúc thử nghiệm.

Có thể nhận thấy hai hướng dẫn của WHO và ICH cơ bản tương tự nhau.

– Lưu ý:

- + Đối với thuốc sẽ bảo quản ở điều kiện thường: có 2 cách thiết kế điều kiện thử nghiệm:
 - * Thiết kế điều kiện bảo quản theo khí hậu vùng IV: 30°C và độ ẩm tương đối 70% như hướng dẫn của WHO 1996.
 - * Bảo quản ở trong phòng làm việc, tránh ánh sáng mạnh; nhiệt độ, độ ẩm thay đổi theo thời tiết.
- + Đối với thuốc sẽ bảo quản ở điều kiện đặc biệt (khác điều kiện thường): Thiết kế điều kiện bảo quản giống như điều kiện bảo quản dự kiến sẽ được ghi trên nhãn thuốc và sẽ được thực thi trong thực tế (đã được trình bày ở trên).

- Báo cáo tóm tắt kết quả nghiên cứu độ ổn định:
Theo hướng dẫn của WHO 1996 như sau:

Báo cáo tóm tắt kết quả nghiên cứu độ ổn định		
I. Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp cấp tốc (hay phương pháp hiện thực)		
Tên chế phẩm:		
Nhà sản xuất:		
Địa chỉ:		
Hoạt chất (ghi theo tên quốc tế INN):		
Dạng thuốc:		
Quy cách đóng gói:		
Số lô	Ngày sản xuất	Ngày hết hạn dùng
1.		
2.		
3.		
Tuổi thọ:	năm	tháng
Cỡ lô	Trạng thái giai đoạn của sản phẩm	
	(Nghiên cứu, Sản xuất thử nghiệm ở Pilot; Sản xuất)	
1.		
2.		
3.		
Số mẫu thử nghiệm trên mỗi lô... ..		
Điều kiện bảo quản:	Nhiệt độ: °C	
(Điều kiện thử nghiệm)	Độ ẩm: %	
	Ánh sáng: cd	
II. Kết quả nghiên cứu		
Tiêu chí hoá học:		
Tiêu chí vật lý:		
Tiêu chí sinh học, vi khuẩn:		
Kết luận:		
		Ngày viết báo cáo
		Họ và tên người báo cáo

C) Một số vấn đề cần chú ý khi nghiên cứu độ ổn định của các dược chất và chế phẩm

Dựa trên 3 phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc đã trình bày ở trên, người nghiên cứu vận dụng sáng tạo, có cơ sở khoa học vào từng đối tượng nghiên cứu và mục đích nghiên cứu cụ thể:

- Là dược chất hay dạng thuốc ?

- Dược chất loại nào ?
 - + Dược chất bán tổng hợp, các kháng sinh, vitamin và các hoạt chất tinh khiết chiết từ dược liệu.
 - + Men, chế phẩm nội tiết tố, dược liệu và các chế phẩm có nguồn gốc vi sinh vật (nọc rắn, nọc ong, sữa ong chúa v.v...)
- Dạng thuốc gì ?
 - + Chứa loại dược chất nào?
 - + Dạng thuốc cụ thể nào?
 - + Là dạng thuốc cổ điển (qui ước) hay dạng thuốc mới
- Mục đích nghiên cứu độ ổn định là gì?
 - + Đối với các dược chất (Drug Substances)

** Phương pháp khắc nghiệt:* sử dụng nhằm mục đích:

- Xác định sự ổn định nội tại
- Thiết lập đường phân huỷ
- Phát hiện các sản phẩm phân huỷ
- Kiểm chứng các tác nhân bảo vệ độ ổn định của dược chất để phục vụ cho xây dựng qui trình sản xuất, thiết kế bao bì đóng gói.

Phương pháp khắc nghiệt được thiết kế chi tiết đối với từng loại dược chất.

- Sử dụng nhiệt độ cao: Theo hướng dẫn của ICH 1993 hoặc của Liên Xô
- Các tác nhân oxy hoá
- Tác nhân ánh sáng (Phương pháp sử dụng ánh sáng): Theo hướng dẫn của ICH 1996
- Tác nhân thủy phân
- Thay đổi pH
- v. v...

** Phương pháp cấp tốc:* áp dụng phương pháp cấp tốc theo hướng dẫn của Liên Xô, ICH 1993 hay WHO 1996.

** Phương pháp dài hạn:* theo hướng dẫn của ICH 1993 hay WHO 1996.

Cần lưu ý: Một số dược chất (men, nội tiết tố, dược liệu, các chế phẩm có nguồn gốc sinh vật) không áp dụng được phương pháp cấp tốc và phương pháp khắc nghiệt sử dụng nhiệt độ cao.

- + Đối với chế phẩm bào chế (Drug Products)

** Phương pháp khắc nghiệt sử dụng nhiệt độ cao cần chú ý:*

- Chế phẩm chứa các dược chất không áp dụng được yếu tố nhiệt độ cao

- Tuỳ dạng chế phẩm mà sử dụng nhiệt độ cao thích hợp
- Áp dụng phương pháp khắc nghiệt ở nhiệt độ cao theo hướng dẫn của ICH 1993 và Liên Xô.

* Phương pháp sử dụng ánh sáng: để xác định các thông tin cần thiết cho việc đóng gói, ghi nhãn và bảo quản chế phẩm. Được thử nghiệm với cả 3 loại sản phẩm sau:

- Sản phẩm để trần (không có bao bì)
- Sản phẩm có bao bì trung gian
- Sản phẩm có bao bì đầy đủ lưu hành trên thị trường

Áp dụng phương pháp ánh sáng theo hướng dẫn của ICH 1993.

* Tuỳ từng loại chế phẩm như thuốc xịt phân liều, cream, hỗn dịch, nhũ tương... mà sử dụng các yếu tố khắc nghiệt thích hợp khác như lực li tâm, nhiệt độ cao, nhiệt độ thấp hay kết hợp nhiều yếu tố.

* Phương pháp cấp tốc: ở nhiệt độ cao cần lưu ý:

- Chế phẩm chứa các dược chất không áp dụng được yếu tố nhiệt độ cao
- Tuỳ dạng thuốc và yêu cầu bảo quản mà sử dụng nhiệt độ cao thích hợp

* Áp dụng phương pháp cấp tốc theo hướng dẫn của ICH 1993, WHO 1996 hay Liên Xô.

+ Phương pháp dài hạn:

Tuỳ chế phẩm mà bảo quản lâu dài ở các điều kiện khác nhau. Áp dụng phương pháp nghiên cứu theo hướng dẫn của ICH 1993 hay WHO 1996.

– Mục đích và phương pháp nghiên cứu độ ổn định

Tuỳ thuộc mục đích nghiên cứu và trường hợp áp dụng mà sử dụng phương pháp nghiên cứu độ ổn định là phương pháp cấp tốc, phương pháp dài hạn hay cả hai phương pháp (xem bảng 4.6)

Bảng 4.6. Mục đích và phương pháp nghiên cứu độ ổn định

Mục đích nghiên cứu	Phương pháp nghiên cứu	Trường hợp áp dụng
Xây dựng công thức chế phẩm và bao bì	Phương pháp cấp tốc	Phát triển sản phẩm
Xác định tuổi thọ và điều kiện bảo quản	Phương pháp cấp tốc và phương pháp dài hạn	Phát triển sản phẩm và chuẩn bị hồ sơ đăng ký thuốc
Chứng minh tuổi thọ đã đề xuất	Phương pháp dài hạn	Hồ sơ đăng ký thuốc
Xác minh không có sự thay đổi công thức hoặc quy trình sản xuất ảnh hưởng bất lợi tới độ ổn định của thuốc	Phương pháp cấp tốc và phương pháp dài hạn	Đảm bảo chất lượng tổng thể, bao gồm cả kiểm tra chất lượng

D) Nội dung và phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ

Nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ thường chia làm 2 giai đoạn:

Giai đoạn nghiên cứu sơ bộ độ ổn định của thuốc mỡ

Giai đoạn nghiên cứu độ ổn định trong quá trình bảo quản lâu dài

1. Nội dung và phương pháp nghiên cứu sơ bộ độ ổn định

- + Đánh giá sự biến đổi hàm lượng dược chất bằng phương pháp cấp tốc ở nhiệt độ cao (nếu có thể được) để dự đoán gần đúng tuổi thọ của thuốc, chủ yếu về mặt thay đổi hàm lượng hoạt chất trong thuốc mỡ.
- + Đánh giá độ ổn định của thể chất thuốc mỡ bằng phương pháp khắc nghiệt.

Trong loại thử nghiệm này, đánh giá sự thay đổi hình thức bên ngoài và sự tách lớp của thuốc mỡ khi tác động lên thuốc mỡ những yếu tố khắc nghiệt như nhiệt độ cao, nhiệt độ thấp và lực ly tâm v. v... Cấu trúc của thuốc mỡ càng bị phá hủy nhanh dưới tác động của các yếu tố khắc nghiệt thì càng kém ổn định.

Các yếu tố khắc nghiệt tác động lên thuốc mỡ được sử dụng để nghiên cứu sơ bộ độ ổn định là hiếm gặp trong thực tế. Do vậy khi áp dụng phương pháp thử này, sẽ có 2 khả năng xảy ra:

1. Thuốc mỡ không ổn định khi tác động lên nó các yếu tố khắc nghiệt, nhưng có thể ổn định ở trong các điều kiện bảo quản thông thường.
2. Thuốc mỡ ổn định ở các điều kiện khắc nghiệt thì sẽ ổn định trong các điều kiện bảo quản thông thường.

Như vậy sử dụng phương pháp khắc nghiệt để nghiên cứu sơ bộ độ ổn định, có thể loại trừ nhầm một vài thuốc mỡ có thể ổn định trong quá trình bảo quản lâu dài ở các điều kiện thông thường. Theo suy nghĩ của các nhà nghiên cứu, thà loại bỏ nhầm một vài mẫu thuốc mỡ còn hơn là sau 2 năm nghiên cứu sẽ nhận được kết quả là thuốc mỡ nghiên cứu không ổn định. Qua kết quả thực nghiệm của một số tác giả, với thuốc mỡ kể cả thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D và D/N có chứa cả hoạt chất tan trong nước và trong dầu thì những thuốc mỡ ổn định trong điều kiện khắc nghiệt ở giai đoạn nghiên cứu sơ bộ đều ổn định sau quá trình bảo quản lâu dài (sau 24 tháng bảo quản) ở điều kiện thông thường.

Phương pháp thử nghiệm sử dụng các yếu tố khắc nghiệt để nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ như sau:

- + Ly tâm thuốc mỡ trong vòng 5 phút với tốc độ 6000 vòng/phút ở nhiệt độ $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.
- + Làm lạnh thuốc mỡ ở nhiệt độ $-16 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ trong vòng 2 giờ, lấy ra để tan băng và ly tâm trong vòng 5 phút với tốc độ 6000 vòng/phút ở nhiệt độ $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.
- + Làm lạnh thuốc mỡ ở nhiệt độ $-30 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ trong vòng 2 giờ, lấy ra để tan băng. Quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

+ Đặt thuốc mỡ ở nhiệt độ $45 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ trong vòng 24 giờ. Lấy ra quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

+ Đặt thuốc mỡ ở 40°C trong vòng 10 ngày, mỗi ngày 1 lần nâng nhiệt độ lên 50°C trong khoảng 2-3 giờ. Sau 10 ngày, quan sát sự thay đổi bên ngoài, thể chất và sự phân lớp của thuốc mỡ.

2. Nội dung và phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ trong quá trình bảo quản lâu dài

Độ ổn định của thuốc mỡ đặc trưng đồng thời cho nhiều tiêu chí chất lượng của thuốc mỡ. Thuốc mỡ phải ổn định cả về các tiêu chí vật lý, hóa học, sinh khả dụng, dược lý, hiệu lực điều trị v. v... Do vậy trong giai đoạn này phải nghiên cứu độ ổn định một cách toàn diện.

Phương pháp: Thuốc mỡ nghiên cứu được đóng kín trong ống nhôm hay chất dẻo dự kiến sẽ dùng trong sản xuất. Đặt các ống thuốc mỡ trong 2 điều kiện khác nhau:

- Nhiệt độ phòng thí nghiệm có nhiệt độ và độ ẩm thay đổi theo thời tiết bên ngoài hoặc trong tủ vi khí hậu thiết kế theo khí hậu vùng IV với nhiệt độ $30 \pm 1^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $70 \pm 5\%$. Với thiết kế này thuốc mỡ ổn định có thể bán ra được toàn thế giới.
- Nhiệt độ thấp: $2 - 8^{\circ}\text{C}$ trong tủ lạnh (áp dụng đối với những thuốc mỡ cần bảo quản ở nhiệt độ thấp).

Xác định các chỉ số đánh giá độ ổn định sau từng thời gian bảo quản: ban đầu, 6, 12, 18 và 24 tháng (ít nhất là tại 2 thời điểm: ban đầu và sau 24 tháng bảo quản), xác định độ ổn định sau hơn 24 tháng càng tốt, nhưng tối thiểu là 24 tháng. Vì đó là yêu cầu độ ổn định tối thiểu của thuốc mỡ sản xuất ở qui mô công nghiệp.

Sau đây là các chỉ số đặc trưng cho độ ổn định của thuốc mỡ và các phương pháp xác định chúng.

1. Sự thay đổi hình dạng bên ngoài, màu và mùi của thuốc mỡ

Thuốc mỡ trong quá trình bảo quản không được tách lớp, thay đổi thể chất hay là tách các tiểu phân dược chất rắn. Sự thay đổi về màu sắc, mùi của thuốc nhiều khi đặc trưng cho sự thay đổi về mặt hóa học của thuốc. Đánh giá chỉ số này bằng nhận xét cảm quan.

2. Sự ổn định đối với nhiệt độ

Một trong các yếu tố có ý nghĩa khi lựa chọn thuốc mỡ là độ ổn định khi tác dụng lên thuốc mỡ nhiệt độ cao và thấp (có thể xảy ra trong thực tế). Thuốc mỡ càng ổn định khi nó chịu được ảnh hưởng của sự thay đổi nhiệt độ. Sự ổn định của thuốc mỡ đối với nhiệt độ thử nghiệm là một chỉ số rất quan trọng. Vì rằng cho phép sử dụng thuốc mỡ ở những vùng có khí hậu nóng, lạnh khác nhau.

Việc lựa chọn nhiệt độ nghiên cứu phụ thuộc vào ý đồ của tác giả. Ví dụ: thuốc mỡ chỉ để dùng ở Việt Nam thì khó có thể xảy ra nhiệt độ -30°C , song ở các nước ôn đới thì đó là nhiệt độ có thể xảy ra ở mùa đông. Ngược lại ở Việt Nam mùa hè nhiệt độ có khi lên tới $39 - 40^{\circ}\text{C}$.

Nói chung nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ trong khoảng nhiệt độ giao động càng lớn càng tốt. Trong thực nghiệm các tác giả thường thay đổi nhiệt độ từ -30°C – $+50^{\circ}\text{C}$ để thuốc mỡ có thể sử dụng ở bất kỳ nước nào.

Phương pháp nghiên cứu:

- Cân 25g thuốc mỡ nghiên cứu, cho vào một ống nghiệm thủy tinh trong suốt, đặt vào máy điều nhiệt ở 40°C trong vòng 10 ngày đêm, hàng ngày nâng nhiệt độ lên 50°C trong vòng vài giờ. Quan sát sự thay đổi bên ngoài của thuốc mỡ.
- Làm lạnh mẫu thuốc mỡ ở -30°C trong vòng 2 giờ. Sau khi tan băng, quan sát sự thay đổi của thuốc mỡ.

Thuốc mỡ ổn định là không thay đổi hình thức bên ngoài, không phân lớp ở các nhiệt độ thử nghiệm.

3. Sự thay đổi về mặt khối lượng

Trong quá trình bảo quản, một số thành phần của thuốc mỡ có thể bay hơi. Do vậy, khối lượng thuốc mỡ có thể bị thay đổi. Nhất là đối với những thuốc mỡ có chứa một lượng lớn nước và các chất dễ bay hơi. Sự giảm khối lượng phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó có cả bao bì đóng gói.

Thuốc mỡ ổn định là khối lượng mất đi càng nhỏ càng tốt. Hiện nay chưa có qui định về tiêu chuẩn này, một vài tác giả tạm thời đề xuất tiêu chí khối lượng mất đi $\leq 0,5\%$.

Phương pháp xác định: cân mẫu thuốc mỡ (cả bao bì) khi bắt đầu quá trình bảo quản và sau một thời gian bảo quản nhất định. Hiệu số 2 lần cân là khối lượng mất đi. Từ đó tính % khối lượng thuốc mỡ mất đi sau thời gian bảo quản.

4. Sự thay đổi pH của thuốc mỡ

Thuốc mỡ phải ổn định về mặt hóa học, sự thay đổi pH của thuốc mỡ phần nào phản ánh những biến đổi hóa học xảy ra trong thuốc mỡ sau quá trình bảo quản.

Yêu cầu chung là pH của thuốc mỡ phải không được thay đổi.

Phương pháp xác định: Cân 5g thuốc mỡ cho vào một cốc thủy tinh, thêm vào 50ml nước cất mới đun sôi để nguội tới nhiệt độ $50 - 60^{\circ}\text{C}$, khuấy và chiết nước ra. Lọc dịch chiết và xác định pH dịch chiết bằng phương pháp ghi trong Dược điển.

5. Độ đồng nhất của thuốc mỡ

Yêu cầu chung là thuốc mỡ phải đạt độ đồng nhất do Dược điển quy định. Thuốc mỡ phải đồng nhất sau quá trình bảo quản. Xác định độ đồng nhất của thuốc mỡ bằng phương pháp ghi trong Dược điển.

6. Thể chất của thuốc mỡ

Thể chất là một yêu cầu rất quan trọng đối với chất lượng thuốc mỡ. Bởi vì thể chất thuốc mỡ ảnh hưởng đến khả năng bám lên da, sự phân liểu chính xác và cả khả năng giải phóng các hoạt chất từ thuốc mỡ.

Yêu cầu chung là thể chất của thuốc mỡ không được thay đổi sau quá trình bảo quản.

Đánh giá thể chất thuốc mỡ là một việc khó đòi hỏi phải có thiết bị. Vì đánh giá cảm quan khó chính xác được. Hiện nay có nhiều phương pháp dụng cụ để kiểm tra thể chất của thuốc mỡ như:

- Đo độ xuyên sâu.
- Đo độ đàn mỏng.
- Đo độ dính.
- Đo độ nhót dẻo.
- Đo ứng suất trượt tới hạn

7. Sự thay đổi khả năng giải phóng hoạt chất của thuốc mỡ sau bảo quản

Thuốc mỡ ổn định là không thay đổi khả năng giải phóng hoạt chất sau quá trình bảo quản. Đây là một chỉ số chủ yếu nói lên độ ổn định của thuốc mỡ về mặt sinh khả dụng.

Sau từng thời gian bảo quản, xác định mức độ và tốc độ giải phóng hoạt chất từ thuốc mỡ (phương pháp xác định tùy thuộc thuốc mỡ cụ thể).

8. Sự thay đổi hàm lượng hoạt chất trong thuốc mỡ

Sự không thay đổi hàm lượng hoạt chất trong thuốc mỡ đặc trưng cho sự ổn định của thuốc mỡ về mặt hoạt lực điều trị. Đây là chỉ số quan trọng nhất khi nghiên cứu độ ổn định. Bởi vì trong quá trình bảo quản có thể xảy ra sự tương tác giữa các thành phần trong thuốc mỡ và giữa các thành phần thuốcmỡ với bao bì đóng gói và cả với các yếu tố bên ngoài. Điều đó đòi hỏi phải phân tích định tính và định lượng các hoạt chất của thuốc sau quá trình bảo quản. Phương pháp xác định hoạt chất tùy thuộc vào đối tượng nghiên cứu cụ thể.

Cả 8 chỉ số đã nêu đặc trưng cho sự ổn định chung của thuốc mỡ đòi hỏi phải được nghiên cứu đầy đủ, đánh giá toàn diện. Ngoài ra tùy loại thuốc mỡ, còn có những yêu cầu riêng: ví dụ như độ vô khuẩn... Khi nghiên cứu độ ổn định, sau từng thời gian bảo quản, cần đánh giá lại yêu cầu này theo phương pháp ghi trong dược điển.

Chương V

BẢO CHẾ VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

Trong chương này trình bày 3 vấn đề:

1. Đại cương về bào chế và sản xuất thuốc mỡ.
2. Quy trình bào chế và sản xuất thuốc mỡ.
3. Máy móc, thiết bị và dây chuyền sản xuất thuốc mỡ.

5.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BẢO CHẾ VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

Để thu được thuốc mỡ có chất lượng tốt và đáp ứng các yêu cầu, cần phải:

- Sử dụng tá dược thích hợp nhất với tính chất lý hóa của dược chất và mục đích điều trị của thuốc mỡ (tác dụng trên bề mặt da hay tác dụng sâu...). Trên thực tế, với các thuốc mỡ được dụng (công thức đã được ghi trong dược điển) phải sử dụng tá dược đúng như qui định, với các thuốc mỡ đã nghiên cứu làm đúng như công thức đã đề xuất. Nhưng đối với thuốc mỡ kê đơn, nhiều khi thấy thuốc không ghi cụ thể thành phần tá dược. Do vậy người dược sĩ phải biết lựa chọn tá dược thích hợp trên mọi phương diện như đã nêu.
- Phải tiến hành phối hợp các tá dược với nhau và với các tá dược một cách hợp lý nhất nhằm thu được một hệ phân tán thật đồng nhất và với mức độ phân tán cao.
- Nói chung, đối với tất cả các thuốc mỡ, việc bào chế, sản xuất phải tiến hành trong điều vệ sinh và vô khuẩn càng cao càng tốt, đặc biệt đối với thuốc mỡ tra mắt, để bôi vết thương, để dùng cho trẻ sinh, thuốc mỡ kháng sinh thì nhất thiết phải đảm bảo vô khuẩn (dây chuyền sản xuất phải đạt GMP).

5.2. QUY TRÌNH BẢO CHẾ VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

Quy trình bào chế và sản xuất thuốc mỡ gồm 3 giai đoạn chính sau:

1. Chuẩn bị tá dược
2. Phối hợp (hay phân tán) dược chất với tá dược
3. Đóng gói và dán nhãn

5.2.1. Chuẩn bị tá dược

Tùy từng trường hợp, tá dược dùng để bào chế và sản xuất thuốc mỡ có thể được cấu tạo bởi một hoặc nhiều chất.

Nếu tá dược cấu tạo gồm nhiều chất phải dựa trên tính chất lý hoá của chúng để phối hợp với nhau một cách hợp lý nhất.

Trong phần tá dược, đã trình bày cụ thể cách bào chế các loại tá dược chế từ các chất thân nước (dễ hoà tan hoặc dễ phân tán trong nước) và các tá dược như tương kiểu N/D và D/N hay gặp trong thực tế.

Đối với các tá dược béo (dầu, mỡ, sáp và dẫn chất hoặc hydrocarbon) tiến hành phối hợp với nhau cụ thể như sau:

- Nếu gồm những chất thể lỏng, sánh hoặc mềm có thể phối hợp thành hỗn hợp đều bằng cách khuấy trộn trong cối hoặc máy nhào trộn.
- Nếu gồm nhiều chất thể lỏng, mềm, rắn với độ chảy khác nhau, phải đun chảy rồi trộn đều với nhau.

Cách tiến hành cụ thể như sau: Làm nhỏ các tá dược rắn bằng cách cắt hoặc xát (bằng bàn xát), đun chảy lần lượt trên cách thủy, đầu tiên cho chất có độ chảy cao nhất vào dụng cụ thích hợp (bát sứ hoặc bát sắt tráng men hoặc nồi đun hai vỏ tùy theo quy mô điều chế) rồi cho đồng lượng tá dược lỏng hoặc mềm vào trộn đều rồi đun cách thủy cho đến khi hỗn hợp bắt đầu chảy lỏng thì cho các thành phần còn lại vào lần lượt theo thứ tự độ chảy từ cao đến thấp và tiếp tục đun cho đến khi toàn bộ hỗn hợp đã lỏng. Trong suốt quá trình đun phải khuấy trộn cho tới khi nguội. Phải khuấy trộn cẩn thận nhằm hạn chế không khí lồng vào khối tá dược.

Nếu tá dược chứa các hợp chất cơ học, sau khi đun chảy tùy theo yêu cầu về mức độ tinh khiết, phải loại bằng cách để lắng rồi gạn hoặc lọc qua vải, qua len hoặc qua giấy lọc thô to. Nếu lọc qua giấy, phải dùng giấy lọc đã được sấy khô và phễu lọc nóng (nếu dùng phễu lọc thường phải tiến hành lọc trong tủ sấy) ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chảy của tá dược một chút. Phải hứng tá dược đã lọc vào dụng cụ đã được sấy nóng trong tủ sấy và tiến hành khuấy trộn cho đến khi nguội. Nếu dụng cụ không được sấy nóng trước (nhất là về mùa đông) hỗn hợp tá dược thu được dễ bị lổn nhổn do các thành phần có độ chảy cao hơn sẽ đông rắn quá nhanh và tách riêng ra.

Các tá dược béo thường dễ ôi khét khi có mặt của nước nên nhiều khi cần phải làm khan bằng cách cho thêm khoảng 5% natri sulfat khan vào hỗn hợp tá dược đã đun chảy, khuấy đều, để lắng, rồi tiến hành lọc nóng như trên.

Đối với tá dược dùng để chế thuốc mỡ tra mắt, bôi vết thương, dùng cho trẻ sơ sinh hoặc thuốc mỡ kháng sinh, sau khi đun chảy phải lọc nóng qua giấy lọc để đạt độ tinh khiết cao, sau đó tiệt khuẩn ở tủ sấy 140°C trong 3 giờ hoặc ở 160°C trong 2 giờ.

5.2.2. Phối hợp dược chất với tá dược

Đây là khâu quan trọng nhất trong quy trình bào chế thuốc mỡ.

Yêu cầu cần đạt được là dược chất phải được phân tán đồng đều trong toàn khối tá dược và đạt mức độ phân tán càng cao càng tốt. Để đạt yêu cầu này, phải dựa trên tính chất lý, hoá các thành phần dược chất, tá dược và các chất phụ mà áp dụng phương pháp phân tán hợp lý nhất. Dược chất có thể là chất lỏng, mềm hoặc rắn và có thể hoà tan trong bản thân tá dược hoặc trong một chất có trong thành phần cấu tạo tá dược hoặc trong một dung môi trợ thông thường (nước, cồn,

glycerin) hoặc không hoà tan trong tất cả các chất nói trên. Dựa vào tính chất của dược chất, có thể phân tán chúng vào tá dược bằng các phương pháp hoà tan, nhũ hoá hoặc trộn đều đơn giản và tùy theo phương pháp áp dụng để phân tán dược chất, sẽ thu được thuốc mỡ kiểu dung dịch, kiểu nhũ tương hoặc kiểu hỗn dịch.

Nếu trong thành phần thuốc mỡ có nhiều dược chất với tính chất hoà tan khác nhau, phải áp dụng kết hợp hai hoặc nhiều phương pháp và thuốc mỡ thu được sẽ là dạng kép: thuốc mỡ dung dịch - hỗn dịch hoặc thuốc mỡ hỗn dịch-nhũ tương.

5.2.2.1. Phối hợp dược chất với tá dược bằng phương pháp hoà tan

Phương pháp hoà tan thường được áp dụng trong việc bào chế thuốc mỡ có các dược chất hoà tan trong tá dược hoặc dễ hoà tan trong một số chất có trong thành phần cấu tạo của tá dược hoặc trong dung môi trợ đồng tan với tá dược.

- Nếu tá dược là chất béo hoặc các hydrocarbon và dược chất dễ hoà tan trong các chất này, tùy trường hợp có thể tiến hành hoà tan trực tiếp ở nhiệt độ thường hoặc ở nhiệt cao (cần tránh làm cho dược chất bị biến dạng hoặc bay hơi) hoặc cũng có thể dùng một dung môi dễ bay hơi và đồng tan với tá dược (đã đun chảy) làm chất trung gian để hoà tan dược chất trước khi phối hợp với tá dược, sau đó loại dung môi này đi bằng cách đun nóng. Các dược chất lỏng dễ hoà tan trong các tá dược trên thường được phối hợp với các tá dược ở nhiệt độ thường bằng cách khuấy trộn (ví dụ hoà tan các tinh dầu, methyl salicylat .v.v. trong tá dược béo hoặc vaselin).
- Đối với các dược chất rắn khi phối hợp với nhau sẽ tạo hỗn hợp eutectic chảy lỏng ở nhiệt độ thường (ví dụ long não với menthol hoặc menthol với resorcin) cũng tiến hành phối hợp như trên với tá dược. Đối với các dược chất rắn khác, để hoà tan được nhanh chóng, phải làm nhỏ dược chất trước; tiến hành hoà tan trong tá dược đã đun chảy và còn nóng hoặc hoà tan trong một lượng thích hợp dung môi trung gian dễ bay hơi rồi phối hợp với tá dược (ví dụ hoà tan menthol hoặc phenol và các dẫn chất, các hormon,.v.v.)
- Nếu dược chất dễ bay hơi, phải tiến hành hoà tan trong dụng cụ kín và ở nhiệt độ không quá 50°C.

Cần lưu ý không dùng nhiệt độ cao hoặc dung môi trung gian để hoà tan những lượng dược chất vượt quá khả năng hoà tan ở nhiệt độ thường của lượng dược chất có trong thuốc mỡ. Vì như vậy sẽ thu được dung dịch quá bão hoà và khi nguội hoặc sau khi loại dung môi trung gian, dược chất sẽ kết tinh trở lại trong tá dược. Hỗn hợp thu được sẽ không đồng nhất và các tinh thể dược chất kết tinh thường có kích thước lớn hơn các tiểu phân dược chất đã được nghiền mịn. Vì vậy, đối với trường hợp này nên bào chế thuốc mỡ bằng cách nghiền mịn dược chất và phối hợp vào tá dược.

- Đối với các tá dược thân nước, tùy trường hợp, có thể hoà tan dược chất trong tá dược (ví dụ: PEG) hoặc hoà tan trong những dung môi trợ đồng

tan với tá dược như nước, glycerin, cồn có trong thành phần tá dược. Ví dụ tá dược chế với tinh bột, cellulose, PEG

5.2.2.2. Phối hợp dược chất với tá dược bằng phương pháp nhũ hoá

Phương pháp nhũ hoá trong kỹ thuật bào chế thuốc mỡ bao gồm 2 phương pháp: trộn đều nhũ hoá và nhũ hoá trực tiếp.

- Trộn đều nhũ hoá: là trộn dược chất ở thể lỏng với tá dược hút hoặc tá dược nhũ tương kiểu N/D hay D/N để thu được thuốc mỡ nhũ tương.

Nói chung có thể áp dụng phương pháp trộn đều nhũ hoá để bào chế tất cả các thuốc mỡ có dược chất lỏng không đồng tan với tá dược hoặc dược chất mềm hoặc rắn dễ hoà tan trong các dung môi trơ không đồng tan với tá dược.

- Trên thực tế: phương pháp này hay được áp dụng nhất trong kỹ thuật bào chế các loại thuốc mỡ sau đây:
 - + Thuốc mỡ có dược chất lỏng phân cực hoặc bán phân cực như: thủy ngân kim loại, ichtiol, hắc ín, bôm Peru, dầu Cade, nước hạnh nhân đắng, dung dịch acetat chì kiềm... không đồng tan với tương ngoại của tá dược là những chất không phân cực như dầu, mỡ, sáp, hydrocarbon...
 - + Thuốc mỡ có các dược chất mềm hoặc rắn dễ hoà tan trong các dung môi trơ phân cực (nước, cồn, glycerin) như các cao thuốc, muối kháng sinh, muối alcaloid và các muối kim loại khác...
 - + Thuốc mỡ có các dược chất rắn chỉ phát huy tác dụng dược lý tốt khi được dùng dưới dạng dung dịch nước như iod, bạc keo...
- Phương pháp bào chế:
 - + Đối với các dược chất lỏng: thêm dần từng lượng nhỏ vào tá dược, vừa thêm vừa khuấy trộn nhẹ. Khi đã phối hợp hết lượng dược chất khuấy trộn mạnh hơn cho tới khi thu được hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất.
 - + Đối với các dược chất rắn: hoà tan trong một lượng tối thiểu dung môi trơ thích hợp, rồi phối hợp dần vào tá dược.
 - + Đối với các cao mềm, cao khô dược liệu: nghiền với đồng lượng glycerin hoặc hỗn hợp dung môi cồn-glycerin-nước tỷ lệ 1/3/6, rồi phối hợp vào tá dược.
- Một số điểm lưu ý:
 - + Phải trừ lượng dung môi đã dùng để hoà tan dược chất vào lượng tá dược
 - + Phải xem xét khả năng nhũ hoá của tá dược và để thu được thuốc mỡ nhũ tương bền vững chỉ nên nhũ hoá vào tá dược những lượng dược chất lỏng hoặc dung dịch dược chất không vượt quá 50% khả năng nhũ hoá của tá dược.

- + Có nhiều trường hợp phải thay thế một lượng có trong công thức thuốc mỡ bằng đồng lượng chất nhũ hoá thích hợp như lanolin, cholesterol...
 - + Lượng dung môi trợ dùng hoà tan được chất chỉ để hoà tan ở nhiệt độ cao cần phải đủ để tránh sự kết tinh trở lại của được chất trong thuốc mỡ khi để nguội.
 - + Đối với các được chất rắn có độ hoà tan quá thấp trong các dung môi trợ phân cực hoặc tham gia với nồng độ lớn trong thuốc mỡ, không nên áp dụng phương pháp này để bào chế vì sẽ phải dùng một dung môi quá lớn ảnh hưởng đến nồng độ, thể chất và tính bền vững của thuốc mỡ.
 - + Khi có được chất có thể phản ứng tương kỵ với nhau (ví dụ tanin và muối alcaloid, v. v...) thì dù chúng dễ hoà tan trong các dung môi trợ cũng nên phối hợp dưới dạng rắn ở thể bột mịn vào tá được. Để hạn chế phản ứng tương kỵ nên trộn riêng từng chất với một phần tá được rồi mới phối hợp với nhau thành hỗn hợp đều bằng cách trộn nhẹ nhàng.
- Nhũ hoá trực tiếp: để bào chế các thuốc mỡ nhũ tương

Trong thực hành, thường áp dụng phương pháp này đối với các trường hợp cần hoà tan các được chất trong hai tướng dầu và nước của nhũ tương rồi mới bào chế thành thuốc mỡ nhũ tương.

Cách thực hiện cụ thể giống như đã mô tả trong cách bào chế các tá được nhũ tương.

5.2.2.3. Phối hợp được chất với tá được bằng phương pháp trộn đều đơn giản.

Là phương pháp phân tán được chất dưới dạng rắn hạt nhỏ vào tá được

Thường áp dụng phương pháp này trong các trường hợp sau đây:

- Thuốc mỡ có các được chất rắn không hoà tan hoặc rất ít hoà tan trong tá được, đồng thời cũng không hoà tan hoặc rất ít hoà tan trong các dung môi trợ thông thường. Ví dụ: tinh bột, kẽm oxyd, magnesi carbonat, v. v...
- Thuốc mỡ có các được chất tác dụng tại chỗ nơi bôi thuốc cần hạn chế sự hấp thu. Ví dụ: để hạn chế sự hấp thu của pirogalol, resorcin, kẽm sulfat, phải phân tán các chất này dưới dạng rắn bột mịn vào tá được mặc dù các chất này dễ hoà tan trong nước.
- Thuốc mỡ có các được chất có thể phản ứng tương kỵ với nhau.
- Các bột nhão.

Cách tiến hành điều chế cụ thể như sau:

Làm bột các được chất rắn đến độ mịn tối đa. Nếu lượng lớn phải rây qua cỡ rây thích hợp để được các hạt nhỏ đều. Nếu gồm nhiều chất phải trộn chúng với nhau trong cối thành hỗn hợp đều theo nguyên tắc trộn bột kép.

Cho bột được chất thu được ở trên khoảng đồng lượng tá được lỏng thích hợp đồng tan được với tá được của thuốc (ví dụ: dầu parafin, glycerin, nước, PEG, v. v...) hoặc một lượng tá được đã đun chảy (ví dụ vaselin) và nghiền thật kỹ để tiếp tục làm mịn thêm các được chất rắn. Đoạn thêm dần lượng các tá được còn lại (mỗi lần thêm khoảng đồng lượng với lượng đã có trong cối) và quấy trộn cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất.

Cần lưu ý: Nếu đã dùng một lượng tá được lỏng không có trong thành phần của tá được để nghiền mịn được chất, phải nhớ trừ vào lượng các tá được có trong thuốc để đảm bảo thu được thuốc mỡ chứa đúng nồng độ được chất yêu cầu.

5.2.2.4. Phối hợp được chất với tá được bằng cách áp dụng kết hợp nhiều phương pháp

Trong thực hành bào chế thường gặp các thuốc mỡ mà trong thành phần có nhiều được chất với tính chất hoà tan khác nhau nên để thu được thành phẩm có chất lượng tốt, phải áp dụng kết hợp nhiều phương pháp đã trình bày ở trên để phân tán các được chất vào tá được một cách hợp lý nhất nhằm làm cho chúng đạt độ phân tán cao nhất trong thuốc.

5.2.3. Đóng gói và bảo quản thuốc mỡ

Muốn đảm bảo tuổi thọ của thuốc mỡ, ngay sau khi bào chế phải đóng gói thuốc mỡ cẩn thận trong các đồ bao gói thật kín, sạch sẽ, vô khuẩn.

Đối với các thuốc mỡ được pha chế sẵn ở các phòng bào chế với lượng tương đối lớn để dự trữ cấp phát dần, thường đóng vào lọ hoặc hộp rộng miệng bằng thủy tinh, sứ hoặc chất dẻo có nắp kín. Khi đóng thuốc mỡ vào lọ hoặc hộp, cần chú ý không để còn lại các lỗ chứa không khí trong khối thuốc vì sẽ tạo điều kiện cho các phản ứng oxy hoá, biến chất ôi khét dễ xảy ra trong các thuốc mỡ chế với tá được béo. Còn đối với thuốc mỡ nhũ tương hoặc hỗn dịch áp lực không khí nói trên có thể làm cho 2 tướng dễ tách riêng.

Đối với các thuốc mỡ dễ bị biến chất dưới tác dụng của ánh sáng phải đóng vào lọ sứ hoặc thủy tinh màu (ví dụ thuốc mỡ thủy ngân vàng oxyd).

Thuốc mỡ sản xuất ở quy mô công nghiệp thường được đóng vào ống tuýp bằng thiếc, nhôm, hoặc chất dẻo.

Đóng thuốc mỡ vào tuýp là thích hợp nhất vì ống kín bảo quản thuốc tốt nhất, hạn chế được sự tiếp xúc giữa thuốc với môi trường bên ngoài nên hạn chế được các hiện tượng mất nước, khô cứng hoặc bị biến chất ôi khét, hoặc bị vi khuẩn nấm mốc xâm nhập. Đồng thời việc sử dụng cũng thuận tiện hơn, đảm bảo vệ sinh vô khuẩn hơn đóng vào lọ hoặc hộp. Mặt khác có thể in nhãn trực tiếp lên ống nên đảm bảo tránh nhầm lẫn.

Đóng vào ống bằng kim loại tốt hơn ống bằng chất dẻo vì ống bằng chất dẻo có nhược điểm sau mỗi lần bóp ống để lấy thuốc, ống sẽ trở lại hình dạng ban đầu nên sẽ làm cho không khí chui vào phần ống rỗng và do đó dễ làm cho thuốc bị nhiễm khuẩn hoặc biến chất. Mặt khác phần lớn các loại chất dẻo còn có nhược điểm không tiệt khuẩn được bằng nhiệt độ và khó sử dụng hơn.

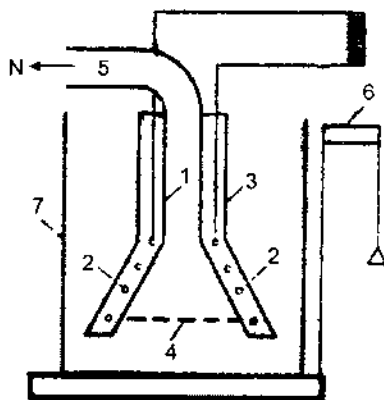
5.3. MÁY MÓC, THIẾT BỊ VÀ DÂY CHUYỀN SẢN XUẤT THUỐC MỠ

Có nhiều loại máy móc thiết bị dùng trong sản xuất thuốc mỡ. Máy móc thiết bị phụ thuộc vào dạng thuốc mỡ và qui mô sản xuất. Dây chuyền máy móc thiết bị thường được lắp đặt liên hoàn từ khâu đầu tới khâu cuối. Nhà xưởng được xây dựng và dây chuyền sản xuất thuốc mỡ được lắp đặt theo theo nguyên tắc GMP.

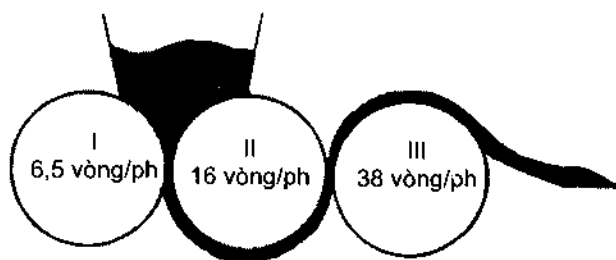
Các loại máy móc, thiết bị thường dùng trong sản xuất thuốc mỡ, gồm:

- Máy xay hoặc máy nghiền bi
- Rây hoặc máy rây với cỡ rây thích hợp
- Máy làm bột siêu mịn (micropulverozer)
- Thiết bị đun chảy và tiết trùng tá dược
- Máy trộn thuốc mỡ
- Máy cán 3 trục hoặc máy làm đồng nhất
- Máy đóng thuốc mỡ

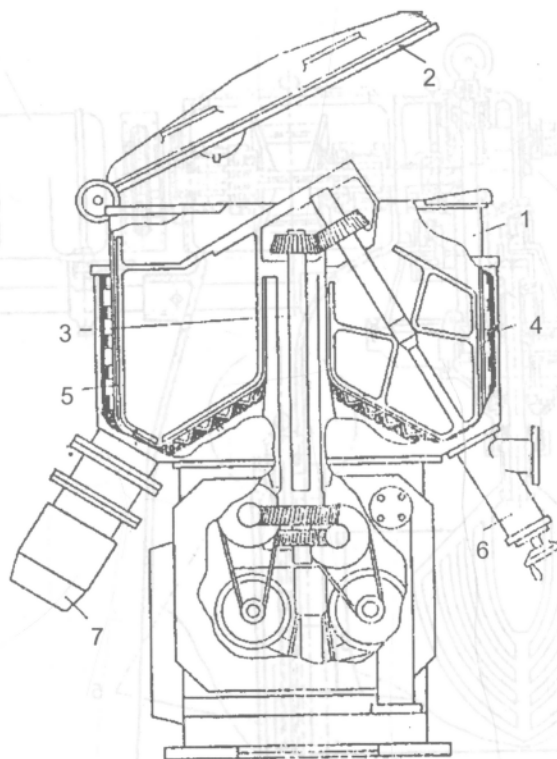
Sơ đồ và hình ảnh một số loại máy móc, thiết bị dùng trong sản xuất thuốc mỡ (Hình 5.1 đến hình 5.8)



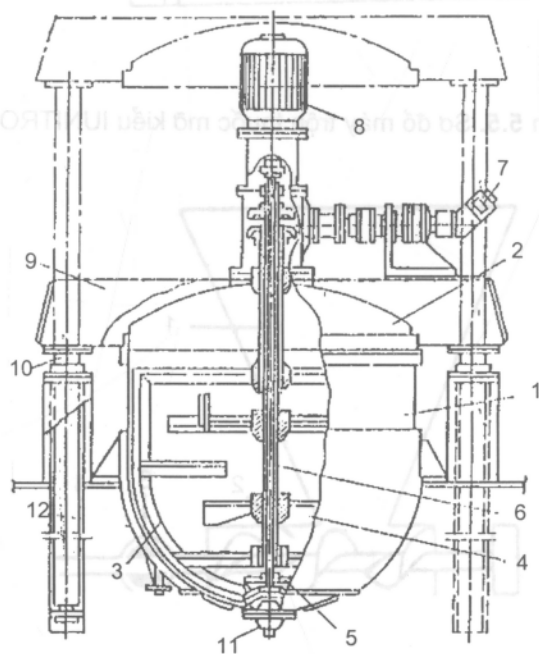
Hình 5.1. Sơ đồ thiết bị đun chảy và tiết trùng tá dược .



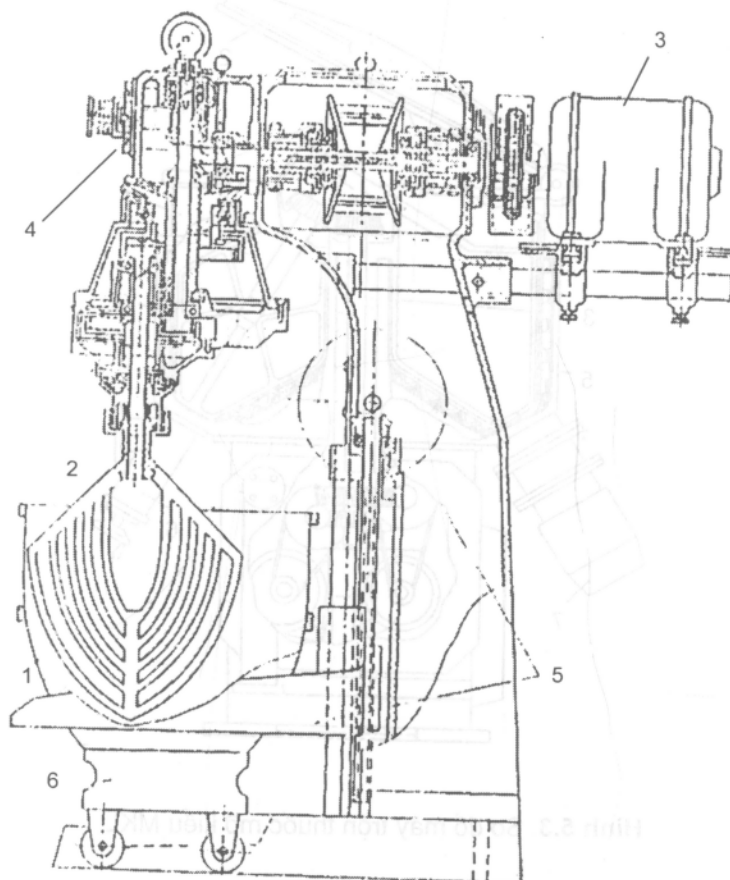
Hình 5.2. Sơ đồ máy cán mịn thuốc mỡ kiểu 3 trục



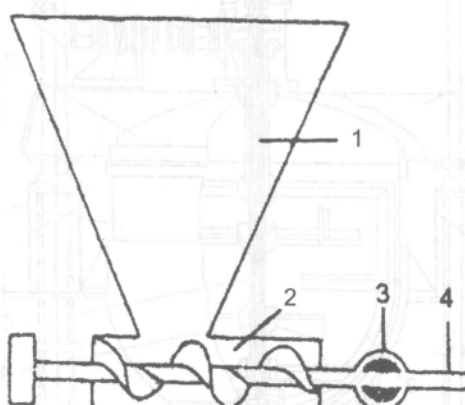
Hình 5.3. Sơ đồ máy trộn thuốc mỡ kiểu MKL



Hình 5.4. Sơ đồ máy trộn thuốc mỡ

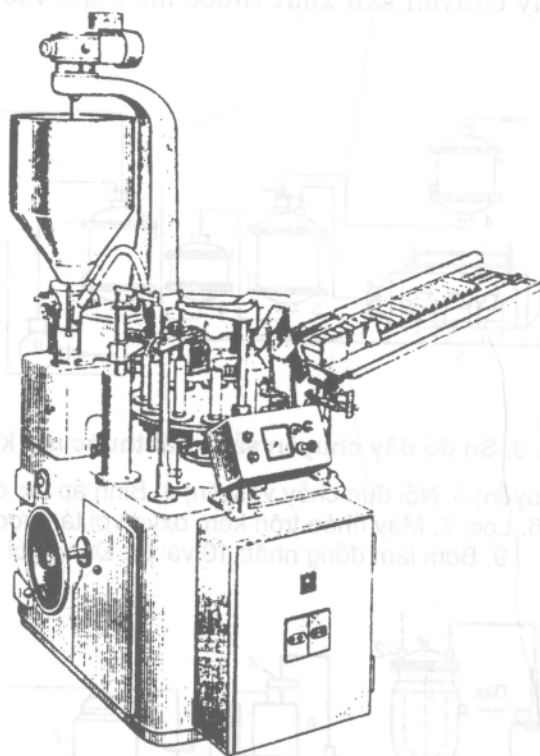


Hình 5.5. Sơ đồ máy trộn thuốc mỡ kiểu IUNITRON

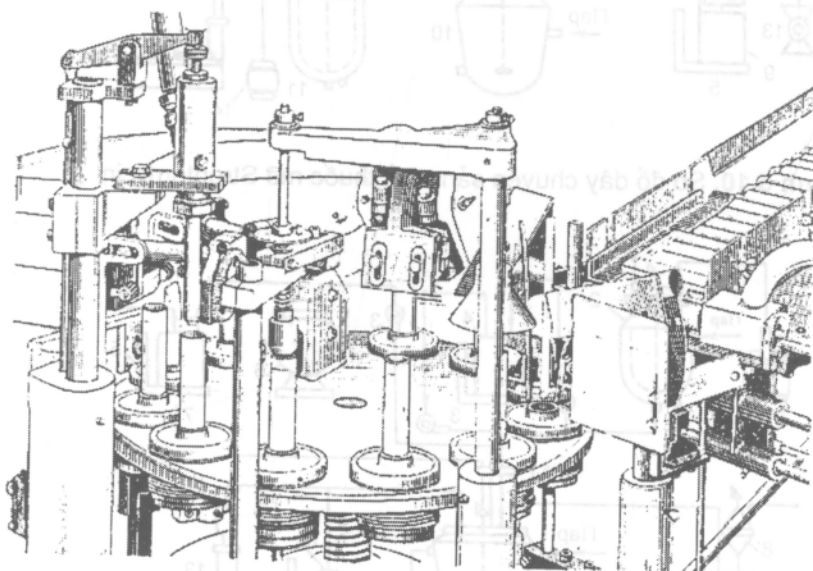


Hình 5.6. Sơ đồ cắt dọc máy đóng thuốc mỡ theo phương pháp nằm ngang

1. Phễu chứa thuốc; 2. Trục quay; 3. Van điều chỉnh; 4. Giá đặt tuýp

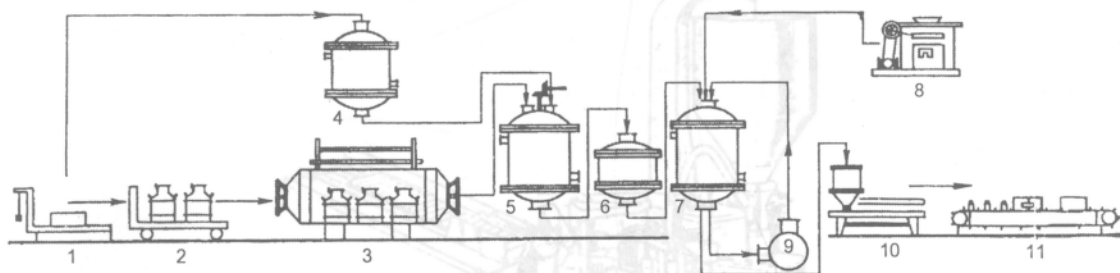


Hình 5.7. Máy đóng thuốc mỡ kiểu ERWEKA



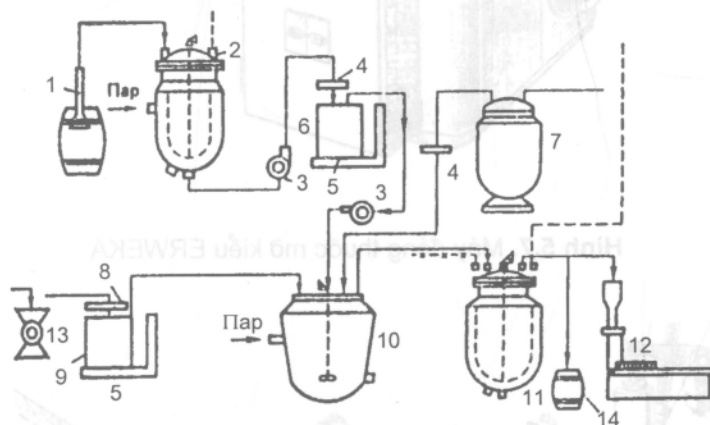
Hình 5.8. Máy đóng thuốc mỡ quay tròn kiểu ERWEKA

Sơ đồ một số dây chuyền sản xuất thuốc mỡ ở qui mô công nghiệp (hình 5.9 đến hình 5.11)

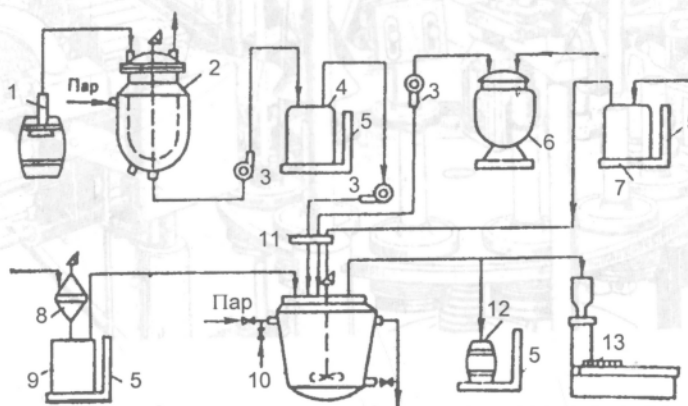


Hình 5.9. Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc mỡ kẽm oxyd

1. Cân; 2. Xe vận chuyển; 3. Nồi đun chảy vaselin; 4. Bình áp lực đun chảy tá dược khác;
5. Máy trộn tá dược; 6. Lọc; 7. Máy nhào trộn kẽm oxyd với tá dược; 8. Xay rây kẽm oxyd;
9. Bơm làm đồng nhất; 10 và 11. Đóng gói



Hình 5.10. Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc mỡ Streptomycin



Hình 5.11. Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc mỡ lufenoxin

TÀI LIỆU THAM KHẢO

I. Tiếng Việt

1. Đặng Hanh Khôi (1978); Sinh dược học; Nhà xuất bản Y học Hà Nội
2. Hồ Tuyển và Hoàng Tích Huyền dịch từ tiếng Đức; Sự tiếp thụ sinh học của thuốc (1983); Nhà xuất bản Y học Hà Nội
3. Hoàng Ngọc Hùng (2005); Quản lý chất lượng thuốc; Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
4. Trường Đại học Dược Hà Nội- Bộ môn Bào chế (1991), Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc, Nhà xuất bản Y học.
5. Trường Đại học dược Hà Nội- Bộ môn Bào chế (2002), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Nhà xuất bản Y học.
6. Trường Đại học Dược Hà Nội- Bộ môn Bào chế (2002), Sinh dược học bào chế, Nhà xuất bản Y học.
7. Trường Đại học Dược Hà Nội- Bộ môn Bào chế (2005), Một số chuyên đề về bào chế hiện đại, Nhà xuất bản Y học.
8. Rona M. Mackie (2002), Lâm sàng da liễu (Biên dịch: BS. Bích Thủy và BS. Hải Yến)

II. Tiếng Anh

1. Michael Auton; Pharmaceutics: The science of Dosage form Design, "Churchill Livingstone", London 1996
2. Kenneth E. Avis, Leon Lachman, Herbert A. Lieberman - Pharmaceutical dosage Forms: Parenteral Medications, "Marcel Dekker, Inc", New York 1996, In three Volumes.
3. Australian Guidelines for the Registration of Drug. Vol 1, July 1994: Guidelines on Stability Testing of Pharmaceuticals contents.
4. Gilber S. Banker, Christopher T. Rhodes - Modern Pharmaceutics (Third edition), "Marcel Dekker, Inc", New York 1996.
5. Brian W. Barry; Dermatological Formulation, "Marcel Dekker, INC", New York 1983
6. Jens T. Carstensen - Drug Stability (Second Edition), "Marcel Dekker, INC", New York, 1995
7. Yie W. Chien; Novel Drug Delivery Systems; "Marcel Dekker, Inc", New York 1992, Second Edition
8. FDA Stability Guideline, USA-1987.

9. Milo Gibaldi- Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics; Philadelphia, 1984
10. Athur H. Kibbe; Handbook of Pharmaceutical Excipients (Third Edition); American Pharmaceutical Association; 2000
11. Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, Gibert S. Bannker- Pharmaceutical dosage Forms: Disperse Systems, "Marcel Dekker, Inc", New York 1990
12. Gareth A. Lewis, Didier Mathieu, Roger Phan Tan Luu; Pharmaceutical Experimental Design; Marcel Dekker, Inc. New York, 1999
13. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz; Pharmaceutical dosage Forms: Tablets, (Second edition), "Marcel Dekker, Inc", New York 1990, In three Volumes
14. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanic - The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, "Lea & Febiger", Philadelphia, 1986
15. Robert E. Notari- Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, "Marcel Dekker, Inc", New York, 1971.
16. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, November 1996
17. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products, October 1993.
18. JICWELS-Textbook I "The 9th study Programme on Manufacturing control of Essential Drugs", Tokyo Japan 1998
19. WHO Guidelines for Stability Testing of Pharmaceutical Products containing Well-Established drug Substances in conventional Dosage forms, WHO Technical Report Series; No. 863, 1996

III. Tiếng Nga

1. Лакин К. М, Крылов Ю. Ф- Биотрансформация лекарственных веществ, Москва " Медицина" 1981 г.
2. Муравьев И. А- Технология лекарств, том 1 и 2, Москва "Медицина" 1980 г.
3. Скаун Н. П- Основы фармако- генетики, Киев "Здоровья" 1976 г.
4. Тенцова А. И, Ажгихин И. С- Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (введение в биофармацию), Москва "Медицина" 1974 г.
5. Тенцова А. И, Грецкий В. М- Современные аспекты исследования и производства мазей. Москва "Медицина" 1980 г.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

DS. LÊ THỊ MINH NGUYỆT

Sửa bản in:

DS. LÊ THỊ MINH NGUYỆT

Trình bày bìa:

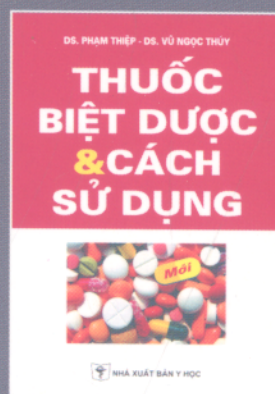
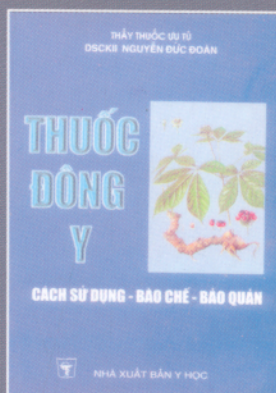
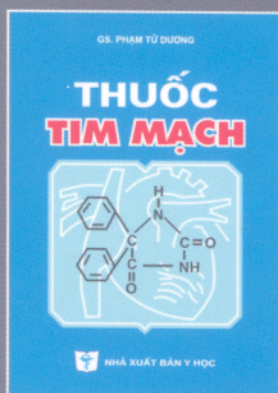
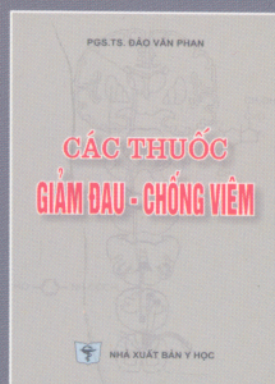
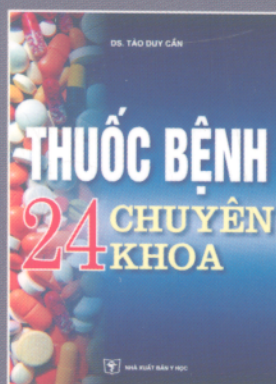
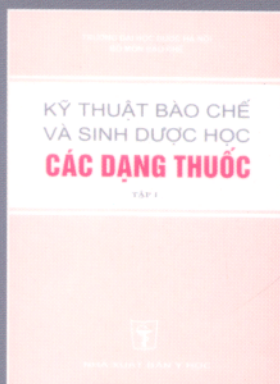
CHU HÙNG

Kt vi tính:

TRẦN HẢI YẾN

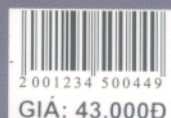
In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/2 - 95 - 271/YH
In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2006.

NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT THUỐC MỠ



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Điện thoại: 04.7 625 922 - 7 625 934 * Fax: 04.7 625 923
Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc
Email: xuatbanyhoc@fpt.vn
Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP. Hồ Chí Minh
Điện thoại: 08.9 235 648 * Fax: 08.9 230 562



017 1-8