**SINH KHẢ DỤNG**

**Các thuộc tính lý hóa của dược chất ảnh hưởng đến sinh khả dụng:**

##### Độ tan và tốc độ hòa tan

Trong cơ thể, dược chất muốn hấp thu thì phải được hòa tan trong dịch sinh học bao quanh màng. Do đó, độ hòa tan của dược chất ảnh hưởng nhiều tới SKD.

Với dược chất ít tan thì chính độ tan là yếu tố hạn chế hấp thu. Theo các nhà nghiên cứu thì chính các chế phẩm chứa dược chất ít tan (độ tan < 1%) thường có vấn đề về SKD. Trong trường hợp này, muốn tăng SKD của thuốc thì phải tìm biện pháp làm tăng độ tan của dược chất (dùng chất làm tăng độ tan, dùng hỗn hợp dung môi, chế hệ phân tán rắn...)

Với dược chất dễ tan và hấp thu khi uống dễ gây tác dụng không mong muốn hay độc tính do nồng độ đỉnh vượt quá giới hạn an toàn. Trong trường hợp này, người ta phải làm chậm quá trình giải phóng và hòa tan của dược chất để kéo dài tác dụng của thuốc và làm giảm tác dụng phụ.

Tốc độ hòa tan của dược chất theo phương trình Noyes – Whitney được biểu thị như sau:

dC

= K.A (Cs-C)

dt

hòa tan

Trong đó: K là hằng số tốc độ hòa tan

A là diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường

Cs là nồng độ bảo hòa của dược chất C là nồng độ dược chất tại thời điểm t

Trong bào chế, với dược chất rắn ít tan, người ta làm tăng tốc độ hòa tan bằng cách giảm kích thước tiểu phân (nghiền mịn hơn) để làm tăng tốc độ hấp thu.

Tuy nhiên, trong cơ thể, hòa tan và hấp thu là một quá trình động. Khi dược chất vừa được hòa tan thì được hấp thu ngay, làm cho hiệu số Cs-C luôn luôn tồn tại, do đó làm cho quá trình hòa tan được liên tục.

Tóm lại, tất cả các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất đều có khả năng ảnh hưởng đến SKD của dạng thuốc. Tìm các biện pháp tác động lên độ tan và tốc độ hòa tan là một hướng đi để cải thiện và nâng cao SKD.

##### Trạng thái kết tinh hay vô định hình:

Dược chất rắn có thể tồn tại dưới dạng kết tinh hay vô định hình. Trạng thái vật lý này ảnh hưởng đến độ tan và độ bền của dược chất, do đó ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của thuốc.

Dạng kết tinh là dạng có cấu trúc mạng lưới tinh thể tương đối bền vững, cho nên thường khó hòa tan hơn dạng vô định hình. Cùng 1 liều dược chất, nhưng dạng vô định hình do dễ hòa tan hơn nên có khả năng tạo ra SKD cao hơn dạng kết tinh.

Ví dụ: Muối chloramphenicol ở dạng kết tinh sau khi uống do khó tan nên không thủy phân để giải phóng lại chloramphenicol cho nên không gây được tác dụng điều trị. Khi chế hỗn dịch phải dùng chloramphenicol pamitat hoặc stearat (dạng muối palmitat giải phóng lại chloramphenicol nhanh hơn).

Vì vậy, khi bào chế, người bào chế phải biết chính xác dạng thù hình của dược chất để đảm bảo SKD của thuốc.

##### Hiện tượng đa hình:

Một dược chất có thể kết tinh dưới nhiều dạng tinh thể khác nhau tùy theo điều kiện kết tinh. Các dạng kết tinh khác nhau có tính chất vật lý khác nhau. Quá trình kết tinh thường bắt đầu từ việc tạo thành dạng ít bền cần ít năng lượng đến dạng bền cần nhiều năng lượng hơn. Dạng không bền dễ tan hơn dạng bền, do đó khi chế thành dạng bào chế sẽ có SKD cao hơn. Tuy nhiên, trong quá trình bảo quản, dạng không bền có thể chuyển thành dạng bền giảm SKD của thuốc.

Trong quá trình bào chế, các thao tác kỹ thuật như nghiền bột, tạo hạt, dập viên, chế hỗn hợp phân tán rắn... đều có thể làm cho dược chất chuyển từ dạng kết tinh không bền sang bền làm giảm SKD của thuốc. Ngay với một dạng kết tinh, hình dạng và kích thước tinh thể cũng có thể thay đổi và ảnh hưởng đến các thông số kỹ thuật bào chế như độ trơn chảy của bột, khả năng chịu nén .... Nhiều khi các khuyết tật tinh thể (như sự sứt mẻ, nứt rạn tinh thể, các khoảng trống trong mạng lưới cấu trúc tinh thể...) cũng có thể làm thay đổi độ tan và hấp thu của dược

1. **Hiện tượng hydrat hóa:**

Trong quá trình kết tinh, dược chất có thể ở dạng khan hay dạng hydrat hóa. Dạng khan hay ngậm nước có liên quan đến độ hòa tan của dược chất, do đó có thể tạo ra các chế phẩm tương đương về bào chế nhưng lại có SKD khác nhau. Thông thường dạng khan hòa tan trong nước nhanh hơn dạng ngậm nước, nên dược chất hấp thu nhanh hơn.

Ví dụ:

Ampicilin khan hòa tan trong nước nhanh hơn ampicilin trihydrat. Nghiên cứu SKD của hỗn dịch và nang thuốc ampicilin lưu hành trên thị trường, người ta thấy: Chế phẩm Omnipen (chứa ampicilin khan) có SKD cao hơn chế phẩm Polycilin (chứa lượng tương đương ampicilin trihydrat). Kết quả nghiên cứu về thử hòa tan, về hấp thu trên súc vật và trên người đều giống nhau và phù hợp với độ tan của nguyên liệu ban đầu.

Trong bào chế, nhiều dược chất tồn tại dưới 2 dạng: khan và ngậm nước: cloral, cafein, penicilin, quinin, ...Trong quá trình sản xuất và bảo quản, dưới tác động của

nhiều yếu tố như nhiệt độ, dung môi (xát hạt ướt, sấy khô, chế hỗn dịch ...) có thể làm cho dạng này chuyển sang dạng khác dẫn đến thay đổi SKD của chế phẩm.

##### Kích thước tiểu phân:

Theo phương trình Noyes – Whitney, tốc độ hòa tan của dược chất phụ thuộc vào bề mặt tiếp xúc (BMTX) giữa tiểu phân rắn và môi trường hòa tan.

Trên thực tế, vào đầu những năm 1970, người ta đã phát hiện ra một số chế phẩm lưu hành trên thị trường không có tác dụng điều trị. Đi sâu vào nghiên cứu, các nhà SDH đã chứng minh rằng nguyên nhân là do KTTP không thích hợp làm cho dược chất không hòa tan được.

Ví dụ: Viên Griseofulvin V không có tác dụng chống nấm. Nguyên nhân là do viên được bào chế từ bột mịn. Alinson và cộng sự đã chứng minh rằng tốc độ hấp thu của griseofulvin tuyến tính với logarit diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất: 0,5g griseofulvin micronise cho một nồng độ máu tương đương với 1g griseofulvin ở dạng bột mịn. Do kết quả nghiên cứu này USP đã chấp nhận griseofulvin siêu mịn với liều dùng giảm đi một nửa so với dạng bột thông thường.

Trên lâm sàng, các chế phẩm chứa nortestosteron micronise có tác dụng mạnh gấp 5 lần các chế phẩm tương ứng nhưng bào chế từ dạng bột mịn.

Hiện nay, nhiều dược chất được được dùng dưới dạng bột siêu mịn, nhất là các corticoid: hydrocortison, dexamethason, fluocinolon acetonid,... Dùng bột siêu mịn sẽ giảm được liều dùng, tiết kiệm được dược chất nên đem lại lợi ích kinh tế rất lớn.

Qua nghiên cứu SDH đã phát hiện nhiều dược chất có tốc độ hấp thu phụ thuộc vào KTTP như: chloramphenicol, tetracyclin, sulfathiazol, tolbutamid, aspirin, barbituric...

Với dược chất dễ bị phân hủy bởi dịch vị, nếu nghiền mịn quá, dược chất sẽ dễ tan trong dịch vị và phân hủy nhiều hơn (penicilin, erythromycin,...).

Với dược chất có mùi vị khó chịu, khi nghiền mịn quá sẽ làm tăng cường độ mùi, có thể ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị của thuốc.

Trong một số bột thuốc hay hỗn dịch, nếu bột mịn quá sẽ tạo ra cục vón. Bởi vì vật chất luôn có xu hướng bảo toàn năng lượng bề mặt nên các tiểu phân siêu mịn có xu hướng tập hợp nhau lại để giảm bề mặt tự do. Trong các cục vón thường chứa nhiều không khí, làm cho dược chất khó thấm môi trường hòa tan cho nên làm giảm tốc độ hòa tan và hấp thu của thuốc. Khi nghiền mịn, bột cũng dễ hút ẩm (do BMTX tăng), do đó cũng khó bảo quản hơn.

Ngoài ra, việc nghiền bột mịn cũng tiêu tốn nhiều năng lượng và thời gian, có thể không lợi về kinh tế. Ngoài tốc độ hòa tan, KTTP còn ảnh hưởng đến các thông số khác trong quá trình bào chế như độ trơn chảy của bột, khả năng liên kết khi dập viên... Cho nên cần phải xem xét KTTP một cách toàn diện, trong từng dạng thuốc cụ thể.

Tóm lại, khi bào chế dạng thuốc có chứa tiểu phân dược chất rất ít tan, cần tiêu chuẩn hóa KTTP cho từng chế phẩm để đảm bảo SKD của thuốc.

##### Độ ổn định hóa học của dược chất:

Nhiều dược chất không bền về mặt hóa học dưới tác động của ngoại môi bị oxy hóa, thủy phân, phân giáng bởi enzym, môi trường acid ... (vitamin, aspirin...). SKD của các dược chất này sẽ bị giảm dần trong quá trình bào chế và bảo quản. Do đó, các nhà bào chế phải chú ý tìm các biện pháp khắc phục để đảm bảo SKD của thuốc (bao bảo vệ, bao tan trong ruột, vi nang hóa...).