**Các yếu tố ảnh hưởng đến hệ thống phân phối thuốc giải phóng kéo dài dùng đường uống**

***1) Yếu tố lý hóa [2-5]***

*1.1) Độ hòa tan trong nước*

Hầu hết các loại thuốc là axit yếu hoặc bazơ yếu, thuốc có độ hòa tan trong nước thấp sẽ khó kết hợp vào cơ chế giải phóng kéo dài. Đối với thuốc có độ hòa tan cao và tốc độ hòa tan nhanh thường khá khó để làm chậm quá trình hòa tan của nó. Thuốc có độ tan trong nước cao có thể hòa tan trong nước hoặc dịch tiêu hóa dễ dàng và có xu hướng giải phóng dạng bào chế của nó trong một lần giải phóng và do đó được hấp thụ nhanh chóng dẫn đến lượng máu tăng mạnh nồng độ thuốc so với thuốc ít hòa tan hơn. Thường rất khó để kết hợp một loại thuốc độ hòa tan trong nước cao trong dạng bào chế và làm chậm quá trình giải phóng thuốc đặc biệt khi dùng liều cao. Độ pH độ hòa tan phụ thuộc đặc biệt trong phạm vi pH sinh lý sẽ là một phạm vi khác vấn đề đối với công thức giải phóng kéo dài do sự thay đổi độ pH khắp đường tiêu hóa và sự thay đổi tốc độ hòa tan. Các hệ thống phân loại dược phẩm sinh học (BCS) cho phép ước tính khả năng xảy ra sự đóng góp của ba yếu tố chính độ tan, tốc độ hòa tan và tính thấm qua đường ruột ảnh hưởng đến sự hấp thụ qua đường uống.

Loại III (Độ hòa tan cao - Độ thấm thấp) & Loại IV (Độ hòa tan thấp- Tính thấm kém) thuốc là những ứng cử viên kém cho dược chất dạng bào chế giải phóng kéo dài với độ hòa tan < 0,1 mg/ml đáng kể trở ngại hòa tan và thường hợp chất có độ hòa tan 10 mg/ml

gây khó khăn cho việc định lượng công thức hòa tan. Nhìn chung, thuốc có độ hòa tan cao là không mong muốn để xây dựng trong một dạng bào chế giải phóng kéo dài.

*1.2) Hệ số phân bố D/N (P (o/w))*

Hệ số phân chia được định nghĩa là tỷ lệ thuốc trong pha dầu so với pha dầu pha nước liền kề. Thuốc đi qua qua màng sinh học, hệ số phân bố cho thấy ảnh hưởng nhiều tới sinh khả dụng của dược chất vì ưa dầu là bản chất của màng sinh học Thuốc mà có hệ số phân bố thấp hơn thì không thích hợp cho hệ thống phân phối thuốc CR đường uống và thuốc có hệ số phân bố cao hơn cũng không phù hợp với hệ thống phân phối thuốc SR đường uống vì chúng sẽ không tách ra khỏi màng lipid một khi nó đi vào màng [5].

*1.3) pKa của dược chất và sự ion hóa ở pH sinh lý*

Thuốc tồn tại chủ yếu ở dạng ion hóa là ứng cử viên kém cho hệ phân phối thuốc giải phóng kéo dài đường uống. Sự hấp thu của thuốc không ion hóa thì tốt trong khi đó sự thẩm thấu của thuốc bị ion hóa là không đáng kể vì tốc độ hấp thu của thuốc bị ion hóa ít hơn 3-4 lần so với thuốc không bị ion hóa. Phạm vi pKa cho thuốc có tính axit ion hóa nhạy cảm với độ pH là khoảng 3,0-7,5 và phạm vi pKa cho thuốc cơ bản có ion hóa nhạy cảm với pH là khoảng 7,0-11,0 là lý tưởng cho sự hấp thụ tích cực tối ưu. Thuốc sẽ không ion hóa khi tỷ lệ ở mức 0,1-5,0% [2].

*1.4) Độ ổn định của thuốc*

Thuốc trải qua quá trình thủy phân axit/bazơ và sự phân hủy enzyme khi dùng theo đường uống. Nếu thuốc trong trạng thái rắn sự lão hóa sẽ xảy ra ở tỷ lệ thấp đối với các thuốc không ổn định trong dạ dày kéo dài thời gian giao hàng đến toàn bộ đường tiêu hóa đều có lợi. Nếu thuốc là dùng ở liều phóng thích kéo dài dạng không ổn định ở ruột non có thể chứng tỏ sinh khả dụng giảm. Điều này xảy ra do thực tế là một lượng lớn hơn số lượng thuốc được phân phối ở ruột và đang phải chịu đựng nhiều hơn suy thoái [8-10].

*1.5) Kích thước phân tử và độ khuếch tán [7]*

Độ khuếch tán phụ thuộc vào kích thước và hình dạng của các khoang của màng. Hệ số khuếch tán của trọng lượng phân tử trung gian thuốc là 100-400 Dalton; thông phạm vi khuếch tán của polyme là 10-6-10-9 cm2/giây. Vì thuốc có trọng lượng phân tử > 500 Daltons, hệ số khuếch tán trong nhiều polyme rất ít, tức là dưới 10-12 cm2/giây. Các ví dụ về thuốc được khó kiểm soát tốc độ giải phóng của thuốc ở dạng bào chế là protein và peptide.

***2) Yếu tố sinh học [2]***

Khả năng hấp thu của thuốc có thể ảnh hưởng đến sự phù hợp của nó như một dạng giải phóng kéo dài thuốcMụ c đích của việc xây dựng sản phẩm giải phóng kéo dài là đặt quyền kiểm soát lên hệ thống giải phóng. Điều cần thiết là tỷ lệ tốc độ giải phóng chậm hơn nhiều so với tốc độ sự hấp thụ. Nếu chúng ta giả sử thời gian vận chuyển của dạng bào chế ở vùng hấp thu của đường tiêu hóa đường là khoảng 8-12 giờ, tối đa thời gian bán hủy để hấp thụ nên là khoảng 3-4 giờ. Nếu không dạng bào chế sẽ thoát khỏi khả năng hấp thụ khu vực trước khi phát hành thuốc hoàn tất. Vì vậy, các hợp chất có hàm lượng thấp hơn hằng số tốc độ hấp thụ kém là ứng viên. Một số lý do có thể gây ra mức độ hấp thụ kém là độ hòa tan trong nước kém, hệ số phân bố nhỏ, axit quá trình thủy phân và trao đổi chất hoặc vị trí hấp thụ. Việc phân phối thuốc ở mô có thể là yếu tố quan trọng trong động học đào thải thuốc tổng thể. Vì nó không chỉ làm giảm nồng độ thuốc lưu hành mà cũng có thể được đánh giá giới hạn ở trạng thái cân bằng của nó với máu và mô mạch máu bổ sung, do đó khối lượng phân phối rõ ràng giả định giá trị khác nhau tùy thuộc vào thời gian phân phối thuốc. Thuốc có hàm lượng cao khối lượng phân phối rõ ràng, trong đó ảnh hưởng đến tốc độ đào thải thuốc là ứng cử viên kém cho việc cung cấp thuốc hệ thống SR bằng đường uống. Đối với thiết kế giải phóng kéo dài , nhà khoa học phải có thông tin công thức về việc phân phối thuốc.

Một loại thuốc chuyển hóa mạnh thì không thích hợp cho hệ thống phân phối thuốc SR. Một loại thuốc có khả năng kích thích sự trao đổi chất, ức chế chuyển hóa, được chuyển hóa ở vị trí hấp thu hoặc tác dụng vượt qua lần đầu kém ứng cử viên cho việc phân phối SR, vì nó có thể khó duy trì mức máu ổn định. Thuốc được chuyển hóa trước sự hấp thụ, trong lòng hoặc các mô của ruột, có thể cho thấy giảm sinh khả dụng từ việc giải phóng kéo dài. Hầu hết thành ruột đều bão hòa với enzym. Vì thuốc được giải phóng tỷ lệ chậm ở các khu vực này, thuốc có sẵn ít hơn trong hệ thống enzym. Do đó, các hệ thống nên được nghĩ ra để thuốc vẫn còn trong môi trường đó để cho phép hoàn thiện hơn chuyển hóa thuốc thành chất chuyển hóa của nó.

*2.1) Thời gian bán hủy*

Thời gian bán hủy của một thuốc là chỉ số đánh giá thời gian lưu trú trong cơ thể. Nếu thuốc có thời gian bán hủy ngắn (dưới 2 giờ) liều lượng biểu mẫu có thể chứa một kích thước quá lớn số lượng của thuốc. Mặt khác, thuốc có thời gian bán hủy là 8 giờ hoặc được kiểm soát đầy đủ hơn trong cơ thể, khi dùng ở liều thông thường từ và phát hành liên tục hệ thống phân phối thuốc nói chung là không cần thiết trong những trường hợp như vậy. Lý tưởng nhất là thuốc nên có thời gian bán hủy là 3-4 giờ đối với xây dựng hệ thống phân phối thuốc giải phóng kéo dài [2-5].

*2.2) Chỉ số điều trị*

Thuốc có chỉ số điều trị thấp không phù hợp để kết hợp trong công thức giải phóng kéo dài. Nếu hệ thống gặp sự cố trong cơ thể, việc giải phóng ồ ạt có thể xảy ra, điều này gây độc [5].

*2.3) Liều lượng*

Nếu liều lượng thuốc theo cách thông thường dạng bào chế cao thì ít phù hợp ứng cử viên cho SR. Điều này là do kích thước của một đơn vị liều phóng thích kéo dài bằng đường uống công thức sẽ trở nên quá lớn để uống mà không gặp khó khăn [6].

Người viết bài: Ths. Trịnh Thị Loan

Người duyệt bài: Ths. Nguyễn Thị Thùy Trang

Nguồn báo:

<https://www.rroij.com/open-access/sustained-release-oral-drug-delivery-system--an-overview.pdf>