#### CÁC YẾU TỐ THUỘC VỀ DƯỢC CHẤT ẢNH HƯỞNG TỚI SINH KHẢ DỤNG

* 1. **Thuộc tính lý hóa của dược chất:**

##### 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.

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 chất.

##### 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...).

#### Đặc tính hấp thu của dược chất và những biến đổi hóa học cần thiết.

##### Đặc tính hấp thu của dược chất:

Trên thực tế, phần lớn dược chất được hấp thu qua màng bằng quá trình khuếch tán thụ động.

Với một loại màng sinh học nhất định thì các thông số về màng là không thay đổi. Vì vậy, sự hấp thu phụ thuộc chủ yếu vào bản chất hóa học của dược chất, trong đó đáng lưu ý là:

\* Hệ số phân bố (HSPB) D/N của dược chất: bản chất màng sinh học là lipoprotein. Các dược chất chỉ thân nước, sẽ khó phân bố vào phần lipid của màng.

- Ngược lại, các dược chất quá thân dầu sẽ khó hòa tan trong môi trường và dễ bị giữ lại trong phần lipid của màng. Thực tế cho thấy, chỉ có dược chất mà HSPB D/N tương đối cân bằng mới dễ đi qua màng. HSPB D/N thực nghiệm được xác định bằng cách cho dược chất hòa tan trong 2 dung môi thuộc pha dầu và pha nước (thường là octanol/nước), sau đó xác định nồng độ dược chất trong 2 dung môi để tính HSPB K.

\* Sự ion hóa của dược chất: các dược chất có khả năng ion hóa cao sẽ khó đi qua được phần lipid của màng, mức độ ion hóa của dược chất lại phụ thuộc vào pH của môi trường: Ở dạ dày, acid yếu (pKa > 2,5) tồn tại chủ yếu dưới dạng không ion hóa và được hấp thu khá nhanh, các base yếu thì ngược lại, chủ yếu tồn tại dưới dạng không ion hóa ở ruột non và được hấp thu ở đó.

Khi dược chất khó hấp thu, người ta tiến hành biến đổi hóa học theo các hướng: tạo muối hoặc ester.

##### Tạo muối:

Các dược chất là acid yếu và base yếu ít phân li, do đó ít hòa tan và ít được hấp thu trong đường tiêu hóa. Để tăng cường SKD của dược chất đó, người ta thường dùng dạng muối dễ ion hóa.

Với acid yếu, khi biến thành dạng muối, sự hấp thu ở dạ dày tăng lên rất nhiều do tạo thành vùng micro pH. Theo Cadwallader, cơ chế tăng hấp thu được giải thích như sau: các tiểu phân muối acid yếu dễ tan trong nước, khi vào dạ dày lớp phân tử bề mặt tiểu phân sẽ nhanh chóng phân ly và hòa tan vào lớp nước bao quanh tiểu phân tạo ra một vùng micro pH (có pH = 5 -6) có tác dụng như một hệ đệm tăng cường khuếch tán của dược chất. Các phân tử ion hóa từ lớp khuếch tán này sẽ nhanh chóng khuếch tán vào môi trường dịch vị và kết tủa lại dưới dạng tiểu phân siêu mịn tạo ra BMTX lớn nên acid yếu nhanh chóng hòa tan lại và khuếch tán qua màng.

Ví dụ: Với penicilin V, khi dùng dạng muối K hoặc calci penicilin V cho nồng độ máu cao hơn nhiều so với penicilin V.

Tuy nhiên có những trường hợp dùng dạng muối lại gây tác dụng phụ, cho nên phải dùng dạng acid. Ví dụ như Tolbutamid, khi dùng dạng muối natri do hấp thu nhanh nên dễ gây hạ đường huyết đột ngột trong giờ đầu, không có lợi cho người bệnh, trong khi đó dạng acid giảm đường huyết đều đặn trong vòng 10 giờ, nên trong thực tế, người ta vẫn dùng tolbutamid.

Với các base yếu, sự hấp thu ở ruột cũng tăng lên khi dùng dạng muối. Ví dụ: tetracylin hydroclorid.

Một số dược chất có bản chất là acid yếu hoặc base yếu khi tạo muối sẽ tăng độ tan như: aspirin, acid aminosalicylic, acid nalidixic, acid salicylic....

##### Tạo ester (các tiền thuốc):

Một số dược chất chuyển thành ester tạo ra các tiền thuốc (pro –drug) để tăng SKD.

Ví dụ:

Erythromycin dễ bị phân hủy ở dịch vị khi chuyển thành ester với acid béo sẽ không tan trong dịch vị nên ít bị phân hủy. Đến ruột, dưới tác động của esterase sẽ giải phóng trở lại erythromycin gây tác dụng điều trị. Chloramphenicol dùng dưới dạng palmitat hay stearat ít tan nên giảm được vị đắng, vào ruột sẽ giải phóng trở lại erythromycin gây tác dụng điều trị. Chloramphenicol dùng dưới dạng palmitat hay stearat ít tan nên giam được vị đắng, vào ruột sẽ giải phóng trở lại chloramphenicol như các trường hợp trên.

Prednisolon dùng dưới dạng natri hemisuccinat chậm tan, sẽ kéo dài được tác dụng của thuốc.