BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VŨ THỊ HUỲNH HÂN

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ THUỐC DÁN THẤM QUA DA SCOPOLAMIN 1,5 mg

Chuyên ngành: Bào chế

Mã số: 62.73.01.05

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. LÊ HẬU

2. GS.TS. LÊ QUAN NGHIỆM

TP. HỒ CHÍ MINH - 2013

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Vũ Thị Huỳnh Hân

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa i
Lời cam đoan ii
Mục lục iii
Danh mục các ký hiệu, các chữ viết tắt iv
Danh mục các bảng vi
Danh mục các hình ix
Đặt vấn đề 1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Hệ trị liệu hấp thu qua da 3
1.2. Scopolamin 18
1.3. Một số chỉ tiêu chất lượng thuốc dán TTS 21
1.4. Sinh khả dụng và tương đương sinh học 24
CHƯƠNG 2. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 36
2.1. Nguyên liệu và thiết bị 36
2.2. Phương pháp nghiên cứu 38
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ 60
3.1. Nghiên cứu bào chế thuốc dán TTS 60
3.2. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở thuốc dán TTS 92
3.3. Nghiên cứu độ ổn định thuốc dán TTS 94
3.4. Nghiên cứu sinh khả dụng thuốc dán TTS 102
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 133
4.1. Về nghiên cứu bào chế thuốc dán TTS 133
4.2. Về xây dựng tiêu chuẩn cơ sở thuốc dán TTS 137
4.3. Về độ ổn định thuốc dán TTS 138
4.4. Về đánh giá sinh khả dụng thuốc dán TTS 139
KẾT LUẬN 143
KIẾN NGHỊ 145
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ
TÀI LIỆU THAM KHẢO

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ADR	Adverse reaction	Phản ứng không mong muốn
ANOVA	Analysis of variance	Phân tích phương sai
ALT	Alanine aminotransferase	
AP	Amount permeation	Tổng lượng thấm qua da
AST	Aspartate aminotransferase	
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero hour to infinity	Diện tích dưới đường cong từ thời điểm 0 đến vô cùng
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration - time curve from zero hour to time	Diện tích dưới đường cong từ thời điểm 0 đến t
BUN	Blood Urea Nitrogen	Lượng nitơ urê trong máu
CI	Confidence interval	Khoảng tin cậy
C_{max}	Maximum plasma concentration	Nồng độ tối đa trong máu
CV	Coefficient of variation	Hệ số phân tán
DĐVN		Dược Điển Việt Nam
DMSO	Dimethyl sulfoxyde	
DIA	Drug In Adhesive	Thuốc trong nền dính
DT	Duro-Tak®	
EVA	Ethylene Vinyl Acetate	
FDA	Food and Drug Administration	Cơ quan quản lý dược phẩm - thực phẩm Mỹ
GC-MS	Gas chromatography - mass spectrometry	Sắc ký khí khối phổ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	
GOT	Glutamate oxaloacetate transaminase	

HBsAg	Hepatitis B surface Antigen	Kháng nguyên bề mặt của siêu vi B
HCV	Hepatitis C virus	Virus viêm gan siêu vi C
HPLC-MS	High performance liquid chromatography - mass spectrometry	Sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép đầu dò khối phổ
IPM	Isopropyl myristate	
K_e	Elimination rate constant	Hằng số tốc độ thải trừ
LC-MS/MS	Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	Sắc ký lỏng ghép 2 lần khối phổ
LLOQ	Lower limit of quantitation	Giới hạn định lượng dưới
MSE	Mean Square Error	Bình phương sai số trung bình
NTN		Người tình nguyện
RSD	Relative standard deviation	Độ lệch chuẩn tương đối
PSA	Pressure-sensitive adhesive	Chất nhạy dính
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SH	Scopolamine hydrobromide	
TCCS		Tiêu chuẩn cơ sở
TDDS	Transdermal Drug Delivery System	Hệ chuyển giao thuốc qua da
TĐSH		Tương đương sinh học
T_{max}	Time point of maximum plasma concentration	Thời điểm đạt nồng độ tối đa trong máu
$T_{1/2}$	Elimination half life	Thời gian bán thải
TTS	Transdermal Therapeutic System	Hệ trị liệu hấp thu qua da
UPLC-MS/MS	Ultra-Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng đầu dò khối khổ
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Các thông số thấm qua da chuột của dung dịch scopolamin 5% trong các chất tăng thấm 15
Bảng 1.2. Tóm tắt một số điều kiện nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học của scopolamin hấp thu qua da 34
Bảng 2.1. Tốc độ phóng thích của dược chất theo thời gian..... 47
Bảng 3.1. Kết quả khảo sát tính phù hợp hệ thống..... 60
Bảng 3.2. Tương quan giữa nồng độ và diện tích đỉnh của SH 63
Bảng 3.3. Kết quả kiểm tra độ chính xác của phương pháp định lượng SH..... 64
Bảng 3.4. Kết quả kiểm tra độ đúng của phương pháp định lượng SH..... 65
Bảng 3.5. Lượng SH thấm qua da chuột theo thời gian với nhóm alcol 67
Bảng 3.6. Lượng SH thấm qua da chuột theo thời gian với DMSO 68
Bảng 3.7. Lượng SH thấm qua da chuột theo thời gian với acid oleic 69
Bảng 3.8. Lượng SH thấm qua da chuột theo thời gian với nhóm ester 70
Bảng 3.9. Lượng SH thấm qua da chuột theo thời gian với transcutol P 71
Bảng 3.10. Tổng kết các thông số thấm của SH bão hòa trong các chất tăng thấm (sắp xếp theo thứ tự giảm dần của tốc độ thấm) 73
Bảng 3.11. Khối lượng SH trong các nền dính khảo sát..... 74
Bảng 3.12. Lượng SH thấm qua da chuột với các Duro-Tak® (-OH) 75
Bảng 3.13. Lượng SH thấm qua da chuột với các Duro-Tak® (-COOH)..... 77
Bảng 3.14. Lượng SH thấm qua da chuột với các Duro-Tak® có 2 nhóm chức và không có nhóm chức 78
Bảng 3.15. Tổng kết các thông số thấm của SH trong các Duro-Tak® 79
Bảng 3.16. Lượng SH thấm qua da chuột với các nồng độ khác nhau trong DT 87-2510 81
Bảng 3.17. Các thông số thấm của SH 2% trong DMSO 83
Bảng 3.18. Các thông số thấm của SH với những nồng độ khác nhau có DMSO 10% trong DT 87-2510 84

Bảng 3.19. So sánh các thông số thấm của thuốc dán chứa SH 8% có sử dụng DMSO và không sử dụng DMSO 85
Bảng 3.20. Kết quả định lượng thuốc dán chứa SH nồng độ 8% 85
Bảng 3.21. Thành phần công thức 86
Bảng 3.22. Kết quả kiểm tra chất lượng thuốc dán TTS từ 3 lô 89
Bảng 3.23. Kết quả thử tính kích ứng của thuốc dán TTS scopolamin (lô 1) 90
Bảng 3.24. Kết quả thử độ hòa tan từ 3 lô 91
Bảng 3.25. So sánh các số liệu phóng thích SH từ thuốc dán TTS của 3 lô 92
Bảng 3.26. Đánh giá hình thức cảm quan của thuốc dán TTS scopolamin ở điều kiện lão hóa cấp tốc 94
Bảng 3.27. Hàm lượng SH trong thuốc so với ban đầu trong điều kiện bảo quản ở nhiệt độ 40 ± 2 ºC và độ ẩm tương đối 75 ± 5% 96
Bảng 3.28. Kết quả thử độ hòa tan của thuốc dán TTS bảo quản ở nhiệt độ 40 ± 2 ºC và độ ẩm tương đối 75 ± 5% 97
Bảng 3.29. Hàm lượng thuốc theo thời gian trong điều kiện bảo quản ở nhiệt độ 30 ± 2 ºC và độ ẩm tương đối 75 ± 5% 99
Bảng 3.30. Độ hòa tan của SH theo thời gian được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ 30 ± 2 ºC và độ ẩm tương đối 75 ± 5% 100
Bảng 3.31. Kết quả tính tuổi thọ thuốc dán TTS 101
Bảng 3.32. So sánh độ phóng thích hoạt chất *in vitro* của thuốc đối chiếu và thuốc thử nghiệm (n = 12) 103
Bảng 3.33. Các thông số sắc ký trong mẫu chuẩn ở nồng độ 0,4 ng/ml 106
Bảng 3.34. Sự tương quan giữa nồng độ SH trong huyết tương và diện tích đỉnh 108
Bảng 3.35. Kết quả khảo sát độ đúng, độ chính xác giữa các lần đo trong ngày 109
Bảng 3.36. Kết quả khảo sát độ đúng, độ chính xác giữa các lần đo khác ngày 110
Bảng 3.37. Tỷ lệ hồi phục của SH trong huyết tương 111
Bảng 3.38. Độ ổn định của mẫu huyết tương sau 3 chu kỳ đông - rã đông 113
Bảng 3.39. Dữ liệu về người tình nguyện 115
Bảng 3.40. Thời gian người tình nguyện dán thuốc 116

Bảng 3.41. Nồng độ đo SH của từng cá thể sau khi dán thuốc thử nghiệm 118
Bảng 3.42. Nồng độ đo SH của từng cá thể sau khi dán thuốc đối chiếu..... 119
Bảng 3.43. Nồng độ thực SH trong huyết tương của từng cá thể sau khi dán thuốc thử nghiệm 120
Bảng 3.44. Nồng độ thực SH trong huyết tương của từng cá thể sau khi dán thuốc đối chiếu..... 121
Bảng 3.45. Nồng độ scopolamin trong huyết tương của từng cá thể sau khi dán thuốc thử nghiệm 122
Bảng 3.46. Nồng độ scopolamin trong huyết tương của từng cá thể sau khi dán thuốc đối chiếu..... 123
Bảng 3.47. Nồng độ scopolamin trung bình của các cá thể sau khi dán thuốc đối chiếu và thuốc thử nghiệm ở những thời điểm khác nhau..... 124
Bảng 3.48. Nồng độ scopolamin tối đa trong huyết tương..... 125
Bảng 3.49. Diện tích dưới đường cong AUC_{0-72} 126
Bảng 3.50. Diện tích dưới đường cong $AUC_{0-\infty}$ 127
Bảng 3.51. Các thông số dược động học trung bình của thuốc thử nghiệm và thuốc đối chiếu..... 127
Bảng 3.52. Các thông số dược động học khác 128
Bảng 3.53. Phân tích phương sai hai yếu tố các thông số AUC, C_{max}..... 129
Bảng 3.54. Kết quả xác định khoảng tin cậy..... 130
Bảng 3.55. So sánh giá trị T_{max} theo phương pháp thống kê phi tham số 131

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc điển hình của thuốc dán TTS 4
Hình 1.2. Sơ đồ các giai đoạn bào chế thuốc dán TTS có cấu trúc bể chứa 6
Hình 1.3. Sơ đồ các giai đoạn bào chế thuốc dán TTS có cấu trúc một lớp 38
Hình 1.4. Tác động của chất tăng thấm trong vùng lipid nội bào.....11
Hình 2.1. Đồ thị tương quan lượng thuốc thấm qua da trên một đơn vị diện tích theo thời gian 41
Hình 3.1. Sắc ký đồ của mẫu SH chuẩn 61
Hình 3.2. Sắc ký đồ của mẫu trắng (dung dịch đệm - da).....62
Hình 3.3. Sắc ký đồ mẫu thử (SH trong dung dịch đệm - da) 62
Hình 3.4. Đường biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ và diện tích đỉnh của SH.....63
Hình 3.5. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong nhóm alcol 66
Hình 3.6. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong DMSO 68
Hình 3.7. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong acid oleic.....69
Hình 3.8. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong nhóm ester.....71
Hình 3.9. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong transcutol P 72
Hình 3.10. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH bão hòa trong các chất tăng thấm 73
Hình 3.11. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH trong các DT nhóm chức -OH.....76
Hình 3.12. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH trong DT nhóm chức -COOH 76
Hình 3.13. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH trong DT nhóm chức -COOH-OH và không nhóm chức 79
Hình 3.14. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH trong các Duro-Tak® 80
Hình 3.15. Đồ thị biểu diễn sự thấm của SH trong DT 87-2510.....81
Hình 3.16. Tương quan giữa nồng độ và tốc độ thấm qua da chuột của SH.....82
Hình 3.17. Sơ đồ quy trình bào chế thuốc dán TTS scopolamin.....88
Hình 3.18. Đường biểu diễn phóng thích SH từ sản phẩm của 3 lô 91
Hình 3.19. Sự thay đổi hàm lượng SH trong miếng dán trong điều kiện bảo quản ở nhiệt độ 40 ± 2 ^{o}C và độ ẩm tương đối 75 ± 5%.....95

Hình 3.20. Sự thay đổi hàm lượng SH trong miếng dán bảo quản trong điều kiện thực 98
Hình 3.21. Đồ thị so sánh lượng SH phóng thích *in vitro* của thuốc thử nghiệm và thuốc đối chiếu (f_2 = 69,79) 103
Hình 3.22. Sắc ký đồ của huyết tương chứa SH 0,8 ng/ml sau 4 lần tủa 105
Hình 3.23. Sắc ký đồ của mẫu huyết tương trắng 107
Hình 3.24. Sắc ký đồ của mẫu huyết tương có SH 107
Hình 3.25. Đồ thị biểu diễn sự tuyến tính giữa nồng độ SH trong huyết tương và diện tích đỉnh của SH 108
Hình 3.26. Sắc ký đồ của mẫu SH trong huyết tương nồng độ 0,1 ng/m 112
Hình 3.27. Sắc ký đồ của mẫu huyết tương trắng 112
Hình 3.28. Đồ thị biểu diễn nồng độ scopolamin trong huyết tương theo thời gian của thuốc thử nghiệm và thuốc đối chiếu 124