

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



VŨ THỊ THU GIANG

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ
SINH KHẢ DỤNG VIÊN NANG ACICLOVIR
TÁC DỤNG KÉO DÀI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI 2011

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



VŨ THỊ THU GIANG

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ
SINH KHẢ DỤNG VIÊN NANG ACICLOVIR
TÁC DỤNG KÉO DÀI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

**CHUYÊN NGÀNH BÀO CHẾ THUỐC
MÃ SỐ: 62. 73. 01. 05**

**Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Phạm Thị Minh Huệ
GS TS. Võ Xuân Minh**

HÀ NỘI 2011

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc:

PGS. TS. Phạm Thị Minh Huệ

GS. TS. Võ Xuân Minh

Những người thầy đã nhiệt tình hướng dẫn và hết lòng giúp đỡ tôi trong thời gian làm luận án vừa qua.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Nguyễn Văn Long, PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa, TS. Nguyễn Trần Linh cùng toàn thể các thầy, cô giáo, kỹ thuật viên Bộ môn Bào chế, bộ môn Dược lực đã nhiệt tình giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này.

Trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ, tạo điều kiện của TS. Phùng Thị Vinh, ThS. Nguyễn Thị Thanh Thảo cùng các kiểm nghiệm viên Trung tâm Tương đương sinh học, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu Nhà trường, PGS. TS. Nguyễn Thanh Bình, TS. Nguyễn Tường Vy cùng các chuyên viên phòng Đào tạo sau đại học đã quan tâm và giúp đỡ tôi trong quá trình công tác, học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn những người thân trong gia đình và bạn bè đã luôn ở bên, giúp đỡ, động viên, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 28 tháng 10 năm 2010

Vũ Thị Thu Giang

LỜI CAM ĐOAN

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

Vũ Thị Thu Giang

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

ACV	: Aciclovir
ACV-KDNM	: Vi cầu ACV kết dính niêm mạc
AUC	: Diện tích dưới đường cong
BAK	: Benzalkonium clorid
BP	: Dược điển Anh (<i>British Pharmacopoeia</i>)
C-974	: Carbopol 974P NF
C _{max}	: Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương
CMC	: Carboxymethyl cellulose
ĐĐVN	: Dược điển Việt Nam
DM	: Dung môi
DBP	: Dibutyl phtalat
EBV	: Virus Epstein-Barr
EC	: Ethyl cellulose
EDTA	: Acid ethylendiamintetraacetic
FDA	: Cơ quan quản lý thuốc – thực phẩm Mỹ (<i>Food and Drug Administration</i>)
GPDC	: Giải phóng dược chất
GPKD	: Giải phóng kéo dài
HPCD	: 2-hydroxypropyl β -cyclodextrin
HPLC	: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HPMC	: Hydroxypropyl methyl cellulose
HQC	: Mẫu kiểm chứng nồng độ cao (<i>high quality control sample</i>)
HSV	: Virus Herpes simplex
HT	: Huyết tương
KDNM	: Kết dính niêm mạc
Kl/kl	: Khối lượng/khối lượng
Kl/tt	: Khối lượng/thể tích
KSGP	: Kiểm soát giải phóng
KT	: Viên nang ACV 200 mg GPKD không tăng thấm
KTT	: Không tăng thấm
LLOQ	: Giới hạn định lượng dưới (<i>lower limit of quantification</i>)
LQC	: Mẫu kiểm chứng nồng độ thấp (<i>low quality control sample</i>)

MEC	: Nồng độ tối thiểu có tác dụng (<i>minimum effective concentration</i>)
MQC	: Mẫu kiểm chứng nồng độ trung bình (<i>middle quality control sample</i>)
MRT	: Thời gian lưu trú trung bình (<i>mean retention time</i>)
MTC	: Nồng độ tối thiểu gây độc (<i>minimum toxic concentration</i>)
NaDC	: Natri deoxycholat
NaGC	: Natri glycocholat
NaLS	: Natri laurylsulfat
NTN	: Người tình nguyện
OCC	: DL-octanoylcarnitin clorid
PCC	: Palmitoyl-DL- carnitin clorid
PEG	: Polyoxyethylen glycol
PEPT	: Chất vận chuyển peptid
P-gp	: P-glycoprotein
PVA	: Polyvinyl alcol
PVP	: Polyvinyl pyrolidon K30
RSD	: Độ lệch chuẩn tương đối (<i>relative standard deviation</i>)
SCC	: DL-stearoylcarnitin clorid
SD	: Độ lệch chuẩn (<i>standard deviation</i>)
SKD	: Sinh khả dụng
SMEDDS	: Hệ tự nhũ hóa (<i>self-microemulsifying drug delivery system</i>)
STT	: Số thứ tự
$T_{1/2}$: Thời gian bán thải
TBA	: 4-thiobutylamidin
TCCS	: Tiêu chuẩn cơ sở
TĐSH	: Tương đương sinh học
TEC	: Triethyl citrat
TEER	: Điện trở thượng bì (<i>transepithelial electrical resistance</i>)
T_{max}	: Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương
TT	: Viên nang ACV 200 mg GPKD chứa 3 % Tween 80
Tt/tt	: Thê tích/ thê tích
USP	: Dược điển Mỹ (<i>United States Pharmacopeia</i>)
VA	: Viên nén Vacrax [®] 200 mg
VKNTTW	: Viện kiểm nghiệm thuốc Trung Ương
VZV	: Virus Varicella- zoster
WHO	: Tổ chức Y tế thế giới (<i>World Health Organization</i>)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG I. TỔNG QUAN.....	3
1.1. ACICLOVIR.....	3
1.1.1. Đại cương về aciclovir	3
1.1.2. Một số nghiên cứu cải thiện hấp thu aciclovir qua đường tiêu hóa	7
1.2. THUỐC GIẢI PHÓNG KÉO DÀI	20
1.2.1. Khái niệm về thuốc giải phóng kéo dài.....	20
1.2.2. Một số dạng thuốc giải phóng kéo dài dùng theo đường uống	21
1.2.3. Mô hình bào chế thuốc giải phóng kéo dài dạng màng bao.....	22
1.2.4. Một số hệ giải phóng kéo dài chứa aciclovir dùng cho đường uống	24
1.3. SINH KHẢ DỤNG VÀ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC	28
1.3.1. Khái niệm sinh khả dụng và tương đương sinh học.....	28
1.3.2. Đánh giá sinh khả dụng của thuốc.....	28
1.3.3. Quy định về đánh giá sinh khả dụng và tương đương sinh học.....	31
1.3.4. Một số nghiên cứu sinh khả dụng đường uống của aciclovir	35
CHƯƠNG 2. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Nguyên liệu.....	39
2.1.2. Thiết bị.....	40
2.1.3. Thuốc đối chiếu	41
2.1.4. Động vật thí nghiệm	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu tính thấm.....	41
2.2.2. Phương pháp bào chế	44
2.2.3. Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng	47
2.2.4. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng <i>in vivo</i> trên động vật thí nghiệm ...	50
2.2.5. Phương pháp thiết kế thí nghiệm và tối ưu hoá công thức.....	53
2.2.6. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định.....	54
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. CẢI THIỆN TÍNH THẤM CỦA ACICLOVIR	55

3.1.1. Xây dựng mô hình màng nhân tạo đánh giá tính thấm của aciclovir....	55
3.1.2. Nghiên cứu cải thiện tính thấm của ACV qua màng nhân tạo.....	60
3.1.3. Nghiên cứu cải thiện tính thấm của ACV qua màng sinh học.....	62
3.2. XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ VIÊN NANG ACV 200 mg GPKD.	68
3.2.1. Nghiên cứu bào chế hạt aciclovir giải phóng kéo dài.....	68
3.2.2. Nghiên cứu bào chế viên nang aciclovir 200 mg GPKD.....	87
3.3. XÂY DỰNG QUI TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NANG ACV 200 mg GPKD Ở QUI MÔ 4000 VIÊN VÀ ĐỀ XUẤT TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG.....	89
3.3.1. Khảo sát các thông số của quá trình tạo hạt bằng phương pháp tạo hạt ướt và dự kiến tiêu chuẩn hạt ACV.....	89
3.3.2. Khảo sát các thông số của quá trình bao và dự kiến tiêu chuẩn hạt ACV giải phóng kéo dài.....	94
3.3.3. Đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng cho viên nang ACV GPKD.....	103
3.4. ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH.....	104
3.4.1. Theo dõi hàm lượng.....	104
3.4.2. Theo dõi độ hòa tan.....	107
3.5. ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG.....	110
3.5.1. Thẩm định phương pháp định lượng ACV trong huyết tương.....	110
3.5.2. Đánh giá sinh khả dụng viên nang ACV GPKD.....	121
CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN.....	130
4.1. VỀ NGHIÊN CỨU CẢI THIỆN TÍNH THẤM CỦA ACICLOVIR.....	130
4.2. VỀ NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG ACICLOVIR GPKD.....	134
4.3. VỀ XÂY DỰNG QUI TRÌNH BÀO CHẾ VÀ ĐỀ XUẤT TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VIÊN NANG ACV 200 mg GPKD.....	138
4.4. VỀ ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH.....	141
4.5. VỀ ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG.....	141
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	146
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.	147
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	148
PHỤ LỤC.....	156

DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

<i>Bảng 1.1. Độ tan của aciclovir ở 37 °C trong các môi trường pH khác nhau</i>	4
<i>Bảng 1.2. Hệ số thấm biểu kiến của aciclovir qua màng tế bào Caco-2</i>	4
<i>Bảng 1.3. Một số biệt dược chứa aciclovir</i>	7
<i>Bảng 1.4. Một số điều kiện nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học đường uống của aciclovir</i>	37
<i>Bảng 2.5. Các nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu</i>	39
<i>Bảng 2.6. Các thông số kỹ thuật bao bì thiết bị tăng sôi</i>	45
<i>Bảng 3.7. Ảnh hưởng của màng lọc tới % hỗn hợp lipid mang được (L), % ACV tìm lại (H) và hệ số thấm biểu kiến của ACV (P_{app})</i>	56
<i>Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thành phần pha dầu đến hệ số thấm biểu kiến của ACV</i>	57
<i>Bảng 3.9. Ảnh hưởng của tỉ lệ pha dầu đến hệ số thấm biểu kiến của ACV</i>	58
<i>Bảng 3.10. Ảnh hưởng của pha dầu đến lượng ACV thấm qua màng theo thời gian</i>	59
<i>Bảng 3.11. Ảnh hưởng của các chất tăng thấm ở các nồng độ khác nhau đến lượng và hệ số thấm ACV qua màng nhân tạo</i>	61
<i>Bảng 3.12. Ảnh hưởng của các chất tăng thấm đến khả năng thấm ACV qua biểu bì lợn</i>	63
<i>Bảng 3.13. Ảnh hưởng của các chất tăng thấm đến khả năng thấm ACV qua trung bì lợn</i>	64
<i>Bảng 3.14. Ảnh hưởng của các chất tăng thấm đến khả năng thấm của ACV qua màng ối</i>	66
<i>Bảng 3.15. Mức độ tăng thấm ACV qua các loại màng</i>	67
<i>Bảng 3.16. Hiệu suất tạo hạt và một số đặc tính của các mẫu hạt với các tá dược độn khác nhau</i>	69
<i>Bảng 3.17. Thành phần tá dược dính của các mẫu hạt</i>	70
<i>Bảng 3.18. Hiệu suất tạo hạt và một số đặc tính của các mẫu hạt có thành phần tá dược dính khác nhau</i>	70
<i>Bảng 3.19. Thành phần của các mẫu hạt</i>	71
<i>Bảng 3.20. Hiệu suất tạo hạt và một số đặc tính của các mẫu hạt chứa chất tăng thấm khác nhau</i>	72
<i>Bảng 3.21. Một số đặc tính của hạt ACV trước và sau khi bao màng PVA</i>	73

<i>Bảng 3.22. Thành phần màng bao GPKD khảo sát</i>	74
<i>Bảng 3.23. Phần trăm ACV giải phóng với thành phần màng bao khác nhau</i>	74
<i>Bảng 3.24. Phần trăm ACV giải phóng từ hạt bao GPKD chứa chất tăng thấm khác nhau</i>	75
<i>Bảng 3.25. Các mức của biến độc lập</i>	77
<i>Bảng 3.26. Các biến phụ thuộc</i>	77
<i>Bảng 3.27. Thiết kế thí nghiệm</i>	78
<i>Bảng 3.28. Khối lượng riêng biểu kiến, tốc độ chảy và hàm lượng ACV của hạt bao GPKD</i>	79
<i>Bảng 3.29. Phần trăm ACV giải phóng từ hạt bao GPKD</i>	80
<i>Bảng 3.30. Ảnh hưởng của các biến độc lập tới các biến phụ thuộc</i>	81
<i>Bảng 3.31. Kết quả phân tích số liệu trên phần mềm INForm 3.1</i>	86
<i>Bảng 3.32. Một số đặc tính của hạt ACV GPKD bao theo theo công thức tối ưu</i>	86
<i>Bảng 3.33. Phần trăm ACV giải phóng từ hạt bao theo công thức tối ưu</i>	87
<i>Bảng 3.34. Phần trăm ACV giải phóng theo thời gian từ hạt bao và viên nang GPKD</i>	88
<i>Bảng 3.35. Kết quả đánh giá độ đồng đều hàm lượng ACV khi trộn bột khô</i>	90
<i>Bảng 3.36. Ảnh hưởng của tốc độ phối hợp tá dược dính đến hiệu suất chế tạo và độ bền cơ học của hạt ACV</i>	91
<i>Bảng 3.37. Ảnh hưởng của tốc độ xát hạt đến hiệu suất tạo hạt và chất lượng hạt bào chế</i>	92
<i>Bảng 3.38. Một số đặc tính và dự kiến tiêu chuẩn hạt ACV</i>	94
<i>Bảng 3.39. Phần trăm ACV giải phóng của các mẫu hạt MH1, MH2, MH3, MH4</i>	95
<i>Bảng 3.40. Phần trăm ACV giải phóng từ các mẫu hạt ACV GPKD bao với nhiệt độ khí vào khác nhau</i>	97
<i>Bảng 3.41. Phần trăm ACV giải phóng từ các mẫu hạt ACV GPKD bao với áp suất khí phun khác nhau</i>	98
<i>Bảng 3.42. Phần trăm ACV giải phóng từ các mẫu hạt ACV GPKD bao với độ nghiêng cửa thông khí khác nhau</i>	99
<i>Bảng 3.43. Phần trăm ACV giải phóng từ các mẫu hạt ACV GPKD bao với tốc độ phun dịch bao khác nhau</i>	100