

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

BỘ Y TẾ



NGUYỄN THỊ MAI ANH

**NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ
SINH KHẢ DỤNG HỖN DỊCH NANO PIROXICAM
DÙNG CHO NHÃN KHOA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI 2014

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

BỘ Y TẾ



NGUYỄN THỊ MAI ANH

**NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ
SINH KHẢ DỤNG HỖN DỊCH NANO PIROXICAM
DÙNG CHO NHÃN KHOA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

**CHUYÊN NGÀNH CÔNG NGHỆ DƯỢC PHẨM
VÀ BẢO CHẾ THUỐC
MÃ SỐ: 62.72.04.02**

**Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Nguyễn Văn Long
PGS TS. Trịnh Văn Lầu**

HÀ NỘI 2014

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

PGS. TS. Nguyễn Văn Long

PGS. TS. Trịnh Văn Lầu

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 bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới GS. TS. Võ Xuân Minh, PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa, PGS. TS. Phạm Thị Minh Huệ, TS. Nguyễn Trần Linh cùng toàn thể các thầy, cô giáo, kỹ thuật viên bộ môn Bào chế, bộ môn Dược lực và bộ môn Công nghiệp dược đã nhiệt tình giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

Trung tâm Kiểm nghiệm và nghiên cứu dược quân đội

Đã nhiệt tình giúp đỡ tôi hoàn thành những nội dung thực nghiệm trong quá trình học tập và nghiên cứu khoa học.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu Nhà trường, PGS. TS. Nguyễn Thanh Bình, 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 10 tháng 9 năm 2013

Nguyễn Thị Mai Anh

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.

Nguyễn Thị Mai Anh

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

AUC	: Area under the curve (<i>Diện tích dưới đường cong</i>)
BP	: British Pharmacopoeia (<i>Dược điển Anh</i>)
C _{max}	: Maximum concentration (<i>Nồng độ thuốc tối đa</i>)
Na ₂ EDTA	: Dinatri edetat
FDA	: Food and Drug Administration (<i>Cơ quan quản lý thuốc – thực phẩm</i>)
HPLC	: High performance liquid chromatography (<i>Sắc ký lỏng hiệu năng cao</i>)
HPMC	: Hydroxypropyl methyl cellulose
HQC	: High quality control sample (<i>Mẫu kiểm chứng nồng độ cao</i>)
KTTP	: Kích thước tiểu phân
L.A.F	: Laminar flow (<i>Bàn thổi khí vô khuẩn</i>)
LLOQ	: Lower limit of quantification (<i>Giới hạn định lượng dưới</i>)
LQC	: Low quality control sample (<i>Mẫu kiểm chứng nồng độ thấp</i>)
MQC	: Middle quality control sample (<i>Mẫu kiểm chứng nồng độ trung bình</i>)
MRT	: Mean residence time (<i>Thời gian lưu thuốc trung bình</i>)
PDI	: Poly dispersity index (<i>Chỉ số đa phân tán</i>)
PEG	: Polyoxyethylen glycol
PLGA	: Poly(lactic-co-glycolic acid)
PVA	: Alcol polyvinic
PVP	: Polyvinyl pyrolidon K.30
Px	: Piroxicam
RSD	: Relative standard deviation (<i>Độ lệch chuẩn tương đối</i>)
SD	: Standard deviation (<i>Độ lệch chuẩn</i>)
SEM	: Scanning electron microscope (<i>Kính hiển vi điện tử quét</i>)
USP	: The United States Pharmacopoeia (<i>Dược điển Mỹ</i>)
T _{max}	: Maximum time (<i>Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa</i>)
TEM	: Transmission electron microscope (<i>Kính hiển vi điện tử truyền qua</i>)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG I: TỔNG QUAN.....	3
1.1. PIROXICAM	3
1.1.1. Công thức	3
1.1.2. Một số đặc điểm.....	3
1.1.3. Tác dụng, chỉ định.....	4
1.1.4. Các dạng bào chế có trên thị trường	4
1.2. CÔNG NGHỆ NANO TRONG NGÀNH DƯỢC	4
1.2.1. Vài nét về hệ nano.....	4
1.2.2. Ưu, nhược điểm của dạng thuốc nano	6
1.2.3. Một số chế phẩm thuốc nano trên thị trường.....	14
1.3. HỖN DỊCH NANO ỨNG DỤNG TRONG BÀO CHẾ THUỐC	15
1.3.1. Khái niệm về hỗn dịch nano	15
1.3.2. Phân loại hỗn dịch nano.....	15
1.3.3. Độ ổn định vật lý của hỗn dịch nano	15
1.3.4. Thành phần hỗn dịch nano.....	18
1.3.5. Kỹ thuật bào chế hỗn dịch nano.....	21
1.4. THUỐC NHÃN KHOA BÀO CHẾ TỪ HỆ NANO	25
1.4.1. Đặc điểm sinh lý liên quan đến hấp thu thuốc ở mắt.....	25
1.4.2. Thuốc tác dụng tại mắt bào chế từ hệ nano	26
1.4.3. Đánh giá tác dụng của thuốc nano trên mắt.....	28
CHƯƠNG II: NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ	
VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. NGUYÊN LIỆU VÀ THIẾT BỊ	35
2.1.1. Nguyên liệu.....	35

2.1.2. Thiết bị	36
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.2.1. Phương pháp bào chế piroxicam nano.....	37
2.2.2. Phương pháp đánh giá hệ tiểu phân nano	40
2.2.3. Phương pháp bào chế hỗn dịch nhỏ mắt chứa piroxicam nano	44
2.2.4. Phương pháp theo dõi độ ổn định	45
2.2.5. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng hỗn dịch nano	45
2.3. CƠ SỞ NGHIÊN CỨU	50
CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	51
3.1. BÀO CHẾ PIROXICAM NANO TINH THỂ	51
3.1.1. Nghiên cứu bào chế piroxicam nano tinh thể	51
3.1.2. Đánh giá một số đặc tính của piroxicam nano tinh thể	63
3.2. BÀO CHẾ PIROXICAM NANO POLYME	67
3.2.1. Nghiên cứu bào chế piroxicam nano polyme	67
3.2.2. Đánh giá một số đặc tính hệ tiểu phân piroxicam nano polyme....	80
3.2.3. Độ ổn định của piroxicam nano polyme đông khô.....	84
3.3. BÀO CHẾ HỖN DỊCH NANO PIROXICAM 0,5%	
DÙNG CHO NHÃN KHOA	89
3.3.1. Nghiên cứu lựa chọn thành phần hỗn dịch nano piroxicam	89
3.3.2. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến tính thấm của piroxicam..	94
3.3.3. Quy trình bào chế hỗn dịch nhỏ mắt chứa piroxicam nano.....	99
3.3.4. Theo dõi độ ổn định của hỗn dịch nano piroxicam	101
3.4. ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG HỖN DỊCH	
CHỨA PIROXICAM NANO TRÊN MẮT THỎ	101
3.4.1. Thẩm định phương pháp định lượng piroxicam trong thủy dịch .	101
3.4.2. Đánh giá sinh khả dụng của hỗn dịch nano piroxicam.....	110
CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN	115

4.1. VỀ PIROXICAM	115
4.2. VỀ KỸ THUẬT BÀO CHẾ PIROXICAM NANO	116
4.2.1. Môi trường phân tán.....	117
4.2.2. Dung môi hòa tan dược chất.....	118
4.2.3. Chất mang Eudragit	120
4.2.4. Chất diện hoạt	122
4.2.5. Chất chống tạo bọt	123
4.2.6. Tá dược tạo khung trong đông khô.....	124
4.2.7. Nhiệt độ.....	126
4.2.8. Điều kiện khuấy trộn.....	127
4.2.9. Kỹ thuật bốc hơi dung môi	128
4.3. VỀ HỆ TIÊU PHÂN NANO PIROXICAM	129
4.4. VỀ BÀO CHẾ HỖN DỊCH NANO DÙNG CHO NHÃN KHOA	131
4.5. VỀ ĐÁNH GIÁ SINH KHẢ DỤNG CỦA HỖN DỊCH NANO	134
4.5.1. Phương pháp đánh giá sinh khả dụng.....	134
4.5.2. Quy trình đánh giá sinh khả dụng.....	137
4.6. ĐỊNH HƯỚNG PHÁT TRIỂN CÁC KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	140
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT	141
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	143

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1. 1. Hiện tượng kết tinh lại	16
Hình 1. 2. Mô hình lớp điện kép xung quanh tiểu phân tích điện.	16
Hình 1. 3. Mô hình đánh giá khả năng thấm của dược chất qua giác mạc bằng phương pháp vi thẩm tích	32
Hình 3. 1. Hiện tượng kết tụ tiểu phân piroxicam nano tinh thể	55
Hình 3. 2. Hình ảnh tiểu phân piroxicam nano sau khi đông khô	56
Hình 3. 3. Phân bố KTTP piroxicam nano tinh thể	59
Hình 3. 4. Phân bố KTTP piroxicam nano tinh thể (sử dụng natri desoxycholat)	61
Hình 3. 5. Hình ảnh hệ nano piroxicam qua kính hiển vi điện tử quét.....	63
Hình 3. 6. Phổ nhiễu xạ tia X của piroxicam nguyên liệu	64
Hình 3.7. Phổ nhiễu xạ tia X của piroxicam nano tinh thể	64
Hình 3. 8. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của piroxicam nano tinh thể	66
Hình 3. 9. Hình ảnh tiểu phân piroxicam qua kính hiển vi điện tử quét (SEM)	80
Hình 3. 10. Hình ảnh tiểu phân piroxicam nano polyme qua kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)	81
Hình 3. 11. Phổ nhiễu xạ tia X của các mẫu nghiên cứu	82
Hình 3. 12. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của piroxicam nano polyme và nguyên liệu.....	83
Hình 3. 13. Hình ảnh tiểu phân piroxicam nano polyme sau 1 năm bảo quản ở điều kiện thực (TEM).....	87
Hình 3. 14. Phổ nhiễu xạ tia X của piroxicam nano polyme đông khô sau 1 năm bảo quản ở điều kiện thực.....	87
Hình 3. 15. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của piroxicam nano polyme sau bào chế và sau 1 năm bảo quản ở điều kiện thực	89

Hình 3. 16. Đánh giá khả năng thấm của piroxicam qua màng thẩm tích.....	95
Hình 3. 17. Ảnh hưởng của độ nhớt đến tính thấm của piroxicam qua giác mạc mắt thỏ	96
Hình 3. 18. Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân đến tính thấm piroxicam qua giác mạc mắt thỏ	97
Hình 3. 19. Ảnh hưởng của chất diện hoạt tới tính thấm của piroxicam qua giác mạc mắt thỏ	98
Hình 3. 20. Ảnh hưởng của Tween 80 và Na ₂ EDTA đến tính thấm piroxicam qua giác mạc mắt thỏ	98
Hình 3. 21. Sơ đồ quy trình bào chế môi trường phân tán của hỗn dịch	99
Hình 3. 22. Sơ đồ quy trình bào chế bột đông khô vô khuẩn chứa piroxicam nano polyme.....	100
Hình 3. 23. Sắc ký đồ của thủy dịch mẫu trắng	102
Hình 3. 24. Sắc ký đồ của mẫu chứa piroxicam trong thủy dịch, nồng độ 200 ng/ml	102
Hình 3. 25. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ piroxicam trong thủy dịch và diện tích pic	104
Hình 3. 26. Đồ thị biểu diễn mức độ thấm của piroxicam qua giác mạc mắt thỏ	112
Hình 3. 27. Đồ thị so sánh mức độ thấm piroxicam qua giác mạc mắt thỏ từ hỗn dịch nano polyme và hỗn dịch nano tinh thể.....	114