

TÁ DƯỢC

ADJUVANT / EXCIPIENT

Võ Thị Trà An¹, Phạm Châu Giang², Nguyễn Thị Thúy Huyền²,

Đào Thị Phương Lan², Huỳnh Thị Xuân Phương²

¹Bộ môn Nội-Dược, Khoa Chăn nuôi Thú y, Đại học Nông Lâm Tp. HCM

²Lớp Dược Thú Y Khóa 2004, Khoa Chăn nuôi Thú y, Đại học Nông Lâm Tp. HCM

ABSTRACT

Besides the active ingredients of drug or vaccine which have pharmacologic effects, there is another composition called adjuvant (or excipient). Adjuvant is often an inactive substance or having few if any direct effects when given by itself. Adjuvant is used to carry, to stabilize or to enhance the effect of the active substance. Excipients are also used to bulk up formulation, to allow for convenient and accurate dosage and to aid in the handling of the active ingredient. This review will introduce the main roles of some pharmaceutical adjuvants and immunologic adjuvants.

MỞ ĐẦU

Dạng thuốc là sản phẩm cuối cùng của quá trình bào chế; nó bao gồm dược chất, tá dược, bao bì. Trong thực tế có nhiều loại biệt dược có hàm lượng dược chất như nhau nhưng đáp ứng sinh học lại không giống nhau mà một phần nguyên nhân là do ảnh hưởng của tá dược.

Dược chất hay hoạt chất chính là thành phần chính của dược phẩm có tác dụng dược lý. Dược chất dùng để điều trị bệnh, phòng bệnh hoặc chẩn đoán bệnh.

Tá dược (adjuvant) hay tá chất là các chất phụ thêm vào dược phẩm nhằm làm thuận lợi cho quá trình sản xuất thuốc, tạo cho dược phẩm có thể chất, khối lượng, màu sắc, mùi, vị thích hợp hoặc tiện dụng, dễ bảo quản, tăng độ ổn định của thuốc, giải phóng dược chất tại nơi mong muốn, phát huy tối đa tác dụng của dược chất, hạn chế tác dụng phụ và độc tính. Như vậy, tá dược có thể có vai trò là chất độn, chất mang, dung môi hòa tan, chất bảo quản.

Tá dược có thể được phân loại là tá dược cho dược phẩm (pharmaceutic adjuvant) và tá dược cho miễn dịch (immunologic adjuvant).

TÁ DƯỢC CHO DƯỢC PHẨM

Tá dược có vai trò là dung môi

Các dung môi thường được chia thành ba nhóm: (1) Dung môi phân cực mạnh: nước, ethanol,

methanol, glycerin. (2) Dung môi phân cực yếu: acetone, chloroform. (3) Dung môi không phân cực: ether, benzene, sulfa carbon, dầu paraffin, dầu thảo mộc, mỡ động vật.

Nước

Nước là một dung môi phân cực mạnh. Tương tác giữa các phân tử nước và ion có thể thắng được lực hút giữa các ion trong mạng tinh thể của dược chất, để tách các ion và tạo thành dung dịch.

Nước có khả năng hòa tan rất lớn đối với các hợp chất vô cơ. Khả năng hòa tan các hợp chất hữu cơ của nước kém hơn alcohol. Nước có thể được dùng làm dung môi hòa tan các acid, base, đường có nhóm phân cực, phenol, aldehyde, cetone, amine, amino acid, glycoside, tannin, polypeptide, enzyme. Nước được acid hóa là dung môi tốt cho một số hợp chất hữu cơ như các alkaloid base. Nước kiềm hóa có thể hòa tan các nhóm chất chứa acid như một vài saponin.

Nước có thể dùng làm dung môi để bào chế các dược phẩm dùng đường uống hoặc đường tiêm.

Ethanol

Alcohol nói chung là những dung môi phân cực do sự có mặt của nhóm hydroxyl trong phân tử của chúng. Alcohol bậc nhất là những chất tan trong nước. Mạch hydrocarbon trong dãy đồng đẳng càng tăng, tính phân cực và tính tan trong nước của alcohol càng giảm. Các alcohol bậc cao có nhiều nhóm hydroxyl có tính phân cực mạnh hơn các alcohol tương ứng chỉ có một nhóm hydroxyl.

Trong các alcohol, ethanol được sử dụng rộng rãi nhất trong ngành dược. Nó có thể hòa tan các acid, kiềm hữu cơ, alkaloid và muối của chúng, một số glycoside, tinh dầu, lipid, phẩm màu.

Ethanol tạo hỗn hợp với bất cứ tỉ lệ nào với nước và glycerin. Khi trộn lẫn ethanol với nước sẽ có hiện tượng tỏa nhiệt và thể tích hỗn hợp thu được nhỏ hơn tổng thể tích của cồn và nước tham gia vào hỗn hợp. Những biến đổi này là do hiện tượng hydrate hóa các phân tử ethanol. Đối với một số dược chất, hỗn hợp ethanol và nước có khả năng hòa tan cao hơn so với các thành phần ethanol và nước riêng lẻ.

Ethanol có ưu điểm là có tác dụng sát khuẩn, một số dược chất bền vững trong ethanol hơn trong nước nên ethanol còn có tác dụng bảo quản. Tuy nhiên, ethanol không hoàn toàn trở về mặt dược lý, dễ bay hơi, dễ cháy, làm đông vón protein (albumin, enzyme) và dễ bị oxy hóa.

Glycerin

Glycerin là sản phẩm thu được khi savon hóa chất béo. Glycerin là chất lỏng không màu, sánh như sirô, vị ngọt, nóng. Glycerin có thể trộn với nước và cồn ở bất cứ tỉ lệ nào nhưng không hòa tan với chloroform, ether, dầu mỡ.

Glycerin hòa tan một số muối, các acid hữu cơ và vô cơ, alkaloid và muối của chúng, các tannin, đường. Tuy nhiên, glycerin khan rất dễ hút ẩm và sẽ gây kích ứng da, niêm mạc. Vì vậy, trong bào chế, chỉ dùng glycerin được dụng có tỉ trọng 1,225-1,235 chứa 3% nước.

Propylen glycol

Propylen glycol có khả năng hòa tan được nhiều hoạt chất ít tan hoặc không tan trong nước. Nó còn có tác dụng ổn định dung dịch tiêm, tránh cho hoạt chất không bị thủy phân khi tiệt trùng ở nhiệt độ cao bằng autoclave. Propylenglycol tương đối ít độc do được chuyển hóa và thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, nó có thể gây kích ứng mạnh nhất là khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Do đó, alcohol benzylic thường được thêm vào trong thuốc tiêm với tác dụng gây tê tại chỗ, làm giảm kích ứng.

Polyethylene glycol (PEG)

Một số PEG phân tử lượng thấp như PEG 300, PEG 400 có thể làm dung môi cho một số hoạt chất. Tuy nhiên cần lưu ý rằng trong quá trình tiệt trùng, nó có thể bị phân hủy tạo formaldehyde.

Dầu thực vật

Các loại dầu thực vật (dầu đậu phộng, dầu hướng dương, dầu mè, dầu bắp, dầu hạt bông vải) có thể dùng làm dung môi hòa tan các hoạt chất như hormone, vitamin A, vitamin D. Trong số đó, dầu mè thông dụng nhất do có tính ổn định cao với các chất chống oxy hóa tự nhiên.

Việc dùng dầu thực vật trong thuốc tiêm đã làm giảm đáng kể số lượng thuốc tiêm hỗn dịch nước bởi thuốc tiêm dầu ít gây kích ứng hơn. Thuốc tiêm dầu chỉ dùng tiêm bắp thịt, tuyệt đối không tiêm vào mạch máu vì có thể gây tai biến tắc mạch.

Nhóm các alkyl methyl sulfoxide

Một số dung môi điển hình của nhóm này là dimethylsulfoxide (DMSO), N,N-dimethylacetamide (DMA), N,N-dimethylformamide (DMF). Các chất này thường làm dung môi cho các chế phẩm bôi, phun ngoài da do chúng háo nước, tác động lên hàng rào của da bằng cách làm trương nở tầng nền tế bào, tạo điều kiện cho dược chất thấm vào.

Tá dược có vai trò là chất làm tăng độ tan

Khi hoạt chất có độ tan hạn chế trong dung môi, điều cần thiết là phải làm tăng độ tan của hoạt chất trong dung môi đó để tạo ra các thuốc tiêm có nồng độ đủ lớn để giảm thể tích khi tiêm, để thể tích tiêm không vượt quá thể tích mà cơ thể có thể chấp nhận được, nhất là khi tiêm dưới da hay tiêm bắp.

Na benzoate, Na salicylate

Các chất này làm tăng tính tan của cafein trong nước.

Creatinine, niacinamide (vitamin B3) và lecithin

Dùng làm tăng độ tan của các steroid ở dạng alcohol tự do.

Tween 20, 60, 80 (Polyoxyethylenesorbitan monooleate)

Tween 20, 60, 80 (Polyoxyethylenesorbitan monooleate) là các chất hoạt diện không ion hóa có nguồn gốc từ sorbitol và oleic acid. Đây là những chất lỏng tan trong nước, màu vàng nhạt và nhớt. Chúng dùng làm tăng độ hòa tan của nhiều hoạt chất ít tan. Cần lưu ý rằng sự hiện diện của các chất này có thể làm thay đổi tính thấm màng tế bào và ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Tá dược có vai trò là chất chống oxy hóa

Một số hoạt chất dễ bị oxy hóa trong quá trình bào chế và bảo quản, nhất là trong quá trình tiệt trùng ở nhiệt độ cao, sự hiện diện của các tạp chất có chứa ion kim loại nặng (Cu^{2+} , Fe^{3+}). Để bảo vệ các hoạt chất khỏi quá trình oxy hóa, một số biện pháp có thể áp dụng (1) Hoạt chất và dung môi có độ tinh khiết cao. (2) Loại bỏ O_2 trong nước cất. (3) Điều chỉnh pH của dung dịch trong một khoảng pH nào đó, mà tại đó tốc độ của phản ứng oxy hóa là thấp nhất. (4) Dùng tá dược có thể oxy hóa thấp hơn thế oxy hóa của hoạt chất (chất chống oxy hóa).

Bảng 1. Các chất chống oxy hóa và nồng độ thường dùng

Tên tá dược	Nồng độ
Acid ascorbic	0,01-0,1
Cystein	0,1-0,5
Na sulfite	0,1-1,0
Na bisulfite	0,1-1,0
Na metabisulfite	0,1-1,0
Tocopherol	0,05- 0,075
BHA	0,02
BHT	0,02
Dinatri EDTA	0,01- 0,05

Các chất sinh SO₂

Sodium sulfite, sodium bisulfite, sodium metabisulfite: Các chất này có khả năng chống oxy hóa là do sinh SO₂ có tác dụng khóa O₂ (SO₂ + O₂ - > SO₃). Khả năng chống oxy hóa phụ thuộc vào nồng độ sử dụng và pH của thuốc tiêm: Na sulfite thích hợp cho thuốc tiêm có pH cao; Na bisulfite thích hợp cho thuốc tiêm có pH trung bình; Na metabisulfite thích hợp cho thuốc tiêm có pH thấp. Cần lưu ý hiện tượng vẩn đục do muối sulfate kết hợp với Ca²⁺, Ba²⁺ từ vỏ thủy tinh.

Các chất khử

Ascorbic acid: Hỗn hợp ascorbic acid và citric acid có tác dụng chống oxy hóa tốt hơn ascorbic dùng một mình.

Cystein là hợp chất có lưu huỳnh được dùng làm chất chống oxy hóa cho các thuốc tiêm có epinephrin.

Rongalit (Natri formaldehyde sulfoxylate) dùng làm chất chống oxy hóa cho các thuốc tiêm, tác dụng tốt ở pH cao (9-11).

Thioure dùng chống oxy hóa cho thuốc tiêm vitamin C.

Các chất tạo phức chelate

Dinatri EDTA là muối của ethylene diamine tetra-acetic có khả năng tạo phức với các ion kim loại nặng. Chất này có tác dụng khóa các ion kim loại hóa trị II, III và làm tăng tác dụng sát khuẩn của benzalkonium chloride, clohexidin acetate.

Các chất chống oxy hóa cho thuốc tiêm dạng dầu

Tocopherol, butyl hydroxy toluen (BHT), butyl hydroxy anisol (BHA), propyl gallat (ester của acid

gallic) có thể dùng làm chất chống oxy hóa cho thuốc tiêm có dung môi là dầu.

Tá dược có vai trò là chất đệm điều chỉnh pH

pH của các dược phẩm, nhất là các dung dịch tiêm cần được điều chỉnh đến một pH hoặc khoảng pH nhất định nhằm **(1) Làm tăng độ ổn định của thuốc:** tức là hoạt chất sẽ tồn tại bền vững (không bị thủy phân, không bị oxy hóa hay chuyển dạng kết tinh và kết tủa trở lại) trong dung dịch trong quá trình pha chế, tiệt trùng, bảo quản và sử dụng. **(2) Làm giảm đau, giảm kích ứng và hoại tử tại vị trí tiêm:** Cơ thể có các hệ đệm sinh lý tự nhiên trong dịch cơ thể nên có thể chịu đựng được thuốc tiêm có pH từ 4-10. Nếu thuốc tiêm có pH < 3 hoặc > 9 thì sẽ gây đau và kích ứng mạnh tại nơi tiêm, thậm chí gây hoại tử, nhất là khi tiêm bắp hoặc dưới da. Với các thuốc tiêm vào tủy sống hoặc màng cứng thì pH nên ở khoảng 7,0 - 7,6 hay tốt nhất là 7,4 để tránh hiện tượng gây viêm màng não vô khuẩn. **(3) Làm tăng đáp ứng sinh học:** một số hoạt chất ở dạng base tự do thì chúng có đáp ứng sinh học mạnh hơn khi tồn tại dạng muối, tuy nhiên các hoạt chất này lại bền vững trong môi trường acid. Với các hoạt chất này, chúng ta cần điều chỉnh pH của dung dịch sao cho thuốc vừa có đáp ứng sinh học cao nhưng lại phải đủ bền vững.

Một số hệ đệm thường dùng cho thuốc tiêm

Hệ đệm acetic/acetate, pH 3,5 – 5,7, dùng nồng độ 1- 2%.

Hệ đệm citric/citrate, pH 2,5 – 6,0, dùng nồng độ 1- 3%.

Hệ đệm phosphate NaH₂PO₄/ Na₂HPO₄, pH 6,0 – 8,2, dùng nồng độ 0,8- 2%.

Hệ đệm glutamate, pH 8,2 – 10,2, dùng nồng độ 1- 2%.

Không dùng hệ đệm boric/borate cho thuốc tiêm vì acid boric gây vỡ hồng cầu nhưng hệ đệm này rất thích hợp cho thuốc nhỏ mắt.

Tá dược có vai trò là chất sát khuẩn

Đối với các chế phẩm thuốc tiêm đóng chai (nhiều liều hoặc 1 liều) nhưng không thể tiệt trùng sau khi pha chế thì thường được cho thêm các chất sát khuẩn. Các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều lớn hơn 15 ml không được cho thêm chất sát khuẩn.

Các chất sát khuẩn phải đảm bảo một số yêu cầu sau: có tác dụng với nhiều loại vi sinh vật bao gồm vi khuẩn và nấm; có hoạt tính sát khuẩn trong

khoảng pH lớn; bền vững trong quá trình pha chế tiệt trùng và bảo quản; không độc với cơ thể, không gây dị ứng và phá vỡ hồng cầu; không tương kỵ với các thành phần khác của dược phẩm; không bị hấp phụ hoặc biến tính bởi vỏ đựng.

Phenol và dẫn chất

Phenol (phenic acid, carboic acid) có tác dụng sát khuẩn mạnh, tác dụng tốt trong môi trường acid, ít bị cao su hấp phụ, thường dùng trong vaccine. Tuy nhiên chúng có nhược điểm là tương kỵ với các muối sắt, dễ bay hơi và có mùi. **Chlorocresol** tan trong nước và trong dầu nhưng bị cao su hấp phụ. Chất này thường dùng làm chất sát khuẩn cho thuốc nhỏ mắt.

Các alcohol

Chlorobutanol là chất rắn kết tinh, thăng hoa ở nhiệt độ phòng, tan trong nước và trong dầu, bị cao su hấp phụ. Hoạt tính sát khuẩn kém ở pH>5 và không bền ở pH>6. Khi hấp autoclave, 30% chlorobutanol bị phân hủy. **Alcohol benzylic** là chất lỏng sánh như dầu, tan trong nước và trong dầu. Ngoài tác dụng sát khuẩn, chất này còn có tác dụng gây tê, giảm đau nơi tiêm. Alcohol benzylic thường dùng cho thuốc tiêm dầu, vitamin A, D, E.

Các dẫn chất thủy ngân hữu cơ

Loại cation: phenylmercuric acetate chỉ có tác dụng cho thuốc tiêm pH>6, **phenylmercuric borate** và **phenylmercuric nitrate** đều ít tan trong nước. Các muối này tương kỵ với halogen, muối nhôm, giảm tác dụng của acid amine, phá huyết nên phải thận trọng khi dùng. Chúng có thể dùng trong các dung dịch nhỏ mắt vì không gây kích ứng cho mắt và khá bền vững trong môi trường trung tính hoặc kiềm. Tuy nhiên, hoạt tính sát khuẩn tương đối yếu và dùng dài ngày có thể để lại cặn thủy ngân ở mắt.

Loại anion: thiomerosal (thiomarsal, merthiolate) tan tốt trong nước, tác dụng tốt ở pH>7, ít gây phá huyết và không tạo cặn thủy ngân nhưng tương kỵ với muối kim loại nặng và muối alkaloid, không bền khi tiếp xúc ánh sáng.

Dẫn chất amonium bậc 4

Benzalkonium chloride là một chất hoạt diện có tác dụng sát khuẩn nhanh và mạnh. Chất này khá bền ở khoảng pH rộng và bảo quản ở nhiệt độ nóng. Ngoài ra, nó còn làm tăng độ hòa tan của các hợp chất ít tan, tăng khả năng thấm của thuốc qua màng. Tuy nhiên, hiệu lực sát khuẩn của benzalkonium chloride giảm khi pH<5, nó có nhược điểm là gây phá huyết và tương kỵ với một số anion làm phức hợp ít tan, kết tủa. Benzalkonium chloride được dùng phổ biến như chất sát khuẩn cho thuốc nhỏ mắt và thường được kết hợp với dinatri EDTA vì chất này giúp tăng tính thấm của benzalkonium chloride vào trong tế bào vi khuẩn.

Các ester của acid para hydroxy benzoic (paraben)

Các paraben thường dùng là methylparaben hay **nipazin**, propylparaben hay **nipazol** với tác dụng chủ yếu là chống nấm. Có thể dùng chung hai chất này để tăng tác dụng. Hai chất này ít dùng cho thuốc nhỏ mắt vì gây cảm giác bỏng rát khi nhỏ mắt và ít tan trong nước

Tá dược có vai trò là chất làm tăng độ nhớt

Độ nhớt của một chất lưu (chất lỏng hay chất khí) là do lực nội ma sát cản trở lại sự di động tương đối của các lớp phân tử trong lòng chất lưu đó. Đơn vị đo độ nhớt là centipoazơ (cP). Tăng độ nhớt cho dung dịch nhằm mục đích tăng thời gian tiếp xúc của thuốc với tổ chức mô trong cơ thể, giảm tốc độ bài thải thuốc từ đó làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Bảng 2. Nồng độ tối thiểu có tác dụng và nồng độ thường dùng của một số chất sát khuẩn

Tên chất	Nồng độ tối thiểu có tác dụng (%)	Nồng độ thường dùng (%)
Benzalkonium chloride	0,005 – 0,03	0,01
Benzalthonium chloride	0,005 - 0,003	0,01
Alcohol benzylic	1,0 – 10	1
Chlorobutanol	0,2 – 0,8	0,5
Chlorocresol	0,1 – 0,3	0,1 – 0,25
Nipazin	0,05 – 0,25	0,18
Nipazol	0,005 – 0,03	0,02
Phenol	0,1 – 0,8	0,5
Phenylmercuric nitrate	0,001 – 0,05	0,002
Thimerosal	0,005 – 0,03	0,01

Methylcellulose có thể dùng ở nồng độ 0,25% nếu dùng loại có độ nhớt 4000 cP và 1% nếu dùng loại có độ nhớt 25cP. Chất này không thể tiệt trùng bằng nhiệt độ vì độ tan của nó giảm khi nhiệt độ gia tăng.

Hydroxypropylmethylcellulose dùng với nồng độ 0,5% tạo ra dung dịch có độ nhớt từ 10 – 30 cP tùy pH của dung dịch.

Alcohol polyvinic dùng nồng độ 1,4% tạo dung dịch có độ nhớt 4-6 cP. Chất này có ưu điểm hơn methylcellulose vì tương thích với nhiều hoạt chất của thuốc nhỏ mắt và có thể tiệt trùng bằng phương pháp lọc hoặc hấp autoclave.

Tá dược có vai trò là chất nhũ hóa

Nhũ tương là hệ phân tán cơ học vi dị thể (microheterogene) cấu tạo bởi một chất lỏng ở dạng tiểu phân rất nhỏ (đường kính khoảng 0,1 đến hàng chục micromet) phân tán trong một chất lỏng khác không đồng tan hoặc rất ít đồng tan với nó. Đơn giản hơn, nhũ tương là dạng thuốc lỏng trong đó dược chất lỏng không tan được phân tán vào một chất lỏng khác. Trong nhũ tương, chất phân cực được qui ước là pha nước, chất không phân cực hoặc ít phân cực được qui ước là pha dầu. Chất nhũ hóa là những chất trung gian có tác dụng làm cho nhũ tương dễ hình thành và được ổn định. Tùy theo bản chất chất nhũ hóa mà có các dạng nhũ tương khác nhau (1) nhũ tương dầu trong nước (D/N) trong đó dầu là pha phân tán còn nước là môi trường phân tán. (2) nhũ tương nước trong dầu (N/D) thì nước là pha phân tán còn dầu là môi trường phân tán.

Các chất nhũ hóa thiên nhiên

Các hydrate carbon

Hydrate carbon là những chất có phân tử lượng lớn, dễ hòa tan hoặc trương nở trong nước tạo dịch keo có độ nhớt lớn. Chúng thuộc nhóm keo thân nước (ưa nước) và thường có tác dụng nhũ hóa cho các nhũ tương D/N. Với ưu điểm là không màu, không vị, tác dụng dược lý riêng không đáng kể, làm dịu đường tiêu hóa, che dấu mùi vị một số dược phẩm nên chúng thường được sử dụng làm chất nhũ hóa ổn định trong các nhũ tương và chất gây thẩm nhâm biến các chất rắn ít tan trong nước thành thân nước trong các hỗn dịch thuốc uống. Tuy nhiên, chúng có một vài nhược điểm như dễ bị nhiễm khuẩn, bị tác động của chất điện giải, chất háo nước (cồn, glycerin). Các hydrate carbon thường dùng nhất là các loại gôm arabic, adragant, pectin, tinh bột, thạch, aginate, chất nhày.

Gôm arabic là chất nhựa được lấy từ thân và cành của cây *Acacia senegal* thuộc họ Trinh nữ. Ở nhiệt độ thường, gôm này tan trong một lượng nước gấp 2 lần lượng gôm tạo dung dịch hơi acid. Tỷ lệ gôm cần nhũ hóa các loại dầu lỏng vào khoảng 25-50% so với lượng dầu và tùy thuộc tỷ trọng dược chất.

Gôm arabic thường được dùng làm chất nhũ hóa do làm pha lỏng trở nên sánh; làm chất dính và chất rã trong sản xuất viên nén do khả năng trương nở trong nước; dùng trong bào chế các dạng bột nhào trong công nghiệp làm keo do tính làm đặc, làm dính và khả năng ngăn cản sự kết tinh đường.

Khi dùng gôm arabic làm chất nhũ hóa, cần lưu ý một số vấn đề sau: gôm arabic bị kết tủa bởi kim loại nặng, cồn có nồng độ trên 35%, chất điện giải có nồng độ cao; tương kỵ với các chất có ion Ca; pH cao của gôm arabic có thể phân hủy muối carbonate, hydrocarbonate; có enzyme oxy hóa nên có thể oxy hóa một số hoạt chất của thuốc, để loại trừ khả năng này, ta cần xử lý nhiệt (sấy ở 100°C trong 1 giờ hoặc đun sôi trong 30 phút) gôm arabic trước khi dùng.

Gôm adragan lấy từ cây *Astragalus gumifera* họ cánh bướm, có chứa các polysaccharide có cấu tạo gần giống pectin. Ở nhiệt độ thường gôm này hút nước và trương nở chậm hơn ở nhiệt độ cao. Để hòa tan gôm adragan dễ dàng, ta nên làm ẩm gôm bằng lượng nhỏ cồn hoặc glycerin trước khi thêm nước khuấy trộn. Có thể phối hợp gôm arabic và gôm adragan (không quá 1/10) làm chất nhũ hóa. Gôm adragan không có enzyme oxy hóa nhưng nó cũng bị kết tủa bởi cồn, chất điện giải và các chất háo nước ở nồng độ cao.

Thạch (agar) được chế biến từ một số loài rong biển của các vùng biển châu Á. Thạch có cấu tạo chủ yếu là galactan, một polysaccharide khi thủy phân hoàn toàn sẽ cho đường galactose. Thạch không có khả năng làm giảm sức căng bề mặt nhưng tạo với nước dịch keo có độ nhớt cao. Ngoài vai trò chất nhũ hóa dạng dịch thể loãng, thạch còn được dùng trong bào chế các chất nhuận tràng và thuốc tẩy do tác dụng làm mềm, tăng khối phân và kích thích nhu động. Lưu ý rằng, ở nồng độ 1% trở lên, khi để nguội dịch thạch sẽ chuyển thành gel rắn mất khả năng nhũ hóa. Dịch thạch chỉ bền trong môi trường trung tính hoặc hơi kiềm (pH=8), nó bị kết tủa bởi tanin, cồn từ 50% trở lên và các chất điện giải ở nồng độ cao.

Saponin

Saponin là những glycoside có trong thực vật. Tiếp đầu ngữ “sapo” trong tiếng Latin có nghĩa là xà phòng. Với một phần aglicon không phân cực ưa dầu, một phần phân cực ưa nước, saponin có tính

hoạt diện mạnh nên có khả năng nhũ hóa và gây thấm. Saponin dễ tan trong cồn và trong nước nên là chất nhũ hóa cho dạng nhũ tương D/N. Do nhược điểm gây dung huyết và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa nên saponin chỉ dùng làm chất nhũ hóa cho các sản phẩm dùng ngoài và thường dùng cho các dạng cồn thuốc chế với nguyên liệu là thảo mộc.

Các protein

Các protein có phân tử lớn, dễ hòa tan hoặc phân tán trong nước tạo dung dịch keo có độ nhớt lớn nên gọi là chất keo ưa nước và là chất nhũ hóa cho kiểu nhũ tương D/N. Các protein thường dùng nhất là gelatin, sữa, casein và lòng đỏ trứng.

Gelatin là sản phẩm thủy phân không hoàn toàn collagen trong da, gân, xương của động vật. Gelatin hút được 5-10 lần lượng nước và phồng lên, tan hoàn toàn ở nhiệt độ sôi. Tùy theo việc thủy phân collagen bằng acid hay kiềm mà một trong 2 loại gelatin sẽ được tạo thành với điểm đẳng điện lần lượt là 7 - 9 hoặc 4,7 - 5. Nếu đưa dịch thể gelatin về pH thấp hơn điểm đẳng điện của nó, phân tử gelatin sẽ tích điện dương và tác dụng như chất nhũ hóa cation. Ngược lại, đưa dịch thể gelatin về pH cao hơn điểm đẳng điện của nó, phân tử gelatin sẽ tích điện âm và tác dụng như chất nhũ hóa anion. Khi dùng phối hợp gelatin với chất nhũ hóa khác ta cần tránh tương kỵ về điện tích. Ngoài vai trò chất nhũ hóa ở tỷ lệ sử dụng 1%, gelatin còn dùng trong các sản phẩm thay thế huyết tương, chất cầm máu, tá dược của thuốc nhuận tràng.

Sữa là chất nhũ hóa thiên nhiên cấu tạo bởi 3-4% chất béo, được nhũ hóa trong nước nhờ các protein (chủ yếu là casein) có trong sữa. Để làm chất nhũ hóa cho các chất tan trong dầu, sữa được dùng dạng bột sữa (nhũ hóa được 2 phần pha dầu) hoặc sữa đặc (nhũ hóa được 5 phần pha dầu). Sữa có nhược điểm là dễ bị hư hỏng dưới tác động của vi khuẩn và nấm mốc. Muối natri caseinate có thể nhũ hóa được 10 phần pha dầu.

Các sterol

Điển hình cho chất nhũ hóa loại này là cholesterol và các dẫn chất isocholesterol, metacholesterol có nhiều trong lanolin (sáp lông cừu), mỡ heo, dầu cá và lòng đỏ trứng. Phân tử cholesterol có 2 phần, ưa dầu và ưa nước nên có tác dụng hoạt diện, dùng làm chất nhũ hóa (thuốc mỡ, đạn trứng), gây thấm (hỗn dịch thuốc tiêm dầu). Phần ưa dầu trội hơn phần ưa nước nên là cholesterol chất nhũ hóa cho kiểu nhũ tương N/D ở nồng độ 1 - 5%. Lanolin khan quá dẻo nên không dùng một mình; dễ bị oxy hóa trong quá trình bảo quản và các sản phẩm của quá trình này có thể gây tương kỵ với dược chất, kích ứng da, niêm

mạc. Để khắc phục nhược điểm này, người ta hydrogen hóa lanolin.

Các acid mật (cholic acid, taurocholic) cũng là sterol thiên nhiên. Ở dạng muối kiềm tan trong nước, chúng đóng vai trò chất nhũ hóa cho kiểu nhũ tương D/N. Tuy nhiên, do vị đắng và đắt tiền nên ít được dùng trong bào chế.

Các phospholipid

Lecithin là điển hình cho loại chất này. Chúng được sản xuất từ lòng đỏ trứng hoặc đậu nành. Có thể coi đây là ester của các acid béo với acid glycerophosphoric, không tan trong nước nhưng dễ phân tán trong nước. Lecithin là chất hoạt diện mạnh có khả năng gây thấm và nhũ hóa mạnh cho kiểu nhũ tương D/N. Lecithin không độc nên có thể dùng cho thuốc tiêm, uống và dùng ngoài. Tuy nhiên, lecithin rất dễ bị oxy hóa dưới tác dụng của không khí, ánh sáng và môi trường kiềm.

Các chất nhũ hóa tổng hợp hoặc bán tổng hợp

Chất hoạt diện không ion giữ vai trò quan trọng trong công nghiệp dược phẩm vì (1) mối tương quan ưa nước hay ưa dầu có thể thay đổi theo ý muốn nhờ việc cắt bớt hay kéo dài mạch hydrocarbon, mức polymer hóa. (2) có tính bền cao dưới tác dụng của acid hay kiềm nên muối của chúng dễ dàng phối hợp được với các hoạt chất của thuốc và dung môi hữu cơ. (3) ít gây kích ứng da và niêm mạc.

Tween là ester của các spans và polyglycol. Tween 80 thích hợp với nhiều loại dược chất anion, cation và không ion hóa và không phụ thuộc pH môi trường.

Polyethylene glycol (P.E.G) là sản phẩm trùng hợp cao phân tử bằng cách ngưng tụ ethylene oxide với nước. Công thức chung là $\text{OHCH}_2\text{-(CH}_2\text{OCH}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{OH}$ (với n thay đổi từ 3 đến 200). Trọng lượng phân tử và lý tính của PEG thay đổi tùy theo n.

Ở nhiệt độ thường, các sản phẩm có trọng lượng phân tử trung bình từ 200-700 có thể chất lỏng, sánh như dầu, các sản phẩm có trọng lượng phân tử trung bình > 1000 có thể chất từ mềm như vaselin đến rắn như sáp. PEG 400 là loại dùng phổ biến nhất trong bào chế. PEG nhìn chung dễ tan trong nước, tuy nhiên độ tan giảm khi trọng lượng phân tử tăng. Chúng dễ tan trong cồn, chloroform, aceton nhưng không tan trong ether, dầu béo và chất khoáng. PEG có ưu điểm bền vững về mặt lý hóa, không dễ bị hư hỏng bởi vi sinh vật, không độc, không màu sắc, mùi, vị nên mặc dù không phải là chất nhũ hóa thực sự nhưng là chất ổn định tốt với nhũ tương, chất gây thấm tốt. PEG dùng

trong bào chế hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch thuốc, thuốc mỡ, thuốc đạn và thuốc viên.

Polyvinyl pyrrolidone (Povidone, PVP) là một hỗn hợp chủ yếu gồm các polymer mạch thẳng của 1-vinylpyrrolidin -2-on, có khối lượng phân tử khác nhau. Bột màu trắng hay kem nhạt, không vị, háo ẩm. Chất này tan trong nước, alcohol, chloroform. Chúng được dùng làm tá dược cho thuốc viên nén, tá dược tạo độ nhớt, chất mang cho iod. Dung dịch chứa 2-10% PVP trong nước hoặc trong cồn dùng là tá dược dính, không ảnh hưởng đến độ phân rã của dược phẩm

Tá dược có vai trò là chất độn

Loại tá dược này được thêm vào dạng thuốc viên hay thuốc bột để đảm bảo khối lượng cần thiết hoặc để cải thiện tính chất cơ lí của dược chất (tăng độ trơn, độ chịu nén), làm cho quá trình dập viên được dễ dàng.

Nhóm tá dược độ tan được trong nước

Lactose dễ tan trong nước, vị dễ chịu, trung tính và ít hút ẩm, là tá dược độn phổ biến trong viên nén. Lactose dễ tạo hạt, dễ sấy khô, khi dập viên tốc độ giải phóng hoạt chất ít thay đổi theo lực nén. Lactose có tạp chất 5-hydroxy-furfuraldehyde tương kị với dược chất có nhóm amin, làm biến màu dược chất. Hiện nay người ta thường dùng lactose phun sấy có cấu trúc hạt đều đặn, trộn với 20-25% dược chất cho viên nén dập thẳng.

Glucose dễ tan trong nước, vị ngọt, tiện lợi cho viên dạng hòa tan (viên sủi, viên pha dung dịch), chịu nén tốt nhưng dễ hút ẩm và trơn chảy kém.

Manitol dễ tan trong nước, tan nhanh khi ngậm trong miệng, để lại cảm giác mát lạnh, ít hút ẩm nhưng độ trơn chảy kém.

Sorbitol dễ tan nhưng hút ẩm hơn manitol. Thường phối hợp với manitol trong bào chế viên ngậm.

Bột đường dễ tan và vị ngọt, để đảm bảo độ chắc của viên, nhưng dễ hút ẩm và gây dính cối chày, có thể dùng cho viên pha dung dịch, viên sủi bột, viên ngậm.

Nhóm tá dược độ không tan trong nước

Tinh bột là tá dược trợ về dược lí và tương đối bền về mặt hóa học, rẻ tiền, dễ kiểm, do đó được dùng nhiều ở nước ta. Tuy nhiên, tinh bột trơn chảy kém, hút ẩm và ít chịu nén. Khi dùng tỉ lệ lớn tinh bột trong thuốc viên thì viên dễ vỡ sau một thời gian

bảo quản. Để hạn chế tình trạng này, người ta phối hợp 20-30% bột đường.

Tinh bột biến tính (lycatab, primojel, eratab) là tinh bột được xử lý bằng các phương pháp vật lý hoặc hóa học để cải thiện độ trơn, tăng khả năng chịu nén và làm viên dễ rã.

Cellulose vi tinh thể (Avicel) có độ trơn chảy tốt, chịu nén tốt và làm viên dễ rã. Chất này thường dùng làm tá dược cho dược chất ít chịu nén (paracetamol). Tá dược này đắt tiền nên chưa được dùng nhiều ở nước ta.

Calcium carbonate, magnesium carbonate thường dùng như tá dược hút cho các viên nén chứa dược chất háo ẩm. Các tá dược này có tính kiềm, khả năng trơn chảy và tạo hạt kém.

Dicalcium phosphate có cấu trúc tinh thể đều đặn, trơn chảy tốt, bền về hóa học nên được dùng phổ biến. Tá dược này có thể phối hợp với 5-20% các tá dược khác như tinh bột, cellulose tinh thể, magnesium stearate.

TÁ DƯỢC TRONG MIỄN DỊCH

Tá dược trong các loại vaccine (còn được gọi là chất bổ trợ) được định nghĩa là một chất làm gia tăng đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên. Tá dược có thể được phân loại theo nguồn gốc của chúng: từ chất khoáng, từ vi khuẩn hay từ thực vật. Sự phân chia tá dược trong miễn dịch cũng có thể là từ chức năng của chúng: chất kích thích miễn dịch hay chất mang. Cả chất kích thích miễn dịch và chất mang đều có thể phối hợp với kháng nguyên, nhưng sự phối hợp cả hai thường cho kết quả tốt hơn. Lúc này, chất mang có vai trò vận chuyển cả kháng nguyên và chất kích thích miễn dịch.

Các phức hợp từ chất khoáng

Aluminium hydroxyde và muối aluminium phosphate (còn gọi là keo phèn) là những tá dược duy nhất được cấp phép sử dụng cho vaccine của người. Chúng cũng được dùng rộng rãi trong thú y do tính an toàn và hiệu quả. Vaccine thường được bào chế bằng cách trộn dung dịch kháng nguyên với aluminium hydroxyde và muối aluminium phosphate trong một điều kiện nhất định. Điều này cho phép các kháng nguyên được hấp phụ lên bề mặt của muối không tan.

Tá dược có nhôm được dựa trên nền tảng là việc hình thành một nơi dự trữ kháng nguyên (kho chứa kháng nguyên). Các phần tử gel sẽ tiết dần dần kháng nguyên tại vị trí tiêm, tạo nên sự tập trung của phản ứng viêm không nhiễm khuẩn

(sterile inflammatory focus) thu hút các tế bào miễn dịch. Sự hoạt hóa bổ thể xảy ra, dẫn đến đáp ứng viêm với sự tham gia của tế bào B trí nhớ. Đáng tiếc là các aluminium không được dùng cho mọi loại vaccine. Chúng là chất bổ trợ trong vaccine phòng bạch hầu, uốn ván, dại, bại liệt nhưng không phải tất cả các protein và peptide đều được hấp phụ.

Ở chuột nhất, các kháng nguyên kết hợp chất bổ trợ từ nhôm tạo đáp ứng sinh kháng thể chủ yếu là IgG, và một vài IgE do kích thích các tế bào T sản xuất IL-5 (interleukin 5). Tá dược nhóm này khá an toàn, tuy trong một vài trường hợp, quá mẫn có thể xảy ra.

Các nhũ tương dầu

Trong hệ nhũ tương, đường kính hạt thay đổi từ nanomet (nm) đến micromet (μm). Hệ nhũ tương nước-trong-dầu bao gồm các hạt (nm đến μm) chứa các kháng nguyên hòa tan được phân tán trong một pha dầu liên tục. Trong hệ nhũ tương dầu-trong-nước, dầu đóng vai trò là nội pha (pha bên trong) chứa kháng nguyên tan trong dầu, nước là pha liên tục tạo các hạt có kích thước vài nm. Trong hệ nhũ tương nước-trong-dầu-trong-nước, nước-trong-dầu sẽ là nội pha, nước có vai trò là pha liên tục và kích thước hạt vào khoảng vài μm .

Chất bổ trợ hoàn chỉnh Freund's (Freund's complete adjuvant, FCA)

FCA là một trong những chất bổ trợ có tiềm năng nhất. FCA chứa huyền dịch mycobacteria vô hoạt bằng nhiệt, treo trong dầu khoáng (paraffin) dưới dạng nước-trong-dầu. Chất bổ trợ không hoàn chỉnh Freund's (Freund's incomplete adjuvant, FIA) không có mycobacteria. Cơ chế tác động là hình thành nơi dự trữ kháng nguyên để phân tiết từ từ, tạo miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể.

Các chất bổ trợ Freund's đã từng được dùng trong vaccine virus của thú y (cúm, dại, Newcastle và FMD) và nhân y (cúm, bại liệt). Tuy nhiên, do các tác dụng phụ của chúng, chất bổ trợ này không được phép dùng ngay cả trong thú y tại một số nước. Tác dụng phụ của chúng bao gồm các phản ứng tại chỗ và toàn thân: viêm, tạo khối áp-xe, u hạt, tự miễn và viêm khớp. Khả năng gây ung thư trên chuột của FIA cũng đã được chứng minh.

Các chất nhũ tương khác

Một số chất bổ trợ khác chứa các loại dầu thực vật như dầu phộng, **Arlacel A** đóng vai trò chất nhũ hóa, **aluminium monostearate** đóng vai trò

chất ổn định là một dạng chất nhũ hóa nước-trong-dầu. Nhũ dịch dầu-trong-nước chứa **muramyl dipeptide (MDP)** hoặc **muramyl tetrapeptide phosphatidyl ethanolamine (MTP-PE)** cũng có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào. Tuy nhiên, do có tác dụng phụ, chúng không được sử dụng trong bào chế.

Các sản phẩm từ vi khuẩn

Polysaccharide (LPS) từ các vi khuẩn Gram âm, là chất có khả năng kích thích sinh kháng thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Phần cấu trúc lipid A thường gây độc (gây sốt ở người và thỏ; gây hạ nhiệt ở chuột). Khi chất này được thay đổi thành **monophosphoryl lipid A (MLA hay MPL)** thì tác động sinh học vẫn giữ nguyên nhưng độc tính thì giảm về cơ bản. MPL đã được thử nghiệm trên người, ví dụ với kháng nguyên bệnh sốt rét. Nó tương thích với nhiều chất mang, với dầu-trong-nước và với các muối nhôm.

Muramyl dipeptide và các chất chuyển hóa của chúng

N-acetylmuramyl-L-alanine-D-isoglutamine, được biết dưới cái tên **muramyl-dipeptide (MDP)** là phần tử mycobacteria nhỏ nhất có hoạt tính trong FCA. Cơ chế tác động của nó là hoạt hoá đại thực bào và tạo sự phân tiết IL-1. Chất này có một vài tác dụng phụ như gây sốt, viêm màng mạch và viêm khớp. Trong các dẫn chất của MDP, N-acetylmuramyl-L-threonine-D-isoglutamine (threonyl-MDP) có hiệu quả bổ trợ tốt hơn và ít độc tính hơn những chất khác.

Độc tố dịch tả

Độc tố dịch tả (cholera toxin, CT) có tính kháng nguyên mạnh, ngoài ra, nó còn có tính năng của một chất bổ trợ tạo các đáp ứng miễn dịch tại màng nhày. CT chứa 5 tiểu đơn vị gắn kết (B) tiếp cận với tiểu đơn vị có hoạt tính sinh học (A). B gắn kết mạnh với điểm tiếp nhận (receptor) GM1 ở niêm mạc đường tiêu hóa trong khi A mang hoạt tính enzyme. CT gia tăng sự trình diện kháng nguyên của đại thực bào, các tế bào ruột và tế bào B. CT cũng làm tăng trưởng và biệt hóa tế bào B. CT cộng hưởng với IL-4 để tạo sự chuyển đổi giữa các lớp kháng thể IgA và IgG. Sự di chuyển của các lymphoblast sau chủng ngừa qua đường uống tạo đáp ứng phân tán các IgA tại nhiều màng nhày khác nhau trong cơ thể (IgA sẽ có trong nước bọt, nước mắt, dịch mũi, và sữa). Phát hiện việc chủng ngừa vaccine bằng đường uống với chất bổ trợ CT là một phương cách bảo vệ thú chống lại nhiều bệnh do vi sinh vật gây ra. Ở bò, người ta đã chủng ngừa bệnh viêm khí quản truyền nhiễm với CT qua đường mũi (intranasal route).

Đáng tiếc rằng CT là một độc tố ruột, gây tiêu chảy nặng ở người, thậm chí ở lượng rất nhỏ. Do đó, tính bổ trợ của tiểu đơn vị B đã được nghiên cứu nhằm cải thiện nhược điểm này. Không giống ở người, CTB thiếu hẳn hoạt tính kích thích miễn dịch ở loài gặm nhấm. Thật ra, khi trộn một lượng nhỏ CT với CTB và kháng nguyên thì tác động bổ trợ mạnh hơn.

Các liposome

Các liposome có các lớp đôi lipid đồng tâm như những cái túi lấy nước-bù nước. Cần có sự tương đồng về lý tính giữa liposome và kháng nguyên để liposome có tác động của chất bổ trợ: kháng nguyên sẽ hấp thu trên bề mặt của pha nước trong các túi trên hoặc liên kết với lớp đôi phospholipid.

Đại thực bào sẽ phá vỡ liposome, chủ yếu là ở gan và lách, và như thế là kháng nguyên được bộc lộ, được trình diện với các tế bào lympho T. Lưu ý rằng đại thực bào có chức năng ức chế miễn dịch nên kích thích miễn dịch của liposome cũng có thể là do phong bế sự ức chế qua trung gian đại thực bào.

Liposome tạo cả đáp ứng miễn dịch thể và tế bào (phản ứng CTL, DHT). Chúng cũng được thử nghiệm cho việc chủng ngừa bằng đường uống nhưng sự hấp thu tại mảng Payer's thường thấp. Không thấy tác dụng phụ nào trong việc sử dụng liposome như chất bổ trợ; chúng bị phân giải sinh học và trở về mặt miễn dịch. Để tăng khả năng

kích thích miễn dịch, chất bổ trợ có thể phối hợp liposome với MDP, muối Al, saponin, cytokine.

Saponin và các phức hợp kích thích miễn dịch (immunostimulating complex, ISCOMS)

Saponin dùng như chất bổ trợ trong miễn dịch được lấy từ cây *Quillaja saponaria Molina* ở Nam Mỹ. Các chế phẩm saponin thô thường có chứa các sản phẩm sinh học có hoạt tính không mong muốn, như gây dung huyết. Chế phẩm saponin tinh khiết SQ-21 là chất bổ trợ an toàn và hiệu quả. Do tan trong nước, chất bổ trợ này không cần nhũ hóa. Nó làm tăng cả miễn dịch qua kháng thể (IgG2a, IgG2b) và qua trung gian tế bào (CTL).

Các ISCOMS rất bền, có cấu trúc giống như cái lồng với đường kính 30-40 nm. Chúng được tạo thành do sự trộn lẫn phosphatidylcholine và cholesterol trong sự hiện diện của saponin, kháng nguyên cũng có thể được phối hợp vào trong tiến trình này. Một đặc tính đáng chú ý của ISCOMS là chúng kích thích trình diện MHC I với CD8+CTL. Lí giải cho hiện tượng này có thể là do saponin xen vào màng cholesterol, từ đó đưa kháng nguyên vào tiến trình trình diện kháng nguyên. Chúng cũng điều chỉnh sự thể hiện MHCII. ISCOMS không độc, được dùng trong một số vaccine của thú y và thường được cấp bằng đường tiêm bắp hoặc dưới da; đường uống hoặc xịt vào màng nhày mũi có thể tạo đáp ứng miễn dịch tại chỗ (các IgA) và hệ thống (IgG, CTL, DHT).

Bảng 3. Các đặc điểm chính của các tá được dùng trong miễn dịch

Tá được	Đường cấp	Loại đáp ứng	Tác dụng phụ
Các loại muối nhôm	Ngoại tiêu hóa (tiêm chích)	- Phần lớn IgG1 và 1 ít IgE - Kích thích lympho Th2 (tiết ra -IL5) - Không có CTL	Thường không nghiêm trọng, nếu có thì có thể gặp quá mẫn, ban đỏ, viêm u hạt.
FCA, FIA	Ngoại tiêu hóa	- Kháng thể - Lympho Th1 - CTL (FCA)	Áp xe, u hạt, sốt (FCA), bệnh tự miễn (FCA), viêm khớp (FCA), có thể gây ung thư.
LPS, MPL	Ngoại tiêu hóa	IgG2a, lympho Th2 và NK,	LPS: độc tính cao MPL: độc tính thấp
MDP	Ngoại tiêu hóa	- Kháng thể	Sốt, viêm màng mạch, viêm khớp
CT, CTB	Uống (phun màng nhày mũi)	- Kháng thể tại chỗ: IgG và IgA, Th2 (tiết IL-4)	Độc tố đường ruột (đặc biệt trên người)
Liposome	Ngoại tiêu hóa (đường uống?)	- Kháng thể - CTL	Không
Saponin, ISCOMS	Uống/ngoại hóa	- Kháng thể tại chỗ, hệ thống IgA, IgG (saponin: IgG2a, IgG2b) - CTL	Saponin: các phản ứng cục bộ, tiêu huyết ISCOMS: Không
Tiểu phần PLG	Uống/ngoại hóa	- Kháng thể tại chỗ, hệ thống - CTL	Không

Các tiểu phần thoái biến sinh học

Các tiểu phần trùng hợp (polymer) được thiết kế để làm chất bổ trợ cho vaccine với vai trò phân tiết vaccine một cách có kiểm soát, ví dụ như bắt giữ kháng nguyên trong dung dịch vào khoang tạo bởi màng polymer hoặc phân tán kháng nguyên vào khuôn trùng hợp. Các tiểu phần polymer phối hợp polylactide/polyglycolide (PLG) là ứng cử viên sáng giá nhất trong nhóm này do sự tương thích về sinh học. Các tiểu phần này còn được sử dụng như một hệ phân phối cho vaccine uống và tiêm chích. Các tiểu phần có kích thước lên đến 10 nm được hấp thu tại mảng Payer's, vận chuyển bởi đại thực bào đến hạch màng treo ruột và lách, từ đó tạo đáp ứng miễn dịch hệ thống và tại chỗ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ghosh T.K., Jasti B.R., 2005. Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. CRC Press LLC, Florida, 563 p.

Horzinek M.C., Schijns V.E.C.J., Denis M., Desmettre P., Babiuk L.A., 1997, General description of vaccines, In: Pastoret, P.P., Blancou, J., Vannier, P., Verschueren, C. (Eds.) Veterinary vaccinology. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands, pp. 131-158

Nguyễn Duy Cương, Nguyễn Hữu Quỳnh, 1999, Từ điển bách khoa dược học. NXB Từ Điển Bách Khoa, 900 trang.

Võ Xuân Minh, Phạm Ngọc Bùng, Hoàng Đức Chúc, Nguyễn Thị Năm, Nguyễn Đăng Hòa, Nguyễn Thị Nga, 1997a. Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, Tập 1. Trường Đại Học Dược Hà Nội, 219 trang.

Võ Xuân Minh, Phạm Ngọc Bùng, Hoàng Đức Chúc, Nguyễn Thị Năm, Nguyễn Đăng Hòa, Nguyễn Thị Nga, 1997b. Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, Tập 2. Trường Đại Học Dược Hà Nội, 193 trang.