



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

CÔNG NGHỆ NANO **VÀ ỨNG DỤNG** **TRONG SẢN XUẤT THUỐC**



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

CÔNG NGHỆ NANO VÀ ỨNG DỤNG TRONG SẢN XUẤT THUỐC

(Sách đào tạo dược sĩ đại học)

.....

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

Chủ biên:

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến

Đồng tác giả:

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến

ThS. Hồ Hoàng Nhân

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn “Công nghệ nano và ứng dụng trong sản xuất thuốc” là tài liệu học tập dành cho sinh viên của Trường Đại học Dược Hà Nội với thời lượng học phần gồm 2 tín chỉ. Chúng tôi hy vọng tài liệu này sẽ đáp ứng được yêu cầu học tập của sinh viên và là tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn đọc có nhu cầu.

Cho đến nay, công nghệ nano ngày càng thu hút được nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học và hiện đã được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực của đời sống, trong đó có ngành dược phẩm và mỹ phẩm. Với nhiều ưu điểm so với dạng thuốc truyền thống như cải thiện sinh khả dụng, đưa thuốc đến đích, do vậy việc áp dụng công nghệ nano giúp làm tăng hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc, đặc biệt đối với các thuốc điều trị bệnh ung thư.

Ngoài những kiến thức cơ bản về công nghệ nano, tài liệu “*Công nghệ nano và ứng dụng trong sản xuất thuốc*” sẽ giới thiệu thêm cho người học về những thành phần cơ bản của một tiểu phân nano, tóm tắt các phương pháp bào chế các tiểu phân này. Đồng thời, tài liệu này sẽ cập nhật các phương pháp đánh giá đặc tính lý hóa cũng như các phương pháp và mô hình đánh giá tác dụng sinh học *in vitro* và *in vivo* của tiểu phân nano. Phần cuối của tài liệu sẽ giới thiệu về các ứng dụng của các tiểu phân nano vào các dạng thuốc hiện đang được nghiên cứu và áp dụng thực tế.

Mặc dù đã cố gắng trong quá trình tập hợp tư liệu và biên soạn, chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót, chúng tôi mong nhận được nhiều ý kiến đóng góp của bạn đọc để lần tái bản sau được hoàn thiện hơn..

CÁC TÁC GIẢ

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ

Chữ viết tắt	Thuật ngữ	Giải thích
	Lipid nanoparticle	Nano lipid
	Lipid-polymer hybrid nanoparticle	Nano lai lipid-polyme hay nano lipid-polyme
	Nanoparticle	Tiêu phân nano, viết tắt nano
	Organelle-escape units	Các đơn vị giúp thoát khỏi cơ quan tế bào
	Polymeric nanoparticle	Nano polyme
	Polymer-lipid hybrid nanoparticle	Nano lai polyme-lipid hay nano polyme-lipid
	Spray freeze drying	Kỹ thuật phun sấy lạnh
	Surface modification	Cải biến bề mặt
ART		Artesunat
CS		Chitosan
D/D		Dầu/Dầu
D/N		Dầu/Nước
DLS	Dynamic Light Scattering	Tán xạ ánh sáng động
EE	Encapsulation Efficiency	Hiệu suất nano hóa
EMA	European Medicines Agency	Cơ quan Y tế Châu Âu
EPR	Enhanced Permeability and Retention Effect	Hiệu ứng lưu giữ và tăng thẩm tăng cường
FDA	Food and Drug Administration	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ
GEM	Genetically Engineered Mouse	Mô hình chuột được thiết kế di truyền
ISO	International Organization for Standardization	Tổ chức quốc tế về tiêu chuẩn hóa
KLPT		Khối lượng phân tử
KTTP		Kích thước tiêu phân
LC	Loading Capacity	Khả năng nạp thuốc, hay tỷ lệ dược chất nano hóa
MFT	Minimum Film Formation Temperature	Nhiệt độ hình thành phim tối thiểu
MPS	Mononuclear Phagocyte System	Hệ đại thực bào đơn nhân
NLC	Nanostructured Lipid Carrier	Hệ mang lipid cấu trúc nano
OCED	Organization for Economic Cooperation and Development	Tổ chức hợp tác phát triển kinh tế
RCC	Regulatory Cooperation Council	Hội đồng pháp lý
REACH	Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemical	Đăng kí, đánh giá, thẩm quyền và giới hạn về hóa chất
RES	Reticuloendothelial System	Hệ lưới nội mô
SLN	Solid Lipid Nanoparticles	Nano lipid rắn

MỤC LỤC

Trang

<i>Lời mở đầu</i>	3
Danh mục chữ viết tắt và thuật ngữ	4
Chương 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CÔNG NGHỆ NANO	9
<i>PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến, ThS. Hồ Hoàng Nhân</i>	
1.1. Giới thiệu về công nghệ nano	9
1.2. Ưu, nhược điểm và thách thức của các tiểu phân nano	10
1.2.1. Ưu điểm	10
1.2.2. Nhược điểm và thách thức	11
1.3. Phân loại các tiểu phân nano	11
1.3.1. Phân loại dựa vào cấu trúc tiểu phân nano và tá dược sử dụng	11
1.3.2. Phân loại dựa trên tương tác giữa tiểu phân nano và hệ sinh học	13
1.4. Thành phần, cấu trúc và đặc điểm hòa tan được chất từ tiểu phân nano	14
1.4.1. Thành phần tiểu phân nano	14
1.4.2. Cấu trúc một số tiểu phân nano	14
1.4.3. Đặc điểm hòa tan được chất từ tiểu phân nano	17
1.5. Một số đặc điểm sinh dược học và dược động học của tiểu phân nano	19
1.5.1. Đặc điểm sinh dược học chung của các tiểu phân nano	20
1.5.2. Đặc điểm dược động học tiểu phân nano dùng theo đường uống	22
1.5.3. Đặc điểm dược động học tiểu phân nano dùng theo đường tiêm	24
1.5.4. Đặc điểm dược động học tiểu phân nano dùng theo đường khác	25
1.6. Vai trò của công nghệ nano trong dược phẩm	26
1.6.1. Vận chuyển thuốc	26
1.6.2. Điều trị tại đích	26
1.6.3. Gen trị liệu	34
1.6.4. Các vai trò khác	35
1.7. Độc tính của tiểu phân nano	36

Chương 2. KỸ THUẬT BẢO CHẾ TIÊU PHÂN NANO	38
<i>PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến, ThS. Hồ Hoàng Nhân</i>	
2.1. Tả được chung bảo chế tiêu phân nano	38
2.1.1. Chất mang	38
2.1.2. Chất ổn định	51
2.1.3. Dung môi	52
2.1.4. Chất khác	52
2.2. Phương pháp bảo chế	60
2.2.1. Bảo chế nano tinh thể	60
2.2.2. Bảo chế nano polyme	67
2.2.3. Bảo chế nano lipid	77
2.2.4. Bảo chế nano polyme-lipid	85
Chương 3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ TIÊU PHÂN NANO	90
<i>PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến, ThS. Hồ Hoàng Nhân</i>	
3.1. Các phương pháp đánh giá đặc tính lý hóa	90
3.1.1. Đánh giá kích thước tiêu phân	90
3.1.2. Đánh giá điện tích bề mặt	94
3.1.3. Đánh giá hình thái cấu trúc tiêu phân	99
3.1.4. Đánh giá thành phần, tương tác hóa học và trạng thái kết tinh	102
3.1.5. Đánh giá khả năng nạp thuốc và hiệu suất nano hóa	103
3.1.6. Đánh giá khả năng giải phóng thuốc <i>in vitro</i>	107
3.2. Phương pháp đánh giá tác dụng sinh học <i>in vitro</i>	109
3.2.1. Nuôi cấy tế bào đơn lớp 2 chiều	110
3.2.2. Nuôi cấy tế bào 3 chiều	114
3.3. Phương pháp đánh giá tác dụng sinh học <i>in vivo</i>	116
3.3.1. Phương pháp đánh giá tác dụng chống khối u	116
3.3.2. Phương pháp đánh giá các tác dụng sinh học khác	118

Chương 4. ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ NANO TRONG SẢN XUẤT THUỐC 120

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Chiến

4.1. Bào chế thuốc tiêm	120
4.1.1. Các loại tiểu phân nano dùng bào chế thuốc tiêm	120
4.1.2. Các dạng bào chế chứa tiểu phân nano dùng cho đường tiêm	122
4.1.3. Bào chế thuốc tiêm chứa tiểu phân nano	123
4.1.4. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng thuốc tiêm chứa tiểu phân nano	128
4.2. Bào chế thuốc dùng đường uống	130
4.2.1. Các loại tiểu phân nano dùng bào chế thuốc dùng đường uống	130
4.2.2. Các dạng bào chế chứa tiểu phân nano dùng đường uống	135
4.2.3. Bào chế thuốc dùng đường uống chứa tiểu phân nano	136
4.2.4. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng thuốc dùng đường uống chứa tiểu phân nano	139
4.3. Bào chế thuốc nhãn khoa	142
4.3.1. Các loại tiểu phân nano dùng bào chế thuốc nhãn khoa	142
4.3.2. Các dạng thuốc chứa tiểu phân nano dùng cho nhãn khoa	143
4.3.3. Bào chế thuốc nhãn khoa chứa tiểu phân nano	146
4.3.4. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng thuốc nhãn khoa chứa tiểu phân nano	148
4.4. Bào chế thuốc dùng ngoài da	150
4.4.1. Các dạng thuốc chứa tiểu phân nano dùng ngoài da	150
4.4.2. Bào chế thuốc chứa tiểu phân nano dùng ngoài da	152
4.4.3. Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng gel chứa tiểu phân nano dùng ngoài da	154
4.5. Bào chế thuốc cho đường dùng khác	156

<i>Tài liệu tham khảo</i>	158
---------------------------	-----

