

4 giai đoạn trong vòng tuần hoàn của thuốc.

**Tương tác ở giai đoạn hấp thu:** Đây là tương tác làm thay đổi tốc độ và/hoặc tổng lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn; trong đó sự thay đổi tổng lượng thuốc dẫn đến thay đổi nồng độ gây hậu quả lâm sàng nghiêm trọng hơn việc thay đổi tốc độ hấp thu. Tương tác loại này thường gặp với các thuốc dùng theo đường uống. Điều lưu ý là tương tác không chỉ xảy ra giữa thuốc - thuốc mà cả thuốc - thức ăn và thuốc - đồ uống. Do vị trí xảy ra tương tác tại dạ dày, nơi thuốc hầu như chưa kịp hấp thu nên để tránh hậu quả, có thể giải quyết bằng cách uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

**Tương tác ở giai đoạn phân bố:** Đây là tương tác đẩy nhau ra khỏi vị trí liên kết tại protein huyết tương, dẫn đến tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, kéo theo tăng tác dụng dược lý và/hoặc độc tính của thuốc. Tương tác chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 90%) và có phạm vi điều trị hẹp; ví dụ tương tác giữa các salicylat với methotrexat, gây tăng tỷ lệ methotrexat ở dạng tự do, tăng độc tính trên hệ tạo máu.

**Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa:** Với các thuốc chuyển hóa khi qua gan, sự tăng hoặc giảm chuyển hóa của một thuốc do thuốc phối hợp gây ra dẫn đến sự thay đổi nồng độ chất hoạt tính có trong máu, hậu quả làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính. Enzym chịu trách nhiệm chính cho chuyển hóa thuốc là hệ cytochrom P450, chủ yếu ở microsom gan và tham gia vào chuyển hóa ở pha I. Có 2 cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa là cảm ứng và ức chế.

Theo cơ chế cảm ứng thì một thuốc có thể gây cảm ứng đối với hệ enzym cytochrom P450, dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa của thuốc phối hợp và làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Với tương tác thuốc theo cơ chế này, cần lưu ý không chỉ gây giảm hiệu quả của thuốc phối hợp mà còn gây giảm hiệu quả của chính thuốc đó (hiện tượng tự cảm ứng, thường gặp khi sử dụng barbiturat), đặc biệt là hiện tượng tăng nồng độ trở lại khi ngừng thuốc gây cảm ứng dẫn đến tăng độc tính. Các barbiturat, griseofulvin, một số thuốc chống động kinh, rifampicin là những chất gây cảm ứng quan trọng nhất. Thuốc bị ảnh hưởng bao gồm warfarin, các thuốc tránh thai dạng uống...

Theo cơ chế ức chế (kìm hãm) thì một thuốc có thể ức chế hoạt tính của một enzym microsom gan nào đó dẫn đến giảm chuyển hóa của thuốc bị phá hủy bởi enzym này, gây tăng nồng độ và độc tính ở liều thường dùng. Tương tác loại này có tính đặc hiệu, chỉ xảy ra khi 2 thuốc cùng bị chuyển hóa trên một enzym. Ví dụ erythromycin và terfenadin cùng chuyển hóa qua CYP3A4, tác động gây ức chế của erythromycin lên CYP3A4 đã làm tăng nồng độ terfenadin và tăng nguy cơ loạn nhịp thất, chủ yếu gây xoắn đỉnh. Chính do nguy cơ này mà hiện tại terfenadin đã bị rút khỏi thị trường. Một thuốc có thể là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của các isoenzym khác nhau.

**Tương tác ở giai đoạn thải trừ:** Thải trừ qua thận là giai đoạn cuối cùng trong vòng đời của thuốc trong cơ thể. Tại đây thuốc được lọc qua cầu thận rồi tái hấp thu trở lại một phần và tiếp tục được thải trừ ra ngoài. Tương tác thuốc xảy ra tại thận là do ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu và thải trừ. Khuếch tán thụ động là cơ chế của quá trình tái hấp thu thuốc trở lại máu còn vận chuyển tích cực là cơ chế thải trừ. Những chất làm thay đổi pH nước tiểu (amoni clorid, acid ascorbic, các antacid, các chất chẹn bơm proton...) có thể làm thay đổi tỷ lệ thuốc được tái hấp thu đối với các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu (các barbiturat, quinin...) dẫn đến tăng nồng độ, kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể, gây nguy cơ ngộ độc. Với tương tác qua hệ thống thải trừ nhờ

chất mang (carrier), sự cạnh tranh chất mang cũng dẫn đến kết quả tương tự. Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu chất bị ứ đọng có độc tính cao, ví dụ tương tác giữa probenecid và methotrexat gây tăng kéo dài nồng độ methotrexat, làm tăng độc tính trên hệ tạo máu. Vì bài tiết qua ống thận là con đường thải trừ chính với nhiều thuốc, do đó tương tác loại này có thể gây tăng nguy cơ tai biến do thuốc gây ra.

### Một số điểm cần lưu ý

Một cặp phối hợp thuốc có thể gây tương tác không chỉ ở một giai đoạn mà có thể ở các giai đoạn khác nhau trong vòng đời dược động học, hơn nữa có thể đồng thời gặp cả tương tác dược lực học và dược động học.

Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống phần lớn là tương tác xảy ra ở giai đoạn hấp thu. Các thông tin về tương tác loại này là cơ sở để hướng dẫn thời gian uống thuốc so với bữa ăn và các chỉ dẫn về các đồ uống cần tránh khi sử dụng thuốc.

Các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc chỉ đề cập đến tương tác bất lợi. Các sách tra cứu hoặc phần mềm duyệt tương tác thuốc được chia theo các mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng: nguy hiểm (chống chỉ định) → nghiêm trọng (cần nhắc nguy cơ/lợi ích khi phối hợp) → thận trọng hoặc chưa rõ hậu quả; trong đó 2 mức có ý nghĩa lâm sàng là mức nguy hiểm (chống chỉ định) và mức nghiêm trọng. Việc phân độ chỉ có tính tương đối vì hậu quả xảy ra khác nhau rất nhiều giữa các người bệnh do ảnh hưởng của lứa tuổi, cơ địa, bệnh mắc kèm, đặc biệt là chức năng của cơ quan bài xuất thuốc là gan và thận.

Cần lưu ý rằng tương tác thuốc công bố trên các tài liệu chỉ đánh giá từng cặp 2 thuốc, kết quả có thể sẽ khác đi nhiều khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Do đó các thông tin về tương tác thuốc chỉ có giá trị tham khảo; quyết định cuối cùng phải căn cứ vào diễn biến lâm sàng và kết quả xét nghiệm khi điều trị ở người bệnh cụ thể. Các cảnh báo về tương tác thuốc đặc biệt quan trọng với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các thuốc cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng (ví dụ thuốc chống đông máu, thuốc chống tăng huyết áp, điều trị đái tháo đường...). Những người bệnh có nguy cơ cao khi gặp tương tác thuốc là các người bệnh cao tuổi, người bệnh có sự suy giảm chức năng gan và/hoặc thận.

Tương tác thuốc - thuốc chỉ là một trong nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với điều trị. Nhiệm vụ chủ yếu của người thầy thuốc là xác định tương tác có xảy ra hay không và mức độ ảnh hưởng của nó. Khi thấy có những tác dụng không mong muốn, phải nghĩ đến khả năng gặp tương tác bất lợi. Đánh giá cần thận toàn bộ tiền sử dùng thuốc của người bệnh là quan trọng vì khả năng tương tác không chỉ xảy ra với các thuốc có trong đơn mà còn có thể xảy ra do người bệnh dùng các thuốc không kê đơn, dùng thuốc do nhiều thầy thuốc chỉ định.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ BẢO QUẢN THUỐC

### I. ĐỘ ỔN ĐỊNH THUỐC

#### 1.1. Khái niệm về độ ổn định thuốc

Định nghĩa về độ ổn định thuốc: Độ ổn định của một sản phẩm thuốc là mức độ sản phẩm đó trong suốt thời gian bảo quản và sử dụng (nghĩa là trong hạn sử dụng của thuốc) duy trì được các tính chất và đặc điểm của thuốc trong phạm vi giới hạn đã được xác định như tại thời điểm thuốc được sản xuất.

Yêu cầu về các loại độ ổn định được trình bày trong Bảng 1:

Bảng 1. Mức độ chấp nhận về độ ổn định

Loại ổn định	Điều kiện duy trì trong suốt tuổi thọ của sản phẩm thuốc
Hóa học (Chemical)	Mỗi dược chất còn duy trì nguyên vẹn về tính chất hóa học và hàm lượng ghi trên nhãn trong giới hạn yêu cầu.
Vật lý (Physical)	Duy trì về đặc điểm vật lý ban đầu, bao gồm: hình thức, mùi vị, độ đồng đều phân liều, độ hòa tan, khả năng phân tán...
Vi sinh vật (Microbiological)	Duy trì độ vô khuẩn hoặc ức chế phát triển vi sinh vật theo yêu cầu của chỉ tiêu chất lượng. Chất bảo quản còn duy trì hiệu quả trong phạm vi giới hạn quy định.
Điều trị (Therapeutic)	Không thay đổi hiệu quả điều trị.
Độc tính (Toxicological)	Không có dấu hiệu gia tăng độc tính.

## 1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định của sản phẩm thuốc

Sản phẩm thuốc thường bị giảm chất lượng theo thời gian bảo quản và phân phối. Nguyên nhân có thể do thành phần công thức, các yếu tố môi trường, ảnh hưởng của bao bì đóng gói dược phẩm... Các yếu tố môi trường có thể làm giảm độ ổn định thuốc bao gồm: nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm, oxygen và carbon dioxyd. Mỗi một nguyên liệu trong thành phần công thức đều có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc. Các yếu tố kích thích tiểu phân hoặc hạt phân tán (đặc biệt trong nhũ tương và hỗn dịch), pH, thành phần hệ dung môi, sự tương hợp của các anion và cation, nồng độ của ion trong dung dịch, bao bì trực tiếp, chất phụ gia hóa học, sự khuếch tán của dược chất và tá dược... đều có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.

Trong dạng thuốc, các phản ứng dưới đây thường làm giảm hàm lượng dược chất, và thường không nhận biết được rõ ràng bằng thị giác hoặc khứu giác:

**Phản ứng thủy phân (hydrolysis):** Các hợp chất ester, lactam, beta-lactam, amid, azometin... có các liên kết hóa học rất dễ bị thủy phân khi có mặt của nước. Ví dụ, liên kết ester acetyl trong aspirin bị thủy phân thành acid acetic và acid salicylic khi có mặt của hơi ẩm ở điều kiện thường, nhưng khi bảo quản ở điều kiện khô, mức độ thủy phân aspirin là không đáng kể.

Các yếu tố làm tăng tốc độ phản ứng thủy phân gồm: pH không phù hợp và một số chất xúc tác (ví dụ: dextrose và đồng là xúc tác cho phản ứng thủy phân ampicilin).

**Tạo đồng phân lập thể (epimerization):** Trong dạng bào chế, một số dược chất có thể chuyển thành dạng đồng phân lập thể. Ví dụ: Các dẫn chất của nhóm tetracyclin rất dễ bị epime hóa khi dung dịch dược chất tiếp xúc với pH > 3, sắp xếp lại cấu trúc không gian của nhóm dimethylamino. Các epime của tetracyclin (epitetracyclin), có ít hoặc không có hoạt tính kháng khuẩn.

**Loại nhóm carboxyl (decarboxylation):** Một số acid carboxylic hòa tan, như acid p-aminosalicylic, mất carbon dioxyd từ nhóm carboxyl khi đun nóng, làm giảm tác dụng dược lý của sản phẩm. beta-ceto decarboxyl hóa (beta-keto decarboxylation): có thể xảy ra ở một số loại kháng sinh ở thể chất rắn có nhóm carbonyl trên beta-carbon của acid cacboxylic hoặc anion carboxylat. Loại nhóm carboxyl theo cách này xảy ra ở một số loại kháng sinh sau: natri carbenicilin/carbenicilin, natri ticarcilin/ticarcilin.

**Loại nước (dehydration):** Là quá trình mất một hoặc nhiều phân tử nước trong phân tử dược chất. Ví dụ: Quá trình loại nước được xúc tác bởi acid của tetracyclin sẽ tạo thành epianhydrotetracyclin, là hợp chất vừa không có tác dụng kháng khuẩn vừa có độc tính.

**Oxy hóa (oxidation):** Các cấu trúc phân tử rất dễ bị oxy hóa là các

cấu trúc có nhóm hydroxyl liên kết trực tiếp với vòng thơm, ví dụ các dẫn xuất phenol như catecholamin và morphin), các liên kết đôi liên hợp (vitamin A và acid béo không bão hòa), các vòng thơm đôi liên hợp (vitamin A và acid béo không bão hòa), các vòng thơm dị vòng, dẫn xuất nitroso và anion nitrit, và các aldehyd (các hương liệu)... Sản phẩm của quá trình oxy hóa thường mất hoạt tính điều trị. Nhận dạng cảm quan của quá trình oxy hóa có thể phát hiện được hoặc không, ví dụ: sự thay đổi từ epinephrin không màu sang các sản phẩm có màu hồng phách, cũng có thể không quan sát được bằng mắt thường khi pha loãng dung dịch.

Quá trình oxy hóa xảy ra nhanh hơn bởi các điều kiện pH cao hơn giá trị pH tối ưu của thuốc, sự có mặt của ion kim loại nặng đa hóa trị (ví dụ: đồng và sắt), tiếp xúc với oxygen và tia tử ngoại.

**Quá trình phân hủy quang hóa (photochemical decomposition):** Các thuốc khi tiếp xúc với tia UV có thể xảy ra quá trình oxy hóa (oxy hóa bởi ánh sáng) và phân mảnh (quang phân) các liên kết cộng hóa trị. Nifedipin, nitroprussid, riboflavin và phenothiazin rất không bền với quá trình oxy hóa bởi ánh sáng. Trong các hợp chất nhạy sáng, năng lượng quang hóa tạo ra các gốc tự do trung gian, có thể duy trì và tạo các phản ứng dây chuyền.

**Nồng độ ion (ionic strength):** Ảnh hưởng của tổng nồng độ các chất điện ly hòa tan đến tốc độ phản ứng thủy phân là do ảnh hưởng của nồng độ này đến ái lực các ion. Nhìn chung, hằng số tốc độ thủy phân tỷ lệ nghịch với nồng độ ion tích điện trái dấu (ví dụ: cation của dược chất và anion tá dược) và tỷ lệ thuận với nồng độ ion tích điện cùng dấu. Nồng độ ion cao của muối vô cơ cũng có thể làm giảm độ tan của một số loại dược chất khác gây tủa.

**Ảnh hưởng của pH (pH effect):** Sự phân hủy của nhiều dược chất trong dung dịch phụ thuộc theo giá trị pH. Độ pH không phù hợp cùng với nhiệt độ cao có khả năng gây ra phản ứng thủy phân và oxy hóa, làm giảm đáng kể hiệu lực của thuốc. Ví dụ: một dung dịch thuốc hoặc hỗn dịch thuốc có thể ổn định vài ngày, vài tuần thậm chí vài năm, trong công thức ban đầu của nó, nhưng khi kết hợp với một chất lỏng khác làm thay đổi pH, dược chất có thể bị phân hủy chỉ trong vài phút hoặc vài ngày. Chỉ thay đổi 1 đơn vị pH (ví dụ: từ 4 xuống 3 hoặc 8 lên 9) có thể làm giảm độ ổn định của thuốc 10 lần hoặc hơn.

Để làm giảm ảnh hưởng của pH đến độ ổn định của thuốc, có thể dùng hệ đệm (pH buffer system). Các hệ đệm thường được tạo thành từ acid yếu hoặc base yếu và muối của chúng thường được sử dụng trong các chế phẩm lỏng để duy trì giá trị pH thích hợp, giảm thiểu tốc độ phân hủy dược chất. Ngoài ra, có thể sử dụng hệ đệm hoặc acid hay base để điều chỉnh pH nhằm làm tăng độ tan trong nước của dược chất.

Ảnh hưởng của pH đến sự ổn định vật lý của hệ hai pha cũng rất quan trọng, đặc biệt là đối với nhũ tương. Ví dụ, nhũ tương chất béo tiêm tĩnh mạch bị mất ổn định bởi pH acid.

**Sự tương hợp giữa ion (interionic (ion<sup>N+</sup>-ion<sup>N-</sup>) compatibility):** Khả năng tương hợp hoặc độ tan của các ion tích điện trái dấu phụ thuộc chủ yếu vào số lượng điện tích trên mỗi ion và kích thước hạt ion. Nhìn chung, các ion đa hóa trị có điện tích trái dấu với dược chất có nhiều khả năng không tương hợp. Do đó, sự không tương hợp có thể xảy ra khi thêm một ion kích thước lớn có điện tích trái dấu với dược chất.

**Độ ổn định ở trạng thái rắn (solid state stability):** Các phản ứng ở trạng thái rắn diễn ra tương đối chậm. Do đó, các dược chất ở trạng thái rắn thường ổn định hơn. Tốc độ phân hủy của chất rắn thường được đặc trưng bởi động học bậc nhất hoặc đường cong sigmoid (tăng theo hàm số mũ). Do đó, không nên kết hợp các loại dược chất rắn có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn với các hóa chất khác có khả năng tạo thành hỗn hợp eutectic.

Khi có hơi ẩm, sự phân hủy dược chất rắn có thể diễn ra theo động học bậc không do tốc độ được kiểm soát bởi một phản ứng đôi

nhỏ của dược chất tồn tại trong dung dịch bão hòa, tồn tại ở bề mặt tiểu phân rắn hoặc trên bề mặt của đơn vị phân liều thuốc rắn.

**Nhiệt độ (temperature):** Nhìn chung, tốc độ của một phản ứng hóa học tăng theo hàm số mũ cho mỗi lần tăng 10 độ. Tốc độ phản ứng của từng phản ứng cụ thể phụ thuộc vào năng lượng hoạt hóa. Năng lượng hoạt hóa lại phụ thuộc vào điều kiện của từng phản ứng cụ thể, ví dụ: dung môi, pH, chất phụ gia.

Ví dụ, khi một dược chất dễ bị thủy phân được bảo quản ở nhiệt độ tăng lên 20 độ (ví dụ từ nhiệt độ lạnh tăng lên nhiệt độ phòng) thời hạn sử dụng của thuốc ở nhiệt độ phòng sẽ giảm xuống chỉ bằng 20 - 25% thời hạn sử dụng của thuốc khi bảo quản trong tủ lạnh.

Trong một số trường hợp, nhiệt độ lạnh không làm tăng mà làm giảm độ ổn định của thuốc. Ví dụ: giảm nhiệt độ làm tăng độ nhớt của một số loại thuốc dạng lỏng, tạo ra nồng độ quá bão hòa và kết tủa dược chất. Ngoài ra, việc giảm nhiệt độ có thể tạo đông đá, làm tăng kích thước giọt của nhũ tương, gây biến tính protein hoặc tạo dạng thù hình ít tan của dược chất, gây tủa hoặc tách lớp.

### 1.3. Các biểu hiện cảm quan về sự biến đổi độ ổn định của thuốc

Thông thường, khó phát hiện được sự phân hủy hóa học của thuốc nhưng đôi khi sự phân hủy hóa học ở mức độ cao sẽ đi kèm với những thay đổi vật lý có thể quan sát được. Ngoài ra, một số thay đổi vật lý (ví dụ: thay đổi màu sắc và mùi vị, hình thành kết tủa hoặc tách lớp, tạo độ đục trong dung dịch...) mặc dù không nhất thiết liên quan đến thay đổi hàm lượng dược chất nhưng có thể cảnh báo khả năng xảy ra sự cố về độ ổn định. Khi một thuốc có sự biến đổi vật lý không giải thích được hoặc có thể nghi ngờ do biến đổi hóa học, thì không được phân phối và sử dụng sản phẩm. Sự phát triển quá mức của vi sinh vật, tạp nhiễm vi sinh vật hoặc cả hai, cũng có thể gây biến đổi về vật lý. Sự thay đổi lớn về đặc tính vật lý như màu sắc hoặc mùi là dấu hiệu của sự không ổn định trong bất kỳ sản phẩm nào.

Các dấu hiệu vật lý phổ biến khác về sự suy giảm độ ổn định của các dạng bào chế bao gồm:

**Dạng bào chế rắn (solid dosage forms):** Nhiều dạng bào chế rắn được thiết kế để bảo quản trong điều kiện độ ẩm thấp cần yêu cầu bảo vệ tránh ẩm từ môi trường. Vì vậy nên đóng gói sản phẩm trong các bao bì kín. Khi xuất hiện điểm mờ dạng sương hoặc giọt chất lỏng, hoặc sản phẩm bị vón cục trong bao bì có nghĩa là điều kiện bảo quản không phù hợp. Việc nhà sản xuất đóng gói thuốc kèm theo túi chống ẩm (silica gel) cho thấy cần thận trọng trong quá trình phân phối thuốc. Một số sản phẩm phân hủy (ví dụ: acid salicylic phân hủy từ aspirin) có thể thăng hoa và tồn tại dưới dạng tinh thể ở bề mặt dạng bào chế hoặc trên bề mặt trong của bao bì cấp 1.

**Viên nang mềm và nang cứng (hard and soft gelatin capsules):** Do thành phần thuốc được phân liều và chứa trong vỏ gelatin, các thay đổi về đặc tính vật lý, hình thức hoặc tính đồng nhất, bao gồm hiện tượng vỏ nang mềm trở nên cứng hoặc vỏ nang cứng mềm ra... là những bằng chứng ban đầu cho thấy sự biến đổi hoặc giảm độ ổn định thuốc. Hiện tượng có khí giải phóng ra khỏi viên cũng là dấu hiệu của sự không ổn định.

**Viên nén không bao (uncoated tablets):** Sự biến đổi về ổn định vật lý của viên nén có thể quan sát được qua hiện tượng xuất hiện nhiều bột hoặc mảnh viên dưới đáy của lọ thuốc (do viên nén bị bào mòn, nghiền nát hoặc vỡ); trên bề mặt viên có vết nứt hoặc bột mịn, viên trương phồng, xuất hiện đốm màu, đổi màu, các viên thuốc chảy dính hoặc xuất hiện các tinh thể quan sát được bằng mắt thường trên bề mặt viên hoặc trên bề mặt bao bì trực tiếp.

**Viên bao (coated tablets):** Khi viên có sự biến đổi về độ ổn định vật lý có thể quan sát thấy các vết nứt, lốm đốm màu, hoặc dính màng và dính các viên thành khối với nhau.

**Thuốc bột và thuốc cốm (dry powders and granules):** Các loại thuốc bột và thuốc cốm khô không dành cho mục đích pha thành dạng

thuốc lỏng có thể đóng bánh tạo thành khối cứng hoặc biến màu.

**Thuốc bột và thuốc cốm để pha hỗn dịch hoặc dung dịch (powders and granules intended for constitution as suspensions, solutions):** Cần đặc biệt chú ý các loại thuốc bột, thuốc cốm để pha dung dịch hoặc hỗn dịch. Thông thường các dạng thuốc này thường chứa các kháng sinh hoặc vitamin đặc biệt nhạy cảm với độ ẩm, được bào chế dưới dạng bột hoặc cốm nhằm tránh tiếp xúc với ẩm khi bảo quản. Tuy nhiên, nếu bột và cốm thuốc đóng bánh bất thường đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận độ ổn định của chế phẩm. Việc xuất hiện sương hoặc giọt chất lỏng bên trong bao bì cấp 1 cho thấy chế phẩm không còn phù hợp để sử dụng. Hiện tượng xuất hiện mùi khó chịu cũng có thể là bằng chứng của sự mất ổn định của sản phẩm.

**Viên nén, cốm, bột sủi (effervescent tablets, granules, and powders):** Sản phẩm sủi bọt đặc biệt nhạy cảm với ẩm, sự trương nở khối bột/cốm/viên hoặc sinh khí là dấu hiệu của sự không ổn định, cho thấy một phần phản ứng sủi bọt đã xảy ra sớm hơn.

**Thuốc phân liều dạng lỏng (liquid dosage forms):** Mỗi quan tâm hàng đầu đối với các dạng bào chế lỏng là sự đồng nhất, không nhiễm vi sinh vật và không có vi sinh vật phát triển quá mức quy định. Khi có các hiện tượng: vẩn đục hoặc kết tủa trong dung dịch, cấu trúc nhũ tương bị phá vỡ, sự đóng rắn không tái phân tán được của hỗn dịch thuốc hoặc các thay đổi cảm quan, sự phát triển của vi sinh vật kèm theo sự biến màu, tạo đục hoặc sinh khí..., thuốc đã bị biến đổi về chất lượng hay không còn ổn định nữa.

**Thuốc dung dịch, thuốc nước ngọt và sirô (solutions, elixirs, and syrups):** Sự xuất hiện kết tủa và hình thành bọt khí do vi sinh vật hoặc do phản ứng hóa học là hai dấu hiệu chính thuốc đã mất ổn định.

**Thuốc nhũ tương (emulsions):** Sự phá vỡ cấu trúc nhũ tương (ví dụ: tách pha và không thể phân tán trở lại) là một dấu hiệu đặc trưng sự biến đổi và suy giảm độ ổn định thuốc.

**Hỗn dịch (suspensions):** Việc xuất hiện sự đóng bánh chất rắn ở đáy chai lọ hoặc vẩn trên bề mặt không thể tái phân tán được là dấu hiệu mất ổn định của thuốc. Sự xuất hiện kết tủa, tạo các tiểu phân lớn cho thấy quá trình tạo tinh thể vượt mức cho phép.

**Cồn thuốc và cao lỏng (tinctures and fluid extracts):** Các dịch lỏng chiết từ nguyên liệu tự nhiên và các chế phẩm tương tự thường có màu sẫm vì đã được cô đặc. Do vậy cần xem xét kỹ để tìm bằng chứng về sự kết tủa hay lắng cặn.

**Chế phẩm lỏng vô khuẩn (sterile liquids):** Duy trì độ vô khuẩn là yêu cầu mấu chốt cho chế phẩm. Hiện tượng nhiễm vi sinh vật trong chế phẩm thường không thể phát hiện bằng trực quan, nhưng nếu có bất kỳ hiện tượng nào như bị mờ, biến màu, đám mờ đục, tạo màng bề mặt, xuất hiện tiểu phân hoặc chất keo tụ, hoặc sinh khí là có đủ lý do để nghi ngờ sự tạp nhiễm. Yêu cầu về độ trong của dung dịch thuốc vô khuẩn với thuốc nhỏ mắt và thuốc tiêm là vô cùng quan trọng. Khi độ kín của đơn vị phân liều không còn toàn vẹn, phải xem xét và đặt vấn đề nghi ngờ.

**Dạng thuốc mềm (semisolid: creams, ointments, suppositories):** Bao gồm thuốc kem, thuốc mỡ và thuốc đạn. Đối với kem, thuốc mỡ và thuốc đạn, dấu hiệu chính của không ổn định thường là sự biến màu hoặc thay đổi độ đồng nhất hoặc có mùi lạ.

**Dạng kem (creams):** Không giống như thuốc mỡ, kem thường là nhũ tương chứa pha nước và pha dầu. Dấu hiệu không ổn định của dạng kem là cấu trúc nhũ tương bị phá vỡ, tạo tủa tinh thể, giảm thể tích do bay hơi nước và nhiễm vi sinh vật.

**Thuốc mỡ (ointments):** các dấu hiệu phổ biến của thuốc mỡ không ổn định là thay đổi tính đồng nhất, chảy nhão quá mức và hình thành các hạt hoặc lốm đốm không mịn màng.

**Thuốc đạn (suppositories):** Các dấu hiệu chính thường về sự không ổn định của thuốc đạn là chảy mềm quá mức, một số thuốc đạn có thể bị khô, cứng hoặc giảm thể tích. Khi có vết dầu trên bao bì đóng gói, nên kiểm tra từng thuốc viên đạn riêng lẻ kỹ càng hơn. Theo

nguyên tắc chung (có một số trường hợp ngoại lệ), thuốc đạn nên được lưu trữ trong tủ lạnh ở ngăn lạnh.

## II. BẢO QUẢN THUỐC

### 2.1. Các vùng khí hậu trên thế giới và nghiên cứu độ ổn định thuốc theo vùng khí hậu lưu hành

Theo hướng dẫn của Hội nghị hòa hợp quốc tế về quy chế dược (ICH: International Conference on Harmonisation), khí hậu trên thế giới chia thành các vùng như sau (Bảng 1):

Bảng 1. Các vùng khí hậu trên thế giới

Vùng khí hậu	Loại khí hậu
Vùng I	Vùng ôn đới (Temperate zone)
Vùng II	Vùng cận nhiệt đới (Mediterranean/subtropical zone)
Vùng III	Vùng khô nóng (Hot dry zone)
Vùng IVa	Vùng nhiệt đới nóng ẩm (Hot humid/tropical zone)
Vùng IVb	Nhiệt đới nóng ẩm cao (Hot/higher humidity)

Theo nguồn: <https://www.pharmaguideline.com/2010/12/different-climatic-zones-for-stability.html>

Bảng 2. Điều kiện nhiệt độ và độ ẩm để bảo quản trong nghiên cứu độ ổn định dài hạn của thuốc [theo ICH Q1a (R2)]

Vùng khí hậu	Nhiệt độ	Độ ẩm tương đối	Khoảng thời gian nghiên cứu tối thiểu
Vùng I	21 °C ± 2 °C	45% RH ± 5% RH	12 tháng
Vùng II	25 °C ± 2 °C	60% RH ± 5% RH	12 tháng
Vùng III	30 °C ± 2 °C	35% RH ± 5% RH	12 tháng
Vùng IVa	30 °C ± 2 °C	65% RH ± 5% RH	12 tháng
Vùng IVb	30 °C ± 2 °C	75% RH ± 5% RH	12 tháng
Điều kiện lạnh (Refrigerated)	5 °C ± 3 °C	Không có độ ẩm (No humidity)	12 tháng
Điều kiện đông đá (Frozen)	-15 °C ± 5 °C	Không có độ ẩm (No humidity)	12 tháng

Bảng 3. Nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc và trung gian (accelerated and intermediate stability testing conditions)

Vùng khí hậu	Nhiệt độ	Độ ẩm tương đối	Khoảng thời gian nghiên cứu tối thiểu
Lão hóa cấp tốc của điều kiện bảo quản dài hạn thông thường (Accelerated ambient)	40 °C ± 2 °C	75% RH ± 5% RH	6 tháng
Lão hóa cấp tốc của điều kiện bảo quản lạnh (Accelerated refrigerated)	25 °C ± 2 °C	60% RH ± 5% RH	6 tháng
Lão hóa cấp tốc của điều kiện bảo quản đông đá (Accelerated frozen)	5 °C ± 3 °C	No humidity	6 tháng
Điều kiện bảo quản trung gian (Intermediate)	30 °C ± 2 °C	65% RH ± 5% RH	6 tháng

Quy định về tần suất lấy mẫu:

Trong nghiên cứu dài hạn: Năm thứ nhất lấy mẫu 03 tháng 1 lần,

năm thứ 2 lấy mẫu 6 tháng 1 lần; từ năm thứ 3 trở đi lấy mẫu 12 tháng 1 lần (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60).

Trong nghiên cứu lão hóa cấp tốc: lấy mẫu tại các thời điểm 0, 3, 6 tháng.

Kiểm tra chất lượng thuốc theo tần suất lấy mẫu để xác định độ ổn định của thuốc và trên cơ sở kết quả độ ổn định, ấn định hạn dùng (tuổi thọ) của thuốc.

### 2.2. Bảo quản thuốc

#### Nguyên tắc bảo quản thuốc

Thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải được bảo quản trong điều kiện đảm bảo duy trì chất lượng và theo đúng quy định của pháp luật. Các lô thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải được phân phối, cấp phát theo nguyên tắc "Hết hạn trước xuất trước" (FEFO - first expires first out) hoặc nguyên tắc "Nhập trước xuất trước" (FIFO - first in first out). Trong một số trường hợp cần thiết có thể không đảm bảo nguyên tắc trên nhưng phải đảm bảo không được đưa ra phân phối các sản phẩm đã hết hạn sử dụng.

Thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải sắp xếp trên giá, kệ, tấm kê panel và không được đặt trực tiếp trên sàn nhà. Các bao, thùng thuốc, nguyên liệu làm thuốc có thể xếp chồng lên nhau nhưng phải đảm bảo không có nguy cơ đổ vỡ, hoặc gây hại tới bao, thùng thuốc, nguyên liệu làm thuốc bên dưới.

Bao bì thuốc phải được giữ nguyên vẹn trong suốt quá trình bảo quản. Không được dùng lẫn lộn bao bì đóng gói của loại này cho loại khác.

Việc bảo quản thuốc, nguyên liệu có hoạt lực mạnh (hormon sinh dục, hóa chất độc tế bào...); thuốc, nguyên liệu làm thuốc có tính nhạy cảm cao (kháng sinh nhóm beta-lactam...), các sản phẩm có nguy cơ gây cháy nổ (như các chất lỏng và chất rắn dễ bắt lửa, dễ cháy và các loại khí nén) ở các khu vực riêng biệt, các biện pháp bảo đảm an toàn và an ninh theo đúng quy định của các văn bản quy định của các văn phạm pháp luật liên quan.

Các nguyên liệu làm thuốc có mùi cần được bảo quản trong bao bì kín, tại khu vực riêng, tránh để mùi hấp thụ vào các thuốc, nguyên liệu làm thuốc khác.

Các thuốc, nguyên liệu làm thuốc nhạy cảm với ánh sáng phải được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, trong buồng kín hoặc trong phòng tối.

Các thuốc, nguyên liệu làm thuốc dễ bay hơi và các thuốc, nguyên liệu làm thuốc nhạy cảm với độ ẩm phải được bảo quản tại kho lạnh, bao bì đóng kín. Các chất hút ẩm mạnh phải được bảo quản trong điều kiện khô, bao bì bằng thủy tinh hoặc nhựa đóng kín. Nếu có thể thì nút phải được phủ parafin.

Một số loại vắc xin dễ hỏng do đông băng như VGB (vắc xin viêm gan B), DPT (vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván), DT (bạch hầu - uốn ván), Td (bạch hầu - uốn ván), uốn ván, DPT-VGB-Hib (bạch hầu - ho gà - uốn ván - viêm gan B - viêm phổi/viêm màng não mủ do vi khuẩn Hib.), thương hàn, tả..., phải đặc biệt chú ý trong quá trình sắp xếp, bảo quản. Các vắc xin này không được sắp xếp sát vách tủ lạnh, đáy tủ lạnh hoặc gần giàn lạnh nơi phát ra luồng không khí lạnh trong kho lạnh/buồng lạnh; phải để ở phía trên của tủ (đối với tủ lạnh cửa mở phía trên) hoặc ở giá giữa (đối với tủ lạnh cửa mở trước). Phải thực hiện việc kiểm soát mức độ an toàn của khu vực bảo quản bằng chỉ thị đông băng điện tử (Freeze Tag) hoặc máy ghi nhiệt độ tự động kèm thiết bị báo động.

#### Điều kiện bảo quản

Các điều kiện bảo quản thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải tuân thủ theo đúng thông tin trên nhãn đã được phê duyệt hoặc công bố theo quy định.

Trừ khi có yêu cầu đặc biệt khác (ví dụ: duy trì liên tục việc bảo quản

lạnh), chỉ chấp nhận việc bảo quản nằm ngoài quy định trên trong các quãng thời gian ngắn, ví dụ khi vận chuyển cục bộ trong kho.

#### Hướng dẫn đối với điều kiện bảo quản

##### Bảo quản thuốc ở điều kiện thường

Bảo quản trong môi trường: Ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, độ ẩm 75% trong điều kiện thời tiết khắc nghiệt, tại một số thời điểm trong ngày, nhiệt độ có thể trên 30 °C nhưng không vượt quá 32 °C và độ ẩm không vượt quá 80%. Phải thoáng khí, tránh ánh hưởng từ các mùi, các yếu tố gây tạp nhiễm và ánh sáng mạnh.

Nếu trên nhãn không ghi rõ điều kiện bảo quản thì bảo quản ở điều kiện thường.

##### Bảo quản thuốc theo điều kiện đặc biệt

Bao gồm các trường hợp có yêu cầu bảo quản khác với bảo quản ở điều kiện thường.

##### Hướng dẫn về điều kiện bảo quản cụ thể:

Thông tin trên nhãn	Ý nghĩa
"Không bảo quản quá 30 °C"	Từ +2 °C đến +30 °C
"Không bảo quản quá 25 °C"	Từ +2 °C đến +25 °C
"Không bảo quản quá 15 °C"	Từ +2 °C đến +15 °C
"Không bảo quản quá 8 °C"	Từ +2 °C đến +8 °C
"Không bảo quản dưới 8 °C"	Từ +8 °C đến +25 °C
"Khô", "Tránh ẩm"	Không quá 75% độ ẩm tương đối trong điều kiện bảo quản thường; hoặc với điều kiện được chứa trong bao bì chống thấm đến tận tay người bệnh.
"Tránh ánh sáng"	Với điều kiện được chứa trong bao bì tránh ánh sáng đến tận tay người bệnh
"Bảo quản lạnh"	Từ +2 °C đến +8 °C
"Bảo quản mát"	Từ +8 °C đến +25 °C
"Bảo quản đông đá" (Freezer)	Từ -25 °C đến -10 °C (theo USP)

Các điều kiện bảo quản được kiểm tra vào những thời điểm phù hợp đã định trước (tối thiểu 2 lần/ngày). Kết quả kiểm tra phải được ghi chép và lưu hồ sơ. Hồ sơ ghi chép số liệu theo dõi về điều kiện bảo quản phải có sẵn để tra cứu.

Thiết bị theo dõi điều kiện bảo quản khi bảo quản và trong quá trình vận chuyển phải được đặt ở những khu vực/vị trí có khả năng dao động nhiều nhất được xác định trên cơ sở kết quả đánh giá độ đồng đều nhiệt độ trong kho. Mỗi kho hoặc khu vực kho phải được bố trí ít nhất 01 thiết bị theo dõi nhiệt độ có khả năng tự động ghi lại dữ liệu nhiệt độ đã theo dõi với tần suất ghi phù hợp (tối thiểu 30 phút/lần). Đối với các thuốc, nguyên liệu làm thuốc có yêu cầu điều kiện bảo quản đặc biệt (ví dụ: vắc xin, sinh phẩm), phải sử dụng các thiết bị theo dõi điều kiện (ví dụ: nhiệt độ) liên tục trong quá trình bảo quản, vận chuyển. Việc sử dụng thiết bị theo dõi và số liệu ghi được phải được lưu lại.

Việc đánh giá độ đồng đều nhiệt độ kho phải được tiến hành theo nguyên tắc được ghi lại tại Hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về đánh giá độ đồng đều nhiệt độ của kho bảo quản (*Temperature mapping of storage areas*). Kết quả đánh giá độ đồng đều nhiệt độ phải cho thấy sự đồng nhất về nhiệt độ trong toàn kho bảo quản.

### 2.3. Bao bì đóng gói cho các dạng thuốc

**Định nghĩa:** Bao bì đóng gói được phẩm là phương tiện dùng để bảo quản và bảo vệ thuốc từ khi sản xuất tới khi được dùng, để giới thiệu và hướng dẫn cách dùng thuốc, tạo điều kiện cho lưu thông phân phối và sử dụng thuốc được dễ dàng.

Bao bì đóng gói liên quan trực tiếp đến độ ổn định và chất lượng thuốc, bảo vệ thuốc khỏi các yếu tố gây hỏng thuốc và tránh làm giả thuốc.

Bao bì và vật liệu bao bì phải có tiêu chuẩn qui định và được kiểm

NGHIỆM, kiểm soát trước khi đưa vào sản xuất như đối với nguyên liệu tá dược.

#### Chức năng của bao bì

Tất cả các bao bì đóng gói được phẩm đều có chức năng chính là chứa đựng và bảo vệ thuốc. Đặc biệt là bao bì cấp 1 (bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc):

- Tránh cho sản phẩm tiếp xúc trực tiếp với môi trường ngoài, phân tách với môi trường xung quanh, tránh thuốc đi ra môi trường và môi trường đi vào thuốc.

- Đảm bảo chắc chắn để chứa đựng sản phẩm khi có những xử lý, tác động thông thường. Bảo quản được đặc tính vật lý của dạng thuốc phân liều và bảo vệ chúng chống lại sự vỡ, hỏng.

- Không được làm biến đổi các thành phần trong công thức của dạng thuốc.

- Chống lại tất cả các ảnh hưởng bất lợi bên ngoài có thể ảnh hưởng đến chất lượng hoặc hiệu lực của thuốc như: ánh sáng, hơi ẩm, khí oxygen, vi sinh vật và các tác nhân gây biến đổi về tính chất vật lý.

- Không hấp thụ, hấp phụ, hút bám các chất thành phần trong sản phẩm thuốc.

- Không làm ảnh hưởng đến quá trình sản xuất (ví dụ: sự tiết trùng).

- Bảo vệ sản phẩm tránh được sự giả mạo.

Ngoài ra bao bì đóng gói được phẩm còn có chức năng về hình thức và thông tin: là một nguồn thông tin chủ yếu về sản phẩm thuốc, thông tin này được đưa ra trên nhãn và toa hướng dẫn kèm trong bao bì thuốc cho bệnh nhân. Bao bì và nhãn có thể giúp cùng cố thêm chỉ dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ, để phát huy tính tuân thủ thực hiện theo liệu pháp điều trị.

Bao bì đóng gói còn có chức năng về nhận biết sự nguyên vẹn của sản phẩm: sự không nguyên vẹn của bao bì là bằng chứng về sự giả mạo hoặc mất cắp để bảo vệ người dùng khỏi ngộ độc bất ngờ hoặc ngẫu nhiên.

Thuốc và nguyên liệu làm thuốc phải được bảo quản trong bao bì thích hợp không gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng của thuốc, nguyên liệu làm thuốc; đồng thời có khả năng bảo vệ thuốc, nguyên liệu khỏi các ảnh hưởng của môi trường, bao gồm cả việc chống nhiễm khuẩn. Tất cả bao bì của thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải có nhãn rõ ràng có đủ các nội dung theo qui định tại Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/1/2018 của Bộ Y tế quy định về việc ghi nhãn thuốc nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. Đối với bao bì không yêu cầu phải ghi nhãn theo quy định tại Thông tư này, phải thể hiện tối thiểu các thông tin sau trên bao bì: tên hàng, số lô, hạn dùng hoặc hạn kiểm tra lại, điều kiện bảo quản cụ thể.

- Nhãn bao bì ngoài của thuốc phải thể hiện các nội dung sau đây: tên thuốc; dạng bào chế; thành phần, hàm lượng, khối lượng hoặc nồng độ của dược chất, dược liệu trong công thức thuốc; quy cách đóng gói; chỉ định, cách dùng, chống chỉ định của thuốc; số giấy đăng ký lưu hành hoặc số giấy phép nhận khẩu (nếu có); số lô sản xuất, ngày sản xuất, hạn dùng của thuốc, tiêu chuẩn chất lượng, điều kiện bảo quản thuốc; các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc; tên cơ sở sản xuất thuốc, địa chỉ sản xuất thuốc; tên, địa chỉ của cơ sở nhập khẩu (đối với thuốc nhập khẩu); xuất xứ của thuốc.

- Nhãn bao bì trung gian của thuốc phải ghi tối thiểu các nội dung: tên thuốc; số lô sản xuất; hạn dùng.

- Nhãn bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc, nguyên liệu làm thuốc phải ghi đầy đủ các nội dung bắt buộc sau: tên thuốc; thành phần định lượng, hàm lượng, nồng độ hoặc khối lượng dược chất, dược liệu trong công thức thuốc; số lô sản xuất; hạn dùng; tên cơ sở sản xuất thuốc.

#### Nguyên liệu làm bao bì đóng gói

Có thể sử dụng các nguyên liệu như: thủy tinh, chất dẻo, kim loại và cao su để làm bao bì đóng gói cấp 1 cho thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2019.