

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA ÁNH SÁNG TỚI ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA DUNG DỊCH PROGESTERONE

Nguyễn Thạch Tùng^{1}, Phạm An Khánh¹, Nguyễn Thị Ngọc Thơ²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của ánh sáng tới độ ổn định của dung dịch progesterone (PGT); từ đó, xác định chất ổn định phù hợp cho dược chất này.

Phương pháp nghiên cứu: Độ ổn định của dược chất được xác định thông qua đánh giá hàm lượng PGT còn lại của các mẫu khác nhau, được bảo quản trong các điều kiện lão hóa cấp tốc kết hợp tiếp xúc với tia UV ở bước sóng 254nm, bổ sung hydro peroxid (H₂O₂) bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. **Kết quả:** PGT bị phân huỷ bởi ánh sáng và oxy; trong đó, cơ chế chính là phản ứng quang phân trực tiếp và phản ứng tự cảm ánh sáng. Bên cạnh đó, DL methionin và dinatri edetat đã được chứng minh là chất ổn định hiệu quả cho PGT. **Kết luận:** Đánh giá thành công ảnh hưởng của ánh sáng tới độ ổn định của PGT.

Từ khóa: Progesterone; Độ ổn định ánh sáng.

EVALUATION OF THE EFFECT OF LIGHT ON THE STABILITY OF PROGESTERONE SOLUTION

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of light on the stability of progesterone solution; thereby, determining suitable stabilizers for this drug. **Methods:** Different samples containing the drug were prepared and stored in accelerated conditions, including exposure to UV light at 254nm with added H₂O₂. The drug concentrations in these samples after predetermined periods were evaluated by high-performance liquid chromatography. **Results:** Progesterone was degraded by light and oxygen, of which the main mechanisms were direct photolysis and

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Công ty Cổ phần Dược phẩm Sanofi-Synthelabo Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thạch Tùng (nguyenthachtung@hup.edu.vn)

Ngày nhận bài: 14/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/10/2023

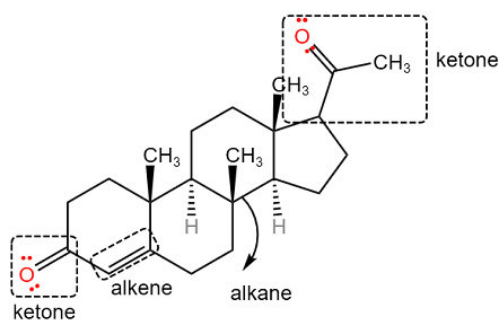
<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i9.455>

photosensitive auto-reaction. Furthermore, DL-methionine and disodium edetate were proven effective stabilizers for progesterone. **Conclusion:** The study has evaluated the light effect on progesterone's stability.

Keywords: Progesterone; Photostability.

ĐẶT VẤN ĐỀ

PGT là hormone nội sinh thuộc nhóm steroid có trong cơ thể người. PGT được chứng minh đạt hiệu quả tốt trên lâm sàng trong điều trị các bệnh lý liên quan đến hormone như tác dụng tránh thai, thay thế hormone...[1]. Tuy nhiên, trong quá trình bào chế và sử dụng, PGT có thể bị chuyển hóa thành các chất khác do nguy cơ liên quan tới độ ổn định của dược chất. Mặc dù hiện nay rất ít công bố về độ ổn định của PGT, tuy nhiên, căn cứ trên cấu trúc và nhóm đặc trưng của PGT có thể dự đoán đây là một yếu tố cần xem xét.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của PGT.

Dược chất PGT là một hormone steroid với cấu trúc hệ thống 4 vòng ABCD từ C1 - C20. Với nhóm chức acetyl (CH₃CO-) có thể đưa ra dự đoán PGT có thể bị phân huỷ bởi tác nhân

oxy hoá. Ngoài ra, với nhóm “chromophore” là nối đôi liên hợp α,β -ceton không no (-C=C-C=O) còn dự đoán rằng PGT dễ dàng hấp thụ và có khả năng bị phân huỷ bởi ánh sáng tử ngoại (UV) [2]. Sự không ổn định quang hoá này có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị, gây ra tác dụng bất lợi hoặc các phản ứng dị ứng cho người dùng. Xuất phát từ thực tế trên, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Làm rõ cơ chế liên quan tới độ ổn định quang hóa của PGT, từ đó ứng dụng để lựa chọn tá dược cải thiện độ ổn định cho dược chất.*

NGUYÊN VẬT LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên vật liệu, thiết bị

PGT (USP 41 - Trung Quốc); methanol (TCCS); Hydro peroxid (TCCS), D,L-methionin (TCCS), dinatri edetat (TCCS); ethanol (TCCS).

Cân kỹ thuật Sartorius (Đức); cân phân tích Precisa (Thụy Sĩ); tủ sấy Memmert (Đức); tủ sấy Binder (Đức); bể lắc điều nhiệt GEL - Đức; thiết bị đo pH vi môi trường Mettler Toledo (liên doanh Mỹ - Thụy Sĩ); hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (Agilent - Mỹ).

2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp định lượng PGT bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao:

Để định lượng các mẫu, tiến hành phát triển phương pháp định lượng PGT bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Điều kiện chạy sắc ký trong tài liệu tham khảo [3], điều kiện chạy sắc ký gồm máy HPLC Agilent, cột sắc ký Aligent (C₁₈; 250 x 4,6mm, 5µm), pha động là hỗn hợp methanol:nước cất (80:20, v/v), tốc độ dòng 1 mL/phút, nhiệt độ 25°C, thể tích tiêm 20µL. Detector UV phát hiện ở bước sóng 254nm.

Chuẩn bị mẫu quan sát độ ổn định bằng cách cân chính xác khoảng 0,0300g PGT hòa tan trong 50,00mL dung môi ethanol, sau đó bổ sung nước từ từ đến vừa đủ 100mL, siêu âm trong 10 phút thu được dung dịch S1 có nồng độ chính xác khoảng 300 µg/mL.

Các phương pháp đánh giá độ ổn định của PGT:

Tiến hành nghiên cứu đánh giá độ ổn định của PGT với tác nhân oxy hoá và ánh sáng với hai điều kiện chiếu sáng bao gồm ánh sáng đa sắc (ánh sáng mặt trời) và ánh sáng đơn sắc vùng tử ngoại (đèn UV 254nm). Để đánh giá ảnh hưởng của các tác nhân trên, mẫu đối chiếu được sử dụng để đánh giá độ ổn định của PGT là dung dịch PGT với nồng độ chính xác khoảng 300 µg/mL được hoà tan trong hỗn hợp dung môi EtOH : H₂O = 50:50 (tt/tt).

Phương pháp đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với tác nhân oxy hóa: Hydro peroxid (H₂O₂) là tác nhân oxy hoá thường gặp nhất có thể gây ra phản ứng oxy hoá, làm giảm nồng độ dược chất. Để đánh giá vai trò oxy hoá của H₂O₂ đối với dung dịch dược chất PGT, tiến hành so sánh hai mẫu dung dịch sau:

Bảng 1. Các mẫu đánh giá ảnh hưởng của tác nhân oxy hoá H₂O₂ tới độ ổn định của PGT.

Mẫu	Cách chuẩn bị
Mẫu 1: Không H ₂ O ₂ , điều kiện thường	Dung dịch PGT 300 µg/mL được bảo quản tránh ánh sáng ở điều kiện thường.
Mẫu 2: Có H ₂ O ₂ 0,6%, điều kiện lão hóa cấp tốc	Dung dịch PGT 300 µg/mL được bổ sung thêm H ₂ O ₂ 0,6% đặt trong tủ vi khí hậu ở điều kiện lão hóa cấp tốc: Nhiệt độ 40°C, độ ẩm 75%.

Các mẫu được đựng trong lọ thủy tinh thông thường và được chuẩn bị trong điều kiện hạn chế ánh sáng. Định lượng nồng độ PGT trong các mẫu tại các thời điểm t₀, 4 ngày, 7 ngày, 14 ngày, 28 ngày và 56 ngày bằng HPLC, so sánh với mẫu chuẩn 300 µg/mL để xác định phần trăm dược chất còn lại.

Phương pháp đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng đa sắc (ánh sáng mặt trời): Để đánh giá vai trò của ánh sáng đa sắc và vai trò của H₂O₂ trong phản ứng quang hoá gây ra sự kém bền của dược chất, tiến hành so sánh hai mẫu dung dịch sau:

Bảng 2. Các mẫu đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng đa sắc (ánh sáng mặt trời).

Mẫu	Cách chuẩn bị
Mẫu 3: Không H ₂ O ₂ , ánh sáng mặt trời	Dung dịch PGT 300 µg/mL.
Mẫu 4: Có H ₂ O ₂ 0,6%, ánh sáng mặt trời	Dung dịch PGT 300 µg/mL được bổ sung thêm H ₂ O ₂ 0,6%.

Các mẫu được đựng trong lọ thủy tinh thông thường và được để dưới ánh sáng mặt trời. Định lượng nồng độ PGT trong các mẫu tại các thời điểm t₀, 14 ngày, 28 ngày bằng HPLC, so sánh với mẫu chuẩn 300 µg/mL để xác định phần trăm dược chất còn lại.

Phương pháp đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng tử ngoại (đèn UV 254nm): Để đánh giá vai trò của tia tử ngoại cũng như nghiên cứu cơ chế quang hoá của dung dịch PGT cần so sánh các điều kiện sau: Có O₂ hoà tan và không có chất nhạy cảm ánh sáng (H₂O₂); có O₂ hoà tan và có chất nhạy cảm ánh sáng; không có O₂ hoà tan (sục khí N₂) và không có chất nhạy cảm ánh sáng. Từ các điều kiện này, nghiên cứu tiến hành trên ba mẫu như sau:

Bảng 3. Các mẫu đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng tử ngoại (đèn UV 254nm).

Mẫu	Cách chuẩn bị
Mẫu 5: Có O ₂ hoà tan, không có H ₂ O ₂ , đèn UV 254nm	Dung dịch PGT 300 µg/mL
Mẫu 6: Có O ₂ hoà tan, có H ₂ O ₂ 0,6%, đèn UV 254nm	Dung dịch PGT 300 µg/mL được bổ sung thêm H ₂ O ₂ 0,6%
Mẫu 7: Không có O ₂ hoà tan, không có H ₂ O ₂ , đèn UV 254nm	Dung dịch PGT 300 µg/mL sục khí N ₂ (loại bỏ O ₂ hoà tan)

Các mẫu được đựng trong cuvet thạch anh và được phơi sáng dưới đèn tử ngoại với bước sóng đơn sắc 254nm (khoảng cách từ mẫu đến đèn là 30cm). Định lượng nồng độ PGT trong các mẫu tại các thời điểm t_0 , 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 7 giờ bằng HPLC và so sánh với mẫu chuẩn 300 $\mu\text{g/mL}$ để xác định phần trăm dược chất còn lại.

Phương pháp nghiên cứu lựa chọn tá dược làm tăng độ ổn định quang hoá của PGT: Đánh giá tác dụng bảo vệ dược chất PGT của hai tá dược là D,L-methionin ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$) và dinatri edetat (Na_2EDTA) được tiến hành như sau:

Bảng 4. Các mẫu đánh giá tác dụng bảo vệ của hai tá dược D,L-methionin và dinatri edetat .

Mẫu	Cách chuẩn bị
Mẫu 8: Dinatri edetat 0,1% kl/tt, đèn UV 254nm	Dung dịch PGT 300 $\mu\text{g/mL}$ được bổ sung thêm D,L-methionin 0,1% kl/tt.
Mẫu 9: Na_2EDTA 0,1% kl/tt, đèn UV 254nm	Dung dịch PGT 300 $\mu\text{g/mL}$ được bổ sung thêm Na_2EDTA 0,1% kl/tt.

Các mẫu được đựng trong bình thuỷ tinh thạch anh để dưới đèn UV 254nm (khoảng cách từ mẫu đến đèn là 30cm). Định lượng nồng độ PGT trong các mẫu tại các thời điểm ban đầu t_0 , 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 7 giờ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với tác nhân oxy hóa

Bước đầu xác định tác nhân gây giảm độ ổn định PGT, tiến hành đánh giá độ ổn định của PGT với tác nhân oxy hóa: So sánh hai mẫu dung dịch PGT 300 $\mu\text{g/mL}$ trong điều kiện có hay không có tác nhân oxy hoá H_2O_2 0,6%. Kết quả được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 5. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tác nhân oxy hoá H_2O_2 tới độ ổn định của PGT.

Thời gian (Ngày)	Mẫu 1 (Không H_2O_2 , điều kiện thường, %)	Mẫu 2 (H_2O_2 0,6%, lão hóa cấp tốc, %)
Ban đầu (t_0)	100	100
5	103,96	97,78
8	98,05	98,03
14	97,52	97,51
28	99,97	98,93
56	101,06	102,30

Kết quả cho thấy ở điều kiện lão hóa cấp tốc, nồng độ PGT trong dung dịch không bị ảnh hưởng nhiều bởi tác nhân oxy hóa yếu H_2O_2 0,6% sau 56 ngày quan sát. Điều này có thể giải thích do PGT có cấu trúc tương đối bền vững, khó bị phân hủy bởi tác nhân oxy hóa yếu.

2. Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng đa sắc (ánh sáng mặt trời)

Để đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng đa sắc, tiến hành so sánh hai mẫu dung dịch PGT 300 $\mu\text{g/mL}$ dưới ánh sáng mặt trời trong điều kiện có hay không có H_2O_2 0,6%. Kết quả được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 6. Kết quả đánh giá độ ổn định của dung dịch PGT với ánh sáng đa sắc (ánh sáng mặt trời).

Thời gian (Ngày)	Mẫu 3 (Không H_2O_2 , ánh sáng mặt trời)	Mẫu 4 (H_2O_2 0,6%, ánh sáng mặt trời)
Ban đầu (t_0)	100	100
14	31,41	2,56
28	13,38	1,19

Dược chất bị phân hủy nhanh dưới tác động của ánh sáng mặt trời và tốc độ phản ứng tăng lên khi có H₂O₂ 0,6%. Điều này có thể giải thích là do ánh sáng mặt trời gồm 52 - 55% thuộc dải phổ hồng ngoại và sóng vô tuyến (> 700nm), 42 - 43% năng lượng thuộc dải phổ ánh sáng khả kiến (400 - 700nm) và 3 - 5% tia tử ngoại (< 400nm) [4]. Ánh sáng mặt trời bao phủ dải phổ rộng, do đó, nhiều dược chất có thể bị phân hủy, giảm độ bền dưới tác động của ánh sáng mặt trời. Dưới tác động của tia tử ngoại có trong ánh sáng mặt trời, H₂O₂ bị phân ly thành gốc tự do OH• ở trạng thái hoạt động cao, có thể chuyển năng lượng cho phân tử dược chất và gây ra phản ứng dây chuyền khiến dược chất bị phân hủy rất nhanh [5]. Để giải thích rõ thêm cơ chế này, tiếp tục tiến hành

nghiên cứu độ ổn định của dược chất dưới tác động của tia tử ngoại sử dụng đèn UV với ánh sáng đơn sắc bước sóng 254nm.

3. Nghiên cứu đánh giá độ ổn định quang hoá của dung dịch PGT với ánh sáng tử ngoại

Liên kết đặc trưng của PGT là C=C và C=O (trong nhóm carboxy) có bước sóng tương ứng với mức năng lượng của liên kết lần lượt là 344nm và 332nm. Vì vậy, chỉ khi dung dịch PGT hấp thụ bước sóng thấp hơn hoặc bằng hai giá trị này thì phản ứng quang hoá mới xảy ra [4, 6]. Tiến hành đánh giá tác động ánh sáng tia tử ngoại sử dụng đèn UV 254nm trên ba mẫu dung dịch PGT trong điều kiện có hay không có H₂O₂ 0,6% và O₂ hoà tan. Kết quả thu được như bảng dưới đây:

Bảng 7. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của ánh sáng tử ngoại bước sóng 254nm ở các điều kiện khác nhau tới độ ổn định của PGT.

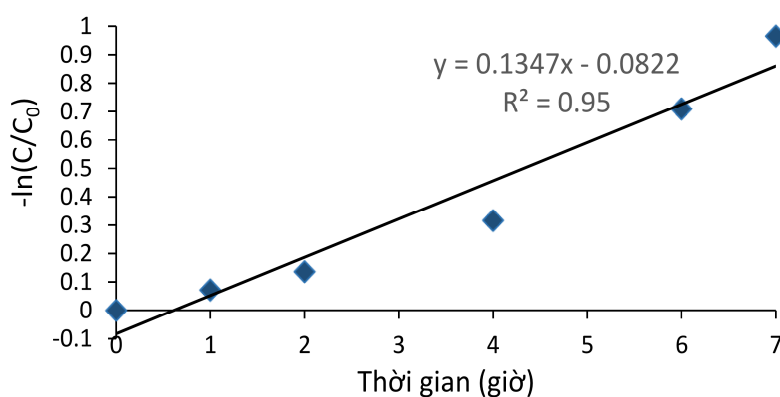
Thời gian (Giờ)	Mẫu 5 (Có O ₂ , không H ₂ O ₂ , đèn UV 254nm, %)	Mẫu 6 (Có O ₂ , H ₂ O ₂ 0,6%, đèn UV 254nm, %)	Mẫu 7 (Không O ₂ , không H ₂ O ₂ , đèn UV 254nm, %)
Ban đầu (t ₀)	100	100	100
2	87,23	67,21	-
4	72,88	32,90	-
6	49,13	8,30	-
7	38,05	2,77	57,45

Dựa vào kết quả có thể thấy: Ở mẫu 5, khi không có H₂O₂, dược chất bị phân hủy nhanh dưới ánh sáng tử ngoại 254nm chỉ sau 7 giờ quan sát (38,05% so với ban đầu), tốc độ này nhanh hơn rất nhiều so với mẫu được để dưới ánh sáng mặt trời (mẫu 3 còn 31,41% sau 14 ngày quan sát). Điều này được giải thích là do của thủy tinh thông thường hấp thụ hầu như hoàn toàn hoặc một phần bước sóng vùng tử ngoại tùy theo chất lượng của loại thủy tinh được sử dụng, trong thí nghiệm đánh giá tác động của ánh sáng mặt trời, bao bì đựng mẫu là thủy tinh thông thường đã hấp thụ một phần lớn dải bước sóng vùng tử ngoại. Trong thí nghiệm này, để đánh giá chính xác tác động của tia tử ngoại đến độ ổn định dược chất, lựa chọn bao bì đựng mẫu là thủy tinh thạch anh vì nó cho toàn bộ bước sóng tử ngoại truyền qua. Hơn nữa, thí nghiệm phơi nhiễm đèn UV sử dụng

bước sóng ngắn (254nm), bước sóng càng ngắn thì có năng lượng càng cao, càng dễ kích thích tạo ra các sản phẩm trung gian phản ứng mạnh nên phản ứng phân hủy quang hoá xảy ra rất nhanh [7]. Phản ứng quang hóa của các hợp chất hữu cơ dưới tác động ánh sáng tử ngoại tuân theo phương trình động học bậc 1 như sau:

$$-\ln(C/C_0) = 2,3.L.I_0.\Phi.\epsilon.t = k_{UV}.t [7]$$

Trong đó, C₀ là nồng độ dược chất ban đầu, C là nồng độ dược chất tại thời điểm t, L là khoảng cách chiếu xạ, I₀ là cường độ ánh sáng chiếu xạ, Φ là năng suất lượng tử gây phân hủy quang hoá của bước sóng, ε là hệ số phân hủy của dược chất với bước sóng chiếu xạ, k_{UV} là hằng số tốc độ phân hủy phản ứng bậc 1 (h⁻¹) [7, 8]. Với dược chất PGT, đồ thị tương quan logarit nồng độ - thời gian trong điều kiện ánh sáng khảo sát thu được như sau:



Hình 2. Tương quan logarit nồng độ - thời gian phản ứng phân hủy quang hóa của dung dịch PGT 300 mg/mL dưới đèn UV 254nm.

Như vậy, hằng số tốc độ phân huỷ tìm được đối với phản ứng phân huỷ quang hoá dung dịch PGT 300 µg/mL dưới tác động đèn tử ngoại bước sóng 254nm (khoảng cách từ mẫu đến đèn 30cm) là $k_{UV} = 0,1347$ (h⁻¹). Từ đó, ta có thể tính được thời gian bán huỷ của PGT trong điều kiện chiếu sáng này là $T_{1/2} = 5,15$ (giờ). Hệ số tương quan $R^2 \geq 0,95$ chứng tỏ có sự phụ thuộc tuyến tính giữa logarit nồng độ PGT và thời gian phơi sáng theo phương trình động học bậc 1.

Ở mẫu 6, khi có H₂O₂, tốc độ phản ứng quang hóa xảy ra nhanh hơn rất nhiều so với mẫu 5 (mẫu 6 sau 7 giờ phơi sáng chỉ còn 2,77% so với mẫu 5 sau 7 giờ phơi sáng còn 38,05%). Điều này có thể giải thích là do dưới tác động tia tử ngoại, H₂O₂ bị phân ly thành gốc tự do OH• ở trạng thái hoạt động cao, có thể chuyển năng lượng cho phân tử dược chất và gây ra phản ứng dây chuyền khiến dược chất bị phân huỷ rất nhanh. Khi có sự tác động của H₂O₂ thì phương trình động học quang hoá không còn là phản ứng bậc 1 (tốc độ phản ứng còn phụ thuộc nồng độ gốc OH• tạo ra do $H_2O_2 + h\nu \rightarrow 2OH\bullet$).

Dược chất có thể bị phân huỷ quang hoá theo các cơ chế: Quang hoá trực tiếp, quang hoá gián tiếp, phản ứng tự

nhạy cảm ánh sáng. Khi có chất nhạy cảm ánh sáng như H₂O₂, cơ chế phản ứng phân huỷ quang hoá của dược chất có thể bao gồm phản ứng quang hoá gián tiếp. Khi không có chất nhạy cảm ánh sáng, dược chất có thể bị phân huỷ do quang hoá trực tiếp hoặc/và do phản ứng tự nhạy cảm ánh sáng (có vai trò của O₂ hoà tan trong dung dịch).

Ở mẫu 7 là mẫu loại bỏ O₂ hoà tan trong dung dịch (sục khí N₂) thì dược chất vẫn bị phân huỷ, chứng tỏ dược chất bị phân huỷ bởi quá trình quang hoá trực tiếp. Tuy nhiên, sau 7 giờ phơi sáng, mẫu 7 (loại O₂) còn lại 57,45%, cao hơn so với mẫu 5 (còn O₂ hoà tan) (38,05%) chứng tỏ quá trình phân huỷ quang hoá ở mẫu 5 có vai trò của phản ứng tự nhạy cảm ánh sáng (O₂ có vai trò trong quá trình quang hóa - oxy hóa quang hóa). Như vậy, cơ chế phân huỷ quang hóa của mẫu 5 (còn O₂ hòa tan) gồm cả hai cơ chế: Quang hóa trực tiếp và phản ứng tự nhạy cảm ánh sáng [4, 9].

3. Nghiên cứu tá dược làm tăng độ ổn định quang hoá của PGT

Tiến hành theo các bước đã nêu ở mục 3, 4 để đánh giá vai trò tăng độ ổn định quang hoá dung dịch PGT của hai tá dược là D,L-methionin và dinatri edetat. Kết quả được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 8. Kết quả đánh giá vai trò tăng độ ổn định PGT của hai tá dược.

Thời gian (Giờ)	Mẫu 5 (Không có chất ổn định, đèn UV 254nm, %)	Mẫu 8 (Dinatri edetat 0,1% kl/tt, đèn UV 254nm, %)	Mẫu 9 (D,L-methionin 0,1% kl/tt, đèn UV 254nm, %)
Ban đầu (t_0)	100	100	100
2	87,23	89,10	89,36
4	72,88	80,51	81,28
6	49,13	65,21	66,89
7	38,05	51,59	56,20

Kết quả cho thấy dinatri edetat và D,L-methionin đều có vai trò cải thiện độ ổn định quang hóa của dược chất (sau 7 giờ phơi sáng lần lượt còn 51,59% và 56,20%) so với mẫu không sử dụng các tá dược này (mẫu 5, sau 7 giờ phơi sáng chỉ còn 38,05%).

Để cải thiện độ ổn định quang hoá của dược chất, có thể sử dụng thêm một vài tá dược bổ sung vào công thức như chất chống oxy hóa (dinatri edetat, D,L-methionin, acid ascorbic, natri sulfite...), lớp tráng quang (eusolex 9020, eusolex 6300...), chất màu (erythrosin, oxid sắt vàng, đỏ, beta-caroten...) [9]. Nhược điểm của các tá dược màu (riboflavin, erythrosin...) hoặc các tá dược dưới tác động của ánh sáng phân huỷ thành hợp chất có màu

(acid ascorbic...) là có thể ảnh hưởng đến cảm quan của chế phẩm. Vấn đề của các tá dược nhóm sulfite và bisulfite là chúng có tính ái nhân mạnh, có thể tương tác với nhóm ceton của PGT gây phân huỷ dược chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy, hai tá dược chống oxy hóa D,L-methionin và dinatri edetat có tác dụng cải thiện độ ổn định quang hóa của dược chất tương đương nhau, tuy nhiên, dinatri edetat là tá dược thường được sử dụng trong chế phẩm dạng dung dịch lỏng (thuốc tiêm, dung dịch uống...) do vai trò tạo phức chelat khoá dư lượng các ion kim loại nặng trong nước, còn D,L-methionin là chất chống oxy hoá thực sự sẽ phát huy tốt hơn vai trò bảo vệ dược chất trong chế phẩm bán rắn.

BÀN LUẬN

Kết luận chung về cơ chế động học phản ứng quang hoá của PGT như sau: Khi có mặt chất nhạy cảm ánh sáng H_2O_2 , phản ứng phân huỷ quang hoá PGT xảy ra rất nhanh do có sự đóng góp của cơ chế quang hoá gián tiếp gây ra phản ứng dây chuyền do phản ứng với gốc $OH\bullet$ nhạy cảm sinh ra từ H_2O_2 . Khi không có mặt chất nhạy cảm ánh sáng, PGT bị phân huỷ theo hai con đường: Quang hoá trực tiếp và phản ứng tự nhạy cảm ánh sáng. Dựa vào kết luận về các con đường phân huỷ quang hoá của dược chất ở trên, chúng ta có thể đưa ra phương pháp cải thiện độ ổn định quang hoá của dược chất:

- Đối với con đường quang hoá gián tiếp, trong công thức bào chế, cần loại bỏ các chất vô cơ hay hữu cơ có khả năng sinh ra các gốc tự do nhạy cảm gây phản ứng dây chuyền.

- Đối với con đường quang hoá trực tiếp, cần hạn chế tiếp xúc ánh sáng tối đa trong quá trình bào chế do trong thực tế bào chế, dược chất có thể tiếp xúc với tia tử ngoại từ ánh sáng mặt trời (3 - 5%) hoặc bóng đèn huỳnh quang cũng phát ra một lượng nhỏ bức xạ tử ngoại. Vì vậy, cần sử dụng thiết bị, bao bì chắn sáng cẩn thận trong quá trình bào chế, đóng gói.

- Đối với con đường tự nhạy cảm ánh sáng, các gốc tự do sinh ra do oxy

hoá quang hoá có thể bị phá huỷ bằng cách thêm các chất ức chế gốc tự do hay các chất chống oxy hoá. Các chất chống oxy hoá là các chất dễ bị oxy hoá hơn dược chất mà chúng bảo vệ. Do đó, chúng trải qua quá trình oxy hoá quang hoá trước dược chất hoặc thể hoạt động như chất ức chế gốc tự do bằng cách cung cấp một electron hoặc/và nhận được năng lượng dư thừa từ phân tử hoạt hoá. Các chất chống oxy hoá quang hoá thường được sử dụng là natri metabisulfit, natrisulfit, thioure, cystein, D,L-methionin [10]. Sự có mặt của dư lượng nhỏ các ion kim loại nặng như: Cu_2^+ , Fe_2^+ , Fe_3^+ , Cr_3^+ ... trong nước có thể xúc tác cho quá trình oxy hoá quang hoá. Thêm chất hiệp đồng chống oxy hoá cũng có vai trò tăng độ ổn định quang hoá do chúng là tác nhân tạo phức chelat với kim loại nặng. Acid citric, acid tataric, acid gluconic và đặc biệt là dinatri edetat là tá dược thường được sử dụng đã chứng minh hiệu quả tăng độ ổn định quang hoá của nhiều dược chất [10, 11]. Trên cơ sở những lập luận trên cùng với điều kiện thực nghiệm hiện có, nghiên cứu đã chứng minh được khả năng cải thiện độ ổn định quang hoá cho dược chất PGT của hai tá dược là D,L-methionin (chất chống oxy hoá) và dinatri edetat (tạo phức chelat).

KẾT LUẬN

Đánh giá thành công ảnh hưởng của ánh sáng tới độ ổn định của dung dịch PGT. Kết quả cho thấy dược chất bị phân hủy theo hai cơ chế chính là quang hóa trực tiếp và phản ứng tự nhạy cảm ánh sáng. Hai tá dược D,L-methionin và dinatri edetat được chứng minh cải thiện độ ổn định với ánh sáng của PGT. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa trong cung cấp thông tin để hoàn thiện các công thức bào chế chứa PGT.

Cam kết: Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược thư Quốc gia Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2009.
2. Sharma Y. Elementary organic spectroscopy. S. Chand Publishing. 2007.
3. Maliwal D, Jain P, et al. Determination of progesterone in capsules by high-performance liquid chromatography and UV-spectrophotometry. *Journal of Young Pharmacists*. 2009; 1(4):371-374.
4. Iqbal M. An introduction to solar radiation. Elsevier. 2012.
5. Bhatkhande DS, Pangarkar VG, et al. Photocatalytic degradation of nitrobenzene using titanium dioxide and concentrated solar radiation: Chemical effects and scaleup. *Water Research*. 2003; 37(6):1223-1230.
6. Albani A, Fasani A. Photochemistry of drugs: An overview and practical problems. *Drugs: Photochemistry and Photostability*. 2006:1-4.
7. Kim I, Yamashita N, et al. Photodegradation of pharmaceuticals and personal care products during UV and UV/H₂O₂ treatments. *Chemosphere*. 2009; 77(4):518-525.
8. Lopez A, Bozzi A, et al. Kinetic investigation on UV and UV/H₂O₂ degradations of pharmaceutical intermediates in aqueous solution. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2003; 156(1-3):121-126.
9. Janga KY, King T, et al. Photostability issues in pharmaceutical dosage forms and photostabilization. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19(1): 48-59.
10. Remington JP. Remington: The science and practice of pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
11. Piechocki JT, Thoma K. Pharmaceutical photostability and stabilization technology. CRC Press. 2006.