

LỜI NÓI ĐẦU

Bào chế là môn học nghiên cứu về cơ sở lý thuyết và kỹ thuật thực hành về pha chế, sản xuất, kiểm tra chất lượng, đóng gói, bảo quản các dạng thuốc và các chế phẩm bào chế. Nó là môn học kỹ thuật, ứng dụng thành tựu của nhiều môn học cơ bản, cơ sở và nghiệp vụ của ngành. Do đó người học cần có khả năng phân tích, tích hợp kiến thức để áp dụng vào lĩnh vực bào chế, cần kết hợp tốt giữa lý thuyết và thực hành.

Bài giảng “*Bào chế*” được biên soạn bám sát mục tiêu, nội dung giáo dục của nhà trường trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Bài giảng gồm có 16 chương, tương ứng với 16 bài học, mỗi bài có 2 phần: Mục tiêu học tập và những nội dung chính. Bài giảng được sử dụng làm tài liệu chính thức cho việc giảng dạy và học tập trong nhà trường.

Trong quá trình biên soạn, mặc dầu với nhiều cố gắng nhưng chắc chắn sẽ không tránh khỏi các thiếu sót, chúng tôi mong muốn nhận được sự đóng góp của quý đồng nghiệp, sinh viên và bạn đọc để bài giảng được hoàn thiện hơn.

Trân trọng cảm ơn!

Khoa Y Dược

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU.....	1
Chương 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ.....	3
Chương 2: CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT	8
Chương 3: DUNG DỊCH THUỐC.....	25
Chương 4: THUỐC TIÊM	33
Chương 5: THUỐC TIÊM TRUYỀN	43
Chương 6: THUỐC NHỎ MẮT.....	55
Chương 7: NHỮ TƯƠNG THUỐC	70
Chương 8: HỖN DỊCH THUỐC.....	93
Chương 9: THUỐC PHUN MÙ.....	104
Chương 10: THUỐC MỠ.....	115
Chương 11: THUỐC ĐẶT.....	124
Chương 12: THUỐC BỘT	141
Chương 13: THUỐC CỐM.....	147
Chương 14: THUỐC VIÊN NÉN	150
Chương 15: VIÊN TRÒN.....	169
Chương 16: THUỐC NANG.....	179
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	184

Chương 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm về bào chế
2. Trình bày được một số khái niệm dùng trong bào chế và vị trí của bào chế.

I. KHÁI NIỆM VỀ BÀO CHẾ

Từ thời xa xưa, con người đã biết dùng cây cỏ và khoáng vật xung quanh mình để chữa bệnh. Từ chỗ ban đầu dùng các nguyên liệu làm thuốc ở dạng tự nhiên, dần dần người ta đã biết chế biến, bào chế chúng thành các dạng thuốc đơn giản để tiện dùng và dự trữ để dùng hàng ngày.

Cùng với sự phát triển của ngành khoa học khác, việc bào chế thuốc ngày càng được nghiên cứu hoàn thiện và phát triển thành môn học chính của ngành Dược.

Bào chế là môn học nghiên cứu cơ sở lý luận và kỹ thuật thực hành về pha chế, sản xuất các dạng thuốc, tiêu chuẩn chất lượng, cách đóng gói và bảo quản các dạng thuốc đó nhằm phát huy cao nhất hiệu lực điều trị của thuốc, đảm bảo an toàn thuận tiện cho người dùng và đáp ứng được hiệu quả kinh tế.

Trước đây nhiệm vụ của người dược sỹ chủ yếu là pha chế theo đơn của thầy thuốc cấp phát cho người bệnh, do đó họ thường đi sâu vào luyện các thủ thuật pha chế và kỹ năng thao tác chuyên môn. Hiện nay trong công nghiệp bào chế, việc sản xuất đã được tự động hóa rất cao, vai trò của người dược sỹ trong sản xuất chủ yếu là:

- + Thiết kế các dạng thuốc cho phù hợp với đối tượng điều trị.
- + Xây dựng công thức bào chế thích hợp nhất cho dạng thuốc.

+ Triển khai, kiểm soát quá trình sản xuất theo quan điểm sản xuất tốt để đảm bảo chất lượng của dạng thuốc, trong đó đặc biệt lưu ý đến chất lượng sinh dược học.

II. MỘT SỐ KHÁI NIỆM HAY DÙNG TRONG BÀO CHẾ

1. Dạng thuốc

Dạng thuốc là sản phẩm cuối cùng của quy trình bào chế, trong đó dược chất được pha chế và trình bày dưới dạng thích hợp để đảm bảo an toàn hiệu quả, thuận tiện cho người dùng, dễ bảo quản và giá thành hợp lý.

Trên thực tế, dược chất ít khi được dùng một mình mà thường cho thêm chất phụ để thuận tiện bào chế thành dạng thuốc. Do đó, thành phần của dạng thuốc ngoài dược chất thì còn có: Tá dược và vật liệu bao bì.

- Dược chất: Là thành phần chính của dạng thuốc, tạo ra các tác dụng dược lý riêng để điều trị, phòng hay chuẩn đoán bệnh.

- Tá dược: Bào chế là quá trình chuyển dược chất thành dạng thuốc, do đó lựa chọn tá dược là việc làm đầu tiên và cần thiết để xây dựng một công thức bào chế.

- Bao bì: Dùng để đựng trình bày và bảo quản thuốc. Bao bì gói cũng là thành phần của dạng thuốc vì nó tiếp xúc trực tiếp với dược chất và tá dược, ảnh hưởng đến chất lượng thuốc. Đặc biệt là quá trình bảo quản, dưới tác động của các điều kiện ngoại cảnh như nhiệt độ, ánh sáng, bức xạ có thể dẫn đến những tương tác với thuốc và vỏ đựng làm biến chất dược chất, giảm tuổi thọ của thuốc.

Theo quan điểm của bào chế học, thiết kế dạng thuốc là khâu quan trọng quyết định chất lượng thuốc. Dạng thuốc có thể được phân loại theo nhiều cách:

- Theo thể chất:

+ Các dạng thuốc lỏng: Dung dịch thuốc, siro thuốc, pioto, cao lỏng, hỗn dịch thuốc ...

+ Các dạng thuốc mềm: Cao mềm, thuốc mỡ

+ Các dạng thuốc rắn: Bột thuốc, viên nén, nang cứng, thuốc cốm

- Theo đường dùng:

+ Dạng dùng theo đường tiêu hóa: Thuốc uống, ngậm, nhai (dược chất được hấp thu hoặc gây tác động tại chỗ chủ yếu ở ruột non), thuốc đặt hoặc thuốc thụt (dược chất được hấp thu hoặc gây tác động tại chỗ chủ yếu ở đại tràng).

Thuốc dùng theo đường tiêu hóa thường có vấn đề về hấp thu do bị tác động của nhiều yếu tố như pH dịch tiêu hóa, men, thức ăn chuyển hóa qua gan lần đầu.

+ Dạng thuốc dùng theo đường hô hấp: Các dạng thuốc dùng để xông, hít, phun mù, nhỏ mũi; gây tác dụng trên niêm mạc hay tác dụng toàn thân.

+ Dạng thuốc dùng theo đường da: Thuốc mỡ, thuốc bột, thuốc nước, cao dán; gây tác dụng tại chỗ nhưng cũng có trường hợp dược chất hấp thụ qua da để gây tác dụng toàn thân.

+ Thuốc tiêm: Tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Đường dùng ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của thuốc, một dược chất đưa vào cơ thể theo những con đường khác nhau sẽ gây ra những tác dụng dược lý khác nhau.

- Theo cấu trúc hệ phân tán:

+ Hệ phân tán đồng thể: Gồm các dạng thuốc có dược chất phân tán dưới dạng phân tử hoặc ion (thuốc uống, thuốc tiêm). Hệ micell (dung dịch keo, dịch chiết) trên thực tế là hệ phân tán siêu vi dị thể nhưng trong bào chế được điều chế bằng phương pháp hòa tan và lọc qua vật liệu lọc thông thường nên xếp vào hệ phân tán đồng thể.

+ Hệ phân tán dị thể: Gồm hai pha không đồng tan: Pha phân tán và môi trường phân tán (nhũ tương và hỗn dịch thuốc).

+ Hệ phân tán cơ học: Là hệ phân tán giữa các tiểu phân rắn, bao gồm các dạng rắn như thuốc bột, nang cứng, thuốc viên ...

- Theo nguồn gốc công thức:

+ Thuốc pha theo công thức dược dụng: Là những chế phẩm bào chế mà thành phẩm, cách pha chế, tiêu chuẩn chất lượng và cách đánh giá ... đều đã được quy định trong tài liệu chính thống của ngành Dược (dược điển, công thức quốc gia ...). Khi pha chế, kiểm nghiệm chất lượng phải đúng theo những qui định đã được thống nhất. Thuốc pha chế theo công thức dược dụng có thể pha chế ở qui mô nhỏ trong các cửa hàng pha chế theo đơn hoặc được sản xuất lớn ở quy mô công nghiệp.

+ Thuốc pha chế theo đơn: Là những chế phẩm pha chế theo đơn của thầy thuốc.

Nội dung của một đơn thuốc thường bao gồm: Mệnh lệnh pha chế (Rp), công thức pha chế (thành phần, số lượng), dạng bào chế cần phải pha (M.f), số lượng cần pha, hướng dẫn cách dùng (D.S).

Trước khi pha chế, người pha chế phải kiểm tra lại đơn thuốc, xem xét lại liều dùng, cách phối hợp thuốc trong đó (chú ý tương kỵ), dạng bào chế ... Nếu phát hiện có những điều chưa hợp lý thì trao đổi với người kê đơn. Khi cấp phát cho người bệnh phải hướng dẫn rõ cách dùng, cách bảo quản.

Pha chế theo đơn thường được tiến hành ở qui mô nhỏ, tại các khoa dược bệnh viện hoặc các quầy pha đơn của hiệu thuốc. Pha chế theo đơn rất phù hợp với tình trạng bệnh của từng cá thể người bệnh. Do đó hiệu quả điều trị cao, cần được duy trì và phát triển.

2. Chế phẩm

Là sản phẩm nói chung của một hoặc nhiều dược chất. Trong nhiều trường hợp, chế phẩm bào chế chỉ là một sản phẩm trung gian để bào chế các dạng thuốc khác (cao thuốc, viên nang, pellet)

3. Biệt dược

Biệt dược là thuốc có tên thương mại do cơ sở sản xuất thuốc đặt ra, khác với tên gốc hoặc tên chung quốc tế.

III. VỊ TRÍ MÔN BÀO CHẾ

Bào chế là môn học kỹ thuật, ứng dụng thành tựu của nhiều môn học cơ bản, cơ sở và nghiệp vụ của ngành.

Tóm lại bào chế là môn học tổng hợp, vận dụng kiến thức của nhiều lĩnh vực khoa học. Trong chương trình đào tạo dược sĩ cao đẳng, bào chế là môn học nghiệp vụ cốt lõi, được giảng sau khi người học đã có những kiến thức cơ bản về các môn học có liên quan.

Chương 2: CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các dược liệu, dung môi điều chế dịch chiết
2. Các dạng thuốc điều chế bằng phương pháp chiết xuất

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

- Chiết xuất là quá trình dùng dung môi thích hợp để hòa tan các chất tan có trong dược liệu, chủ yếu là các hoạt chất có tác dụng điều trị, tách chúng ra khỏi phần không tan của dược liệu.

- Phần dung môi đã hòa tan chất tan gọi là dịch chiết.

- Phần không tan của dược liệu gọi là bã dược liệu.

- Chất có tác dụng điều trị trong dược liệu (alcaloid, glycosid, vitamin, tinh dầu) được gọi là hoạt chất.

- Chất không có tác dụng điều trị, gây khó khăn khi bảo quản (đường, tinh bột, pectin, gôm, chất nhầy, nhựa) gọi là tạp chất.

2. Dược liệu, dung môi điều chế dịch chiết

2.1. Dược liệu

- Nguyên liệu chính là dược liệu thực vật: Lá, hoa, rễ, hạt, vỏ ... là các bộ phận có chứa hoạt chất.

- Dược liệu động vật: Da, xương, sừng, để bào chế cao động vật.

- Các chất chứa trong tế bào: Gồm các loại hoạt chất: Alcaloid, glycosid, tanin, các vitamin tan trong nước, tinh dầu, nhựa, chất béo, pectin, gôm, chất nhầy, tinh bột, các chất màu.

2.2. Dung môi

Phải chọn dung môi có khả năng hòa tan tối đa các chất có tác dụng điều trị và tối thiểu các tạp chất trong dược liệu.

* Yêu cầu chất lượng dung môi

- Dễ thấm vào dược liệu
- Hòa tan chọn lọc
- Trơ về mặt hóa học: Không làm biến đổi hoạt chất, khó phân hủy ở nhiệt độ cao, dễ bảo quản.
- Bay hơi dược khi cần cô đặc dịch chiết.
- Không có mùi vị đặc biệt, không gây cháy nổ, rẻ tiền, dễ kiếm.
- * Các nhóm dung môi
- Phân cực: Nước, glycerin, methanol.
- Không phân cực: Dicloethan, Cloroform, benzen, hexan.
- Dung môi bán phân cực: Ethanol, acetol, propanol.
- * Các dung môi hay dùng chiết xuất

2.2.1. Nước:

- Ưu điểm:
 - + Rẻ, dễ kiếm, dễ thấm vào dược liệu
 - + Có khả năng hòa tan muối alcaloid, một số glycosid, đường, chất nhầy, chất màu, pectin, các acid, các muối vô cơ, enzym.
- Nhược điểm:
 - + Dịch chiết nhiều tạp chất, khó bảo quản.
 - + Nước có độ sôi cao do vậy khi cô đặc có thể bị thủy phân một số hoạt chất.
 - + Ít dùng làm dung môi cho phương pháp nhỏ giọt vì nước làm trương nở dược liệu khô.

2.2.2. Ethanol

- Ưu điểm:
 - + Hòa tan được alcaloid, một số glycosid, tinh dầu, nhựa, ít hòa tan tạp chất nên có khả năng hòa tan chọn lọc.
 - + Có thể pha loãng với nước với bất kỳ tỷ lệ nào nên có thể pha loãng thành những nồng độ khác nhau theo yêu cầu chiết xuất từng dược liệu.
 - + Nhiệt độ sôi thấp nên khi cô đặc dịch chiết hoạt chất ít bị phân

hủy.

+ Ethanol cao độ làm đông vón chất nhầy, albumin, gôm, pectin nên được dùng để loại tạp chất.

+ Ethanol có nồng độ lớn hơn hoặc bằng 20% có khả năng ngăn cản nấm mốc, vi khuẩn, nấm mốc phát triển.

+ Làm dung môi thích hợp cho phương pháp ngâm nhỏ giọt.

- Nhược điểm:

+ Có tác dụng dược lý riêng, dễ cháy.

+ Có thể dùng ethanol được acid bằng acid vô cơ, hữu cơ để tăng khả năng chiết xuất.

2.2.3. Glycerin

Có độ nhớt cao nên dùng kết hợp với nước, ethanol để chiết được liệu chứa tanin.

2.2.4. Dầu thực vật

- Dầu lạc, vừng, hướng dương...có khả năng hòa tan tinh dầu, chất béo có trong dược liệu, khó thấm vào dược liệu, dễ bị ôi khét khi bảo quản.

- Điều chế dầu thuốc: Dược liệu chia nhỏ hãm 50 – 60°C trong 3 – 6h.

2.2.5. Các dung môi khác:

- Ether, cloroform, aceton, benzen ... Chiết được alcaloid, nhựa, tinh dầu có tác dụng dược lý riêng nên phải loại ra khỏi thành phẩm.

3. Bản chất quá trình chiết xuất

- Chiết xuất hoạt chất có trong dược liệu bằng dung môi là quá trình di chuyển vật chất trong hệ hai pha rắn lỏng.

- Chiết xuất là quá trình rất phức tạp xảy ra do hiện tượng hòa tan, khuếch tán, thẩm thấu, thẩm tích.

- Chiết xuất xảy ra các quá trình: Thâm nhập dung môi vào dược liệu, hòa tan các chất trong dược liệu, khuếch tán các chất tan. Trong quá trình khuếch tán chất tan có hai loại đó là khuếch tán phân tử và

khuếch tán đối lưu.

+ Khuếch tán phân tử: Xảy ra do chuyển động tự do của các phân tử theo chiều hướng tạo sự cân bằng nồng độ chất tan trong dịch chiết.

+ Khuếch tán đối lưu: Xảy ra do sự khuấy trộn thay đổi nhiệt độ tạo nên sự di chuyển của dịch chiết kéo theo chất tan vào dòng khuếch tán. Trong khuếch tán đối lưu thì điều kiện thủy động là yếu tố quyết định.

4. Các phương pháp chiết xuất thông thường trong kỹ thuật bào chế

4.1. Phương pháp ngâm

- Là phương pháp cho dược liệu đã chia nhỏ tới độ mịn thích hợp tiếp xúc với dung môi trong thời gian nhất định sau đó gạn ép lắng lọc thu hồi lấy dịch chiết.

- Tùy theo nhiệt độ chiết xuất ngâm được chia thành: Ngâm lạnh, hâm, hãm, sắc.

4.1.1. Ngâm phân đoạn:

- Quá trình ngâm nhiều lần mỗi lần dùng một phần dung môi, cho hiệu suất chiết cao hơn.

Ngâm phân đoạn: Lượng dung môi các lần sau dùng ít hơn các lần trước. Số lần ngâm, thời gian ngâm phụ thuộc vào dược liệu và dung môi.

4.1.2. Ngâm lạnh

- Ngâm dược liệu trong dung môi ở nhiệt độ phòng. Thường dùng ethanol – nước với tỷ lệ thích hợp. thỉnh thoảng khuấy trộn, dụng cụ đậy kín và thời gian ngâm kéo dài nhiều ngày.

- Áp dụng cho dược liệu có hoạt chất dễ bị phân hủy do nhiệt. Dược liệu có chất nhựa, hoặc chất cặn chiết có đặc tính chậm hòa tan trong dung môi như cánh kiến trắng, lô hội.

4.1.3. Hãm

- Ngâm dược liệu được chia nhỏ trong bình kín với dung môi ở

nhệt độ thấp hơn nhiệt độ sôi, cao hơn nhiệt độ phòng giữ ở nhiệt độ đó trong khoảng thời gian qui định, thỉnh thoảng khuấy trộn. Nhiệt độ hàm 50 - 60⁰C, thời gian hàng giờ.

- Phương pháp áp dụng cho dược liệu có hoạt chất ít tan ở nhiệt độ thường dễ phân hủy ở nhiệt độ cao, dung môi có độ nhớt cao. Dụng cụ là nồi cách thủy nhằm đảm bảo nhiệt độ hàm theo yêu cầu, nếu dung môi bay hơi phải có bộ phận ngưng tụ.

4.1.4. Hãm

- Cho dung môi sôi vào dược liệu đã chia nhỏ trong bình chịu nhiệt để thời gian xác định (15 - 30 phút), khuấy đều, lọc rồi gạn lọc lấy dịch chiết.

- Phương pháp áp dụng cho dược liệu mỏng manh có hoạt chất dễ tan trong thời gian ngắn ở nhiệt độ cao.

4.1.5. Sắc

- Là đun sôi đều và nhẹ nhàng dược liệu với dung môi trong thời gian quy định, sau đó gạn lấy dịch chiết, thời gian từ 30 phút đến hàng giờ.

- Áp dụng cho dược liệu rắn chắc, hoạt chất không bị phân hủy ở nhiệt độ cao.

4.2. Phương pháp ngâm nhỏ giọt (phương pháp ngâm kiệt)

- Ngâm nhỏ giọt là phương pháp chiết xuất hoạt chất bằng cách cho dung môi chảy rất chậm qua khối dược liệu đựng trong bình ngâm kiệt có hình dạng và kích thước qui định, không khuấy trộn khi chiết xuất.

- Nguyên tắc của phương pháp này là dược liệu luôn được tiếp xúc với dung môi mới, luôn tạo ra sự chênh lệch nồng độ hoạt chất nên chiết kiệt được hoạt chất.

- Bình ngâm kiệt được làm bằng thép không gỉ, thủy tinh, sứ, kim loại mạ thiếc hoặc tráng men tùy theo hình dạng các loại.

Các giai đoạn ngâm nhỏ giọt

*** Chuẩn bị dược liệu**

- Dược liệu có độ mịn nhất định đạt tiêu chuẩn không quá thô và quá mịn. Thông thường dược liệu nằm trong cỡ rây 180 -355, hoặc 250 – 710.

*** Làm ẩm dược liệu**

- Dược liệu sau khi phân chia cần làm ẩm bằng dung môi chiết xuất đầy kín, để yên một thời gian cho dược liệu trương nở hoàn toàn rồi cho vào bình ngâm kiệt.

- Thời gian để dược liệu trương nở hoàn toàn là khoảng 2 -3h, lượng dung môi làm ẩm tùy khả năng thấm ẩm của dược liệu với dung môi cần dùng. Sau đó rây qua cỡ rây to hơn để dược liệu tơi đều.

*** Cho dược liệu vào bình ngâm kiệt**

- Cần lót lớp bông thấm nước lên trên ống thoát dịch chiết (tránh làm tắc ống và bột lẫn vào dịch chiết) sau đó đặt giấy lọc đã cắt vừa vặn đáy bình hoặc đặt vải gạc, tấm kim loại đục lỗ. Cho từ từ bột dược liệu 2/3 thể tích bình, đặt giấy lọc đè lên trên tránh xáo trộn dược liệu khi đổ dung môi.

*** Đổ dung môi vào bình và ngâm lạnh**

- Mở khóa thoát dịch chiết và đổ dung môi tới khi có vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa lại. Đổ tiếp dung môi ngập dược liệu khoảng 2 - 3cm, tốc độ rút dịch chiết phụ thuộc lượng dược liệu trong bình ngâm kiệt thường áp dụng theo bảng 2.1

Bảng 2.1

Khối lượng dược liệu	Thể tích dịch chiết trong một phút (ml)
Dưới 1000	0,5 – 1,0
Dưới 3000	1,0 – 2,0
Dưới 10000	2,0 – 4,0

- Phương pháp ngấm kiệt có ưu điểm là chiết kiệt được hoạt chất, tốn ít dung môi, dịch chiết đầu đậm đặc có thể để riêng tránh tiếp xúc với nhiệt độ khi cần cô đặc.

- Phương pháp áp dụng cho các dược liệu có hoạt chất độc mạnh với những dung môi là ethanol – nước.

- Dược liệu có nhiều tinh bột, chất nhầy không áp dụng phương pháp này.

4.3. Phương pháp ngấm kiệt cải tiến

4.3.1. Phương pháp phân đoạn (tái ngấm kiệt)

*** Nguyên tắc**

- Dược liệu được chia làm nhiều phần, dịch chiết đậm đặc thu được lúc đầu của mỗi lần chiết được để riêng. Dịch chiết loãng của phần dược liệu trước được dùng làm dung môi chiết dược liệu mới ở phần sau.

*** Tiến hành**

- Chia dược liệu thành các phần không đều nhau và nhỏ dần.

- Chiết 500g dược liệu thì lấy ra 200ml dịch chiết đầu để riêng. Dịch chiết loãng sau đem chiết 300g dược liệu và lấy ra 300ml dịch chiết đầu để riêng. Dịch chiết loãng đem chiết với 200g dược liệu còn lại thu được 500ml dịch chiết. Tổng số dịch chiết là 1000ml chiết được từ 1000g dược liệu.

* Ưu điểm: Tốn ít dung môi thu được dịch chiết đậm đặc là cao lỏng 1:1 không cần cô đặc, thích hợp điều chế cao lỏng với hoạt chất dễ hỏng do nhiệt.

* Nhược điểm: Không chiết kiệt hoạt chất.

4.3.2. Ngấm kiệt có tác dụng của áp suất

- Ngấm kiệt với áp suất cao: Dùng áp lực khí nén đẩy dung môi qua dược liệu chứa trong bình ngấm kiệt hình trụ dài có đường kính nhỏ.

- Ngấm kiệt với áp suất giảm: Dùng máy hút chân không chiết

hoạt chất, dịch chiết đậm đặc.

4.3.3. Chiết xuất ngược dòng

* Nguyên tắc

- Dược liệu được lần lượt chiết xuất bằng những dịch chiết có nồng độ giảm dần, dược liệu còn ít hoạt chất lại được chiết xuất bằng dung môi nước, vì vậy hiệu suất cao.

- Dung môi lần lượt chiết xuất dược liệu có nồng độ hoạt chất tăng dần nên dịch chiết thu được đậm đặc.

* Chiết xuất ngược dòng không liên tục

- Dược liệu được di chuyển từ đầu đến cuối thiết bị trong các bộ phận lòng máng hoặc hình trụ từ từ nhờ các bộ phận vận chuyển khác nhau (răng cào, băng chuyển).

- Dung môi đưa vào cuối thiết bị và đi ngược dòng dược liệu, dịch chiết thu được đậm đặc. Áp dụng điều chế cao thuốc.

5. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng dịch chiết

5.1. Độ mịn dược liệu

Dược liệu được chia nhỏ thích hợp tùy theo tính chất của dược liệu:

- Hoa, lá, thân thảo thường làm thành bột thô.
- Rễ cây phân chia thành bột nửa thô.
- Thân gỗ phân chia thành bột nửa mịn.
- Dược liệu chứa alcaloid, glycosid làm thành bột mịn.
- Dược liệu nhiều gôm, chất nhầy, pectin nếu dung môi nước, còn pha loãng không nên phân chia nhỏ để hạn chế tạp chất bị chiết theo.

5.2. Tỷ lệ dược liệu và dung môi

- Tùy tính chất dược liệu, mục đích phương pháp chiết xuất mà lựa chọn tỷ lệ thích hợp.

- Dược liệu không đắt tiền, không cần chiết kiệt, lượng dịch chiết thu được bằng 5 lần lượng dược liệu (điều chế còn thuốc)

- Dược liệu độc, quý hiếm, cần thiết chiết kiệt thì lượng dịch

chiết thu được bằng 10 lần lượng dược liệu (điều chế cao thuốc)

5.3. Độ pH

- Dung môi chiết xuất dùng cho mỗi loại dược liệu cần acid hóa bằng một loại acid thích hợp tạo muối dễ tan, hoặc kiềm hóa.

5.4. Chênh lệch nồng độ và điều kiện thủy động

- Chênh lệch nồng độ là động lực chính của quá trình khuếch tán do đó khi chiết xuất phải luôn tạo ra sự chênh lệch nồng độ bằng cách khuấy trộn hoặc thay thế các lớp dung môi mới.

5.5. Nhiệt độ

- Tăng nhiệt độ khi chiết xuất sẽ làm giảm độ nhớt dung môi tạo ra sự khuếch tán đôi lưu liên tục, tăng độ tan và tăng tốc độ khuếch tán vào dung môi cho nên làm tăng hiệu suất chiết xuất.

- Tùy theo thành phần hóa học dược liệu, bản chất của dung môi mà chọn nhiệt độ chiết xuất thích hợp.

5.6. Thời gian chiết xuất

- Thời gian chiết xuất thích hợp không nên kéo dài làm cho tạp chất khuếch tán vào dịch chiết.

- Thời gian chiết xuất phụ thuộc vào dược liệu, dung môi, nhiệt độ và phương pháp ngâm lạnh kéo dài vài ngày đến hàng tháng nhưng với dung môi là nước thời gian chiết xuất ngắn hơn vì dễ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm.

5.7. Chất điện hoạt

- Có vai trò làm tăng độ tan của một số hoạt chất, tăng khả năng thấm ướt dung môi với dược liệu nên làm tăng hiệu suất và tốc độ chiết xuất, chất điện hoạt thường dùng lượng nhỏ.

6. Các giai đoạn sau khi chiết xuất

6.1. Ép bã

- Sau khi rút dịch chiết cần ép bã để thu hồi dịch chiết bằng cách gói bã dược liệu vào vải, gạc hoặc dùng máy ép.

6.2. Dịch chiết thu được cần để lắng một thời gian thích hợp.

Thời gian để lắng tỷ lệ nghịch với kích thước tiểu phân và hiệu số tỷ lệ nghịch với kích thước tiểu phân và hiệu số tỷ trọng các tiểu phân chất rắn và dịch chiết, tỷ lệ thuận với độ nhớt dịch chiết.

- Các tạp chất tan trong dịch chiết phải loại bằng nhiều cách khác nhau.

- Dịch chiết sau khi lắng lọc qua vải, giấy lọc thu lấy dịch chiết trong, nếu các tiểu phân rắn quá nhỏ lơ lửng thì phải ly tâm để làm trong.

II. CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT

1. Cồn thuốc

1.1. Định nghĩa, phân loại

- Cồn thuốc là những chế phẩm lỏng được điều chế bằng cách chiết xuất hoạt chất có trong dược liệu hoặc hòa tan cao thuốc, hóa chất với ethanol có nồng độ thích hợp.

- Cồn thuốc được phân loại bằng nhiều cách:

+ Theo thành phần: Cồn thuốc đơn
Cồn thuốc kép

+ Theo phương pháp điều chế: Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm, ngâm kiệt, hòa tan.

1.2. Dược liệu điều chế cồn thuốc

Dược liệu điều chế cồn thuốc phải đạt tiêu chuẩn qui định về hàm lượng hoạt chất, độ ẩm, tạp chất. Dược liệu được chia nhỏ đến độ mịn thích hợp, nếu dùng phương pháp ngâm lạnh dùng bột thô, nếu dùng phương pháp ngâm kiệt thì dùng bột nửa mịn.

1.3. Dung môi điều chế cồn thuốc

- Dùng dung môi ethanol, ethanol phải đạt các tiêu chuẩn ĐDVN

III. Khả năng hòa tan của ethanol thay đổi theo nồng độ nên tùy theo thành phần dược liệu chọn dung môi thích hợp.

- Khi điều chế cồn thuốc dùng ethanol có nồng độ khác nhau nên

phải xác định hàm lượng và pha ethanol có nồng độ cần thiết.

**Xác định hàm lượng ethanol*

- Hàm lượng ethanol là lượng ethanol tinh khiết có trong dung dịch ethanol biểu thị theo % thể tích hoặc khối lượng ở nhiệt độ 15⁰C.

Độ cồn theo % thể tích: Số ml ethanol tinh khiết có trong 100ml dung dịch ethanol. % khối lượng là số g ethanol tinh khiết có trong 100g dung dịch ethanol.

- Các phương pháp xác định hàm lượng ethanol: Phương pháp cân, phương pháp sắc ký khí, dùng tiểu kế bách phân.

- Khi trộn ethanol với nước cất có hiện tượng co thể tích của hỗn hợp. Sự co thể tích thay đổi tùy theo tỷ lệ nước và ethanol.

- Dùng tiểu kế để xác định độ cồn, độ cồn được xác định ở 15⁰C là độ cồn thực, ở nhiệt độ khác là độ cồn biểu kiến.

1.4. Kỹ thuật điều chế

1.4.1. Phương pháp ngâm lạnh

- Cho dược liệu và dung môi vào bình, đậy kín để ở nhiệt độ phòng, hàng ngày có khuấy trộn. Ngâm theo thời gian quy định, gạn lấy dịch ngâm, ép bã lấy dịch ép. Trộn dịch ép với dịch ngâm, lắc đều để lắng gạn lọc lấy dịch trong. Dụng cụ ngâm lạnh luôn đậy kín tránh bay hơi.

- Áp dụng điều chế còn thuốc không chứa hoạt chất độc mạnh như còn tỏi, còn quế, còn gừng ...

1.4.2. Phương pháp ngâm kiệt

- Quá trình tiến hành như đã trình bày phần kỹ thuật chung. Khi rút dịch chiết có hai trường hợp.

+ Còn thuốc qui định hàm lượng hoạt chất. Khi thu được 3/4 lượng dịch chiết thì ngừng rút dịch, ép bã. Trộn dịch chiết, dịch ép định lượng hoạt chất. Tùy kết quả định lượng điều chỉnh hàm lượng hoạt chất đạt tiêu chuẩn qui định của dược điển.

+ Còn thuốc không qui định hàm lượng hoạt chất. Khi thu được

4/5 tổng số dịch chiết qui định thì ép bã thu lấy dịch ép. Trộn dịch ép, dịch chiết thêm dung môi vừa đủ khối lượng qui định.

- Áp dụng điều chế cồn thuốc có hoạt chất độc mạnh như cồn beladon, cồn cà độc dược ...

1.4.3. Phương pháp hòa tan

Hòa tan cao thuốc, hóa chất, tinh dầu vào ethanol có nồng độ thích hợp, lọc lấy dịch trong.

Áp dụng điều chế cồn đi từ dược liệu chứa nhiều tạp chất nên phải chế cao thuốc rồi mới chế thành cồn thuốc.

1.5. Kiểm tra chất lượng

Kiểm tra theo các chỉ tiêu sau:

- Cảm quan: Màu sắc, mùi vị.
- Tỷ trọng: Dùng tỷ trọng kế
- Hệ số vẫn đục: Lượng nước cất thêm vào là 10ml để tạo vẫn đục.
- Hàm lượng hoạt chất: Theo chuyên luận riêng.

1.6. Bảo quản cồn thuốc

- Cồn thuốc sau một thời gian bảo quản có thể lắng cặn kéo theo hoạt chất alcaloid, glycosid (do biến đổi hóa học).

- Màu cồn thuốc có thể biến đổi do tác dụng của ánh sáng.

- Bảo quản chai lọ đậy kín, tránh ánh sáng để nơi mát, nếu có tua cần loại tua kiểm tra lại các tiêu chuẩn.

- Định kỳ kiểm tra lại nồng độ hoạt chất.

1.7. Một số ví dụ cồn thuốc

Ví dụ: Cồn điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh: Cồn cánh kiến trắng

* Công thức:

Cánh kiến trắng tán mịn: 200g

Ethanol 90⁰ Vđ

* Vai trò thành phần:

- Cánh kiến trắng chứa các acid cinamic, acid benzoic ... các ester, tinh dầu, vanillin, tạp chất chính là nhựa.

- Ethanol 90⁰ là dung môi thích hợp để hòa tan hoạt chất.

* Tiến hành:

Ngâm cánh kiến trắng mịn với 1l cồn 90⁰ trong bình nút kín 10 ngày thỉnh thoảng lắc. Gạn lấy dịch chiết, để lắng 24h, lọc rồi thêm cồn 90⁰ vừa đủ 1l. Cồn có màu vàng nâu, mùi thơm vanilin, có phản ứng acid, có tủa trắng đục như sữa khi thêm nước. Tỷ trọng ở 25⁰C là 0,865 – 0,875. Tỷ lệ cặn 8 - 10%.

Cồn dùng phối hợp trong các siro và potio chữa ho.

2. Rượu thuốc

2.1. Định nghĩa, thành phần và đặc điểm

2.1.1. Định nghĩa:

Rượu thuốc là dạng thuốc lỏng điều chế bằng cách hòa tan, chiết xuất dược liệu thực vật và động vật đã chế biến theo yêu cầu, với rượu hoặc ethanol có nồng độ thích hợp, có thêm các chất làm thơm, làm ngọt.

2.1.2. Thành phần:

Khác với cồn thuốc, rượu thuốc thường có nồng độ cồn thấp hơn. Công thức rượu thuốc theo các bài thuốc cổ truyền hoặc theo đơn nên thành phần có nhiều dược liệu khác nhau.

- Dược liệu thảo mộc: Thường dùng các dược liệu đã đạt tiêu chuẩn và ít dùng dược liệu độc.

- Dược liệu động vật: Rắn, tắc kè, cũng đạt tiêu chuẩn theo dược điển.

- Dung môi: Ethanol, rượu.

- Chất phụ: Chủ yếu là đường, mật ong, chất làm thơm, chất nhuộm màu.

2.2. Kỹ thuật điều chế

2.2.1. Chuẩn bị nguyên liệu và dung môi:

- Dược liệu sấy khô, chia nhỏ, sao tẩm theo yêu cầu của đơn.
- Dung môi: Pha ethanol, rượu có nồng độ thích hợp.

2.2.2. Các phương pháp chiết xuất

- Phương pháp ngâm lạnh: Như phần kỹ thuật chung, trong đông y, một số rượu thuốc hạ thổ áp dụng đối với nguyên vật liệu động vật. Rượu thuốc điều chế theo phương pháp này thời gian dài nhưng trong hơn.

- Phương pháp ngâm nóng: Thường là sắc, phương pháp này nhanh, hiệu suất cao nhưng rượu dễ bị tủa, sẫm màu.

- Phương pháp ngâm kiệt như kỹ thuật chung.

- Phương pháp hòa tan đi từ cao.

2.2.3. Phối hợp các dịch chiết

- Phối hợp các dịch chiết khác để rượu thuốc có độ cồn khoảng 20 -30 độ. Khi phối hợp có thể tủa, để hạn chế tủa, thường phối hợp các dịch chiết có hoạt chất và độ cồn gần nhau trước.

- Có thể phối hợp vào các dịch chiết đường, siro, mật ong để hạn chế tủa.

2.2.4. Thêm các chất điều hương, điều vị và chất màu.

- Thường dùng đường, mật ong, saccharin.

- Điều hương dùng các dịch chiết dược liệu có mùi thơm dược liệu, các tinh dầu, hương liệu tổng hợp dùng trong thực phẩm.

2.2.5. Hoàn chỉnh chế phẩm và đóng gói

- Sau khi phối hợp các dịch chiết, thêm các chất làm thơm, làm ngọt, chất màu, thêm ethanol có độ cồn thích hợp vừa đủ số lượng quy định. Trộn đều, để lắng 1 - 2 ngày, gạn lọc lấy dịch trong, đóng chai, dán nhãn.

2.2.6. Tiêu chuẩn chất lượng

- Màu sắc, mùi vị

- Tỷ trọng

- Độ lắng cặn

- Độ còn
- Thể tích
- Định tính các dược liệu điển hình
- Định lượng hoạt chất

3. Cao thuốc

3.1. Định nghĩa, đặc điểm phân loại

3.1.1. Định nghĩa:

Cao thuốc là những chế phẩm được điều chế bằng cách cô đặc sấy khô các dịch chiết dược liệu tới thể chất nhất định.

3.1.2. Đặc điểm

- Đã được loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn tạp chất
- Khi điều chế có thể hình thành một số chất là sản phẩm quá trình oxi hóa, thủy phân, tác dụng của enzym. Tỷ lệ hoạt chất trong cao thuốc thường cao hơn trong dược liệu, cao lỏng tỷ lệ hoạt chất bằng tỷ lệ hoạt chất trong dược liệu.
- Ít khi sử dụng trực tiếp, thường dùng bào chế dạng thuốc khác như siro, potio, viên tròn, thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc bột, viên nén ...

3.1.3. Phân loại

- Theo thể chất:
 - + Cao lỏng: Lỏng sánh, 1ml cao lỏng có tỷ lệ hoạt chất tương đương 1g dược liệu.
 - + Cao đặc: Thể chất sánh chứa 15 – 20 % nước hoặc dẻo không dính tay chứa 10 - 15% nước.
 - + Cao khô: Khô tới chứa dưới 5% nước.
- Theo dung môi:
 - + Cao thuốc điều chế với dung môi là nước: như cam thảo, đại tràng.
 - + Cao thuốc điều chế với dung môi là cồn: cao lỏng mã tiền, benladon.

3.2. Kỹ thuật điều chế

Điều chế cao thuốc có 4 giai đoạn: Điều chế dịch chiết – loại tạp chất – cô đặc, sấy khô – hoàn chỉnh sản phẩm.

3.2.1. Điều chế dịch chiết

- Nguyên liệu: Dược liệu sấy khô đạt tới độ mịn nhất định, dung môi là nước, ethanol – glycerin – nước.

- Phương pháp chiết xuất: Tùy thuộc vào dung môi chọn.

+ Phương pháp ngâm lạnh: Ngâm phân đoạn, lượng dung môi bằng 8 – 12 lượng dược liệu.

+ Phương pháp hầm sắc: Dụng cụ có vỉ bằng kim loại không cháy ở đáy.

+ Phương pháp ngấm kiệt: Thường dùng dung môi ethanol, lượng dịch chiết đầu bằng 80% - 100% lượng dược liệu dùng. Các dịch chiết sau khi cô đặc đến thể chất cao mềm rồi trộn với dịch chiết đầu. Có thể dùng phương pháp ngấm kiệt cải tiến, phương pháp ngấm kiệt để điều chế cao thuốc.

3.2.2. Loại tạp chất

- Tạp chất tan trong nước: Gôm, chất nhầy, pectin, tinh bột, tanin. Chúng ta loại tạp chất này bằng cách.

+ Dùng nhiệt: Cô nhỏ lửa đến khi còn 1/2 – 1/4 thể tích ban đầu để lắng trong 2 - 3 ngày trong chỗ mát sau đó gạn lọc.

+ Dùng cồn 90⁰: Cô dịch chiết còn 1/2 – 1/4 thể tích ban đầu sau đó đồng thể tích ethanol 90⁰ khuấy trộn đều, để lắng qua đêm, lọc.

+ Dùng sữa vôi

+ Dùng chì acetat

- Còn có thể dùng phương pháp thẩm tích, điện thẩm tích, chất hấp thụ nhôm oxyd.

- Tạp chất tan trong cồn: Nhựa, chất béo, loại bằng cách:

+ Dùng nước acid

+ Dùng parafin.

+ Dùng bột talc

+ Dùng ether, cloroform

3.2.3. *Cô đặc, sấy khô*

- Cô đặc: Cô ở thời gian ngắn và nhiệt độ thấp, cô dịch chiết loãng trước, đặc sau.

+ Cô ở áp suất thường

+ Cô ở áp suất giảm

- Sấy khô: cô cao lỏng, cao mềm thành cao khô có độ ẩm dưới 5%.

+ Sấy dưới áp suất giảm.

+ Sấy trên trống quay tạo màng mỏng.

+ Sấy khô bằng phương pháp phun sấy

+ Sấy khô bằng phương pháp đông khô.

3.2.4. *Hoàn chỉnh chế phẩm*

- Xác định hàm lượng hoạt chất và điều chỉnh hàm lượng.

- Thêm các chất bảo quản chống nấm mốc.

3.3. *Kiểm tra chất lượng*

- Cảm quan: Thễ chất, mùi vị

- Độ tan

- Cấn khô

- Định lượng hoạt chất theo chuyên luận.

3.4. *Bảo quản*

Dùng trong chai nút kín, tránh ánh sáng, khô ráo, mát, sạch

Chương 3: DUNG DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đại cương về dung dịch thuốc
2. Trình bày được dung môi điều chế dung dịch thuốc
3. Trình bày được kỹ thuật điều chế dung dịch thuốc
4. Trình bày được một số dung dịch thuốc dùng ngoài và thuốc

uống

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ DUNG DỊCH THUỐC

1. Định nghĩa và đặc điểm của dung dịch thuốc

Dung dịch thuốc là những chế phẩm lỏng trong suốt chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan, tức phân tán dưới dạng phân tử, trong một dung môi thích hợp hay hỗn hợp nhiều dung môi trộn lẫn với nhau.

2. Phân loại dung dịch thuốc

- Theo cấu trúc hóa lý: Dung dịch thuốc bao gồm dung dịch thật, dung dịch keo và dung dịch cao phân tử.

- Phân loại theo trạng thái tập hợp: Dung dịch rắn trong chất lỏng, dung dịch chất lỏng trong chất lỏng, dung dịch khí trong chất lỏng.

- Phân loại theo bản chất dung môi: Dung dịch nước, dung dịch dầu.

- Phân loại theo xuất xứ công thức pha chế: Dung dịch pha chế theo quy định trong Dược điển, gọi là dung dịch dược dụng. Các dung dịch pha chế theo đơn của bác sỹ gọi là dung dịch pha chế theo đơn.

3. Ưu nhược điểm của dung dịch thuốc

- Ưu điểm:

+ Dược chất được hấp thu nhanh hơn.

+ Đảm bảo sự phân liều đồng nhất khi sử dụng và độ chính xác cao khi pha loãng hoặc khi trộn các dung dịch với nhau.

+ Khi tiếp xúc với niêm mạc không gây kích ứng như khi dùng dưới dạng thuốc bột, thuốc viên.

- Nhược điểm: Dược chất thường có độ ổn định kém, dễ bị phân hủy hơn.

4. Thành phần của dung dịch thuốc

- Chất tan: Gồm dược chất và các chất phụ với các vai trò sau:

+ Chất phụ ổn định (chống oxi hóa, chống thủy phân ...)

+ Chất làm tăng độ tan

+ Chất bảo quản

+ Chất tạo hệ đệm pH, điều chỉnh pH

+ Các chất đẳng trương

- Dung môi: Lựa chọn tùy theo mục đích, tác dụng điều trị và đường dùng của thuốc, không có tác dụng dược lý, không độc hại, không tương kỵ với dược chất và đồ bao gói.

5. Độ tan của chất tan và nồng độ dung dịch

Độ tan của 1 chất trong một dung môi, ở điều kiện nhiệt độ, áp suất xác định, là tỷ lệ giữa lượng chất tan và lượng dung môi của dung dịch bão hòa chất tan trong dung môi đã cho, khi quá trình hòa tan đã đạt đến trạng thái cân bằng.

- Nồng độ của dung dịch là tỷ số giữa lượng chất tan và lượng dung môi của chính dung dịch đó.

II. DUNG MÔI ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC

1. Nước – Kỹ thuật điều chế nước

Nước là dung môi phân cực mạnh, hòa tan phần lớn các hợp chất phân cực. Đối với các hợp chất hữu cơ, khả năng hòa tan của nước kém hơn alcohol.

1.1. Kỹ thuật điều chế nước cất

- Xử lý nguồn nước trước khi cất nước: Nước đi qua bộ phận có màng lọc và các chất nhựa hấp phụ trao đổi ion, nhằm loại các tạp ion, loại các Ca^{2+} , Mg^{2+} để giảm độ cứng của nước.

- Thiết bị điều chế nước cất và kỹ thuật vận hành

Nồi nước cất gồm có 3 bộ phận:

+ Nồi bốc hơi: Nước được đun sôi và hóa hơi.

+ Bộ phận ngưng tụ có ống sinh hàn.

+ Bình hứng nước cất bằng thủy tinh hoặc thép không gỉ.

1.2. Kỹ thuật điều chế nước khử khoáng

Nước khử khoáng là nước tinh khiết, được loại sạch các tạp chất ion trong nước bằng phương pháp dùng các chất hấp thụ trao đổi ion.

Đặc điểm: Độ tinh khiết hóa học cao, tạp chất ion thấp nhưng không vô khuẩn.

2. Các dung môi phân cực thân nước

2.1. Ethanol

- Hòa tan các acid, kiềm hữu cơ, các alkaloid và muối của chúng, nhựa, tinh dầu ...

- Không hòa tan pectin, gôm, protid, enzym ...

- Ethanol hòa tan bất cứ tỷ lệ nào với nước.

* Ưu điểm: Tác dụng sát khuẩn, một số dược chất vững bền trong ethanol hơn nước, làm tăng độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc.

* Nhược điểm: Không hoàn toàn trở về mặt dược lý, dễ bay hơi, dễ cháy, làm đông vón albumin, các enzym và dễ bị oxy hóa.

2.2. Glycerin

Chất lỏng không màu, sánh, vị ngọt nóng, có phản ứng trung tính. Hòa tan một số muối hữu cơ và vô cơ, hòa tan alkaloid và muối của chúng, tanin, đường.

Glycerin khan nước dễ hút ẩm, thường gây kích ứng da, niêm mạc. Ở nồng độ 25% glycerin có tính kháng khuẩn. Glycerin chủ yếu được dùng trong các dạng thuốc dùng ngoài.

2.3. Glycol và các dẫn chất

Butylen glycol và propylen glycol: Dung môi thân nước hòa tan được nhiều dược chất ít tan không tan trong nước như phẩm màu, tinh

dầu, nhựa.

Glycol và các dẫn chất là các dung môi tốt, làm tăng độ ổn định cho dược chất dễ bị thủy phân như cloramphenicol

3. Các dung môi không phân cực thân dầu

3.1. Dầu thực vật

Thường dùng dầu lạc, dầu hướng dương. Các dầu thực vật hòa tan được một số dược chất hữu cơ như salol, long não, menthol, tinh dầu, các vitamin A, D, E

3.2. Cloroform

Là dung môi tốt cho chất béo, tinh dầu ..., thường dùng làm dung môi chiết xuất.

III. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC.

Dung dịch thuốc thường được điều chế bằng cách hòa tan dược chất vào trong dung môi, có thêm các tá dược với nồng độ thích hợp để ổn định dược chất, làm tăng độ tan hoặc để bảo quản thuốc.

Gồm các giai đoạn:

- Cân hoặc đong dược chất và dung môi
- Hòa tan
- Lọc
- Hoàn chỉnh đóng gói thành phẩm

1. Cân, đong dược chất và dung môi

Trong phòng pha chế khi pha chế các dung dịch thuốc có nồng độ % (KL/TT) thường dùng hệ thống buret.

2. Hòa tan

2.1. Quá trình hòa tan

Hòa tan là quá trình phân tán một hay nhiều chất ở thể rắn, lỏng, hay khí vào trong một dung môi hoặc nhiều hỗn hợp dung môi tạo thành một tương trong đó các tiểu phân chất tan có kích thước phân tử hoặc ion.

2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan

* Độ tan của chất rắn trong chất lỏng

- Ảnh hưởng của nhiệt độ

- Ảnh hưởng của bản chất và đặc điểm cấu trúc phân tử của chất tan và dung môi.

- Ảnh hưởng của đặc tính kết tinh, hiện tượng đa hình, và sự solvat hóa

- Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân.

- Ảnh hưởng của pH dung dịch

- Ảnh hưởng của các ion cùng tên

- Ảnh hưởng của chất điện ly

* Tốc độ hòa tan

- Nghiền nhỏ dược chất: Làm tăng nhanh tốc độ hòa tan do tăng diện tích tiếp xúc của chất tan với dung môi

- Khuấy trộn: Do cấu trúc các lớp khuếch tán bị phá vỡ, làm tăng sự chênh lệch nồng độ làm tăng nhanh tốc độ hòa tan.

2.3. Các phương pháp hòa tan đặc biệt

- Tạo dẫn chất dễ tan

- Hòa tan dùng hỗn hợp dung môi

- Hòa tan dùng các chất trung gian thân nước.

- Hòa tan dùng các chất điện hoạt

3. Lọc dung dịch:

Là các quá trình loại tiểu phân chất rắn không tan trong dung dịch, bằng cách cho dung dịch đi qua vật liệu lọc để thu được dịch trong.

Lựa chọn vật liệu lọc cần chú ý những điều kiện sau:

- Vật liệu lọc phải có kích thước lỗ lọc nhất định và đồng nhất.

- Phải vững bền về mặt cơ học và hóa học với chất đem lọc

- Phải dễ rửa và dễ phục hồi khả năng lọc

- Có thể áp dụng những phương pháp lọc thích hợp.

Các phương pháp lọc:

- Lọc dưới áp suất thủy tinh
- Lọc dưới áp suất giảm
- Lọc dưới áp suất cao

4. Hoàn chỉnh đóng gói và kiểm nghiệm thành phẩm

- Dung dịch thuốc trước khi đóng gói phải kiểm tra chất lượng, phải đạt tiêu chuẩn chất lượng tiêu chuẩn đề ra.

- Dung dịch thuốc thường đóng lọ thủy tinh hoặc lọ chất dẻo. Các nắp nút cao su không được hấp thụ dược chất cũng như tạt chất vào dung dịch thuốc.

5. Pha chế dung dịch thuốc theo đơn

5.1. Nguyên tắc cần phải thực hiện khi pha chế theo đơn

- Kiểm tra đơn thuốc đảm bảo đúng các quy chế và không sai sót về chuyên môn

- Trong đơn thuốc cần ghi rõ tên, tuổi, địa chỉ bệnh, lưu ý tháng tuổi của bệnh nhân trẻ em.

- Tên dược chất, khối lượng chỉ định pha chế

- Liều lượng chỉ định, đường dùng, cách dùng

- Thành phần và chỉ định của đơn thuốc có vi phạm các vấn đề tương kỵ, tương tác thuốc hay không.

- Chức danh, địa chỉ và chữ ký người kê đơn

- Ngày kê đơn

- Mẫu đơn thuốc có đảm bảo tính hợp pháp theo quy chế hiện hành hay không.

- Người pha chế theo đơn cần thực hiện đúng kỹ thuật bào chế

- Lưu đơn thuốc vào sổ theo dõi để đảm bảo công tác quản lý, thanh tra.

5.2. Các dung dịch mẹ, dung dịch gốc có nồng độ đậm đặc cần pha chế theo đơn.

Các dung dịch mẹ phải điều chế trong môi trường vệ sinh vô khuẩn, sau điều chế bắt buộc phải lọc, sau đó phải định tính và định

lượng để điều chỉnh nồng độ đến quy định. Các chai đựng và dụng cụ phải được tiệt khuẩn trước.

IV. MỘT SỐ DUNG DỊCH THUỐC DÙNG NGOÀI VÀ THUỐC UỐNG

1. Dung dịch thuốc nước

Là dạng thuốc được điều chế bằng cách hòa tan một hoặc nhiều dược chất trong dung dịch thuốc.

Thuốc nước còn có một số tên gọi riêng để chỉ cách dùng thuốc và mục đích điều trị như: Thuốc súc miệng, thuốc rửa miệng ...

2. Thuốc nước chanh

Thuốc nước chanh là những dung dịch acid, muối hữu cơ, muối vô cơ, được làm ngọt, làm thơm và đôi khi có hơi CO₂ dùng để uống nước giải khát, trong thành phần có một số dược chất

Thuốc nước chanh có tác dụng điều trị thường là thuốc nước chanh tẩy, nước chanh acid để giải độc kiềm, thuốc nước chanh chống nôn.

3. Nước thơm

Nước thơm là những chế phẩm thu được bằng cách cất dược liệu hoặc bằng cách hòa tan tinh dầu trong nước. Nước thơm chứa những hoạt chất dễ bay hơi của dược liệu thực vật như tinh dầu, các acid bay hơi.

Trong bào chế nước thơm thường được dùng làm chất dẫn hoặc dung môi cho một số dược chất có mùi khó chịu. Chỉ một số nước thơm có tác dụng dược lý như nước thơm lá đào, nước thơm bạc hà, hạnh nhân trắng.

4. Elixir

Elixir là những chế phẩm thuốc lỏng, chứa một hay nhiều dược chất, thường chứa tỷ lệ lớn ethanol và saccharose hoặc poly alcol cùng một số chất phụ thích hợp.

Elixir thường được điều chế sao cho liều dùng được tính bằng số

thìa cafe. Elixir có thể điều chế dưới dạng gói bột, cốm khô, trước khi sử dụng mới hòa tan cốm hoặc bột trong nước. Kỹ thuật điều chế elixir cơ bản giống như điều chế dung dịch thuốc nước, siro thuốc. Do thành phần có chứa ethanol, glycerin, propylen glycol nên Elixir có ổn định và SKD tốt hơn, bảo quản được lâu hơn.

6. Dung dịch glycerin

Là những chế phẩm lỏng chứa dược chất hòa tan trong glycerin để dùng ngoài.

Glycerin có độ nhớt cao vì vậy khi hòa tan dược chất nên đun nóng nhẹ để làm giảm độ nhớt và làm tăng độ tan của dược chất. Đôi khi phối hợp glycerin với ethanol để làm dung môi.

Chương 4: THUỐC TIÊM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đại cương về thuốc tiêm
2. Trình bày được thành phần của thuốc tiêm
3. Trình bày được kỹ thuật pha chế thuốc tiêm
4. Trình bày được yêu cầu kỹ thuật và một số công thức pha chế thuốc tiêm

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ THUỐC TIÊM

Thuốc tiêm là những dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn để tiêm vào cơ thể bằng những đường tiêm khác nhau.

1. Những đường tiêm thuốc

- Tiêm trong da: Thuốc được tiêm vào giữa lớp trong cùng và lớp ngoài cùng của da. Thường áp dụng chủ yếu khi thử phản ứng mẫn cảm của cơ thể với thuốc hay để chuẩn đoán.

- Tiêm dưới da: Khi tiêm thuốc hàng ngày cần thay đổi chỗ tiêm. Không được tiêm dưới da các thuốc tiêm hỗn dịch nước hoặc dầu, các thuốc dung dịch gây đau hoặc kích ứng tại chỗ.

- Tiêm bắp tiêm vào bó sợi cơ dưới da

- Tiêm tĩnh mạch: Tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Chỉ được tiêm tĩnh mạch các thuốc tiêm là dung dịch nước hay nhũ tương kiểu D/N với pha phân tán là các giọt phân tán hình cầu có kích thước dưới 0,5 micromet. Các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên không được có chất gây sốt và không được có chất sát khuẩn.

- Thuốc tiêm vào dịch não tủy: Tiêm vào khoảng không dưới màng bọc cột sống, áp dụng khi gây tê cột sống, điều trị bằng thuốc kháng sinh. Thuốc tiêm nhất thiết phải đẳng trương, không có chất gây sốt không có chất sát khuẩn.

2. Phân loại thuốc tiêm

- Dựa theo đường tiêm thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm bắp

- Dựa theo hệ phân tán thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch.

- Dựa theo bản chất dung môi thuốc tiêm nước, thuốc tiêm dầu

- Dựa theo nguồn gốc và mục đích sử dụng thuốc tiêm là các sản phẩm sinh học...

- Dựa theo liều dùng thuốc tiêm liều nhỏ, thuốc tiêm liều lớn

3. Những ưu điểm và hạn chế của thuốc tiêm

** Ưu điểm:*

- Một số thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào máu hay tiêm trực tiếp vào cơ quan đích nên thuốc không trải qua giai đoạn hấp thu thuốc. Chính vì vậy những loại thuốc tiêm này rất phù hợp trong những trường hợp cấp cứu.

- Thuốc tiêm là dạng thuốc thích hợp với nhiều loại dược chất không thể dùng theo đường uống do: Dược chất bị phân hủy hay phá hủy trong môi trường acid của dịch dạ dày và các enzym trong đường tiêu hóa, dược chất không hấp thu qua đường ruột, ...

- Thuốc tiêm cho phép khu trú tác dụng của thuốc tại nơi tiêm nhằm tăng cường tác dụng đích và hạn chế tránh tác dụng độc toàn thân.

- Thuốc tiêm giúp thiết lập lại cân bằng về nước và các chất điện giải của cơ thể nhanh nhất, cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể trong trường hợp người bệnh không ăn được trong một thời gian dài.

** Hạn chế:*

- Thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào các mô, bỏ qua hàng rào bảo vệ tự nhiên của cơ thể như da và niêm mạc, do đó pha chế thuốc tiêm cần phải có đầy đủ các điều kiện về cơ sở vật chất và phương tiện kỹ thuật phù hợp dùng cho pha chế, sản xuất thuốc tiêm và phải có nhân lực trình độ chuyên môn phù hợp.

- Chỉ có những người có trình độ chuyên môn y học nhất định

mới được phép tiêm thuốc cho người bệnh và cũng phải thực hiện nghiêm ngặt các yêu cầu vệ sinh vô khuẩn khi tiêm thuốc.

- Dùng thuốc theo đường tiêm tốn nhiều thời gian hơn so với đường dùng thuốc khác, có khi kéo dài nhiều giờ như tiêm truyền tĩnh mạch và phải theo dõi sát tình trạng bệnh nhân trong suốt quá trình tiêm thuốc.

- Giá của các chế phẩm thuốc tiêm thường cao hơn so với các dạng thuốc khác.

II. THÀNH PHẦN CỦA THUỐC TIÊM:

1. Dược chất

- Dược chất là thành phần chính quyết định tác dụng điều trị hay phòng bệnh trong một số công thức thuốc. Yêu cầu chất lượng dược chất dùng pha chế thuốc tiêm phải đạt độ tinh khiết cao hơn so với cùng dược chất nhưng dùng trong các dạng thuốc khác.

- Một dược chất có thể tồn tại dưới nhiều dạng khác nhau, vì thế chúng có độ tan trong nước khác nhau. Do đó phải lựa chọn dược chất ở dạng vừa có độ tan thích hợp vừa có độ ổn định trong dạng thuốc.

- Trong trường hợp dược chất không ổn định khi pha chế ở dạng dung dịch nước thì cần bào chế thuốc tiêm ở dạng bột khô vô khuẩn.

2. Dung môi

Dung môi pha chế thuốc tiêm là những chất không có tác dụng dược lý riêng, tương hợp với máu, không độc, không gây kích ứng tại nơi tiêm thuốc, không ngăn cản tác dụng của thuốc, duy trì được độ tan, độ ổn định của dược chất ngay khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao cũng như quá trình bảo quản thuốc, phải đạt độ tinh khiết cần thiết để pha thuốc tiêm.

- Nước để pha thuốc tiêm: Nước pha thuốc tiêm được điều chế từ nước uống hay nước tinh khiết bằng phương pháp cất. Nước pha chế thuốc được bảo quản vô khuẩn và tránh mọi nguồn gây ô nhiễm.

- Dung môi đồng tan với nước: Một số dung môi đồng tan với

nước như ethanol, alcol benzylic, glycerin ... thường được dùng phối hợp với nước cất tạo ra hỗn hợp dung môi dùng trong một số công thức thuốc. Hỗn hợp dung môi được lựa chọn cần:

- + Làm tăng độ tan của dược chất ít tan trong nước.
- + Hạn chế quá trình thủy phân

Phải thử nghiệm cẩn thận khi lựa chọn các dung môi này vì có thể gây kích ứng hoặc làm tăng độc tính của thuốc.

Ví dụ: Ethanol, Propylen glycol, Glycerin, Polyethylen glycol

- Dung môi không đồng tan với nước: Nhiều dược chất như vitamin A, vitamin D ... không tan trong nước nhưng tan tốt trong dầu và một số este. Sử dụng dầu là dung môi pha thuốc tiêm còn giúp tạo ra các chế phẩm thuốc tiêm có tác dụng kéo dài do dược chất phải qua quá trình khuếch tán từ pha dầu sang pha nước của mô quanh vị trí tiêm. Thuốc tiêm dầu chỉ được tiêm bắp không được tiêm mạch máu. Nếu tiêm vào máu sẽ gây tai biến tắc mạch do dầu không trộn lẫn được với máu.

- + Dầu thực vật
- + Ethyl oleat
- + Benzyl benzoat

3. Các thành phần khác

Chất chống oxy hóa, chất điều chỉnh pH, chất sát khuẩn, chất làm tăng độ tan, chất đẳng trương hóa thuốc tiêm ... Các chất này cũng phải đạt các yêu cầu chất lượng để pha thuốc tiêm.

- Các biện pháp làm tăng độ tan của dược chất:

+ Chọn một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi có khả năng hòa tan tốt dược chất.

+ Thêm chất làm tăng độ tan

+ Tạo muối dễ tan

+ Kết hợp sử dụng hỗn hợp dung môi với điều chỉnh pH để làm tăng độ tan của dược chất khi pha chế dung dịch thuốc tiêm.

- Chất điều chỉnh pH và hệ đệm:

Mục đích điều chỉnh pH:

+ Làm tăng độ tan của pH

+ Làm tăng độ ổn định của chế phẩm thuốc tiêm

+ Làm giảm đau, giảm kích ứng tại nơi tiêm thuốc

+ Tăng sinh khả dụng của thuốc

- Các biện pháp chống oxy hóa dược chất trong thuốc tiêm:

Một số dược chất bản thân nó là chất khử nên rất dễ bị oxi hóa.

Kết quả của sự oxy hóa là làm giảm hàm lượng của dược chất trong chế phẩm, giảm tác dụng điều trị, có thể gây phản ứng độc.

- Các chất sát khuẩn:

Yêu cầu của chất sát khuẩn trong thuốc tiêm:

+ Có hoạt tính sát khuẩn với nhiều loại sinh vật ngay ở nồng độ thấp và có hoạt tính trong khoảng pH rộng.

+ Không gây độc, không gây dị ứng, không cản trở tác dụng điều trị của thuốc.

+ Không tương kỵ với các thành phần trong thuốc tiêm.

+ Không bị nút cao su hoặc các chất thối ra từ nút cao su hấp phụ, làm giảm hiệu lực sát khuẩn.

Ví dụ: Phenol và các dẫn chất, các alcol, các dẫn chất thủy ngân hữu cơ, dẫn chất amoni bậc 4 ...

- Các chất đẳng trương trong thuốc tiêm:

+ Một dung dịch đẳng trương với máu là dung dịch không làm thay đổi hình dạng thể tích của máu, có áp suất thẩm thấu và độ hạ băng điểm giống như của máu. Các dung dịch đẳng trương khi tiếp xúc với các mô trong cơ thể không làm thay đổi thể tích tế bào và không gây đau hay khó chịu khi tiêm.

+ Khi tiêm một số thuốc không đẳng trương sẽ gây đau, thậm chí gây hoại tử tổ chức tại nơi tiêm, gây phá máu và có thể gây rối loạn điện giải.

+ Trường hợp thuốc tiêm nhược trương: Tiêm dưới da, tiêm bắp, hay tiêm tĩnh mạch với thể tích nhỏ.

+ Trường hợp thuốc tiêm ưu trương: Tiêm tĩnh mạch chậm liều nhỏ, tuyệt đối không tiêm dưới da.

- Chất gây thối: Thường dùng là các chất điện hoạt như polyorbat 80, sorbitan trioleat ...

- Các tá dược khác: Tá dược độn giúp tạo khuôn để dược chất phân tán vào: manitol, lactose ... Khi bào chế thuốc tiêm đông khô có thêm chất bảo vệ dược chất không bị phá hủy trong giai đoạn đông lạnh hoặc giai đoạn làm khô.

4. Bao bì thuốc tiêm:

- Bao bì thuốc tiêm bằng thủy tinh:

+ Ưu điểm: Trơ với hóa chất, không cho khí và hơi nước thấm qua, dễ rửa sạch bằng nước, trong suốt nên dễ đánh giá cảm quan ...

+ Nhược điểm: Nặng, phí vận chuyển cao, giòn, dễ vỡ.

+ Kiểm tra chất lượng bao bì thủy tinh dùng đóng thuốc tiêm: Xác định pH, kiểm tra độ lóc

- Nút cao su: Được làm từ các nguyên liệu thu được bằng cách lưu hóa các chất hữu cơ cao phân tử có tính đàn hồi, có nguồn gốc thiên nhiên hay tổng hợp, với các chất phụ gia thích hợp.

- Bao bì thuốc tiêm bằng chất dẻo:

+ Ưu điểm: Chịu được tác động của nhiều loại hóa chất, hầu như không vỡ, nhẹ, dễ dàng chế tạo với nhiều dạng khác nhau, giá thành thấp, có thể tái chế sử dụng lại.

+ Nhược điểm: Khó đạt được độ trong cần thiết, hơi ẩm và khí O₂, CO₂ có thể xâm nhập qua bao bì, già hóa theo thời gian, không hoàn toàn trơ về mặt hóa học.

III. KỸ THUẬT PHA CHẾ THUỐC TIÊM

1. Cơ sở thiết bị dùng pha chế sản xuất thuốc tiêm.

* Nhà xưởng:

- Hệ thống nhà xưởng phải được bố trí sắp xếp theo một trật tự hợp lý, phù hợp với trình tự thao tác, có yêu cầu về mức độ sạch và vô khuẩn khác nhau để loại trừ và hạn chế đến mức thấp nhất nguy cơ nhiễm chéo giữa các công đoạn và các khu vực sản xuất.

- Các bề mặt sàn nhà, trần nhà trong phòng phải được làm bằng các vật liệu nhẵn, không thấm, không nứt nẻ, không có các khe, hốc, các gờ nổi để không gây bụi hay tích bụi, dễ rửa sạch, chịu được các chất sát trùng.

* Thiết bị cân đong:

- Sử dụng cân có sức cân thích hợp.

- Dụng cụ đong: Ống đong, bình đưng. Trong sản xuất dùng máy bơm chất lỏng qua đồng hồ đo thể tích.

* Thiết bị pha chế:

- Cốc có chân, bình thủy tinh và dụng cụ khuấy thích hợp. Trong sản xuất dùng bồn pha bằng thép không gỉ, cấu tạo bởi 2 lớp vỏ cho hơi nước đi vào giữa để cấp nhiệt khi cần hòa tan nóng, bồn có nắp đậy và thiết bị khuấy điều chỉnh được tốc độ khuấy.

* Thiết bị lọc: Phễu thủy tinh xốp hoặc màng lọc với thiết bị lọc thích hợp.

* Thiết bị đóng ống tiêm: Máy đóng dịch tự động hay bán tự động, vận hành theo nguyên lý bơm pittong, bơm quay tròn hay áp suất nén định kỳ.

* Thiết bị và phương pháp tiệt khuẩn:

- Vô khuẩn bằng cách lọc

- Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô.

- Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm.

- Tiệt khuẩn bằng khí.

* Các thiết bị khác:

- Thiết bị phân tán và đồng nhất hóa thích hợp.

- Thiết bị đông khô

- Thiết bị sấy khô ...

2. Quy trình pha chế

- Chuẩn bị cơ sở, thiết bị:

Xử lý phòng vô khuẩn theo các bước sau:

+ Lau rửa sạch tường, nền bằng nước.

+ Lau tiếp bằng các chất sát khuẩn (Cloramin B)

+ Tiệt khuẩn không khí bằng formaldehyde và đèn tử ngoại.

+ Cho hệ thống lọc khí hoạt động.

- Chuẩn bị hóa chất

- Chuẩn bị bao bì

+ Bao bì thủy tinh: Rửa sạch bằng nước, bằng dung dịch xà phòng, tráng lại bằng nước cất, tiệt khuẩn bằng nhiệt khô.

+ Bao bì chất dẻo: Giống như bao bì thủy tinh nhưng tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

+ Nút cao su: Rửa bằng nước, luộc sôi, rửa lại bằng chất tẩy rửa, tráng lại nước cất, tiệt khuẩn nhiệt ẩm.

- Vệ sinh con người: Tuân thủ theo qui định cụ thể, quy trình vệ sinh cá nhân.

- Tiến hành pha chế:

+ Thuốc tiêm dung dịch: Gồm các giai đoạn: Cân hóa chất, đóng dung môi, lọc trong dung dịch, vô khuẩn bằng cách lọc, đóng thuốc tiêm, tiệt khuẩn bằng nhiệt.

+ Thuốc tiêm hỗn dịch: Pha theo hai cách sau đây:

• Phân tán dược chất rắn vô khuẩn vào dẫn chất vô khuẩn trong điều kiện môi trường và thiết bị vô khuẩn.

• Ngưng kết do thay đổi dung môi

+ Thuốc tiêm nhũ tương: Để đảm bảo kích thước giọt của pha phân tán sau khi thực hiện phân tán pha dầu vào pha nước để tạo nhũ tương, cần lọc nhũ tương qua màng lọc có lỗ lọc 0,5µm.

+ Thuốc tiêm dạng bột khô: Có thể bào chế bằng phương pháp đông khô hoặc sấy phun.

3. Một số thiết bị trong sản xuất, sấy phun.

- Máy cắt nước
- Hệ thống đóng ống và rửa ống bằng chân không
- Máy đóng thuốc và hàn ống
- Nồi hấp

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG ĐỐI VỚI THUỐC TIÊM

1. Chỉ tiêu cảm quan

- Không màu hoặc có màu của dược chất
- Thuốc tiêm là hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải phân tán ngay khi lắc nhẹ và phải giữ được sự phân tán đồng nhất đó trong thời gian đủ để lấy đúng liều thuốc vào bơm tiêm.
- Thuốc tiêm nhũ tương phải không có bất kỳ dấu hiệu nào của sự tách lớp.

2. Độ trong

Trong suốt và không có các tiểu phân không tan khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện quy định.

3. Khối lượng hoặc thể tích

- Thuốc tiêm đơn liều phải đáp ứng các điều kiện sau:
 - + Thể tích không lớn hơn 5ml đáp ứng yêu cầu thử phương pháp 1.
 - + Thể tích lớn hơn 5ml đáp ứng yêu cầu thử phương pháp 2.
 - Thuốc tiêm đa liều có giới hạn quy định về thể tích:
 - + Thể tích ghi trên nhãn không lớn hơn 50ml, giới hạn cho phép là 10%.
 - + Thể tích ghi trên nhãn lớn hơn 50ml, giới hạn cho phép là 5%.
 - Độ đồng đều khối lượng: Thuốc bột có khối lượng lớn hơn 40mg thì chênh lệch nồng độ là 10%. Khi khối lượng trung bình bằng hay nhỏ hơn 40mg, chế phẩm không phải thử độ đồng đều về khối

lượng nhưng phải thử độ đồng đều hàm lượng.

4. Vô khuẩn: Để thử độ vô khuẩn dùng hai phép thử thường dùng phương pháp lọc hoặc phương pháp cấy trực tiếp.

5. Chất gây sốt

- Với thuốc tiêm đóng liều đơn có thể tích nhỏ hơn 15ml hoặc hơn và không có quy định thử nội độc, trừ các chỉ dẫn khác.

- Với thuốc tiêm đóng liều đơn có thể tích nhỏ hơn 15ml nếu trên nhãn có ghi “không có chất gây sốt và không có quy định thử nội độc tố.

6. Nội độc tố vi khuẩn

Thực hiện trong những trường hợp có quy định trong chuyên luận hoặc theo yêu cầu qui định riêng để phát hiện và định lượng nội độc tố vi khuẩn trong thuốc tiêm.

Khi thử nội độc tố thì không phải thử chất gây sốt, trừ khi có quy định khác.

V. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM:

- Alteplase, thuốc tiêm bột đông khô đóng lọ có 3 hàm lượng:

Alteplase	20mg	50mg	100mg
L-Arginin	0,7g	1,7g	3,5g
Acid phosphoric	0,2g	0,5g	1g
Polysorbat	<1.6mg	< 1,4mg	<11g

- Amikacin sulfat 50mg/ml, lọ 2ml

Amikacin sulfat 100mg

Natri bisulfít 0,13%

Natri citrate 0,5%

Acid sulfuric để điều chỉnh pH = 3,5 - 5,5

Nước cất pha tiêm để 2ml

Chương 5: THUỐC TIÊM TRUYỀN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, cách phân loại, ưu nhược điểm và thành phần thuốc tiêm truyền.
2. Trình bày kỹ thuật điều chế của thuốc tiêm truyền.
3. Trình bày được yêu cầu, nguyên tắc kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của thuốc tiêm truyền.
4. Phân tích được vai trò và trình tự pha chế một số công thức thuốc tiêm truyền.

NỘI DUNG

1. Định nghĩa

Thuốc tiêm truyền là dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước vô khuẩn, không có chất gây sốt, không có nội độc tố vi khuẩn, không chứa chất sát khuẩn, thường đẳng trương với máu, dùng để tiêm truyền tĩnh mạch với thể tích lớn và tốc độ chậm.

2. Đặc tính của thuốc tiêm truyền

Thuốc tiêm truyền là một dạng thuốc tiêm nên trước hết chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu chất lượng chung của thuốc tiêm. Nhưng thuốc tiêm truyền được dùng với liều lượng lớn (hàng trăm ml cho một lần truyền) nên thuốc tiêm truyền có một số đặc tính khác với thuốc tiêm nói chung.

- Thuốc tiêm truyền không chứa được chất có hoạt lực mạnh.
- Thuốc tiêm truyền là thuốc nước với dung môi là nước cất để pha thuốc tiêm, trong đó dược chất được hòa tan hoàn toàn thành dung dịch thật, dung dịch keo hoặc phân tán trong nước tạo nhũ tương D/N.
- Thuốc tiêm truyền thường là các dịch đẳng trương với máu và dịch cơ thể. Nếu là dung dịch ưu trương thì phải tiêm truyền thật chậm.
- Thuốc tiêm truyền không được có nội độc tố vi khuẩn và không

được có chất gây sốt. Để đảm bảo yêu cầu này thuốc phải được tiệt khuẩn bằng nhiệt trong nồi hấp ngay sau khi pha chế.

- Các dung dịch thuốc tiêm truyền không được chứa các tiểu phân phát hiện được bằng mắt thường và chỉ cho phép có một số lượng nhất định các tiểu phân không nhìn thấy (được điền từng nước có quy định riêng), được xác định bằng máy đếm tiểu phân tự động hoặc lọc và đếm bằng kính hiển vi.

3. Áp dụng lâm sàng

Thuốc tiêm truyền được dùng trong điều trị với nhiều mục khác nhau:

- Cung cấp nước và các chất điện giải khi cơ thể bị mất nước và mất chất điện giải.

- Cung cấp các nhu cầu về dinh dưỡng cho cơ thể khi người bệnh không ăn uống được. Trong những trường hợp này có thể truyền các dung dịch đường glucose, fructose, các dung dịch acid amin, nhũ tương dầu béo kiểu D/N kết hợp với các vitamin, các chất khoáng và các nguyên tố vi lượng.

- Trung hòa và thiết lập lại cân bằng acid – kiềm khi bị nhiễm acid hay nhiễm kiềm do rối loạn chuyển hóa hay rối loạn chức năng.

- Lợi niệu khi cơ thể ở trạng thái giữ nước.

- Chống đông và bảo quản máu dùng trong lưu giữ máu tươi.

- Dùng như là môi trường trung gian hay “chất mang” đối với nhiều thuốc tiêm khác, khi đó thuốc tiêm sẽ được phối hợp với một dung dịch thuốc tiêm truyền thích hợp ngay trước khi truyền cho bệnh nhân. Việc phối hợp các thuốc tiêm với các thuốc tiêm truyền được áp dụng khá phổ biến trong điều trị do rất thuận tiện, đặc biệt là khi cần duy trì nồng độ dược chất trong máu hằng định ở mức độ có hiệu lực điều trị trong khoảng thời gian dài. Nhưng nếu sự phối hợp thuốc không tương hợp với nhau thì có thể gây ra những tai biến nguy hiểm trong điều trị.

Sự không tương hợp khi phối hợp thuốc tiêm với thuốc tiêm truyền có thể do thay đổi pH của dung dịch, độ tan của dược chất hoặc tương tác hóa học.

Sự không tương hợp khi phối hợp thuốc tiêm với thuốc tiêm truyền nào đó có thể nhận biết được do xuất hiện kết tủa, vẩn đục, sinh khí hay biến màu dung dịch; nhưng cũng có khi không nhìn thấy được như sự thay đổi pH hoặc nồng độ dược chất trong dung dịch do quá trình thủy phân, oxy hóa hay tạo phức, mà chỉ có thể phát hiện được nhờ các phương pháp phân tích thích hợp. Ngoài ra còn có thể có sự không tương hợp về mặt tác dụng dược lý.

Trong một trường hợp chừng mực nào đó có thể dự đoán được tương kỵ dựa vào tính chất hóa học của dược chất có liên quan. Ví dụ: Natri phenobarbital sẽ kết tủa dưới dạng acid tự do nếu μ truyền calci clorid sẽ kết tủa khi phối hợp với dung dịch tiêm truyền natri hydrocarbonat.

Để giảm thiểu không tương hợp khi sử dụng thuốc tiêm truyền làm môi trường trung gian đưa thuốc vào cơ thể cần tuân theo một số nguyên tắc:

- Chỉ phối hợp ngay trước khi tiêm truyền và chỉ truyền khi không phát hiện thấy bất kỳ sự thay đổi nào về mặt cảm quan của thuốc.

- Không nên phối hợp nhiều thuốc tiêm khác nhau trong cùng một dung dịch thuốc tiêm truyền.

- Tuyệt đối không phối hợp thuốc có tương kỵ đã được chỉ ra trong các tài liệu chuyên luận.

- Tốt nhất chỉ nên phối hợp khi có kết quả nghiên cứu về sự tương hợp.

4. Tiêu chuẩn chất lượng

4.1. Độ trong

Các dung dịch tiêm truyền phải đạt quy định về độ trong của

thức của các dung dịch glucose như sau:

Glucose khan 50g hoặc 100g hoặc 250g hoặc 400g

Dung dịch acid HCl 0,1 vừa đủ đến pH = 3 – 4

Natri clorid 0,26g

Nước cất vừa đủ 1000ml

Người ta cho rằng Natri clorid tạo phức với glucose và phức này khó bị caramen hóa hơn và dung dịch mặn - ngọt này phù hợp với sinh lý cơ thể.

Dung dịch saccharose thủy phân

Công thức: Saccharose 47,5g

Dung dịch HCl 0,1 N 4,0ml

Nước cất pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Hòa tan saccharose trong nước, thêm acid, lọc trong, hấp trong nồi hấp ở 120⁰C trong 30 phút. Dưới tác động của môi trường acid và nhiệt, saccharose sẽ được thủy phân thành glucose và fructose. Dung dịch có pH khoảng 3,5 – 6.

5.2. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp chất điện giải

Tế bào sống, đơn vị cơ bản cấu tạo nên cơ thể sống luôn được “tắm” trong dịch sinh lý, được giữ ổn định và điều tiết bằng nhiều quá trình sinh lý phức tạp. Bất kỳ một sự thay đổi nào về số lượng cũng như về thành phần của các dịch này đều có thể xảy ra rối loạn sinh lý.

Dịch cơ thể nói chung được chia thành: Huyết tương (dịch ở trong lòng mạch máu), dịch nội bào (dịch ở trong lòng tế bào) và dịch gian bào (dịch ở khoảng giữa các tế bào). Thành phần của các dịch này là nước có chứa hỗn hợp các chất điện giải, các chất tan trung tính. Thành phần các chất điện giải trong huyết tương, dịch nội bào và dịch gian bào được ghi ở **bảng 5.1**

Bảng 5.1. Nồng độ các chất điện giải trong các dịch cơ thể người bình thường

Chất điện giải	Huyết tương (mg/lít)	Huyết tương (mEq/lít)	Dịch gian bào (mEq/lít)	Dịch bào (mEq/lít)
Các cation				
Na ⁺	327	142	145	10
K ⁺	20	5	4	160
Ca ⁺⁺	10	5	5	2
Mg ⁺⁺	4	2	2	26
Tổng cộng	361	154	156	198
Các anion				
Cl ⁻	366	102	115	2
HCO ₃ ⁻	366	27	30	8
HPO ₄ ⁻	10	2	2	120
SO ₄ ⁻	5	1	1	20
Các acid hữu cơ	-	6	7	-
Protein	7100	16	1	48
Tổng cộng	7487	154	156	198

Khi người bệnh bị mất chất điện giải, tỷ lệ các chất điện giải bị mất không như nhau. Vì vậy cần xét nghiệm để xác định xem bệnh nhân mất chất điện giải nào, cần bổ sung bao nhiêu, trên cơ sở đó mà có chỉ định truyền dung dịch điện giải thích hợp.

Trong trường hợp này, dung dịch mất chất điện giải cần truyền cho bệnh nhân có thể được kê đơn dưới dạng:

Rp.

Na ⁺	147mEq
K ⁺	4mEq
Ca ²⁺	4mEq
Cl ⁻	155mEq

Nước cất vừa đủ 1000ml

M.f. infusion

Với cách kê đơn này, khi pha chế người dược sỹ phải chọn muối có anion phù hợp và phải tính được khối lượng muối phải dùng để kê đơn. Trường hợp dung dịch chưa đẳng trương thì thêm glucose để đẳng trương dung dịch.

Một số dung dịch chất điện giải được dùng nhiều trong điều trị và được pha chế sản xuất hàng loạt:

Dung dịch natri clorid 0,9%:

Công thức: Natri clorid 9g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Dung dịch Natri clorid là dung dịch đẳng trương, có pH 4,5 – 7,0, được tiêm truyền để thiết lập lại cân bằng điện giải của dịch ngoại bào khi bệnh nhân bị mất điện giải do bỏng, nôn, tiêu chảy, sốt cao kéo dài. Dung dịch cũng được dùng với lượng lớn để thẩm phân phúc mạc cho các bệnh nhân suy thận nặng.

Dung dịch Ringer

Công thức: Natri clorid 8,6g

Kali clorid 0,3g

Calci clorid 0,33g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Dung dịch Ringer có pH 5,0 – 7,5, dùng để tiêm truyền để cung cấp nước và chất điện giải

Dung dịch Ringer – lactat:

Công thức: Natri clorid 6,0g

Kali clorid	0,3g
Calci clorid	0,2g
Natri lactat	3,1g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Còn gọi là dung dịch Hartmann, dung dịch có pH 6,0 – 7,5. Dung dịch Ringer – lactat là một dung dịch đa điện giải được dùng nhiều trong điều trị vì khi cơ thể bị mất chất điện giải thường bị mất nhiều chất điện giải cùng một lúc. Ion lactat trong dung dịch này được chuyển hóa ở gan thành glycogen, tạo ra CO₂ và nước tiêu tốn ion H⁺ nên có tác dụng kiềm hóa máu.

5.3. Các dung dịch tiêm truyền lập lại cân bằng acid – kiềm

Huyết tương người bình thường có pH 7,35 – 7,45 và được duy trì ổn định trong khoảng pH này nhờ nhiều hệ đệm sinh lý có sẵn trong cơ thể. Nhưng vì một nguyên nhân nào đó pH của huyết tương nhỏ hơn 7,35 nghĩa là máu bị nhiễm acid; ngược lại nếu pH lớn hơn 7,45 nghĩa là máu bị nhiễm kiềm. Trong những trường hợp này cần phải truyền các dung dịch có tác dụng thiết lập lại cân bằng acid – kiềm của máu.

5.3.1 Một số dung dịch tiêm truyền dùng khi máu bị nhiễm acid

Dung dịch Natri hydrocacbonat 1,4%

Công thức: Natri hydrocacbonat	14g
Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ	1000ml

Natri hydrocacbonat trong dung dịch nước dưới tác động của nhiệt khi tiết khuẩn, bị phân hủy tạo ra khí CO₂ và làm giảm nồng độ HCO₃⁻, làm tăng tính kiềm của chế phẩm. Do vậy khi pha chế dung dịch tiêm truyền này cần phải vận dụng nhiều biện pháp đồng bộ để duy trì đúng hàm lượng ion HCO₃⁻ trong chế phẩm.

Để phản ứng trên chạy theo chiều từ trái qua phải (tức là giữ cho chất tồn tại dưới dạng NaHCO₃) phải tăng nồng độ CO₂ trong dung dịch bằng cách sục khí CO₂ trước khi đóng chai hoặc tạo CO₂ nội sinh bằng cách cho acid HCl phản ứng với một lượng NaHCO₃ được tính dư

trong công thức.

Đồng thời phải giữ cho CO₂ không bị mất trong quá trình tiệt khuẩn cũng như trong quá trình bảo quản chế phẩm. Muốn thế phải đóng thuốc trong chai thủy tinh có nút thật kín, lật ngược chai khi hấp tiệt khuẩn, tiệt khuẩn xong phải cho thuốc nguội mới được lấy ra, lắc mạnh chai thuốc để CO₂ hòa tan trở lại dung dịch.

Dung dịch Natri lactat

Công thức: Acid lactic	14ml
Natri hydroxyd	6,7g

Acid hydrochloric loãng vừa đủ

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Do Natri lactat kém bền vững, dễ bị phân hủy và biến màu trong quá trình bảo quản, nên để pha dung dịch thuốc tiêm truyền Natri lactat thường người ta đi từ acid lactic và natri hydroxyd. Hòa tan natri hydroxyd trong 400 ml nước, thêm acid lactic và hấp ở nhiệt độ 115⁰C trong 1 giờ, để nguội, thêm acid HCl loãng vừa đủ đến pH 5,0 – 7,0 thêm nước vừa đủ 1 lít, lọc trong, đóng chai và hấp tiệt khuẩn ở nhiệt độ 121⁰C trong 30 phút.

Dung dịch có hàm lượng natri lactat từ 1,75 – 1,95%. Truyền dung dịch này nhằm cung cấp trực tiếp nguồn ion natri để làm tăng nồng độ ion hydrocarbonat trong trường hợp máu bị nhiễm acid nặng. Ion lactat nhanh chóng được chuyển hóa ở gan thành hydrogen.

5.3.2. Dung dịch tiêm truyền dùng khi máu bị nhiễm kiềm

Dung dịch amoni clorid 2,14%

Công thức: Amoni clorid	21,4g
Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ	1000ml

Tiệt khuẩn chế phẩm ở 115⁰C

Dung dịch chứa 400 mEq/lít ion amoni và ion clorid, có pH từ 4,5 – 6, được truyền tĩnh mạch chậm (500ml trong 3 giờ) để lập lại cân bằng khi máu bị nhiễm kiềm do chuyển hóa. Khi truyền dung dịch này

vào máu, amoni clorid được đi qua hồng cầu, dễ gây hiện tượng phá huyết. Để đảm bảo an toàn, người ta thường thêm glucose vào dung dịch này, do glucose có tác dụng làm bền màng hồng cầu.

5.4. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp chất dinh dưỡng

Trong trường hợp bệnh nhân không thể tiếp nhận được nhu cầu về các chất dinh dưỡng cho cơ thể từ thức ăn qua đường tiêu hóa vì những nguyên nhân bệnh tật nào đó. Khi đó nhu cầu về các chất dinh dưỡng cần thiết như carohydrate, các acid amin, các acid béo, các chất khoáng, các nguyên tố vi lượng và các vitamin được cung cấp bằng cách tiêm truyền cho bệnh nhân các dung dịch tiêm truyền có thành phần dinh dưỡng cần thiết.

Để cung cấp năng lượng (calories) có thể tiêm truyền các dung dịch glucose 10%, 20%, 30% hoặc dung dịch glucose 5 % kết hợp với 5% ethanol hoặc tiêm truyền nhũ tương béo D/N có thành phần:

Dầu đậu tương	100g
Phospholipid lòng đỏ trứng	12g
Glycerin	22,5g
Nước để pha thuốc tiêm vừa đủ	1000ml

Dầu đậu tương có chứa nhiều acid béo như acid linoleic (50%), acid oleic (26%) và các acid palmitic, linolenic, stearic... Các acid béo này có thành phần chính cung cấp năng lượng cho cơ thể. Phospholipid lòng đỏ trứng là chất nhũ hóa thiên nhiên, nó không làm thay đổi tính thấm của thành mạch cũng như màng tế bào máu. Glycerin và nước là những thành phần cần thiết để hình thành nhũ tương. Đây là một nhũ tương tiêm truyền D/N nên kích thích được các giọt phân tán của pha dầu phải không chế nhỏ hơn 0,5 μm để không gây tai biến mạch khi tiêm truyền.

5.5. Các dung dịch bổ sung thể tích máu

Trong trường hợp bệnh nhân mất máu do chấn thương, do phẫu thuật hoặc do chảy máu nội tạng. Tùy thuộc vào lượng máu bị mất mà người

bệnh có thể bị tụt huyết áp, trụy tim và có thể tử vong nếu thể tích máu bị mất không được bù đắp kịp thời. Trong trường hợp không có máu để truyền, có thể tạm thời bù lại thể tích máu bằng cách tiêm truyền một số dung dịch của các chất có phân tử lượng cao. Khi truyền các dung dịch này, do các chất tan có kích thước phân tử lớn, khó khuếch tán qua thành mạch nên được lưu lại trong lòng mạch lâu hơn so với khi truyền dung dịch mà chất tan có phân tử lượng nhỏ như glucose.

Một số dung dịch thường dùng:

- Dung dịch dextran
- Dung dịch tiêm truyền dextran 40.
- Dung dịch tiêm truyền dextran 70.

5.6. Các dung dịch tiêm truyền lợi tiểu thẩm thấu

Dung dịch manitol có nồng độ 10, 15, 20 và 25% trong nước cất pha tiêm, có pH 4,5 – 7,0 hoặc dung dịch manitol kết hợp với glucose hay natri clorid, là các dung dịch tiêm truyền có tác dụng lợi niệu thẩm thấu, dùng tiêm truyền trong điều trị phù não và lợi niệu.

Dung dịch manitol có nồng độ 20% trở lên là các dung dịch bão hòa, do vậy cần bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ 20 – 30⁰C. Nếu nhiệt độ phòng giảm xuống dưới 20⁰C, manitol trong dung dịch sẽ bị kết tinh. Khi tiêm truyền, nếu trong dung dịch có manitol kết tinh phải làm nóng dung dịch để manitol hòa tan trong dung dịch mới được truyền cho bệnh nhân, đồng thời phải cho dung dịch đi qua lọc máu (có trong bộ dây truyền máu) để loại trừ hoàn toàn manitol tinh thể.

5.7. Các dung dịch chống đông và bảo quản máu

Khi cơ thể bị mất máu, việc tiêm truyền các dung dịch cao phân tử như dextran chỉ mang tính tạm thời bổ sung thể tích huyết tương thiếu hụt cho cơ thể, nhưng không bổ sung được số lượng tế bào đã mất,

đặc biệt là khi cơ thể bị mất một lượng máu lớn. Trong trường hợp như vậy tốt nhất là truyền máu cho bệnh nhân.

Để thực hiện được việc truyền máu phải có các dung dịch chống đông và bảo quản máu.

Dung dịch A.C.D.P (USP 26)

Acid citric khan 2,99g

Natri citrat dihydrat 26,3g

Mononatri phosphat monohydrat 2,22g

Dextrose monohydrat 25,5g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Hoặc pha theo công thức:

Acid citric monohydrat 3,27g

Natri citrat khan 23,06g

Mononatri phosphat khan 1,93g

Detrose khan 23,2g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000ml

Dung dịch có pH = 5,0 – 6,0; 14ml dung dịch thu nhận được 100ml máu

5.8. Một số dung dịch khác

Có một số dung dịch như các dung dịch rửa trong phẫu thuật, các dung dịch thẩm phân phức mạc hoặc thẩm phân máu. Các dung dịch này tuy không dùng tiêm truyền nhưng chúng được dùng với khối lượng rất lớn và tiếp xúc trực tiếp kéo dài với các biểu mô bên trong cơ thể (ví dụ: Ở bụng). Vì vậy, các dung dịch này cũng phải là các dung dịch đẳng trương, vô khuẩn, không có chất gây sốt, không có chất sát khuẩn và phải được pha chế - sản xuất và kiểm tra chất lượng như các thuốc tiêm truyền.

Chương 6: THUỐC NHỎ MẮT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, cách phân loại, ưu nhược điểm và thành phần thuốc nhỏ mắt.
2. Trình bày kỹ thuật điều chế của thuốc nhỏ mắt.
3. Trình bày được yêu cầu, nguyên tắc kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của thuốc nhỏ mắt.
4. Phân tích được vai trò và trình tự pha chế một số công thức thuốc nhỏ mắt

I. KHÁI NIỆM

1. Định nghĩa

Thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn hợp vô khuẩn của một hay nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt. Chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng khô (bột, bột đông khô, viên nén) vô khuẩn, được hòa tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

2. Các đường dùng thuốc trong điều trị bệnh về mắt

Mắt là một giác quan hết sức quan trọng của người được cấu tạo bởi một hệ thống quang – sinh học rất nhạy cảm. Mắt có thể bị bệnh ở các tổ chức khác nhau của mắt. Bệnh ở mi mắt có thể gặp: nhiễm khuẩn, lẹo mắt. Bệnh ở vùng trước giác mạc: khô mắt, dị ứng, viêm kết mạc do vi khuẩn hay virus, xuất huyết dưới kết mạc, viêm túi lệ. Bệnh ở giác mạc: viêm giác mạc do vi khuẩn hoặc virus, phù và loét vùng đệm, nhiễm khuẩn giác mạc do vi khuẩn, virus, nấm và có thể dẫn đến loét ở trung tâm hay quanh giác mạc. Các bệnh ở thủy tinh thể - võng mạc: Viêm nội nhãn, viêm võng mạc, viêm võng mạc tăng sinh, viêm võng mạc sắc tố. Các bệnh trong nhãn cầu: tăng nhãn áp (glaucom), đục thủy tinh thể ...

Hiện có rất nhiều dạng bào chế với thành phần dược chất rất đa dạng đang được sử dụng điều trị trong các bệnh về mắt bằng nhiều đường dùng thuốc khác nhau:

2.1. Dùng thuốc tại chỗ:

Để điều trị nhiều chứng bệnh trên bề mặt cũng như ở sâu bên trong các tổ chức của mắt. Đây là đường dùng thuốc được ưa chuộng nhất vì: rất thuận tiện, dễ sử dụng và người bệnh có thể tự dùng thuốc theo chỉ định của thầy thuốc; hơn nữa dược chất tập trung chủ yếu ở mắt và chỉ có một phần rất nhỏ dược chất trong liều thuốc đã dùng được hấp thu vào vòng tuần hoàn máu, do vậy hạn chế được nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc.

2.2. Dùng thuốc bằng cách tiêm trực tiếp vào tổ chức bị bệnh ở mắt:

Áp dụng đối với các dược chất không được hấp thu hoặc hấp thu không đáng kể khi dùng tại chỗ và được dùng dưới dạng thuốc tiêm do bác sỹ chuyên khoa mắt thực hiện. Tiêm dưới kết mạc sau khi đã nhỏ thuốc gây tê bề mặt để điều trị nhiễm khuẩn nặng ở các phần bên trong mắt gây ra do các vi khuẩn hoặc virus. Tiêm vào tiền phòng hay dịch thủy tinh của mắt nhằm đạt được nồng độ dược chất cao nhất tại các tổ chức này, tuy nhiên đây cũng là đường dùng rất nguy hiểm do có thể gây ra tổn thương nhãn cầu và có thể gây độc đối với võng mạc.

2.3. Dùng thuốc toàn thân:

Cho bệnh nhân uống hoặc tiêm thuốc, dược chất từ dạng thuốc sau khi được hấp thu vào vòng tuần hoàn máu sẽ được phân bố đến các mô của mắt. Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào gradient nồng độ dược chất trong máu – mô mắt và phụ thuộc vào hàng rào máu – mắt. Nhược điểm của đường dùng thuốc này là toàn bộ cơ thể bệnh nhân phải chịu những thuốc liều cao, do vậy rất có thể gây ra các tác dụng không mong muốn, thậm chí độc với cơ thể.

II. THÀNH PHẦN THUỐC NHỎ MẮT

Một chế phẩm thuốc nhỏ mắt hoàn chỉnh có độ ổn định, độ an toàn và hiệu lực điều trị cao nhất thiết phải có bốn thành phần: dược chất, dung môi, các thành phần khác và bao bì đựng thuốc.

1. Dược chất

Dược chất được dùng để pha chế thuốc nhỏ mắt phải có độ tinh khiết cao, giống như dược chất dùng để pha chế thuốc tiêm. Các dược chất rất đa dạng, có tính chất lý, hóa học rất khác nhau, do vậy cần căn cứ vào tính chất của dược chất có trong thành phần của thuốc nhỏ mắt, bào chế ra có độ ổn định cao, có SKD tốt và an toàn đối với mắt.

Dược chất dùng để pha chế các thuốc nhỏ mắt có thể chia thành các nhóm dược chất dựa trên tác dụng dược lý như sau:

1.1 Các thuốc dùng để điều trị nhiễm khuẩn

Tùy theo tác nhân gây bệnh mà lựa chọn các thuốc kháng khuẩn cho thích hợp, cũng có thể dùng một hoặc kết hợp hai hay nhiều thuốc kháng khuẩn trong một công thức thuốc nhỏ mắt. Các dược chất thường dùng:

+Các muối vô cơ và hữu cơ của các kim loại bạc, thủy ngân như kẽm sulfat, argyrols, protargol và thimerosal.

+Các sulfamid như natri sulfacetamid và natri sulfamethoxypiridazin.

+Thuốc kháng khuẩn như cloramphenicol, tetracycline, gentamycin, neomycin, polymycin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin

...

+Thuốc chống nấm như nystatin, natamycin, ketoconazol, miconazol.

1.2. Các thuốc chống viêm tại chỗ

Thường dùng các corticosteroid, tùy theo vị trí viêm mà dùng các corticosteroid có hoạt lực khác nhau. Nếu bị viêm sâu trong niêm mạc thì nên dùng các chất có hoạt lực mạnh như dexamethason 0,1% hay prednisolon 1% còn nếu bị viêm trên bề mặt thì nên dùng các chất có

hoạt lực thấp như hydrocortisone. Thường hay dùng phối hợp một corticosteroid với một kháng sinh. Khi dùng corticosteroid cần chú ý đến tác dụng không mong muốn do thuốc gây ra như: Tăng nhãn áp, giãn đồng tử, viêm màng mạch, sa mi mắt, chậm liền vết thương giác mạc, nhiễm khuẩn thứ phát.

Một số thuốc chống viêm không steroid được pha dưới dạng thuốc nhỏ mắt như natri diclofenac, indomethacin.

1.3. Các thuốc gây tê bề mặt

Một số thuốc gây tê bề mặt như tetracain hydroclorid, cocain hydroclorid được dùng khá phổ biến trong nhãn khoa khi tiến hành các thủ thuật chẩn đoán hoặc là tiến hành các phẫu thuật nhỏ ở mắt.

1.4. Các thuốc điều trị bệnh glaucom

Dùng các thuốc như pilocarpin, carbachol hoặc các thuốc kháng cụ thể β như betaxolol, timolol và bunolol có tác dụng làm giảm áp lực trong mắt.

1.5. Các thuốc giãn đồng tử

Thường dùng atropine, homatropin và scopolamine.

1.6. Các vitamin

Một số vitamin như vitamin A, B₂, C...cũng được pha dưới dạng thuốc nhỏ mắt riêng rẽ hoặc phối hợp với các dược chất khác.

1.7. Các thuốc dùng chẩn đoán

Natri Fluorescein được dùng tại chỗ giúp chẩn đoán xước hoặc loét giác mạc và các tổn thương ở võng mạc.

2. Dung môi

Dung môi dùng để pha thuốc nhỏ mắt chủ yếu là nước cất. Nước cất để pha thuốc nhỏ mắt phải đạt các yêu cầu kiểm định như được ghi trong chuyên luận nước cất của dược điển và phải vô khuẩn.

Dầu thực vật cũng được dùng làm dung môi để pha thuốc nhỏ mắt. Dầu dùng làm dung môi có thể chất lỏng ở nhiệt độ phòng và phải không gây kích ứng đối với mắt. Trong số các dầu thực vật, dầu thầu

dầu dùng tốt nhất để pha thuốc nhỏ mắt do bản thân dầu này có tác dụng làm dịu niêm mạc mắt.

3. Các chất thêm vào công thức thuốc nhỏ mắt

3.1. Chất sát khuẩn

Mặc dù nước mắt có men lysozym có tác dụng kháng khuẩn nhẹ, nhưng khả năng ngăn ngừa sự nhiễm khuẩn từ môi trường vào mắt cũng hạn chế. Nếu nhỏ vào mắt một chế phẩm thuốc nhỏ mắt không vô khuẩn thì có thể gây ra nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở mắt.

Có nhiều loại vi sinh vật có thể gây nhiễm khuẩn cho mắt như: *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, nấm *Aspergillus fumigatu* và nguy hiểm nhất là trực khuẩn mũ xanh *Pseudomonas aeruginosa*, trực khuẩn này có thể gây loét giác mạc hoàn toàn và gây mù trong 24 - 48 giờ.

Để đảm bảo an toàn trong sử dụng, các thuốc nhỏ mắt phải là các chế phẩm vô khuẩn. Để giữ cho thuốc luôn vô khuẩn trong thành phần của thuốc nhỏ mắt bao giờ cũng có thêm một hay nhiều chất sát khuẩn (trừ trường hợp có chống chỉ định), chất sát khuẩn có sẵn trong thuốc có tác dụng diệt ngay các vi sinh vật ngẫu nhiên rơi vào thuốc sau mỗi lần nhỏ. Nhưng dù đã có thêm chất sát khuẩn thì cũng không nên dùng những lọ thuốc sau khi đã mở nắp quá một tuần kể từ lần mở nắp đầu tiên vì lượng chất sát khuẩn có trong lọ thuốc có giới hạn.

** Yêu cầu đối với chất sát khuẩn dùng trong thuốc nhỏ mắt:*

- Có phổ sát khuẩn rộng, có tác dụng tốt đối với trực khuẩn *pseudomonas aeruginosa*.
- Có hoạt tính cả khi đã tiệt khuẩn trong nồi hấp, trong quá trình bảo quản thuốc và trong khi sử dụng thuốc.
- Có tác dụng diệt khuẩn nhanh ngay khi thuốc bị tái nhiễm khuẩn.
- Không độc, không gây dị ứng, không gây kích ứng mắt.
- Không tương kỵ với các thành phần khác có trong thuốc.
- Hòa tan tốt trong dung môi để pha thuốc nhỏ mắt.

- Bền vững về mặt hóa học, không bị biến màu.

Nói chung, không có chất sát khuẩn nào đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đã nêu. Do vậy, trong bào chế cần xem xét kỹ đặc tính của chất sát khuẩn và nêu đặc tính của các thành phần khác có trong công thức mà chọn chất sát khuẩn thích hợp cho công thức thuốc nhỏ mắt đó.

* *Một số chất sát khuẩn thường dùng*

Benzalkonium clorid:

Là một chất sát khuẩn mạnh và nhanh nên được dùng trong nhiều dung dịch thuốc nhỏ mắt (có khoảng 60% các thuốc nhỏ mắt lưu hành trên thị trường có chất sát khuẩn này). Benzalkonium clorid thường dùng phối hợp với dinatri edetat có tác dụng loại các ion Ca^{2+} , Mg^{2+} ra khỏi màng tế bào vi khuẩn, làm tăng khả năng thấm của benzalkonium clorid vào trong tế bào vi khuẩn, làm tăng hiệu quả diệt khuẩn của benzalkonium clorid.

Benzalkonium clorid thường được dùng làm chất sát khuẩn trong thuốc nhỏ mắt với nồng độ 0,01% - 0,02%.

* *Các hợp chất thủy ngân hữu cơ:*

Các hợp chất thủy ngân hữu cơ như thimerosal, phenyl thủy ngân acetat (PMA) và phenyl thủy ngân nitrat (PMN) dùng thích hợp cho các thuốc nhỏ mắt có được chất anion.

Alcol phenyl ethylic:

Alcol phenyl ethylic có hoạt tính sát khuẩn yếu, dễ bay hơi, thấm qua chất dẻo và mất dần hiệu lực trong quá trình bảo quản, ngoài ra nó còn gây cảm giác rát bỏng mắt, chính những đặc tính này đã hạn chế phạm vi sử dụng của nó. Tốt nhất là dùng kết hợp với các chất sát khuẩn khác như benzalkonium clorid, các muối phenyl thủy ngân hay clorobutanol, khi dùng kết hợp như vậy sẽ làm tăng tác dụng sát khuẩn và giảm được kích ứng do giảm nồng độ của alcol phenyl ethylic. Thường dùng alcol phenyl ethylic với nồng độ 0,5%.

3.2. Các chất điều chỉnh pH:

Mục đích

Độ pH của một chế phẩm thuốc nhỏ mắt phải được điều chỉnh tới một khoảng giá trị thích hợp nào đó nhằm đáp ứng một hoặc một số mục đích sau:

Giữ cho dược chất trong thuốc nhỏ mắt có độ ổn định cao nhất: nhiều dược chất rất không bền ở pH trung tính, khi đó phải điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt về vùng acid hoặc kiềm bằng một hệ đệm thích hợp mà tại giá trị pH đó dược chất trong chế phẩm đạt được độ ổn định cần thiết trong suốt hạn dùng của chế phẩm đó.

Làm tăng độ tan của dược chất:

+ Nhiều dược chất dùng pha chế thuốc nhỏ mắt là các alcaloid ở dạng muối nên chúng tan tốt trong dung dịch có pH acid, nhưng lại không tan ở pH trung tính hay kiềm do bị chuyển sang dạng alkaloid base. Trong những trường hợp này, dung dịch thuốc nhỏ mắt thường được điều chỉnh pH thiên về vùng acid để duy trì độ tan của dược chất.

+ Nếu thuốc nhỏ mắt có nồng độ dược chất quá thấp do dược chất rất ít tan trong dung môi, khi đó tốc độ hấp thu dược chất có thể không đủ nhanh để đạt được nồng độ dược chất cần thiết có tác dụng điều trị tại mô mắt. Trong những trường hợp này cần phải vận dụng các biện pháp làm tăng độ tan của dược chất để pha được dung dịch thuốc nhỏ mắt có nồng độ dược chất đủ tạo ra đáp ứng điều trị khi nhỏ thuốc. Đối với dược chất có độ tan phụ thuộc vào pH thì có thể điều chỉnh pH của dung dịch để làm tăng độ tan của dược chất.

Một số dung dịch và hệ đệm thường dùng để điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt:

Dung dịch acid boric 1,9% (kl/tt) là một dung dịch đẳng trương với dịch nước mắt và pH xấp xỉ 5, là một dung dịch thích hợp để pha thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ tan và ổn định ở pH acid, ví dụ như dạng muối của: Cocain, procain, tetracain, phenylephrin và kẽm. Dung dịch acid boric 1,9% có thêm 0,1% natri sunfit có thể dùng làm dung môi tốt

cho thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ bị oxy hóa như epinepherin, physostigmin.

Hệ đệm boric – borat là một hệ đệm được dùng khá phổ biến để điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt. Ngoài tác dụng đệm, bản thân dung dịch đệm boric – borat còn có tác dụng sát khuẩn nhất định với niêm mạc mắt.

Hệ đệm citric – citrat có thể pha dung dịch đệm citric – citrat từ acid citric và muối citrate hoặc từ acid citric và natri hydroxyd với tỷ lệ khác nhau để tạo ra các dung dịch đệm có pH khác nhau. Hệ đệm này ngoài tác dụng điều chỉnh pH, nó còn có tác dụng khóa các ion kim loại nặng nên dùng rất thích hợp cho các thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ bị oxy hóa.

3.3. Các chất đẳng trương thuốc nhỏ mắt:

Việc dùng dung dịch thuốc đẳng trương như là một dung dịch để pha thuốc nhỏ mắt đã được nhiều Dược điển chấp nhận. Vì thực tế hàm lượng dược chất trong thuốc nhỏ mắt thường rất thấp, nên khi hòa tan dược chất vào trong dung môi đẳng trương thì chế phẩm thuốc nhỏ mắt thu được chỉ hơi ưu trương so với dịch nước mắt, do đó không gây ra khó chịu cho mắt (xem mục SKD của thuốc nhỏ mắt).

Các chất thường được dùng để đẳng trương hóa các dung dịch hay hỗn dịch thuốc nhỏ mắt là: natri clorid, kali clorid, các muối dùng trong dung dịch đệm, glucose và manitol. Khi lựa chọn các chất đẳng trương đưa vào một công thức thuốc nhỏ mắt cần lưu ý là chất dùng để đẳng trương không tương kỵ với các chất khác có trong chế phẩm.

3.4. Các chất chống oxy hóa:

Nhiều dược chất dùng để pha thuốc nhỏ mắt là những chất dễ bị oxy hóa, quá trình oxy hóa dược chất càng nhanh khi pha thành dung dịch. Sự oxy hóa dược chất thường được khởi đầu bởi một lượng nhỏ oxy hay gốc tự do và được xúc tác bởi vết ion kim loại nặng, ánh sáng... để bảo vệ dược chất, cần hạn chế đến mức thấp nhất sự oxy hóa

dược chất, trong thành phần của thuốc nhỏ mắt này thường có thêm các chất chống oxy hóa.

Các chất chống oxy hóa thường dùng trong thuốc nhỏ mắt là natri sulfit, natri bisulfit và natri metabisulfit dùng với nồng độ 0,1% - 0,5%, natri thiosulfat dùng với nồng độ 0,1% - 0,2%.

Sục khí nitơ vào dung dịch thuốc nhỏ mắt trước khi đóng lọ là một biện pháp kỹ thuật có tác dụng hạn chế quá trình oxy hóa dược chất trong thuốc nhỏ mắt có hiệu quả.

3.5. Các chất làm tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt:

Làm tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt bằng các polymer tan trong nước có tác dụng cản trở tốc độ rút và rửa trôi liều thuốc đã nhỏ vào mắt, kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc, tạo điều kiện cho dược chất hấp thu tốt hơn. Đối với hỗn dịch nhỏ mắt, tăng độ nhớt của môi trường phân tán còn giúp cho các tiểu phân dược chất phân tán đồng nhất hơn và ổn định hơn trong chất dẫn.

Một số polyme thường dùng

Methylcellulose (MC):

Có thể dùng với nồng độ 0,25% (loại có độ nhớt 4000 cps) và 1% (loại có độ nhớt 25 cps). Khi tăng nhiệt độ, độ tan của MC trong nước giảm và bị tủa lại, nhưng khi để nguội nó không hòa tan hoàn toàn trở lại như trước. Vì thế khi dùng MC để làm tăng độ nhớt của chế phẩm thuốc nhỏ mắt thì không nên tiệt khuẩn thuốc bằng nhiệt.

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Dùng với nồng độ 0,5% tạo ra dung dịch có độ nhớt từ 1 cps đến 30 cps tùy theo pH của dung dịch. Nó còn dùng để pha nước mắt nhân tạo với nồng độ 0,3%.

Alcol polyvinic:

Dùng với nồng độ 1,4% cho một dung dịch có độ nhớt khoảng 4 – 6 cps. Alcol polyvinic có nhiều ưu điểm hơn MC, nó tương thích với nhiều dược chất thường gặp trong thuốc nhỏ mắt. Các thuốc nhỏ mắt có

alcol polyvinic làm tăng độ nhớt vẫn có thể lọc được nên có thể tiệt khuẩn bằng cách lọc qua màng 0,22 μm hoặc bằng nhiệt âm.

4. Bao bì thuốc nhỏ mắt

Bao bì thuốc nhỏ mắt là thành phần không thể thiếu để bào chế ra một chế phẩm thuốc nhỏ mắt hoàn chỉnh. Bao bì thuốc nhỏ mắt có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thuốc, nếu việc nghiên cứu chọn bao bì đựng thuốc nhỏ mắt không thích hợp với thuốc chứa ở trong đó thì rất có thể xảy ra sự tương tác của các thành phần có trong thuốc với các thành phần “nhả” ra từ bao bì trong quá trình tiếp xúc trực tiếp giữa thuốc và bao bì. Kết quả của sự tương tác thuốc – bao bì sẽ làm biến chất dược chất và gây ra những biến đổi trong thuốc có thể quan sát như vẫn đục, biến màu, nhưng cũng có thể không quan sát thấy mà chỉ có thể nhận biết được bằng các phương pháp phân tích thích hợp. Những biến đổi xảy ra trong thuốc sẽ làm giảm hiệu lực và độ an toàn khi dùng thuốc. Do đó, các loại bao bì đựng thuốc nhỏ mắt (có thể là bao bì bằng thủy tinh, chất dẻo hay cao su) nhất thiết phải được kiểm tra chất lượng và phải đạt chỉ tiêu chất lượng qui định mới được dùng để đóng thuốc (yêu cầu và phương pháp kiểm tra giống như bao bì đựng thuốc tiêm; xem phần bao bì thuốc tiêm).

Bao bì đựng thuốc nhỏ mắt bao giờ cũng phải có bộ phận nhỏ giọt và thường được chế tạo gắn liền với phần nắp lọ thuốc. Để phát huy tác dụng của thuốc, giảm kích ứng và giảm tác dụng không mong muốn do thuốc được hấp thu vào vòng tuần hoàn máu, đường kính trong của bộ phận nhỏ giọt cần phải được chuẩn hóa để giọt thuốc nhỏ vào mắt có dung tích khoảng từ 30 đến 50 μm .

III. KỸ THUẬT PHA CHẾ - SẢN XUẤT THUỐC NHỎ MẮT

1. Nhà xưởng và thiết bị

Thuốc nhỏ mắt là những chế phẩm vô khuẩn. Do vậy, nhà xưởng và các thiết bị dùng trong pha chế - sản xuất thuốc nhỏ mắt về cơ bản

giống như để pha chế - sản xuất thuốc tiêm (xem phần cơ sở, thiết bị dùng pha chế - sản xuất thuốc tiêm).

2. Quy trình pha chế

Quy trình pha chế - sản xuất một thuốc nhỏ mắt có các công đoạn tương tự như đã mô tả trong quy trình pha chế - sản xuất thuốc tiêm. Phải chú ý kiểm soát chặt chẽ ở tất cả các công đoạn trong quy trình sản xuất.

2.1. Chuẩn bị cơ sở, thiết bị, nguyên liệu và bao bì:

Các công đoạn chuẩn bị cơ sở, thiết bị, nguyên liệu, bao bì và con người trực tiếp pha chế - sản xuất thuốc nhỏ mắt hoàn toàn giống như các công đoạn chuẩn bị để pha chế - sản xuất thuốc tiêm.

2.2. Tiến hành pha chế

2.2.1. Dung dịch thuốc nhỏ mắt:

Khi tiến hành pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt cần chú ý.

Hòa tan: Nếu không có yêu cầu hòa tan đặc biệt thì nên hòa tan chất tạo hệ đệm, chất sát khuẩn, chất chống oxy hóa, chất đẳng trương trước rồi mới hòa tan dược chất. Có thể tiến hành hòa tan ở nhiệt độ phòng hoặc đun nóng dung môi trước khi hòa tan, tùy theo đặc tính hòa tan và độ bền của các chất với nhiệt. Khi trong thành phần dung dịch thuốc nhỏ mắt có thêm chất làm tăng độ nhớt là polymer thì cần ngâm trước polymer với một lượng dung môi nhất định để cho polymer trương nở và hòa tan tốt hơn.

2.2.2. Lọc dung dịch:

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong, không được có các tiểu phân không tan lơ lửng trong dung dịch, do vậy sau khi hòa tan, dung dịch thuốc nhỏ mắt được lọc qua vật liệu lọc thích hợp. Để lọc trong dung dịch thuốc nhỏ mắt có thể dùng phễu thủy tinh xốp G3, G4 hoặc màng lọc có lỗ lọc từ 0,8 μ m đến 0,45 μ m.

2.2.3. Tiệt khuẩn:

Vấn đề tiệt khuẩn thuốc nhỏ mắt hầu như chưa được áp dụng trong qui trình sản xuất thuốc nhỏ mắt ở nước ta hiện nay, vì vậy cần phải xem xét vấn đề này. Dược điển nhiều nước quy định thuốc nhỏ mắt phải được tiệt khuẩn bằng phương pháp tiệt khuẩn thích hợp.

Để tiệt khuẩn thuốc nhỏ mắt có thể tiến hành tiệt khuẩn nhưng lượng lớn dung dịch và sau khi tiệt khuẩn mới tiến hành đóng thuốc vào từng đơn vị đóng gói nhỏ nhất, sử dụng bao bì vô khuẩn và thực hiện đóng lọ trong môi trường vô khuẩn. Hoặc tiến hành đóng lọ sau khi lọc trong dung dịch rồi mới tiệt khuẩn.

Các phương pháp tiệt khuẩn thuốc nhỏ mắt có thể áp dụng:

Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ 121⁰C trong 20 phút nếu dược chất và các thành phần có trong thuốc bền với nhiệt.

Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ 98 – 100⁰C trong 30 phút nếu thuốc nhỏ mắt đã có thêm chất sát khuẩn và các thành phần có trong thuốc là những chất không chịu được nhiệt độ cao như cloramphenicol. Cocain hydroclorid...

Tiệt khuẩn bằng cách lọc áp dụng cho các dung dịch thuốc nhỏ mắt có chứa chất không bền với nhiệt. Dùng màng lọc có lỗ lọc 0,22 μ m hoặc nhỏ hơn và dịch lọc vô khuẩn phải được đóng lể vào bao bì vô khuẩn, trong điều kiện môi trường vô khuẩn.

Các công đoạn tiếp theo:

Đóng thuốc, ghi nhãn, đóng gói thành phẩm và nhập kho (chỉ nhập kho thành phẩm khi kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng).

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt tuy có ưu điểm hơn về mặt SKD so với dung dịch thuốc nhỏ mắt có cùng hàm lượng dược chất, nhưng kỹ thuật bào chế hỗn dịch thuốc nhỏ mắt cũng phức tạp hơn.

Trong hỗn dịch thuốc nhỏ mắt, dược chất rắn ít tan phải được phân chia thành các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 50 micromet, vì vậy, phải dùng dược chất ở dạng bột siêu mịn hoặc phải có thiết bị phân

chia được chất thích hợp. Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn nhưng để ổn định kích thước tiểu phân được chất trong quá trình pha chế không được tiệt khuẩn sản phẩm bằng nhiệt mà phải tiến hành pha chế - sản xuất trong điều kiện vô khuẩn.

Mô tả tóm tắt trình tự pha chế một hỗn dịch thuốc nhỏ mắt bằng phương pháp phân tán:

- Dùng được chất ở dạng bột siêu mịn và vô khuẩn.

- Pha dung dịch chất dẫn (môi trường phân tán): hòa tan các thành phần có trong công thức thuốc vào dung dịch (nếu cần) và tiệt khuẩn dung dịch này bằng phương pháp tiệt khuẩn thích hợp (lọc loại khuẩn hoặc tiệt khuẩn bằng nhiệt). Chú ý với thành phần polymer thì cần ngâm trước polymer với một lượng dung môi nhất định để cho polymer trương nở và hòa tan tốt hơn.

- Tạo khối bột nhão được chất: để dễ dàng phân tán được chất vào môi trường phân tán nên phối hợp bột được chất với một lượng vừa đủ dung dịch chất gây thấm hoặc môi trường phân tán đã chuẩn bị trên thành bột nhão đồng nhất.

- Phân tán bột nhão được chất vào dung dịch chất dẫn bằng dụng cụ hay thiết bị khuấy trộn thích hợp. Điều chỉnh thể tích vừa đủ theo công thức.

- Cho sản phẩm thu được đi qua thiết bị đồng nhất hóa để thu được hỗn dịch thuốc đồng nhất.

- Đóng lọ hoàn thiện thành phẩm.

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Thuốc nhỏ mắt phải đạt các chỉ tiêu sau:

1. Vô khuẩn

Thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn. Có hai phương pháp thử là phương pháp màng lọc và phương pháp cấy trực tiếp. Tiến hành theo phụ lục 13 trong Dược điển Việt Nam IV (trang PL – 266).

2. Độ trong

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong suốt, không có các tiểu phân quan sát được bằng mắt thường.

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt có thể lắng đọng khi để yên nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất khi lắc và phải duy trì được sự phân tán đồng nhất đó trong khi nhỏ thuốc để sử dụng đúng liều.

3. Kích thước tiểu phân

Nếu không có chỉ dẫn khác, thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch phải đạt yêu cầu của phép thử sau: Lắc mạnh và chuyển một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 10 μg pha rắn vào buồng đếm hoặc lên một phiến kính thích hợp và quan sát dưới kính hiển vi có độ phóng đại thích hợp. Không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25 μm và không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50 μm , không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90 μm .

4. Các chỉ tiêu khác

Các chỉ tiêu như pH, định tính, định lượng, độ nhớt, độ thẩm thấu, tiến hành theo chỉ dẫn trong các chuyên luận thuốc nhỏ mắt cụ thể được ghi trong ĐĐVN 4 hoặc tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

V. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC NHỎ MẮT

1. Thuốc nhỏ mắt Catarsat

Pyridoxin hydroclorid	20mg
Glycin	240mg
Muối magneri và kali của acid aspartic	100mg
Acid glutamic	380mg
Benzalkonium clorid	10mg
Natri dihydro phosphat	vđ
Dinatri hydro phosphat	vđ
Nước cất vđ	100ml;

2. Thuốc nhỏ mắt Cebemyxine

Neomycin sulfat	340.000 UI
Polymycin B sulfat	1.000.000 UI

Các thành phần khác: Dextran, natri dihydrophosphat dihydrat, dinatri hydrophosphat dodecahydrat, dinatri edetat, natri clorid.

3. Thuốc nhỏ mắt prednisolon acetat

Prednisolon acetat (bột rất mịn)	1,0g
Benzalkonium clorid	0,01g
Dinatri edetat	0,01g
HPMC	0,5g
Polysorbat 80	0,01g
Natri clorid vđ	đẳng trương
Natri hydroxyd hoặc acid hydroclorid	vđ pH 6,8 – 7,2
Nước cất vđ	100ml.

Chương 7: NHŨ TƯƠNG THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, thành phần của nhũ tương thuốc.
2. Trình bày được ưu điểm, nhược điểm của nhũ tương thuốc.
3. Trình bày được những phương pháp điều chế nhũ tương thuốc thông dụng.
4. Điều chế được một số nhũ tương thuốc thông dụng.

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Hệ phân tán

Hệ phân tán là một hệ trong đó một hay nhiều chất được phân tán vào một chất khác.

Phân tán là từ dùng để chỉ kỹ thuật bào chế khi trộn lẫn 2 pha không đồng tan với nhau (khác sự hòa tan).

Hệ phân tán gồm pha phân tán (tương phân tán, pha nội) và môi trường phân tán (pha ngoại)

Phân loại hệ phân tán theo kích thước pha phân tán:

Hệ phân tán	Kích thước hệ phân tán
Đồng thể	< 1nm
Siêu vi dị thể	1 - 100 nm
Vi dị thể	0,1 - 100 μm
Dị thể	> 0,1 μm
Dị thể nhỏ	100 μm

2. Định nghĩa

Nhũ tương thuốc là dạng thuốc lỏng hoặc mềm để uống, tiêm hoặc dùng ngoài, được điều chế bằng cách sử dụng các chất nhũ hóa để trộn đều hai chất lỏng không đồng tan được gọi theo quy ước là:

Dầu (bao gồm các dầu, mỡ sáp, tinh dầu, chất nhựa và những

được chất không tan trong nước) và nước (bao gồm nước cất, nước thơm, nước sắc, nước hãm hoặc các dung dịch nước của các dược chất...).

Trong nhũ tương thuốc, một trong hai chất lỏng là phân tán hoặc pha nội, ở dạng tiểu phân có đường kính từ $0,1\mu\text{m}$ trở lên, phân tán đều trong chất lỏng kia gọi là môi trường phân tán hoặc pha ngoại.

3. Thành phần của nhũ tương

Pha nội, pha ngoại, chất nhũ hóa hoặc nước, dầu, chất nhũ hóa.

Các nhũ tương có tỷ lệ pha phân tán so với môi trường phân tán rất thấp, chỉ cần phối hợp pha phân tán và môi trường phân tán với lực gây phân tán rất nhỏ cũng có thể tạo nhũ tương. Nhưng đối với các nhũ tương thuốc (và các loại nhũ tương khác – mỹ phẩm, thực phẩm...) trong thực tế, tỷ lệ pha phân tán rất cao, muốn hình thành được nhũ tương và giữ được ổn định của chúng trong giới hạn thời gian ấn định, ngoài hai pha nhũ tương cần phải có thành phần thứ ba là các chất nhũ hóa - ổn định.

4. Các kiểu nhũ tương

Trong thực tế chỉ có hai kiểu nhũ tương:

- Dầu trong nước (ký hiệu: D/N): Pha phân tán là Dầu và môi trường phân tán là Nước.
- Nước trong dầu (ký hiệu: N/D): Pha phân tán là Nước và môi trường phân tán là Dầu.

Ngoài ra trong thực hành bào chế người ta hay điều chế những nhũ tương kép, trong đó pha phân tán là một nhũ tương D/N hay N/D:

- + Nhũ tương N/D/N: Pha phân tán là nhũ tương N/D còn môi trường phân tán là nước.
- + Nhũ tương kiểu D/N/D: Pha phân tán là nhũ tương D/N và môi trường phân tán là dầu.

Về đặc tính thì nhũ tương N/D là những chất không phân cực còn nhũ tương D/N là những chất phân cực, vì vậy nhũ tương kép thực

chất cũng chỉ là một trong hai loại nhũ tương D/N hay N/D

5. Phân loại nhũ tương

5.1. Theo nguồn gốc

- Nhũ tương thiên nhiên: Có sẵn trong thiên nhiên như sữa động vật, hạt có dầu.

- Nhũ tương nhân tạo: Dung chất nhũ hóa, lực phân tán để tạo nhũ tương.

5.2. Theo tỷ lệ pha phân tán và môi trường phân tán

- Nhũ tương loãng: Có nồng độ pha nội < 2%

- Nhũ tương đặc: Có nồng độ pha nội > 2%

Trong thực tế đa số nhũ tương thuốc là các nhũ tương đặc có nồng độ từ 10 – 50%

5.3. Theo mức độ phân tán

Chia thành 3 loại:

- Vi nhũ tương: Kích thước tiểu phân rất nhỏ gần bằng tiểu phân keo hệ vi dị thể.

- Nhũ tương mịn: Kích thước tiểu phân từ 0,5 – 1,0 micromet

- Nhũ tương thô: Kích thước tiểu phân từ vài micromet trở lên.

5.4. Theo kiểu nhũ tương

- Nhũ tương kiểu D/N

- Nhũ tương kiểu N/D

- Nhũ tương kiểu N/D/N

- Nhũ tương kiểu D/N/D

5.5. Theo đường sử dụng

* Nhũ tương dùng trong

- Nhũ tương tiêm truyền: Tiêm bắp dùng được cả hai loại nhũ tương, tiêm truyền chỉ dùng nhũ tương D/N kích thước tiểu phân nhỏ hơn 0,5 micromet..

- Nhũ tương uống: Chỉ dùng các nhũ tương kiểu D/N thường là các potio nhũ tương.

* Nhũ tương dùng ngoài: Để bôi, xoa, đắp, có thể dùng cả hai nhũ tương. Nhưng nhũ tương D/N dễ rửa sạch hơn và không gây bẩn quần áo.

6. Ưu nhược điểm của nhũ tương

6.1. Ưu điểm

- Nhũ tương cho phép phối hợp dễ dàng các dược chất lỏng không đồng tan hoặc các dược chất rắn chỉ tan trong 1 loại dung môi.

- Thuốc uống dạng nhũ tương D/N che dấu được mùi vị khó chịu, giảm tác dụng kích ứng đường tiêu hóa.

- Thuốc tiêm dùng nhũ tương D/N chế được các chất ít tan hoặc không tan trong nước dưới dạng tiêm tĩnh mạch.

- Thuốc mỡ bôi xoa: Dạng nhũ tương mềm mịn, dịu da và niêm mạc, ít gây nhờn, bẩn da và quần áo. Ngoài ra còn có thể lựa chọn vị trí tác dụng nông hay sâu khi chế dưới dạng nhũ tương thích hợp D/N hoặc N/D.

6.2. Nhược điểm

- Là dạng phân tán cơ học không đồng thể nên không bền.

- Đòi hỏi phải có phương tiện nhất định, người pha chế hiểu và nắm chắc kỹ thuật.

II. CÁC CHẤT NHũ HÓA THƯỜNG DÙNG TRONG ĐIỀU CHẾ NHũ TƯƠNG

1. Yêu cầu chất nhũ hóa

Chất nhũ hóa lý tưởng dùng trong nhũ tương thuốc không chỉ là chất nhũ hóa mạnh mà còn phải là tá dược tốt phải đáp ứng các yêu cầu.

Có khả năng nhũ hóa mạnh nhiều dược chất hay chất phụ, và được dùng với khối lượng rất nhỏ.

- Bền vững, ít bị tác động của pH, nhiệt độ, chất điện giải, chất háo nước, vi khuẩn, nấm mốc.

- Không gây tương kỵ lý, hóa học với dược chất, chất phụ gắ

trong thuốc.

- Không có tác dụng dược lý riêng nếu có thì phải tác dụng hiệp đồng.

- Không màu sắc, mùi vị riêng hoặc mùi vị dễ chịu.

2. Các chất nhũ hóa thường dùng

2.1. Các chất nhũ hóa thiên nhiên

2.1.1. Các carbohydrate

Hay dùng là các loại gôm, pectin, thạch, tinh bột, chất nhày, các alginate... là các chất có phân tử lớn dễ hòa tan trong nước tạo dịch keo có độ nhớt lớn.

Ưu điểm chung: Không màu, không vị, không có tác dụng dược lý riêng, làm dịu niêm mạc đường tiêu hóa, che lấp được mùi vị khó chịu của dược chất nên được dùng điều chế các hỗn dịch thuốc uống.

Nhược điểm: Dễ bị vi khuẩn nấm mốc, chất điện hoạt, chất háo nước ở nồng độ cao làm hỏng hoặc biến mất.

2.1.2. Gôm arabic

Là sản phẩm nhiều loại acacia có thành phần phức tạp ở nhiệt độ thường tan hoàn toàn trong lượng nước gôm, dung dịch có pH hơi acid và các micelle gôm tích điện âm.

Dược dùng điều chế các potio vì ngoài ưu điểm chung nó còn có ưu điểm là dễ hòa tan trong nước ở nhiệt độ thường và có khả năng làm giảm sức căng bề mặt.

Tỷ lệ gôm dùng để nhũ hóa dầu lỏng khoảng 25 – 50% so với lượng dầu.

Tỷ lệ gôm dùng để nhũ hóa dược chất phụ thuộc vào tỷ trọng: Tỷ trọng nhỏ (tinh dầu) tỷ lệ gôm bằng dược chất, tỷ trọng vừa (creosol) tỷ lệ gôm bằng 50% so với dược chất, tỷ trọng lớn tỷ lệ gôm gấp 2 lần.

2.1.3. Gôm adagant

Là sản phẩm của cây *Astragalus gumifera* họ cánh bướm có thành phần phức tạp.

Ở nhiệt độ thường hút nước, trương nở chậm, trương nở nhanh ở nhiệt độ cao, để hòa tan dễ dàng nên làm ẩm gồm trước với cồn – glycerin.

Dịch thể gồm adagant có độ nhớt gấp 50 lần Arabic có cùng nồng độ. Nồng độ > 2% khi nguội thành gel không có khả năng nhũ hóa.

Gôm adagant không có khả năng làm giảm sức căng bề mặt nhưng có độ nhớt lớn nên được dùng kết hợp với gôm Arabic để điều chế nhũ tương. Tỷ lệ gôm adagant phối hợp với Arabic là 1/10 cao hơn sẽ ảnh hưởng đến khả năng nhũ hóa của gôm Arabic.

Gôm adagant được dùng điều chế nhũ tương các dược chất có tỷ trọng nhỏ (tinh dầu).

2.1.4. Các saponin

Là các heterosid phân tử có hai phần: Aglycol không phân cực thân dầu và đường phân cực thân nước.

Là các chất điện hoạt có khả năng nhũ hóa thực sự và gây thấm mạnh. Dễ tan trong cồn và nước là chất nhũ hóa tạo kiểu nhũ tương D/N.

Nhược điểm: Gây phá huyết, kích ứng niêm mạc tiêu hóa nên chỉ được dùng điều chế nhũ tương hỗn dịch dùng ngoài (bôi, xoa).

Để làm chất nhũ hóa, gây thấm dùng dạng cồn thuốc chế từ các dược liệu chứa saponin (tỷ lệ 1/5 cồn 60 độ).

2.1.5. Các protein

Các protein hay được dùng làm chất nhũ hóa gồm một số chất như gelatin, sữa, lòng đỏ trứng và dẫn chất. Các chất này có phân tử lớn dễ hòa tan phân tán trong nước tạo dịch keo có độ nhớt lớn (chất keo than nước) nhũ hóa tạo kiểu nhũ tương D/N. Có khả năng nhũ hóa mạnh nhưng dễ bị phân hủy, chua thối không bảo quản được lâu, dễ đông vón với nhiệt độ.

2.1.6. Gelatin

Là sản phẩm thủy phân không hoàn toàn chất collagen có trong

da, gân xương của động vật. Thường gặp dưới dạng tấm mỏng hoặc mảnh dẻo dai màu vàng nhạt.

Ở nhiệt độ thường gelatin hút nước trương phồng lên nhưng chỉ hòa tan ở nhiệt độ sôi.

Gelatin làm chất nhũ hóa được điều chế ở dạng pH = 7 – 8 để có tác dụng nhũ hóa mạnh.

Khi sử dụng phối hợp các chất khác cần lưu ý đến điện tích.

Tỷ lệ dùng 1% dưới dạng dịch thể phải có phương tiện phát tán mạnh mới đạt kết quả.

2.1.7. Casein

Được chế từ sữa và tinh chế từ chất nhũ hóa.

Thường dùng muối Nacaseinat tan trong nước: Một phần muối nhũ hóa 10 phần pha dầu.

2.1.8. Lòng đỏ trứng

Là nhũ tương đậm đặc chứa tỷ lệ lớn các chất nhũ hóa protein, lecithin, cholesterol nên có khả năng nhũ hóa mạnh.

Một lòng đỏ trứng gà (10 – 15g) nhũ hóa được 100 – 120 ml dầu lỏng; 50 – 60 ml tinh dầu hoặc các dược chất lỏng khác không tan trong nước.

Dùng điều chế nhũ tương thuốc bổ, nhũ tương dinh dưỡng.

2.1.9. Các sterol

Diễn hình là cholesterol và các dẫn chất có nhiều trong lanolin (sáp lông cừu), mỡ lợn, dầu cá, lòng đỏ trứng.

Cấu tạo hai phần: Thân dầu và thân nước nên có tác dụng điện hoạt và có khả năng nhũ hóa, gây thấm.

Phần thân dầu trội hơn phần thân nước nên dễ hòa tan trong dầu và là chất nhũ hóa tạo kiểu nhũ tương N/D. Có khả năng nhũ hóa lượng nước gấp 2 lần.

Cholesterol được chiết riêng làm chất nhũ hóa dùng tỷ lệ 1 – 5% so với dược chất thuốc mỡ, thuốc xoa, thuốc đạn, trứng, hỗn dịch tiêm

dầu.

Ngoài ra còn có các acid mật ở dạng muối kiềm tan trong nước tạo kiểu nhũ tương D/N.

2.1.10. Các phospholipid

Diễn hình là lecithin có nhiều trong lòng đỏ trứng, đồ tương là chất điện hoạt nhũ khá mạnh. Không tan nhưng dễ phân tán trong nước, tạo kiểu nhũ tương D/N.

Không độc nên được dùng nhiều điều chế nhũ tương hỗn dịch uống, tiêm, dùng ngoài.

Dễ bị OXH bởi ánh sáng, không khí, môi trường kiềm.

2.2. Các chất nhũ hóa tổng hợp, bán tổng hợp

Các chất nhũ hóa tổng hợp, bán tổng hợp ngày càng được sử dụng rộng rãi vì chúng có các ưu điểm hơn các chất nhũ hóa thiên nhiên là: Có tác dụng nhũ hóa mạnh và bền vững, ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố ngoài như pH, vi khuẩn, nhiệt độ hơn.

Xét về cơ chế nhũ, có thể sắp xếp thành hai nhóm lớn:

- Các chất điện hoạt (chất nhũ hóa thực sự).

- Chất nhũ hóa ổn định.

* Các chất điện hoạt

Các chất này thu được bằng phương pháp tổng hợp hoặc chiết xuất từ nguyên liệu thực vật, động vật, khoáng vật.

Đặc tính chung của nhóm là có khả năng hấp thụ trên bề mặt phân cách pha và tạo thành lớp đơn, đa phân tử hoặc các ion được định hướng làm thay đổi bản chất phân cực của bề mặt và giảm năng lượng bề mặt giữa hai pha.

Các chất điện hoạt điển hình là hợp chất lưỡng thân trong phân tử của chúng chứa cả phần thân nước và thân dầu.

- Phần thân nước có momen lưỡng cực tĩnh điện được tạo nên bởi các nhóm COO^- , SO_2 , mạch polyoxyethylen... Thường chứa Nitơ hoặc phospho, lưu huỳnh.

- Phần thân dầu thường là các hydrocacbon không có momen lưỡng cực rõ rệt cho nên bản chất gần giống môi trường không hoặc ít phân cực. Góc hydrocacbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch vòng (thường gặp nhất là dẫn chất của benzen và naphtalen).

- Chỉ có các chất điện hoạt mà trong phân tử hai phần này không cân bằng nhau mới có khả năng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha.

Các chất điện hoạt dùng trong dược phẩm gồm 4 nhóm:

- Chất điện hoạt cation
- Chất điện hoạt anion.
- Chất điện hoạt lưỡng tính.
- Chất điện hoạt không ion hóa.

Các chất điện hoạt không ion hóa thông dụng nhất:

- Tween 20 (21, 40, 60, 61, 65, 80, 81)
- Span 20 (40, 60, 65, 80, 85)
- Các đường béo: Sorbestier S-12 (-212, -312, -17, -217...).
- Các mirj: Mirj45 (49, 51, 52, 53, 59).

*** Các chất nhũ hóa ổn định.**

Các poly oxyethylen glycol (PEG)

Sản phẩm cao phân tử trùng hợp oxythylen với nước. Ở nhiệt độ thường các sản phẩm có trọng lượng phân tử từ 200 – 700, có thể chất lỏng như dầu. Sản phẩm có trọng lượng phân tử > 1000 có thể chất mềm như vaselin đến trắng như sáp.

Đễ tan trong nước, độ tan giảm khi khối lượng phân tử tăng, dễ tan trong cồn, dung môi hữu cơ, không tan trong ether, dầu béo, dầu khoáng.

Các alcol polyvinyllic:

Là những sản phẩm trùng hợp cao phân tử alcol vinyllic bằng cách thủy phân polyvinyllic acetat. Bột trắng ngà, hơi ẩm, vững bền với ánh sáng. Tan trong nước, glycerin, không tan trong cồn và dung môi hữu

cơ khác.

Có khả năng làm tăng độ nhớt, giảm sức căng bề mặt của nước, như một chất keo bảo vệ không có tác dụng dược lý, mùi vị riêng đáng kể nên dùng trong điều chế hỗn dịch và nhũ tương thuốc uống, tiêm, dùng ngoài.

Trơ về mặt hóa học, tinh khiết cao, có thể tiệt khuẩn, thích hợp với niêm mạc mắt, giúp phục hồi nhanh chóng tổn thương mắt, làm cho thuốc tiếp xúc lâu hơn với niêm mạc mắt nên dùng tốt trong điều trị thuốc nhỏ mắt.

Dạng dùng là các alcol polyvinylíc có độ nhớt lớn nồng độ 2 – 5%.

Các chất dẫn của cellulose:

Ether hóa một số nhóm OH tự do trong phân tử cellulose với các chất khác nhau sẽ được các loại dẫn chất có nhiều tính chất giống với các chất keo thiên nhiên (gôm, chất nhầy) nhưng có ưu điểm: Tinh khiết, vững bền trong một phạm vi pH rộng hơn, ít bị tác dụng của vi khuẩn nấm mốc, ít chịu ảnh hưởng của nhiệt độ nên có thể tiệt khuẩn mà không bị hỏng.

Dùng làm chất nhũ hóa điều chế nhũ tương, hỗn dịch uống, dùng ngoài làm tá dược thuốc viên, thuốc mỡ (kể cả thuốc tra mắt).

Hay dùng Methyl cellulose (MC, celacol), hydroxymethyl cellulose (Natrosol 250), carboxymethyl cellulose (CMC)...

2.3. Các chất nhũ hóa thể rắn ở dạng hạt nhỏ

Là các chất rắn không tan trong nước và dầu dưới dạng bột mịn. Để có tác dụng nhũ hóa kích thước tiểu phân bột phải nhỏ hơn rất nhiều kích thước tiểu phân pha phân tán của nhũ tương.

Loại chất nào dễ thấm nước hơn dầu sẽ cho nhũ tương kiểu D/N dễ thấm hơn nước sẽ cho nhũ tương kiểu N/D.

Chất có khả năng thấm dầu và nước như nhau thì nếu trộn chất nhũ hóa với pha nào trước thì pha đó là môi trường phân tán.

Hay dùng bentonit, vegum, hectorit, cellulose siêu bột mịn.

III. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH, ỔN ĐỊNH VÀ SINH KHẢ DỤNG CỦA NHŨ TƯƠNG THUỐC.

Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự hình thành, ổn định và sinh khả dụng của nhũ tương. Chúng ta chỉ xét một số yếu tố chính.

1. Ảnh hưởng của sức căng bề mặt phân cách pha

Sự hình thành nhũ tương luôn kèm theo sự hấp thu năng lượng cơ học, bề mặt được tạo ra mang năng lượng tự do, mà năng lượng này phụ thuộc tổng diện tích bề mặt tiếp xúc và sức căng bề mặt hai pha. Theo biểu thức:

$$E = s.S$$

Trong đó E: Năng lượng bề mặt tự do (N.m)

S: Tổng diện tích bề mặt phân cách pha (m²)

s: Sức căng bề mặt phân cách (N/m)

Để giảm năng lượng tự do phải giảm sức căng bề mặt thì nhũ tương mới dễ hình thành và bền vững.

Để giảm sức căng bề mặt người ta chọn chất điện hoạt phù hợp.

2. Ảnh hưởng của chất nhũ hóa

Chất nhũ hóa có khả năng gây phân tán và quyết định kiểu nhũ tương sẽ hình thành.

Chất nhũ hóa thường có một phần thân dầu và một phần thân nước nên khi cho một lượng nhỏ và hai pha lỏng không đồng tan thì phân tử các chất này được định hướng và tập trung bề mặt tiếp xúc hai pha làm giảm sức căng bề mặt hai pha và tạo ra màng mỏng đứng trung gian giữa pha dầu và pha nước và cong vòng cung về phía pha lỏng nào mà nó dễ tan dễ thấm hơn như một lớp áo bao lấy các tiểu phân của pha phân tán, lớp áo này có độ bền nhất định có khi mang điện tích tạo ra lực đẩy tĩnh điện giúp các tiểu phân cản trở kết tụ các tiểu phân phân tán.

Một số chất nhũ hóa có độ nhớt làm tăng độ nhớt môi trường phân tán nên làm cho nhũ tương bền vững.

Hầu hết chất nhũ hóa ổn định và có khả năng hydrat hóa, làm giảm sức căng bề mặt hai pha, thay đổi độ nhớt môi trường phân tán làm cho nhũ tương hình thành và thay đổi đặc tính sinh khả dụng của thuốc (mức độ giải phóng và hấp thu được chất tăng lên).

3. Ảnh hưởng lớp điện tích cùng dấu xung quanh các tiểu phân pha phân tán

Hầu hết nhũ tương lỏng xung quanh các tiểu phân pha phân tán đều mang một lớp điện tích cùng dấu được hình thành do mang chất nhũ hóa hydrat hóa, chất nhũ hóa ion hóa, tiểu phân pha phân tán hấp thu ion tồn tại tự do (ion cùng dấu).

Theo thuyết DLVO (Dejagine – Landau – Vervey – Overbek) các tiểu phân pha phân tán trong nhũ tương đồng thời chịu hai lực tác động:

- Lực hút Van der waals.
- Lực đẩy tĩnh điện giữa các tiểu phân mang điện tích cùng dấu.

Nếu lực hút Van der waals lớn hơn lực đẩy tĩnh điện thì nhũ tương không bền vững và dễ dàng phân lớp.

Hàng rào năng lượng chống lại sự va chạm giữa các tiểu phân làm chúng khó tập hợp lại với nhau. Hàng rào năng lượng cân bằng sự thay đổi năng lượng động học các tiểu phân thì nhũ tương bền vững nhưng vẫn có thể xảy ra tách lớp.

4. Ảnh hưởng độ nhớt môi trường phân tán

Nhũ tương càng bền vững khi môi trường phân tán có độ nhớt càng lớn.

Để tăng độ bền vững của nhũ tương D/N thêm chất có khả năng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán.

Để nhũ tương N/D bền vững thường dùng các xà phòng kim loại hóa trị hai trở lên.

5. Ảnh hưởng của tỷ trọng hai pha

Nhũ tương càng dễ hình thành và bền vững khi hai pha có tỷ trọng gần bằng nhau.

Hai pha có tỷ trọng khác nhau thì nhũ tương thu được không bền vững.

Hiện tượng tách riêng hai pha là do môi trường tiểu phân pha phân tán trong nhũ tương chịu tác động của hai lực ngược chiều nhau: Trọng lực kéo xuống và lực đẩy, khi hai pha có tỷ trọng bằng nhau thì hai lực này bằng nhau và nhũ tương bền vững.

6. Ảnh hưởng của nồng độ pha phân tán

Nhũ tương càng bền vững khi nồng độ pha phân tán càng nhỏ.

7. Ảnh hưởng phương pháp phối hợp chất nhũ hóa

Phối hợp chất nhũ hóa vào hai pha nước và dầu thích hợp thì cho kiểu nhũ tương bền vững.

- Điều chế nhũ tương D/N thì phối hợp hòa tan chất nhũ hóa vào pha nước

- Điều chế nhũ tương N/D thì hòa tan chất nhũ hóa vào pha dầu.

- Các chất nhũ hóa bằng xà phòng, khi phối hợp hai pha trên bề mặt phân cách xà phòng được tạo ra làm nhũ tương bền vững. Tùy thuộc bản chất xà phòng tạo ra mà có thể thu được nhũ tương D/N hay N/D.

8. Ảnh hưởng của cách phối hợp các pha

Nhũ tương D/N dễ hình thành hơn khi thêm pha dầu dần dần vào pha nước.

Nhũ tương N/D dễ hình thành hơn khi thêm pha nước dần dần vào pha dầu.

9. Ảnh hưởng của cường độ và thời gian tác dụng lực gây phân tán

Cường độ lực gây phân tán càng lớn thì nhũ tương thu được càng có chất lượng cao.

Thời gian tác dụng của lực gây phân tán có ảnh hưởng rất nhiều đến kích thước các tiểu phân phân tán nhưng nếu kéo dài khuấy trộn

quá thời gian tối ưu thì chất lượng cũng không tăng.

10. Ảnh hưởng của nhiệt độ và pH môi trường phân tán

Nhiệt độ thay đổi có ảnh hưởng gián tiếp đến chất lượng của nhũ tương, làm thay đổi sức căng bề mặt phân cách pha, làm thay đổi độ nhớt môi trường phân tán, khả năng hấp thụ của chất nhũ hóa, tăng tốc độ chuyển động Brown... Vì vậy khi điều chế nhũ tương thuốc phải khống chế nhiệt độ của hỗn hợp để không ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định của nhũ tương.

pH có ảnh hưởng đến độ bền vững và sinh khả dụng của nhũ tương. pH của 1 số thuốc cụ thể phải ở pH tối ưu. Trong nhũ tương nếu sử dụng chất nhũ hóa lưỡng tính bắt buộc chế phẩm phải có giá trị pH khác giá trị pH điểm đẳng điện của chất nhũ hóa, nếu không thì phải thay thế chất nhũ hóa lưỡng tính bằng các chất nhũ hóa khác.

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

1. Các phương pháp nhũ hóa thông dụng để điều chế nhũ tương thuốc

1.1. Thêm pha nội vào pha ngoại (phương pháp keo ướt)

Là phương pháp thích hợp nhất thường áp dụng ở quy mô công nghiệp để điều chế nhũ tương.

Nguyên tắc:

Chất nhũ hóa được hòa tan trong lượng lớn pha ngoại, sau đó thêm từ từ pha nội vào, vừa thêm vừa phân tán đến khi hết pha nội và tiếp tục phân tán cho đến khi nhũ tương đạt yêu cầu.

Thiết bị gây phân tán là máy khuấy chân vịt, máy khuấy cánh quạt... Trong nhiều trường hợp, máy khuấy hay máy trộn chỉ cho nhũ tương thô, kích thước của pha nội không đồng đều. Vì vậy, phải cho nhũ tương thô qua máy làm mịn và làm đồng nhất như máy xay keo, máy làm mịn ở áp suất cao hay có khe hẹp (máy đồng nhất hóa).

Ví dụ, khi điều chế nhũ tương D/N, các chất tan trong nước được hòa tan vào nước, các chất tan trong dầu được tạo thành hỗn hợp đồng

nhất với dầu. Hỗn hợp pha dầu được phối hợp từng lượng nhỏ vào pha nước kèm theo lực phân tán thích hợp. Đôi khi, để quá trình phân tán tốt hơn, không được dùng tất cả nước để trộn với chất nhũ hóa. Sau khi nhũ tương đã chứa pha dầu hình thành mới thêm lượng nước còn lại vào.

Nhũ tương này cũng có thể được điều chế bằng các thiết bị phân tán và khuấy trộn thông thường.

1.2. Thêm pha ngoại vào pha nội (phương pháp keo khô)

Phương pháp này thích hợp để điều chế một lượng nhỏ nhũ tương bằng cối chà.

Nguyên tắc:

Chất nhũ hóa ở dạng bột mịn được trộn với toàn bộ tương nội. Thêm một lượng tương ngoại vừa đủ và phân tán mạnh để tạo nhũ tương đậm đặc. Thêm từ từ tương ngoại còn lại vào và hoàn chỉnh nhũ tương.

Phương pháp này áp dụng thuận lợi để điều chế nhũ tương D/N trong trường hợp chất nhũ hóa thân nước là gôm Arabic, adragant, hoặc methyl cellulose. Chất nhũ hóa được trộn với pha dầu tạo một hệ phân tán nhưng không gây thấm ướt. Thêm nước vào và phân tán thành nhũ tương đậm đặc D/N.

Kỹ thuật “keo khô” là một phương pháp nhanh để điều chế một lượng nhỏ nhũ tương D/N với chất nhũ hóa là gôm Arabic. Tỷ lệ 4 dầu, 2 nước và 1 gôm là tỷ lệ phân tán pha dầu thành những giọt nhỏ bằng cối chà. Tuy nhiên tỷ lệ này có thể được điều chỉnh sao cho có một nhũ tương tốt, ví dụ tinh dầu, dầu paraffin, dầu hạt lanh có thể áp dụng tỷ lệ 3:2:1 hoặc 2:2:1. Sau đó, nhũ tương được pha loãng và phân tán bằng nước đến nồng độ xác định.

Nếu có sự phối hợp của nhiều loại dầu, lượng gôm được tính riêng cho từng loại và cộng lại.

Ví dụ:

Nhũ tương dầu khoáng	
Dầu khoáng	500ml
Gôm Arabic (bột rất mịn)	125g
Siro	100ml
Vanillin	40mg
Ethanol	60ml
Nước tinh khiết	vừa đủ 1000ml

Điều chế:

Trộn đều dầu và gôm Arabic trong cối khô, thêm 250ml nước và đánh nhanh (một chiều) cho đến khi thu được nhũ tương đậm đặc. thêm từ từ từng lượng nhỏ, vừa thêm vừa khuấy, hỗn hợp gồm siro, 50ml nước và cồn vanillin vào. Thêm nước để điều chỉnh thể tích, Trộn đều hoặc chuyển qua máy đồng nhất hóa.

1.3. Phương pháp tách pha từng dung môi đồng tan với 2 pha

Người ta dùng một dung môi có thể đồng tan với tương ngoại để hòa tan tương nội và chất nhũ hóa. Sau đó phối hợp dung dịch đã hòa tan tương nội và chất nhũ hóa với tương ngoại.

Áp dụng khi có một dung môi vừa hòa tan tương nội, chất nhũ hóa, vừa đồng tan với tương ngoại và không có tác dụng dược lý riêng.

Phương pháp này hạn chế vì khó tìm được loại dung môi phổ biến đạt các yêu cầu như trên.

Nguyên tắc:

Dung môi hòa tan tương nội và chất nhũ hóa thành dung dịch. Cho từng ít một dung dịch vào pha ngoại và phân tán mạch tạo ra những tiểu phân của pha nội được bao lại bởi chất nhũ hóa.

Ví dụ: Creosot	33g
Lecithin	2g
Nước cất vừa đủ	100g

Creosot, Lecithin dễ tan trong ethanol lại hỗn hòa trong nước.

Dùng 10g Ethanol hòa tan Creosot và Lecithin trong lọ. Sau đó cho

từng lượng nhỏ dung dịch trên vào nước. Lắc mạnh tạo nhũ tương.

2. Thiết bị điều chế nhũ tương:

Để điều chế nhũ tương cần cung cấp năng lượng để tạo thành liên bề mặt giữa hai pha, cần có lực phân tán để nhũ tương hình thành và đồng nhất. Sự lựa chọn thiết bị gây phân tán phải căn cứ vào quy mô điều chế, loại dầu được sử dụng, các chất nhũ hóa được dùng, tỷ lệ về thể tích giữa các pha và tính chất vật lý của sản phẩm cần đạt được.

2.1. Cối chày:

Cối chày được sử dụng để điều chế lượng nhỏ nhũ tương. Đây là dụng cụ đơn giản và rẻ tiền nhất. Nhũ tương được điều chế bằng cối chày có kích thước pha phân tán thường thô hơn, không đồng nhất so với các phương pháp khác. Khi sử dụng cối chày do lực phân tán thủ công nên cần thiết các thành phần trong công thức phải có độ nhớt nhất định để thao tác dễ dàng.

2.2. Máy lắc:

Các máy lắc thông dụng có thể được dùng để chế nhũ tương. Thiết bị này thích hợp khi pha dầu có độ nhớt thấp và dễ phân tán. Trong vài trường hợp nhất định, sự lắc gián đoạn lại hiệu quả hơn sự lắc liên tục. Sự lắc liên tục không những phân chia pha phân tán mà còn phân chia cả pha liên tục làm cho nhũ tương khó hình thành hơn. Các máy lắc có thể dùng trong sản xuất ở quy mô nhỏ.

2.3. Các máy khuấy cơ học:

Các máy khuấy kiểu chân vịt (cánh quạt) có thể dùng vừa để trộn vừa nhũ hóa. Loại thiết bị này hoạt động tốt nếu hỗn hợp có độ nhớt bằng hoặc nhỏ hơn độ nhớt của glycerol.

Các máy trộn dùng điện cỡ nhỏ sử dụng quy mô nhỏ. Các thiết bị này giúp điều chế nhũ tương với chất nhũ hóa là gôm arabic hay thạch trong thời gian nhanh và giúp tiết kiệm năng lượng.

Cần chú ý các thiết bị khuấy cơ học cung cấp năng lượng lớn làm gia tăng nhiệt độ của hỗn hợp đồng thời làm cho không khí lọt vào nhũ

tương. Tính chất nhũ tương thay đổi khi chuyển sang quy mô sản xuất.

2.4. Máy xay keo (Colloid mills):

Nguyên tắc hoạt động của máy xay keo là ép hỗn hợp qua một khe giữa stator và 1 rotor được quay với tốc độ lên tới 2.000 – 18.000 vòng/phút. Khoảng cách khe hẹp giữa stator và rotor có thể điều chỉnh được, thông thường từ 25 μ m trở lên. Hỗn hợp nhũ tương khi được ép qua khe hẹp sẽ chịu một lực cắt cực mạnh để tạo thành một hệ phân tán rất đồng đều, có các tiểu phân rất mịn.

Nguyên tắc hoạt động của các máy xay keo đều tương tự nhau. Tuy nhiên, mỗi nhà sản xuất đều thiết kế thêm những bộ phận hỗ trợ đặc biệt giúp gia tăng nhiệt độ. Do đó cần thiết phải thiết kế hệ thống làm lạnh trong máy xay keo.

Máy xay keo cũng thường được dùng để nghiền nhỏ các chất rắn khi điều chế hỗn dịch, đặc biệt là các hỗn dịch có chứa chất rắn khó thấm chất dẫn.

2.5. Thiết bị đồng nhất hóa (Homogenizers)

Các loại máy khuấy trộn đều có thể sử dụng để điều chế nhũ tương. Tuy nhiên muốn điều chế nhũ tương mịn cần thiết phải dùng máy đồng nhất hóa. Có thể sử dụng thiết bị đồng nhất hóa theo 2 cách:

- Các thành phần có trong nhũ tương được trộn với nhau và cho qua máy đồng nhất hóa để có sản phẩm cuối cùng.

- Điều chế nhũ tương thô bằng các phương tiện khác, sau đó cho nhũ tương thô qua máy đồng nhất hóa để có nhũ tương mịn có độ ổn định cao.

Các pha đã được trộn đều với nhau hoặc các nhũ tương thô được đồng nhất hóa bằng cách ép qua khe giữa một van (valve) bởi áp suất cao. Áp suất ép đạt đến 1.000 – 5.000 psi và tạo được nhũ tương phân tán rất mịn.

Để điều chế nhũ tương theo đơn (dùng ngay) ở quy mô nhỏ có thể dùng các máy đồng nhất thủ công. Sự điều chế được thực hiện qua 2

giai đoạn:

- Lắc hỗn hợp trong chai.

- Ép hỗn hợp qua thiết bị. Sự ép có thể thực hiện nhiều lần để thu được nhũ tương có chất lượng cao.

Các máy đồng nhất hóa thường hút nhiều không khí vào trong sản phẩm. Bọt khí trong nhũ tương có thể làm hỏng nhũ tương vì một phần chất nhũ hóa bị hấp thụ ở liên bề mặt khí – nước, sau đó trạng thái vật lý của nhũ tương sẽ bị biến đổi. Hiện tượng này đặc biệt xảy ra khi nhũ tương có chất nhũ hóa là protein.

Thiết bị đồng nhất hóa thường được sử dụng để điều chế nhũ tương dạng lỏng, cũng được dùng để điều chế hỗn dịch, nhất là các hỗn dịch có được chất không thấm chất dẫn.

2.6. Thiết bị siêu âm

Điều chế nhũ tương có thể thực hiện bằng sự rung do siêu âm ở tần số cao (100 – 500KHz). Phương pháp này chỉ áp dụng điều chế nhũ tương lỏng có độ nhớt thấp, không áp dụng để sản xuất nhũ tương.

V. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG VÀ ĐÓNG GÓI BẢO QUẢN

1. Kiểm soát chất lượng

1.1. Tính chất

Nhũ tương có thể chất mềm, mịn màng đồng nhất giống như kem. Nhũ tương lỏng phải đục trắng và đồng nhất giống như sữa.

Nhũ tương coi như hồng nếu pha dầu và pha nước đã tách ra hoặc thành lớp riêng, khuấy lắc cũng không khôi phục lại trạng thái đồng nhất.

1.2. Xác định kiểu nhũ tương:

- *Phương pháp pha loãng*

Nhỏ một giọt nước cất vào một lượng nhỏ nhũ tương trên lam kính, giọt nước khuếch tán nhanh vào khối nhũ tương mà nhũ tương vẫn đồng nhất ta kết luận nhũ tương đem thử là nhũ tương D/N. Nếu giọt nước vẫn đọng thành khối riêng trên bề mặt nhũ tương thì nhũ

tương đem thử là nhũ tương N/D.

- *Phương pháp nhuộm màu*

Nguyên tắc: Chất màu sử dụng tan trong pha nào của nhũ tương thì pha đó sẽ có màu còn pha thứ hai sẽ không có màu.

- *Phương pháp đo độ dẫn điện*

Nguyên tắc: Pha nước nhũ tương dẫn điện, pha dầu nhũ tương không dẫn điện. Nhũ tương cho dòng điện chạy qua thì pha nước là môi trường phân tán.

2. Đóng gói, bảo quản

Nhũ tương thuốc tương đối khó bảo quản vì để lâu dễ bị tách lớp, ôi khét, nấm mốc phát triển. Ngoại trừ nhũ tương thuốc tiêm được bảo quản theo chế độ riêng, các nhũ tương thuốc uống, dùng ngoài được bảo quản trong chai lọ khô, nút kín để nơi mát, nhiệt độ ít thay đổi. Nhiệt độ tăng thúc đẩy sự oxi hóa các chất béo, nhiệt độ giảm làm kết tinh nước và dẫn đến tách lớp.

Các chất bảo quản được sử dụng như các alcol, glycerol, nồng độ 10 – 20%; nipagin hoặc nipagin và nipazol 0,1 – 0,2% cho các nhũ tương dùng trong; benzalkonium clorid 0,01%, cloresol 0,1 – 0,2% cho các nhũ tương dùng ngoài. Chất chống oxy hóa như tecoferol 0,05 – 0,1% BHT (butyl hydroxytoluen) 0,1% để ổn định pha dầu.

Bao bì của nhũ tương có thể tích lớn hơn thể tích thuốc và trên nhãn phải ghi dòng chữ “*lắc trước khi dùng*”.

VI. MỘT SỐ VÍ DỤ NHỮ TƯƠNG

1. Nhũ tương tự nhiên

Điều chế từ các loại hạt có dầu và không có tác dụng dược lý.

Quy ước: 1 phần hạt điều chế thành 10 phần nhũ tương.

Ví dụ: Hạt lạc 10g
 Nước cất vd 100ml

Phần dầu nhũ tương là dầu có trong hạt, pha nước trong nhũ tương là nước cất và nước có trong hạt, chất nhũ hóa là albumin có

trong hạt.

Tiến hành: Ngâm hạt lạc vào nước nóng, loại bỏ lớp vỏ lụa cho nhân lạc trắng vào cối thêm đồng lượng nước cất nghiền thật kỹ thành bột nhão mịn, thêm nước còn lại nghiền trộn đều lọc qua gạt thu lấy nhũ tương.

2. Potio nhũ tương

Potio có 3 loại: Potio chính tên, potio nhũ tương và potio hỗn dịch.

Potio nhũ tương phối hợp các dược chất và chất phụ tan trong nước và trong dầu thành một dạng thuốc lỏng đồng nhất.

Ví dụ:Rp	Bromoform	2g
	Natribenzoat	4g
	Codein phosphas	0,2g
	Siro đơn	20g
	Nhũ tương dầu vđ	100ml

M.f potio

Pha dầu: Gồm dầu của nhũ tương dầu và Bromoform

Pha nước: Nước cất của nhũ tương, siro đơn, codein phosphas và Natribenzoat.

Chất nhũ hóa gồm arabic 9g

Tiến hành: Cân và nghiền 9g gồm arabic/cối sạch, khô. Hòa tan 2g Bromoform vào 10g dầu thực vật, cho pha dầu vào gồm đảo nhẹ để gồm thấm đều thêm 18ml nước, dùng chày đánh nhanh mạnh liên tục để được nhũ tương đặc.

Hòa tan Natribenzoat vào 20ml nước nóng rồi hòa tan tiếp Codein phosphas.

Dùng lượng nước còn lại pha loãng nhũ tương đặc rồi phối hợp dung dịch Natribenzoat, Codein phosphas và siro đơn vào nhũ tương pha loãng bổ sung nước vừa đủ 100ml.

Đóng chai, dán nhãn đúng quy chế, nhãn có thêm dòng chữ “lắc

trước khi dùng”.

3. Nhũ tương dầu thuốc

Nhũ tương dầu được điều chế từ các loại dầu có tác dụng dược lý. Có thể hòa tan hoặc không hòa tan thêm được chất có tác dụng hiệp đồng và các chất phụ. Tỷ lệ pha dầu rất cao nên phải dùng hỗn hợp chất nhũ hóa: gồm arabic – adragant – thạch hoặc tween – span.

Ví dụ	Rp	Dầu parafin	35g
		Tween 80 và span 80	6g
		Nước cất vđ	100ml

Tiến hành: Cân dầu parafin vào cốc thủy tinh đun nước nóng 60°C hòa tan span và dầu nóng.

Đun nóng nước khoảng 65°C hòa tan Tween 80 vào nước nóng.

Phối hợp 2 pha dùng lực gây phân tán để tạo ra nhũ tương và cho nhũ tương qua thiết bị đồng nhất hóa.

Đóng chai, dán nhãn đúng quy chế, nhãn có thêm dòng chữ “*lắc trước khi dùng*”.

4. Nhũ tương thuốc tiêm

Điều chế từ chất béo như các dầu thực vật: Dầu dừa (đậu nành), vừng, oliu để tiêm truyền nhằm cung cấp acid béo và năng lượng cho cơ thể.

Kích thước của pha dầu phải có đường kính khoảng 0,5µm (< 1µm và không có tiểu phân nào > 1µm).

Chất nhũ hóa mạnh, không độc, chuyển hóa dễ trong cơ thể như lecithin đã được loại cephalin và được hydrogen hóa để bảo hòa acid béo hoặc dùng polysorbat (Tween) hay polyglyceryl monooleat (Demol), các dẫn chất của polypropylen với PEG (Pluronic).

Tăng độ nhớt bằng glucose, sorbitol, glycerol.

Chống oxy hóa tocoferol 0,1%.

Điều chế trong điều kiện vô trùng, bảo quản trong lọ tráng silicol

và trong bầu khí trơ (nitơ).

Các chất không được gây biến đổi thành phần của máu và làm kết vón hồng cầu.

Ví dụ:	Dầu hạt gòn (cotton seed oil)	15ml
	Dextrose	4g
	Lecithin	1,2g
	Pluronic F.68	0,3g
	Nước cất	vừa đủ 100ml

Phối hợp dầu và Lecithin. Đun nóng đến 70°C

Cho Dextrose và Pluronic F.68 vào nước đun đến 90°C

Phối hợp 2 pha rồi cho vào phân tán tiếp trong máy đồng nhất hóa.

Đóng chai, hấp 20 phút ở áp suất 15 PSI (1kgf).

Hiện nay, các nhũ tương vô trùng dùng tiêm thường được điều chế bằng phương pháp đồng nhất hóa ở nhiệt độ và áp suất cao, bằng phương pháp này có thể điều chế được các nhũ tương có kích thước nhỏ hơn 1µm. Để tiệt trùng có thể dùng phương pháp liên nhiệt hoặc lọc.

Chương 8: HỖN DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU:

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, thành phần của hỗn dịch thuốc.
2. Trình bày được ưu điểm, nhược điểm của hỗn dịch thuốc.
3. Trình bày được những phương pháp điều chế hỗn dịch thuốc thông dụng
4. Điều chế được một số hỗn dịch thuốc thông dụng

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Hỗn dịch thuốc là các thuốc lỏng để uống, tiêm, dùng ngoài chứa các dược chất rắn không hòa tan được phân tán đều dưới dạng các hạt rất nhỏ (đường kính lớn hơn 0,1 micromet) trong dẫn chất là nước hoặc dầu.

Thuật ngữ “Sữa” đôi khi được sử dụng để chỉ các hỗn dịch với chất dẫn là nước dùng để uống (ví dụ Sữa magnesi). Thuật ngữ “Magma” thường dùng để mô tả các hỗn dịch của các chất rắn vô cơ như bentonic phân tán trong nước, trong đó có khuynh hướng hydrat hóa mạnh và có sự kết hợp các tiểu phân chất rắn để tạo ra thể chất sệt và có tính lưu biến kiểu thixotrop.

Thuật ngữ “Thuốc xức” được dùng để phân loại các hỗn dịch và nhũ tương bôi lên da cho tác dụng tại chỗ.

Dạng hỗn dịch hoàn chỉnh để có thể dùng ngay: Là chất lỏng đục hay thể lỏng có một lớp cặn ở đáy chai, khi lắc nhẹ cặn này phải phân tán đều trở lại trong chất dẫn.

Dạng bột hay dạng cốm: Trước khi sử dụng chuyển thành hỗn dịch hoàn chỉnh bằng cách lắc với một lượng chất dẫn thích hợp.

Hỗn dịch không được dùng để tiêm tĩnh mạch hay động mạch.

2. Phân loại hỗn dịch

2.1. Theo nguồn gốc chất dẫn

- Hỗn dịch nước
- Hỗn dịch dầu
- Hỗn dịch glycerin

2.2. Theo đường dùng

- Hỗn dịch uống
- Hỗn dịch tiêm dưới da, tiêm bắp (không được tiêm TM và tủy sống)
- Hỗn dịch dùng ngoài.

2.3. Theo kích thước tiểu phân

Hỗn dịch thô (coarse suspension): Là hệ phân tán dị thể của các tiểu phân rắn có kích thước lớn hơn 1 μ m, giới hạn tối đa của các tiểu phân rắn trong khoảng 50 - 75 μ m

Hỗn dịch keo (colloidal suspension): Là hệ phân tán vi dị thể của các tiểu phân rắn có kích thước nhỏ hơn 1 μ m. Ví dụ như hỗn dịch nhôm hydraxyd, magnesi hydroxyd. Trong hỗn dịch keo, kích thước các tiểu phân rắn nhỏ gần như các hạt keo nên tuân theo chuyển động Brown và các hiện tượng nhiệt động khác nên khá bền vững và thường ở trạng thái lỏng đục.

3. Thành phần

➤ Dược chất

Dược chất chính là chất rắn không tan hoặc rất ít tan trong dẫn chất. Gồm có 2 loại:

- Loại không tan nhưng có bề mặt tiểu phân dễ thấm trong môi trường phân tán.
- Loại khó thấm chất dẫn.

➤ Môi trường phân tán

➤ - Môi trường phân tán gồm nước và các chất lỏng phân cực, hoặc dầu và các chất lỏng không phân cực.

- Ngoài ra còn có các chất bảo vệ dược chất, chất điều vị, điều hương, chất bảo quản chống nấm mốc.

4. Đặc điểm của hỗn dịch thuốc

- Đặc điểm nổi bật là dạng thuốc có cấu trúc hệ phân tán cơ học nên không bền vững về mặt nhiệt động học, pha phân tán dần dần sẽ tách ra khỏi môi trường phân tán.

- Hỗn dịch là chất lỏng đục hoặc thể lỏng có một lớp cặn dưới đáy chai khi lắc lên cặn sẽ phân tán trở lại thể lỏng đục.

5. Ưu nhược điểm hỗn dịch thuốc

5.1. Ưu điểm

- Có thể chế được các dược chất rắn không tan hoặc ít tan trong các chất dẫn dưới dạng thuốc lỏng, có thể đưa thuốc vào cơ thể bằng nhiều đường hơn khi điều chế dạng rắn; thuốc uống dễ hơn cho trẻ em.

- Hạn chế được nhược điểm một số dược chất khi hòa tan không bền vững, mùi vị khó uống, kích thích niêm mạc tiêu hóa (các kháng sinh).

- Làm cho dược chất có tác dụng chậm hơn nhưng bền hơn hoặc hạn chế tác dụng tại chỗ.

- Hạn chế tác dụng độc của một số dược chất.

5.2. Nhược điểm

- Là hệ phân tán dị thể nên khó điều chế và không ổn định.

- Phân tán không chính xác nếu không điều chế và sử dụng cẩn thận.

6. Yêu cầu chất lượng thuốc hỗn dịch

Yêu cầu chung:

Hỗn dịch khi để yên thì dược chất rắn phân tán có thể tách riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng nhất trong dẫn chất khi lắc nhẹ trong 1 – 2 phút và giữ nguyên trạng thái đó trong vài phút.

Yêu cầu về pH, định tính, định lượng, sai số thể tích và các yêu cầu kỹ thuật khác: Đạt theo quy định trong chuyên luận riêng.

Bột hoặc cốm để pha hỗn dịch:

Phải đáp ứng yêu cầu chung của dạng Thuốc bột hoặc Thuốc cốm.

Khi để yên được chất rắn phân tán có thể tách lớp riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng đều trong chất dẫn, khi lắc nhẹ trong 1 – 2 phút và giữ nguyên trạng thái đó trong vài phút.

II. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH, ỔN ĐỊNH VÀ SINH KHẢ DỤNG CỦA HỖN DỊCH THUỐC

1. Ảnh hưởng của tính thấm môi trường phân tán của chất rắn không tan

Để hỗn dịch hình thành và ổn định các tiểu phân chất rắn phải dễ thấm môi trường phân tán.

- Các dược chất rắn thân nước dễ điều chế đạt yêu cầu các hỗn dịch thuốc nước.

- Các dược chất rắn sợ nước dễ điều chế đạt yêu cầu các hỗn dịch dầu.

Để làm cho các dược chất rắn sợ nước thành thân nước người ta dùng các chất điện hoạt phân tử cấu tạo có 2 phần: Phần thân nước và phần thân dầu. Chất điện hoạt khi cho vào 2 pha rắn – lỏng của hỗn dịch phân tử sẽ định hướng bề mặt tiếp xúc hai pha tạo màng phân tử, ion tạo quanh các tiểu phân chất rắn, làm giảm sức căng bề mặt giữa hai pha nên các tiểu phân chất rắn dễ thấm chất dẫn hơn.

Ngoài ra còn dùng các chất keo thân nước hoặc một số chất rắn vô cơ thân nước dạng hạt rất nhỏ để biến chất rắn sợ nước thành thân nước.

Áp dụng khi điều chế hỗn dịch thuốc tiêm và thuốc dùng ngoài người ta dùng các chất điện hoạt làm chất gây thấm.

Điều chế thuốc hỗn dịch uống người ta dùng các chất keo nước

hoặc các chất rắn thân nước ở dạng hạt nhỏ làm chất gây thấm.

1.1. Ảnh hưởng của tỷ trọng hai pha

Hiệu số tỷ trọng giữa dược chất rắn phân tán và chất lỏng môi trường phân tán càng nhỏ thì hỗn dịch càng ổn định và bền vững.

1.2. Ảnh hưởng kích thước tiểu phân phân tán

Kích thước tiểu phân phân tán càng nhỏ (nhờ lực gây phân tán mạnh và chất gây thấm có khả năng phân tán như chất điện hoạt) thì hỗn dịch càng dễ hình thành và ổn định.

1.3. Ảnh hưởng của độ nhớt chất dẫn

Độ nhớt càng lớn thì hỗn dịch dễ hình thành và bền vững.

1.4. Các yếu tố khác

Các yếu tố như pH, chất điện giải, chất bảo quản,... cũng có ảnh hưởng đến chất lượng của hỗn dịch thuốc.

Trong trường hợp dược chất có tính ion hóa, có thể dùng môi trường đệm để làm cho dược chất ít tan. Ngoài ra, các chất đệm còn được dùng để kiểm soát tình trạng ion hóa của chất bảo quản, chất tạo độ nhớt hoặc duy trì pH của hỗn dịch ở một khoảng thích hợp.

Các hỗn dịch nên có chất bảo quản để ngăn ngừa sự phát triển của vi khuẩn.

2. Kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc

2.1. Các trường hợp điều chế thuốc thành dạng hỗn dịch

Khi pha chế theo đơn không phải đơn thuốc nào cũng ghi rõ dạng thuốc pha chế mà người pha chế phải căn cứ vào phân tích thành phần của thuốc mà quyết định dạng thuốc điều chế thích hợp.

Thường gặp 4 trường hợp phải điều chế thành dạng hỗn dịch:

- Trong đơn có dược chất rắn thực tế không tan trong môi trường phân tán lỏng.

- Trong đơn có mặt dược chất rắn có thể tan được trong dung môi nhưng độ tan của dược chất thấp, khối lượng dung môi trong đơn

không đủ để tạo dung dịch thật. Thực chất là dung dịch bão hòa các dược chất rắn ít tan.

- Có sự kết tủa khi thay đổi dung môi khi phối hợp các thành phần của chế phẩm, kết tủa không thay đổi bản chất hóa học dược chất mà chỉ làm thay đổi tính chất vật lý (độ tan) trong chất lỏng.

- Kết tủa khi phối hợp dung dịch có chứa các chất có phản ứng hóa học với nhau, các chất kết tủa không cùng bản chất hóa học với các chất tham gia phản ứng, các chất kết tủa này phải có tác dụng dược lý mong muốn.

2.2. Kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc

2.2.1. Phương pháp phân tán

Lực cơ học gây phân tán như nghiền, xay, khuấy, trộn hoặc dùng siêu âm để phân chia hoạt chất rắn và phân tán vào chất dẫn.

Áp dụng khi hoạt chất rắn không hòa tan hoặc rất ít tan trong chất dẫn đồng thời cũng không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong các dung môi trợ thông thường khác (trong ancol, dầu thực vật).

Tiến hành

* Quy mô sản xuất lớn:

Giai đoạn đầu dược chất rắn được phân chia thành các tiểu phân có kích thước thích hợp.

Ở quy mô lớn, các tiểu phân dược chất rắn được nghiền với một lượng nhỏ chất dẫn đã chứa chất gây thấm, để yên vài giờ để loại khí. Đồng thời, hòa tan hoặc phân tán chất gây thấm trong một lượng lớn chất dẫn và để một thời gian cho sự hydrat hóa xảy ra hoàn toàn. Sau đó, thêm từng lượng nhỏ dược chất đã được gây thấm vào trong chất dẫn đã được hòa tan (hoặc phân tán) chất gây thấm. Các chất điện giải hoặc môi trường đệm phải được thêm vào rất cẩn thận để tránh sự thay đổi điện tích của các tiểu phân. Cuối cùng thêm các tá dược còn lại như chất bảo quản, chất màu, mùi thơm. Sau khi phối hợp tất cả các thành phần, cần dùng máy đồng nhất hóa hoặc máy siêu âm để làm giảm kích

thước của các khối kết tụ để tạo một sản phẩm thích hợp (mịn).

* Quy mô bào chế nhỏ với phương tiện chày cối:

Nghiền khô: Dược chất rắn được nghiền đến độ mòn thích hợp.

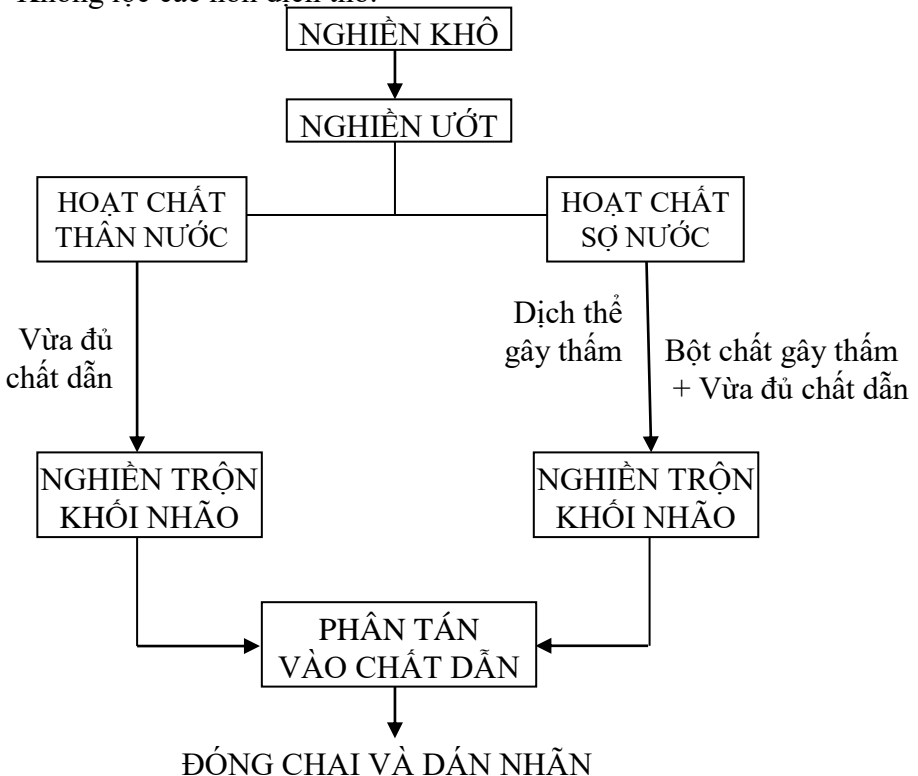
Nghiền ướt: Dược chất rắn được nghiền với một lượng nhỏ chất dẫn đủ để thấm ướt toàn bộ bề mặt của dược chất rắn (còn gọi là tạo thành khối nhão).

Trường hợp dược chất rắn có bề mặt sợ nước và chất dẫn là nước thì chất gây thấm được thêm vào giai đoạn này.

Phân tán vào chất dẫn đến thể tích quy định.

Chú ý: Giai đoạn nghiền ướt là giai đoạn quyết định độ mịn và chất lượng của hỗn dịch.

Không lọc các hỗn dịch thô.



Sơ đồ 8.1. Sơ đồ điều chế hỗn dịch bằng phương pháp phân tán cơ học
 2.2.2. *Phương pháp ngưng kết*

Dựa trên cơ sở quá trình ngưng kết các tiểu phân kích thước bé như các ion, phân tử, micell thành các tiểu phân lớn hơn có kích thước đặc trưng hệ phân tán hỗn dịch (đường kính $> 0,1$ micromet).

Điều chế hỗn dịch chỉ trong quá trình điều chế dược chất rắn ở dạng tiểu phân phân tán trong chất dẫn được tạo ra dưới dạng kết tủa do khi pha chế thay đổi dung môi hoặc phản ứng trao đổi ion với nhau tạo ra chất mới không hòa tan trong chất dẫn.

Hoặc điều chế hỗn dịch dược chất rắn không tan trong chất dẫn nhưng lại dễ tan trong dung môi khác.

- *Ngưng kết do làm thay đổi dung môi*

Hỗn dịch được tạo ra do dược chất bị thay đổi dung môi và bị kết tủa khi đem pha chế hỗn hợp chất rắn với chất dẫn. Pha trộn dung dịch trước dược chất sẽ kết tủa với dịch thể chất thân nước (siro, keo tween 80) rồi phối hợp từ từ từng ít một hỗn hợp này vào toàn bộ lượng chất dẫn khi phối hợp phải luôn khuấy trộn.

- *Ngưng kết do phản ứng hóa học tạo tủa*

Hỗn dịch được tạo ra do phản ứng trao đổi với nhau tạo thành chất mới không tan trong chất dẫn (chất kết tủa có tác dụng dược lý mong muốn) phải dùng toàn bộ lượng chất dẫn có trong công thức để hòa tan riêng từng chất thành dung dịch thật loãng rồi mới phối hợp dần vào nhau, khuấy trộn đều để phân tán đều.

2.2.3. *Bột cốm để pha hỗn dịch*

Dược chất không bền vững trong chất dẫn (kháng sinh) thì không điều chế dạng hỗn dịch mà điều chế dưới dạng bột hoặc cốm nhỏ, trong thành phần có sẵn chất gây phân tán và ổn định. Khi dung môi lắc với chất dẫn chuyển thành hỗn dịch

3. Kiểm tra chất lượng thuốc

ĐDVN chưa quy định cụ thể phương pháp kiểm tra chất lượng chung của các hỗn dịch thuốc.

Có một số phương pháp áp dụng để kiểm tra:

1. Mức độ phân tán đồng đều của các dược chất rắn không tan: lắc chai thuốc chia thành từng liều, ly tâm, lắng cạn đem cân. Lượng chất rắn có trong từng liều chênh lệch không đáng kể.

2. Soi kính hiển vi để quan sát hình dạng, đo độ lớn và đếm số lượng tiểu phân dược chất rắn có trong thể tích xác định (dụng cụ giống buồng đếm hồng cầu).

3. Xác định vận tốc lắng cạn: lắng đều hỗn dịch cho một thể tích xác định vào một ống đong, đọc thể tích lắng cạn sau từng khoảng thời gian xác định.

4. Bảo quản

Đóng hỗn dịch vào chai lọ kín có dung tích lớn hơn thể tích thuốc và trên nhãn có ghi dòng chữ “*lắc trước khi dùng*”.

5. Một số ví dụ hỗn dịch thuốc

5.1. Hỗn dịch Bactrim

Công thức:

Sulfamethaxazol	2,4g
Trimethoprim	0,48g
Nipagin	0,136g
Na CMC	0,3g
Natri saccharin	0,06g
Tween 80	0,12g
Propylenglycol	2,4g
Acid citric	0,064g
Chất thơm	vđ
Nước cất	vđ 60ml

Kỹ thuật bào chế:

- Cân Sulfamethaxazol và Trimethoprim nghiền mịn trộn thành bột kép.

- Ngâm Na CMC trong khoảng 10ml nước ấm cho trương nở hoàn toàn, thêm tween 80 trộn đều.

- Cho hợp dịch này vào cối có bột kép, nghiền kỹ thành bột nhão.

- Hòa tan Nipagin vào Propylenglycol, hòa tan Natri saccharin và Acid citric vào nước, phối hợp hai dung dịch này làm chất dẫn kéo dần hỗn dịch vào chai.

- Thêm chất thơm.

- Thêm nước cất vừa đủ, lắc đều.

- Dán nhãn đúng quy chế, có nhãn phụ “*lắc trước khi dùng*”

Thuốc uống điều trị các bệnh nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp: Viêm phế quản, đường tiêu hóa, đường tiết niệu, sinh dục

Chất lượng thành phần: Theo tiêu chuẩn cơ sở.

5.2. Hỗn dịch chữa đau dạ dày

Công thức:

Bismuth nitrat base	2g
Siro đơn	20g
Nước tiêu hồi	vđ 100ml

Tiến hành:

Nghiền khô Bismuth nitrat base trong cối thật mịn.

Thêm đồng lượng siro vào và nghiền kỹ đến khi thu được khối bột nhão thật mịn.

Thêm dần nước tiêu hồi vào (mỗi lần 10 - 15), nghiền, khuấy, lắng gạn kéo bột sang dụng cụ thích hợp.

Thêm nốt siro đơn còn lại, lắc đều rồi bổ sung nước tiêu hồi vừa đủ 100ml.

Đóng chai, dán nhãn đúng quy định (thành phẩm thường dùng trong và có nhãn phụ “*lắc trước khi dùng*”).

Công dụng: Chữa đau dạ dày.

5.3. Hỗn dịch điều chế dạng bột

Công thức:

Penicillin G	300.000 IU
Procaïn Penicillin	900.000 IU
Lecithin	9mg

Acid nitric đồng lượng với Natri citrat vừa đủ

Tiến hành: - Nghiền riêng các dược chất thành bột mịn.

- Trộn đều lần lượt Lecithin, Penicillin G, Procaïn Penicillin, Acid nitric và Natri citrat thành khối đồng nhất.

- Đóng túi hoặc lọ, dán nhãn thành phẩm thường dùng trong các trường hợp viêm tấy

- Khi dùng hòa với 2ml nước cất vô khuẩn, lắc đều thành hỗn dịch để tiêm.

5.4. Hỗn dịch dạng thuốc cốm

Công thức:

Framycetin	5g
Phtalyl sulfathiazol	50g
Bentonite	10g
Pectin	5g
Acid sorbic	2,8g

Tá dược ngọt và làm thơm vđ 100g

Tiến hành

- Nghiền mịn riêng các dược chất có trong đơn, trộn đều theo nguyên tắc trộn bột kép.

- Thêm từ từ từng ít tá dược dính làm thành khối ẩm, xát cốm trên cỡ rây thích hợp.

- Sấy nhẹ 30 – 40⁰ cho khô.

- Đóng lọ có chia vạch tới 100ml, mỗi lọ đóng 40g, dán nhãn thành phần thường dùng.

- Công dụng: Kháng khuẩn chữa đi tướt, viêm ruột cho trẻ em.

Chương 9: THUỐC PHUN MÙ

MỤC TIÊU:

1.Trình bày được ưu nhược điểm, phân loại, thành phần cấu tạo của thuốc phun mù, cơ chế vận hành các loại van định liều và không định liều, hướng dẫn sử dụng đúng các loại thuốc phun mù.

2.Trình bày được nguyên tắc lựa chọn chất đẩy, bình chứa, van, công thức thuốc phun mù có cấu trúc dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột thuốc.

3.Trình bày được hai phương pháp sản xuất thuốc phun mù, các giai đoạn kỹ thuật, các thiết bị cần dùng trong sản xuất.

4.Trình bày nguyên tắc kiểm tra chất lượng trong sản xuất thuốc phun mù và đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của thành phẩm.

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm

Thuốc phun mù là dạng thuốc khi sử dụng, thuốc được phân tán thành những tiểu phân rất nhỏ thể rắn hoặc thể lỏng trong không khí. Dược chất có thể ở dạng bột, dung dịch hay nhũ tương được đóng trong một hệ kín và được đẩy khỏi hệ tới nơi điều trị nhờ áp suất của khí nén, khí hóa lỏng nhờ lực cơ học do người dùng thuốc tạo ra. Thuốc phun mù được chỉ định dùng tại chỗ trên da, niêm mạc, dùng cho các hốc của cơ thể như tai, trực tràng, âm đạo hoặc xông hít qua đường hô hấp để thuốc vào phổi, vào xoang mũi.

Do đặc điểm thuốc tạo ra hệ phân tán các tiểu phân rất mịn trong không khí nên thuốc phun mù có tên gọi chung là aerosol (có tài liệu dịch là thuốc dung).

2. Phân loại thuốc phun mù

- *Thuốc phun mù phân loại theo đường dùng*: Thuốc phun mù dùng tại chỗ trên da, dùng cho tai, trực tràng, âm đạo, thuốc phun mù dùng để xông hít qua miệng, mũi vào phổi, vào xoang mũi, dưới lưỡi...

- *Thuốc phun mù phân loại theo trạng thái tập hợp của thuốc và chất đẩy trong bình chứa*: Thuốc phun mù hai pha (pha lỏng gồm dung dịch thuốc tan trong chất đẩy lỏng và pha hơi của chất đẩy), Thuốc phun mù ba pha bao gồm hỗn dịch hoặc nhũ tương thuốc và chất đẩy ở thể khí.

- *Phân loại theo cấu trúc hóa lý của hệ thuốc*: Thuốc phun mù dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột xốp.

- *Phân loại theo dụng cụ, thiết bị tạo phun mù*: Thuốc phun mù có van định liều, có van phun liên tục, có bơm định liều không dùng chất đẩy, thuốc phun mù sản xuất hàng loạt quy mô công nghiệp, loại thuốc cần dụng cụ tạo phun mù dùng để điều trị ở các khoa phòng bệnh viện, thuốc phun mù dùng khí nén, dùng khí hóa lỏng, loại có pittong tự do (tạo vách ngăn thuốc với chất đẩy) hoặc loại túi chất dẻo (đựng thuốc tách biệt khỏi chất đẩy)...

Cần lưu ý phân biệt thuốc phun mù (aerosol) cho các tiểu phân phun ra chất nhỏ (dưới 50 micromet), loại thuốc xịt (spray) còn gọi là thuốc phun mù thô địa, phun ra các tiểu phân lớn trên 100 micromet, loại thuốc xông hít (inhaler) là thuốc phun mù dùng theo đường hô hấp vào phổi. Ngoài ra còn có các dạng bột hoặc nang (chứa bột siêu mịn) dùng để xông hít. Loại thuốc phun mù này thường dùng lực cơ học bật vỡ túi, chọc thủng nang để bột mịn được hít vào đường hô hấp (sau mỗi động tác bật lực cơ học giải phóng một liều thuốc xác định).

Mỗi loại thuốc phun mù có những đặc điểm riêng sẽ được nêu trong các phần dưới đây về thành phần cấu tạo và công thức của thuốc phun mù.

3. Ưu nhược điểm

3.1. Ưu điểm

Thuốc phun mù là dạng bào chế sử dụng rất thuận tiện, dễ dàng và nhanh chóng tạo ra một liều thuốc không cần dùng một dụng cụ nào khác, đảm bảo vệ sinh, không có sự nhiễm bẩn do dụng cụ.

Thuốc được đóng trong bình kín, không có sự xâm nhập của độ ẩm, không khí và vi khuẩn, vì vậy thuốc phun mù có độ ổn định cao, tránh được sự phân hủy do các tác nhân hóa học, cũng như do sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc.

Khi cần thiết thuốc phun mù có van định liều, đảm bảo sự phân liều chính xác. Thuốc được phun ra phủ nhẹ trên nơi chỉ định, hạn chế tối đa các tác động gây kích ứng nơi dùng thuốc.

Thuốc phun mù có thể được dùng thay cho dạng thuốc tiêm đối với một số loại thuốc như hormon, thuốc chống virus,... bằng cách xông hít hoặc phun xịt vào mũi rất thuận tiện cho bệnh nhân sử dụng.

Thuốc phun mù có hiệu lực tác dụng điều trị cao, tránh được sự phân hủy dược chất ở đường tiêu hóa và ở vòng tuần hoàn qua gan vì thuốc không đi qua đường này. Khi dùng tại chỗ dược chất được tiếp xúc tốt trên da hay niêm mạc, thuốc có thể phát huy tác dụng toàn thân khi được sử dụng ở dạng xông hít qua miệng, mũi,... dược chất được hấp thụ qua mao mạch phế nang hay mô mạch dưới lưỡi vào máu.

Nói chung thuốc phun mù sử dụng liều lượng thấp, có thể hạn chế được tác dụng không mong muốn.

Một số thuốc cần phối hợp để hiệp đồng tác dụng nhưng có tương tác vật lý, hóa học khi có mặt trong cùng dạng bào chế, có thể được dùng riêng ở dạng thuốc phun mù xông hít qua mũi hoặc miệng để thuốc được hấp thụ qua đường hô hấp.

Khi dược chất ở dạng thuốc uống hoặc tiêm không có dược tính dược động học thích hợp để có tác dụng mong muốn, dược chất có thể được dùng dưới dạng thuốc phun mù theo đường hô hấp cho phép thuốc có tác dụng tốt.

3.2. Nhược điểm

Thuốc phun mù có nhiều ưu điểm nhưng cũng có một số nhược điểm sau:

- Kỹ thuật sản xuất thuốc phun mù nói chung tương đối phức tạp. Thuốc phun mù đòi hỏi đồ bao gói bao gồm bình chứa, hệ van, đầu phun... Quá trình đóng nạp chất đẩy đồng thời với quá trình đóng gói hoàn chỉnh tạo bình thuốc kín đòi hỏi các thiết bị chuyên dùng cần thiết.

- Thuốc phun mù sử dụng chất đẩy loại dẫn chất fluocarbon là chất phá hủy tầng ozon của khí quyển trái đất. Loại chất đẩy là hydrocarbon không có nhược điểm này nhưng lại là chất dễ gây cháy nổ khi tiếp xúc với nhiệt.

- Một số thuốc phun mù dùng tại chỗ khi dùng nhằm vào đường hô hấp có thể gây nguy hiểm chết người, các thuốc phun mù tuy ít gây tai biến nhưng đối với loại xông hít đường mũi hoặc miệng thuốc cần phải không được gây kích ứng đường hô hấp cũng như niêm mạc mũi, phải tan được trong niêm mạc, hấp thụ vận chuyển qua đường hô hấp, dược chất phải ổn định và kết hợp được với chất dẫn ở đường mũi và có pH từ 5,5 – 7,5.

- Thuốc phun mù dùng xông hít vào phổi nếu không có sự phối hợp của bệnh nhân hít thở theo đúng yêu cầu, liều thuốc sẽ không được hấp thu đầy đủ.

II. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC PHUN MÙ

Thuốc phun mù thông thường bao gồm 4 thành phần: Chất đẩy, bình chứa, van và nắp bấm (đầu phun) và thuốc.

1. Chất đẩy

Chất đẩy trong thuốc phun mù là các khí nén hoặc khí hóa lỏng, tạo ra áp suất cao trong bình để phun thuốc ra khỏi bình khi bấm mở van. Khí hóa lỏng gồm 2 nhóm: Các dẫn xuất của fluocarbon với các hydrocarbon, khí nén thường dùng có thuốc phun mù là nitơ, carbon dioxyd và dinitơ oxyd.

1.1. Các khí hóa lỏng dùng làm chất đẩy cho thuốc phun mù

Khí hóa lỏng có ưu điểm hơn khí nén về nhiều mặt nên thường được dùng trong các thuốc phun mù yêu cầu chất lượng cao. Bình thuốc phun mù có chứa khí hóa lỏng có thể tích gọn nhỏ do khí hóa lỏng chiếm thể tích bé. Mặt khác do có sự cân bằng giữa hai pha: lỏng – hơi nên bình thuốc giữ được áp suất hằng định trong quá trình sử dụng, bảo đảm tốt cho sự chính xác phân liều và độ mịn của các tiểu phân. Ưu điểm về thể tích có thể thấy rõ khi so sánh: Để chuyển về thể hơi, giãn nở cân bằng áp suất không khí, fluocarbon hóa lỏng tăng 24 lần thể tích, trong khi đó các khí nén chỉ tăng 3 đến 10 lần.

Khí hóa lỏng còn đóng vai trò tác nhân gây phân tán, là thành phần trong tiểu phân thuốc phun ra từ bình chứa, khí hóa lỏng hóa hơi thoát ra khỏi tiểu phân làm cho các tiểu phân thuốc tiếp tục bị phân chia nhỏ hơn, trong một số trường hợp riêng có thể tạo bột xốp.

1.1.1. Các fluocarbon

Các tính chất hóa lý như áp suất hơi, nhiệt độ sôi, tỷ trọng của khí hóa lỏng, độ tan trong nước của các chất đẩy fluocarbon được ghi trong bảng 9.1

Bảng 9.1. Tính chất hóa lý của một số chất đẩy fluocarbon (ở 21°C)

Chất đẩy (ký hiệu)	Tên hóa học	Nhiệt độ sôi (°C)	Áp suất hơi (atm)	Tỷ trọng	Độ tan trong nước (%)
11	Triclor monofluo methan	23,8	0,91	1,485	0,009
12	Diclor difluo methan	-29,8	5,78	1,325	0,008
114	Diclor tetrafluo ethan	3,8	1,87	1,408	0,007
142	Monoclor difluo ethan	9,8	2,36	1,119	0,054
152	Difluo ethan	-30,1	5,19	0,911	0,17
22	Monoclor difluo methan	-57,5	9,25	1,209	0,11

Các chất dẫn fluocarbon, nói chung, tương đối trơ về hóa học, ít độc hại và không dễ cháy. Do có những ưu điểm như đã nêu trên nên chúng được dùng cho các thuốc phun mù để xông hít qua mũi hoặc miệng tạo ra các tiểu phân có độ mịn cao để thuốc dễ hấp thu, phát huy hiệu lực điều trị tốt.

1.1.2. Các chất đẩy là hydrocarbon

Các hydrocarbon được dùng làm chất đẩy có ưu điểm so với các fluocarbon là giá thành rẻ và không gây tác hại đến khí quyển; tuy nhiên chúng dễ cháy nổ. Các chất hay dùng là propan, butan và isobutan. Isobutan được dùng riêng hoặc kết hợp với propan. Các chất này thực tế không độc hại và trơ, không tương tác hóa học. Vì không có nguyên tử halogen trong phân tử nên các hydrocarbon không bị thủy phân, có thể dùng cho các thuốc phun mù có chứa dung dịch nước.

Các hydrocarbon có tỷ trọng nhẹ hơn nước, có thể được trộn với nhau hoặc với các fluocarbon để thu được hỗn hợp chất đẩy có áp suất hơi và tỷ trọng thích hợp. Do hydrocarbon dễ cháy nên để hạn chế hoặc làm mất khả năng cháy có thể trộn lẫn với các fluocarbon. Việc lựa chọn sử dụng các loại van thích hợp cũng có thể giải quyết được nhược điểm dễ cháy của hydrocarbon, khi đó bình thuốc phun mù có chứa chất đẩy hydrocarbon vẫn có thể xếp vào loại không cháy nổ.

1.2. Các khí nén dùng làm chất đẩy

Các khí nito, dinito, oxyd, carbon dioxyd được dùng làm chất đẩy trong thuốc phun mù. Tùy theo bản chất của công thức thuốc và cấu tạo của van, thuốc có thể được phân tán qua bình tạo phun mù, bột xốp hoặc thể mềm như thuốc mỡ, bột nhão....

Khác với khí hóa lỏng, các khí nén có nhược điểm là khi sử dụng áp lực trong bình sẽ yếu dần, không ổn định. Khí nén đòi hỏi dung tích bình chứa lớn hơn khí hóa lỏng. áp suất ban đầu của khí nén trong bình thuốc phun mù thường vào khoảng 7,12atm, chiếm một thể tích khoảng 15 - 25% dung tích bình chứa (có tài liệu nêu chiếm tới 50% dung tích và áp suất trong bình khoảng 3 - 6atm).

Bảng 9.2. Tính chất của các khí nén dùng làm chất đẩy

Tính chất	Tên khí nén		
	Carbon dioxyd	Dinitơ oxyd	Nitơ
Công thức phân tử	CO ₂	N ₂ O	N ₂
Trọng lượng phân tử	44	44	28
Điểm sôi (°C)	-73	-88	-244
Áp suất hơi ở 21 ⁰ C (atm)	5,79	5,0	3,35
Độ tan trong nước 21 ⁰ C	0,7	0,5	0,014
Tỷ trọng của khí (g/ml)	1,53	1,53	0,967

Ghi chú: Độ tan được tính bằng số phần thể tích khí ở áp suất khí

quyển tan trong một phần thể tích nước.

Các khí nén còn có ưu điểm là trơ về mặt hóa học, không phản ứng tương tác với chất thuốc trong hệ. Khí nitơ và CO₂ còn có vai trò đẩy loại không khí trong hệ bình thuốc phun mù, trong một số trường hợp các khí trơ này góp phần tăng độ ổn định của thuốc.

2. Bình chứa

Bình chứa thuốc phun mù được làm bằng các vật liệu có khả năng chịu áp suất cao (12,5 - 13,5 atm ở 55⁰C).

Bình chứa thường được làm bằng kim loại hoặc thủy tinh, ít khi làm bằng chất dẻo. Bình có miệng để gắn lắp van. Kim loại làm bình có thể là nhôm, thép không gỉ hoặc thép mạ thiếc hai bề mặt bằng phương pháp điện hóa. Bề mặt thép có thể được phủ màng mỏng vecni hoặc chất dẻo. Thép không gỉ có độ chịu áp suất cao nhưng giá thành đắt, thường dùng cho loại thuốc phun mù dùng để xông hít có dung tích nhỏ không cần phải bịt kín bề mặt. Bình nhôm có độ dày từ 0,25-0,4mm.

Các bình thép thường được làm đáy và vai bình đúc liền khối, có ưu điểm chịu được áp suất do không có mối hàn. Nói chung các bình kim loại chịu được áp suất tốt nhưng có thể bị ăn mòn khi có mặt của nước, ethanol. Điển hình về tác hại này là trường hợp khi có mặt chất đẩy 21 và ethanol, bình nhôm sẽ tạo ra khí hydrogen, acetyl clorid, nhôm clorid và một số các sản phẩm phân hủy khác.

Bình chứa bằng thủy tinh trơ về hóa học, không bị ăn mòn hóa học hoặc điện hóa như bình kim loại nhưng dễ vỡ và phải làm dày, nặng hơn. Bình thủy tinh luôn được tránh bọc một lớp chất dẻo bảo vệ tránh vỡ, khi vỡ không văng bắn mảnh thủy tinh, tránh gây nguy hiểm.

3. Van

Các van làm nhiệm vụ bịt kín bình chứa và phân phối thuốc, phun ra khỏi bình tới nơi điều trị nhờ áp suất cao trong bình.

Van dùng cho thuốc phun mù đòi hỏi phải có yêu cầu chất lượng cao. Kim loại và chất dẻo làm van phải đáp ứng các yêu cầu được dụng

qui định, không gây tương kỵ với chế phẩm thuốc. Van được lựa chọn tùy thuộc vào các yếu tố: Khí đẩy, chế phẩm thuốc và cách sử dụng.

Có nhiều kiểu van, dựa trên đặc điểm tính năng phun đẩy thuốc của van có thể phân biệt hai loại van: Van phun liên tục và van định liều.

3.1. Van phun liên tục

Van phun liên tục là loại van khi bấm nút mở van thuốc được phun ra liên tục, chỉ ngừng khi bỏ tay, nút bấm trở về vị trí ban đầu đóng van lại. Van bao gồm các bộ phận:

- Cuống van
- Nắp đèn vòng đệm đầu ra
- Vòng đệm nắp van
- Khoang định liều
- Đầu bịt kín van
- Vòng đệm đầu vào khoang
- Lò xo
- Thân van
- Ống nhúng

3.2. Van định liều

Van định liều là loại van khi bấm nút mở van, thuốc chỉ được phun đẩy ra một lượng xác định. Cơ sở của việc tạo ra một liều thuốc chính xác là nhờ nguyên tắc van có một khoang trống, kích thước của khoang trống này quyết định lượng thuốc đẩy ra.

Van định liều được dùng cho các thuốc có hiệu lực mạnh, thuốc dùng để xông hít cần đảm bảo liều lượng chính xác. Các van thường cho liều thuốc một lần khoảng 50 - 150mg, 10% đối với thuốc lỏng. Một lọ thuốc phun mù nhỏ bỏ túi, dung tích 20ml có thể chứa 100 - 200 liều thuốc.

Van định liều có hai loại cơ bản: Loại van sử dụng ở thể thẳng đứng và loại van quay đầu ngược xuống. Loại van dùng đứng thẳng với

ống nhúng nhỏ thường dùng cho thuốc hệ dung dịch. Loại van quay ngược thường không có ống nhúng dùng cho hệ thuốc phun mù chứa hỗn dịch, nhũ tương.

4. Đầu phun

Nút bấm đồng thời là đầu phun, miệng phun làm nhiệm vụ thuận lợi và nhanh chóng giải phóng thuốc ra khỏi bình chứa, phun vào nơi cần điều trị. Đầu phun được gắn liền với hệ van để khi bấm van sẽ mở ra và nhanh chóng đóng lại khi thôi không bấm nút nhờ lò xo trong van.

Kích thước lỗ mở cũng như hình dạng đầu phun, bản chất vật lý của chất đẩy, cách thiết kế cấu tạo nắp phun sẽ quyết định đặc điểm thuốc phun mù tạo bột xốp hay phun mù phân tán các tiểu phân hơi lỏng hoặc rắn ... Có một số loại đầu phun cơ bản như sau:

- *Đầu phun mù*

Có khả năng tạo ra các tiểu phân tương đối nhỏ bằng cách cho hơi đẩy qua lỗ hở. Các khe khúc khuỷu khác nhau trong nút bấm có thể tạo ra sự đập vỡ cơ học làm cho luồng hơi va đập tạo ra các hạt phân tán nhỏ hơn, mặt khác hạn chế được sự thoát hơi của chất đẩy.

- *Đầu phun tạo bột xốp*: Có lỗ thoát tương đối rộng. Các lỗ thoát cho thuốc đi vào một khoang khá rộng sau đó tiếp tục được đẩy ra ngoài qua miệng phun.

- *Đầu phun tạo ra các thuốc thể mềm*: Phân tán thuốc ra có thể chất mềm như thuốc mỡ, bột nhão, cấu tạo tương tự loại đầu phun tạo bột xốp.

- *Các đầu phun đặc biệt*: Nhiều thuốc phun mù có mục đích sử dụng riêng, đòi hỏi các đầu phun có thiết kế hình dáng cấu tạo đặc biệt, sao cho thuốc được đưa đến nơi điều trị cần thiết như ở miệng, yết hầu...

III. MỘT SỐ CÔNG THỨC PHUN MÙ

1. Dung dịch để xông hít Bricanyl

Thành phần:

Terbutalin sulfat loại pha tiêm	100mg
Natri clorid	580mg
Dung dịch HCl 2M	vđ pH 3
Nước pha tiêm	100ml.

2. Thuốc phun mù Salbutamol

Thành phần

Salbutamol	20mg
Lecithin	7mg
Sorbitan trioleat	5mg
Chất đẩy 11	4140mg
Chất đẩy 12	9660mg

Chương 10: THUỐC MỠ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đại cương và thành phần của thuốc mỡ
2. Hiểu được kỹ thuật điều chế - sản xuất thuốc mỡ
3. Hiểu được việc kiểm tra chất lượng thuốc mỡ

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Thuốc mỡ là dạng thuốc có thể mềm, dùng để bôi lên da hay niêm mạc, nhằm bảo vệ da hoặc đưa thuốc thấm qua da. Bột nhão bôi da là loại thuốc mỡ có chứa một tỷ lệ lớn dược chất rắn không tan trong tá dược. Kem bôi da có thể chất mềm và mịn màng do sử dụng các tá dược nhũ tương chứa một lượng chất lỏng đáng kể.

2. Phân loại

- Thuốc mỡ mềm: Có thể chất mềm, tá dược thường dùng thuộc nhóm thân dầu hoặc tá dược khan.

- Thuốc mỡ đặt hay bột nhão bôi da: Là dạng thuốc mỡ có chứa một lượng lớn dược chất rắn ở dạng bột không tan trong tá dược.

- Sáp: có thể dẻo do chứa một tỷ lệ sáp, các alcol béo cao, parafin hoặc các hỗn hợp thực vật và sáp.

- Kem bôi da: Có thể chất mềm và mịn màng do chứa một lượng lớn tá dược lỏng nước, glycerin ...

Tuy nhiên các phân loại này không đáp ứng được một cách đầy đủ các chế phẩm khác như gel, hệ điều trị da

2.1. Phân loại:

- Thuốc mỡ: Là những chế phẩm có thể chất mềm, dùng bôi ngoài da hoặc niêm mạc.

- Thuốc mỡ tra mắt: Đáp ứng đủ yêu cầu của chế phẩm dùng cho nhãn khoa, được sản xuất theo điều kiện vô khuẩn và thành phẩm phải

bất buộc thử độ vô khuẩn.

- Kem: Là dạng thuốc bán rắn, có chứa một hay nhiều dược chất được hòa tan hay phân tán vào tá dược thích hợp.

- Gel: Dạng thuốc có thể chất mềm, trong đó một hay nhiều dược chất được hòa tan hay phân tán trong tá dược polyme thiên nhiên hoặc tổng hợp.

- Hệ trị liệu qua da: Dùng dán ngoài da, dược chất có thể giải phóng, hấp thu qua da vào hệ mạch theo mức độ và tốc độ xác định.

2.2. Theo quan điểm lý hóa

- Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán đồng thể: Dược chất được hòa tan trong tá dược thân dầu hoặc thân nước.

- Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể: Thành phần gồm dược chất và tá dược không hòa tan vào nhau.

+ Thuốc mỡ kiểu hỗn dịch: Dược chất rắn đã nghiền, xay mịn được phân tán đều trong tá dược.

+ Thuốc mỡ kiểu nhũ tương: Dược chất thể lỏng hoặc hòa tan trong một tá dược hoặc một dung môi trung gian, được nhũ hóa vào một tá dược không đồng tan.

+ Thuốc mỡ thuộc nhiều hệ phân tán: Bản thân tá dược có thể là một nhũ tương và dược chất ở dạng tiểu phân rắn, mịn được phân tán trong tá dược hoặc cũng có thể dược chất gồm nhiều loại với độ tan trong tá dược, dung môi khác nhau hoặc có thể xảy ra tương kỵ nếu cùng hòa tan trong dung môi ... Lúc đó sẽ hình thành dạng thuốc mỡ có cấu trúc phức tạp hơn.

2.3. Theo mục đích sử dụng, điều trị

- Thuốc mỡ dùng để bảo vệ da và niêm mạc

- Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ: Sát khuẩn, giảm đau...

- Thuốc mỡ hấp thu hoặc gây tác dụng điều trị toàn thân.

3. Hệ điều trị qua da (TTS)

- Hệ trị liệu qua da là một dạng thuốc hấp thu qua da đặc biệt,

dùng để dán lên những vùng da của cơ thể gây được tác dụng phòng và điều trị bệnh.

- Về cấu tạo thông thường có 4 loại:

+ TTS trong đó dược chất giải phóng thuốc qua màng.

+ TTS trong đó dược chất được khuếch tán vào cốt trơ.

+ TTS trong đó dược chất được phân tán trong nền dính.

+ TTS trong đó dược chất hòa tan trong các polymer thân nước.

* Ưu điểm:

+ Tránh được các yếu tố ảnh hưởng như: pH của dịch tiêu hóa, thức ăn trong dạ dày ...

+ Dược chất được hấp thu thẳng vào hệ mạch, tránh được những chuyển hóa qua gan lần đầu có thể bị phân hủy hoặc giảm hiệu lực điều trị.

+ Nồng độ thuốc luôn luôn được duy trì trong vùng có tác dụng điều trị.

+ Bệnh nhân không cần phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày và thời gian ban đêm không cần phải lo ngại.

Hệ điều trị qua da thường chỉ áp dụng đối với những dược chất có tác dụng mạnh, liều không quá 2mg/ngày. Mặt khác các hoạt chất này phải bền vững, không quá bền vững, không quá nhạy cảm, và gây kích ứng da.

* Các dược chất hay dùng trong các hệ trị liệu qua da thường gặp là:

- Các thuốc giảm đau, chống có thắt

- Các thuốc dùng cho bệnh tim mạch, huyết áp cao

- Các nội tiết tố

- Các dược chất khác: Clopheniramin, ephedrin ...

II. THÀNH PHẦN CỦA THUỐC MỠ

1. Dược chất: Bao gồm các loại rắn, lỏng, tan hoặc không tan trong tá dược.

2. Tá dược:

2.1. Vai trò của tá dược

- Có tác dụng tiếp nhận bảo quản, giải phóng dược chất và dẫn thuốc qua da và niêm mạc với tốc độ và mức độ thích hợp, đảm bảo hiệu quả điều trị mong muốn.

2.2. Yêu cầu đối với tá dược

- Phải có khả năng tạo với các dược chất thành hỗn hợp đồng đều, trong đó dược chất dễ đạt độ phân tán cao.

- Phải không có tác dụng dược lý riêng và không cản dược chất phát huy tác dụng.

- Phải có pH trung tính hoặc acid nhẹ, gần giống với pH của da.

- Không cản trở các hoạt động sinh lý bình thường của da, không làm khô và không gây kích ứng da.

- Phải giải phóng dược chất với tốc độ và mức độ mong muốn.

- Phải bền vững về mặt lý hóa, không dễ bị hỏng bởi nấm mốc và vi khuẩn.

- Ít gây bẩn da và quần áo, dễ rửa sạch.

2.3. Phân loại tá dược

2.3.1. Nhóm tá dược thân dầu

- Dầu, mỡ, sáp:

+ Ưu điểm: Dễ bắt dính da và hấp thu tốt trên da, dược chất dễ hấp thu, một số có khả năng hút nước nên thấm sâu.

+ Nhược điểm: Trơn nhờn, kỵ nước, gây bẩn, khó rửa sạch, gây cản trở hoạt động sinh lý bình thường ở da. Giải phóng hoạt chất chậm, dễ bị ôi khét.

- Các dẫn chất của dầu, mỡ, sáp:

+ Các dầu, mỡ, sáp hydrogen hóa: Bền vững hơn, không bị biến chất, ôi khét trong quá trình bảo quản và có khả năng nhũ hóa mạnh hơn.

+ Các dầu, mỡ, sáp polyoxyethylen glycol: Có đặc tính thân nước

và khả năng thấm cao, thích hợp với tất cả các loại da và niêm mạc.

+ Lanolin polyoxyethylen glycol hóa: Dễ tan trong nước, alcol và có tác dụng dịu, dẫn chất này được dùng làm tá dược nhũ hóa trong các thuốc mỡ nhũ tương.

- Các chất phân lập từ dầu, mỡ, sáp và các dẫn chất của chúng.

+ Các acid béo: Acid stearic, acid oleic ...

+ Các dẫn chất của acid béo: Ester của acid béo với alcol hay được dùng làm tá dược thuốc mỡ với thuốc bôi trơn.

- Hydrocarbon: Thường dùng làm tá dược trong thuốc mỡ và trong mỹ phẩm.

2.3.2. Tá dược thân nước

* Ưu điểm:

- Có thể hòa tan hoặc trộn đều với nước và nhiều chất lỏng phân cực.

- Giải phóng hoạt chất nhanh, nhất là những hoạt chất dễ tan trong nước.

- Thể chất tương đối ổn định

- Không cản trở các hoạt động bình thường của da

- Không trơn nhờn, dễ rửa sạch bằng nước.

* Nhược điểm:

- Kém bền vững, dễ bị vi khuẩn và nấm mốc xâm nhập.

- Dễ bị khô cứng, nứt mặt trong quá trình bảo quản.

Ví dụ: Gel polysaccharid, gel dẫn chất cellulose.

2.3.3. Tá dược hấp phụ (tá dược khan, tá dược hút, tá dược nhũ hóa)

* Ưu điểm

- Khá bền vững, có thể hút nước và các chất lỏng phân cực

- Có thể phối hợp với nhiều dược chất kỵ nước

- Giải phóng hoạt chất tương đối nhanh

- Có khả năng thấm sâu

* Nhược điểm

- Trơn nhờn, khó rửa sạch
- Có thể cản trở tới việc sinh lý bình thường của da.

Ví dụ: Lanolin khan, hỗn hợp của lanolin và các dẫn chất của lanolin với vaselin.

2.3.4. Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh

* Ưu điểm:

- Giải phóng hoạt chất tương đối nhanh.
- Dễ bám thành lớp mỏng trên da và niêm mạc
- Không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da.
- Mịn màng về thể chất, hình thức đẹp.
- Thấm sâu

* Nhược điểm:

- Độ bền nhiệt động học kém, dễ bị tách lớp.
- Cần phải có chất bảo quản vì dễ bị vi khuẩn và nấm mốc phát triển.

- Loại nhũ tương D/N dễ rửa sạch bằng nước, nhưng loại N/D khó rửa sạch.

Để điều chế tá dược nhũ tương, cần dùng các tá dược đóng vai trò tương dầu, tương nước và các chất nhũ hóa. Tùy thuộc vào bản chất và số lượng các chất nhũ hóa, tá dược tạo thành có tính chất kiểu nhũ tương N/D và D/N.

III. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ - SẢN XUẤT THUỐC MỠ

1. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp hòa tan

1.1. Điều kiện áp dụng

- Dược chất: Hòa tan trong tá dược hoặc dung môi hoặc trong một dung môi trung gian, có thể trộn đều hoặc hòa tan với các tá dược.

- Tá dược: Thân dầu, thân nước, và tá dược khan.

1.2. Các giai đoạn chính

- Chuẩn bị dược chất: Tăng độ hòa tan của dược chất bằng cách xay nghiền.

- Chuẩn bị tá dược:

+ Nếu là hỗn hợp tá dược cần phải phối hợp lọc, tiệt khuẩn, nếu cần.

+ Nếu là tá dược thân nước cần phải phối hợp đun chảy trước.

+ Nếu là tá dược gel, cần có thời gian ngâm nguyên liệu tạo gel trong môi trường phân tán để gel đồng nhất.

- Phối hợp dược chất với tá dược: Hòa tan ở nhiệt độ thường hoặc đun nóng cho giảm thời gian thao tác.

2. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp trộn đều đơn giản

2.1. Điều kiện áp dụng

- Dược chất: Dược chất rắn không tan hoặc ít tan trong tá dược, có thể xảy ra tương kỵ giữa các dược chất nếu công thức có nhiều dược chất.

- Tá dược: Có thể thân dầu, thân nước, tá dược khan, tá dược nhũ tương

2.2. Các giai đoạn chính

- Làm bột đơn, bột kép dược chất rắn có trong công thức: cần nghiền mịn

- Chuẩn bị tá dược

- Làm mỡ đặc: Để làm mịn dược chất, dễ phối hợp và trộn đều với lượng tá dược còn lại.

- Phối hợp mỡ đặc với tá dược còn lại: theo nguyên tắc đồng lượng

- Cán hoặc làm đồng nhất

- Đóng gói

2.3. Phương tiện, thiết bị dùng trong sản xuất thuốc mỡ

- Máy xay hoặc máy nghiền bi

- Rây hoặc máy rây với cỡ rây thích hợp

- Máy làm bột siêu mịn

- Máy trộn thuốc mỡ chuyên dụng

- Máy cán 3 trục hoặc máy làm đồng nhất

3. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp nhũ hóa

3.1. Với tá dược nhũ tương có sẵn

- Điều kiện áp dụng

+ Dược chất: Lỏng phân cực, bán phân cực, không đồng tan, khó trộn đều với tá dược. Hoặc các dược chất mềm hay rắn dễ hòa tan trong dung môi trơ phân cực, các dược chất chỉ phát huy tác dụng dược lý tốt nhất khi được dùng dưới dạng dung dịch nước.

- Tá dược: Thuộc nhóm tá dược khan.

Thuốc mỡ điều chế theo phương pháp này có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D, thuộc hệ phân tán dị thể.

- Các giai đoạn

Với các dược chất lỏng: Thêm dần từng lượng nhỏ vào tá dược khan, vừa thêm vừa khuấy nhẹ nhàng trong dụng cụ thích hợp. Sau khi đã cho hết dược chất, tiếp tục khuấy trộn mạnh cho tới khi thu được thuốc mỡ đồng nhất.

3.2. Trường hợp tá dược nhũ tương chưa có sẵn

- Điều kiện áp dụng

+ Dược chất: Có thể ở trạng thái lỏng hoặc rắn nhưng hòa tan được trong tương nước hoặc tương dầu trong thành phần nhũ tương.

+ Tá dược: Các nhũ tương hoàn chỉnh

Thuốc mỡ tạo thành được gọi là kem, có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D hoặc D/N.

3.3. Các giai đoạn

- Hòa tan dược chất, chất nhũ hóa, chất phụ trong pha dầu hoặc pha nước.

- Sau đó đun tương dầu khoảng 65 – 70°C, tương nước cao hơn vài độ, cho tương nước vào tương dầu hoặc ngược lại tùy thuộc vào loại nhũ tương tạo thành là N/D hay D/N. Khuấy trộn trong thiết bị thích hợp cho tới khi nguội và thu được nhũ tương đồng nhất, đóng hộp hoặc tuýp.

IV. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC MỠ

1. Kiểm tra tính chất vật lý của thuốc mỡ và tá dược

1.1. Kiểm tra độ đồng nhất của thuốc mỡ

Mục đích là kiểm tra sự phân tán đồng đều của dược chất trong tá dược, nhất là những thể phẩm có cấu trúc thể hỗn dịch.

1.2. Xác định điểm nhỏ giọt

Thuốc mỡ không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37⁰C. Vì vậy, việc xác định điểm nhỏ giọt là cần thiết.

1.3. Xác định điểm đông đặc

Nhiệt độ hạ thấp xuống dưới điểm đông đặc sau đó lại tăng một cách đột ngột. Giá trị cao nhất của sự tăng nhiệt độ là điểm đông đặc của nguyên liệu.

1.4. Xác định chỉ số nước

Chỉ số nước là lượng nước tối đa biểu thị bằng gam mà 100gam tá dược khan nước ở nhiệt độ thường có khả năng hút được.

2. Kiểm tra tính chất lưu biến của thuốc mỡ

2.1. Xác định độ nhớt

Việc xác định độ nhớt của thuốc được tiến hành bằng các nhớt kế đặc biệt như nhớt kế quay.

2.2. Xác định thể chất

Việc xác định thể chất của thuốc mỡ là rất cần thiết: đo độ xuyên sâu, đo độ đàn mỏng, đo độ dính, đo khả năng chảy ra khỏi ống tuýp.

Chương 11: THUỐC ĐẶT

MỤC TIÊU

- 1. Phân biệt được các dạng thuốc đạn, thuốc trứng, thuốc bút chì về hình dạng, kích thước, khối lượng và nơi đặt.*
- 2. Trình bày được ưu nhược điểm của thuốc đạn.*
- 3. Nêu được những tá dược thường dùng để điều chế thuốc đặt về cấu tạo, ưu nhược điểm và cách sử dụng.*
- 4. Nắm được kỹ thuật điều chế thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn.*

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Thuốc đặt là những dạng thuốc phân liều, có thể rắn ở nhiệt độ thường, khi đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể thì chảy lỏng hoặc hòa tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất, nhằm gây tác dụng điều trị tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

Thực ra thuốc đặt là tên gọi chung cho các dạng thuốc đạn, thuốc trứng và thuốc bút chì. Tuy có hình thù, kích thước và khối lượng khác nhau nhưng các dạng thuốc này thường được xếp chung là thuốc đặt, vì giống nhau về cách dùng, thành phần và kỹ thuật bào chế.

2. Phân loại

Căn cứ vào nơi đặt, các dạng thuốc đặt được phân làm 3 loại, có tên gọi như sau:

- Đặt trực tràng: Có tên gọi là thuốc đạn (Suppositoria Rectalis).
- Đặt âm đạo: Có tên gọi là thuốc trứng (Suppositoria Vaginalis).
- Đặt niệu đạo hoặc các hốc nhỏ hơn hoặc các lỗ rò: Có tên gọi là thuốc bút chì (Styli medicamentosi).

3. Đặc điểm

3.1. Về hình thù, kích thước và khối lượng

Thuốc đạn

Thường có dạng hình trụ, hình nón và hình thủy lôi, có đường kính từ 10 - 15 mm, chiều dài 30 - 40 mm, khối lượng từ 1 - 3 gam, trung bình 2 gam, loại dùng cho trẻ em thường có khối lượng 1 gam.

Thuốc trứng

Thường dạng hình cầu, hình trứng và hình lưới có khối lượng từ 3-10 gam, trung bình 5 gam.

Thuốc bút chì

Có hình giống lõi bút chì, một đầu nhọn, có đường kính từ 1 - 4 mm, chiều dài từ 6 - 20 cm, khối lượng từ 0,5 - 4 gam.

3.2. Về tác dụng

Các thuốc dạng trứng và dạng bút chì được dùng chủ yếu để gây tác dụng điều trị tại chỗ như sát trùng, giảm đau, cầm máu, làm dịu, làm săn se, chống nấm ..., riêng thuốc đạn ngoài tác dụng điều trị tại chỗ còn dùng để điều trị toàn thân. Thực tế thường gặp thuốc đạn hạ sốt giảm đau, an thần, gây ngủ, chữa hen phế quản

4. Sự hấp thu dược chất từ thuốc đạn và các yếu tố ảnh hưởng

4.1. Sự hấp thu dược chất từ thuốc đạn

Sau khi đặt vào trực tràng, viên thuốc được chảy lỏng hoặc hòa tan trong niêm dịch, dược chất được giải phóng và hấp thu vào cơ chế theo 2 đường chủ yếu:

Đường thứ 1: Theo tĩnh mạch trực tràng dưới và tĩnh mạch trực tràng giữa vào tĩnh mạch chủ dưới rồi vào hệ tuần hoàn chung không qua gan.

Đường thứ 2: Theo tĩnh mạch trực tràng trên vào tĩnh mạch cửa qua gan rồi vào hệ tuần hoàn chung.

Tỉ lệ dược chất hấp thu theo mỗi đường phụ thuộc vào vị trí đặt của viên thuốc vào trực tràng. Nếu viên thuốc đặt vào vùng tĩnh mạch trực tràng dưới thì lượng chất hấp thu theo đường thứ nhất là 70% và

theo đường thứ 2 là 30%. Nếu viên thuốc đặt vào vùng tĩnh mạch trực tràng giữa tỉ lệ được chất hấp thu theo mỗi đường là 50%.

Dạng thuốc đạn có những ưu điểm:

Có khoảng 50 - 70% lượng được chất sau khi hấp thu được chuyển vào hệ tuần hoàn không phải qua gan, không bị phân hủy ở gan trước khi gây tác dụng.

Dạng thuốc đạn còn thích hợp với được chất có mùi khó chịu, dễ gây nôn khi uống thuốc, các được chất dễ bị phân hủy bởi dịch dạ dày hoặc các được chất bị chuyển hóa nhanh ở gan.

Dạng thuốc đạn cũng thích hợp với người bệnh là phụ nữ có thai dễ bị nôn khi uống thuốc, trẻ em còn bé sợ uống thuốc, bệnh nhân ở trạng thái hôn mê không thể uống thuốc.

5. Yêu cầu chất lượng của thuốc đặt

- Phải có hình thù, kích thước, khối lượng phù hợp với nơi đặt, sai số khối lượng từng viên so với khối lượng trung bình không quá 5%.

- Mỗi viên thuốc phải chứa lượng được chất yêu cầu, được chất phải được phân tán đồng đều trong toàn viên thuốc, mặt cắt của viên thuốc phải đồng nhất. Hàm lượng được chất trong một viên định lượng bằng phương pháp qui định và sai lệch không quá 10% so với hàm lượng yêu cầu.

- Viên thuốc phải có độ bền cơ học đủ để giữ được hình thù trong quá trình bào quản và khi sử dụng có thể dùng tay đặt vào các hốc của cơ thể một cách dễ dàng.

- Phải nhanh chóng chuyển sang thể lỏng sau khi đặt để giải phóng được chất.

- Phải dịu với niêm mạc và gây được tác dụng điều trị mong muốn.

II. TÁ ĐƯỢC CỦA THUỐC ĐẶT

1. Các yêu cầu đối với tá được thuốc đặt

- Phải giải phóng được chất nhanh tạo điều kiện cho được chất

hấp thu dễ dàng.

- Thích hợp với nhiều loại dược chất hay gặp trong thuốc đạn, không gây tương kỵ với các dược chất có khả năng tạo với các dược chất thành hỗn hợp đồng đều.

- Thích hợp với nhiều phương pháp điều chế: Đổ khuôn, nặn hoặc ép khuôn.

- Bền vững, không bị biến chất trong quá trình bảo quản và không gây kích ứng niêm mạc nơi đặt.

2. Phân loại tá dược

Dựa vào khả năng hòa tan và cơ chế giải phóng dược chất người ta chia tá dược thuốc đặt làm ba nhóm như sau:

Nhóm 1:

Các tá dược béo không tan trong nước nhưng chảy lỏng ở thân nhiệt để giải phóng dược chất. Gồm hai phân nhóm:

- a. Các dầu mỡ sáp
- b. Các dẫn chất của dầu mỡ sáp.

Nhóm 2:

Các tá dược thân nước, hòa tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất. Gồm hai phân nhóm:

- a. Các keo thân nước có nguồn gốc tự nhiên.
- b. Các keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp.

Nhóm 3:

Các tá dược nhũ hóa vừa có khả năng chảy lỏng, vừa có khả năng nhũ hóa để giải phóng dược chất.

3. Một số tá dược thông dụng

3.1. Các tá dược béo chảy lỏng ở thân nhiệt để giải phóng dược chất

3.1.1. Các dầu mỡ sáp

Bơ cacao

Bơ cacao thu được bằng cách chiết hoặc ép từ hạt của cây cacao.

Là chất rắn màu vàng nhạt có mùi thơm dễ chịu của cacao, có tỷ

trọng ở 20°C là $d = 0,94 - 0,96$ chảy ở 34 – 35°C, độ đông rắn 25°C không tan trong nước, ít tan trong cồn, dễ tan trong ether, cloroform.

Cấu tạo bởi ester của glycerin với các acid béo no và chưa no như: Acid palmitic, stearic, oleic, linoleic.

Cách sử dụng:

Khi sử dụng bơ cacao làm tá dược thuốc đặt người ta phải biết cách khắc phục những nhược điểm của bơ cacao.

- Để tăng độ cứng và nhiệt độ nóng chảy của bơ cacao người ta thường phối hợp bơ cacao với một tỷ lệ thích hợp các tá dược béo có nhiệt độ nóng chảy cao hơn như:

Sáp ong với tỷ lệ từ 3 – 6%

Parafin với tỷ lệ từ 1 – 3%

- Witepsol S_(52 – 55 – 58) có đặc điểm chung là có nhiệt độ nóng chảy tương đối thấp, khi chảy có độ nhớt tương đối cao, thích hợp để điều chế thuốc đặt có chứa dược chất có tỷ trọng lớn dễ lắng khi đổ khuôn.

- Witepsol E_(75 – 76 – 79 – 85) có đặc điểm chung là có nhiệt độ nóng chảy cao, thích hợp để điều chế thuốc đặt về mùa nóng, thuốc đặt có chứa dược chất làm hạ nhiệt độ nóng chảy của tá dược và thuốc đặt cần tác dụng tại chỗ.

3.2. Các tá dược thân nước

3.2.1. Các keo thân nước có nguồn gốc tự nhiên

Tá dược gelatin glycerin

Theo Dược điển Việt Nam I tá dược gelatin glycerin có thành phần như sau:

Gelatin : 10g

Glycerin : 60g

Nước : 30g

Cách điều chế: Thái nhỏ gelatin vào nước cho trương nở. Đun nóng cách thủy glycerin lên 55 – 60°C, đổ gelatin đã ngâm ở trên vào khuấy cho tan hoàn toàn, lọc nhanh qua gạc.

Khi điều chế tá dược gelatin glycerin cần lưu ý:

- Không đun hỗn hợp quá 60°C vì ảnh hưởng tới khả năng tạo gel của gelatin.

- Chỉ điều chế tá dược này khi dùng ngay hoặc chỉ dùng trong một vài ngày, nếu để lâu hơn phải cho thêm chất bảo quản chống nấm mốc thích hợp như nipagin, nipasol với tỉ lệ 0,1 – 0,2%, hoặc clometaxileol 0,1% ...

- Tỷ lệ gelatin glycerin và nước có thể thay đổi chút ít cho phù hợp với tính chất của dược chất và điều kiện khí hậu khác nhau.

Tá dược thạch

Thạch thường dùng với nồng độ 2% trong hỗn hợp bằng phần glycerin và nước để làm tá dược thuốc trứng. Tá dược này chỉ bền ở môi trường trung tính hoặc hơi kiềm. So với tá dược gelatin, tá dược thạch có độ bền cơ học kém hơn, chế với tá dược thạch viên thuốc dễ vỡ.

3.2.2. Các keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp

Tá dược polyethylene glycol

Chất thông dụng nhất trong keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp là tá dược polyethylenglycol (PEG). Để làm tá dược thuốc đặt người ta hay dùng hỗn hợp các PEG ở thể mềm và rắn để hỗn hợp thu được có độ chảy trong khoảng $45 - 55^{\circ}\text{C}$.

Ưu điểm:

- Có nhiệt độ nóng chảy cao hơn thân nhiệt nên viên thuốc có độ bền cơ học cao hơn so với viên thuốc chế từ tá dược béo chảy lỏng ở thân nhiệt. Vì vậy PEG là tá dược thích hợp với điều kiện khí hậu nhiệt đới.

- Thích hợp để điều chế thuốc đặt có chứa các dược chất ít tan trong nước.

Nhược điểm:

- Do độ cứng của viên thuốc lớn nên thường gây đau nếu chỗ đặt

bị tổn thương, cho nên không dùng để điều chế thuốc đạn chữa trĩ hậu môn, rò hậu môn.

- Có tính háo ẩm cho nên khi hút niêm dịch thường kích thích nhu động, vì vậy nếu thời gian hòa tan quá dài vì viên thuốc có thể bị đẩy ra ngoài.

Một số hỗn hợp PEG hay dùng làm tá dược thuốc đặt:

Hỗn hợp 1: Polyetylglycol 1000: 96%

Polyetylglycol 4000: 4%

- Hỗn hợp này có độ chảy tương đối thấp nên hòa tan tương đối nhanh trong niêm dịch để giải phóng dược chất, thích hợp để điều chế thuốc đạn nhằm gây tác dụng chung trên cơ thể hoặc thuốc đạn có số lượng lớn các dược chất ở dạng bột.

Hỗn hợp 2: Polyetylglycol 1000: 75%

Polyetylglycol 4000: 25%

Hỗn hợp này có độ chảy và độ cứng cao hơn hỗn hợp 1, dùng thích hợp trong trường hợp thuốc đặt cần giải phóng dược chất từ từ, hoặc thuốc đặt có chứa dược chất ở thể lỏng.

3.2.3. Các tá dược nhũ hóa

Các tá dược nhũ hóa thường là một chất hỗn hợp các chất có khả năng nhũ hóa mạnh, khi đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể thì vừa có khả năng hút niêm dịch vừa có khả năng chảy lỏng để giải phóng dược chất. Tuy nhiên để đảm bảo giải phóng dược chất một cách chắc chắn, người ta chỉ sử dụng các chất nhũ hóa có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn thân nhiệt.

Nhìn chung các tá dược nhũ hóa có thể chất gần giống các tá dược béo. Để chế thuốc đặt nhằm gây tác dụng tại chỗ thường dùng tá dược nhũ hóa tạo kiểu nhũ tương N/D. Để chế thuốc đặt gây tác dụng toàn thân dùng tá dược nhũ tương kiểu D/N. Với tá dược này sau khi được giải phóng dược chất sẽ khuếch tán dễ dàng vào niêm dịch thấm nhanh qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn chung.

3.2.3.1. Ưu điểm của các tá dược nhũ hóa

- Giải phóng dược chất nhanh.

- Sau khi được giải phóng dược chất tiếp xúc nhanh với niêm mạc để phát huy tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng chung trên toàn thân.

3.2.3.2. Một số tá dược nhũ hóa hay dùng để điều chế thuốc đặt

Monolen (hay propylenglycol monostearat)

Là chất rắn, trơn mịn giống bơ cacao, nhưng có độ bền cơ học cao hơn, chảy ở 36 – 37°C.

Ưu điểm:

- Thích hợp với nhiều loại dược chất hay dùng để điều chế thuốc đặt.

- Không có tác dụng dược lý riêng và dịu với nơi đặt.

- Bền vững trong quá trình bảo quản.

- Dễ đổ khuôn và dễ lóc khuôn.

- Có thể dùng một mình hoặc phối hợp nhiều tá dược khác để điều chỉnh thể chất.

Tween 61 (polyetylenglycol 4-Sorbitan monostearat)

Bảng 11.1. Hệ số thay thế của một số dược chất với tá dược bơ cacao hoặc các tá dược béo có $d = 0,95$

STT	Tên dược chất	Hệ số thay thế	
		E	F
1	anlgin	1,27	0,79
2	anestessin	1,33	0,75
3	antipirin	1,25	0,8
4	acid boric	1,50	0,66
5	acid benzoic	1,50	0,66
6	acid galic	2,00	0,5
7	acid salicylic	1,30	0,77

8	acid tanic	1,60	0,63
9	bismut carbonat	4,50	0,22
10	bismut salicylat	4,50	0,22
11	bismut galat basic	2,70	0,37
12	bismut nitrat basic	6,00	0,16
13	bôm peru	1,10	0,91
14	cao benladon	1,30	0,77
15	cao opi	1,40	0,70
16	chì acetat	2,50	0,40
17	cloral hydrat	1,50	0,67
18	cocain hydroclorid	1,30	0,77
19	codein hydroclorid	1,50	0,67
20	Euphylin	1,10	0,91
21	papaverin hydroclorid	1,59	0,63
22	phenobarbital	1,20	0,83
23	Phenol	0,90	1,10
24	Iodoform	4,00	0,25
25	kali clorid	4,50	0,22
26	kali bromide	1,00	1,00
27	kẽm oxyd	4,00	0,25
28	kẽm sulfat	2,80	0,35
29	quinin sulfat	1,00	1,00
30	luru huỳnh kết tửa	1,60	0,62
31	Menthol	0,70	1,4
32	morfin hydroclorid	1,60	0,62
33	natri bromide	2,30	0,43
34	procain hydroclorid	1,20	0,83
35	Resorcín	1,40	0,71

36	santonin	1,30	0,77
37	sulfanilamid	1,70	0,6
38	sulfatthiazon	1,60	0,62
39	theobromin	1,40	0,71
40	theophylin	1,23	0,81

Vậy 1,65 g decmatol thay thế được x gam bơ cacao

$$x = 1,65 \cdot 1/2,7 = 0,6g$$

Tương tự như vậy: 1,1 gam ichtyol thay thế được 1 gam bơ cacao, 1,65 gam ichtyol thay thế được y gam bơ cacao.

$$y = 1,65 \cdot 1/1,1 = 1,5g$$

Vậy lượng bơ cacao cần lấy là: $3 \cdot 11 - (0,6 + 1,5) = 30,9g$

Cách thứ 2 dựa vào HSTT nghịch F

Như đã tra bảng HSTT ở trên:

Có nghĩa là 1g decmatol thay thế được 0,36g bơ cacao, 1,65g decmatol thay thế được x gam bơ cacao.

$$y = 1,65 \cdot 0,36/1 = 0,6g$$

Tương tự như vậy: 1,1g ichtyol thay thế được 0,90g bơ cacao, 1,65 gam ichtyol thay thế được y gam bơ cacao.

$$y = 1,65 \cdot 0,90/1 = 1,5g$$

Vậy lượng bơ cacao cần lấy là:

$$3 \cdot 11 - (0,6 + 1,5) = 30,9g$$

Người ta chỉ tính sẵn HSTT của các dược chất với bơ cacao. Khi đã biết HSTT của một dược chất của bơ cacao ta có thể tính được HSTT của dược chất đó với các tá dược khác theo biểu thức sau:

$$E_2 = E_1 \cdot d_1/d_2$$

Trong đó:

E_2 là HSTT của dược chất với tá dược khác.

E_1 là HSTT của dược chất đó với bơ cacao.

d_1 là khối lượng riêng của bơ cacao.

d_2 là khối lượng riêng của tá dược khác.

Trường hợp dược chất và tá dược có tỷ trọng khác nhau và lượng dược chất trong một viên lớn hơn 0,05g để đảm bảo mỗi viên thuốc chứa đúng lượng dược chất yêu cầu thì phải dựa vào hệ số thay thế của dược chất với tá dược để tính chính xác lượng tá dược cần lấy.

Người ta quy ước gọi hệ số thay thế thuận (HSTT thuận) của dược chất với tá dược là E và hệ số thay thế nghịch (HSTT nghịch) là F.

- HSTT thuận (E) của một dược chất với tá dược là lượng dược chất thay thế được 1 gam tá dược về mặt thể tích khi đổ khuôn. Hay nói một cách khác là HSTT thuận của một dược chất với một tá dược là lượng dược chất có thể tích bằng thể tích của 1 gam tá dược đó.

- HSTT nghịch ($F = 1/F$) là lượng tá dược có thể tích bằng thể tích của 1 gam dược chất.

HSTT của các dược chất đối với bơ cacao đã được tính sẵn và ghi thành bảng, chúng ta chỉ việc tra bảng và tính lượng tá dược cần lấy (bảng 11.1)

Ví dụ: Cách tính nguyên phụ liệu cho đơn thuốc sau:

Rp

Decmatol : 0,15g

Ichtyol : 0,15g

Bơ cacao vđ : 3,00g

M.F.Sup D.t.d : N^o10

Đơn thuốc trên cho lượng dược chất và tá dược của một viên, yêu cầu điều chế 10 viên như vậy:

Khuôn thuốc 3g có nghĩa là khuôn chứa được 3 g bơ cacao không có dược chất, nhưng ở đây khối lượng riêng của bơ cacao và dược chất khác nhau, bơ cacao có khối lượng riêng $d = 0,95$ còn Decmatol có khối lượng riêng $d = 2,6$. Vấn đề đặt ra là phải tính xem khối lượng

Ichtyol và Dematol đã thay thế được bao nhiêu bơ cacao để tính chính xác lượng bơ cacao cần lấy.

Để thu được 10 viên thuốc ta phải tính nguyên liệu dư 10% có nghĩa là tính nguyên liệu phụ liệu cho 11 viên.

Lượng decmatol cần lấy: $0,15 \times 11 = 1,56\text{g}$

Lượng ichtyol cần lấy: $0,15 \times 11 = 1,65\text{g}$

Chúng ta phải tính xem lượng bơ cacao cần lấy là bao nhiêu.

Tra bảng chúng ta biết:

HSTT của decmatol với bơ cacao $E = 2,7$ và $F = 0,37$

HSTT của ichtyol với bơ cacao $E = 1,1$ và $F = 0,90$

Dựa vào HSTT của các dược chất với bơ cacao để tính chính xác lượng bơ cacao cần lấy để điều chế đơn thuốc trên.

Có hai cách tính như sau:

- Cách thứ nhất dựa vào HSTT thuận E

Như đã tra bảng HSTT:

Có nghĩa là 2,7g decmatol thay thế được 1 gam bơ cacao.

Là chất rắn, màu trắng hơi ngà giống bơ cacao nhưng không trơn nhờn giống bơ cacao. Chảy ở $35 - 37^{\circ}\text{C}$, có nhiều ưu điểm giống monolin nhưng là chất nhũ hóa tạo kiểu nhũ tương D/N.

Để làm tá dược thuốc đặt, tùy trường hợp có thể dùng một mình hoặc phối hợp với các chất nhũ hóa khác, ví dụ có thể dùng các hỗn hợp sau:

Tween 61 60 phần

Tween 60 40 phần

Hoặc

Tween 61 90 phần

Glycerin monostearat 40 phần

Các thành phần tá dược trên có nhiệt độ nóng chảy $35 - 37^{\circ}\text{C}$, có thể phối hợp với nhiều loại dược chất, đảm bảo chảy hoặc rã nhanh, giải phóng dược chất tốt.

III. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC ĐẶT

1. Phương pháp đun chảy đồ khuôn

Phương pháp đun chảy đồ khuôn được thực hiện qua hai giai đoạn

- Chuẩn bị dụng cụ và nguyên phụ liệu
- Phối hợp dược chất vào tá dược và đồ khuôn.

1.1. Chuẩn bị dụng cụ và nguyên phụ liệu

1.1.1. Dụng cụ

Ở quy mô bào chế nhỏ thường sử dụng các dụng cụ sau:

- Dao bằng thép không gỉ, bàn mài hoặc cối chày sứ để làm vụn tá dược và làm mịn dược chất.

- Bát sứ hoặc bát men để đun chảy cách thủy tá dược và phối hợp dược chất vào tá dược trước khi đồ khuôn.

- Các loại khuôn bằng kim loại: Đồng, nhôm hoặc thép không gỉ có hình viên thích hợp, có thể tháo lắp dễ dàng để lấy viên thuốc ra khỏi khuôn.

1.1.2. Nguyên phụ liệu

Khi tính toán nguyên phụ liệu để đảm bảo thu được đúng số lượng viên thuốc cần điều chế thì phải tính dư 10% để trừ hao phần dính dụng cụ:

Ví dụ: Muốn điều chế 10 viên thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đồ khuôn phải tính lượng dược chất và tá dược cho 11 viên.

Ví dụ: Biết HSTT của decmatol với bơ cacao là $E = 2,7$ ta có thể tính được HSTT của decmatol với tá dược gelatin glycerin biết rằng khối lượng riêng của bơ cacao $d = 0,95$ và khối lượng riêng của tá dược gelatin glycerin là $d = 1,15$.

Ta có:

$$y = 2,7 \cdot 0,95 / 1,15 = 2,23$$

1.2. Phối hợp dược chất vào tá dược và đồ khuôn

1.2.1. Phối hợp dược chất vào tá dược

Để phối hợp dược chất vào tá dược cần phải dựa vào tính chất của dược chất mà sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp các phương pháp hòa tan, trộn đều đơn giản hoặc trộn đều nhũ hóa.

Đối với tá dược béo và tá dược nhũ hóa: Thường gặp 4 trường hợp sau:

- Trường hợp trong thành phần thuốc đặt có các dược chất dễ tan trong tá dược (cloral hydrat, anesthesin ...): Hòa tan dược chất trong một phần tá dược đã đun chảy cách thủy, cho phần tá dược còn lại vào trộn cho chảy đều.

- Trường hợp trong thành phần thuốc đặt có các dược chất ở thể lỏng phân cực hoặc dễ tan trong dung môi trơ phân cực (các loại keo, novocain hydroclorid...): Hòa tan dược chất trong một liều lượng tối thiểu dung môi trơ phân cực, sau đó nhũ hóa dung dịch đó vào tá dược đã được đun chảy cách thủy. Nếu như tá dược không có khả năng nhũ hóa thì phải thay một phần tá dược bằng chất nhũ hóa thích hợp (cholesterol, alcol cetylic hoặc lanolin khan nước...).

- Trường hợp thuốc đặt chứa các dược chất không tan trong tá dược, cũng không tan trong nước (sulfamid, paracetamol, indomethacin ...): Nghiền dược chất thành bột mịn, thêm một phần tá dược vào trộn đều. Đun chảy cách thủy phần tá dược còn lại, cho hỗn hợp bột ở trên vào trộn đều.

- Trường hợp thuốc đặt có thành phần dược chất phức tạp, thì phải kết hợp một cách hợp lý các phương pháp hoàn toàn, nhũ hóa và trộn đều đơn giản để phối hợp dược chất vào tá dược rồi đổ khuôn.

Đối với tá dược thân nước (tá dược gelatin glycerin ...). Ta cũng gặp các trường hợp tương tự như trên.

- Trường hợp thuốc đặt trong thành phần có các dược chất không tan trong dung môi trơ không phân cực (progesteron, vitamin D...). Hòa tan dược chất vào một lượng tối thiểu dần thực vật sau đó trộn đều nhũ hóa vào hỗn hợp tá dược mới điều chế ở gần nhiệt độ đông đặc.

- Trường hợp trong thành phần có các dược chất không tan trong nước cũng không tan trong dầu (cloramphenicol, sulfatazon...): Nghiền nhỏ dược chất trong cối, thêm một phần glycerin hoặc nước nghiền thành bột nhão mịn, sau đó phối hợp vào tá dược mới điều chế ở gần nhiệt độ đông đặc.

- Trường hợp thuốc đặt có thành phần dược chất phức tạp ta phải phối hợp một cách hợp lý các phương pháp hòa tan, trộn đều đơn giản và nhũ hóa để phối hợp dược chất vào tá dược rồi đổ khuôn.

1.2.2. Đổ khuôn

Sau khi phối hợp dược chất vào tá dược, phải chờ khối thuốc nguội đến gần nhiệt độ đông đặc mới đổ vào khuôn đã được diệt khuẩn và bôi trơn. Với tá dược bơ cacao thường đổ khuôn ở khoảng 27 – 28⁰C, với tá dược gelatin glycerin thường đổ khuôn ở 37 – 38⁰C.

Phải đổ nhanh và liên tục để tránh hiện tượng tạo ngấm trên viên thuốc và phải đổ sao cho khối thuốc cao hơn bề mặt khuôn 1-2mm, để khi thuốc đông rắn, viên thuốc không bị lõm đáy.

Sau khi đổ, khuôn phải được để ở nơi mát 5 - 10⁰C chờ cho thuốc đông rắn hoàn toàn, dùng dao gạt phân thuốc thừa ở trên, tháo khuôn để lấy viên thuốc ra ngoài.

2. Phương pháp ép khuôn

Cách tiến hành: Nghiền dược chất thành bột mịn, trộn thành bột kếp. Thêm dần từng phần tá dược trộn đều. Tiếp tục nghiền và lèn kỹ cho tới khi được khối thuốc dẻo dai, sau đó cho khối thuốc vào những thiết bị kiểu pittong ép khối thuốc vào các khuôn có hình thù và kích thước phù hợp với nơi đặt thuốc.

Phương pháp ép khuôn có nhược điểm sau:

- Chỉ điều chế được với các dược chất béo.
- Viên thuốc không đẹp.
- Không đảm bảo vệ sinh vô khuẩn.
- Chỉ điều chế được một số lượng nhỏ viên thuốc.

3. Phương pháp nặn

Phương pháp nặn là phương pháp rất đơn giản được sử dụng để điều chế thuốc đặt trong điều kiện không có trang thiết bị đầy đủ hoặc trong trường hợp dược chất không bền ở nhiệt độ cao.

Cách tiến hành như sau:

- Nghiền dược chất thành bột mịn, trộn thành bột kếp.
- Thêm dần từng phần tá dược trộn đều.
- Tiếp tục nghiền và lèn kỹ cho đến khi được khối thuốc dẻo dai.
- Dùng thước bẹt, và bàn chia viên lăn thành đũa viên hình trụ.
- Dùng dao chia thành các phần bằng nhau, sửa thành hình viên

phù hợp vào nơi đặt.

Ưu điểm của phương pháp nặn:

- Kỹ thuật bào chế đơn giản.
- Không cần dụng cụ phức tạp.

Nhược điểm:

- Chỉ điều chế được với các tá dược béo.
- Viên thuốc không đẹp.
- Không đảm bảo vệ sinh vô khuẩn.
- Chỉ điều chế được một số lượng nhỏ viên thuốc.

IV. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC ĐẶT

Người ta thường kiểm tra chất lượng thuốc đặt theo các tiêu chuẩn sau:

1. Cảm quan

Hình thù, kích thước, độ đồng nhất.

2. Độ đồng đều khối lượng

Khối lượng của từng viên và sai số về khối lượng mỗi viên so với khối lượng trung bình.

3. Dược điển Việt Nam II quy định thử độ tan rã thuốc đặt như sau

Dụng cụ thử là một ống bằng thủy tinh hoặc chất dẻo trong suốt có bề dày thích hợp đường kính trong 52mm, cao 60mm, bên trong có

hai tấm kim loại không gỉ, hình tròn đường kính 50mm, đặt cách nhau 30mm, mỗi tấm đục 39 lỗ, đường kính mỗi lỗ 4mm.

Thí nghiệm được tiến hành với 3 ống như vậy, mỗi ống chứa một viên thuốc và được gắn vào một que khuấy thẳng đứng có thể quay với tốc độ rất chậm. Tất cả 3 ống được đặt trong một cốc thủy tinh đựng 4 lít nước ở 37⁰C sao cho ống thử ngập sâu trong nước 90mm, cứ 10 phút thì quay chuyển chỗ trong nước một góc 180⁰C.

Đọc thời gian khi viên thuốc đã tan hoặc biến dạng hoàn toàn. Dược điển Việt Nam qui định độ tan rã của thuốc chế với tá dược béo phải nhỏ hơn 30 phút và tá dược thân nước phải nhỏ hơn 60 phút.

4. Định lượng dược chất trong một viên

Chiết dược chất và định lượng dược chất bằng các phương pháp thích hợp, tỷ lệ dược chất trong từng viên phải đạt qui định theo từng chuyên luận cụ thể.

5. Xác định khả năng giải phóng dược chất

Trong nghiên cứu các dạng thuốc đặt, nhất là các thuốc đạn người ta thường chú ý nhiều đến khả năng giải phóng dược chất vì đó là những thông số quan trọng liên quan tới sinh khả dụng của thuốc.

Với mong muốn thu được những kết quả tương ứng với tác dụng của thuốc người ta đã xây dựng những mô hình thí nghiệm có các điều kiện thí nghiệm gần giống với điều kiện của cơ thể.

V. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN THUỐC ĐẶT

Ở quy mô pha chế nhỏ (phòng bào chế bệnh viện, cửa hàng...) thuốc được đóng gói riêng từng viên bằng giấy chống ẩm (giấy bóng kính hoặc giấy thiếc...), đựng trong lọ rộng miệng nút kín hoặc trong lọ giấy cứng có ngăn riêng.

Ở quy mô công nghiệp thuốc được đựng trong những vỉ, đồng thời là khuôn bằng chất dẻo có in tên thuốc, mỗi vỉ chứa 4, 6 hoặc 8 viên thuốc. Các vỉ thuốc được đặt trong hộp giấy cứng.

Thuốc được bảo quản nơi khô, mát, nhiệt độ < 30⁰C.

Chương 12: THUỐC BỘT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, ưu nhược điểm của thuốc bột.
2. Nêu được một số đặc điểm của tiểu phân vận dụng trong bào chế.
3. Trình bày nguyên tắc bào chế bột kép.
4. Nêu được phương pháp bào chế thuốc cốm

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

ĐDVN II, tập 3 định nghĩa về thuốc bột như sau: “Thuốc bột là dạng thuốc rắn khô toi, để uống hoặc dùng ngoài, được bào chế từ một hoặc nhiều loại bột thuốc có kích thước xác định bằng cách trộn đều thành hỗn hợp đồng nhất”.

Như vậy cấu trúc cơ bản của thuốc bột là tiểu phân được chất rắn đã được phân chia đến kích thước xác định (tức là bột thuốc). Trong thuốc bột kép, ngoài tiểu phân được chất rắn, có thể có các dược chất lỏng hay mềm nhưng không được vượt quá tỷ lệ cho phép gây ảnh hưởng đến thể chất khô toi của thuốc bột.

Trong y học cổ truyền, thuốc bột được gọi là “thuốc tán”.

2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại thuốc bột.

2.1. Dựa vào thành phần

Người ta chia thành 2 loại: Thuốc bột đơn và thuốc bột kép.

2.1.1. Thuốc bột đơn

Trong thành phần chỉ có một dược chất.

2.1.2. Thuốc bột kép

Trong thành phần có từ hai dược chất trở lên.

Trong thành phần của thuốc bột, ngoài dược chất, còn có thể có tá

được. Trong thuốc bột thường gặp các tá dược sau:

- Tá dược độn hay pha loãng: Thường gặp trong bột nồng độ, dùng để pha loãng các dược chất độc hay tác dụng mạnh. Trong đó hay dùng nhất là lactose.

- Tá dược hút: Dùng cho các bột kếp có chất lỏng, mềm, chất háo ẩm tham gia vào thành phần của thuốc bột. Hay dùng các loại như calci carbonat, magnesi carbonat, magnesi oxyd ... Lượng dùng tùy theo tỷ lệ các chất lỏng, mềm có trong công thức thuốc bột.

- Tá dược bao: Dùng để cách ly các dược chất tương kỵ trong bột kếp. Thường dùng các bột trơ như magnesi oxyd, magnesi carbonat, ... Lượng dùng bằng một nửa cho đến đồng lượng với các chất cần bao.

- Tá dược màu: Thường dùng cho bột kếp chứa các dược chất độc hay tác dụng mạnh, chiếm tỷ lệ nhỏ trong hỗn hợp bột kếp, để kiểm tra sự phân tán đồng nhất của các dược chất này trong khối bột. Hay dùng nhất là carmin với tỷ lệ 25% đến 100% so với dược chất cần kiểm tra sự phân tán.

- Tá dược hương vị: Thường dùng bột thường, đường hóa học, các loại tinh dầu hoặc các chất thơm tổng hợp như các dạng thuốc khác.

2.2. Dựa vào cách phân liều đóng gói

Có 2 loại: Bột phân liều và bột không phân liều.

2.2.1. Bột phân liều

Là thuốc bột sau khi điều chế xong, được chia sẵn thành liều một lần dùng (thường là gói trong giấy gói thuốc bột) để cấp phát cho người dùng. Thuốc bột phân liều thường dùng để uống. Có 2 cách kê đơn thuốc bột phân liều pha chế theo đơn:

- Ghi tổng lượng dược chất cần lấy và số liều phải chia.
- Ghi liều dùng của dược chất và số liều phải điều chế.

Cả 2 cách kê đơn đều bao hàm một nội dung bào chế như nhau.

2.2.2. Bột không phân liều

Là thuốc bột sau khi điều chế xong, người bào chế đóng gói toàn bộ lượng thuốc bột vào một dụng cụ thích hợp rồi cấp phát cho bệnh nhân, để bệnh nhân tự phân liều lấy khi dùng. Bột không phân liều thường là bột dùng ngoài được đựng trong các lọ rộng miệng để người bệnh tiện dùng. Bột không phân liều bào chế theo đơn, trong đơn thuốc không có chỉ định phân liều mà thường ghi hướng dẫn cách dùng để người bệnh tiện sử dụng.

2.3. Dựa vào kích thước tiểu phân (KTTT)

ĐDVN II, tập 3 chia thành 5 loại:

- Bột thô (2000/355): Là bột mà tất cả các tiểu phân qua được rây số 2000 và nhiều nhất là 40% qua được rây số 355.

- Bột nửa thô (710/250): Tất cả các tiểu phân qua được rây 710 và nhiều nhất là 40% qua được rây số 355.

- Bột nửa mịn (355/180): Tất cả các tiểu phân qua được rây 355 và nhiều nhất là 40% qua được rây số 180.

- Bột mịn (180): Tất cả các tiểu phân qua được rây 180.

- Bột mịn (125): Tất cả các tiểu phân qua được rây 125.

2.4. Dựa theo cách dùng

ĐDVN II chia ra thuốc bột để uống, thuốc bột để đắp.

Trên thực tế thuốc bột được dùng theo nhiều con đường khác nhau:

- Thuốc bột để uống: Là loại thuốc bột hay gặp nhất, thường được phân liều dùng (nếu đóng nhiều lần dùng thì thường đóng kèm theo dụng cụ phân liều theo thể tích).

Thuốc bột để uống có nhiều loại: Để uống trực tiếp, để pha thành dung dịch (thường chế dưới dạng sủi bột), pha thành hỗn dịch. Với trẻ em hay dùng loại bột để pha siro (dưới dạng hòa tan hay dạng hỗn dịch).

Loại để uống trực tiếp thường được chiêu với nước hay một chất lỏng thích hợp (nước đường, nước hoa quả, nước cháo ...). Loại để pha

dung dịch hay hỗn dịch phải hòa tan hay phân tán trước khi uống.

Thuốc bột để dùng ngoài: Có thể dùng để xoa, để rắc, để đắp trên da lành hoặc da bị tổn thương (thuốc bột dùng cho vết thương phải vô khuẩn). Thuốc bột dùng ngoài thường phải là bột mịn hoặc rất mịn để tránh kích ứng.

Ngoài ra còn có các loại thuốc bột dùng trên niêm mạc (như thuốc bột dùng để hít, để phun mù, để thổi vào mũi, vào tai...) hoặc để pha tiêm, pha thuốc nhỏ mắt. Các loại thuốc bột này sẽ được xem xét tại các dạng thuốc tương ứng.

3. Ưu điểm của thuốc bột

Kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, dễ đóng gói và vận chuyển.

Thuốc bột chủ yếu đi từ dược chất rắn ổn định về mặt hóa học, tương đối bền trong quá trình bảo quản, tuổi thọ kéo dài, thích hợp với các dược chất dễ bị thủy phân, dễ bị oxy hóa, dễ biến chất trong quá trình sản xuất và bảo quản. Do đó hiện nay nhiều loại dược chất không bền và mặt hóa học thường được bào chế dưới dạng bột pha dung dịch, bột pha hỗn dịch dùng để uống hay tiêm. Cũng do đi từ dược chất rắn, ít xảy ra tương tác, tương kỵ giữa các dược chất khác nhau trong dạng thuốc lỏng, nên trong thuốc bột dễ phối hợp nhiều loại dược chất khác nhau trong cùng một đơn thuốc. Với thuốc bột dùng ngoài, do có khả năng hút dịch tiết, làm khô sạch vết thương, tạo ra dược màng che chở cho vết thương nên thuốc bột làm cho vết thương chóng lành.

Nhìn chung, do có diện tích bề mặt tiếp xúc (BMTX) với môi trường hoàn toàn lớn ít bị tác động của các yếu tố thuộc về kỹ thuật trong quá trình bào chế như đối với viên nén, nang thuốc (tá dược dính, lực nén, nhiệt độ sấy ...), cho nên thuốc bột dễ giải phóng dược chất và do đó có SKD cao hơn các dạng thuốc rắn khác.

4. Nhược điểm của thuốc bột

Dễ hút ẩm, không thích hợp với các dược chất có mùi vị khó chịu

và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

II. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN THUỐC BỘT

Thuốc bột tuy là thuốc rắn, tương đối ổn định, nhưng như trên đã trình bày, do DTBM lớn lên dễ hút ẩm đi đến biến chất, nhất là với bột có nguồn gốc động vật hay thảo mộc. Do đó thuốc bột phải được bảo quản kín, tránh ẩm.

1. Với bột không phân liều

Bột không phân liều thường là bột dùng ngoài, có thể đựng trong lọ rộng miệng hoặc túi polyetylen hàn kín. Với loại bột để xoa, rắc, để ngửi, có thể đựng trong lọ 2 nắp có đục lỗ để tiện dùng. (như phân rôm).

2. Với bột phân liều: Thuốc bột có thể được phân chia theo 3 cách:

2.1. Ước lượng bằng mắt

Áp dụng trong bào chế nhỏ, pha chế theo đơn. Người ta cân một liều mẫu rồi dựa vào liều mẫu chia số bột còn lại thành các phần bằng nhau giống với liều mẫu. Mỗi lần chia không nên quá 20 liều. Sau khi chia xong nên cân kiểm tra lại một vài liều bất kỳ.

Phương pháp ước lượng bằng mắt này có độ chính xác không cao lắm nhưng nhanh nên được áp dụng rộng rãi trên thực tế với các thuốc bột không chứa dược chất độc.

2.2. Dựa theo thể tích

Người ta dùng các dụng cụ để đong như thìa, chén hoặc dụng cụ phân liều điều chỉnh được dung tích.

Cân một vài liều mẫu để ấn định dung tích dụng cụ phân chia rồi sau đó đong hàng loạt.

Phân liều theo thể tích không chính xác bằng phương pháp cân nhưng chính xác hơn phương pháp ước lượng bằng mắt.

2.3. Dựa theo khối lượng

Trong bào chế nhỏ người ta dùng các cân tay để phân liều, phương pháp này chính xác nhưng tốn nhiều thời gian cho nên thường

áp dụng với các thuốc bột có chứa dược chất đặc.

Thuốc bột sau khi phân liều thường được gói thành từng liều vào các loại giấy gói. Tùy bản chất và lượng bột mà chọn các loại giấy gói cho thích hợp. Các gói bột riêng rẽ có thể được đóng gói tiếp vào túi giấy lớn hơn hoặc được bó thành bó có ghi nhãn.

Một số bột tương kỵ, bột có tác dụng mạnh dùng ở liều nhỏ có thể được đựng trong các loại nang thích hợp.

III. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG

Dựa theo yêu cầu chất lượng của dạng thuốc, có thể đánh giá thuốc bột qua các tiêu chuẩn sau:

1. Về cảm quan

- Đánh giá sự khô toi.

Quan sát mức độ khô rời, linh động, trơn chảy của khối bột để sơ bộ nhận định về sự khô rời hay vón cục của khối bột.

- Đánh giá sự đồng nhất (đồng đều về màu sắc).

Với thuốc bột kếp có màu, lấy một lượng bột vừa đủ tải đều lên một tờ giấy trắng, quan sát bằng mắt thường ở ánh sáng tự nhiên, màu sắc của khối bột phải đồng nhất, không có chỗ đậm, chỗ nhạt.

2. Tiêu chuẩn dược điển

ĐVN qui định đánh giá độ đồng đều hàm lượng và độ đồng đều khối lượng với thuốc bột để uống và thuốc bột để đắp.

Độ đồng đều hàm lượng áp dụng cho bột đóng gói dưới 2 mg hoặc dưới 2% dược chất mỗi liều (trừ với 10 đơn vị đóng gói). Phép thử này không yêu cầu với thuốc bột để uống có chứa nhiều vitamin và nguyên tố vi lượng

Chương 13: THUỐC CỐM

MỤC TIÊU:

1. Trình bày được khái niệm thuốc cốm.
2. Trình bày được phương pháp bào chế thuốc cốm và yêu cầu chất lượng của thuốc cốm.

NỘI DUNG

1. Khái niệm

Thuốc cốm (granules) là dạng thuốc rắn, được điều chế từ dạng bột thuốc và tá dược dính tạo thành các hạt nhỏ xốp (đường kính từ 1-2 mm) hay sợi gắn xốp, thường dùng để uống.

Thuốc cốm là dạng thuốc dùng thích hợp cho trẻ em.

Một số dược chất ít bền ở dạng lỏng, có thể bào chế thành dạng cốm pha dung dịch hay hỗn dịch (kháng sinh, men...). Dược chất có mùi vị khó uống có thể chế thành cốm pha siro, cốm sủi bọt.

Tá dược độn hay dùng trong thuốc cốm thường là các loại bột đường (saccharose, lactose...) để kết hợp điều vị cho chế phẩm.

Tá dược dính hay dùng nhất là siro, dung dịch PVP, dung dịch CMC...

Nếu là cốm pha hỗn dịch nói trên, thuốc cốm còn cần các tá dược điều hương vị thích hợp.

2. Phương pháp bào chế

Thuốc cốm được bào chế bằng 2 phương pháp chính: Xát qua rây hoặc phun sấy.

2.1. Phương pháp xát qua rây

Phương pháp xát qua rây tương đối đơn giản, dễ thực hiện qua các bước:

- Trộn bột kếp: Tiến hành trộn bột kếp dược chất hoặc dược chất với tá dược rắn theo nguyên tắc chung.

- Tạo khối ẩm – xát hạt: Trộn bột kép với tá dược dính lỏng trong thiết bị nhào trộn thích hợp để liên kết với các tiểu phân bột. Tỷ lệ và loại tá dược dính, thiết bị và thời gian nhào trộn cần được xác định cho từng công thức cụ thể. Nếu muốn xát thành từng sợi cốm thì mức độ liên kết giữa các tiểu phân bột phải cao hơn xát thành hạt (tạo thành khối dẻo). Với tá dược dính có độ nhớt cao và thời tiết lạnh, nên đun nóng các tá dược dính trước khi trộn để trộn đều. Sau khi trộn xong nên để khối ẩm ổn định trong thời gian thích hợp (30 - 45 phút), rồi xát hạt (hoặc sợi) qua cỡ rây thích hợp (1 - 2 mm)

- Sấy hạt – sửa hạt: Trải hạt ra khay thành lớp mỏng, sấy ở nhiệt độ thích hợp (40 - 70°C) đến hàm ẩm dưới 5 %. Sửa hạt qua cỡ rây quy định để loại bỏ bột mịn và cục vón, làm cho kích thước hạt đồng nhất hơn.

2.2. Phương pháp phun sấy

Phương pháp này thường dùng bào chế cốm tan, cốm thuốc từ dịch chiết dược liệu. Kỹ thuật phun sấy đã được giới thiệu trong phần chiết xuất.

3. Yêu cầu chất lượng

Theo ĐDVN, thuốc cốm cần phải được kiểm soát chất lượng về các chỉ tiêu sau:

- Hàm lượng thuốc không quá 5%.
- Độ đồng đều khối lượng: Sai lệch 5%.
- Độ hòa tan (với cốm tan): Thêm 20 phần nước nóng vào một phần thuốc cốm, khuấy trong 5 phút, cốm phải tan hoàn toàn.

Với cốm sủi bọt, Dược điển Anh (BP 1998) quy định phải rã trong vòng 5 phút khi cho vào các cốc chứa 200ml nước ở 15 – 25°C.

4. Một số công thức thuốc cốm

Cốm pha siro erythromycin 125, 250 và 500 mg

Erythromycin ethyl succinat

(tương ứng với E.base) 125, 250 hoặc 500 mg

Nhôm – magnesi trisilicat keo

Aerosil

Na CMC

Polosamer 188 vd.

Natri citrat

Mùi cam

Màu vàng cam

Bột đường 5g

Trộn bột kếp dược chất và tá dược, xát hạt 1 mm với dung dịch Na CMC. Sờ hạt, sửa hạt, đóng gói trong túi giấy nhôm hàn kín (sachet). Cóm pha siro dạng hỗn hợp

Cóm tan đình lãng (chè tan)

Cao mềm đình lãng 0,25 g

Lactose 3,00 g

Lycatab

Ethanol 60

Saccharose vd. 5,00 g

Tạo khối ẩm, xát hạt qua rây 1 mm. Đóng trong túi chống ẩm.

Chương 14: THUỐC VIÊN NÉN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tính chất, ưu nhược điểm và cách dùng các tá dược hay dùng trong viên nén.
2. Trình bày được ba phương pháp bào chế ba viên nén tạo hạt ướt, tạo hạt khô và dập thẳng.
3. Trình bày được mục đích và phương pháp bao viên
4. Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng viên nén và cách đánh giá

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm

Viên nén (tabelae) là dạng thuốc rắn, được điều chế bằng cách nén một hay nhiều loại dược chất (có thêm hoặc không thêm tá dược), thường có hình trụ dẹt, mỗi viên là một đơn vị liều.

2. Ưu nhược điểm

Ưu điểm

Viên nén được sử dụng rộng rãi do dạng thuốc này có nhiều ưu điểm sau:

- Đã được chia liều 1 lần tương đối chính xác
- Thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển, mang theo người.
- Dễ che giấu mùi vị khó chịu của dược chất
- Dược chất ổn định, tuổi thọ dài hơn dạng chất lỏng
- Dễ đầu tư sản xuất lớn, do đó giá thành giảm.
- Diện sử dụng rộng: Có thể để nuốt, nhai, ngậm, cấy, đặt, pha thành dung dịch, hỗn hợp hay pha chế thành dạng tác dụng kéo dài.
- Người bệnh dễ sử dụng: Phần lớn viên nén dùng để uống, trên viên thường có chữ để nhận biết tên thuốc.

Nhược điểm

Viên nén cũng có nhiều nhược điểm, cần phải chú ý khắc phục để đảm bảo chất lượng, nhất về mặt SKD.

- Không phải tất cả các dược chất đều chế được thành viên nén.

- Sau khi dập thành viên, diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hòa tan bị giảm rất nhiều, do đó với dược chất ít tan nếu bào chế viên nén không tốt, SKD của thuốc có thể bị giảm rất nhiều.

- SKD viên nén thay đổi thất thường do trong quá trình bào chế, có rất nhiều yếu tố tác động đến độ ổn định của dược chất và khả năng giải phóng dược chất của viên như: Độ ẩm, nhiệt độ, tá dược, lực nén,....

II. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC VIÊN NÉN

1. Lựa chọn tá dược xây dựng công thức dập viên

Khi lựa chọn tá dược cần xem xét cụ thể các yếu tố:

- Mục đích sử dụng của viên: Để uống, để ngậm, để đặt, để pha thành dung dịch... Các loại viên khác nhau, cách lựa chọn tá dược rất khác nhau.

- Tính chất của dược chất: Độ ẩm, độ ổn định hóa học, độ ròn chảy, khả năng chịu nén, kích thước tiểu phân.

- Tính chất của tá dược: Độ ròn chảy, khả năng chịu nén, những tương tác với dược chất có thể xảy ra.

- Phương pháp dập viên: Mỗi phương pháp dập viên có cách dùng tá dược khác nhau

Sau đây là một số nhóm tá dược thường dùng:

1.1. Tá dược độn

Còn gọi là tá dược pha loãng, được thêm vào để đảm bảo khối lượng cần thiết của viên nén hoặc để cải thiện tính chất cơ lý của dược chất (tăng độ ròn chảy, độ chịu nén,...), làm cho quá trình dập viên được dễ dàng.

1.1.1. Nhóm tan trong nước

Lactose:

Là tá dược độn dùng khá phổ biến trong viên nén. Lactose dễ tan trong nước, vị dễ chịu, trung tính và ít hút ẩm, phối hợp với nhiều dược chất. lactose tồn tại dưới hai dạng: Dạng khan và ngậm nước.

Lactose là đường khử, do đó tương kỵ với dược chất có nhóm amin như acid amin, pyrilamin, salicylamin... làm cho viên bị sẫm màu.

Bột đường (saccharose)

Dễ tan và ngọt, do đó thường dùng làm tá dược độn và dính khô cho viên hòa tan, viên nhai, viên ngậm. Khi dùng làm tá dược độn, có thể tạo hạt ẩm với hỗn hợp nước – ethanol. Bột đường làm tan viên dễ đảm bảo độ bền cơ học nhưng khó rã. Khi dập viên dễ gây dính chày, do đó thường kết hợp với tá dược độn không tan để tăng độ cứng cho viên

Glucose:

Dễ tan trong nước, vị ngọt hơn lactose, do đó hay được dùng cho viên hòa tan như với bột đường. Glucose trơn chảy kém, dễ hút ẩm, dễ đảm bảo độ bền cơ học cho viên cứng dần trong quá trình bảo quản, nhất là glucose khan. Glucose cũng có thể làm biến màu các dược chất kiềm và các amin hữu cơ trong quá trình bảo quản giống lactose.

Manitol:

Rất dễ tan trong nước, vị hơi ngọt, để lại cảm giác mát dễ chịu trong miệng khi ngậm, do đó được sử dụng cho viên ngậm, viên nhai. Manitol hút ẩm, tạo hạt ra không chắc chắn cho bột đường và glucose.

1.1.2. Nhóm không tan trong nước

Tinh bột:

Là tá dược rẻ tiền, dễ kiếm do đó hay được sử dụng. Tuy nhiên tinh bột trơn chảy và chịu nén kém, hút ẩm làm viên nở dần ra và dễ bị nấm mốc trong quá trình bảo quản. Khi dùng tinh bột phải phối hợp thêm 30% bột đường để đảm bảo độ chắc chắn của viên.

Tinh bột biến tính

Là tinh bột đã qua xử lý bằng các phương pháp lý hóa thích hợp

nhằm thủy phân và thay thế từng phần rồi tạo hạt. Tinh bột biến tính chịu nén và tan chảy tốt hơn tinh bột, hòa tan từng phần trong nước tùy theo mức độ thủy phân.

Cellulose vi tinh thể

Là tá dược ngày càng được dùng nhiều, nhất là trong viên nén dập thẳng, do đó có nhiều ưu điểm: Chịu nén tốt, trơn chảy tốt làm cho viên dễ rã. Có nhiều loại như Avicel, Emocell, paronen... trong đó hay dùng nhất là Avicel.

Viên dập với Avicel để đảm bảo độ bền cơ học, ở liều thấp và chất màu dễ phân bố độ mài mòn thấp, không cần dùng lực nén cao. Avicel dễ tạo hạt, hạt dễ sấy khô, dược chất dùng ở liều thấp và chất màu dễ phân bố đều trong khối hạt và trong viên.

Avicel là tá dược dập thẳng dùng nhiều nhất, Tuy nhiên viên chứa nhiều Avicel khi bảo quản ở độ ẩm cao có thể bị mềm đi do hút ẩm. Có thể khắc phục bằng cách kết hợp với tá dược trơn chảy ít hút ẩm. Không nên dùng các dược chất sợ ẩm như: Aspirin, penicilin, vitamin. Hiện nay dùng hai loại Avicel: pH101 kích thích hạt trung bình 50 μ m và pH102 có kích thước 90 μ m.

1.2. Tá dược chính

Là tác nhân liên kết các tiểu phân để tạo hình viên, đảm bảo độ chắc chắn của viên.

1.2.1. Nhóm tá dược dính lỏng

Tá dược dính lỏng dùng trong phương pháp xát hạt ướt, có nhiều loại:

Ethanol

Ethanol dùng trong trường hợp thành phần viên có các chất tan được trong ethanol tạo nên khả năng dính: Cao mềm dược liệu, bột đường... Với cao mềm ethanol còn giúp cho việc phân tán cao và khối lượng bột được dễ dàng hơn, làm cho hạt dễ sấy khô hơn.

Hồ tinh bột

Là tá dược dính thông dụng hiện nay. Hồ tinh bột dễ kiểm, giá rẻ, dễ trộn đều với bột dược chất, ít có xu hướng kéo dài thời gian rã của viên. Thường dùng loại hồ từ 5 -15%, trộn với bột dược chất khi hồ còn nóng. Nên điều chế dùng ngay để tránh nấm mốc. Có thể thêm vào hồ các chất bảo quản thích hợp (nipagin, nipasol,...)

Dung dịch polyvinyl pyrolydon (PVP)

Dính tốt, ít ảnh hưởng đến thời gian tan rã của viên, hạt dễ sấy khô. Với các dược chất sơ nước, ít tan trong nước, PVP có khả năng cải thiện tính thấm và độ tan của dược chất (Bartituric, acid salicylic,...)

Tuy nhiên PVP rất háo ẩm, viên chứa nhiều PVP dễ thay đổi thể chất trong quá trình bảo quản.

Siro

Siro dễ trộn đều với bột dược chất, làm cho viên dễ đảm bảo độ bền cơ học. Nếu viên có màu thì siro giúp cho việc phân tán chất màu trong viên đồng nhất hơn. Ngoài ra, siro còn có tác dụng ổn định dược chất trong một số viên sắt sulfat.

Ngoài siro đường, có thể dùng siro glucose, hoặc dung dịch đường ở các tỉ lệ khác nhau.

1.2.2. Dẫn chất cellulose: Có nhiều loại

- Methyl cellulose: Dùng dịch thể 1 - 5% trong nước, khả năng kết dính tốt

- Natri carboxymethylcellulose (Na CMC): Thường dùng dịch thể 5 – 15% trong nước. Hạt tạo ra không chắc bằng PVP và có xu hướng kéo dài thời gian tan rã. Tương kị với muối calci, nhôm và magnesi

- Ethyl cellulose: Thường dùng loại có độ nhớt thấp với nồng độ 2 – 10% trong ethanol. Khả năng kết dính mạnh, cho nên thường dùng cho các dược chất ít chịu nén như: Paracetamol, cafein, sắt fumarat, và các dược chất sơ ẩm.

1.3. Tá dược rã

Tinh bột

Tinh bột có cấu trúc xoắn, sau khi đập viên tạo ra được hệ thống vi mao quản phân bố khá đồng đều trong viên, làm viên rã theo cơ chế vi mao quản

Thường dùng tinh bột ngô, khoai tây, hoàng tinh...với tỉ lệ 5 - 20% so với viên. Bình thường tinh bột hấp thụ khá nhiều nước, do đó để tăng khả năng làm rã trước khi dùng phải sấy khô

Avicel:

Avicel làm cho viên rã nhanh do khả năng hút nước và trương nở mạnh, ở tỉ lệ 10% trong viên thể hiện tính rã tốt.

Bột cellulose

Thường dùng loại tinh chế, trắng, trung tính. Dùng một mình hay phối hợp với các tá dược rã khác nhau như tinh bột thích hợp với các dược chất nhạy cảm với tinh bột, Veegum, thích hợp với dược chất nhạy cảm với ẩm

Các dẫn chất khác của cellulose như methyl cellulose, Na CMC ... đều được dùng làm tá dược rã tùy thuộc vào khả năng trương nở trong nước.

Acid alginic

Không tan trong nước nhưng hút nước và trương nở mạnh do đó làm cho viên dễ rã. Môi trường acid nhẹ nên dễ phối hợp các dược chất trung tính hoặc acid nhẹ như aspirin, vitamin C...tỉ lệ dùng khoảng 4 - 5% trong viên.

1.4. Tá dược trơn

Tá dược trơn là nhóm tá dược gần như luôn luôn phải dùng đến trong công thức viên nén, bởi vì tá dược trơn có nhiều tác dụng trong quá trình đập viên

- Chống ma sát: Chủ yếu là ma sát giữa viên và thành cối sinh ra khi đập viên

- Chống dính: Khi đập viên, dưới tác động của lực nén, viên có thể dính vào bề mặt chày trên. Tá dược trơn bao bề ngoài hạt, làm giảm

tiếp xúc của dược chất với đầu chày, do đó làm giảm hiện tượng dính chày trên.

- Điều hòa sự chảy: Khi dập viên, bột hay hạt dập viên phải chảy qua phễu, phân phối vào buồng nén. Nếu nguyên liệu dập viên khó trơn chảy viên sẽ khó đồng nhất về khối lượng và hàm lượng dược chất.

- Làm cho mặt viên bóng đẹp

Do mịn và đẹp, tá dược trơn bám dính vào bề mặt hạt, tạo thành màng mỏng ngoài hạt trơn, giảm tích điện, dễ chảy và ít bị dính.

Sau đây là một vài tá dược trơn hay sử dụng:

Acid stearic và muối

Là tá dược trơn thông dụng, có tác dụng giảm ma sát mà chống dính. Các muối calci stearat và magnesi stearat có khả năng bám dính tốt, thường dùng với tỉ lệ 1% với hạt khô.

Đây là những chất sợ nước, do đó có xu hướng kéo dài rõ rệt thời gian rã của viên. Thích hợp với viên ngậm, viên tác dụng kéo dài.

Talc

Talc có tác dụng làm trơn và điều hòa sự chảy. Ít sợ nước nên không ảnh hưởng đến thời gian rã của viên. Thường dùng với tỉ lệ 1-3%.

Aerosil

Bột rất mịn và nhẹ nên khả năng bám dính bề mặt hạt rất tốt, do đó tỉ lệ dùng thấp 0,1 – 0,5%. Tác dụng chính là điều hòa sự chảy của hạt hoặc bột, ít ảnh hưởng đến giải phóng dược chất của viên

1.5. Tá dược bao

Dẫn chất cellulose

HPMC (Hydroxypropyl cellulose): Là tá dược bao sử dụng nhiều do có nhiều ưu điểm: Bền với nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm va chạm cơ học, ..., không mùi vị riêng, dễ phối hợp với chất nhuộm màu.

1.6. Tá dược màu

Được thêm vào viên để dễ nhận biết, phân biệt một số loại viên, làm cho viên đẹp hoặc để kiểm soát sự phân tán một số dược chất dùng ở liều thấp trong viên

Việc cho thêm chất màu vào viên làm cho quá trình bảo quản và bào chế viên thêm phức tạp: Một số chất màu tương kỵ với dược chất. Một số chất màu gây phản ứng phụ hay độc tính. Phần lớn chất màu không bền làm cho viên bị biến màu khi bảo quản.

Một số chất màu hay dùng: Sunset Yellow, Riboflavin, Carmin...

2. Lựa chọn phương pháp tạo hạt – dập viên

2.1. Phương pháp dập thẳng

Dập thẳng là phương pháp tạo viên không qua công đoạn tạo hạt. Do đó tiết kiệm được mặt bằng sản xuất và thời gian, đồng thời tránh được tác động của ẩm và nhiệt tới dược chất. Viên dập thẳng thường dễ vỡ, dễ tan nhưng độ bền cơ học không cao và chênh lệch hàm lượng dược chất giữa các viên trong một lô mẻ sản xuất thường là khá lớn.

Trên thực tế, có một số dược chất có cấu trúc tinh thể đều đặn, trơn chảy và liên kết tốt, có thể dập thẳng được thành viên mà không cần thêm tá dược (như natri clorid, urotropin,...). Tuy nhiên số dược chất đó không nhiều. Trong đa số trường hợp muốn dập thẳng người ta cần phải thêm tá dược dập thẳng để cải thiện độ trơn chảy và chịu nén của dược chất. Tùy theo tính chất của dược chất mà tá dược được dập thẳng thêm vào nhiều hay ít. Nếu dược chất ít trơn chảy và chịu nén, tá dược dập thẳng có thể chiếm tới 70 – 80% khối lượng của viên. Những năm gần đây các nhà sản xuất đang cố gắng tìm các tá dược dập thẳng lý tưởng để tăng cường áp dụng phương pháp dập thẳng. Các tá dược dập thẳng hay dùng hiện nay là: cellulose vi tinh thể (Avicel), lactose phun sấy (L_{SD}), dicalci phosphat (Emcompress), tinh bột biến tính, ...

Trong đó, Avicel được coi là tá dược có nhiều ưu điểm hơn cả.

2.2. Phương pháp tạo hạt ướt

Là phương pháp thông dụng nhất hiện nay do có nhiều ưu điểm như: Dễ đảm bảo độ bền cơ học của viên, được chất dễ phân phối vào từng viên (do đó dễ đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng và về hàm lượng dược chất). Quy trình và thiết bị đơn giản, dễ thực hiện.

Tuy nhiên, phương pháp tạo hạt ước cũng có nhược điểm như: Dược chất bị tác động của ẩm và nhiệt (khi sấy hạt) có thể làm giảm độ ổn định. Quy trình kéo dài, trải qua nhiều công đoạn, tốn mặt bằng và thời gian sản xuất (nếu là sát hạt qua rây). Khi dập viên bằng phương pháp tạo hạt ướt, để đảm bảo chất lượng của viên nén, cần thực hiện tốt việc kiểm soát quá trình sản xuất: Đề ra đúng yêu cầu chất lượng và các thông số kỹ thuật cần đánh giá cho từng công đoạn.

2.2.1. Trộn bột kép

Viên nén thường là hỗn hợp của nhiều bột đơn, KTTTP bột ảnh hưởng đến độ trơn chảy, đến tỷ trọng biểu kiến, đến khả năng chịu nén, đến mức độ trộn đều các khối bột. Với dược chất ít tan, KTTTP còn ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của viên. Do đó trước khi trộn bột kép cần chú ý đến việc phân chia nguyên liệu đến mức quy định. Khi trộn bột kép cần áp dụng kỹ thuật trộn đồng lượng để đảm bảo dược chất được phân phối đồng đều trong viên, đặc biệt với các viên nén chứa hàm lượng dược chất thấp, Khi lượng dược chất trong viên nhỏ có thể người ta không trộn bột kép mà hòa dược chất vào tá dược dính lỏng để xát hạt (nếu dược chất tan được) hoặc bao từng lớp lên hạt trước khi dập viên.

Thời gian trộn bột kép ảnh hưởng đến độ đồng nhất của khối hạt, do đó ảnh hưởng đến SKD của viên. Vì vậy cần được nghiên cứu xác định cụ thể cho từng công thức dập viên. Có trường hợp thời gian trộn kéo dài quá, dược chất lại có xu hướng tách lớp.

Loại máy nghiền trộn và lực trộn có ảnh hưởng đến tính chất của viên nén về sau. Ví dụ: Nghiền mạnh có thể làm chuyển dạng kết tinh và thay đổi độ tan của cafein, mebendazol...

2.2.2. Tạo hạt

Mục đích của việc tạo hạt là tránh hiện tượng phân lớp của khối bột trong quá trình dập viên, cải thiện độ chảy của bột dập viên, tăng cường khả năng liên kết của bột làm cho viên dễ đảm bảo độ chắc và giảm hiện tượng dính cối chày khi dập viên.

Để dễ dập viên, hạt phải dễ chảy và chịu nén tốt. muốn vậy, hạt phải đáp ứng một số yêu cầu sau:

- Có hình dạng thích hợp: Tốt nhất là hình cầu. Hạt hình cầu có ma sát nhỏ, dễ chảy, khi nén dễ liên kết thành viên.

- Có kích thước thích hợp: Kích thước hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy và tỷ trọng hạt. Hạt có kích thước phân bố đều đặn thì dễ chảy và do đó dễ đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng viên. Thông thường kích thước hạt thay đổi từ 0,5 – 2 mm theo đường kính viên (viên càng bé thì nên xát hạt càng nhỏ và ngược lại).

Tạo hạt ước có thể thực hiện bằng cách xát hạt qua rây và bằng thiết bị tầng sôi.

Xát hạt qua rây được thực hiện qua các bước sau:

- Tạo khối ẩm: Thêm tá dược dính lỏng vào khối bột, trộn cho đến lúc tá dược thấm đều vào khối bột, tạo ra sự liên kết các tiểu phân bột vừa đủ để tạo hạt. Để tá dược dễ thấm vào khối bột, nên dùng tá dược nóng, nhất là với những tá dược có độ nhớt cao như dịch thể gelatin, hồ tinh bột. Lượng tá dược và thời gian trộn quyết định đến khả năng liên kết của hạt. Thường phải qua thực nghiệm để xác định các thông số cụ thể cho từng công thức.

- Xát hạt: Khối ẩm sau khi trộn đều, để ổn định trong một khoảng thời gian nhất định rồi xát qua cỡ rây quy định. Kiểu rây xát hạt và cách xát ảnh hưởng đến hình dạng và mức độ liên kết của hạt. Nếu khối ẩm quá ẩm và lực xát hạt lại lớn thì dễ tạo thành các sợi dài. Để thu được hạt có hình dáng gần giống với hình cầu, tốt nhất là xát hạt qua rây đục lỗ với lực xát hạt vừa phải.

Với dược chất khó tạo hạt hoặc hạt có màu, có thể xát hạt hai lần để thu được hạt đạt yêu cầu và có màu sắc đồng nhất.

- Sấy hạt: Hạt sau khi xát, rải thành lớp mỏng và sấy ở nhiệt độ quy định. Trước khi sấy có thể để thoáng gió cho hạt se mặt, sau đó đưa vào buồng sấy và nâng nhiệt độ từ từ cho hạt dễ khô đều. Trong quá trình sấy, thỉnh thoảng đảo hạt, tách các cục vón và kiểm tra nhiệt độ sấy.

Hạt thường được sấy cho đến độ ẩm từ 1 – 7% tùy từng loại dược chất. Độ ẩm hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy của hạt và mức độ liên kết tiểu phân đến khi dập viên, còn nhiệt độ sấy ảnh hưởng đến độ ổn định hóa học của dược chất.

- Sửa hạt: Hạt sau khi sấy, phải xát lại nhẹ nhàng qua cỡ rây quy định để làm phá vỡ các cục vón, tạo ra khối hạt có kích thước đồng nhất hơn.

Để hạn chế tác động của ẩm, nhiệt, tiết kiệm mặt bằng, hiện nay trong sản xuất công nghiệp, người ta thường dùng thiết bị tầng sôi Nguyên tắc tạo hạt của thiết bị tạo hạt tầng sôi (Fluidized – bed granulator) là: Hỗn hợp bột dược “treo” lơ lửng trong dòng không khí nóng nhờ áp suất khí. Người ta phun tá dược dính lỏng thành hạt nhỏ vào bột.

Các tiêu chuẩn phân bột đã thấm ẩm sẽ dính với nhau tạo thành hạt. Hạt được sấy khô và lấy khỏi máy. Hạt thu được theo phương pháp này có hình dạng gần với hình cầu, trơn chảy tốt hơn hạt xát qua rây. Tuy nhiên, nhược điểm của tạo hạt tầng sôi là dược chất khó phân tán đều trong hạt.

2.2.3. Dập viên

Hạt sau khi sấy đến độ ẩm quy định, đưa trộn thêm tá dược trơn, tá dược rã ngoài rồi dập thành viên. Có nhiều loại máy dập viên khác nhau hoạt động theo nguyên tắc: Nén hỗn hợp bột hoặc hạt giữa hai chày trong một cối (buồng nén) cố định.

Trong nghiên cứu và sản xuất nhỏ, người ta dùng máy dập viên tâm sai.

Chu kỳ dập viên trong máy tâm sai chia làm 3 bước:

- Nạp nguyên liệu: Khi nạp nguyên liệu, dung tích buồng nén phải ở mức lớn nhất. Do đó, chày dưới phải ở vị trí thấp nhất, chày trên phải ở vị trí cao nhất. Phễu ở vị trí trung tâm và nạp đầy nguyên liệu vào buồng nén.

- Nén (dập viên): Phễu dịch ra khỏi trung tâm, chày dưới đứng yên, chày trên tiến dần xuống vị trí thấp nhất để đạt lực nén tối đa. Các tiểu phân được nén sát lại với nhau hình thành viên nén.

- Giải nén (đẩy viên ra khỏi cối): Sau khi nén xong, chày trên giải nén tiến về vị trí trước khi nén. Đồng thời chày dưới tiến dần lên vị trí cao nhất (ngang với mặt bằng cối) để đẩy viên ra khỏi cối. Phễu tiến về vị trí trung tâm để gạt viên ra khỏi mâm máy và tiếp tục nạp nguyên liệu cho chu kỳ sau.

Khi chưa nén, các tiểu phân xếp xa nhau, giữa chúng là các khoảng trống chứa đầy không khí. Dưới tác động của lực nén, các tiểu phân dịch lại gần nhau, khoảng trống liên tiểu phân thu hẹp, không khí thoát ra ngoài.

Khi nén đến một lực nén tới hạn, các tiểu phân xếp sát nhau đến một mức độ nhất định và giữa chúng sinh ra lực liên kết như: Lực hút Vander Waals, lực liên kết hóa trị, liên kết hidro..... Lực liên kết này giúp cho viên nén hình thành. Khoảng trống liên tiểu phân biến thành các vi mao quản, giúp cho việc kéo nước vào lòng viên làm cho viên rã ra khi dùng.

Khi giải nén, các tiểu phân sinh ra phản lực đàn hồi. với tiểu phân biến dạng dẻo, phản lực đàn hồi nhỏ hơn lực liên kết và viên vẫn giữ được độ bền cơ học sau khi nén. Với tiểu phân biến dạng đàn hồi, phản lực đàn hồi lớn có thể phá vỡ từng phần cấu trúc của viên. Lớp tiểu phân ở bề mặt viên bị nén nhiều nhất, khi nén sẽ có phản lực đàn hồi

tốt nhất, làm cho viên dễ bị bong mặt.

Khi dập viên, nếu lực nén lớn quá có thể làm tiểu phân bị biến dạng, gây vỡ ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ hòa tan ban đầu của dược chất, do đó mà ảnh hưởng đến SKD của viên. Hơn nữa, hiện tượng quá nén làm giảm hiện tượng vi mao quản trong viên, làm cho viên khó tan ra giải phóng dược chất. Vì vậy, khi dập viên cần xác định lực nén tối ưu cho từng loại dược chất và từng công thức dập viên.

Trong quá trình dập viên, lực nén phân bố không đồng đều trong từng viên nén. Việc phân bố này phụ thuộc nhiều vào tá dược trơn và kiểu máy dập viên.

Trong sản xuất lớn, người ta dùng máy quay tròn nhiều chày để dập viên, khi đó viên được nén từ từ nhiều lần, lực nén trong lòng viên được phân bố đồng đều hơn ở máy tam sai nên viên ít bị bong mặt, sút cạnh hơn.

2.3. Phương pháp tạo hạt khô

Ưu điểm của phương pháp tạo hạt khô là tránh được tác động của ẩm và nhiệt đối với viên, do đó được dùng cho các viên chứa dược chất không bền đối với ẩm và nhiệt (aspirin, vitamin C, ampicilin,...). Tạo hạt khô cũng tiết kiệm được mặt bằng và thời gian hơn tạo hạt ẩm.

Hạn chế của phương pháp tạo hạt khô là dược chất phải có khả năng trơn chảy và liên kết nhất định và khó phân phối đồng đều vào từng viên (do hiện tượng phân lớp có thể xảy ra khi trộn bột kếp và dập viên). Ngoài ra, hiệu suất tạo hạt không cao và viên khó đảm bảo độ bền cơ học.

Phương pháp tạo hạt khô được tiến hành qua các công đoạn sau:

- Trộn bột kếp: Chủ yếu là trộn bột dược chất với bột tá dược dính khô, tá dược rã. Tiến hành trộn và kiểm tra như với phương pháp xát hạt ướt.

- Dập viên to – tạo hạt: Bột được dập thành viên to (có đường kính khoảng 1,5 - 2cm). Sau đó phá vỡ viên to để tạo hạt. Rây chọn lấy

loại hạt có kích thước quy định tiếp tục được đưa dập viên to để tạo hạt lại. Như vậy hiệu suất tạo hạt khô lại cao và dập viên to có thể được lặp đi lặp lại nhiều lần. Để khắc phục nhược điểm này, hiện nay người ta tạo hạt khô bằng phương pháp cán ép: Bột kếp được cán ép thành tấm mỏng (dày khoảng 1mm) giữa hai trục lăn. Sau đó, xát vỡ tấm mỏng để tạo hạt. Hạt thu được theo phương pháp này gọi là hạt compact.

- Dập viên: Sau khi có hạt khô, tiến hành dập viên có khối lượng quy định như phương pháp tạo hạt ướt.

III. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VIÊN NÉN

1. Tiêu chuẩn Dược điểm

Theo ĐĐVN, yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén bao gồm:

1.1. Độ rã

ĐĐVN quy định dùng thiết bị ERWEKA hoặc các thiết bị tương tự. Mỗi lần thử 6 viên: Không được còn cặn trên mặt lưới của đĩa đập, nếu còn cặn thì chỉ là một khối mềm không có nhân khô rắn sờ thấy được. Nếu viên bị dính vào các đĩa, thì lại thử nghiệm trên 6 viên khác nhưng không cho đĩa vào ống. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu viên rã hết.

- Môi trường thử là nước cất 37⁰C – 2⁰C (nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng).

- Viên nén không bao phải rã trong vòng 15 phút.

- Viên bao bảo vệ rã trong vòng 60 phút.

- Viên bao tan trong ruột phải chịu được môi trường HCL 0,1M trong 2 giờ và phải rã trong hệ đệm phosphat pH 6,8 trong vòng 60 phút.

- Viên tan trong nước phải rã trong vòng 3 phút

- Viên sủi bọt rã trong vòng 5 phút (thử trong cốc có mở chứa 200ml nước cất ở 15 -25⁰C)

1.2. Độ đồng đều khối lượng

Thử với 20 viên. Độ lệch cho phép theo bảng sau:

Khối lượng trung bình của viên	Độ lệch tỉ lệ phần trăm
Tới 80 mg	10
80 – 250 mg	7,5
> 250 mg	5

(*Riêng với viên bao đường cho phép chênh lệch 10% so với khối lượng trung bình*)

- Không được quá hai viên có độ lệch vượt quá giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn đó.

- Viên bao tan trong ruột không thử chỉ tiêu này.

1.3. Độ đồng đều của hàm lượng

Áp dụng cho viên có hàm lượng dược chất ít hơn 2 mg hoặc ít hơn 2% khối lượng của viên. Thử với 10 viên, không được có viên nào nằm ngoài giới hạn 85 – 115% hàm lượng trung bình. Nếu có một viên nằm ngoài giới hạn trên nhưng nằm trong giới hạn 75 – 125% hàm lượng trung bình thì thử lại với 20 viên khác. Thuốc đạt yêu cầu nếu trong 30 viên không có quá 1 viên nằm ngoài 85 – 115% và không có viên nào nằm ngoài 75 – 125% hàm lượng trung bình.

Viên tan trong nước không thử độ đồng đều hàm lượng.

1.4. Định lượng

Thử với 10 -20 viên theo chuyên lận riêng, tính hàm lượng hoạt chất trong mỗi viên theo khối lượng trung bình của viên.

1.5. Thử nghiệm hòa tan

Thiết bị đánh giá là máy hòa tan (dissolution tester), theo USP gồm thiết bị kiểu giỏ quay, kiểu cánh khuấy và kiểu dòng chảy (xem chương 1).

Trắc nghiệm hòa tan áp dụng cho viên nén chứa dược chất ít tan. Viên đã thử độ tan không thử độ rã.

Ngoài các chỉ tiêu kỹ thuật trên, một số Dược điển quy định đánh giá đồng nhất về đường kính viên.

2. Tiêu chuẩn nhà sản xuất

Để nâng cao chất lượng viên nén, đảm bảo đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất, các nhà sản xuất còn đưa ra một số chỉ tiêu chất lượng khác cho viên nén như:

2.1. Độ mài mòn

Thiết bị bao gồm một trống quay được gắn với một mô tơ quay ở tốc độ nhất định. Cho viên đã cân chính xác ở mg vào trống quay (10 – 20 viên) và quay trong khoảng thời gian nhất định (100 vòng). Lấy viên ra, sàng sạch bột và cân lại khối lượng. Tính độ mài mòn (% khối lượng viên bị mất)

Nếu không có quy định riêng, độ mài mòn không được quá 3%.

2.2. Độ cứng

Nguyên tắc: Tác động một lực qua đường kính viên cho đến lúc viên bị vỡ. Xác định lực gây vỡ viên. Lực này phụ thuộc vào tốc độ tác động, vào đường kính viên. Giới hạn lực gây vỡ viên tùy thuộc vào từng loại viên.

IV. MỘT SỐ VÍ DỤ VỀ VIÊN NÉN

1. Viên nén vitamin B1 (ĐĐVN II, tập 3, trang. 315)

Thiamin hydroclorid 10 mg

Tá dược vđ 1 viên

Viên nén vitamin B1 thường được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt. Có thể dùng hỗn hợp lactose – tinh bột làm tá dược độn và rã, hồ tinh bột làm tá dược dính.

Khi có điều kiện, có thể dập thẳng viên vitamin B1 với các tá dược dập thẳng như Avicel, LSD, tinh bột biến tính,...

Tính chất: Viên màu trắng hay hơi vàng nhạt, mùi vitamin B1 đặc trưng.

Định lượng: Phương pháp cân. Viên nén vitamin B1 phải chứa từ 90 - 110 % hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hàm lượng thường dùng: 10 mg

Ghi chú:

- Theo BP 1990, hàm lượng thường dùng của viên nén vitamin B1 là: 1; 3; 5; 10; 25; 50 và 100 mg.

- Theo USP 23, thời gian rã của viên nén vitamin B1 là 30 phút.

2. Viên nén vitamin C (viên nén acid ascorbic, ĐDVN II, tập 3, tr. 39)

Acid ascorbic 50 mg

Tá dược vđ 1 viên

Vitamin C dễ bị oxy hóa dưới tác động của ẩm, nhiệt, ánh sáng và ion kim loại. Nếu tạo hạt ướt, nên dùng các tá dược dính lỏng khan nước như cồn PVP, cồn gelatin, cồn ethylic cellulose,... Tốt nhất là tạo hạt tầng sôi để giảm thời gian tiếp xúc vitamin C với ẩm và nhiệt.

Vitamin C có cấu trúc tinh thể đều đặn, có thể dập thẳng thành viên hoặc bao tinh thể dưới dạng vi nang rồi dập viên. Có khi người ta dùng dạng muối để dập viên.

Tính chất: Viên màu trắng hay ngà vàng, gần như không mùi.

Định lượng: Phương pháp đo iod. Viên nén vitamin C chứa 95 - 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

Hàm lượng thường dùng: 50; 100; 200 và 500 mg

Ghi chú: Theo USP 23, thời gian rã của vitamin C là 30 phút

3. Viên nén Ampicilin (ĐDVN II, tập 3, tr.52)

Ampicilin trihydrat

(tương đương với) 250 mg ampicilin khan

Tá dược vđ 1 viên

Ampicilin là kháng sinh không bền với nhiệt và ẩm. Khi xát hạt ướt, nên dùng tá dược dính lỏng khan nước.

Trên thị trường có bán sẵn loại hạt compact (chế tạo theo phương pháp cán ép) để đóng nang hay dập viên.

Hiện nay, viên ampicilin thường được bao áo bảo vệ.

Tính chất: Viên màu trắng hay trắng ngà, gần như không mùi.

Định lượng: Phương pháp đo iod. Viên nén ampicilin phải chứa từ 95 – 105% hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Đựng trong lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hàm lượng thường dùng: 250; 500 mg

Ghi chú: USP 23 quy định thử độ hòa tan trong môi trường nước cất với máy 1, tốc độ 100 vòng/phút. Sau 45 phút phải có không ít hơn 75% được chất hòa tan.

4. Viên nén Paracetamol (ĐĐVN II, tập 3, tr.2)

Paracetamol 100; 300 hoặc 500 mg

Tá dược vđ 1 viên

Paracetamol là dược chất ít tan, tới xốp, khó liên kết. Khi dập viên hay bị bong mặt, sứt cạnh. Khi xây dựng công thức dập viên, cần cho thêm một tỉ lệ tá dược ít đàn hồi để cải thiện độ chịu nén của paracetamol như Avicel, lactose, tinh bột biến tính. Đồng thời phải kết hợp với tá dược rã làm cho viên rã mịn để tạo điều kiện hòa tan dược chất.

Tính chất: Viên màu trắng, không mùi.

Định lượng: Đo quang ở bước sóng 257 nm.

Hàm lượng thường dùng: 100; 300 hoặc 500 mg

Ghi chú:

- USP 23 quy định thử độ hòa tan trong môi trường đệm phospat pH 6,8 với máy hai quay tốc độ 50 vòng/phút. Sau 30 phút phải có 80% dược chất hòa tan.

- Trên thị trường có rất nhiều biệt dược viên nén chứa paracetamol, kể cả viên sủi bọt như Efferralgan – codein, Efferralgan – vitamin C,...

5. Viên pha hỗn hợp Co – trimoxazol (Dispersible Co – trimoxazol)

tablets, Bp 1980, tr.753)

Viên Co – trimoxazol chứa sulphamethoxazol và trimethoprim theo tỉ lệ 5/1.

Để chế viên pha hỗn hợp, giải phóng các tá dược có khả năng gây thâm, tăng độ nhớt môi trường đồng thời làm cho viên rã mịn như Avicel, CMC, tinh bột biến tính, Tween,... Có thể chế dưới dạng sủi bọt làm cho viên rã nhanh.

Thời gian rã: 2 phút trong nước cất ở 20⁰C

Định lượng: Sulphamethoxazol: Theo phương pháp đo điện thế.
Trimethoprim: Đo quang ở 271 nm

Hàm lượng mỗi dược chất phải nằm trong giới hạn 92,5 – 107,5% lượng ghi trong công thức.

Hàm lượng thường dùng: 400 mg sulphamethoxazol và 80 mg trimethoprim.

6. Viên nén phụ khoa Nystalin

Nystalin 100 000 UI (22,7 mg)

Tá dược vđ 1 viên

Nystalin là dược chất chống nấm có tác dụng mạnh với Candida. Với viên đặt, tá dược độn có thể chọn lactose, dẫn chất cellulose. Viên thường được chế dưới dạng hành elip để dễ đặt. Có thể chế dưới dạng sủi bọt để tăng tác dụng của thuốc.

Đặt 1 viên trước khi đi ngủ, dùng 10 ngày liên tục.

Ghi chú: BP 1990 có dạng viên nén bọc đường chứa 500 000 UI dùng để uống.

Chương 15: VIÊN TRÒN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, ưu nhược điểm của viên tròn.
2. Trình bày được các tá dược hay dùng trong viên tròn.
3. Trình bày được kỹ thuật bào chế viên tròn.
4. Trình bày được các tiêu chuẩn chất lượng của viên tròn.

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Viên tròn là dạng thuốc rắn, hình cầu, được bào chế từ bột thuốc và tá dược dính theo khối lượng quy định, thường dùng để uống. Viên tròn đông y được gọi là thuốc “hoàn”.

2. Phân loại

2.1. Theo nguồn gốc

Viên tròn được chia làm 2 loại:

- Viên tròn tây y (pilulae): Chủ yếu bào chế từ các hóa dược, thường có khối lượng từ 0,1 - 0,5 g.
- Thuốc hoàn: Chủ yếu bào chế từ các nguyên liệu thảo mộc, khoáng vật, dùng theo quan điểm y học cổ truyền. Thuốc hoàn lại chia ra nhiều loại tùy theo tá dược dính (hồ hoàn, mật hoàn, thủy hoàn, lạp hoàn) hoặc tùy theo thể chất (hoàn cứng và hoàn mềm).

2.2. Theo phương pháp bào chế

Người ta chia ra:

- Viên chia: Dược bào chế theo phương pháp chia viên, như viên tròn tây y, hoàn mềm.
- Viên bồi: Dược bào chế theo phương pháp bồi viên, như các loại thủy hoàn, hồ hoàn.

Ngoài ra còn có viên nhỏ giọt, bào chế theo phương pháp nhỏ giọt.

3. Ưu – nhược điểm

Viên tròn có một số ưu điểm sau:

- Kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, do đó dễ áp dụng ở tuyến y tế cơ sở.

- Là dạng thuốc rắn nên tương đối ổn định về mặt hóa học, ít bị biến chất, dễ phối hợp nhiều loại dược chất trong viên, thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển, bảo quản.

- Có thể bao ngoài để bảo vệ dược chất, che giấu mùi vị khó chịu hay khu trú tác dụng của thuốc ở ruột.

Tuy nhiên, viên tròn cũng có nhiều nhược điểm:

- Khó tiêu chuẩn hóa về mặt chất lượng: Ví dụ như biến thiên của viên tròn khá lớn. Đặc biệt là với thuốc hoàn bào chế từ các loại dược liệu chưa biết rõ hoạt chất thì việc đánh giá chất lượng là rất khó khăn.

- Viên tròn được bào chế theo phương pháp chia viên khi bào chế ở quy mô nhỏ, khó đảm bảo vệ sinh.

II. KỸ THUẬT BÀO CHẾ

1. Các loại dược chất và cách lựa chọn

Trong thành phần của viên tròn có thành phần của dược chất và tá dược. Tá dược dùng trong viên tròn có nhiều nhóm giống tá dược trong viên nén như tá dược độn, tá dược hút, tá dược màu. Tuy vậy, với viên tròn, quan trọng nhất là nhóm tá dược dính, vì đây là yếu tố tạo hình chính của viên. Việc lựa chọn tá dược trong viên tròn cũng có vai trò quan trọng như viên nén, vì tá dược ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất của viên trong đường tiêu hóa.

Các nhóm tá dược chính dùng trong viên tròn là:

1.1. Tá dược dính

Thường dùng các loại sau:

- *Nước*: Dùng trong dược chất có thể hòa tan hay trương nở trong nước tạo ra khả năng dính nhất định. Thường dùng trong thuốc hoàn bào chế theo phương pháp bào viên để gây nhân hay chế loại hoàn nhỏ

(thủy hoàn). Trong một số trường hợp, nước được phối hợp với các tá dược dính lỏng khác nhau như glycerin, siro, mật ong,... để điều chỉnh độ dính.

- *Mật ong*: Khả năng dính tốt, điều vị và kết hợp được với tác dụng của dược chất. Thường dùng cho hoàn mềm có tác dụng bổ khí, nhuận phế, giải độc,... Dùng làm tá dược dính cho hoàn mềm, mật ong để đảm bảo được thể chất nhuận đẻo của viên.

Để tinh chế và tăng khả năng dính, người ta thường tiến hành “luyện mật”: Cho thêm vào mật ong khoảng 20% nước, đun sôi, lọc qua gạc để loại bớt tạp chất cơ học. Sau đó cô cách thủy cho đến lúc thành “châu” (nhỏ giọt mật ong vào tô nước lạnh, giọt mật không tan rong nước). Tùy theo mức độ luyện mà người ta chia làm 2 loại mật: Mật non, luyện ở 105⁰C, còn chứa khoảng 20% nước và mật già luyện ở khoảng 110⁰C cho đến hàm lượng nước dưới 10%.

- *Siro đơn*: Độ dính vừa phải, dễ phối hợp với dược chất, không ảnh hưởng nhiều đến khả năng tan rã, giải phóng dược chất của viên, có khả năng điều vị.

- *Cao dược liệu*: Là thành phần có tác dụng dược lý, do đó thường kết hợp với vai trò dược chất và tá dược trong các công thức thuốc hoàn bào chế theo phương pháp bồi viên. Thông thường người ta chọn các dược liệu khó nghiền bột (dược liệu nhiều sợi sợi, dược liệu dẻo dính) chế thành cao lỏng để làm tá dược bồi viên. Như vậy sẽ đơn giản hóa được công thức bào chế, nâng cao được hàm lượng hoạt chất trong viên và giảm được lượng viên trong một lần dùng.

Với viên chia, người ta có thể dùng một số cao mềm không có tác dụng dược lý riêng (như cao mềm cao thảo) để dùng làm tá dược dính.

- *Hồ tinh bột*: Dùng làm tá dược dính trong viên tròn tây y bào chế theo phương pháp chia viên và chế hồ hoàn theo phương pháp chia viên hoặc bồi viên. Hồ tinh bột có thể phối hợp với các loại tá dược dính khác như dịch thể gelatin, siro gồm,.. Hồ tinh bột phải chế dùng

ngay để tránh vi cơ xâm nhập.

- *Dịch thể gelatin*: Thường dùng loại dịch thể 5 – 20% trong nước, thích hợp cho các loại dược chất sấy khô, rời, khó kết dính hoặc những viên cần tan rã giải phóng dược chất chậm. Tuy nhiên, dịch nước có nhược điểm, là làm cho viên khó sấy khô, do đó có thể dùng dịch thể gelatin trong cồn như trong viên nén.

- *Dịch gôm*: Thường dùng dịch gôm arabic 5 – 10% trong nước cho những viên có dược chất khó kết dính hoặc cho những viên có chất lỏng khó phân tán trong khối bột. Dịch gôm hay được phối hợp để làm tăng độ dính của một số tá dược khác như glycerin, hồ tinh bột,...

- *Tá dược dính tổng hợp*: Dùng các loại tá dược hay dùng trong viên nén như dịch thể CMC, NaCMC, PVP,... các loại tá dược này để giải phóng dược chất, nhưng trong một số trường hợp có những tương kỵ với dược chất. Ví dụ: Methyl cellulose tương kỵ với phenol, tanin, dung dịch kiềm đặc,...

Trong một số trường hợp, trong công thức viên tròn có chứa dược chất lỏng, mềm, ít khả năng dính, người ta có thể dùng một số tá dược dính thể rắn để tạo khối dẻo như bột đường, bột gôm, bột PVP,...

1.2. Tá dược độn

Dùng trong trường hợp chất trong viên không đủ khối lượng quy định của viên, nhất là viên chứa dịch chất độc, tác dụng mạnh, dùng ở liều thấp. Thường dùng các loại:

- *Tinh bột*: Tương đối trơ về mặt hóa học và dược lý, làm cho viên dễ rã. Có thể phối hợp với bột đường để đảm bảo độ chắc của viên.

- *Bột đường*: Tương đối trơ về mặt dược lý, làm cho viên dễ đảm bảo độ chắc, có tác dụng điều vị cho viên.

- *Bột mịn và vô cơ*: Hay dùng các loại bột Magnesi oxyd, magnesi carbonat, calci carbonat, kaolin,... Các tá dược này có khả năng hút tốt, dùng cho viên chứa dược chất lỏng, mềm, háo ẩm.

Ngoài ra , có thể dùng bột dược liệu ở trong đơn hay bột bã dược liệu.

1.3. Tá dược rã

Có thể dùng các tá dược rã hòa tan như bột đường, lactose,... hoặc tá dược rã trương nở như tinh bột, bentonit, dẫn xuất cellulose,...

Ngoài ra, trong viên còn cần dùng các loại tá dược khác như tá dược hút, tá dược đệm, tá dược màu,...

Trong cùng một viên tròn, các tá dược đều có liên quan, tác động lẫn nhau. Nhiều khi trong cùng một chất, có thể đóng vai trò của nhiều loại tá dược. Do đó, khi lựa chọn tá dược, cần xem xét cụ thể tính chất của dược chất, yêu cầu của viên để lựa chọn tá dược cho phù hợp, tiếp cận được với công thức tối ưu của viên.

2. Kỹ thuật bào chế

Tùy theo yêu cầu cụ thể mà chọn các phương pháp làm viên thích hợp sau đây:

2.1. Phương pháp chia viên

Là phương pháp được dùng sớm nhất trong kỹ thuật bào chế viên tròn, vì kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp.

Nguyên tắc của phương pháp này là tạo khối dẻo từ bột dược chất và tá dược rồi chia tiếp thành viên tròn có khối lượng quy định.

Phương pháp chia viên áp dụng khi điều chế viên tròn tây y, khi điều chế hoàn mật, hoàn hồ và hoàn sáp.

Quy trình bào chế qua các bước sau:

2.1.1. Tạo khối dẻo

Thường là phối hợp bột dưỡng chất và bột tá dược với tá dược dính lỏng để tạo thành khối dẻo.

Yêu cầu của khối dẻo (còn gọi là khối bánh viên) là: Có thể là chất dẻo dai, sờ không dính tay và không dính vào dụng cụ, đồng nhất và có độ ẩm thích hợp. Đây là giai đoạn quan trọng nhất, quyết định thể

chất của viên. Nếu khối bánh viên mềm quá, viên sẽ bị biến dạng trong quá trình bảo quản, dễ bị dính với nhau và dính vào đồ bao gói. Ngược lại, nếu khối bánh viên cứng quá, viên dễ bị nứt vỡ khi chia viên, viên khó hoàn chỉnh tròn đều, bề mặt không bóng.

Để đảm bảo chất lượng của viên, trong quá trình chế khối dẻo cần chú ý đảm bảo một số điều kiện và thông số kỹ thuật như sau:

- Phối hợp dược chất và tá dược một cách hợp lý:

Nếu dược chất là một chất rắn thì nghiền mịn, trộn bột kếp với tá dược rắn (tá dược độn, rã, bột màu,...) rồi thêm dần tá dược dính thể lỏng hay mềm nhào trộn kỹ cho đến lúc thu được khối dẻo đồng nhất.

Nếu dược chất là chất mềm, lỏng thì thêm tá dược dính thể rắn (tá dược hút, độn, dính, rã,...) và nhào trộn để tạo khối dẻo.

Tá dược dính dùng để tạo khối dẻo thường là loại đặc sánh (hồ tinh bột, dịch thể gelatin, mật luyện,...), khó trộn đều với bột dược chất, nhất là về mùa lạnh. Để khắc phục khó khăn này, người ta thường đun nóng tá dược trước khi độn với dược chất, làm cho tá dược dễ thấm vào bột dược chất, tăng độ đồng nhất của khối dẻo.

Mức độ “vừa phải” của khối dẻo phụ thuộc chủ yếu vào tỉ lệ giữa khối bột và lượng tá dược dính lỏng. Do đó, phải xác định lượng tá dược thích hợp cho từng công thức.

- Tăng cường nghiền trộn cơ học: Nghiền trộn là yếu tố chính giúp cho khối dẻo đồng nhất. Trong bào chế nhỏ, người ta nghiền trộn khối dẻo trong cối sứ hay cối đồng. Trong sản xuất lớn, người ta dùng các máy nhào trộn, trộn trong khoảng 30 – 45 phút.

Khi nghiền trộn xong, người ta để cho khối dẻo ổn định trong khoảng 30 – 45 phút.

2.1.2. Chia viên và hoàn chỉnh viên.

Sau khi khối dẻo ổn định, người ta tiến hành chia viên trên bàn chia viên (nếu số lượng ít) hoặc trên máy chia viên (nếu số lượng nhiều).

Khi chia viên người ta chia khối dẻo lên bàn lăn đã rắc bột trơn để chống dính. Sau đó dùng mặt trên của dao cắt hay thanh lăn, lăn khối bánh viên thành thỏi hình trụ (thường gọi là lăn đũa) có độ dài bằng số viên cần chia. Đặt đũa lên dao cắt cắt rời thành từng viên và làm tròn viên trên dao cắt. Sau đó tiếp tục hoàn chỉnh viên bằng bàn xoa hoặc tiếp tục áo viên bằng một lớp bột mỏng.

Khi sản xuất một lượng viên tương đối lớn, người ta dùng loại máy chia viên. Hoạt động của máy chia viên, về nguyên tắc cũng giống như bàn chia viên, trong đó dao cắt được chia làm trục cắt. Hiện nay một số cơ sở sản xuất dùng các loại máy hoàn mềm, trong đó viên được chia và làm tròn hoàn chỉnh.

2.2. Phương pháp bồi viên

Phương pháp bồi viên được tiến hành như cách bao đường viên nén. Nguyên tắc của phương pháp bồi viên trong viên tròn là đi từ một “nhân” cơ bản rồi bồi dần từng lớp được chất nhờ các tá dược dính lỏng cho đến lúc viên đạt kích thước quy định. Trước đây, trong công nghiệp người ta bồi viên bằng dụng cụ thủ công là thùng lắc. hiện nay dùng nôi bao viên. Quy trình bào chế qua các bước sau:

2.2.1. Gây nhân

Nhân là các hạt nhỏ có đường kính khoảng 0,5 – 1 mm để làm cơ sở bồi các viên to. Để làm viên nhanh hoặc thuận tiện, người ta thường gây nhân sẵn để dùng dần: Trong viên tròn tây y, người ta thường chọn các hạt có đường kính có kích thước thích hợp để làm nhân. Với viên hoàn, người ta thường gây nhân từ bột dược liệu bằng cách xát hạt, chải hạt hoặc phun tá dược lỏng vào khối bột. Sau đó chọn hạt rồi bồi hạt cho thành nhân.

Đây là giai đoạn khó thực hiện, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng viên về sau, do đó phải tính toán đúng lượng nhân cần phải làm và dùng tá dược dính có độ dính thấp để tránh gây bết dính. Nhân làm xong đưa sấy khô, để dùng dần.

2.2.2. Bồi viên

Lấy lượng nhân đã tính toán, tiến hành bồi viên với bột dược chất và tá dược dính lỏng đến kích thước hay khối lượng quy định theo nguyên tắc bồi dần từng lớp một. Cứ mỗi lớp tá dược dính lại bồi thêm một lớp bột dược chất.

Lượng tá dược dính và bột thuốc dùng cho mỗi lần bồi phải vừa đủ. Nếu thừa tá dược thì viên dễ bết dính thành khối. Nếu thừa bột thì dễ tạo thành các nhân mới.

Lượng bột và tá dược cho mỗi lần bồi tăng dần theo khối lượng của viên.

Để đảm bảo thu được viên có kích thước đồng đều, trong quá trình bồi viên, thỉnh thoảng người ta phải thường chọn viên qua các cỡ sàng quy định. Những viên to trên sàng được để riêng, những viên nhỏ dưới sàng được bồi tiếp cho bằng viên to. Sau đó lại gộp chúng và tiếp tục bồi cho đến lúc đạt kích thước quy định.

Để đảm bảo độ chắc và tròn đều của viên, người ta tiến hành sấy viên trong quá trình bồi.

2.3. Phương pháp nhỏ giọt

Là phương pháp được dùng trong những năm gần đây ở nước ngoài. Nguyên tắc của phương pháp này là hòa tan hay phân tán dược chất vào một tá dược có thể chất rắn ở nhiệt độ thường đã được đun chảy, sau đó nhỏ giọt và làm đông rắn trở lại thành viên tròn. Phương pháp này chỉ áp dụng được trong một số trường hợp nhất định.

Ví dụ:

- Viên tròn vitamin A - D: Đun chảy dầu hydrogen hóa có $t^{\circ}\text{C}$ 38-42 $^{\circ}\text{C}$, hòa tan vitamin. Sau đó nhỏ giọt xuống cùn ethylic đã được làm lạnh ở khoảng 12 -14 $^{\circ}\text{C}$. Vớt viên ra lựa chọn và làm khô.

- Viên tròn natri phenobarbital: Đun chảy PEG 4000 , hòa tan natri phenobarbital, nhỏ giọt xuống gầu parafin đã được làm lạnh trước. Vớt viên ra, rửa dầu và làm khô.

2.4. Bao viên

Viên tròn bào chế bằng các phương pháp khác nhau, sau khi có viên hoàn chỉnh, có thể đưa bao lớp áo ngoài nhằm các mục đích khác nhau:

- Tránh viên dính vào nhau và dính vào đồ bao gói
- Che dấu mùi vị khó chịu của thuốc
- Bảo vệ hoạt chất tránh tác động của ngoại môi.
- Hạn chế kích ứng của thuốc đối với niêm mạc đường tiêu hóa.
- Khu trú tác dụng của thuốc ở ruột
- Làm cho viên hấp dẫn hơn với người dùng

Tùy theo mục đích bao mà áp dụng các cách bao khác nhau:

2.4.1. Bao bột mịn

Mục đích chính là tránh dính viên. Thường áp dụng cho viên chia ở quy mô nhỏ. Các bột bao thường dùng:

- Bột talc: Bột mịn, trơn, làm bóng viên, chống dính tốt
- Bột lycopot: Bột mịn, trơn, dùng cho viên có màu.
- Bột than thảo mộc: Bột mịn, bắt dính tốt, thường dùng cho viên hoàn.

hoàn.

Ngoài ra có thể dùng các bột dược liệu khác như bột cam thảo, bột quế, bột café,...

Khi bao, người ta rắc một ít bột lên khối viên trong một dụng cụ thích hợp rồi lắc cho bột bám đều lên mặt viên.

2.4.2. Bao ngoài mỏng

Mục đích chính là bảo vệ viên, hạn chế mùi khó chịu của thuốc hoặc bao tan ở ruột. Nguyên liệu và cách bao giống như trong phần viên nén.

III. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

1. Đối với viên tròn nói chung

ĐDVN quy định một số chỉ tiêu chất lượng sau:

- Hình dạng bên ngoài: Viên phải tròn đều, giữ nguyên hình dạng

khi bảo quản, mặt viên phải khô nhẵn. Viên cắt đôi ra phải lấy được cấu trúc viên đồng nhất.

- Khối lượng trung bình: Lấy 10 viên trong mỗi lô sản xuất, tính khối lượng trung bình. Khối lượng trung bình này không vượt quá hoặc thấp hơn 10% khối lượng ghi trong công thức. Điểm này không áp dụng cho viên có bao ngoài.

- Thời gian rã: Tiến hành như với viên nén, viên phải tan rã trong vòng 1 giờ.

2. Đối với thuốc hoàn

ĐĐVN I, tập 2 quy định:

Với hoàn mềm:

- Cảm quan: Hoàn hình cầu, giữ nguyên hình dáng khi bảo quản, có mùi vị của dược liệu pha chế.

- Độ đồng nhất: Dùng dao cắt đôi hoàn, quan sát mặt cắt bằng kính lúp hoặc mắt thường, mặt cắt của hoàn phải đồng màu, nhẵn, mịn.

- Độ ẩm: 6 - 10%

Với hoàn cứng

- Cảm quan: Hoàn hình cầu, giữ nguyên hình dáng khi bảo quản, có mùi vị của dược liệu pha chế.

- Độ đồng nhất: Dùng dao cắt đôi hoàn, quan sát bằng kính lúp hoặc mắt thường, mặt cắt của hoàn phải đồng màu, không được chỗ đậm. chỗ nhạt.

- Độ ẩm: 6 - 10%

Chương 16: THUỐC NANG

MỤC TIÊU

1. *Nêu được khái niệm, phân loại, ưu nhược điểm của thuốc nang.*
2. *Trình bày được thành phần vỏ nang và các dạng thuốc nang mềm.*
3. *Nêu được các tá dược dùng cho thuốc đóng nang cứng.*
4. *Trình bày được phương pháp bào chế viên nang và chỉ tiêu chất lượng của thuốc nang.*

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm

Thuốc nang là một loại thuốc phân liều bao gồm:

- Một vỏ rỗng để đựng thuốc (bằng tinh bột hoặc gelatin), gắn liền với thuốc và đưa vào cơ thể cùng với thuốc. Sau khi tan rã giải phóng thuốc, vỏ đựng được tiêu hóa trong cơ thể.

- Một đơn vị phân liều của dược chất đã được bào chế dưới các dạng thích hợp để đóng vào vỏ (bột, hạt, dung dịch, viên nén...)

Có thể quan niệm thuốc nang là hình thức trình bày đặc biệt của nhiều dạng bào chế khác nhau như: Dung dịch, viên nén, cốm thuốc...

Thuốc nang chủ yếu dùng để uống, ngoài ra còn dùng để đặt (nang đặt trực tràng, nang đặt âm đạo), hoặc để cấy dưới da.

2. Phân loại

Dựa theo thành phần của vỏ nang, thuốc được chia thành hai loại:

2.1. Nang tinh bột (viên nhện)

Thành phần chủ yếu của vỏ nang là tinh bột. Có loại gồm hai nửa vỏ nang hình đĩa giống nhau, gắn với nhau bởi mép nang trông như trứng con nhện nên gọi là viên nhện. Có loại nắp to hơn đáy lồng khít vào nhau như một hộp kín. Nang tinh bột chủ yếu đựng bột thuốc. Do

vỏ nang dễ hút ẩm, bảo vệ dược chất ko tốt, nang lại to, khó nuốt nên hiện nay ít dùng.

2.2. Nang gelatin

Do tính chất cơ học của vỏ nang, nang thuốc được chia thành hai loại: Nang cứng và nang mềm.

2.2.1. Nang mềm

Năm 1840, phương pháp ép khuôn giữa hai tấm kim loại được phát minh, và đến năm 1932 phương pháp này được cải tiến thành phương pháp ép giữa hai trục quay.

Nang mềm có nhiều hình dạng và dung tích khác nhau tùy theo phương pháp điều chế

2.2.2. Nang cứng

Vỏ nang cứng, gồm hai nửa đáy và nắp lòng khít vào nhau. Nang cứng có 8 cỡ, có dung tích từ 0,13 – 1,36 ml

Bảng 16.1. Các cỡ và dung tích của nang cứng

Cỡ nang	5	4	3	2	1	0	00	000
Dung tích nang	0,13	0,20	0,27	0,37	0,48	0,67	0,65	1,36

Nang cứng do một dược sĩ người Pháp Lehuby phát minh vào năm 1946. Hiện nay nang cứng được sản xuất rộng rãi bởi nhiều hãng sản xuất vỏ nang nổi tiếng như Eli Liby và Parke Davis (Mỹ). Các hãng này chỉ sản xuất vỏ nang, còn bào chế thuốc đóng vào nang là nhiệm vụ của các nhà bào chế.

3. Ưu – nhược điểm của nang thuốc

Ưu điểm

- Dễ nuốt do hình dạng trơn, mềm (nang mềm), bề mặt trơn bóng (nang cứng). Điều này rất có ý nghĩa với trẻ em và người cao tuổi.

- Tiện dùng: Vì đây là dạng thuốc phân liều, đóng gói gọn, dễ bảo quản và vận chuyển nên tiện dùng như viên nén.

- Dễ sản xuất lớn: Hiện nay có những máy đóng nang hiện đại, năng suất cao.

- Tính sinh khả dụng cao: Do công thức bào chế đơn giản, ít sử dụng tá dược, ít tác động của kỹ thuật bào chế (so với viên nén), vỏ nang lại dễ tan rã giải phóng được chất trong đường tiêu hóa nên thuốc nang là loại thuốc có sinh khả dụng cao.

Nhược điểm

Các dược chất kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa thì không nên đóng nang vì sau khi vỏ nang rã sẽ tập trung nồng độ thuốc cao tại nơi giải phóng thuốc (ví dụ: Natri nitrofurantoin)

II. THÀNH PHẦN CỦA VIÊN NANG

III. KỸ THUẬT BÀO CHẾ VIÊN NANG

IV. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC NANG

Theo tiêu chuẩn ĐDVN III, thuốc nang được đánh giá về các chỉ tiêu sau:

1. Độ đồng đều của hàm lượng

Áp dụng với nang có nồng độ dược chất nhỏ hơn 2 mg hoặc nhỏ hơn 2% trong một nang.

2. Độ đồng đều về khối lượng

Thử với 20 nang. Cân từng nang. Đối với nang cứng, tháo nắp nang đổ hết thuốc ra, lau sạch vỏ nang. Đối với nang mềm, cắt mở nang bằng dung môi thích hợp, bay hơi dung môi. Cân từng vỏ nang. Tính ra khối lượng thuốc trong mỗi nang. Không được quá hai nang vượt qua giới hạn sau:

Khối lượng trung bình viên	Giới hạn
<300 mg	10%
> 300 mg	7,5%

3. Độ rã

Thử như đối với viên nén

Nang cứng và nang mềm phải thử trong vòng 30 phút.

Nang tan trong ruột sau khi kháng dịch vị 2 giờ phải rã trong dịch ruột rong vòng 60 phút.

4. Thử độ hòa tan

Thử như đối với viên nén

V. MỘT SỐ VÍ DỤ VỀ THUỐC NANG

1. Nang tetracyclin hydroclorid

Thành phần:

Tetracyclin hydroclorid 250 mg (250 000 UI), 500 mg (500 000 UI)

Tá dược vừa đủ

Bột tetracyclin có tỉ trọng tương đối lớn và trơn chảy tốt nên có thể đóng vào nang cứng bằng phương pháp đóng theo thể tích.

Tá dược độn có thể dùng là: Tinh bột mì, Avicel, lactose...

Tá dược trơn: Magnesi stearat

2. Nang celecoid

Thành phần:

Celecoid 20 mg

Croscarmellose 15 mg

Lactose hydrat 176,5 mg

PVP K-30 0,5 mg

Magnesi sterat/ Na laurylsulfat (9:1) 8 mg

Celecoid được tạo với tá dược độn và tá dược rã, trộn với tá dược trơn, đóng nang số 1.

3. Nang Polygynax

Thành phần:

Neomycin sulfat 35 000 UI

Polymycin sulfat 35 000 UI

Nystatin 100 000 UI

Tá dược vừa đủ

Đây là dạng thuốc nang mềm dùng để đặt phụ khoa. Dược chất được bào chế dạng hỗn hợp trong dầu thực vật hydrogen hóa, sau đó đóng vào nang theo phương pháp ép khuôn.

4. Nang Vitamin A

Thành phần:

Vitamin A 25 000 UI

Tá dược vừa đủ

Vitamin A có thể đóng trực tiếp hoặc được hòa tan trong dầu thực vật hoặc dầu thực vật hydrogen hóa. Đóng nang mềm theo phương pháp nhỏ giọt hoặc ép khuôn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Minh Châu, *Công Nghệ Bào Chế Thực Phẩm*, NXB Giáo Dục.
2. Võ Xuân Minh, *Sinh Dược Học Bào Chế*, NXB Y Học.
3. Giáo trình bài giảng, *Các Phương Pháp Bào Chế Dược Liệu*, Viện Y Học Cổ Truyền Quân Đội.
4. Lê Quang Nghiệm (2010), *Bào Chế Và Sinh Dược Học*, Trường ĐH Y Dược Tp Hồ Chí Minh.