

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM.....	2
BÀI 1: SƠ LƯỢC VỀ SỰ RA ĐỜI VÀ PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM.....	2
BÀI 2: QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU, BẢO CHẾ – SẢN XUẤT THUỐC RA THỊ TRƯỜNG	8
BÀI 3: HỆ THỐNG QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG CÁC GXP ÁP DỤNG TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM.....	19
BÀI 4: HỆ THỐNG TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG ISO 9000 .79	
BÀI 5: AN TOÀN LAO ĐỘNG VÀ VỆ SINH CÔNG NGHIỆP	87
CHƯƠNG 2: CÁC QUÁ TRÌNH CÔNG NGHỆ CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM.....	94
BÀI 6 : XAY RÂY VẬT LIỆU	95
BÀI 7: KHUẤY TRỘN VẬT LIỆU	105
BÀI 8: SẤY VẬT LIỆU	117
BÀI 9: QUÁ TRÌNH NÉN DẬP VẬT LIỆU	133
CHƯƠNG 3: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ MỘT SỐ DẠNG THUỐC.....	153
BÀI 10: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN NÉN	153
BÀI 11: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN BAO.....	198
BÀI 12: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN NANG CỨNG	239
BÀI 13: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ THUỐC TIÊM	258

CHƯƠNG 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

BÀI 1. SƠ LƯỢC VỀ SỰ RA ĐỜI VÀ PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

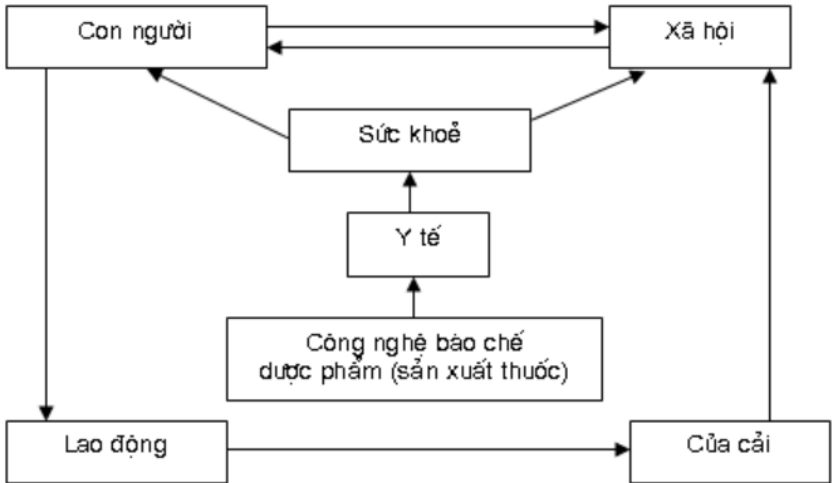
I. SỰ RA ĐỜI CỦA CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC

Thuốc luôn là một nhu cầu không thể thiếu được trong đời sống con người. Cũng như mọi ngành khác, thuốc đòi hỏi một nền sản xuất ngày càng cao và phát triển theo sự phát triển và tiến bộ của loài người.

Thời tiền sử, loài người đã biết dùng thuốc từ thiên nhiên như cây, cỏ, lá, thân, rễ, vỏ cây để chữa bệnh, chống lại bệnh tật và sinh tồn. Khi đó, người ta dùng những nguyên liệu còn tươi, hoặc có thể phơi khô để dành. Dần dần, người ta biết dùng nước thấm ướt, rồi biết đun với nước (sắc) lấy nước sắc để dùng – đó là dạng bào chế thô sơ đầu tiên của dược phẩm.

Khi loài người biết lên men một số thực vật chứa bột, đường, rồi biết cất ra rượu (khoảng 1000 năm trước công nguyên), thì cũng từ đó một dạng thuốc thứ hai xuất hiện. Đó là rượu thuốc,... Ngành bào chế thuốc – công nghệ bào chế dược phẩm đã xuất hiện như vậy, từ những dạng thô sơ đơn giản ban đầu như nước sắc, rượu thuốc, cao thuốc,...

Trải qua mấy ngàn năm lịch sử phát triển, tiến bộ của loài người, cùng với những cuộc Cách mạng khoa học kỹ thuật cũng như nhu cầu ngày càng gia tăng của con người về phòng và chữa bệnh, kỹ thuật sản xuất thuốc cũng ngày càng phát triển với những dạng thuốc tinh tế hơn, phức tạp hơn. Cụ thể là các dạng thuốc viên, viên nén, viên bao, viên nang, thuốc tác dụng kéo dài, thuốc tiêm, dịch truyền.



Sơ đồ 1.1. Vị trí, vai trò của công nghệ bào chế dược phẩm đối với sức khỏe con người

II. SỰ PHÁT TRIỂN TẤT YẾU CỦA CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

Sự phát triển của công nghệ bào chế dược phẩm đi liền với sự phát triển và tiến bộ chung của nhân loại, nó đáp ứng nhu cầu về thuốc phòng, chẩn đoán và chữa bệnh ngày càng gia tăng của toàn cầu. Những yếu tố quan trọng thúc đẩy công nghệ bào chế phát triển là:

* Sự gia tăng dân số

Theo quỹ dân số Liên Hiệp Quốc (UNFPA) công bố trong những năm gần đây dân số thế giới có sự tăng vọt, mang tính chất “bùng nổ”.

Một khi dân số tăng, nhu cầu về thuốc cũng phải tăng theo. Mức sử dụng thuốc bình quân đầu người, cứ 10 năm lại tăng gấp đôi. Ở Việt Nam, chỉ trong 5 năm, từ 1990 – 1995 mức sử dụng thuốc tăng gấp 10 lần. (Tuy nhiên, trên thế giới, mức tiêu thụ đang có sự chênh lệch lớn giữa các nước phát triển và các nước đang phát triển.

Người dân các nước công nghiệp sử dụng dược phẩm bình quân gấp 30 lần ở nước đang phát triển. Ở từng quốc gia cũng có tình trạng tương tự về thực trạng người dùng thuốc ở thành thị và nông thôn...).

* Sự gia tăng về bệnh tật

Chúng loại bệnh tăng, bệnh ngày càng nguy hiểm hơn do vi trùng kháng thuốc, do điều trị không đúng phác đồ hoặc không đủ thuốc, do thiên tai và những lý do khác... Ví dụ bệnh sốt rét, bệnh lao vẫn còn là căn bệnh đe dọa hàng triệu người trên thế giới. Căn bệnh thế kỷ AIDS, mối hiểm họa của toàn cầu và các bệnh do virus khác.

* Sự phát triển của các ngành KH-CN khác: Công nghiệp dược dựa trên sự phát triển của công nghiệp hoá dược (bao trùm là công nghiệp hoá học), sản xuất nguyên liệu cung cấp cho công nghệ bào chế các dạng thuốc. Công nghiệp hoá dược có thể đi từ tổng hợp hoá học ra các chất hoặc chiết tách các chất tinh khiết từ nguyên liệu thiên nhiên, cây, con (thực vật, động vật). Sự phát triển của công nghệ bào chế thuốc còn được hỗ trợ bởi sự cung cấp nguyên liệu ngày càng phong phú của công nghiệp thuốc kháng sinh và công nghiệp sinh học. Bên cạnh đó, Công nghệ bào chế các dạng thuốc còn được sự hỗ trợ tích cực của tiến bộ khoa học kỹ thuật từ nhiều ngành, như điện tử, cơ khí, hoá học...

* Lợi nhuận cũng là một động cơ thúc đẩy công nghệ bào chế thuốc phát triển, đồng thời đóng góp tích cực cho nền kinh tế xã hội

Đi đôi với vai trò sản xuất, cung ứng thuốc cho y tế phục vụ công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe con người, công nghệ bào chế thuốc còn đóng góp một phần không nhỏ và tích cực cho nền kinh tế – xã hội.

III. VÀI NÉT VỀ TÌNH HÌNH BÀO CHẾ THUỐC Ở VIỆT NAM

Trước Cách mạng tháng Tám năm 1945: Chưa có sản xuất công nghiệp, chủ yếu là nguồn từ “Pháp quốc”, có chăng là pha chế theo đơn, cố gắng bào chế một vài dạng thuốc mỡ, thuốc nước,... với

phương tiện hoàn toàn thủ công ở các bệnh viện hoặc hiệu thuốc tư nhân, tính chất hoàn toàn lệ thuộc.

Sau Cách mạng tháng Tám năm 1945, thời kỳ kháng chiến chống thực dân Pháp (1945–1954): đáp ứng yêu cầu của chiến tranh vệ quốc, công nghệ bào chế thuốc đã làm ra những loại thuốc phục vụ chiến trường, các loại thuốc thông thường cho nhân dân như thuốc cảm, sốt, ho, tiêu chảy,..., một vài vaccin cơ bản, thuốc sốt rét,... Những xưởng bào chế mang tính chuyên nghiệp như Xưởng Quân dược XF14, LK10, LK3–4, LK5,... lần lượt ra đời. Tuy cơ sở trang thiết bị vẫn còn rất thô sơ, tự tạo, sản xuất thủ công, nhưng đây chính là tiền đề cho nền sản xuất thuốc mang tính công nghiệp sau này. Thời gian này nước ta đã sản xuất ra được một số thuốc như Calci chlorid dược dụng pha tiêm, Ether mê, Chloroform mê, chiết được Long não, Morphin, Strychnin, Cafein pha tiêm,...

Thời kỳ 1955–1975: Sau hiệp định Geneve 1954, đất nước tạm chia làm hai miền:

Miền Bắc hoàn toàn giải phóng, yêu cầu đặt ra cho toàn ngành là bảo đảm những thuốc chủ yếu cho nhân dân, phấn đấu sản xuất trong nước những thứ thuốc thông thường nhất, thống nhất “tân dược” và “đông dược”. Cơ sở tập trung đầu tiên có quy mô lớn, cơ khí hoá, thiết bị tương đối hiện đại lúc bấy giờ là Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương 1 (XNDPTW1), Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương 2 (XNDPTW2),... và bắt đầu xây dựng xí nghiệp địa phương ở các tỉnh, phấn đấu các tỉnh thành đều có xí nghiệp dược phẩm (XNDP)... xây dựng bộ môn Công nghiệp Dược tại Trường đại học Dược Hà Nội. Miền Nam còn nằm trong chế độ thực dân kiểu mới, công nghiệp dược phát triển theo lối tư bản, có những cơ sở bào chế sản xuất lớn, có thiết bị hiện đại, nhưng cũng có nhiều cơ sở sản xuất thủ công, thiết bị chắp vá,... Vào giai đoạn này, có khoảng trên 120 viện bào chế lớn nhỏ, nhưng nguyên vật liệu hoàn toàn phụ thuộc nước ngoài.

Từ sau 1975: Nước nhà thống nhất, ngành Dược thống nhất chỉ

đạo, phương hướng từ Nam tới Bắc, tận dụng mọi cơ sở vật chất, trang thiết bị bào chế sản xuất tất cả những thuốc nào có thể sản xuất được với mọi nguồn nguyên liệu có thể có được. Phía Nam đã tập hợp và thành lập XNDPTW 21, 22, 23, 24, 25, 26 và Liên viện bào chế 7. Sau đó sắp xếp lại như sau: XNDPTW 24, 25, 26 một số xí nghiệp thuộc địa phương quản lý như XNDP 2-9, XNDP 3-2, XN Mebiphar,... Phía Bắc, các XNDPTW1, XNDPTW2, XNDPTW3,... và mỗi tỉnh, thành hầu hết đều có các cơ sở sản xuất thuốc lớn, nhỏ,... Chủ trương xây dựng ngành dược tiến lên chính quy hiện đại cũng như Chính sách quốc gia về thuốc Việt Nam (1996) đã chỉ ra: Mở rộng giảng dạy ở các Trường đại học, xây dựng và củng cố đội ngũ cán bộ, cử đi học nước ngoài,... Bộ Y tế cũng đã quyết định thành lập Bộ môn Công nghiệp Dược tại trường đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Quyết định số 1899/BYT-QĐ).

GMP đã được đề cập tới từ 1984, bằng nhiều cuộc hội thảo, tập huấn về GMP.

Chính sách quốc gia về thuốc đã được Chính phủ ban hành từ 20-6-1996, theo đó có yêu cầu Công nghiệp Dược phải cung ứng 70% nhu cầu thuốc cho nhân dân trong nước, phải phấn đấu đạt tiêu chuẩn GMP, ban hành Quyết định của Bộ Y tế số 1516 ngày 9-9-1996 về việc triển khai áp dụng các nguyên tắc tiêu chuẩn GMP của Hiệp hội các nước đông Nam Á, gọi tắt là ASEAN GMP, và Thông tư hướng dẫn thực hiện việc triển khai áp dụng các nguyên tắc ASEAN GMP của Bộ Y tế số 12/BYT-TT ngày 12-9-1996. Tất cả các doanh nghiệp sản xuất dược phẩm phải GMP hoá chậm nhất là vào năm 2005. Từ 2005 áp dụng WHO GMP.

Từ những định hướng lớn và cơ bản của chính sách thuốc quốc gia, với những đòi hỏi bức xúc của ngành Dược, nước ta đã xây dựng quy hoạch tổng thể đầu tư phát triển ngành Dược Việt Nam thời kỳ 1996 – 2010, bao gồm:

1. Nghiên cứu quy hoạch phát triển công nghiệp hoá dược giai

đoạn 1996 – 2010

2. Nghiên cứu quy hoạch đầu tư phát triển công nghiệp kháng sinh

3. Quy hoạch sản xuất, phát triển dược liệu và các vùng dược liệu Việt Nam

4. Quy hoạch sản xuất, phát triển công nghiệp bào bì dược giai đoạn 1996 – 2010

5. Quy hoạch sản xuất, phát triển công nghiệp bào chế giai đoạn 1996 – 2010

6. Quy hoạch sản xuất, phát triển và phân bố công nghiệp dược giai đoạn 1996 – 2010

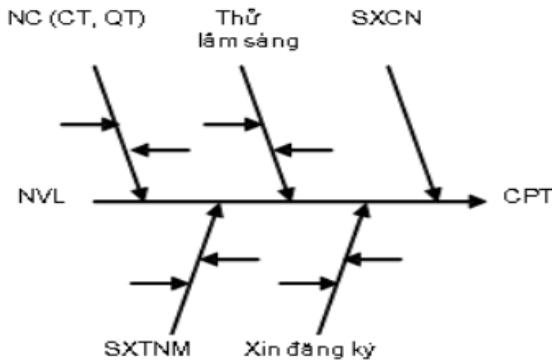
Nhìn chung, trong một thời gian khá dài, từ cơ chế bao cấp chuyển sang cơ chế thị trường, công nghệ bào chế dược phẩm nói riêng và công nghiệp dược Việt Nam nói chung còn nhiều lúng túng, mặc dù cũng có những đóng góp nhất định, nhưng hầu như không có một chiến lược lâu dài. đến nay, ngành Dược đã có những định hướng chiến lược phát triển, mở ra lộ trình phát triển của công nghệ bào chế dược phẩm, phục vụ đặc lực nhu cầu về thuốc trong nước và xuất khẩu.

BÀI 2: QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU, BẢO CHẾ – SẢN XUẤT THUỐC RA THỊ TRƯỜNG

I. QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU, BẢO CHẾ – SẢN XUẤT THUỐC MỚI

1. Sơ đồ tổng quát

Có thể tổng quát hoá quá trình nghiên cứu, bào chế – sản xuất một thuốc mới ra thị trường như sau:



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tổng quát quá trình nghiên cứu sản xuất một thuốc mới.

Ghi chú: NVL: Nguyên vật liệu; CPT: Chế phẩm thuốc; SXTNM: Sản xuất thuốc nguyên mẫu; NC(CT,QT): Nghiên cứu (Công thức, Quy trình); SXCN: Sản xuất công nghiệp.

2. Giai đoạn nghiên cứu, bào chế thuốc nguyên mẫu

Mục tiêu của giai đoạn này là tìm ra được một công thức bào chế sản xuất tốt nhất, phù hợp với những điều kiện kinh tế – kỹ thuật, từ đó bào chế thuốc nguyên mẫu để thử lâm sàng và xin phép sản xuất đưa ra thị trường.

Người sản xuất nói chung, người dược sĩ nói riêng luôn luôn cố gắng nghiên cứu sản xuất ra những thuốc có chất lượng, hiệu quả, an toàn. Muốn vậy, phải xem xét rất kỹ lưỡng những thành tố của chất lượng. Những thành tố đó có rất nhiều, đối với một thuốc mới, để đưa

ra được thị trường, cần phải có sự nghiên cứu, lựa chọn:

- Đường đưa thuốc vào cơ thể (đường sử dụng).
- Dạng bào chế thích hợp.
- Tá dược và chất phụ gia.
- Nguyên liệu bao bì đóng gói.
- Quy trình sản xuất.
- Kiểm tra.
- Quy trình đóng gói, bảo quản...

Sự lựa chọn không thể thực hiện được nếu thiếu sự hiểu biết về hoạt chất cũng như toàn bộ những gì về khả năng, liên quan đến hoạt chất. Trong sản xuất thuốc, việc xây dựng công thức cho một dạng bào chế của một thuốc mới chứa hoạt chất có hoạt tính trị liệu là rất quan trọng. Để xây dựng công thức này phải có sự kết hợp chặt chẽ giữa những cơ sở nghiên cứu và phát triển sản xuất với những phòng thí nghiệm kiểm tra. Trước hết phải hiểu biết về hoạt chất, tiếp đó là xây dựng được công thức cho dạng bào chế sản xuất sau này.

2.1. Những hiểu biết về hoạt chất

Muốn xây dựng được công thức cho một thuốc mới với hoạt chất có tính trị liệu, điều quan tâm đầu tiên, như là điểm xuất phát để tiến hành những công việc về sau, đó là hoạt chất (dược chất). Hoạt chất là đối tượng nghiên cứu của nhiều nhà khoa học: Hoá học, độc chất học và dược lý học,... Nhà nghiên cứu bào chế sản xuất thuốc phải xem xét rút ra những nhận định, những mục tiêu quan sát được để có thể sử dụng vào công việc nghiên cứu của mình. Những tính chất hoá lý của hoạt chất cần được biết rõ như trình bày trong bảng 2.1.

Bảng 2.1. Những tính chất của hoạt chất cần biết chắc chắn trước khi đề cập nghiên cứu một dạng chế phẩm

Tính chất hoá lý	Số phận của hoạt chất trong cơ thể
<ul style="list-style-type: none"> – Tính chất cảm quan – Tính chất vật lý: Khả năng hoà tan – Tính chất hoá học: 	<ul style="list-style-type: none"> – Thuộc về dược + Sự phân phối + Sinh chuyển hoá + Thải trừ – Hoạt tính trị liệu (tác dụng điều trị) + Nơi tác dụng + Cơ chế
Tính ổn định Và tương kỵ <ul style="list-style-type: none"> – Nhiệt độ – Độ ẩm – Ánh sáng – Các tác nhân khác – Oxy không khí 	ác dụng phụ inh khả dụng

a) Tính chất vật lý

Tính tan của hoạt chất là một thuộc tính rất quan trọng. Phải hiểu biết chắc chắn về sự hoà tan trong nước của hoạt chất, bởi vì nó sẽ cho hướng lựa chọn dạng thuốc sử dụng (dạng đưa vào cơ thể) và nó đóng vai trò lớn trong tính sinh khả dụng. Quan trọng hơn nữa là những sự hiểu biết về khả năng hoà tan của hoạt chất trong nước ở những pH khác nhau và phải biết nó phân phối như thế nào tùy thuộc vào pH hay tùy thuộc vào sự tham gia của hai pha: nước và dầu.

b) Tính chất hoá học: Tính chất hoá học rất quan trọng trong nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

– Phải biết hoạt chất chịu ảnh hưởng của nhiệt độ khác nhau như thế nào.

– Phải biết ảnh hưởng của độ ẩm ra sao.

– Ảnh hưởng của oxy không khí.

– Ảnh hưởng của ánh sáng,...

Và phải biết được sản phẩm phân hủy cuối cùng để có thể xác định sau những thử nghiệm về sự ổn định, xác định tuổi thọ hay thời hạn dùng thuốc.

Để biết được những điều đó phải tiến hành thử nghiệm trong những điều kiện nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng và có oxy, từ đó dự đoán được giới hạn sử dụng thuốc (tuổi thọ của thuốc) ở trong điều kiện bảo quản bình thường trên thị trường.

Một công việc nghiên cứu rất phức tạp khác nữa là những nghiên cứu nhận biết những tương kỵ của hoạt chất với những thành phần khác trong thuốc và hoạt tính của nó trong môi trường sinh học.

c) Số phận của hoạt chất trong cơ thể

Những yếu tố liên quan tới số phận của hoạt chất trong cơ thể thường được khảo sát bởi các nhà nghiên cứu dược lý và hoàn tất bởi các thầy thuốc lâm sàng.

– Nghiên cứu dược động học, trước tiên chỉ ra cho chúng ta về sự phân phối của hoạt chất, sinh chuyển hoá trong cơ thể, rồi sự thải trừ (thanh thải) của nó.

– Để giúp cho tác dụng điều trị một cách hữu hiệu, chúng ta phải cố gắng tìm hiểu, biết nhiều về khả năng và nơi tác dụng, cơ chế tác dụng của hoạt chất.

– Một nghiên cứu không thể thiếu là giới hạn trị liệu, nghĩa là tìm ra được khoảng cách giữa liều điều trị và liều mà ở đó xuất hiện tác dụng phụ hay độc hại.

– Nhà bào chế, sản xuất phải nghiên cứu để biết hoạt chất xâm nhập vào cơ thể như thế nào, trước hết phải nghiên cứu sinh khả dụng của nó.

Trước khi nghiên cứu công thức, cần có một dự kiến về cách thức thực hiện, nhằm mục tiêu đạt được một mô hình tối ưu sinh khả dụng xác định. Những yếu tố mong muốn là:

– Sự thấm kéo dài trong cơ thể.

– Xác định những đỉnh (hấp thu) nồng độ trong máu.

2.2. Công thức

Nghiên cứu xây dựng (thiết lập) công thức cho một thuốc mới, nhà bào chế sản xuất thuốc thường phải quan tâm tới: Hoạt chất, đường đưa thuốc vào cơ thể, dạng chế phẩm, những tá dược, bao bì đóng gói, quy trình sản xuất và kiểm tra.

a) Hoạt chất có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau. Sự lựa chọn tùy thuộc vào cách dùng và những nghiên cứu về sự ổn định, độ hoà tan và sinh khả dụng của thuốc.

b) Đường đưa thuốc vào cơ thể

Lựa chọn đường đưa thuốc vào cơ thể phụ thuộc:

- Sinh khả dụng của hoạt chất.
- Tốc độ tác dụng mong muốn, thời gian và số liều trong ngày.
- Loại bệnh nhân ở những lứa tuổi và thể trạng khác nhau (sơ sinh, trẻ em, người lớn, người già,...) cũng như tình trạng, bắt đầu hay tái phát, ở nhà hay bệnh viện, điều trị lưu động hay không...
- Đường uống là đường thông dụng nhất, áp dụng được cho nhiều hoạt chất.

c) Dạng thuốc, lựa chọn dạng chế phẩm tùy thuộc vào đường dùng thuốc. Một số dạng chế phẩm thường được nghiên cứu, sử dụng như tóm tắt ở bảng 2.2.

Bảng 2.2. Dạng chế phẩm thường dùng

Đường dùng	Dạng thuốc sản xuất chính
– Uống	Viên nén, nang, dung dịch, nhũ dịch, hỗn dịch
– Ngoài đường tiêu hoá	Dung dịch nước, dung dịch dầu để tiêm
– Đường trực tràng	Đạn
– Đường sinh dục	Viên nén, dung dịch, trứng,...
– Mắt	Dung dịch nước, thuốc mỡ...
– O.R.L (Tai mũi họng)	Dung dịch nước, bột, phun sương...
– Ngoài da	Mỡ, dung dịch, thuốc dán,...

* Đường uống:

– Viên nén và viên nang là dạng thuốc rắn phân liều thuận tiện cho bảo quản, vận chuyển và điều trị lưu động, thuận tiện cho sản xuất công nghiệp với số lượng lớn.

– Dạng dung dịch, hỗn dịch nước cũng là dạng thuốc thông dụng. Dưới dạng đa liều, thuận tiện dùng cho một số chủng loại bệnh nhất định.

* Đường dùng ngoài uống: Không nhiều, thường là dùng đường tiêm dưới dạng dung dịch nước. Nếu là bột tiêm, đa phần được đựng trong lọ kèm theo dung môi để pha tiêm.

d) Những chất tá dược và những chất phụ gia

Đối với những chất này, yêu cầu quan trọng nhất là trợ về mặt hoá học, không có tác dụng phụ. Để biết được tối đa sự đảm bảo về một chất tá dược hoặc chất phụ gia nào đó, người ta sẽ phải nghiên cứu thành phần hoá học, độ tinh khiết. Sự lựa chọn ngày nay rất dễ dàng nhờ dựa vào Dược điển, hoặc những tài liệu nghiên cứu của các nhà nghiên cứu công nghiệp dược tổng hợp, gồm có: Tên, tên khoa học, công thức hoá học (công thức nguyên, công thức cấu tạo), trọng lượng phân tử, tính chất vật lý,... Và không thể thiếu những kết quả nghiên cứu của nhà bào chế sản xuất thuốc, chẳng hạn như độ trơn chảy của nó,...

Nhà bào chế sản xuất quan tâm tới yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc, lựa chọn tá dược với đặc tính cho phép, điều khiển được tốc độ giải phóng hoạt chất. Từ đó, định hướng sử dụng tá dược vào những mục tiêu nghiên cứu khác nhau hay vào những đối tượng cụ thể khác nhau.

e) Bao bì đóng gói là một thành phần không thể thiếu được của một dạng thuốc, có vai trò:

– Bảo vệ dược phẩm (Tránh các sự thay đổi của khí hậu, ánh sáng, các nguồn gây ô nhiễm và các va chạm khi vận chuyển).

– Tạo giá trị thương mại cho mặt hàng (hấp dẫn khách hàng,

tiện sử dụng, xác định và cung cấp những thông tin cần thiết sớm nhất)

Cần chú ý những nguyên liệu bao bì đóng gói tiếp xúc trực tiếp với thuốc (bao bì đóng gói đầu tiên), cần lựa chọn theo hướng những nguyên liệu đã được ghi trong danh mục của các Dược điển.

Những thử nghiệm quan trọng cho phép xác định thời gian kéo dài sử dụng (hạn dùng) một thuốc phải thực hiện trong điều kiện có bao bì xác định.

3. Giai đoạn xin giấy phép sản xuất thuốc đưa ra thị trường

Hồ sơ hoàn chỉnh xin giấy phép sản xuất thuốc đưa ra thị trường, yêu cầu có 4 phần chính:

1. Phần thuộc về dược (bào chế, phân tích, kiểm nghiệm,...)
2. Phần thuộc về độc tính.
3. Phần thuộc về dược lý.
4. Phần thuộc về lâm sàng.

Hồ sơ dược thường gồm có:

- Thành phần, số lượng và chất lượng.
- Mô tả quy trình sản xuất.
- Kiểm tra nguyên liệu đầu vào và bao bì.
- Kiểm tra trên sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Mô tả những điều kiện bảo quản và cách dùng.

Trường hợp đặc biệt cần có giải thích để người dùng có sự lựa chọn đúng và chính xác. Kèm theo hồ sơ phải có những nghiên cứu về tính ổn định, về dược động học, sinh khả dụng, phạm vi điều trị cũng như những điều luật bắt buộc về kỹ thuật và kinh tế.

Một điểm rất quan trọng cần lưu ý là những thử nghiệm lâm sàng không thể làm lại được theo lối cũ. Những thử nghiệm trên người là hiệu lực một lần cho tất cả với những đơn vị của lô thuốc nguyên mẫu. Theo thói quen (lối cũ), mỗi lô sản xuất, những thử nghiệm thay thế bằng những thử nghiệm hoá lý cho phép xác nhận chất lượng của thuốc.

Hồ sơ làm theo Quy chế đăng ký thuốc, ban hành kèm theo

quyết định Bộ Y tế.

4. Giai đoạn sản xuất và kiểm tra

Mục tiêu của giai đoạn này là tái sản xuất ở quy mô công nghiệp ra những thuốc có chất lượng phù hợp với chất lượng của lô nguyên mẫu (lô đăng ký sản xuất).

Ngoài ra, để đạt được mục tiêu trên, quy trình sản xuất cần phải lựa chọn theo những mục tiêu đã định, cũng còn tùy thuộc vào cả nguyên liệu sử dụng.

Mỗi một công đoạn phải có những thông số kỹ thuật quyết định, để thuốc sản xuất ra đảm bảo chất lượng toàn diện. Muốn vậy cần phải kiểm tra chặt chẽ, từ nguyên liệu đầu, sản phẩm trung gian, đến sản phẩm cuối cùng bằng những thiết bị chính xác có độ tin cậy cao, có sự thẩm định,... (kiểm tra chất lượng).

Kiểm tra sự đồng nhất giữa các lô sản xuất dựa trên tính ổn định của thuốc và trên tính sinh khả dụng của hoạt chất,...

Tóm lại giai đoạn này cần phải thực hiện nghiêm ngặt mọi tiêu chuẩn, mọi yêu cầu của GMP nhằm đảm bảo chất lượng thuốc ổn định để đưa ra thị trường.

Quá trình nghiên cứu một thuốc mới ra thị trường đòi hỏi nhiều thời gian và kinh phí khá lớn. Trước đây, kể từ khi bắt đầu nghiên cứu để tìm ra được hoạt chất có tác dụng đến khi sản xuất được thành phẩm bán ra thị trường, thường phải mất 10 – 15 năm và tiêu tốn khoảng hàng trăm triệu USD. Ngày nay, thời gian này có thể rút ngắn lại.

II. QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU, BẢO CHẾ – SẢN XUẤT MỘT THUỐC GENERIC RA THỊ TRƯỜNG

Thuốc generic là một thuốc có công thức giống như thuốc nguyên thủy độc quyền được một hay nhiều hãng bào chế khác nhau sản xuất khi tính độc quyền khai thác không còn nữa.

Thực tế, khi một hãng bào chế nghiên cứu thành công một hoạt chất mới, công hiệu cao đối với một bệnh nào đó, thì chủ nhân xin đăng ký bản quyền sáng chế để tránh bị sao chép, vì có khi họ phải

bỏ ra cả trăm triệu USD Mỹ trong nghiên cứu, nhất là với những kháng sinh. Nhưng sau một thời gian sản xuất độc quyền (ví dụ như 17 năm ở Pháp, 15 năm ở Mỹ), thuốc ấy trở thành công cộng và tất cả các hãng bào chế trên thế giới đều có thể sản xuất mà không phải trả bản quyền sáng chế. Quá trình nghiên cứu sản xuất một thuốc generic ra thị trường không mất nhiều thời gian và tốn kém bằng nghiên cứu sản xuất một thuốc mới, có thể qua những bước như sau.

1. Nghiên cứu tìm kiếm, lựa chọn công thức tối ưu

Trước hết, nhà nghiên cứu phải có một ý tưởng, đưa ra một dự kiến mục tiêu đạt tới: Dạng chế phẩm, hình thức, mẫu mã, tiêu chuẩn.

Thực hiện ý tưởng đó, cần phải:

- Thu thập tài liệu xung quanh mục tiêu: tài liệu trong nước, nước ngoài, về hoạt chất, về dạng chế phẩm chứa hoạt chất đó, về các chất phụ gia, về các bao bì chế phẩm đó,... tất cả các tài liệu có thể phục vụ được nhiều nhất cho mục tiêu nghiên cứu của mình.

- Tìm hiểu thị trường, quan sát thực tế, những chế phẩm đã có,... để tránh nhái lại, từ đó học tập, củng cố ý tưởng và dự kiến,...

- Tìm kiếm nguồn nguyên vật liệu cho sản xuất có chất lượng, số lượng ổn định, giá cả phù hợp,... và phù hợp với điều kiện kinh tế - kỹ thuật hiện có.

- Dự kiến công thức dựa trên những công thức truyền thống/kinh điển hoặc những tài liệu mới nhất.

- Thử nghiệm trên các công thức để lựa chọn ra một công thức tốt nhất, các thông số kỹ thuật tối ưu nhằm đảm bảo chất lượng thuốc phù hợp với các điều kiện:

- + Kỹ thuật: Chất lượng ổn định với nguồn nguyên vật liệu hiện có, có thể sản xuất được lâu dài.

- + Về y học: Giải đáp được những câu hỏi:

1) Thuốc có tác dụng không? 2) Có tác dụng phụ không? 3) Dung nạp tốt không? - 4) Thuốc có tính sinh khả dụng,... Chủ yếu phải kiểm tra khả năng giải phóng hoạt chất (độ hoà tan) của thuốc

sản xuất ra theo công thức đó, và độ an toàn của thuốc.

+ Về thị trường: Người tiêu dùng chấp nhận dạng chế phẩm, sử dụng thuận tiện, dễ dàng, không nhầm lẫn.

+ Về kinh tế: Giá cả thích hợp, hiệu quả kinh tế.

2. Thử nghiệm và xây dựng tiêu chuẩn chế phẩm: Sau khi đã lựa chọn được một công thức tốt nhất phù hợp với những điều kiện kinh tế – kỹ thuật, sẽ sản xuất thử nghiệm đạt đến sự ổn định về chất lượng và sản xuất ra thuốc nguyên mẫu (thuốc này sẽ gửi kèm theo hồ sơ xin giấy phép đăng ký sản xuất), đồng thời, tiến hành xây dựng tiêu chuẩn.

Xây dựng tiêu chuẩn chế phẩm:

– *Yêu cầu kỹ thuật*

Công thức: Phải ghi đầy đủ tên hoạt chất, tá dược,... số lượng và chất lượng (theo tiêu chuẩn nào,...). Nguyên vật liệu: Số lượng, chất lượng. (ghi theo hướng dẫn GMP).

– *Phương pháp thử:* Nhận xét cảm quan.

+ Định tính.

+ Định lượng.

– *Thuyết minh tiêu chuẩn*

+ Định tính: Phương pháp, tiêu chuẩn, cách tiến hành,...

+ Định lượng: Phương pháp, mô tả cách tiến hành, kết quả,...

Chú ý: Độ chính xác, độ tin cậy của phương pháp

– *Độ ổn định của thuốc:* Phương pháp xác định độ ổn định. Mô tả cách tiến hành. Kết quả, xử lý và biện luận.

Kết luận: Phải khẳng định những công việc thực hiện là có tính khoa học và chính xác với độ tin cậy cao, được xử lý thống kê hay theo phần mềm nào của máy tính. Chú ý kèm theo những tài liệu gốc (photo), các bản tính toán cụ thể.

3. Gửi mẫu đến cơ quan kiểm nghiệm: Gửi mẫu thuốc đến cơ quan kiểm nghiệm, kèm theo các tài liệu liên quan đến dược phẩm đó, bao gồm: Những tiêu chuẩn xây dựng và đề nghị. Những hồ sơ tài liệu cần thiết kèm theo (theo yêu cầu của mặt hàng).

4. Xây dựng quy trình sản xuất (soạn thảo): Thực hiện theo mẫu hướng dẫn của cơ quan quản lý (Cục Dược – Bộ Y tế).

5. Tập hợp, soạn thảo hồ sơ xin đăng ký sản xuất: Theo điều khoản quy định đối với thuốc sản xuất trong nước, trong bản Quy chế đăng ký thuốc ban hành kèm theo quyết định của Bộ Y tế.

6. Sản xuất và kiểm tra chất lượng: Sản xuất và kiểm tra chất lượng thực hiện theo GMP.

BÀI 3. HỆ THỐNG QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG CÁC GXP ÁP DỤNG TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

A. CÁC KHÁI NIỆM CƠ BẢN

I. CHẤT LƯỢNG

1. Khái niệm về sản phẩm và chất lượng nói chung

Sản phẩm là kết quả của các hoạt động và của các quá trình chủ định và không chủ định, gồm sản phẩm vật chất thuần túy, phi vật chất, gồm cả dịch vụ, phần cứng và phần mềm. Chất lượng là một tập hợp các đặc tính vốn có đáp ứng các yêu cầu (nhu cầu hay mong đợi đã được công bố, ngầm hiểu hay bắt buộc).

2. Chất lượng thuốc

Là tổng hợp các tính chất đặc trưng của thuốc, thể hiện mức độ phù hợp những yêu cầu đã định trước trong điều kiện xác định về kinh tế – kỹ thuật – xã hội, được thể hiện bởi các yêu cầu sau đây:

- Có hiệu lực phòng bệnh, chữa bệnh.
- Không có hoặc ít có tác dụng phụ có hại.
- Ổn định về chất lượng trong thời gian xác định.
- Tiện dùng, dễ bảo quản.
- Hình thức hấp dẫn.

3. Đặc điểm và yêu cầu về thuốc

- Thuốc là hàng hoá đặc biệt luôn có hai mặt lợi và hại.
 - Thuốc là những dạng bào chế có nhiều thành phần tạo nên, có tác dụng dược lực.
 - Thuốc là một loại sản phẩm có hàm lượng chất xám và công nghệ cao.
 - Chất lượng thuốc không dễ dàng nhận biết được bằng cảm quan.
 - Thuốc phải gắn liền với thông tin về sản phẩm.
- Yêu cầu: Chất lượng, hiệu quả, an toàn và kinh tế.

II. QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG : Là các hoạt động có phối hợp để định hướng và kiểm soát một tổ chức về chất lượng. Việc định hướng

và kiểm soát chất lượng nói chung bao gồm lập chính sách chất lượng và mục tiêu chất lượng, hoạch định chất lượng, kiểm soát chất lượng, đảm bảo chất lượng và cải tiến chất lượng

III. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG (QC)

Là sử dụng các kỹ thuật phân tích và tiến hành các hoạt động để thoả mãn các yêu cầu của chất lượng.

Kiểm soát chất lượng nhằm vào việc giám sát quá trình và loại trừ các nguyên nhân không phù hợp ở tất cả các giai đoạn thông qua việc đánh giá chất lượng so với yêu cầu đề ra. Một số hoạt động của kiểm soát chất lượng và đảm bảo chất lượng có mối quan hệ tương tác.

IV. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG (QA)

Là một khái niệm rộng bao gồm toàn bộ các vấn đề riêng lẻ hay tổng hợp ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm, kể cả các nguyên liệu. Đảm bảo chất lượng là tổng thể các kế hoạch được thực hiện nhằm mục tiêu đảm bảo các nguyên liệu và các dược phẩm đạt chất lượng yêu cầu sử dụng. Nói cách khác, đảm bảo chất lượng là toàn bộ kế hoạch, bao gồm cả GMP, được tiến hành theo trình tự, đảm bảo dược phẩm phù hợp công dụng của nó.

V. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG, GMP VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC: Hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc là một hệ thống bao trùm tất cả những yếu tố, những biện pháp được thực hiện nhằm đảm bảo các thuốc sản xuất ra đều đạt chất lượng đã đăng ký. Như vậy hệ thống này có liên quan đến tất cả các khâu, các giai đoạn, từ cá nhân đến tập thể có ảnh hưởng đến chất lượng thuốc. Hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc phải đảm bảo rằng:

- * Sản phẩm được thiết kế phải đảm bảo các yêu cầu GMP, GLP, GSP.
- * Các thao tác và kiểm tra chất lượng phải tuân theo GMP (các SOP).
- * Trách nhiệm quản lý phải được nêu rõ trong phần mô tả công

việc (phân định).

* Cần bố trí cung ứng và sử dụng đúng nguyên liệu, bao bì.

* Kiểm tra nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, quy trình sản xuất.

* Thành phẩm được pha chế đúng cách và kiểm tra theo các quy trình đã định (bảo đảm sản xuất và kiểm tra chất lượng trước khi xuất xưởng).

* Sản phẩm chỉ được xuất xưởng/bán khi có chứng nhận của người có thẩm quyền theo quy định trong giấy phép.

* Có kế hoạch bảo quản, phân phối và quản lý sản phẩm để duy trì chất lượng trong thời gian hạn dùng của thuốc.

* Có một quy trình thanh tra/tự thanh tra về chất lượng để thường xuyên đánh giá được hiệu quả và tính khả dụng của hệ thống đảm bảo chất lượng (tổ chức thực hiện tự thanh tra và giám sát chất lượng)

Tóm lại: Hệ thống đảm bảo chất lượng biểu diễn theo sơ đồ



Sơ đồ 3.1. Mối quan hệ giữa Hệ thống đảm bảo chất lượng, GMP và kiểm tra chất lượng

BÀI 3 A. CÁC NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH TỐT (GxP) ÁP DỤNG TRONG CÁC CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC (CNDP – SXT)

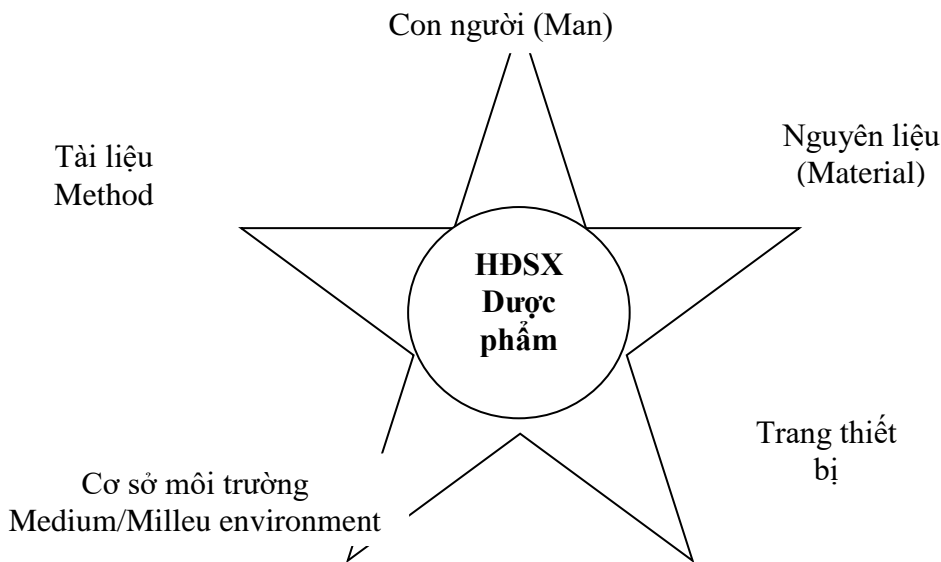
Thực hành tốt sản xuất thuốc – GMP (Good Manufacturing Practice)

Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc – GLP (Good Laboratory Practice)

Thực hành tốt bảo quản thuốc – GSP (Good Storage Practice)

I. NĂM YẾU TỐ CƠ BẢN CỦA CÁC GxP (CÒN GỌI 5 M)

- Con người (Man – M1)
- Nguyên vật liệu (Material – M2)
- Môi trường, cơ sở sản xuất (Millieu – M3)
- Trang thiết bị (Machine – M4)
- Tài liệu quy trình, phương pháp,... (Method – M5)



Sơ đồ 3.2. Năm yếu tố cơ bản của GxP

1. Con người (M1)

Là một trong những yếu tố quan trọng hàng đầu, đòi hỏi:

- Đủ về số lượng, đủ tiêu chuẩn
- Có ý thức và thái độ quyết tâm thực hiện GMP

Để đảm bảo được những yếu tố trên đối với con người, cần có sự đào tạo, có huấn luyện thường xuyên, có kế hoạch và chương trình cụ thể.

2. Nguyên vật liệu (M2)

Chỉ có nguyên liệu tốt mới cho sản phẩm tốt. Nguyên vật liệu bao gồm:

Hoạt chất, các chất phụ gia, tá dược, nguyên vật liệu bao bì đóng gói (đóng gói trong, đóng gói ngoài),...

3. Môi trường, cơ sở vật chất (M3): Địa điểm, môi trường, thiết kế, xây dựng đúng chức năng đảm bảo cấp độ vệ sinh theo yêu cầu.

4. Trang thiết bị (M4)

Phải được trang bị phù hợp để thực hành tốt theo yêu cầu: Đủ về số lượng, chủng loại, đồng bộ,... đúng về vật liệu, thiết kế, chế tạo, chất lượng tốt. Đặt đúng vị trí, sử dụng thuận tiện, dễ vệ sinh, an toàn.

5. Tài liệu (quy trình, phương pháp tiến hành,...) (M5)

Hệ thống tài liệu phù hợp theo tinh thần “Viết ra những gì để làm, làm theo những gì đã viết và các kết quả ghi vào hồ sơ”, phải có đầy đủ quy trình, phương pháp tiến hành, kiểm tra,... nói chung phải có đầy đủ các tài liệu để thực hành.

II. BA NGUYÊN TẮC CƠ BẢN CỦA CÁC GxP

1. Viết những gì cần làm (các hướng dẫn, quy trình, thao tác chuẩn-SOP,...)

2. Làm theo những gì đã viết

3. Ghi kết quả vào hồ sơ (hồ sơ hoá)

III. MƯỜI YÊU CẦU CƠ BẢN CỦA CÁC GxP

1. Viết các quy trình (các SOP)

2. Thực hiện theo các quy trình

3. Hồ sơ hoá công việc làm
4. Thẩm định
5. Sử dụng trang thiết bị thích hợp
6. Bảo trì trang thiết bị
7. Huấn luyện, đào tạo
8. Sạch sẽ, trật tự, vệ sinh, ngăn nắp
9. Cảnh giác chất lượng
10. Tự thanh tra.

IV. SẢN PHẨM CỦA CÁC GxP

– Sản phẩm của GMP là thuốc (dược phẩm) với những yêu cầu: Chất lượng, hiệu quả, an toàn và kinh tế.

– Sản phẩm của GLP là những phiếu kiểm nghiệm với những yêu cầu: Trung thực, khách quan, chính xác và tin cậy.

– Sản phẩm của GSP là những hàng hoá với 4 yêu cầu cơ bản: Bảo quản đúng điều kiện (yêu cầu của thuốc), phân loại sắp xếp hợp lý (theo đúng các nguyên tắc ba dễ, FIFO, FEFO), quản lý chặt chẽ hệ thống (HSTL) và chất lượng đảm bảo (không bị biến đổi).

Sản phẩm của cả ba GPs là sản phẩm thuốc thoả mãn người tiêu dùng.

V. NỘI DUNG CỤ THỂ CỦA CÁC GXP

Việt Nam đang áp dụng WHO GMP, GLP và GSP do Bộ Y tế ban hành.

THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC (GOOD MANUFACTURING PRACTICE – GMP)

I. MỞ ĐẦU

1. Yêu cầu khách quan và chủ quan

* Nhu cầu về thuốc càng ngày càng tăng:

– Về số lượng:

+ Dân số ngày càng tăng (theo quỹ dân số Liên hiệp quốc – UNFPA công bố những năm gần đây dân số thế giới tăng vọt mang tính chất bùng nổ) năm 1987 thế giới có 5 tỷ người, 1998 có 6 tỷ người, theo dự báo cứ đà này đến năm 2050 thế giới sẽ có 9,4 tỷ người và 10,4 tỷ vào năm 2100,... Việt Nam, năm 1945 ta mới có “25 triệu đồng bào Nam Việt” đến 10/10/2002 theo thống kê đã có 80 triệu dân,...).

+ Bệnh tật nhiều, các bệnh nhiễm khuẩn, các bệnh tái phát,... căn bệnh thế kỷ (HIV/AIDS), và các bệnh do virus khác,...

– Về chất lượng, người tiêu dùng đòi hỏi (PIES): Tinh khiết (P: Pure), đúng (I: Correctly Identified), Hiệu quả (E: Effective) và An toàn (S: Safe).

* Nền sản xuất thuốc phát triển:

– Đáp ứng nhu cầu về thuốc cho con người.

– Đóng góp cho nền kinh tế xã hội.

– Ứng dụng những tiến bộ kỹ thuật – công nghệ mới của các ngành như: Công nghệ hoá dược, công nghệ sinh học, công nghệ cây thuốc, công nghệ bao bì và các ngành khác như cơ khí, điện tử, tin học,...

* Xu thế hội nhập:

Xu thế hướng tới “nền kinh tế toàn cầu” và xu thế “tiêu chuẩn hoá, đồng bộ hoá các luật lệ Quốc tế”. Đối với thuốc, vấn đề chất lượng là vấn đề toàn cầu, được đặt ra ở mọi quốc gia, mọi nơi, mọi

lúc. Một trong những hệ thống đảm bảo chất lượng đã được nhiều nước đặt ra và thi hành là GMP.

* Việt Nam đã gia nhập khối ASEAN, trở thành một thành viên của WTO. Để hội nhập vào khối ASEAN và Thế giới, đối với ngành Dược, Bộ Y tế đã ban hành thông tư số 12/BYT, ngày 12/9/1996 về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn ASEAN GMP, nhằm mục đích từng bước đưa công nghiệp dược Việt Nam phát triển, nâng cao chất lượng thuốc trong nước, phục vụ tốt sự nghiệp chăm sóc sức khỏe nhân dân, tạo điều kiện cho thuốc Việt Nam hoà nhập thị trường thuốc của khu vực và thế giới... Phấn đấu đến hết ngày 31/12/2007, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc tân dược phải triển khai áp dụng, đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO GMP và đến hết ngày 31/12/2010, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc từ dược liệu phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn WHO GMP (theo quyết định số 19 ngày 05/07/2005). đó là một yêu cầu cấp thiết của ngành Dược.

2. Giới thiệu sơ lược GMP các nước và khu vực đã có nhiều nước đề ra và thực hiện GMP từ lâu.

– Hoa Kỳ là một trong những quốc gia đầu tiên cố gắng quản lý ngành dược. Sau một số sự kiện xảy ra liên quan tới sức khỏe con người, năm 1962, một đạo luật về thực phẩm, thuốc và mỹ phẩm được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) thông qua, ra đời những quy định đầu tiên về GMP.

+ Năm 1963: GMP ấn bản lần thứ nhất.

+ Năm 1975: Hướng dẫn về thẩm định ra đời (sau vụ 11 ca tử vong do thiếu kiểm tra trong khi sản xuất thuốc).

+ Năm 1976: Một bộ GMP mới ra đời, với trọng tâm hướng vào Thẩm định và đảm bảo chất lượng hơn là kiểm tra chất lượng.

+ Năm 1978: GMP ấn bản lần thứ hai.

+ Năm 1979: GMP trở thành luật và yêu cầu các nhà sản xuất phải có các quy định về thao tác chuẩn được phê duyệt và các hệ thống được thẩm định.

+ Năm 1984, qua sự kiện Tylenol người ta phải xem xét lại trong quy chế các vấn đề liên quan đến đóng gói.

– Úc: GMP ấn bản lần thứ nhất từ 1969.

– Anh: + Năm 1971: GMP ấn bản lần thứ nhất.

+ Năm 1977: GMP ấn bản lần thứ hai.

+ Năm 1983: GMP ấn bản lần thứ ba.

Pháp: Văn bản Thực hành sản xuất tốt (Pratiques de Bonne Fabrication – PBF) ban hành đầu tiên vào 3/10/1978.

+ 1/10/1985 ban hành đúng nghĩa GMP.

+ Năm 1993 thực hiện GMP – EEC.

+ Năm 1995 BPF – GMP xuất bản lần thứ ba.

Cộng đồng châu Âu ECC: Ban hành tài liệu hướng dẫn về GMP – châu Âu vào tháng 1/1989. Tổ chức Y tế thế giới (WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO):

* Năm 1967: Ban hành bản dự thảo “Draft requirements for good manufacturing practice in the manufacture and quality of drugs and pharmaceutical specialities”.

* Năm 1968: Ban hành GMP như là một phụ lục trong báo cáo lần thứ 22 của WHO và sau đó được đưa vào bản phụ lục của The International Pharmacopoeia. 1971.

* Năm 1969: Ban hành văn bản GMP như là một phần trong Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products.

1975: Chỉnh sửa ban hành lại.

* Năm 1992: Xuất bản GMP đã được chỉnh sửa và bổ sung. Xuất bản “Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials”.

* Năm 1999: Xuất bản “ Good manufacturing practices and inspection”.

* Năm 2000: “Guide to good manufacturing practice for medicinal plants”.

* Năm 2003: Xuất bản phụ lục 4 “Good Manufacturing

Practices for pharmaceuticals: main principles” trong loạt báo cáo kỹ thuật của WHO No.908.2003.

– ASEAN:

* 1984 xuất bản đầu tiên gồm 2 phần.

* 1988 xuất bản lần thứ hai.

* 1996 xuất bản lần thứ ba.

– Việt Nam: Đề cập tới GMP từ 1984 và tổ chức các cuộc hội thảo, tập huấn GMP vào những năm tiếp sau 1987,... 1997,... tại Hà Nội, TP. Hồ Chí Minh, Cần Thơ, v.v...

Từ 1996 bắt đầu áp dụng ASEAN GMP. Từ năm 2005 áp dụng WHO GMP.

3. Mục tiêu và vai trò của GMP

Mục tiêu của GMP nhằm đảm bảo một cách chắc chắn rằng dược phẩm được sản xuất ra một cách ổn định, luôn luôn đạt chất lượng như đã định sẵn (như thuốc nguyên mẫu đã đăng ký).

Vị trí và vai trò của GMP là một bộ phận của công tác đánh giá chất lượng nhằm đảm bảo các sản phẩm được sản xuất và kiểm soát đồng nhất để tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng và theo yêu cầu của giấy phép lưu hành. Nói cách khác, GMP là một yếu tố cơ bản của đảm bảo chất lượng, vì nó thực hiện phương châm phòng sai lỗi hơn chữa sai lỗi, tạo niềm tin cho khách hàng.

GMP là toàn bộ những khuyến nghị cần thực hiện để cho phép đảm bảo chất lượng của một thuốc xác định trong điều kiện tốt nhất. Những khuyến nghị này mô tả những mục tiêu khác nhau cần đạt tới liên quan đến các nội dung như tổ chức, con người, cơ sở trang thiết bị,... cũng như các cách kiểm tra cần thiết, kiểm tra từ khâu nguyên liệu đầu vào đến quá trình sản xuất, thành phẩm, v.v... Và cũng chỉ ra những phương tiện cần thiết để đảm bảo chất lượng thuốc đưa ra thị trường

Theo Anh 1983, GMP là những hướng dẫn nhằm khuyến cáo các biện pháp mà các nhà sản xuất nên tuân theo mỗi khi cần thiết và

phù hợp, nhằm đảm bảo sản phẩm có đủ tính chất và chất lượng như mong muốn, đạt mục đích đã định. Nói một cách khác GMP giúp cho nhà sản xuất: Sản xuất ra những thuốc có chất lượng ổn định như thuốc đăng ký đã được cấp giấy phép sản xuất. Những thuốc có các thuộc tính: Tinh khiết (P), đúng (I), hiệu nghiệm (E) và an toàn (S) – (PIES).

4. Điềm qua GMP ASEAN

Trên cơ sở năm yếu tố và các nguyên tắc cơ bản của GxP, ASEAN GMP cụ thể hoá ra 10 điều khoản và 4 phụ lục như sau:

+ 10 điều khoản:

1. Các điều khoản chung

2. Nhân sự

3. Nhà xưởng

4. Thiết bị,

dụng cụ

5. Biện pháp vệ sinh và tiêu chuẩn vệ sinh

6. Sản xuất

7. Kiểm tra chất lượng

8. Tự thanh tra

9. Xử lý khiếu nại, thu hồi và sản phẩm trả về.

10. Tài liệu

+ 4 Phụ lục là:

1/ Sản xuất các sản phẩm sinh học.

2/ Sản xuất các chất khí Y học.

3/ Sản xuất bình xịt phân liều có áp lực.

4/ Sản xuất các chế phẩm Y học dẫn xuất từ máu người...

II. HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC THEO KHUYẾN CÁO CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (WHO GMP – WORLD HEALTH ORGANIZATION GOOD MANUFACTURING PRACTICES)

Qua phần giới thiệu, chúng ta đã biết được các nguyên tắc chung, các thuật ngữ dùng trong tài liệu này và quan niệm về quản lý chất lượng trong công nghiệp dược. Trên cơ sở năm yếu tố, những nguyên tắc và các yêu cầu cơ bản của GxP, WHO GMP đã đề ra những nội dung cụ thể trong các chương mục, ví dụ như về con người (ở mục 9, 10, 11: nhân sự, đào tạo, vệ sinh cá nhân); về cơ sở vật

chất, nhà xưởng, môi trường được ghi ở mục 12; về máy móc, trang thiết bị ghi ở mục 13; về nguyên vật liệu ở mục 14 (nguyên liệu đầu vào, dược chất – các hoạt chất, tá dược) và hồ sơ tài liệu ở mục 15. GMP WHO quan tâm sâu sắc tới sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng được trình bày trong mục 2 và 7. Thẩm định quá trình sản xuất là vấn đề dễ lơ là trong các cơ sở sản xuất thuốc, đã được đề ra ở mục 4 và vệ sinh chặt chẽ ở mục 3 và 11. Cụ thể theo trình tự sau:

WHO GMP – Nội dung 17 điều khoản

1. Đảm bảo chất lượng (quality assurance)
2. Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)
3. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh (sanitation and hygiene)
4. Đánh giá và thẩm định (qualification and validation)
5. Khiếu nại (complaint)
6. Thu hồi sản phẩm (product recalls)
7. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng (contract production and analysis)
8. Tự thanh tra và thanh tra chất lượng (self-inspection and quality audits)
9. Nhân sự (personnel)
10. Đào tạo (training)
11. Vệ sinh cá nhân (personal hygiene)
12. Nhà xưởng (premises)
13. Thiết bị (equipment)
14. Nguyên vật liệu (materials)
15. Hồ sơ tài liệu (documentation)
16. Thực hành tốt trong sản xuất thuốc (good practices in production)
17. Thực hành tốt kiểm nghiệm (good practices in quality control)

Ngoài ra, còn có phần hướng dẫn phụ đã được điều chỉnh bổ sung nhằm phát triển thêm các hướng dẫn mới trong tương lai. Ví dụ:

GMP – Những dược phẩm chuyên biệt như dược phẩm tiết trùng, các sinh phẩm, dược phẩm thử lâm sàng trên người, dược thảo. Tất cả các tài liệu này có thể truy cập trên trang web WHO: (<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmpcover/html>).

1. Đảm bảo chất lượng

1.1. Đảm bảo chất lượng: Như đã trình bày ở phần Các khái niệm cơ bản

1.2. Hệ thống đảm bảo chất lượng phù hợp cho sản xuất dược phẩm: Như đã trình bày ở phần Các khái niệm cơ bản

1.3. Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm: Để đảm bảo là chúng phù hợp với mục đích sử dụng, tuân theo các quy định trong giấy phép lưu hành. Mục tiêu chất lượng được thực hiện phụ thuộc vào trách nhiệm các nhà quản lý cao cấp, các phòng ban trong công ty, nhà cung cấp, phân phối. Có hệ thống đảm bảo chất lượng kết hợp cả GMP lẫn kiểm tra chất lượng. Hoạt động Hệ thống đảm bảo chất lượng phải được lưu trữ hồ sơ đầy đủ và theo dõi. Có đủ nhân viên, cơ sở vật chất nhà xưởng, máy móc, trang thiết bị phù hợp.

2. Thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)

GMP là một phần của đảm bảo chất lượng, giúp đảm bảo rằng sản phẩm được sản xuất đồng nhất và kiểm soát theo đúng các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với mục đích sử dụng của chúng, cũng như theo đúng các quy định của giấy phép lưu hành.

Các nguyên tắc trong GMP trước hết hướng tới việc giảm thiểu các nguy cơ dễ xảy ra trong quá trình sản xuất dược phẩm (hai loại nguy cơ: nhiễm chéo, lẫn do dán nhãn sai) mang tính phòng ngừa. 10 yêu cầu/yếu tố cơ bản trong GMP phải được tôn trọng (xem thêm phần Các khái niệm cơ bản).

3. Nguyên tắc vệ sinh và thực hành vệ sinh (NTVS và THVS)

Các nguyên tắc và thực hành vệ sinh phải được thực hiện

ng nghiêm ngặt trong quá trình sản xuất.

Phạm vi thực hiện: nhân viên, nhà xưởng, máy móc thiết bị, nguyên liệu đầu vào,... bất kỳ thứ gì có thể là nguồn lây nhiễm đối với sản phẩm. Có chương trình tổng thể (trình bày chi tiết ở từng mục, như mục 11: vệ sinh cá nhân, mục 12: nhà xưởng).

Ví dụ:

Bảng 3.1. Tiêu chuẩn cấp vệ sinh (của WHO và ASEAN)

Cấp độ < grade >			Hiệu suất lọc cuối, %	Số tiêu phân tối đa/ m ³ không khí		Số vsv tối đa/ 1m ³ không khí	Số lần thay đổi không khí/ giờ
WHO	US FED STD 209E	ASEAN		0.5 – 5 μ	> 5 μ		
A < LAF >	100	IA Trắng	99.997	3.500	Không	< 1	Luồng không khí định hướng
B	100	IB Trắng	99.995	3.500	Không	5	Min. 20
C	10.000	II Trắng	99.95	350.000	2.000	100	Min. 20
D	100.000	III Xám	95.0	3.500.000	20.000	500	Min. 20
		IV Đen	85.0	>	>	>	10 – 20

4. Thẩm định

Thẩm định là một phần cơ bản trong GMP và cần phải được thực hiện theo đúng đề cương đã định. Cần lập ra các quy trình thao tác (SOP) và quy trình sản xuất dựa trên cơ sở một nghiên cứu thẩm định và phải được thẩm định lại theo định kỳ để đảm bảo rằng các quy trình này vẫn đảm bảo cho kết quả mong muốn. Cần đặc biệt lưu ý đến việc thẩm định các SOP trong pha chế, kiểm nghiệm và làm vệ sinh.

Thẩm định là hành động nhằm chứng minh, bằng các phương tiện thích hợp, rằng mọi nguyên liệu, quá trình, quy trình, hệ thống, thiết bị được sử dụng trong sản xuất hay kiểm tra, cho ra một cách ổn định những kết quả như mong muốn. Thẩm định quy trình sản xuất, các quy trình sản xuất trọng yếu phải được thẩm định cả trước và sau khi thực hiện.

5. Khiếu nại

5.1. Nguyên tắc

Tất cả các khiếu nại và các thông tin khác liên quan đến sản phẩm có khả năng bị sai hỏng đều phải được xem xét theo các quy trình bằng văn bản và các biện pháp khắc phục cần được thực hiện.

5.2. Thực hành

Có 10 nội dung cụ thể (xem cụ thể tài liệu tham khảo) như:

- Phân công người chịu trách nhiệm xử lý các khiếu nại và quyết định biện pháp khắc phục.
- Có SOP mô tả biện pháp tiến hành, kể cả khi cần phải thu hồi. Cần đặc biệt chú ý đến những khiếu nại về giả mạo. Phải ghi thành hồ sơ đầy đủ chi tiết bất kỳ khiếu nại nào liên quan đến sai hỏng sản phẩm. Những khiếu nại này cần được điều tra thấu đáo.
- Tất cả các quyết định và biện pháp xử lý về khiếu nại đều phải ghi vào hồ sơ.
- Hồ sơ về khiếu nại cần được rà soát thường xuyên để tìm ra những dấu hiệu cá biệt hoặc tái diễn và có đủ chứng lý để thu hồi những sản phẩm đang lưu hành.

- Cần thông báo cho cơ quan có thẩm quyền,...

6. Thu hồi sản phẩm

6.1. Nguyên tắc

Cần phải có một hệ thống thu hồi nhanh chóng, hiệu quả các sản phẩm đã biết hoặc nghi ngờ bị sai hỏng.

6.2. Thực hành

Có 7 nội dung (xem cụ thể Tài liệu tham khảo) như:

- Cử một người chịu trách nhiệm điều hành và phối hợp việc thu hồi.
- Có SOP được kiểm tra, cập nhật thường xuyên giúp cho tổ chức thu hồi.
- Cần hướng dẫn điều kiện bảo quản những sản phẩm đã thu hồi ở khu vực tách biệt.
- Đảm bảo sẵn sàng cung cấp hồ sơ phân phối sản phẩm cho người chịu trách nhiệm.
- Ghi hồ sơ tiến trình thu hồi và có báo cáo cuối cùng.
- Kiểm tra đánh giá thường xuyên hiệu quả kế hoạch thu hồi.

7. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng

7.1. Nguyên tắc

Việc sản xuất kiểm nghiệm theo hợp đồng cần được xác định rõ ràng, có sự nhất trí và có kiểm soát nhằm tránh những hiểu lầm có thể dẫn tới việc sản phẩm, công việc, hoặc hoạt động kiểm tra chất lượng không đạt chất lượng mong muốn. Cần có một văn bản hợp đồng giữa hai bên, trong đó xác lập rõ nhiệm vụ của mỗi bên.

7.2. Quy định chung

- Tất cả kế hoạch sản xuất, kiểm nghiệm theo hợp đồng, kể cả những thay đổi dự kiến (kế hoạch, kỹ thuật) đều phải theo đúng giấy phép lưu hành sản phẩm.
- Phải cho phép bên hợp đồng có thể kiểm tra cơ sở bên nhận hợp đồng.
- Việc phê duyệt xuất hàng cuối cùng phải do người được ủy

quyền thực hiện.

7.3. Quy định cụ thể

Các yêu cầu được đặt ra như sau:

- Bên hợp đồng
- + Bên hợp đồng chịu trách nhiệm đánh giá năng lực bên nhận hợp đồng, khả năng thực hiện, GMP, ...
- + Bên hợp đồng phải cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả các thông tin cần thiết để tiến hành các hoạt động theo hợp đồng một cách chính xác theo đúng giấy phép lưu hành và các quy định khác.
- + Bên hợp đồng phải đảm bảo tất cả sản phẩm và nguyên vật liệu đã pha chế do bên nhận hợp đồng giao đều đạt tiêu chuẩn, và sản phẩm phải do người được ủy quyền ký lệnh xuất.
- Bên nhận hợp đồng
- + Bên nhận hợp đồng phải có đủ nhà xưởng, máy móc, thiết bị, kiến thức và kinh nghiệm cũng như nhân viên đủ năng lực để thực hiện thoả đáng công việc do bên hợp đồng đặt ra. Chỉ có những cơ sở có giấy phép sản xuất mới được thực hiện sản xuất, kiểm nghiệm theo hợp đồng.
- + Bên nhận hợp đồng không được chuyển cho đối tác thứ ba công việc đã ký theo hợp đồng khi chưa được bên hợp đồng thẩm định và chấp nhận.
- + Bên nhận hợp đồng phải tránh những việc làm bất lợi, ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm và/hoặc kiểm nghiệm cho bên hợp đồng.

8. Tự thanh tra và thanh tra chất lượng

8.1. Tự thanh tra

- Về nguyên tắc:
- + Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc thực hành các nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Chương trình tự thanh tra được thiết lập để phát hiện ra những khiếm

khuyết trong thực hiện GMP và khuyến nghị các biện pháp khắc phục cần thiết.

+ Tự thanh tra cần tiến hành thường xuyên, ngoài ra có thể tiến hành trong các tình huống đặc biệt (thu hồi sản phẩm, sản phẩm bị loại bỏ, hoặc nhận được thông báo về kế hoạch thanh tra của cơ quan Y tế).

+ Ban tự thanh tra gồm những nhân viên có thể đánh giá khách quan việc thực hiện GMP, tất cả các khuyến nghị biện pháp khắc phục phải được thực thi.

+ Tự thanh tra phải được ghi vào hồ sơ, và có chương trình theo dõi hiệu quả.

– Thực hành tự thanh tra

Các nội dung yêu cầu phải có (xem cụ thể tài liệu tham khảo):

+ Danh mục tự thanh tra: Phải có bản hướng dẫn tự thanh tra bao gồm các yêu cầu tự thanh tra, trong đó có thể có các câu hỏi về GMP. Danh mục tự thanh tra tối thiểu phải có (check-list) như: nhân viên, nhà xưởng, kể cả khu vực dành cho nhân viên; việc duy tu bảo dưỡng nhà xưởng và máy móc, thiết bị; việc bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm, máy móc thiết bị,...

+ Ban tự thanh tra, do lãnh đạo chỉ định một Ban tự thanh tra, tuyển tại chỗ, những chuyên gia chuyên ngành và am hiểu GMP. Thành viên có thể trong hoặc ngoài công ty.

+ Định kỳ tự thanh tra, tần số tùy thuộc yêu cầu công ty, tối thiểu mỗi năm/1 lần.

+ Báo cáo tự thanh tra, lập bản báo cáo sau khi kết thúc đợt tự thanh tra,

+ Biện pháp theo dõi, cần có một chương trình theo dõi có hiệu quả.

8.2. Thanh tra về chất lượng

+ Việc thanh tra chất lượng bao gồm nội dung kiểm tra và đánh giá toàn bộ hoặc một phần của hệ thống chất lượng với mục đích cụ thể là hoàn thiện hệ thống.

+ Việc thanh tra chất lượng thường do các chuyên gia bên ngoài và độc lập hoặc một nhóm do ban lãnh đạo công ty chỉ định.

+ Phạm vi thanh tra chất lượng có thể mở rộng đến các nhà phân phối và các đơn vị hợp đồng (xem phần sản xuất và kiểm nghiệm).

+ Thanh tra nhà cung cấp. Bộ phận kiểm tra chất lượng có trách nhiệm cùng các bộ phận liên quan trong việc quyết định phê duyệt các nhà cung cấp nguyên liệu,... Các nhà cung cấp nguyên liệu này cần được đánh giá bằng các tiêu chuẩn quy định trước khi duyệt.

9. Nhân viên

Yếu tố con người là một trong năm yếu tố cơ bản của GMP

9.1. Về nguyên tắc

Việc thiết lập và duy trì một hệ thống đảm bảo chất lượng đạt yêu cầu sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng chính xác tùy thuộc vào yếu tố con người. Vì vậy, cần:

+ Đội ngũ nhân viên có trình độ thực hiện các nhiệm vụ thuộc phạm vi trách nhiệm của nhà sản xuất. Trách nhiệm cá nhân được ghi rõ trong bản mô tả công việc.

+ Tất cả nhân viên phải am hiểu GMP.

9.2. Các quy định chung

+ Đủ nhân viên với các trình độ chuyên môn, kinh nghiệm cần thiết. Trách nhiệm mỗi người không nên quá nhiều. Tất cả phải nắm vững GMP.

+ Có bản mô tả công việc, ghi rõ trách nhiệm cho từng người, không được phân công công việc chồng chéo.

+ Có biện pháp đề phòng những người không phận sự ra vào khu vực sản xuất.

9.3. Về nhân viên chủ chốt

+ Nhân viên chủ chốt gồm trưởng các bộ phận (sản xuất, kiểm nghiệm,...) người được ủy quyền, trách nhiệm không thể ủy thác.

+ Yêu cầu nhân viên chủ chốt phải có trình độ khoa học, kinh

nghiệm đáp ứng quy định của luật pháp Quốc gia. Trình độ học vấn gồm các ngành phối hợp giữa Hoá học, Vi sinh học, Khoa học và Công nghệ dược, Dược lý và độc chất học hoặc ngành khoa học có liên quan khác.

+ Vị trí Trưởng bộ phận sản xuất và Trưởng bộ phận kiểm nghiệm có một số trách nhiệm chung hoặc cùng thực hiện liên quan đến chất lượng. Tùy thuộc từng quốc gia, có thể bao gồm:

Phê duyệt các quy trình bằng văn bản và các tài liệu khác (cả sửa đổi). Theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất.

Vệ sinh nhà máy.

Thẩm định quy trình sản xuất và kiểm định dụng cụ phân tích.

Đào tạo, bao gồm việc áp dụng và thực hành nguyên tắc đảm bảo chất lượng. Phê duyệt và theo dõi nhà cung cấp nguyên liệu,...

a) Trưởng bộ phận sản xuất, có những trách nhiệm (6 điều – cụ thể xem Tài liệu tham khảo) như:

Đảm bảo sản xuất và bảo quản sản phẩm theo đúng hồ sơ,...

Phê duyệt các hướng dẫn sản xuất kể cả kiểm tra trong sản xuất.

Đảm bảo thẩm định hồ sơ sản xuất, v.v...

b) Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng, có những trách nhiệm (9 điều – cụ thể xem tài liệu tham khảo) như:

Phê duyệt hoặc loại bỏ các nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

Đánh giá hồ sơ.

Đảm bảo thực hiện tất cả các phép thử cần thiết.

Phê duyệt các SOP lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp phân tích v.v...

10. Đào tạo

Có 5 yêu cầu chính:

1. Phải có kế hoạch và chương trình đào tạo bằng văn bản cho tất cả nhân viên.

2. Ngoài đào tạo GMP, còn phải đào tạo cho các nhân viên mới những vấn đề phù hợp với nhiệm vụ được giao. đào tạo liên tục, lưu hồ sơ.

3. Đào tạo đặc biệt đối với nhân viên làm việc ở những khu chuyên biệt có nguy cơ tạp nhiễm, độc, nguyên liệu hoạt tính cao.

4. Không để khách hàng và nhân viên chưa qua đào tạo vào khu vực sản xuất kiểm tra chất lượng. Nếu không tránh được thì phải có thông báo trước, đặc biệt về vệ sinh cá nhân, trang phục và giám sát chặt chẽ.

5. Chuyên viên cố vấn và nhân viên hợp đồng cũng phải được đào tạo và lưu hồ sơ.

11. Vệ sinh cá nhân

8 yêu cầu được đề ra:

1. Tất cả nhân viên phải được kiểm tra sức khỏe trước và trong khi làm việc.

2. Tất cả nhân viên phải được đào tạo về thực hành vệ sinh cá nhân. Tuân thủ vệ sinh cá nhân ở mức độ cao. Cần có văn bản hướng dẫn và quy định thực hiện nội quy này (SOP).

3. Bất kỳ ai có biểu hiện ốm đau, vết thương hở có thể ảnh hưởng tới chất lượng sản phẩm không được phép xử lý nguyên liệu đầu vào, bao bì, sản phẩm,...

4. Tất cả nhân viên phải được hướng dẫn và khuyến khích báo cáo với người phụ trách những dấu hiệu được cho là ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng sản phẩm.

5. Nhân viên tránh dùng tay tiếp xúc trực tiếp nguyên liệu, bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.

6. Nhân viên phải mặc trang phục lao động (cả mũ) phù hợp công việc.

7. Không được hút thuốc, ăn uống, để thực phẩm trong khu vực sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản,...

8. SOP vệ sinh cá nhân, sử dụng trang phục bảo hộ lao động

cho tất cả mọi người.

12. Nhà xưởng

Đây là một trong năm yếu tố cơ bản của GMP.

12.1. Nguyên tắc

Nhà xưởng phải được bố trí, thiết kế, xây dựng, lắp đặt và bảo dưỡng phù hợp với các thao tác thực hiện trong khu vực sản xuất.

12.2. Quy định chung

1. Mặt bằng được bố trí, thiết kế nhằm giảm thiểu những rủi ro sai sót và dễ vệ sinh cũng như bảo dưỡng tránh những bất lợi cho chất lượng sản phẩm.

2. Bố trí trong môi trường có các biện pháp bảo vệ quá trình sản xuất giảm thiểu nguy cơ gây tạp nhiễm với nguyên liệu, sản phẩm.

3. Thiết kế và xây dựng phải phù hợp để tạo điều kiện đảm bảo vệ sinh tốt.

4. Thuận tiện cho các hoạt động bảo dưỡng, sửa chữa không gây nguy hại đến chất lượng sản phẩm.

5. Điện, ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và việc thông gió phải phù hợp, đảm bảo không ảnh hưởng bất lợi tới dược phẩm trong quá trình sản xuất, bảo quản, độ chính xác của máy móc thiết bị.

6. Nhà xưởng thiết kế và trang bị đảm bảo ngăn ngừa côn trùng và các động vật khác.

12.3. Quy định cụ thể một số khu vực

a) Khu vực phụ trợ

– Các khu vực giải lao, vệ sinh phải bố trí tách biệt khỏi các khu vực sản xuất và kiểm nghiệm.

– Phòng thay và giữ quần áo, khu vực tắm rửa và vệ sinh phải thuận tiện và phù hợp với số lượng người sử dụng. Nhà vệ sinh không được thông trực tiếp với khu vực sản xuất và bảo quản.

– Xưởng bảo trì nên tách khỏi khu vực sản xuất (nếu có điều kiện).

– Nhà nuôi súc vật phải được cách ly tốt khỏi các khu vực khác.

b) Khu vực bảo quản

– Đủ không gian và diện tích bảo quản có thứ tự nhiều loại nguyên vật liệu, sản phẩm khác nhau, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, sản phẩm biệt trữ, sản phẩm loại bỏ, bị trả về hay thu hồi.

– Đủ điều kiện bảo quản tốt, khô ráo, nhiệt độ, độ ẩm,... Có kiểm tra theo dõi.

– Khu vực nhận và gửi hàng phải đảm bảo không bị ảnh hưởng bởi thời tiết.

– Khu vực biệt trữ phải riêng biệt, đánh dấu chỉ dẫn, v.v...

– Bố trí khu vực lấy mẫu nguyên liệu ban đầu. Nếu lấy ngay ở khu vực bảo quản thì phải vận hành thế nào tránh nhiễm chéo.

– Những nguyên vật liệu, sản phẩm loại bỏ, thu hồi phải bảo quản ở khu riêng.

– Có khu an toàn bảo quản những hoá chất gây nghiện, các chất nguy hiểm.

– Bảo quản an toàn đặc biệt cho các vật liệu bao bì in sẵn,...

c) Khu vực cân

– Phải có khu vực cân riêng cho các nguyên liệu ban đầu, thiết kế kiểm soát bụi, v.v...

d) Khu vực sản xuất

– Bố trí khép kín cho sản xuất dược phẩm.

– Sản xuất sản phẩm không phải dược phẩm thì không nên tiến hành trong cùng một nhà xưởng. Trong trường hợp ngoại lệ, phải hết sức cẩn trọng.

– Nhà xưởng phải được bố trí hợp thức, nối tiếp nhau theo trật tự hợp lý tương ứng với trình tự hoạt động sản xuất theo mức độ sạch cần thiết.

– Không gian đủ rộng cho sản xuất lắp đặt máy móc thiết bị, nguyên liệu theo trật tự tránh lẫn lộn.

– Những nơi nguyên vật liệu, bao bì, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm tiếp xúc với môi trường, thì bề mặt bên trong (tường, sàn và trần) phải nhẵn và không nứt kẽ.

– Các ống dẫn, máng đèn, các điểm thông gió và các dịch vụ khác phải thiết kế lắp đặt tránh những hốc chứa bụi, khó vệ sinh.

– Các đường thoát nước đủ lớn, tránh chảy ngược.

– Khu vực vệ sinh phải được thông gió tốt, đủ ánh sáng, đặc biệt, có thể kiểm tra bằng mắt.

– Khu vực đóng gói phải thiết kế và bố trí đặc biệt tránh lẫn lộn, nhiễm chéo.

e) Khu vực kiểm tra chất lượng

– Khu vực kiểm tra chất lượng phải tách biệt khu vực vệ sinh. Những khu vực thử nghiệm súc vật, vi sinh vật, đồng vị phóng xạ phải bố trí biệt lập nhau.

– Phòng kiểm nghiệm phải thiết kế phù hợp các hoạt động dự định tiến hành, đủ không gian, tránh nhiễm chéo.

– Vật liệu xây dựng phòng kiểm nghiệm phải phù hợp tính chất công việc, các chất sử dụng trong việc kiểm nghiệm.

– Bố trí riêng cho các thiết bị phân tích tránh ảnh hưởng do điện từ, độ rung, độ ẩm, các yếu tố ngoại cảnh khác, hoặc nếu cần thì bố trí riêng biệt các dụng cụ phân tích.

13. Máy móc thiết bị

Đây là một trong năm yếu tố cơ bản của GMP, có thể tóm tắt các yêu cầu chính:

1. Yêu cầu về thiết kế, cấu trúc, lắp đặt, điều chỉnh và bảo dưỡng cho phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành, nhằm giảm thiểu những sai sót, nhiễm chéo, tác động bất lợi đến chất lượng sản phẩm.

2. Yêu cầu về vệ sinh, có SOP, lịch trình, phương tiện, dụng cụ làm vệ sinh.

3. Máy móc, thiết bị, dụng cụ dùng trong kiểm nghiệm phải phù hợp với quy trình thử nghiệm.

4. Các bộ phận trong máy móc, thiết bị tiếp xúc sản phẩm, không được gây bất lợi cho sản phẩm trong quá trình sản xuất, không đưa (thôi, gỉ) thêm chất lạ.

14. Nguyên vật liệu

Đây là một trong năm yếu tố cơ bản của GMP

14.1. Về nguyên tắc

Mục tiêu chính của nhà máy dược phẩm là sản xuất ra thành phẩm dùng cho bệnh nhân bằng cách phối hợp các nguyên liệu (bao gồm nguyên liệu ban đầu, bao bì, khí, dung môi, chất phụ gia, thuốc thử, kể cả vật liệu dùng để dán nhãn,...).

14.2. Các quy định chung

– Các vật liệu làm vệ sinh, bôi trơn máy móc thiết bị không được tiếp xúc sản phẩm.

– Tất cả nguyên liệu đầu vào và thành phẩm đều phải được biệt trữ ngay sau khi nhận hoặc pha chế cho đến khi chúng được xuất đem sử dụng hoặc phân phối.

– Tất cả các nguyên liệu và sản phẩm được bảo quản trong điều kiện phù hợp do nhà sản xuất quy định, theo nguyên tắc FIFO.

– Nước dùng cho sản xuất dược phẩm phải là nước đúng tiêu chuẩn.

a) Nguyên liệu ban đầu

Đối với nguyên liệu ban đầu (starting materials), là một khâu quan trọng, có các yêu cầu:

1. Cần cử người tham gia có kiến thức toàn diện về sản phẩm và nhà cung cấp.

2. Chỉ nên mua của nhà cung cấp đã được chấp thuận, hoặc mua trực tiếp của hãng sản xuất, thực hiện đúng quy định về nhãn, đóng gói, khiếu nại, v.v...

3. Phải kiểm tra từng chuyến hàng: bao bì, niêm phong,... phải khớp với đơn đặt hàng và phiếu giao hàng.

4. Tất cả nguyên liệu đến đều phải được kiểm tra, đảm bảo là

đúng yêu cầu.

5. Tất cả những tác nhân gây ảnh hưởng bất lợi tới chất lượng nguyên liệu (hư hỏng,...) đều phải được ghi chép và báo cáo bộ phận kiểm tra chất lượng.

6. Nhiều lô hàng khác nhau trong một đợt giao hàng thì phải lấy mẫu, kiểm nghiệm mỗi lô và xuất riêng biệt.

7. Nguyên liệu ban đầu ở khu vực bảo quản phải được dán nhãn phù hợp. Phải có những thông tin tối thiểu cần thiết (xem thêm tài liệu tham khảo).

Khi sử dụng hệ thống bảo quản bằng vi tính hoá, không nhất thiết phải ghi rõ ràng trên nhãn tất cả các thông tin nêu trên.

8. Cần có quy trình/biên pháp nhận dạng nguyên liệu bên trong mỗi thùng.

9. Chỉ nguyên liệu đã kiểm tra chất lượng phê duyệt xuất và còn hạn dùng mới được sử dụng.

10. Chỉ người được ủy quyền là được phép cân nguyên liệu theo SOP định sẵn.

11. Tất cả nguyên liệu sau khi cân, cần kiểm tra lại khối lượng/thể tích và ghi lại.

12. Nguyên liệu xuất cho mỗi lô thành phẩm phải được tập kết cùng một nơi, có nhãn rõ ràng.

b) Nguyên liệu bao bì

1. Việc mua và quản lý, kiểm tra các nguyên liệu bao bì trực tiếp và in sẵn phải thực hiện như nguyên liệu ban đầu.

2. Cần đặc biệt chú ý đến bao bì in sẵn, phải được bảo quản trong điều kiện an toàn. Chỉ người có ủy quyền là được phép cấp nguyên liệu bao bì cho sử dụng theo quy trình đã định sẵn.

3. Mỗi lần giao hàng phải cho một mã số/ký hiệu để nhận dạng riêng.

4. Bao bì đóng gói/in sẵn nếu đã hết hạn/không dùng được phải hủy và phải được đưa vào hồ sơ.

5. Tất cả sản phẩm và nguyên liệu bao bì khi giao cho bộ phận đóng gói phải được kiểm tra số lượng, nhận dạng theo hướng dẫn của quy trình đóng gói.

c) Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

1. Sản phẩm trung gian và bán thành phẩm phải được giữ trong điều kiện phù hợp.

2. Khi mua về phải được giao nhận theo quy trình giống như nguyên liệu ban đầu.

d) Thành phẩm

1. Thành phẩm phải được biệt trữ tới khi có lệnh xuất (quy định của nhà sản xuất).

2. Việc đánh giá thành phẩm và hồ sơ tài liệu cần thiết cho việc ra lệnh xuất một sản phẩm để bán được mô tả ở phần thực hành tốt kiểm tra chất lượng.

e) Nguyên vật liệu bị loại bỏ và tái sử dụng

1. Nguyên vật liệu bị loại bỏ cần được đánh dấu rõ ràng và bảo quản ở khu vực hạn chế ra vào.

2. Việc tái chế sản phẩm bị loại bỏ chỉ áp dụng trong trường hợp ngoại lệ.

3. Việc sử dụng một phần/toàn bộ lô trước (đạt chất lượng) vào một lô cùng sản phẩm, bắt đầu từ một công đoạn sản xuất nhất định, phải được phê duyệt.

4. Bộ phận kiểm tra chất lượng cần cân nhắc thêm các phép thử với thành phẩm đã được tái chế.

f) Sản phẩm thu hồi

Sản phẩm thu hồi được phân biệt và bảo quản riêng, cần có quyết định xử lý sớm.

g) Hàng bị trả lại: phải hủy bỏ trừ khi chất lượng của chúng vẫn đạt yêu cầu,...

h) Thuốc thử và môi trường nuôi cấy

1. Tất cả thuốc thử và môi trường nuôi cấy phải ghi hồ sơ sau

khi tiếp nhận/ pha chế.

2. Các thuốc thử được pha tại phòng kiểm nghiệm theo quy trình duyệt sẵn, nhãn ghi nồng độ, hệ số hiệu chuẩn, hạn dùng, ngày cần chuẩn lại và điều kiện bảo quản. Phải có chữ ký người pha chế và ngày tháng.

3. Phải áp dụng các phép dương và âm tính để xác định tính phù hợp của môi trường nuôi cấy. Cỡ chủng thử dương tính phải phù hợp với độ nhạy của phép thử.

i) Chất chuẩn đối chiếu

1. Nền dùng chuẩn chính thức

2. Chất chuẩn đối chiếu chính thức chỉ dùng vào mục đích đã được mô tả trong chuyên luận phù hợp.

3. Chất chuẩn đối chiếu do nhà sản xuất tự điều chế phải được kiểm nghiệm, xuất xưởng, bảo quản giống như Chất chuẩn đối chiếu chính thức, có người và có khu vực bảo quản đạt tiêu chuẩn.

Chất chuẩn thứ cấp/chất chuẩn phòng thí nghiệm có thể được thiết lập theo các phép thử và kiểm nghiệm phù hợp đảm bảo tiêu chuẩn hoá.

Tất cả Chất chuẩn đối chiếu được bảo quản và sử dụng đúng quy định (để đảm bảo chất lượng).

k) Nguyên vật liệu phế thải

1. Cần có khu vực bảo quản an toàn riêng chờ xử lý.

2. Nguyên vật liệu phân tích không được phép để tích lũy, cho vào thùng chứa để tập kết bên ngoài khu vực sản xuất.

l) Những vấn đề khác.

Thuốc diệt chuột, côn trùng, sát trùng làm vệ sinh không được gây ô nhiễm máy móc thiết bị, nguyên vật liệu, bao bì, thành phẩm

15. Hồ sơ tài liệu

Đây là một trong năm yếu tố cơ bản của GMP, yêu cầu:

15.1 Về nguyên tắc

– Quản lý tốt hệ thống hồ sơ tài liệu là một phần thiết yếu của

hệ thống đảm bảo chất lượng, vì thế nó có liên quan tới mọi khía cạnh của GMP.

– Mục tiêu của cơ chế quản lý này là xác định các tiêu chuẩn cho tất cả nguyên vật liệu và phương pháp sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng để đảm bảo là tất cả nhân viên liên quan đến sản xuất đều hiểu công việc phải làm, khi nào làm, đảm bảo là những người có thẩm quyền đều nhận được mọi thông tin cần thiết khi quyết định cho sản xuất một lô thuốc để bán, đảm bảo có các bằng chứng, dấu hiệu, hồ sơ, các thông tin cần thiết cho phép tiến hành điều tra (khi cần thiết).

– Việc thiết lập và sử dụng hồ sơ tài liệu tùy thuộc vào nhà sản xuất.

15.2. Các quy định chung

1. Hồ sơ tài liệu cần được thiết lập, chuẩn bị, rà soát và phân phối thận trọng. Tuân thủ những quy định trong giấy phép sản xuất và lưu hành.

2. Hồ sơ tài liệu phải được duyệt, chữ ký của người có thẩm quyền, ghi ngày tháng rõ ràng. Không được thay đổi khi chưa nhận được sự chấp thuận của người có thẩm quyền.

3. Phải có nội dung rõ ràng: tiêu đề, tính chất, mục đích của hồ sơ tài liệu. Trình bày thứ tự dễ kiểm tra. Tài liệu sao chép phải rõ ràng, không được sai sót.

4. Thường xuyên rà soát và cập nhật. Khi một tài liệu đã được sửa đổi, thì phải có biện pháp ngăn ngừa sử dụng tài liệu cũ.

5. Các hồ sơ tài liệu phải nhập số liệu rõ ràng, dễ đọc, không được tẩy xóa, đủ khoảng trống nhập số liệu.

6. Bất kỳ thay đổi nào đối với một tài liệu cũng phải ký và ghi ngày tháng. Nhưng vẫn thể hiện sao cho có thể đọc được thông tin gốc, lý do...

7. Lập hồ sơ tài liệu /điền hồ sơ tài liệu khi tiến hành bất kỳ hoạt động nào, để sao cho có thể truy cập lại được. Hồ sơ tài liệu và

SOP có liên quan phải được lưu trữ ít nhất một năm sau thành phẩm liên quan hết hạn.

15.3. Hồ sơ tài liệu cần thiết

15.3.1. Nhãn

1. Nhãn dùng cho bao bì, thùng chứa, máy móc thiết bị /nhà xưởng: rõ ràng, theo mẫu thống nhất của công ty, màu sắc,...

2. Tất cả thành phẩm thuốc phải dán nhãn theo quy chế Quốc gia, phải có các thông tin tối thiểu cần thiết như:

Tên sản phẩm.

Danh mục hoạt chất (và tên chung quốc tế), hàm lượng mỗi hoạt chất. Số lô do nhà sản xuất quy định.

Ngày hết hạn dùng ở dạng không mã hoá.

Những điều kiện bảo quản đặc biệt/những lưu ý khi xử lý. Hướng dẫn sử dụng và lưu ý cần thiết.

Tên và địa chỉ nhà sản xuất/ công ty/ hoặc người chịu trách nhiệm.

3. đối với chất chuẩn đối chiếu, nhãn/ tài liệu đi kèm phải ghi rõ ngày sản xuất, ngày hết hạn dùng, ngày mở bao bì lần đầu và điều kiện bảo quản, nếu cần.

15.3.2. Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao bì

1. Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao bì trực tiếp và bao bì in sẵn cần mô tả chi tiết, phù hợp, bao gồm:

– Tên nguyên liệu (và tên chung quốc tế không đăng ký độc quyền – INN, nếu có) và số mã nội bộ.

– Tham chiếu (reference) chuyên luận Dược điển, nếu có.

– Quy trình định tính và định lượng với mức chất lượng quy định.

Tùy thuộc vào thực tế công ty, có thể thêm các thông tin khác, (xem thêm tài liệu tham khảo). Nguyên liệu bao bì phải đạt tiêu chuẩn chất lượng quy định, đặc biệt chú ý tới tương kỵ với sản phẩm.

2) Hồ sơ tài liệu mô tả SOP kiểm nghiệm phải nêu rõ tần suất định lượng lại mỗi nguyên liệu, tùy thuộc hạn dùng của chúng. SOP phải được thẩm định trong điều kiện nhà xưởng, máy móc thiết bị phân tích hiện có.

Cần có các tiêu chuẩn chất lượng phù hợp được phê duyệt và ghi ngày tháng, kể cả các phép thử định tính, định lượng, tạp chất và xác định chất lượng đối với nguyên liệu, bao bì và thành phẩm; nếu có thể, cần có cả tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, tiêu chuẩn chất lượng của nước, dung môi và thuốc thử (acid và base). Mỗi tiêu chuẩn chất lượng đều được phê duyệt và lưu trữ ở bộ phận kiểm tra chất lượng/đảm bảo chất lượng /trung tâm hồ sơ tài liệu.

Các tiêu chuẩn chất lượng cần được sửa đổi bổ sung định kỳ để đáp ứng yêu cầu Dược điển Quốc gia/ Dược điển khác.

Cần được trang bị đầy đủ các Dược điển, các tiêu chuẩn tham khảo, phổ đối chiếu.

15.3.3. Tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm trung gian và sản phẩm chờ đóng gói (bán thành phẩm):

Cần được ban hành, tương tự tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, thành phẩm, nếu phù hợp.

15.3.4. Tiêu chuẩn thành phẩm

Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có. Tên mỗi hoạt chất (và tên chung INN) Công thức hoặc tham khảo công thức.

Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói.

Hướng dẫn cách lấy mẫu và kiểm nghiệm hoặc tham chiếu quy trình liên quan. Quy trình định tính và định lượng với mức chất lượng quy định.

Điều kiện bảo quản, các lưu ý nếu có và hạn dùng.

15.3.5. Công thức gốc

Mỗi sản phẩm và cỡ lô sản xuất cần có Công thức gốc được phê duyệt chính thức. Công thức gốc cần có:

1. Tên sản phẩm, có mã tham khảo liên quan đến tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm.
2. Mô tả dạng bào chế, hàm lượng mỗi sản phẩm và cỡ lô.
3. Danh mục các nguyên liệu được sử dụng (tên chung quốc tế – INN, nếu có), số lượng.
4. Công bố sản lượng thành phẩm dự kiến, giới hạn cho phép và sản lượng sản phẩm trung gian, nếu có.
5. Nêu địa điểm sản xuất và máy móc thiết bị sử dụng.
6. Phương pháp, hoặc số tham khảo của phương pháp.
7. Hướng dẫn các bước chi tiết trong quá trình chế biến.
8. Hướng dẫn các kỹ thuật trong quá trình sản xuất và giới hạn cho phép.
9. Quy định về bảo quản sản phẩm, điều kiện bảo quản đặc biệt, nếu cần.
10. Những điều đặc biệt cần lưu ý.

15.3.6. Hướng dẫn đóng gói

Các hướng dẫn đóng gói chính thức cho sản phẩm, quy cách đóng gói và dạng đóng gói phải được phê duyệt và ban hành chính thức. Thường gồm:

1. Tên sản phẩm.
2. Mô tả dạng bào chế, hàm lượng và phương pháp sử dụng nếu có.
3. Quy cách đóng gói: số lượng, khối lượng/ thể tích.
4. Nguyên liệu bao bì cho một cỡ lô chuẩn: số lượng, cỡ và chủng loại, mã/ số tham khảo.
5. Có ví dụ/bản sao chép và mẫu bao bì in sẵn có liên quan, trên đó chỉ chỗ ghi số lô và ngày hết hạn dùng.
6. Cần ghi các lưu ý đặc biệt như kiểm tra khu vực và máy móc thiết bị đóng gói.
7. Mô tả thao tác đóng gói, cả thao tác phụ trợ và máy móc thiết bị sử dụng.

8. Mô tả các thao tác kiểm tra trong quá trình đóng gói, có hướng dẫn cách lấy mẫu và giới hạn cho phép.

15.3.7. Hồ sơ pha chế lô

1. Cần lưu trữ hồ sơ pha chế lô cho mỗi một lô sản xuất. Hồ sơ thiết lập dựa trên những phần liên quan đến công thức gốc.

2. Kiểm tra và ghi chép: máy móc thiết bị, khu vực sản xuất, hồ sơ tài liệu, sản phẩm.

3. Trong quá trình pha chế cần ghi những thông tin vào thời điểm thực hiện mỗi thao tác, sau khi hoàn thành hồ sơ ghi ngày tháng, chữ ký người chịu trách nhiệm pha chế, (chi tiết – xem thêm tài liệu tham khảo).

15.3.8. Hồ sơ đóng gói lô

1. Cần lưu trữ hồ sơ đóng gói lô cho mỗi lô/ một phần của lô đã pha chế. Hồ sơ được thiết lập theo hợp đồng đóng gói. Phương pháp chuẩn bị hồ sơ cần quy định cụ thể.

2. Trước khi thao tác đóng gói, cần kiểm tra: máy móc thiết bị, khu vực thực hiện thao tác, có ghi chép lại việc kiểm tra này.

3. Cần ghi lại những thông tin (xem thêm tài liệu tham khảo) như: Tên sản phẩm, số lô, lượng bán thành phẩm được đóng gói, số lô và lượng thành phẩm dự kiến và lượng thành phẩm thực tế, số lượng cân đối.

Ngày giờ thực hiện thao tác đóng gói.

Tên người chịu trách nhiệm tiến hành thao tác.

Chữ ký tắt của nhân viên vận hành ở các công đoạn chính.

Các kiểm tra định tính và thao tác theo hướng dẫn đóng gói, cả kết quả kiểm tra. Các thao tác đã thực hiện, máy móc thiết bị và dây chuyền sử dụng. v.v...

15.3.9. Quy trình thao tác chuẩn (SOP) và hồ sơ sổ sách

1. Các SOP và Hồ sơ sổ sách về việc tiếp nhận mỗi chuyển hàng nguyên liệu, bao bì,... cần thiết lập và ban hành. Hồ sơ sổ sách, chứng từ và biên nhận bao gồm 8 mục (xem thêm tài liệu tham khảo).

2. Các SOP cho việc dán nhãn, biệt trữ và bảo quản nội bộ đối với nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì và nguyên liệu khác, nếu cần cũng phải thiết lập cụ thể.

3. Cần ban hành SOP cho mỗi máy móc thiết bị và dụng cụ, để ở gần máy móc thiết bị.

4. SOP hướng dẫn cách lấy mẫu, ghi rõ người được quyền lấy mẫu.

5. Hướng dẫn lấy mẫu cần phải có:

Phương pháp lấy mẫu và kế hoạch lấy mẫu, máy móc thiết bị sử dụng. Các lưu ý cần thiết để tránh nhiễm chéo.

Lượng mẫu cần lấy.

Hướng dẫn việc chia nhỏ mẫu theo quy định.

Loại bao bì đựng mẫu, ghi rõ dùng cho mẫu vô trùng/thường. Các lưu ý đặc biệt, nhất là mẫu vô trùng hay độc hại.

6. SOP hệ thống đánh số lô (mẻ) nhằm nhận dạng lô sản phẩm trung gian, bán thành phẩm hay thành phẩm.

7. SOP cho việc đánh số lô từ công đoạn pha chế, đóng gói.

8. SOP cho việc đánh số lô phải đảm bảo không trùng lặp cùng một số lô.

9. Việc ra số lô cần ghi lại ngay (ghi trong nhật ký sản xuất), ngày ra số lô.

10. Cần có SOP cho việc kiểm nghiệm nguyên vật liệu và sản phẩm ở mỗi công đoạn (phương pháp và máy móc thiết bị).

11. Hồ sơ sổ sách phân tích ít nhất phải có các số liệu:

Tên nguyên vật liệu/sản phẩm và dạng bào chế, nếu thích hợp. Số lô và nhà sản xuất/nhà cung cấp.

Tham chiếu tiêu chuẩn chất lượng và quy trình kiểm nghiệm liên quan.

Kết quả kiểm nghiệm, cả nhận xét và tính toán và mức chất lượng quy định. Ngày kiểm nghiệm và số tham khảo của thực nghiệm.

Chữ ký tắt của người thực hiện phép thử.

Chữ ký của người xác minh phép thử và tính toán, nếu thích hợp. Kết luận cho đạt hoặc loại bỏ, ngày, chữ ký người chịu trách nhiệm.

12. Cần có SOP xuất/loại bỏ nguyên vật liệu, sản phẩm, đặc biệt xuất thành phẩm ra thị trường.

13. Cần lưu giữ hồ sơ sổ sách việc phân phối mỗi lô sản phẩm, tạo điều kiện khi thu hồi.

14. Có sổ nhật ký máy móc thiết bị chính quan trọng, thẩm định,... ngày, người thực hiện.

15. Ghi chép việc sử dụng các máy móc thiết bị chính và khu vực pha chế theo thời gian.

16. SOP vệ sinh, phân công trách nhiệm, chi tiết lịch, phương pháp, thiết bị,...

16. Thực hành tốt trong sản xuất thuốc

16.1. Về nguyên tắc: Các thao tác trong sản xuất phải tuân theo các SOP đã xác định rõ ràng phù hợp, được phê duyệt của người có trách nhiệm về sản xuất và kinh doanh, với mục tiêu đạt được sản phẩm có chất lượng cần thiết.

16.2. Các quy định chung

1. Tất cả các việc xử lý nguyên liệu và sản phẩm như vệ sinh, biệt trữ, lấy mẫu, lưu kho, dán nhãn, chế biến, đóng gói và phân phối phải thực hiện theo SOP, phải ghi chép vào hồ sơ lưu.

2. Không nên làm khác quy trình đã định. Nếu phải làm khác trước thì cũng phải theo một quy trình đã được duyệt, có sự tham gia của phòng kiểm tra chất lượng.

3. Kiểm tra hiệu suất để bảo đảm phân hao hụt nằm trong giới hạn cho phép.

4. Không được tiến hành chế biến nhiều sản phẩm khác nhau trong cùng một lúc hoặc liên tiếp nhau trong cùng một phòng hay khu vực, trừ khi xác định không có nguy cơ nhầm lẫn/nhiễm chéo.

5. Trong quá trình sản xuất, phải dán nhãn hoặc đánh dấu tất cả những nguyên liệu, thùng chứa nguyên liệu, sản phẩm,... đang chế biến, bao gồm cả hàm lượng và số lô.

6. Cần phải hạn chế người ra vào khu vực sản xuất.

7. Không được dùng thiết bị sản xuất được phẩm vào mục đích sản xuất khác.

8. Các kiểm tra, kiểm soát trong quá trình sản xuất phải được thực hiện trong khu vực sản xuất.

16.3. Một số yêu cầu để phòng nhiễm chéo – nhiễm khuẩn

1. Cần thận trọng khi sản xuất bằng các nguyên liệu khô để tránh sinh bụi và phân tán bụi thuốc trong khu vực sản xuất. Cần phải kiểm soát chặt chẽ sự lưu chuyển không khí. Nguy cơ nhiễm bản như bụi, khí, vi sinh vật, từ vết của các nguyên liệu còn lại trên thiết bị, máy móc...

2. Có các biện pháp ngăn ngừa nhiễm chéo, phải được kiểm tra định kỳ.

3. Khu vực sản xuất, nơi những sản phẩm dễ bị ảnh hưởng (nhạy cảm) trong quá trình sản xuất phải kiểm tra định kỳ (như kiểm tra vi sinh và các tiểu phân).

16.4. Một số yêu cầu đối với giai đoạn chế biến

1. Khu vực sản xuất và các thiết bị đều sạch sẽ và không còn các nguyên liệu, sản phẩm,... của lô trước.

2. Thực hiện kiểm tra kiểm soát thiết bị.

3. Kiểm tra các thiết bị và thiết bị cung cấp khí, nước trước khi sản xuất. Không được sử dụng các thiết bị hư hỏng, không ổn định.

4. Vệ sinh sau khi sản xuất, cần phải nêu rõ thời gian giới hạn tính từ khi thiết bị được vệ sinh đến khi sử dụng.

5. Các yêu cầu đối với các dụng cụ sản xuất như thùng chứa thuốc, các phương tiện vận chuyển sản phẩm, các dụng cụ đo lường, thiết bị phân tích,... cũng được đề ra.

16.5. Với công đoạn đóng gói sản phẩm, các yêu cầu nghiêm

ngặt cũng được đề ra để tránh nhầm lẫn, nhiễm bẩn

1. Cần thận trọng để tránh nhầm lẫn, nhiễm bẩn sản phẩm trong đóng gói. Các sản phẩm khác nhau không được đóng gói ở các khu vực gần nhau.

2. Khu vực đóng gói, dây chuyền đóng gói, máy in nhãn phải sạch sẽ và không được có các nguyên liệu, sản phẩm, hồ sơ... của lô trước. Sự kiểm tra phải được thực hiện theo check list và kết quả kiểm tra phải được lưu vào hồ sơ.

3. Phải có nhãn ghi rõ tên thuốc, số lô ở mỗi trạm của dây chuyền đóng gói.

4. Cần phải dán nhãn ngay sau khi đóng ống và hàn ống. Phải có SOP thích hợp để tránh lẫn lộn hoặc dán nhãn nhầm.

5. Kiểm tra chặt chẽ nội dung in thêm trên nhãn, tránh mất nội dung trên nhãn, kiểm tra khi cắt nhãn bằng máy, quá trình đóng gói (xem thêm tài liệu tham khảo).

17. Kiểm tra chất lượng

Đây là “người bạn đồng hành” của sản xuất.

17.1. Nguyên tắc chung

Khẳng định rằng kiểm tra chất lượng là một phần của GMP liên quan tới việc lấy mẫu, tiêu chuẩn chất lượng và kiểm nghiệm, về tổ chức, hồ sơ tài liệu (liên quan đến chất lượng).

Yêu cầu mỗi một cơ sở sản xuất phải có một phòng kiểm tra chất lượng. Bộ phận kiểm tra chất lượng phải độc lập, đủ nguồn lực, điều kiện,... để thực thi nhiệm vụ được giao.

17.2. Những yêu cầu cơ bản/tối thiểu trong kiểm tra chất lượng

– Cần có đủ vật chất và trang thiết bị, đủ nhân viên, SOP lấy mẫu và kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu, bao bì, sản phẩm trung gian,... theo đúng GMP.

– Việc lấy mẫu phải theo đúng phương pháp và do nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng tiến hành.

– Phương pháp kiểm nghiệm phải được thẩm định.

- Phải lập hồ sơ để chứng minh các SOP lấy mẫu, thao tác, kiểm nghiệm đã được thực hiện và ghi lại bất kỳ sự sai lệch nào.
- Thành phẩm phải có thành phần theo đúng công thức định tính, định lượng sản phẩm như trong giấy phép quy định.
- Phải ghi chép lại các kết quả thanh kiểm tra và kiểm nghiệm các nguyên vật liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng đã định.
- Không một lô sản phẩm nào được đem bán khi chưa có chứng nhận sản phẩm đạt yêu cầu theo quy định trong giấy phép của người có thẩm quyền.
- Mẫu nguyên liệu ban đầu và sản phẩm cần được lưu trữ đủ cơ số để kiểm tra sản phẩm sau này khi cần thiết.

17.3. Nhiệm vụ khác của bộ phận kiểm tra chất lượng

Xây dựng, đánh giá và thực hiện các SOP kiểm tra chất lượng.

Thẩm định, đánh giá, duy trì và bảo quản chất chuẩn đối chiếu, đảm bảo đúng nhãn trên bao bì nguyên liệu, sản phẩm, theo dõi độ ổn định của sản phẩm và hoạt chất.

Tham gia vào việc điều tra khiếu nại liên quan đến chất lượng sản phẩm. Theo dõi môi trường.

Tất cả các hoạt động phải được thực hiện theo SOP và nếu cần phải được ghi chép lại (xem thêm tài liệu tham khảo).

17.4. Kiểm soát nguyên liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm

Có các yêu cầu về:

- Các thử nghiệm đều phải được thực hiện theo quy trình đã xác định. Kết quả kiểm nghiệm phải được kiểm tra bởi người giám sát.
- Mẫu phải đại diện được cho lô nguyên liệu.
- Thao tác lấy mẫu phải không được gây nhiễm chéo và ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm. Tránh nhầm, lẫn. Có nhãn ghi trên

bao bì đựng mẫu (nội dung cụ thể xem thêm tài liệu tham khảo).

– Dụng cụ lấy mẫu phải sạch sẽ, có thể tiệt trùng nếu cần.

17.5. Các thử nghiệm cần thiết

a) Đối với nguyên liệu và bao bì

– Phải được kiểm tra đúng chủng loại, độ tinh khiết, hàm lượng và các thông số khác trước khi đưa vào sử dụng.

– Các thử nghiệm định tính phải được thực hiện trên mỗi đơn vị đóng gói của nguyên liệu.

– Giấy chứng nhận chất lượng của nhà sản xuất nguyên liệu phải là bản gốc hoặc bản photo đã được chứng thực, có các nội dung cần thiết (xem thêm tài liệu tham khảo).

– Yêu cầu kiểm tra, kiểm soát là một phần của hồ sơ lô.

b) Thành phẩm

– Mỗi lô thành phẩm phải có một phiếu kiểm nghiệm.

– Sản phẩm không đạt các tiêu chuẩn phải được hoàn trả.

c) Kiểm tra hồ sơ lô

– Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm phải được kiểm tra khi xuất lô.

– Thời gian lưu giữ mẫu: ít nhất một năm sau khi hết hạn dùng.

Mẫu lưu phải được giữ trong bao bì và được bảo quản trong điều kiện đã ghi trên bao bì. Các nguyên liệu khác cần được lưu trữ ít nhất hai năm nếu độ ổn định cho phép. Lượng nguyên liệu hoặc sản phẩm lưu phải đủ cho ít nhất hai lần kiểm tra toàn diện.

d) Nghiên cứu độ ổn định

– Phòng kiểm nghiệm phải đánh giá chất lượng và độ ổn định của thành phẩm, nguyên liệu cũng như bán thành phẩm nếu cần.

– Phòng kiểm nghiệm phải xác định hạn dùng và tuổi thọ trên cơ sở nghiên cứu độ ổn định.

– Có một chương trình nghiên cứu độ ổn định dài hạn tiếp sau đó.

– Độ ổn định phải được xác định trước khi đưa ra thị trường.

BÀI 3 B.

THỰC HÀNH TỐT PHÒNG KIỂM NGHIỆM THUỐC

(GOOD LABORATORY PRACTICE – GLP)

I. MỞ ĐẦU

1. Mục đích và phạm vi áp dụng

1.1. Mục đích

Việc thực hành tốt các nguyên tắc kiểm nghiệm thuốc nhằm nâng cao tính hiệu quả của hệ thống các phòng kiểm nghiệm thuốc trên cả hai mặt quản lý nghiệp vụ và quản lý kỹ thuật, kể cả khu vực quản lý nhà nước và doanh nghiệp, nhằm đảm bảo tính khách quan, trung thực và chính xác trong việc đánh giá chất lượng thuốc.

1.2. Phạm vi áp dụng

Nguyên tắc Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc được áp dụng cho các phòng kiểm nghiệm của Nhà nước và của các doanh nghiệp, kể cả các doanh nghiệp có vốn đầu tư nước ngoài, các phòng kiểm nghiệm tư nhân hay phòng kiểm nghiệm độc lập.

2. Một số thuật ngữ sử dụng trong giáo trình

Ví dụ như đơn vị kiểm nghiệm, hệ thống chất lượng, hệ thống phân tích, v,v... (xem thêm tài liệu tham khảo)

II. NGUYÊN TẮC THỰC HÀNH TỐT PHÒNG KIỂM NGHIỆM THUỐC

Trên cơ sở 5 yếu tố và các nguyên tắc cơ bản của GxP, GLP cụ thể hoá vào nội dung 12 điều phù hợp với yêu cầu của phòng kiểm nghiệm thuốc.

1. Về con người

Thể hiện ở điều khoản 1: Tổ chức, nhân sự và đào tạo.

1.1. Về tổ chức, bố trí sắp xếp các phòng, các đơn vị quản lý nghiệp vụ, kỹ thuật

Một phòng kiểm nghiệm thuốc thường được chia làm nhiều đơn vị kiểm nghiệm hoặc các bộ phận được chuyên môn hoá dựa trên

TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM

kỹ thuật kiểm nghiệm (ví dụ: Hoá lý, Vật lý, Vi sinh vật) hoặc chia theo các đối tượng là sản phẩm được kiểm nghiệm (ví dụ: kháng sinh, vitamin, dược liệu...). đôi khi phòng kiểm nghiệm còn có các đơn vị kiểm nghiệm chuyên biệt để phục vụ các nhu cầu như thử độ vô trùng, thử chỉ nhiệt tổ, đo lường vật lý đặc biệt...

Chức năng nhiệm vụ của mỗi đơn vị kiểm nghiệm cần phải được xây dựng và được người có thẩm quyền ban hành chính thức.

Ngoài các đơn vị kiểm nghiệm (hay còn gọi là các phòng chuyên môn), mỗi phòng kiểm nghiệm còn phải có bộ phận đăng ký mẫu và bộ phận lưu trữ hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng. Bộ phận đăng ký mẫu có nhiệm vụ nhận mẫu và các tài liệu kèm theo, phân phát mẫu đến các phòng chuyên môn và trả lời kết quả kiểm nghiệm. Bộ phận lưu trữ hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng phải đảm bảo cung cấp đủ các tiêu chuẩn chất lượng cập nhật và các tài liệu liên quan cho các đơn vị kiểm nghiệm.

Ngoài ra, phòng kiểm nghiệm cần có một số đơn vị hậu cần để phục vụ cho việc cung ứng trang thiết bị, vật tư, hoá chất, dụng cụ và súc vật thử nghiệm.

1.2. Về nhân sự

Phải có đầy đủ nhân viên được đào tạo thích hợp, có chuyên môn và kinh nghiệm để hoàn thành công việc được giao, không được làm thêm những công việc có mâu thuẫn với công tác kiểm nghiệm.

Yêu cầu trình độ chuyên môn của cán bộ, nhân viên kỹ thuật:

a) Trưởng phòng kiểm nghiệm và trưởng các bộ phận phải có trình độ đại học hoặc sau đại học, có kinh nghiệm trong lĩnh vực phân tích kiểm nghiệm và lĩnh vực kiểm tra, quản lý chất lượng thuốc.

b) Kiểm nghiệm viên phải có bằng đại học hoặc sau đại học thuộc một ngành chuyên môn thích hợp (dược, hoá phân tích, dược lý, sinh vật, vi sinh vật...).

c) Kỹ thuật viên trung học phải tốt nghiệp các trường trung cấp

chuyên nghiệp thuộc các ngành phù hợp hoặc đào tạo về công tác kiểm nghiệm.

d) Công nhân kỹ thuật trình độ sơ học được đào tạo ở một trường dạy nghề hoặc được học tập, kèm cặp tại các đơn vị kiểm nghiệm ít nhất một năm.

Yêu cầu về số lượng biên chế phụ thuộc vào quy mô và điều kiện cụ thể của mỗi phòng kiểm nghiệm. Nói chung tỷ lệ giữa kỹ thuật viên (trình độ trung cấp) và kiểm nghiệm viên (trình độ đại học) nên là 1:3 đối với phòng kiểm nghiệm hoá lý, 2:5 đối với phòng kiểm nghiệm sinh học hoặc vi sinh. Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể thay đổi tùy theo nhiệm vụ cụ thể của mỗi phòng kiểm nghiệm.

1.3. Về đào tạo

Có kế hoạch đào tạo ngắn hạn, dài hạn, cơ bản, nâng cao tùy theo các đối tượng khác nhau, có sự chuẩn bị kỹ về cơ sở vật chất, giáo trình và chuyên gia.

2. Về cơ sở vật chất và môi trường được đề ra các yêu cầu ở điều 3 của GLP

2.1. Về cơ sở vật chất

Yêu cầu về thiết kế phù hợp, đảm bảo điều kiện làm việc cho cán bộ, nhân viên.

Yêu cầu về bố trí các phòng chuyên môn, phải tạo được sự riêng biệt cho các hoạt động kiểm nghiệm khác nhau. Trong một phòng chuyên môn, phải có đủ các khu vực riêng để đảm bảo sự độc lập của các hệ thống phân tích. Phòng thí nghiệm sinh học/vi sinh vật hay chất phóng xạ phải cách biệt với các phòng thí nghiệm khác. Riêng đối với phòng kiểm nghiệm vi sinh vật, hệ thống cấp khí sạch phải đảm bảo đúng các tiêu chuẩn kỹ thuật quy định. Phòng kiểm nghiệm dược lý phải có khu chăn nuôi súc vật thử nghiệm thiết kế đúng các yêu cầu kỹ thuật quy định.

Nên có những phòng riêng để bảo quản thuốc thử, chất chuẩn, phòng để lưu mẫu, khu vực chứa dung môi hoá chất cháy nổ, độc hại.

Những khu vực này phải độc lập với khu vực tiến hành các phân tích và phải được trang bị chống mối mọt côn trùng, ô nhiễm, cháy nổ... điều kiện không khí: độ ẩm, nhiệt độ thích hợp.

2.2. Về môi trường

Về môi trường tiến hành các thí nghiệm phải tránh các ảnh hưởng quá mức của nhiệt độ, độ ẩm, bụi, tiếng ồn, các rung động và nhiễu điện từ.

Việc đi lại của nhân viên cũng được quy định thích hợp.

3. Về máy móc trang thiết bị

Được ghi trong điều 4: Thiết bị phân tích và hiệu chỉnh thiết bị phân tích.

Yêu cầu về trang bị các máy móc, dụng cụ thích hợp cho việc lấy mẫu, phân tích, hiệu chỉnh và xử lý dữ liệu. Các thiết bị phân tích phải phù hợp với phương pháp kiểm nghiệm và phải đáp ứng được yêu cầu kiểm tra chất lượng của đơn vị.

Yêu cầu về thiết kế, cấu tạo, điều chỉnh và bảo trì cho phù hợp với các thao tác được thực hiện trên thiết bị đó, nhằm giảm thiểu tối đa sai số, cho phép việc làm vệ sinh cũng như bảo trì được dễ dàng.

Đối với các thiết bị phân tích tự động và phần mềm kèm theo phải cho kết quả chính xác như yêu cầu và phải đáp ứng các tiêu chuẩn kỹ thuật liên quan đến thử nghiệm. Các thiết bị này phải được hiệu chỉnh định kỳ để đảm bảo kết quả phân tích không mắc sai sót.

Tần số hiệu chỉnh: Nếu thiết bị không có quy định riêng thì phải thực hiện đúng theo quy định chung ở mục B, phần VI: Phụ lục. Việc hiệu chỉnh thiết bị, phải được thực hiện theo một lệnh cụ thể và phải được lưu vào sổ lý lịch của máy. Tần số hiệu chỉnh thay đổi tùy loại thiết bị. Ví dụ:

- + Máy đo pH được chỉnh ít nhất một lần/ngày.
- + Máy đo điểm nóng chảy: Hiệu chỉnh hàng tháng.
- + Máy quang phổ hấp thụ tử ngoại: Hiệu chỉnh hàng tháng song phải được kiểm tra hàng tuần về độ tin cậy của bước sóng.

+ Máy quang phổ hồng ngoại: Hiệu chỉnh hàng quý.

+ Cân phân tích, máy đo chỉ số khúc xạ và máy quang phổ huỳnh quang: Hiệu chỉnh 6 tháng/lần.

Yêu cầu về sổ sách theo dõi sử dụng: Phải có bản hướng dẫn sử dụng (SOP), sổ ghi chép gọi là sổ lý lịch máy gồm những thông tin cần thiết (xem tài liệu tham khảo).

4. Về nguyên vật liệu

Được cụ thể hoá ở điều 5: Bao gồm thuốc thử, chất đối chiếu và súc vật thử nghiệm.

4.1. Thuốc thử (TT)

– Yêu cầu đối với TT phải có chất lượng phù hợp để kết quả được chắc chắn và có độ tin cậy cao.

– Thuốc thử phải được mua từ các nhà sản xuất hay các nhà phân phối có uy tín, tốt nhất là ở dạng đóng gói nhỏ, thích hợp để sử dụng trong phòng thí nghiệm.

– Đối với một số TT có tính chất độc hại hoặc dễ cháy nổ phải được sử dụng và bảo quản theo một quy chế đặc biệt để đảm bảo an toàn.

– Có SOP pha chế TT. Người pha chế phải có trình độ thích hợp. TT sau khi pha phải được dán nhãn đầy đủ với các chi tiết: tên TT, nồng độ, yếu tố chuẩn hoá (hệ số hiệu chỉnh K), hạn dùng, điều kiện bảo quản, ngày pha chế và tên của người pha chế.

– Phải có sổ ghi TT đã pha chế, gồm có công thức pha, theo tài liệu nào và tên người pha chế TT phải dùng bao bì sạch và dán nhãn với các chi tiết như nhãn ở chai, lọ gốc.

– Phải định kỳ kiểm tra nồng độ của các dung dịch chuẩn độ và dung dịch ion mẫu. Khi kiểm tra thuốc thử nếu thấy có hiện tượng vẩn đục, kết tủa hay biến màu... thì không được sử dụng.

– Nước cất và nước khử khoáng (nước trao đổi ion) phải được coi là TT. Chúng cần được kiểm tra ít nhất một lần trong tháng để bảo đảm chất lượng nước đạt tiêu chuẩn Dược điển.

– Yêu cầu khi nhận TT phải kiểm tra để đảm bảo các chai lọ còn nguyên niêm phong. Nếu các kết quả định tính, định lượng và thử độ tinh khiết đạt thì có thể được chấp nhận sử dụng. Nếu không đạt, phải hủy bỏ.

– Yêu cầu đối với các TT dự trữ nên được tập trung bảo quản tại kho trung tâm.

Yêu cầu về an toàn khu vực kho: Phải được đặt ở vị trí có thể ngăn ngừa được hoả hoạn và được trang bị các phương tiện phòng cháy chữa cháy thích hợp.

4.2. Chất đối chiếu

Các chất đối chiếu dùng trong phòng kiểm nghiệm gồm có chất đối chiếu gốc và các chất đối chiếu thứ cấp được tạo ra trong phòng kiểm nghiệm.

Quy định về việc quản lý chất đối chiếu: do một người chịu trách nhiệm chính và phải mở sổ theo dõi.

Sổ theo dõi chất đối chiếu phải ghi lại các thông tin sau: số thứ tự chất đối chiếu, tên chất đối chiếu, nguồn cung cấp, số lô hay mã nhận dạng (nếu có), công dụng chính (ví dụ: chất đối chiếu cho phổ hồng ngoại, chất đối chiếu tạp chất cho sắc ký lớp mỏng, HPLC...), quy cách đóng gói và điều kiện bảo quản. Ngoài ra, tất cả các thông tin về đặc tính, thông số kỹ thuật của chất đối chiếu cũng được lưu lại trong một hồ sơ riêng. Đối với các chất đối chiếu thứ cấp được tạo ra tại phòng kiểm nghiệm, hồ sơ phải lưu lại các phương pháp và kết quả phân tích đánh giá chất đối chiếu, cũng như tên người thực hiện các phân tích.

Yêu cầu về bảo quản phải đúng điều kiện quy định và phải được đánh giá định kỳ theo quy trình đánh giá chất đối chiếu của WHO để đảm bảo không bị hư hỏng. Kết quả kiểm tra phải được lưu lại trong sổ theo dõi chất đối chiếu cùng với tên người kiểm tra.

Đối với các loại chất đối chiếu thứ cấp phải được đóng gói theo nguyên tắc đủ để dùng cho một lần kiểm nghiệm nhằm loại trừ yếu tố

môi trường ảnh hưởng đến sự ổn định của sản phẩm.

4.3. Súc vật thử nghiệm

Yêu cầu về tiêu chuẩn hiện hành như thuần chủng, thức ăn, phương pháp chăm sóc... Yêu cầu chuồng trại phải đảm bảo đúng tiêu chuẩn hiện hành. đánh giá chất lượng theo SOP định kỳ.

5. Về phương pháp và hồ sơ tài liệu

Được thể hiện ở các điều 6, 7, 8 và 9.

5.1. Tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp phân tích (mục 6)

Các tiêu chuẩn chất lượng dùng trong phòng kiểm nghiệm thường dựa vào các chuyên luận của Dược điển Việt Nam hiện hành, Dược điển các nước được Bộ Y tế Việt Nam công nhận và các tiêu chuẩn cơ sở. Bộ phận lưu trữ tiêu chuẩn có trách nhiệm cập nhật và lưu trữ các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết cho công tác kiểm nghiệm, gồm có:

- a) Dược điển Việt Nam và các Dược điển nước ngoài, kể cả phụ lục, bản bổ sung và bản hiệu đính.
- b) Các tiêu chuẩn chất lượng không có trong Dược điển, đối với những thuốc được kiểm nghiệm dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Các phương pháp kiểm nghiệm không có trong Dược điển do phòng kiểm nghiệm nghiên cứu ban hành.

Về phương pháp phân tích có thể được rút ra từ các tiêu chuẩn quốc gia hay quốc tế, từ các ấn bản khoa học hay do chính phòng kiểm nghiệm nghiên cứu, ứng dụng.

Việc chọn phương pháp phân tích phụ thuộc vào đặc thù của mỗi phòng kiểm nghiệm (yêu cầu cụ thể được ghi trong tài liệu tham khảo).

5.2. Mẫu thử (điều 7)

Có các quy định về việc:

a) Lấy mẫu

Phải được tiến hành một cách khoa học và đúng kỹ thuật.

Đối tượng lấy mẫu là các nguyên liệu dùng làm thuốc, các dạng

thành phẩm bào chế và các sản phẩm được coi là thuốc dùng trong ngành Y tế.

Yêu cầu đối với trường hợp tự kiểm tra chất lượng thuốc của các cơ sở sản xuất, bảo quản, kinh doanh phân phối thuốc, trường hợp thanh tra, kiểm tra, giám sát chất lượng thuốc trong sản xuất và lưu thông phân phối. Với các trường hợp cụ thể, xem thêm Tài liệu tham khảo.

Việc lấy mẫu cũng được tiến hành trong trường hợp có những thông tin về thuốc kém chất lượng, không an toàn, ít hiệu lực, có sự khiếu nại của người sử dụng và các trường hợp nghi ngờ có lưu hành thuốc giả. Việc lấy mẫu do thanh tra viên, cán bộ của cơ quan quản lý, kiểm tra chất lượng nhà nước trực tiếp thực hiện có sự chứng kiến của cán bộ ở cơ sở được lấy mẫu.

Nơi lấy mẫu là nơi sản xuất, bảo quản hay lưu thông phân phối thuốc. Vị trí lấy mẫu phải sạch sẽ, môi trường xung quanh không được lây nhiễm bệnh vào mẫu và tác động làm thay đổi tính chất của mẫu như: nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng... đồng thời không để mẫu tác động đến môi trường, nhất là trường hợp mẫu là các sản phẩm bay hơi độc hại.

Người lấy mẫu phải là người hiểu biết nắm vững chuyên môn, nắm được các văn bản pháp quy về quản lý chất lượng thuốc, các thủ tục pháp lý và các thao tác kỹ thuật lấy mẫu.

Có quy trình thao tác lấy mẫu (SOP lấy mẫu), phương thức lấy mẫu và số lượng mẫu (phần IV: Phụ lục – Tài liệu tham khảo).

b) Nhận mẫu

Mẫu và các hồ sơ kèm theo được gửi đến bộ phận đăng ký mẫu. Bộ phận đăng ký mẫu phải kiểm tra mẫu theo các yêu cầu quy định như: Tình trạng niêm phong của mẫu, tình trạng bao bì và nhãn có ghi đầy đủ các thông tin cần thiết như: tên sản phẩm, nơi sản xuất, cỡ mẫu, nồng độ/hàm lượng, số lô, số đăng ký, hạn dùng, điều kiện bảo quản. Nếu là mẫu do cơ sở gửi đến phải có phiếu yêu cầu kiểm

nghiệm với các chi tiết cần thiết (xem tài liệu tham khảo).

Bộ phận đăng ký mẫu phải mở sổ theo dõi, ghi lại tất cả các chi tiết liên quan: số thứ tự của mẫu, ngày nhận mẫu, ngày chuyển mẫu đến các phòng chuyên môn.

Mẫu trước khi kiểm nghiệm, mẫu lưu và phần còn lại của mẫu sau khi đã kiểm nghiệm phải được bảo quản phù hợp. Khi chuyển mẫu cho phòng chuyên môn phải kèm theo bản sao tất cả các hồ sơ, tài liệu cần thiết. Trường hợp mẫu được gửi qua đường bưu điện, cơ quan nhận mẫu phải kiểm tra niêm phong và các thủ tục quy định, sau đó thông báo cho nơi gửi mẫu.

c) Lưu mẫu

Yêu cầu mẫu lưu phải có cùng nguồn gốc (lấy từ cùng một lô hàng, lấy cùng một thời điểm), với mẫu thử và được bảo quản theo đúng điều kiện quy định, mẫu lưu sẽ được phân tích lại trong trường hợp có tranh chấp về kết quả kiểm nghiệm.

Với các yêu cầu cụ thể khác cũng được quy định (xem tài liệu tham khảo).

5.3. Thử nghiệm và đánh giá kết quả (điều 8)

a) Thử nghiệm

Việc kiểm nghiệm mẫu phải được tiến hành càng sớm càng tốt kể từ khi hoàn tất việc ghi chép ban đầu (số đăng ký, tên mẫu thử nghiệm).

Thử nghiệm được tiến hành dựa trên các quy trình có sẵn trong các chuyên luận của Dược điển hay tiêu chuẩn cơ sở. Phải tính toán, trừ liệu trước kết quả thử nghiệm.

Khi kết quả thu được rõ ràng, tin cậy, với các trường hợp sau:

- Không cần lặp lại thử nghiệm đối với:
- + Các phân tích định tính dựa trên phép so màu, phản ứng kết tủa, phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, sắc ký lớp mỏng.
- + Các thử nghiệm về độ tinh khiết, giới hạn tạp chất dựa trên phép so màu hoặc so độ đục, sắc ký lớp mỏng.

– Luôn luôn phải lặp lại thí nghiệm ít nhất hai lần và lấy giá trị trung bình đối với:

+ Các phép phân tích định lượng cho dù bằng phương pháp nào (chuẩn độ, cân khối lượng, đo quang, quang phổ tử ngoại, sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao – HPLC)

+ Các đo lường nhằm xác định tính chất vật lý như pH, năng suất quay cực, chỉ số khúc xạ, điểm nóng chảy ...

Khi kết quả thu được không rõ ràng hoặc khi sai lệch giữa những lần lặp lại thử nghiệm vượt ra ngoài giới hạn cho phép:

– Ít nhất phải lặp lại thí nghiệm hai lần nữa và do một kiểm nghiệm viên khác tiến hành.

– Nếu kết quả cho bởi hai kiểm nghiệm viên không trùng khớp đối với cùng một mẫu thì phải tìm hiểu nguyên nhân, có thể do thao tác của kiểm nghiệm viên chưa thành thạo, thuốc thử hỏng, chất đối chiếu hỏng hoặc do thiết bị gây sai số, độ ẩm cao... Nếu xem xét thấy không phải vì các lý do trên thì kết quả trung bình của mỗi kiểm nghiệm viên được ghi riêng vào phiếu.

Mọi dữ liệu liên quan việc kiểm nghiệm mẫu đều phải được ghi vào hoặc kèm với hồ sơ kiểm nghiệm (số liệu cân, kết quả, đồ thị, sắc ký đồ, quang phổ đồ...).

b) Đánh giá kết quả phân tích

Kiểm nghiệm viên phải đối chiếu kết quả thu được với các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn quy định. Có các trường hợp sau:

– Nếu kết quả kiểm nghiệm phù hợp với các yêu cầu của chỉ tiêu hay mức chất lượng trong tiêu chuẩn thì ghi kết luận đạt. Chỉ khi tất cả chỉ tiêu đều đạt mẫu mới được kết luận là đạt phẩm chất theo tiêu chuẩn quy định.

– Nếu có sự khác biệt giữa kết quả thu được và mức chỉ tiêu hay mức chất lượng trong tiêu chuẩn quy định thì mẫu sẽ được làm lại bởi một kiểm nghiệm viên khác hay bởi trưởng đơn vị.

– Nếu kết quả kiểm nghiệm lần thứ hai phù hợp với lần đầu thì

kết quả đó được ghi vào phiếu và chuyển đến thủ trưởng đơn vị quyết định và ghi kết luận. Trường hợp mẫu không đạt hoặc kết quả phân tích không lặp lại, thủ trưởng đơn vị (hay Trưởng phòng kiểm nghiệm của doanh nghiệp) là người có thẩm quyền đưa ra kết luận sau cùng.

Trong trường hợp phòng kiểm nghiệm có nhiều đơn vị cùng tham gia kiểm mẫu, nên để đơn vị kiểm nghiệm chính đánh giá kết quả một cách tổng thể.

5.4. Hồ sơ và tài liệu (điều 9)

Gồm có:

1. Sổ tay kiểm nghiệm viên.
2. Hồ sơ phân tích.
3. Phiếu kiểm nghiệm, phiếu phân tích. (xem Tài liệu tham khảo)

Hồ sơ kiểm nghiệm phải được lưu lại trong suốt thời hạn sử dụng của thuốc và theo các quy định hiện hành về lưu trữ hồ sơ tài liệu. Khi hết thời hạn lưu phải làm thủ tục hủy theo đúng quy định.

Các quy trình thao tác chuẩn – SOP đã được người có thẩm quyền phê duyệt. Các quy trình này để hướng dẫn nhân viên tiến hành các thao tác chung như:

- Lấy mẫu, nhận mẫu lưu trữ.
- Kiểm tra mẫu.
- Nhận, sử dụng và bảo quản chất đối chiếu.
- Vận hành, bảo trì, làm vệ sinh và hiệu chỉnh thiết bị.
- Pha chế, dán nhãn và bảo quản thuốc thử.
- Xử lý kết quả phân tích, báo cáo kết quả.
- Xử lý chất thải.

Các hồ sơ và tài liệu khác như: Sổ nhận mẫu, lưu mẫu; Tiêu chuẩn chất lượng; Sổ theo dõi thuốc thử; Sổ theo dõi chất đối chiếu; Hồ sơ hiệu chuẩn.

6. Các tiêu chuẩn khác

Ngoài ra, GLP còn chú trọng tới hệ thống chất lượng được thể

hiện ở điều 2, đề cập về tuổi thọ ở điều 10, an toàn ở điều 11 và tự thanh tra ở điều 12.

6.1. Về hệ thống chất lượng

Được đặt ra nhằm đảm bảo hoạt động của phòng kiểm nghiệm tuân theo các nguyên tắc Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc.

6.2. Về tuổi thọ

- Đối với thuốc mới.
- Đối với thuốc generic.
- Thuốc ngoại nhập.

Tuỳ theo từng loại mà có phương pháp và xây dựng quy trình phù hợp như:

- Phương pháp già hoá cấp tốc.
- Phương pháp theo dõi bình thường.
- Phương pháp nghiên cứu trên sản phẩm đã được nhiệt đới hoá.

6.3. Về an toàn trong phòng kiểm nghiệm

Có các quy định chung.

Các phương tiện bảo hộ lao động như kính bảo hộ, khẩu trang, găng tay... phải tuân theo đúng các hướng dẫn.

Quy định về các hoá chất độc hại. Về xử lý chất thải.

6.4. Về tự thanh tra

Có chương trình, kế hoạch, nội dung, hình thức, tần suất, phương pháp đánh giá,...

Đánh giá hiệu quả của hệ thống chất lượng sau khi tự thanh tra.

BÀI 3 C

THỰC HÀNH TỐT BẢO QUẢN THUỐC (GOOD STORAGE PRACTICES – GSP)

I. MỞ ĐẦU

1. Mục đích và phạm vi áp dụng

1.1. Mục đích

Để đảm bảo cung cấp thuốc có chất lượng đến tay người sử dụng đòi hỏi phải thực hiện tốt tất cả các giai đoạn liên quan đến sản xuất, bảo quản, tồn trữ, lưu thông, phân phối thuốc.

Thực hành tốt bảo quản thuốc là các biện pháp đặc biệt, phù hợp cho việc bảo quản và vận chuyển nguyên liệu, sản phẩm ở tất cả các giai đoạn sản xuất, bảo quản, tồn trữ, vận chuyển và phân phối thuốc để đảm bảo cho thuốc có chất lượng đã định khi đến tay người tiêu dùng.

1.2. Phạm vi áp dụng

Các nguyên tắc Thực hành tốt bảo quản thuốc được áp dụng cho các nhà sản xuất, xuất khẩu, nhập khẩu, buôn bán, tồn trữ thuốc, khoa dược bệnh viện, viện nghiên cứu và trung tâm y tế.

2. Một số thuật ngữ sử dụng trong giáo trình

Ví dụ như: Bảo quản thuốc, thuốc, nguyên liệu, hoạt chất, v.v... (xem tài liệu tham khảo)

II. THỰC HÀNH TỐT BẢO QUẢN THUỐC – GSP

Với 7 điều khoản đề ra cho GSP trên cơ sở các yếu tố và các nguyên tắc cơ bản của GxP, có thể tóm tắt như sau:

1. Về con người

Được cụ thể hoá ở điều 1 – Nhân sự

1.1. Yêu cầu về số lượng và trình độ tùy theo quy mô của đơn vị,

TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM

www.cpd.edu.vn

kho thuốc phải có đủ nhân viên, có trình độ phù hợp với công việc được giao làm việc tại khu vực kho, có đạo đức trung thực. Mọi nhân viên phải thường xuyên được đào tạo về Thực hành tốt bảo quản thuốc, về kỹ năng chuyên môn và phải được quy định rõ trách nhiệm, công việc của từng người bằng văn bản.

1.2. Chức năng của các cán bộ chủ chốt của kho là giám sát, kiểm tra, cần phải đáp ứng các quy định của Nhà nước.

1.3. Yêu cầu về các thủ kho đối với kho thuốc thường, thuốc độc hại.

2. Cơ sở vật chất

Được cụ thể hoá ở điều 2 – Nhà kho

Yêu cầu về thiết kế, xây dựng, trang bị, sửa chữa và duy tu một cách hệ thống sao cho có thể bảo vệ thuốc, nguyên liệu tránh được các ảnh hưởng bất lợi có thể có, như sự thay đổi nhiệt độ và độ ẩm, chất thải và mùi, các động vật sâu bọ, côn trùng, đảm bảo thuốc có chất lượng đã định. Các yêu cầu cụ thể:

2.1. Về địa điểm

Kho phải được xây dựng ở nơi cao ráo, an toàn, có hệ thống cống thoát nước, để đảm bảo thuốc, nguyên liệu tránh được ảnh hưởng của nước ngầm, mưa lớn và lũ lụt... phải có địa chỉ xác định, thuận tiện việc xuất nhập vận chuyển, bảo vệ.

2.2. Về thiết kế, xây dựng

a) Diện tích phải đủ rộng, và khi cần thiết, có thể bảo đảm việc bảo quản cách ly từng loại thuốc, từng lô hàng theo yêu cầu.

b) Tùy theo mục đích, quy mô của kho (kho của nhà sản xuất, kho của nhà phân phối, kho của khoa dược bệnh viện...) cần phải có những khu vực xác định, được xây dựng, bố trí hợp lý, trang bị phù hợp cho các khu như: Khu vực tiếp nhận, biệt trữ và bảo quản thuốc, nguyên liệu chờ nhập kho. Khu vực lấy mẫu thuốc, nguyên liệu. Khu vực bảo quản thuốc. Khu đóng gói ra lẻ. Khu biệt trữ, v.v...

c) Yêu cầu xây dựng phòng ốc phù hợp (tường, trần nhà,...),

thiết kế mặt bằng phù hợp.

3. Về trang thiết bị

Được cụ thể hoá ở điều 3 – Trang thiết bị và điều 4 – Các điều kiện bảo quản trong kho

3.1. Nhà kho phải đáp ứng các yêu cầu sau:

– Có các phương tiện, thiết bị phù hợp như: Quạt thông gió, hệ thống điều hoà không khí, xe chở hàng, xe nâng, nhiệt kế, ẩm kế...

– Có đủ ánh sáng bảo đảm các hoạt động được chính xác và an toàn.

– Có đủ các trang bị, giá, kệ để sắp xếp hàng hoá. Không được để thuốc, nguyên liệu trực tiếp trên sàn kho. Khoảng cách giữa các giá kệ, giữa giá kệ với nền kho phải đủ rộng để đảm bảo cho việc vệ sinh kho, kiểm tra, đối chiếu, cấp phát và xếp, dỡ hàng hoá.

– Có đủ các trang thiết bị, các bản hướng dẫn cần thiết cho công tác phòng chống cháy nổ, như: hệ thống báo cháy tự động, thùng cát, hệ thống nước và vòi nước chữa cháy, các bình khí chữa cháy, hệ thống phòng cháy chữa cháy (PCCC) tự động...

– Có nội quy quy định việc ra vào khu vực kho.

– Có các quy định và biện pháp chống sự xâm nhập, phát triển của côn trùng, sâu bọ, loài gặm nhấm...

3.2. Các điều kiện bảo quản trong kho

Về nguyên tắc các điều kiện bảo quản phải là điều kiện ghi trên nhãn thuốc. Theo quy định của WHO, điều kiện bảo quản bình thường là bảo quản trong điều kiện khô, thoáng, và nhiệt độ từ 15 – 25°C hoặc tùy thuộc vào điều kiện khí hậu, nhiệt độ có thể lên đến 30°C. Phải tránh ánh sáng trực tiếp gay gắt, mùi từ bên ngoài vào và các dấu hiệu ô nhiễm khác.

Nếu trên nhãn không ghi rõ điều kiện bảo quản, thì bảo quản ở điều kiện bình thường. Trường hợp ghi là bảo quản ở nơi mát, đông lạnh... thì vận dụng các quy định sau:

a) Nhiệt độ

- Kho nhiệt độ phòng: Nhiệt độ trong khoảng $15 \div 25^{\circ}\text{C}$, trong từng khoảng thời gian nhiệt độ có thể lên đến 30°C .

- Kho mát: Nhiệt độ trong khoảng $8 \div 15^{\circ}\text{C}$.

- Kho lạnh: Nhiệt độ không vượt quá 8°C .

- Tủ lạnh: Nhiệt độ trong khoảng $2 \div 8^{\circ}\text{C}$.

- Kho đông lạnh: Nhiệt độ không vượt quá -10°C .

b) Độ ẩm: Điều kiện bảo quản “khô” được hiểu là độ ẩm tương đối không quá 70%.

Đối với kho bảo quản thuốc, nguyên liệu có yêu cầu bảo quản đặc biệt

Yêu cầu có các biện pháp đặc biệt được thực hiện đối với việc bảo quản các chất độc, chất nhạy cảm với ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm..., chất có hoạt tính cao, và chất nguy hiểm, như: Các chất lỏng, chất rắn cháy nổ, các khí nén, các thuốc gây nghiện và các chất tương tự, các thuốc và hoá chất có độc tính cao, các vật liệu phóng xạ, dược liệu (cụ thể xem thêm tài liệu tham khảo).

4. Phương pháp và Hồ sơ tài liệu

Được cụ thể hoá ở điều 4 – Các quy trình bảo quản (SOP) và điều 7 – Hồ sơ tài liệu.

4.1. Các quy trình bảo quản (SOP)

a) Yêu cầu chung

Đối với thuốc, nguyên liệu cần được bảo quản trong các điều kiện đảm bảo được chất lượng của chúng. Việc luân chuyển theo nguyên tắc nhập trước – xuất trước (FIFO: First In / First Out) hoặc hết hạn trước – xuất trước (FEFO: First Expired/ First Out) cần phải được thực hiện.

Đối với thuốc chờ loại bỏ cần phải có nhãn rõ ràng và được biệt trữ nhằm ngăn ngừa việc đưa vào sản xuất, lưu thông, sử dụng.

Quy định về chương trình kiểm tra, đánh giá định kỳ hoặc đột xuất để xác định chất lượng sản phẩm. Phải có hệ thống sổ sách, các SOP đảm bảo cho công tác bảo quản, kiểm soát, theo dõi việc xuất,

nhập và chất lượng thuốc.

b) Về nhãn và bao bì

– Bao bì thích hợp, không ảnh hưởng xấu đến chất lượng của thuốc, đồng thời có khả năng bảo vệ thuốc khỏi các ảnh hưởng của môi trường, trong một số trường hợp, khi có yêu cầu, bao bì giúp cả việc chống nhiễm khuẩn.

– Phải có nhãn rõ ràng trên tất cả các bao bì của thuốc, dễ đọc, có đủ các nội dung, hình thức đáp ứng các quy định của pháp luật về nhãn và nhãn hiệu hàng hoá của thuốc. Không được dùng tên thuốc viết tắt, tên hoặc mã số không được phép. Tuân thủ các yêu cầu của Dược điển và các quy định pháp luật liên quan đến nhãn và bao bì.

– Phải có các hồ sơ ghi chép riêng biệt mỗi loại bao bì, nhãn hoặc sản phẩm, trong đó chỉ ra các điều kiện bảo quản, các biện pháp đề phòng cần được chú ý và hạn dùng (nếu có).

– Phải có khu vực riêng để bảo quản nhãn thuốc và các bao bì đóng gói đã được in ấn. Phải có quy định cụ thể cho việc nhập, xuất các loại nhãn và bao bì này.

c) Về tiếp nhận thuốc

– Việc tiếp nhận thuốc phải được thực hiện tại khu vực dành riêng cho việc tiếp nhận thuốc, tách khỏi khu vực bảo quản. Khu vực này phải có các điều kiện bảo quản để tránh các ảnh hưởng xấu trong suốt thời gian chờ bốc dỡ, kiểm tra thuốc.

– Thuốc trước khi nhập kho phải được kiểm tra, đối chiếu với các tài liệu chứng từ liên quan về chủng loại, số lượng, và các thông tin khác ghi trên nhãn.

– Các lô hàng phải được kiểm tra về độ đồng nhất, và nếu cần thiết được chia thành các lô nhỏ theo số lô của nhà cung cấp.

– Tất cả các bao bì đóng gói cần được kiểm tra cẩn thận về độ nhiễm bẩn và mức độ hư hại. Tất cả các thuốc có bao bì bị hư hại, mất dấu niêm phong hoặc bị nghi ngờ có tạp nhiễm thì phải được bảo quản ở khu biệt trữ chờ xử lý.

– Các thuốc đòi hỏi điều kiện bảo quản đặc biệt (các thuốc gây nghiện, thuốc độc, các thuốc cần bảo quản ở nhiệt độ lạnh...) phải nhanh chóng kiểm tra, phân loại bảo quản theo các chỉ dẫn ghi trên nhãn và theo các quy định của pháp luật.

– Phải có lưu các hồ sơ ghi chép cho từng lần nhập hàng, với từng lô hàng.

– Việc lấy mẫu thuốc để kiểm tra chất lượng phải được tiến hành tại khu vực dành cho việc lấy mẫu và do người có trình độ chuyên môn thực hiện. Việc lấy mẫu phải theo đúng quy định tại Quy chế lấy mẫu thuốc để xác định chất lượng.

– Chế độ biệt trữ phải được thực hiện hoặc bằng việc sử dụng khu bảo quản riêng biệt, hoặc bằng hệ thống xử lý dữ liệu điện tử.

Có các biện pháp đủ độ an toàn để phòng tránh việc sử dụng hoặc cấp phát thuốc, nguyên liệu chưa kiểm soát, kiểm nghiệm hoặc không đáp ứng yêu cầu quy định.

– Các thuốc, nguyên liệu lưu giữ trong chế độ biệt trữ cho đến khi có văn bản chấp nhận hoặc loại bỏ của phòng kiểm tra chất lượng phải có các biện pháp an ninh trong khi chờ quyết định hủy, tái xử lý hoặc trả lại nhà cung cấp. Các thuốc, nguyên liệu nay phải được bảo quản riêng biệt với các thuốc, nguyên liệu khác.

d) Về cấp phát – quay vòng kho

– Chỉ được cấp phát các thuốc, nguyên liệu đạt tiêu chuẩn chất lượng, còn trong hạn sử dụng.

– Phải có và lưu các bản ghi chép (phiếu theo dõi xuất nhập thuốc, phiếu theo dõi chất lượng thuốc...)

– Việc cấp phát cần phải tuân theo các nguyên tắc quay vòng kho (nhập trước – xuất trước hoặc hết hạn trước – xuất trước), đặc biệt là thuốc, nguyên liệu có hạn dùng. Chú ý khi một loại thuốc, nguyên liệu nhập sau có hạn dùng ngắn hơn thuốc, nguyên liệu cùng loại được nhập trước đó thì thuốc, nguyên liệu có hạn dùng ngắn hơn phải được xuất, cấp phát trước.

– Các thùng, bao thuốc, nguyên liệu đã được sử dụng một phần cần phải được đóng kín lại một cách an toàn để tránh việc rơi vãi hoặc tạp nhiễm, nhiễm chéo trong thời gian bảo quản.

– Các thùng, bao thuốc nguyên liệu bị hư hỏng, không còn nguyên niêm phong, mất nhãn hoặc nhãn bị rách, không rõ ràng thì không được bán, cấp phát, và phải thông báo ngay với bộ phận kiểm tra chất lượng.

e) Về bảo quản thuốc

– Các điều kiện bảo quản được yêu cầu như: chủng loại bao bì, giới hạn nhiệt độ, độ ẩm, việc bảo vệ tránh ánh sáng... Cần được duy trì trong suốt thời gian bảo quản. Cần phải có sự chú ý tới các thuốc chứa hoạt chất kém bền vững đối với nhiệt độ, độ ẩm, ánh sáng... (xem tài liệu tham khảo)

– Bao bì thuốc phải được giữ nguyên vẹn trong suốt quá trình bảo quản.

– Quy định về chế độ bảo quản đối với:

+ Các thuốc độc, thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần phải được bảo quản theo đúng các quy định tại quy chế liên quan.

+ Các thuốc nhạy cảm với nhiệt độ, các thuốc nhạy cảm với ánh sáng, các thuốc dễ bay hơi và các thuốc nhạy cảm với độ ẩm, các thuốc có mùi, v.v...

+ Yêu cầu bảo quản dược liệu phải được ở kho khô, thông thoáng, v.v...

Yêu cầu đối với các chất dễ cháy, nổ phải được bảo quản tại kho riêng, đáp ứng các quy định của pháp luật.

– Có kế hoạch định kỳ tiến hành việc đối chiếu thuốc trong kho so với thuốc hiện còn và lượng hàng tồn theo phiếu theo dõi xuất nhập. Trong mọi trường hợp, việc đối chiếu phải tiến hành khi mỗi lô hàng được sử dụng hết.

– Thường xuyên kiểm tra số lô và hạn dùng để đảm bảo nguyên tắc nhập trước – xuất trước hoặc hết hạn trước – xuất trước được tuân

thủ, và để phát hiện hàng gần hết hoặc hết hạn dùng.

– Định kỳ kiểm tra chất lượng hàng lưu kho để phát hiện các biến chất, hư hỏng trong quá trình bảo quản do điều kiện nhiệt độ, độ ẩm hoặc các yếu tố khác.

– Thuốc, nguyên liệu không đạt tiêu chuẩn chất lượng, hết hạn dùng phải được bảo quản ở khu vực riêng chờ xử lý. Phải có các biện pháp đề phòng việc cấp phát, sử dụng thuốc, nguyên liệu đã hết hạn dùng, nguyên liệu không đạt tiêu chuẩn chất lượng.

– Phải có các phương tiện vận chuyển và bảo quản thích hợp nhằm đảm bảo cho thuốc, nguyên liệu tránh đổ vỡ và hư hỏng.

4.2. Hồ sơ tài liệu

Được cụ thể hoá ở điều 7 của GSP

a) Quy trình thao tác (SOP) đã được phê duyệt, ký xác nhận và ghi ngày tháng xét duyệt bởi người có thẩm quyền. Cần phải có sẵn, treo tại các nơi dễ đọc xác định phương pháp làm việc trong khu vực nhà kho. Phải mô tả chính xác các quy trình về tiếp nhận và kiểm tra thuốc nhập kho, bảo quản, vệ sinh và bảo trì kho tàng, thiết bị dùng trong bảo quản (bao gồm cả các quy trình kiểm tra, kiểm soát côn trùng, chuột bọ...) quy định về việc ghi chép các điều kiện bảo quản, an toàn thuốc tại kho và trong quá trình vận chuyển, việc cấp phát thuốc, các bản ghi chép, bao gồm cả các bản ghi về đơn đặt hàng của khách hàng, thuốc trả về, quy trình thu hồi và xác định đường đi của thuốc, và các thông tin về thuốc...

b) Yêu cầu có một hệ thống sổ sách thích hợp cho việc ghi chép, theo dõi việc xuất nhập các thuốc, bao gồm tên thuốc, số lô, hạn dùng, số lượng, chất lượng thuốc, nhà cung cấp, nhà sản xuất... đáp ứng các quy định của pháp luật. Nếu các loại sổ sách được vi tính hoá thì phải tuân theo các quy định của pháp luật. Phải có các quy định, biện pháp phòng ngừa cụ thể để tránh việc xâm nhập, sử dụng, sửa chữa một cách bất hợp pháp các số liệu được lưu giữ.

– Phiếu theo dõi xuất nhập thuốc.

- Phiếu theo dõi chất lượng thuốc.
- Các biểu mẫu khác theo quy định của các Bộ, Ngành có liên quan.

Phải có phiếu theo dõi xuất nhập thuốc riêng cho từng loại sản phẩm cũng như cho từng loại quy cách sản phẩm.

Đối với việc cấp phát, tiếp nhận thuốc độc, thuốc gây nghiện, thuốc hướng tâm thần phải tuân theo đúng các quy định về hồ sơ tài liệu tại các quy chế liên quan.

5. Yêu cầu về vệ sinh

Đã được đề ra, cụ thể hoá ở điều 3 của tài liệu GSP.

a) Khu vực bảo quản phải sạch, không có bụi rác tích tụ và không được có côn trùng, sâu bọ. Phải có văn bản quy định chương trình vệ sinh, xác định rõ tần số và phương pháp vệ sinh nhà xưởng, kho. Nói cách khác là phải có SOP vệ sinh.

b) Tất cả thủ kho, công nhân làm việc tại khu vực kho phải được kiểm tra sức khỏe định kỳ. Người mắc các bệnh về đường hô hấp, hoặc có vết thương hở đều không được làm việc trong khu vực bảo quản có trực tiếp xử lý thuốc (nguyên liệu, thành phẩm...) còn hở.

Nơi rửa tay, phòng vệ sinh phải được thông gió tốt và bố trí phù hợp (cách ly với khu vực tiếp nhận, bảo quản, xử lý thuốc).

c) Công nhân làm việc trong khu vực kho phải mặc quần áo bảo hộ lao động thích hợp.

6. Các điều khoản khác

Các vấn đề khác được đề cập tới trong GSP như: Thuốc trả về ghi tại điều 5; Việc gửi hàng (vận chuyển thuốc bằng cách gửi hàng) được ghi ở điều 6 (xem cụ thể tài liệu tham khảo).

BÀI 4: HỆ THỐNG TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG ISO 9000

Từ nhiều năm nay, Bộ hệ thống tiêu chuẩn chất lượng được nhiều công ty, doanh nghiệp trên thế giới áp dụng nhằm hội nhập quốc tế theo xu thế toàn cầu hoá, đó là Bộ tiêu chuẩn ISO 9000. Vậy: ISO là gì? Do ai hay Tổ chức nào xây dựng? Họ ISO 9000? ISO 9001 phiên bản 2000 những điều khoản (yêu cầu) và phạm vi áp dụng? Mối quan hệ ISO 9000 và GMP?

I. SƠ LƯỢC VÀI NÉT VỀ SỰ RA ĐỜI CỦA ISO VÀ BỘ ISO 9000

1. Họ tiêu chuẩn quốc tế ISO

ISO là chữ viết tắt của International Standard Organization – International Organization for Standardization, là Tổ chức tiêu chuẩn hoá quốc tế, còn được gọi là Tổ chức tiêu chuẩn quốc tế, gọi tắt là ISO.

Tổ chức ISO được thành lập năm 1946, có sự tham gia của gần một trăm nước trên thế giới, nhằm mục đích soạn thảo một số tiêu chuẩn chung cho sản xuất, kinh doanh và truyền thông. Cho đến nay ISO hoạt động trên nhiều lĩnh vực như văn hoá, khoa học, công nghệ, kinh tế, môi trường, v.v...

1985, Tổ chức tiêu chuẩn quốc tế (ISO) đưa ra dự thảo bộ tiêu chuẩn quốc tế về hệ thống quản lý chất lượng và được chấp nhận vào năm 1987, bộ Tiêu chuẩn ISO 9000 được chính thức sử dụng, tiếp đó đã có hàng loạt những bổ sung.

1994, bộ Tiêu chuẩn ISO 9000 được soát xét lần đầu tiên, năm 2000 xét lại lần hai. Tổ chức tiêu chuẩn quốc tế dự định sẽ sau mỗi 5 năm soát xét lại một lần.

ISO 9000 là một bộ tiêu chuẩn hướng dẫn công tác quản lý chất lượng và xác định các yếu tố chất lượng chung cần thiết cho việc đảm bảo chất lượng. ISO 9000 không phụ thuộc vào bất cứ một ngành nghề nào. Mỗi công ty, doanh nghiệp cụ thể có thể xác định cho mình một phương thức riêng để vận dụng các tiêu chuẩn này nhằm đáp ứng

những nhu cầu của mình và của khách hàng.

ISO 9000 đề cập một phạm vi rộng rãi các yếu tố cơ bản và cụ thể của hệ thống chất lượng, khi đã có đủ điều kiện đăng ký ISO 9000, các công ty, doanh nghiệp sẽ có được một hệ thống chất lượng với đầy đủ tài liệu, căn cứ, được triển khai toàn diện và được theo dõi một cách nhất quán. Tuy nhiên điều đó không có nghĩa sản phẩm của công ty hay doanh nghiệp này sẽ tốt hơn sản phẩm của các đối thủ khác.

Những tiêu chuẩn ISO 9000 không phải là những tiêu chuẩn đối với sản phẩm. Chúng không hề bao hàm những yêu cầu kỹ thuật. Nó có vai trò bổ sung nhưng không thay thế cho những yêu cầu kỹ thuật cụ thể đối với sản phẩm.

Những Tiêu chuẩn ISO 9000 nêu ra những điều cần đạt được chứ không hướng dẫn phương pháp thực hiện. Việc lựa chọn phương pháp thuộc về cấp quản lý của công ty hay doanh nghiệp.

2. Họ Tiêu chuẩn quốc tế ISO 9000

Có thể tóm tắt các hệ thống quản lý chất lượng (TC ISO 9000) trong họ Tiêu chuẩn quốc tế ISO 9000 như sau:

ISO 8402: Thuật ngữ về chất lượng.

ISO 9000: Quản lý chất lượng và tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng.

– Phần 1: Hướng dẫn lựa chọn và sử dụng (1994).

– Phần 2: Hướng dẫn về việc áp dụng ISO 9001 /2 /3 (1993).

– Phần 3: Hướng dẫn áp dụng ISO 9001 vào việc phát triển, cung ứng và duy trì các phần mềm (1991, sửa lại 1993).

– Phần 4: Áp dụng vào vấn đề đảm bảo chất lượng.

ISO 9001: Những hệ thống chất lượng: Mô hình đảm bảo chất lượng trong thiết kế triển khai, sản xuất, lắp đặt và dịch vụ (1994).

ISO 9002: Những hệ thống chất lượng: Mô hình đảm bảo chất lượng trong sản xuất, lắp đặt và dịch vụ (1994).

ISO 9003: Những hệ thống chất lượng: Mô hình đảm bảo chất lượng giai đoạn kiểm tra và thử nghiệm cuối cùng (1994).

(Các điều khoản của ba hệ thống này được liệt kê ở bảng 4.1).

ISO 9004: Những yếu tố cơ bản trong quản lý chất lượng và hệ thống chất lượng. Có 4 phần:

1. Hướng dẫn (1994)
2. Hướng dẫn đối với các dịch vụ (1991, sửa lại 1993)
3. Hướng dẫn đối với các vật liệu chế biến (1993)
4. Hướng dẫn cải tiến chất lượng

ISO 10005: Quản lý chất lượng–Hướng dẫn kế hoạch (1995).

ISO 10007: Hướng dẫn quản lý chung.

ISO 10011: Hướng dẫn kiểm định hệ thống chất lượng.

1. Hướng dẫn kiểm định (1990, sửa lại 1993)
2. Các tiêu chuẩn về trình độ chuyên môn đối với kiểm định viên hệ thống chất lượng (1991, sửa lại 1993)
3. Quản lý các chương trình kiểm định (1991, sửa lại 1993)

ISO 10012: Những yêu cầu đảm bảo chất lượng đối với thiết bị đo lường. Phần 1: Quản lý các thiết bị đo lường (1992).

ISO 10013: Hướng dẫn biên soạn tài liệu và vấn đề chất lượng.

Ba mô hình đảm bảo chất lượng ISO 9001, ISO 9002 và ISO 9003 không phải là ba chất lượng khác nhau. Chúng chỉ khác nhau về phạm vi tương ứng với những loại hình tổ chức khác nhau. Chẳng hạn, ISO 9002 không xem việc kiểm tra thiết kế như một yếu tố hệ thống chất lượng.

3. Các tiêu chuẩn hướng dẫn và các tiêu chuẩn hữu ích khác

a) Các tiêu chuẩn hướng dẫn: ISO 9000–1 Các tiêu chuẩn quản lý chất lượng và đảm bảo chất lượng – Phần 1: Hướng dẫn lựa chọn và sử dụng. Giới thiệu Hệ thống tiêu chuẩn ISO 9000 và giải thích những khái niệm cơ bản về chất lượng.

ISO 9004–1 Quản lý chất lượng và các yếu tố của hệ thống chất lượng – Hướng dẫn cải tiến hệ thống quản lý chất lượng: bao gồm những hướng dẫn đối với tổ chức về mục đích quản lý chất lượng, không liên quan đến những yêu cầu hợp đồng bên ngoài.

Cần lưu ý rằng ISO 9004–1 chỉ bao gồm những điều hướng dẫn

chứ không phải những yêu cầu cụ thể, những điều hướng dẫn đó rất hữu ích. Nó cũng bao gồm những vấn đề không được nêu rõ trong ISO

9001 như vấn đề đánh giá chi phí và vấn đề liên tục cải tiến chất lượng. Nó còn được chú ý đặc biệt từ khi đề cập đến vấn đề đảm bảo an toàn là vấn đề không được nêu trong ISO 9001.

b) Các tiêu chuẩn hữu ích khác trong Hệ thống ISO 9000

ISO 9000–2 Các tiêu chuẩn quản lý chất lượng và bảo đảm chất lượng – Phần 2: Hướng dẫn chung việc áp dụng ISO 9001, ISO 9002 và ISO 9003.

ISO 9000–3 Các tiêu chuẩn quản lý chất lượng và đảm bảo chất lượng – Phần 3: Hướng dẫn áp dụng ISO 9001 trong việc phát triển cung ứng và duy trì các phần mềm.

ISO 9000–4 Các tiêu chuẩn quản lý chất lượng và đảm bảo chất lượng – Phần 4: Hướng dẫn quản lý các chương trình liên quan đến độ tin cậy (đối với các dịch vụ điện tử, cung ứng điện, viễn thông, thông tin...).

ISO 9004–2 Quản lý chất lượng và các yêu cầu của hệ thống chất lượng – Phần 2: Hướng dẫn đối với các dịch vụ.

ISO 9004–3 Quản lý chất lượng và các yếu tố của hệ thống chất lượng – Phần 3: Hướng dẫn đối với các vật phẩm được chế biến (Các chất rắn, lỏng hay khí được cung cấp bằng những đường ống, bể chứa, can chứa).

ISO 9004–4 Quản lý chất lượng và các yếu tố của hệ thống chất lượng – Phần 4: Hướng dẫn cải tiến chất lượng

ISO 9004–7 Quản lý chất lượng và các yếu tố của hệ thống chất lượng – Phần 7: Hướng dẫn quản lý cấu hình.

ISO 10011 Hướng dẫn kiểm định các hệ thống chất lượng.

ISO 10012 Yêu cầu đảm bảo chất lượng đối với thiết bị đo lường – Phần 1: Hệ thống kiểm tra các thiết bị đo lường.

ISO 10013 Hướng dẫn lập sổ chất lượng.

Bảng 4.1. Các mô hình hệ thống chất lượng ISO 9001, ISO

9002 và ISO 9003

Tên điều trong ISO 9001	ISO 9001	ISO 9002	ISO 9003
Trách nhiệm của lãnh đạo	■	■	□
Hệ thống quản lý chất lượng	■	■	□
Xem xét hợp đồng	■	■
Kiểm soát thiết kế	■
Kiểm soát tài liệu và dữ liệu	■	■
Mua sản phẩm	■	■
Kiểm soát sản phẩm do khách hàng cung ứng	■	■
Nhận biết và xác định nguồn gốc sản phẩm	■	■	□
Kiểm soát quá trình	■	■
Kiểm tra và thử nghiệm	■	■	□
Kiểm soát thiết bị kiểm tra, đo lường và thử nghiệm	■	■	...
Trạng thái kiểm tra và thử nghiệm	■	■
Kiểm soát sản phẩm không phù hợp	■	■	□
Hành động khắc phục và phòng ngừa	■	■	□
Xếp dỡ, lưu kho, bao gói, bảo quản và giao hàng	■	■
Kiểm soát hồ sơ chất lượng	■	■	□
Đánh giá chất lượng nội bộ	■	■	□
Đào tạo	■	■	□
Dịch vụ	■	■
Các kỹ thuật thống kê	■	■	□
Chú thích: ■ = Yêu cầu toàn diện □ = Yêu cầu đòi hỏi thấp hơn so với ISO 9001 và ISO 9002			

Qua bảng 4.1 cho thấy ISO 9001 bao trùm cả hai mô hình còn

lại. ISO 9002 chỉ có một trong số 20 điều khoản là không yêu cầu, ISO 9003 có 10 khoản không yêu cầu, còn lại các điều khoản khác yêu cầu thấp hơn ISO 9001. đây cũng là một vấn đề gây ra rắc rối cho việc hướng dẫn sử dụng và trở nên phức tạp cho lựa chọn áp dụng không đáng có. Nên từ năm 2000 đã thống nhất sử dụng chỉ một mô hình ISO 9001 thay thế cho cả 3 mô hình hệ thống chất lượng đã có từ năm 1994.

II. BỘ TIÊU CHUẨN ISO 9000 NĂM 2000 (CÒN GỌI LÀ PHIÊN BẢN 2000)

Bộ tiêu chuẩn này đã nhấn mạnh đến nhu cầu phải theo dõi sự thoả mãn của khách hàng, theo sát các nguyên tắc quản lý chất lượng, gần gũi hơn với người sử dụng bằng ngôn ngữ đơn giản, rõ ràng. Bộ tiêu chuẩn mới đảm bảo sự nhất quán giữa tiêu chuẩn và hướng dẫn.

Ngày 14/12/2000, ISO đã công bố bộ tiêu chuẩn quốc tế được sửa đổi về hệ thống quản lý chất lượng. Bộ tiêu chuẩn ISO 9000 ấn hành năm 2000 gồm các tiêu chuẩn dưới đây:

- ISO 9000: 2000, thay thế ISO 8402: 1994, mô tả cơ sở của các hệ thống quản lý chất lượng và quy định các thuật ngữ cho hệ thống quản lý chất lượng.

- ISO 9001: 2000 thay thế ISO 9001/2/3: 1994 (xem bảng 4.1) quy định các yêu cầu đối với một hệ thống quản lý chất lượng khi một tiêu chuẩn cần chứng tỏ năng lực của mình trong việc cung cấp sản phẩm đáp ứng các yêu cầu của khách hàng và các yêu cầu chế định có thể áp dụng, và nhằm nâng cao sự thoả mãn của khách hàng.

- ISO 9004: 2000, thay thế ISO 9004 – 1: 1994, cung cấp các hướng dẫn. Xem xét cả tính hiệu lực và hiệu quả của hệ thống quản lý chất lượng. Mục đích là cải tiến việc thực hiện của một số tổ chức và thoả mãn khách hàng.

- ISO 19011: 2001 thay thế ISO 10011–1/2/3 cung cấp hướng dẫn về đánh giá các hệ quản lý chất lượng và môi trường. Tiêu chuẩn này sẽ được ban hành sau.

Các tiêu chuẩn của bộ ISO 9000 năm 2000 đều được chuyển dịch sang tiêu chuẩn Việt Nam tương ứng là TCVN ISO 9001: 2000.

1. Đặc điểm của bộ tiêu chuẩn mới

Những thay đổi chủ yếu của tiêu chuẩn mới trong cặp tiêu chuẩn hệ thống quản lý chất lượng ISO 9001 và ISO 9004 là:

– Cấu trúc được định hướng theo quá trình và nội dung sắp xếp logic hơn.

– Quá trình cải tiến liên tục được coi là một bước quan trọng để nâng cao hệ thống quản lý chất lượng.

– Nhấn mạnh hơn đến vai trò của lãnh đạo cấp cao, bao gồm cả sự cam kết đối với việc xây dựng và cải tiến hệ thống quản lý chất lượng, xem xét các yêu cầu chế định và pháp luật, và lập các mục tiêu đo được tại các bộ phận chức năng và các cấp thích hợp.

– Việc thực hiện phương pháp các ngoại lệ được phép đối với tiêu chuẩn đã đáp ứng được một diện rộng các tiêu chuẩn và hoạt động.

– Tiêu chuẩn yêu cầu tổ chức phải theo dõi thông tin về sự thoả mãn hay không thoả mãn của khách hàng. Thông tin này được coi là một phép đo về chất lượng hoạt động của hệ thống.

– Giảm đáng kể số lượng thủ tục đòi hỏi.

– Thay đổi các thuật ngữ cho dễ hiểu hơn.

– Tương thích cao với hệ thống quản lý môi trường (bộ ISO 14000).

– Áp dụng chặt chẽ các nguyên tắc của quản lý chất lượng. Chú ý đến các nhu cầu và quyền lợi của các bên quan tâm.

2. Tóm tắt các yêu cầu của ISO 9001: 2000: Phần giới thiệu các tiêu đề về yêu cầu của tiêu chuẩn ISO 9001: 2000, số hiệu các đề mục chính được giữ nguyên (như trình bày ở bảng 4.1).

ISO 9000 và GMP

Giống nhau: Có những điểm giống nhau cơ bản về mục tiêu, chỉ khác nhau cách hệ thống hoá hồ sơ và cách áp dụng. Cùng xây dựng nên các tiêu chuẩn (yêu cầu – điều khoản), chất lượng và dùng các tiêu

chuẩn này để đánh giá hệ thống chất lượng của một doanh nghiệp.

Khác nhau:

ISO 9000	GMP
– Được công nhận phạm vi quốc tế.	– Tùy thuộc vào khu vực, mức độ, phạm vi khác nhau: GMP của các nước, của châu Âu, của ASEAN, của WHO,...
– Chứng nhận do Bureau Veritas Quality International cấp.	– Chứng nhận GMP trong sản xuất thuốc do Bộ Y tế Việt Nam cấp. Từ 2005, Việt Nam lấy GMP WHO để áp dụng.
Ở Việt Nam: Tổng cục Tiêu chuẩn đo lường chất lượng cấp.	
– Cũng được khuyến khích thực hiện, nó phù hợp và hỗ trợ cho GMP.	– Tiêu chuẩn đầu tiên và bắt buộc.

Vai trò của hệ thống tiêu chuẩn ISO 9000 trên thị trường quốc tế đã trở nên rõ ràng. Nhiều khách hàng mong muốn rằng bên cung ứng tiến hành đăng ký ISO 9001 đối với những công ty/ xí nghiệp có sản phẩm thuộc phạm vi chỉ đạo của Liên Hiệp châu Âu (EU) đăng ký ISO 9001 là một yêu cầu pháp lý để có thể tham gia thị trường chung châu Âu (EU). Việc đăng ký cũng có thể giúp doanh nghiệp, công ty đáp ứng được những quy định trong nước.

Năm 2003, Việt Nam tham gia vào khu vực mậu dịch tự do ASEAN – gọi tắt là AFTA. Chứng nhận ISO 9000 trở thành “giấy thông hành” để các doanh nghiệp hội nhập vào thị trường khu vực và thế giới. Ngày nay, hầu như các cơ sở sản xuất, nghiên cứu, kinh tế xã hội. Phần đầu thực hành và lấy chứng chỉ ISO 9001 phiên bản năm 2000.

BÀI 5: AN TOÀN LAO ĐỘNG VÀ VỆ SINH CÔNG NGHIỆP

I. MỤC TIÊU CỦA AN TOÀN LAO ĐỘNG VÀ VỆ SINH CÔNG NGHIỆP

Đã là cơ sở sản xuất công nghiệp thì an toàn lao động và vệ sinh công nghiệp phải được đề ra ngang tầm quy mô xí nghiệp/ nhà máy/ công ty. Nhằm mục đích bảo đảm sự toàn vẹn thân thể của người lao động, hạn chế về bệnh nghề nghiệp, giảm sự tiêu hao sức khỏe, nâng cao chất lượng ngày công giờ công, giữ vững và duy trì sức khỏe lâu dài và làm việc có năng suất lao động cao.

II. VỀ TỔ CHỨC THỰC HIỆN

Để thực hiện công việc an toàn lao động và vệ sinh công nghiệp, cần phải có tổ chức chặt chẽ từ trên xuống tới các cơ sở sản xuất, từ cấp Bộ đến các Sở ở tỉnh, thành phố, và cuối cùng là các xí nghiệp, nhà máy hay Công ty.

Ở xí nghiệp, nhà máy hay công ty, người chịu trách nhiệm cao nhất là giám đốc, tùy theo mức độ xếp loại cơ sở sản xuất, mà việc tổ chức thực hiện sao cho phù hợp. đi đôi với kế hoạch sản xuất, dịch vụ phải có kế hoạch đào tạo và huấn luyện cán bộ công nhân viên xí nghiệp, nhà máy hay công ty nhằm đạt được:

1. Am hiểu những luật lệ, quy định về an toàn lao động và vệ sinh công nghiệp, nghĩa vụ và quyền hạn của người lao động, trách nhiệm trước nhà máy và cả bản thân mình.
2. Thực hành những biện pháp vệ sinh, tiêu chuẩn vệ sinh và an toàn lao động của nhà máy hay xí nghiệp đề ra.
3. Thực hiện tốt công tác bảo hộ lao động...

III. KỸ THUẬT AN TOÀN VÀ CÁC PHƯƠNG TIỆN, BIỆN PHÁP BẢO VỆ NGƯỜI LAO ĐỘNG

1. Kỹ thuật an toàn

– Kỹ thuật an toàn là hệ thống các biện pháp kỹ thuật, phương tiện và tổ chức thực hiện nhằm ngăn ngừa tác động của các yếu tố

nguy hiểm trong sản xuất đối với người lao động.

– Yếu tố nguy hiểm trong sản xuất là những yếu tố tiêu cực phát sinh trong sản xuất khi tác động lên người lao động sẽ gây tai nạn lao động. Các yếu tố nguy hiểm trong sản xuất có thể là:

+ Các bộ phận truyền chuyển động của máy móc thiết bị (như các bánh răng truyền, đai truyền,...), các thiết bị chuyển động (như xe nâng, máy trục, ô tô,...).

+ Các vật văng bắn trong quá trình sản xuất (như phôi gia công cắt gọt, mảnh dụng cụ văng ra gây chấn thương cơ học, hoặc vỡ bình chứa hoá chất văng bắn gây bỏng và tác động hoá học,...), các vật rơi, sập.

+ Các yếu tố nhiệt độ, độ ẩm cao hoặc thấp quá mức bình thường.

Yếu tố về điện, các yếu tố cháy nổ, các chất độc hại công nghiệp, các chất bụi, bức xạ, tiếng ồn,...

2. Các phương tiện và biện pháp bảo vệ người lao động

Thiết bị che chắn cách ly với người, để tháo lắp, không ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm. Thiết bị bảo hiểm. Các tín hiệu, báo hiệu (có thể là ánh sáng, âm thanh, đồng hồ chỉ báo, màu sơn, hình).

Khoảng cách và giới hạn an toàn (khoảng cách an toàn của đường dây tải điện, khoảng cách phóng xạ, khoảng cách an toàn cháy nổ).

Phương tiện bảo vệ cá nhân (bảo vệ mắt, đầu, chân tay, các cơ quan như hô hấp). Những biện pháp tổ chức kỹ thuật (thiết kế máy thiết bị có hình dáng, kết cấu, màu sắc phù hợp và an toàn, dùng điện áp an toàn, tổ chức lao động an toàn trong sản xuất, huấn luyện an toàn, xây dựng quy trình quy phạm tiêu chuẩn về kỹ thuật an toàn...).

a) Đối với các cơ sở sản xuất nói chung

Người sử dụng lao động (giám đốc) phải thực hiện theo luật lao động, thực hiện những quy định về an toàn lao động và vệ sinh lao động. Có thể tóm tắt vào một số vấn đề như sau:

Môi trường và cơ sở làm việc

– Vị trí nhà xưởng: Thuận tiện, cao ráo, thông thoáng, độ bụi theo quy định, đủ diện tích, đủ ánh sáng, bố trí phù hợp với yêu cầu sản xuất,...

– Trang thiết bị: Lắp đặt thuận tiện cho thao tác, cho vệ sinh sửa chữa, phải che chắn những bộ phận truyền chuyển động như motor, ròng rọc,... nhằm đảm bảo an toàn tuyệt đối cho người lao động.

Đối với người lao động

– Người sử dụng lao động có trách nhiệm trang bị đầy đủ phương tiện bảo hộ lao động, bảo đảm an toàn lao động, vệ sinh và cải thiện lao động cho người lao động.

– Người lao động phải tuân thủ các quy định về an toàn lao động, vệ sinh và nội quy lao động của xí nghiệp, doanh nghiệp,...

– Mọi tổ chức và cá nhân có liên quan đến lao động, sản xuất phải tuân theo pháp luật về an toàn lao động, vệ sinh lao động và về bảo vệ môi trường. (Bộ luật lao động, 1994, tr. 60).

– Phải được đào tạo và huấn luyện thuần thục các thao tác, vận hành, sử dụng máy móc,... nhằm đảm bảo an toàn tuyệt đối.

– Có chương trình và kế hoạch đào tạo huấn luyện định kỳ.

– Khám sức khoẻ định kỳ,...

– Đối với lao động nữ còn có những quy định riêng (Bộ luật lao động, NXB Hà Nội 1994, tr. 67).

b) Một số điểm cần lưu ý cho công tác an toàn lao động và vệ sinh công nghiệp

Những số điện thoại cần nhớ:

115 – Y tế

114 – Cứu hoả

113 – Công an

Chú ý

– Tiêu lệnh cứu hoả.

– Có đủ dụng cụ và phương tiện phòng cháy chữa cháy (các bình CO₂, các bình xịt khác,...).

– Sử dụng thành thạo mọi phương tiện phòng cháy chữa cháy, muốn vậy cần phải có sự huấn luyện định kỳ cho mọi người trong xí nghiệp, doanh nghiệp,...

– Những nơi dễ cháy nổ cần phải có biện pháp phòng ngừa hiệu quả nhất.

– Những nơi dễ xảy ra nguy hiểm phải có tín hiệu rõ ràng, dễ nhận biết cả ban ngày và ban đêm. Ví dụ bảng báo hiệu có chữ sơn đỏ hay dấu sơn đỏ trên nền trắng, có đèn đỏ vào ban đêm hoặc biển báo phát quang,...

– Những phương tiện, các thuốc sơ cấp cứu cần thiết (tủ thuốc cấp cứu).

– Những cầu dao điện, những ổ điện,... cần phải có hộp bao che.

– Những thiết bị chịu áp lực, thang máy,... cần phải có sự kiểm tra định kỳ và cho phép sử dụng của cơ quan chức năng,...

IV. VỆ SINH CÔNG NGHIỆP THEO GMP TRONG CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Xuất phát từ đặc điểm của ngành Dược là sản xuất ra một loại hàng hoá đặc biệt:

– Đó là những sản phẩm đóng gói phân liều, đòi hỏi chất lượng, an toàn, hiệu quả và kinh tế.

– Sạch sẽ và vệ sinh trong sản xuất.

– Quy định cao và chặt chẽ trong từng chế phẩm.

– Sản xuất theo từng lô, mẻ.

– Sản phẩm có hạn dùng.

– Mỗi dạng bào chế phù hợp theo đường sử dụng.

– Thừa hưởng và áp dụng những tiến bộ khoa học của các ngành khác.

Vì thế vệ sinh trong sản xuất đã được đề ra và là một trong các

vấn đề quan tâm hàng đầu của cơ sở sản xuất thuốc nhằm mục tiêu:

- Loại bỏ/ tránh ô nhiễm bởi môi trường và người thao tác.
- Loại bỏ/tránh những sai phạm, sai sót, làm lỗi,... trong quá trình sản xuất.

- Loại bỏ/ tránh các tác nhân nguy hiểm cho người lao động.

WHO GMP đã ghi ở khoản mục 3, 11 và 12 yêu cầu về điều kiện vệ sinh cá nhân, nhà xưởng, trang thiết bị (xem cụ thể nội dung WHO GMP – Tài liệu đọc thêm).

a) Một số điểm cần lưu ý

- Nguồn ô nhiễm, có thể phải kể từ nguyên liệu, con người, thiết bị/dụng cụ, bao bì, nhà xưởng, không khí và các nguyên nhân khác (như lẫn lộn, sai sót,...).

- Tác nhân nhiễm: Những tiểu phân, vi sinh vật (Ví dụ: tổng số khối lượng vi sinh vật trên trái đất gấp 25 lần tổng số khối lượng các động vật. Ở người: trên da có tới 20.000 con vi sinh vật/cm², trong ruột có 1012 hay một ngàn tỷ con/1gam phân), nhiễm chéo (là việc ô nhiễm của một nguyên liệu hay một sản phẩm bởi một nguyên liệu hay một sản phẩm khác).

- Các yếu tố chuyên chở sự ô nhiễm: con người, không khí môi trường (bên ngoài, bên trong và sự lọc), lưu chất (như nước,...) và luồng di chuyển nguyên liệu.

- Hàng rào ngăn cản sự ô nhiễm: các chốt gió (airlock), trang phục, chênh lệch áp suất, khu vực kín, bao bì kép, lọc không khí và vệ sinh.

Quy định chung về:

- Điều kiện vệ sinh
- Vệ sinh cá nhân
- Vệ sinh nhà xưởng
- Vệ sinh thiết bị, dụng cụ sản xuất

b) Điều kiện vệ sinh

Đề cập tới các vấn đề:

- Sử dụng chất tẩy rửa, chất tẩy uế sao cho phù hợp và biện pháp kiểm soát vi sinh vật.

- Thu gom rác thải, các vật liệu loại bỏ,...

- Việc dùng các chất phụ gia khi cung cấp hơi nước (tránh các chất gây ung thư).

- Về việc làm vệ sinh các khu vực, tránh ô nhiễm chéo khi nhân viên qua lại,...

- Các tiêu chuẩn vệ sinh và SOP làm vệ sinh phải được thẩm định trước và tái thẩm định theo định kỳ. Chú ý các vấn đề cần phải xác định trước khi thẩm định, ví dụ các điều kiện làm vệ sinh máy cần phải xác định (xem cụ thể ở mục vệ sinh thiết bị).

c) Vệ sinh cá nhân

Cần quan tâm tới các yêu cầu về:

- Sức khỏe của nhân viên (khám sức khỏe, trước khi tuyển, trong thời gian làm việc theo định kỳ hoặc đột xuất khi có vấn đề về sức khỏe có liên quan đến chất lượng sản phẩm).

- Thói quen vệ sinh (một số điều cấm kỵ trong khu vực sản xuất như ăn uống, cất giữ các đồ ăn uống, thuốc lá, chải tóc, ngoáy mũi, hỉ mũi,...). Ý thức giữ gìn vệ sinh như trang phục, rửa tay,...

- Phải có các SOP vệ sinh cá nhân và thực hành vệ sinh và phải được đào tạo, huấn luyện.

d) Vệ sinh nhà xưởng phải đảm bảo các nguyên tắc và những quy định chung từ thiết kế xây dựng đến lắp đặt thiết bị, bố trí mặt bằng,... vệ sinh dễ dàng, thuận tiện cho thao tác tránh các nguy cơ ô nhiễm, nhiễm chéo,... cho một nhà xưởng sản xuất thuốc. Mỗi một khu vực có các yêu cầu vệ sinh phù hợp và phải có hướng dẫn (các SOP) có kế hoạch vệ sinh cho từng khu vực như:

- Khu vực phụ như các phòng vệ sinh và nhà nghỉ, phòng thay quần áo, xưởng bảo dưỡng, nhà nuôi súc vật,... phải tách riêng.

- Khu vực bảo quản.

- Khu vực cân, khu vực cấp phát.

- Khu vực sản xuất (thuốc bột, thuốc nước, thuốc vô khuẩn...).
- Khu vực kiểm tra chất lượng,...

e) Vệ sinh thiết bị, trước hết phải có sự lắp đặt sao cho hạn chế tối đa các nguy cơ sai sót hoặc tạp nhiễm. Mỗi một thiết bị chuyên dụng phải có SOP vệ sinh phù hợp và các điều kiện vệ sinh cần phải được xác định:

- Về bản chất của tác nhân gây nhiễm (gây nhiễm ngẫu nhiên, như kim loại, gỗ, sợi, các gioăng, chất lỏng làm lạnh,... Gây nhiễm thường xuyên như cặn của nguyên liệu, của sản phẩm rửa, nước làm vệ sinh, nước tráng, dầu mỡ,...).

- Cách thức ô nhiễm (được gọi là ô nhiễm liên tiếp khi một sản phẩm bị nhiễm bởi các vết của một sản phẩm khác trước đó trong cùng một thiết bị. được gọi là ô nhiễm đồng thời khi một sản phẩm bị ô nhiễm bởi các vết của một sản phẩm khác được pha chế đồng thời trong các thiết bị khác và thường ở kế bên).

- Tác nhân làm vệ sinh như các chất tẩy rửa (càng ít thành phần, đơn giản, càng ít nguy hiểm, dễ loại bỏ, càng tốt,...).

- Phương tiện làm vệ sinh (thủ công, tự động, phương pháp hỗn hợp). Nguyên tắc khử nhiễm (làm vệ sinh trong đợt, sau khi thay đổi sản phẩm, sau bảo trì,...).

- Kỹ thuật làm vệ sinh,...

- Vệ sinh dụng cụ sản xuất như các găng tay, các bình thép không rỉ, các pallet vận chuyển và các dụng cụ khác, v.v...

CHƯƠNG 2

CÁC QUÁ TRÌNH CÔNG NGHỆ CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

Khi khảo sát một sự vật, hiện tượng hay một quá trình, người ta thường quan sát nó dưới hai trạng thái:

- Trạng thái tĩnh: Khảo sát vật hay hệ vật ở trạng thái cân bằng.
- Trạng thái động: Nghiên cứu về động học và động lực học của các quá trình chuyển động:

+ Động học nghiên cứu sự chuyển động của vật hay hệ vật mà không tính đến nguyên nhân gây ra chuyển động.

+ Động lực học khảo sát những quy luật chuyển động của vật và nguyên nhân gây ra hoặc làm thay đổi các chuyển động đó.

Chương này đi sâu vào khảo sát trạng thái động của các quá trình công nghệ cơ bản thường gặp trong công nghệ dược phẩm, nội dung của nó bao gồm ba vấn đề chính:

- Trình bày các cơ sở lý thuyết.
- Các phương pháp tính toán các quá trình công nghệ.
- Mô tả các thiết bị cơ bản.

Để đi sâu vào khảo sát các cơ sở lý thuyết của các quá trình đòi hỏi phải học các môn cơ sở như: cơ lý thuyết, cơ học chất lưu v.v..., trong khuôn khổ thời gian và yêu cầu của học phần này, chúng ta sẽ không đi sâu vào phần cơ sở lý thuyết, đặc biệt là phần động lực học của các quá trình, mà chủ yếu tập trung khảo sát phần động học của các quá trình, ứng dụng một số tính toán quá trình công nghệ đơn giản, mô tả nguyên lý các thiết bị cơ bản nhằm mục đích giúp cho việc vận hành, khai thác và lựa chọn thiết bị. Tốc độ phát triển nhanh chóng của kỹ nghệ dược đòi hỏi phải giải quyết những vấn đề khoa học phức tạp có liên quan đến vấn đề thiết kế, xây dựng và sản xuất của các nhà máy dược phẩm. Điều cần phải chú trọng là tìm ra các quá trình công nghệ có hiệu suất tối ưu, những cấu tạo máy móc cho năng suất cao và tự động hoá thuận lợi.

BÀI 6 : XAY RÂY VẬT LIỆU

Xay là một quá trình cơ học làm giảm kích thước các hạt rắn. Những thuật ngữ khác nhau: (đập, giã, phân tán, xay, nghiền, tán mịn) được sử dụng đồng nghĩa với quá trình, thiết bị xay sản phẩm. Máy xay được phân loại theo kích thước sản phẩm được xay: Xay thô, xay trung bình, xay mịn cho các loại bột tương ứng:

Loại bột Cỡ hạt được xay

Bột thô: $\geq 840\text{mm}$

Bột trung bình: $74 \div 840\text{mm}$

Bột mịn: $\leq 74\text{mm}$

Tuy nhiên một máy có thể tạo được nhiều cỡ hạt khác nhau tùy thuộc loại lưới rây sử dụng.

Quá trình xay được đặc trưng bằng độ nghiền:

$$N = \frac{D}{d}$$

Trong đó: n – độ nghiền

D – đường kính của vật liệu trước khi xay. d – đường kính của vật liệu sau khi xay.

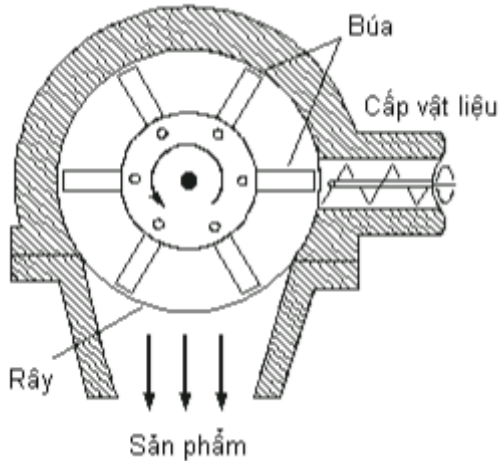
Ứng dụng của xay trong sản xuất dược phẩm: Diện tích bề mặt của một đơn vị khối lượng tăng lên khi giảm kích cỡ hạt, điều này sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị vì khi vào cơ thể các hạt sẽ có diện tích tiếp xúc với dịch cơ thể tăng lên, sẽ rút ngắn thời gian hoà tan hơn các hạt thô.

I. MÁY XAY VẬT LIỆU

1. Máy xay búa

Máy xay búa dùng để xay sơ bộ và xay nhỏ lần cuối các vật liệu có độ ẩm không quá 15%. Cấu tạo của nó gồm có vỏ máy, trên trục quay nằm ngang có gắn đĩa, trên đĩa gắn các búa lắp động, búa thường làm bằng thép cứng không gỉ. Vật liệu đưa vào máy qua cửa cấp vật liệu (hình 6.1). Khi trục quay, dưới tác dụng của lực ly tâm

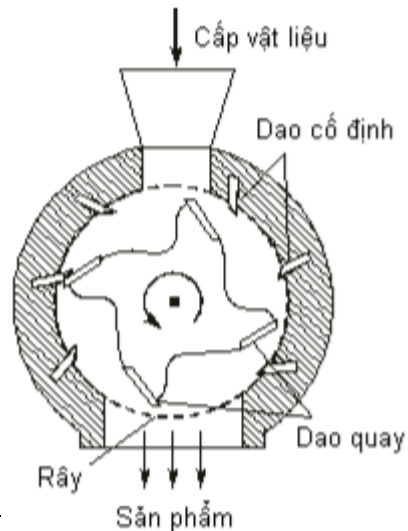
búa giăng thẳng theo chiều hướng tâm và đập mạnh vào vật liệu làm cho vật liệu vỡ nhỏ ra. Vật liệu sau khi xay được tháo qua rây. Rây này có thể điều chỉnh để thu được sản phẩm có kích cỡ mong muốn bằng cách thay đổi các rây có lỗ to nhỏ khác nhau.



Hình 6.1. Máy xay búa

2. Máy xay cắt

Máy xay cắt gồm một loạt các lưỡi dao được gắn cố định vào một rotor quay theo phương nằm ngang, khi rotor hoạt động, các lưỡi dao gắn trên rotor có chiều ngược với các lưỡi dao gắn cố định trên vỏ máy (hình 6.2). Trong quá trình xay, vật liệu bị cắt thành những phần tử nhỏ giữa hai bộ lưỡi dao. Một lưới rây được gắn trên vỏ máy và giữ lại những vật liệu có kích thước lớn hơn lỗ rây để thực hiện quá trình cắt xay tiếp tục cho đến khi đạt được cỡ hạt thích hợp có thể đi qua lưới rây. Máy có tốc



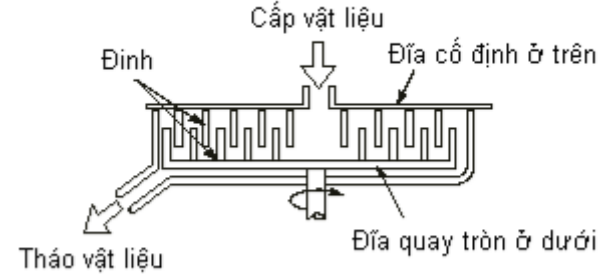
độ cắt cao đặc biệt thích hợp cho xay được liệu.

Hình 6.2. Máy xay cắt

3. Máy xay đinh

Cấu tạo của máy xay đinh gồm có 2 đĩa trên mỗi đĩa có gắn các hàng đinh đồng tâm gần xen kẽ vào nhau (hình 6.3). Khi máy hoạt động, các hàng đinh gắn trên 2 đĩa có chiều quay ngược nhau, vật liệu trượt và va đập giữa các hàng đinh bị

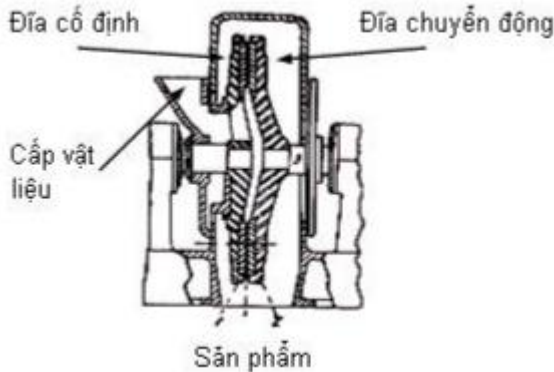
xay thành những tiểu phân có kích thước thích hợp đi qua lỗ lưới rây ra ngoài.



Hình 6.3. Máy xay đinh

4. Máy xay đĩa

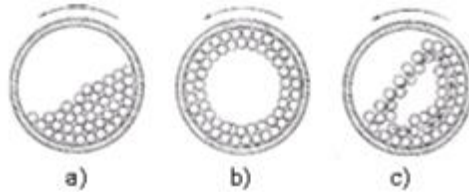
Cấu tạo của máy gồm có đĩa 1 không chuyển động, đĩa 2 quay nhờ gắn vào một trục nằm ngang 3. đĩa 2 có thể điều chỉnh qua lại để thay đổi khoảng cách khe hở giữa 2 đĩa bằng bộ phận điều chỉnh, nhờ đó người ta có thể điều chỉnh được độ xay (hình 6.4).



Hình 6.4. Máy xay đĩa

5. Máy nghiền bi

Máy nghiền bi gồm một thùng bằng kim loại hay sứ, bên trong chứa một phần bi bằng kim loại hay bằng sứ và vật liệu cần nghiền mịn (hình 6.5).



Hình 6.5. Máy nghiền bi

Khi thùng quay, dưới tác dụng của lực ly tâm và do ma sát các bi ép sát vào thùng sẽ được nâng lên một đoạn theo hướng quay đến một độ cao nào đó, rồi chúng rơi tự do theo hình parabol xuống đập vào vật liệu cần nghiền ở dưới, (dưới tác dụng của trọng lực viên bi, lúc này góc nâng lớn hơn góc rơi tự do).

Như vậy vật liệu đã được nghiền nhỏ nhờ chà sát và va đập.

Nếu tăng tốc độ quay của thùng thì lực ly tâm tăng và góc nâng cũng tăng, lực ly tâm tăng cùng số vòng quay của thùng đến khi trị số của nó vượt quá trọng lực của bi và vật liệu nghiền thì bi sẽ quay theo thùng quay, vật liệu không được nghiền, máy không thực hiện công nghiền có ích.

Do đó cần xác định tốc độ làm việc thích hợp để bi có chiều cao rơi và tốc độ rơi lớn nhất. đồng thời cần khảo sát tỷ lệ vật liệu và bi, tỷ lệ dung tích làm việc của thùng trộn để đảm bảo thiết bị làm việc có hiệu quả. Qua nghiên cứu và tính toán, người ta xác định được rằng:

$$\text{Tốc độ quay (n) thích hợp } n = \frac{32}{\sqrt{D}}$$

Trong đó: D: Đường kính thùng

Lượng bi nạp vào thùng chiếm không quá 30 – 35 % thể tích

thùng.

Kích thước viên bi (đường kính) phụ thuộc kích thước đường kính lớn của hạt lúc nạp vào và kích thước hạt sau khi nghiền, tính theo công thức sau:

$$D_b = 6 (\lg dc) \sqrt{dt}$$

Trong đó: + D_b : Đường kính bi (mm).

+ dt : Đường kính hạt trước khi nghiền.

+ dc : Đường kính hạt sau khi nghiền. Chiều dài (L)

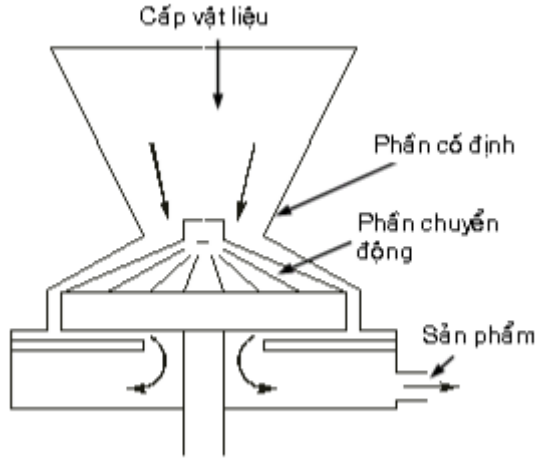
so với đường kính (D) của thùng:

$$L/D = 1,56 \text{ (nghiền thô) đến } 1,64 \text{ (nghiền mịn)}$$

6. Máy xay keo

Máy xay keo gồm một rotor bề mặt có răng cưa quay với tốc độ cao (300 – 20.000v/s) và phần vỏ máy với bề mặt xay hình côn khe hở giữa vỏ máy và rotor có thể điều chỉnh ở khoảng cách 50 – 75 μ m.

Trong ngành dược, máy xay keo được dùng để xử lý huyền phù và nhũ tương, nó không được dùng để xay các vật liệu khô. Chất rắn đã được xay sơ bộ được trộn với chất mang ở dạng lỏng trước khi đưa vào máy xay keo, áp lực giữa hai mặt máy làm cho phần vật liệu dính và quay theo rotor, lực ly tâm sẽ đẩy vật liệu đi qua rotor vào vỏ máy. Dưới tác dụng của các lực phân tán các hạt có thể xay mịn tới 3 μ m và có thể được tuần hoàn trở lại nhờ van 3 chiều. Bề mặt của rotor và vỏ máy có thể nhẵn. Với bề mặt của rotor và vỏ máy nhẵn sẽ tạo thành một màng film vật liệu đồng nhất rất mỏng, thích hợp khi xay nhũ tương (hình 6.6).



Hình 6.6. Máy xay keo

Trong một số cấu tạo máy xay keo, thân máy có thể được bọc vỏ để tiến hành làm nóng hay làm nguội vật liệu khi xay.

II. QUÁ TRÌNH PHÂN LOẠI CỖ HẠT

Để phân chia vật liệu rắn đã xay thành từng loại có kích thước gần giống nhau, người ta ứng dụng phương pháp rây hay phân loại bằng rây. Tiến hành rây bằng thiết bị rây mà phần chính của nó là lưới rây. Khi rây, những hạt có kích thước nhỏ hơn kích thước lỗ lưới sẽ đi qua lưới rây, còn những hạt có kích thước lớn hơn sẽ ở lại trên lưới, và nhờ vậy các hạt nhỏ được tách ra.

1. Rây: Khi rây các vật liệu, người ta dùng các lưới rây làm bằng lưới kim loại (đồng, thép không gỉ) hoặc bằng sợi vải tổng hợp, sợi lụa, sợi polyme... Thông thường kích thước của lưới được thiết lập trên cơ sở những quy luật nhất định được quy định trong các Dược điển, trong đó người ta hay chia loại lưới theo kích thước dài của lỗ. Mỗi hệ thống hay một thang gồm nhiều rây, đặc trưng bằng tỷ lệ không đổi của lỗ lưới loại này với lỗ lưới loại tiếp theo nghĩa là bằng một đại lượng không đổi gọi là modun.

Rây có lỗ không phải là vuông thường ký hiệu bằng số, cỡ rây

quy định các nước không giống nhau. Dược điển Việt Nam III quy định số cỡ rây theo tổ chức tiêu chuẩn hoá quốc tế ISO dựa trên cơ sở chiều rộng của lỗ mắt rây (vuông) (xem bảng1).

Trong các tài liệu kỹ thuật quốc tế hoặc của các hãng nước ngoài thường sử dụng cách phân loại theo tiêu chuẩn của USP gọi là mesh, trong đó đặc trưng bằng số lỗ lưới trên chiều dài 1 inch. Ví dụ: 200 lỗ/1 inch nghĩa là 200 mesh.

Khi phân tích cỡ hạt phải ghi rõ áp dụng theo thang tiêu chuẩn nào hoặc ghi cụ thể theo loại cỡ mắt lưới được áp dụng.

Chất lượng của quá trình rây được biểu diễn bởi hiệu suất rây. Vật liệu đem rây gồm các hạt kích thước khác nhau, nó gồm các hạt có kích thước có thể lọt qua rây và các hạt không thể lọt qua rây. Sau khi rây thu được sản phẩm nằm dưới rây gồm các hạt lọt qua lưới và sản phẩm nằm trên rây gồm có các hạt không thể lọt qua mặt rây. Thực tế khi rây không phải các hạt có kích thước nhỏ hơn lỗ rây đều lọt qua, nên lượng hạt dưới rây bao giờ cũng nhỏ hơn lượng hạt có kích thước lọt qua rây.

Bảng 6.1. Cỡ rây theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam

Số rây (mm)	Cỡ mắt rây (mm)	Đường kính sợi (mm)
2000	2,000	0,900
710	0,710	0,450
500	0,500	0,315
355	0,355	0,224
250	0,250	0,160
212	0,212	0,140
180	0,180	0,125
150	0,150	0,100
125	0,125	0,090
90	0,090	0,053
75	0,075	0,050
45	0,045	0,032

Bảng 6.2. Cỡ rây tiêu chuẩn

Số	Cỡ mắt rây	
	mm	µm
2	9,52	9520
4	4,76	4760
8	2,38	2380
10	2,00	2000
20	0,84	840
30	0,59	590
40	0,42	420
50	0,297	297
60	0,250	250
70	0,210	210
80	0,177	177
100	0,149	149
120	0,125	125
200	0,074	74

Hiệu suất rây:

Từ số lượng hạt qua rây với lượng hạt có thể lọt qua rây ta gọi là hiệu suất rây, biểu diễn bằng %.

$$E = \frac{G1 \times 100}{(G \times a)/100} (\%) = 10000 \times \frac{G1}{G \times a} (\%)$$

G – khối lượng vật liệu ban đầu cho vào rây, kg. G1– khối lượng sản phẩm dưới rây, kg.

a – lượng hạt có thể lọt qua rây lúc ban đầu, %.

E– Hiệu suất rây (%) tính theo công thức tùy thuộc kiểu và cấu tạo rây, hiệu suất thường thay đổi khoảng 60 – 75%, tối đa 90%.

Những yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất rây:

1. Hình dạng và kích thước lỗ rây, hình dạng vật liệu.
2. Bề dày lớp vật liệu trên rây.
3. độ ẩm vật liệu.
4. Vận tốc và đặc trưng vật liệu trên rây.

Dạng và kích thước lỗ rây là một trong những yếu tố quyết định và trong mỗi trường hợp cụ thể phải chọn lỗ rây theo hình dáng hạt vật liệu. để rây hạt vật liệu có dạng hình cầu người ta dùng rây lỗ hình bầu dục, hình chữ nhật, hình vuông. Hạt có dạng hình cầu đi qua lưới dễ hơn các hạt khác. Thường người ta chọn kích thước lỗ lưới lớn hơn một chút so với kích thước hạt cần phải đi qua.

Bề dày lớp vật liệu trên rây ảnh hưởng đến chất lượng quá trình rây ở chỗ, khi lớp vật liệu trên rây dày thì những hạt nhỏ nằm ở trên mặt có thể không lọt qua lỗ rây mà xuống dưới. Vì vậy, lớp vật liệu càng mỏng thì rây làm việc càng có hiệu quả.

Cần phải cho nguyên liệu vào rây một cách đều đặn. Nếu tiếp nguyên liệu không đều và cấp một cách gián đoạn vào rây những mẻ lớn vật liệu đem phân loại, thì điều kiện làm việc của rây sẽ kém.

Sự lựa chọn vận tốc đi qua rây có một giá trị quyết định. Vận tốc càng nhỏ thì càng có nhiều hạt đi qua lỗ và hiệu suất của rây càng lớn. nhưng vận tốc bé quá thì năng suất của rây sẽ thấp. Vì thế trong từng điều kiện cụ thể khi lựa chọn vận tốc cần phải tính đến cả hiệu suất và năng suất của rây.

Đặc tính chuyển động của rây và đoạn đường chuyển động của hạt vật liệu ở trên rây cũng đóng một vai trò quan trọng. đường càng dài, hiệu suất của quá trình rây càng cao. Sự tăng đoạn đường đi của hạt vật liệu ở trên rây cho phép tiến hành rây với vận tốc nhỏ khi lớp vật liệu mỏng, điều đó tạo điều kiện tăng hiệu suất rây. Sự trượt nhẹ nhàng và tự do của vật liệu theo bề mặt rây làm cho những hạt nhỏ nằm ở lớp trên cùng không tiếp xúc với lỗ và đi ra khỏi rây cùng với sản phẩm trên rây. Vì vậy, tốt nhất là phải lắc vật liệu ở trên rây, điều đó được ứng dụng trong phần lớn các cấu tạo hiện đại của rây.

Với sự tăng độ ẩm vật liệu đem phân loại, điều kiện rây hạt nhỏ sẽ kém đi bởi vì chúng sẽ kết lại với nhau tạo thành cục và do đó được giữ lại ở trên rây.

2. Cấu tạo rây

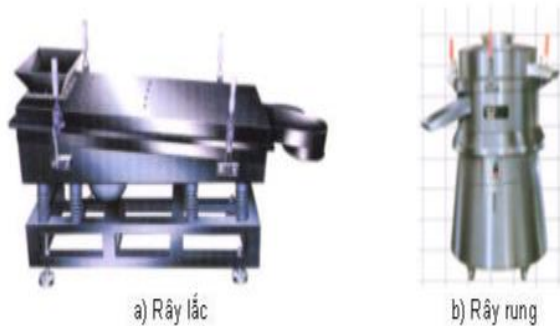
Theo nguyên lý làm việc người ta chia rây làm 3 loại chính:

1. Rây thủ công.
2. Rây lắc.
3. Rây rung.

Rây thủ công có cấu tạo gồm một khung hình trụ tròn phía dưới có gắn các lưới rây bằng sợi kim loại, sợi vải hoặc sợi tổng hợp có kích thước lỗ rây khác nhau.

Rây lắc cấu tạo gồm một hộp chữ nhật trong đó lắp lưới lỗ. Rây chuyển động dao động nhờ bánh xe lệch tâm hay cơ cấu cam (hình 6.7a).

Rây rung là loại rây dần được thay thế cho rây hình thùng (hình 6.7b), khác với rây lắc, trong rây rung khung chuyển động có độ dôi không đổi, rây rung được đặc trưng bằng sự thay đổi của biên độ chấn động. Tùy theo phương pháp truyền rung động cho rây người ta chia ra rây rung quán tính, rây rung đập, rây rung điện từ.



Hình 6.7. Các loại rây

BÀI 7: KHUẤY TRỘN VẬT LIỆU

Khuấy trộn được ứng dụng rộng rãi trong công nghiệp dược để chế biến huyền phù, nhũ tương và các hỗn hợp rắn, cũng như để làm tăng cường độ quá trình chuyển khối và trao đổi nhiệt. Tùy theo mục đích đạt được của chế phẩm và môi trường tiến hành sản xuất mà người ta lựa chọn phương pháp và thiết bị khuấy phù hợp.

Khi lựa chọn phương pháp khuấy trộn và điều kiện của thiết bị phải chú ý đến trạng thái liên kết của vật liệu đem khuấy trộn. Hai trường hợp phổ biến:

- Khuấy trộn trong môi trường lỏng.
- Khuấy trộn trong môi trường rắn, xốp, nhão.

I. KHUẤY TRỘN MÔI TRƯỜNG LỎNG

Trong công nghệ dược thường phải thực hiện các quá trình liên quan đến môi trường chất lỏng, với sự phân bố tương đối đồng đều về vật chất và nhiệt độ, các yêu cầu đó có thể đáp ứng được nhờ khuấy trộn môi trường lỏng.

Phương pháp khuấy cơ học được thực hiện bằng các cách khuấy khác nhau để đạt các mục đích sau đây:

- Thực hiện quá trình thủy cơ: Tạo nhũ tương, huyền phù, hoà tan, đồng hoá.
- Thực hiện quá trình nhiệt: Cô đặc dung dịch, đun nóng, làm nguội.

- Thực hiện các phản ứng hoá học.
- Thực hiện các phản ứng sinh học.

Như vậy khuấy môi trường lỏng, trong đó:

- + Pha liên tục là một chất lỏng.
- + Pha phân tán có thể là: Pha lỏng, pha rắn hoặc pha khí.

Khuấy chất lỏng là cung cấp năng lượng để tạo một dòng chảy thích hợp trong thiết bị nhằm đáp ứng các yêu cầu đã nêu trên.

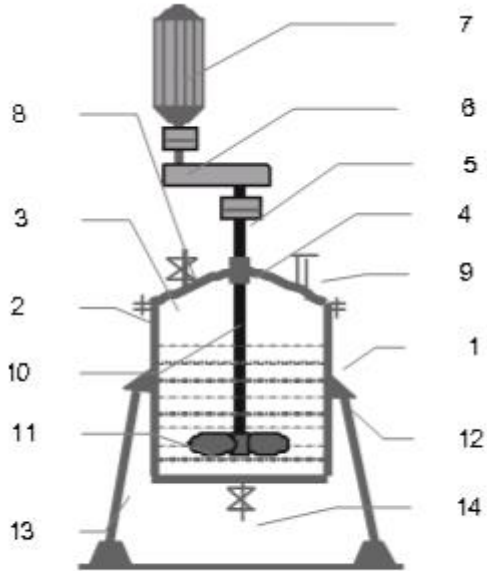
Quá trình khuấy có thể thực hiện trong thiết bị gián đoạn hoặc thiết bị liên tục theo yêu cầu của một công nghệ sản xuất cụ thể, điều kiện của môi trường khuấy trộn được xác định bởi:

- Nhiệt độ.
- Áp suất.
- Nồng độ pha phân tán.

Do vậy thiết bị khuấy có thể thực hiện dạng kín hoặc dạng hở. Thiết bị khuấy thường được chế tạo dạng hình trụ thẳng đứng, tuy nhiên cũng có trường hợp áp dụng thiết bị khuấy nằm ngang.

1. Nguyên tắc cấu tạo thiết bị khuấy

Một cách tổng quát, thiết bị khuấy gồm các bộ phận chủ yếu sau (hình 7.1): Thùng khuấy (1) hình trụ với đáy tròn hoặc hình nón, phía trên đây nắp (3) ghép với thân (2) bằng bích theo đường tâm của thùng lắp trục khuấy (10) với cánh khuấy (11). Trục khuấy thường xuyên qua nắp và được bít kín bởi hộp đệm (4), truyền chuyển động cho trục khuấy từ động cơ (7) qua hộp giảm tốc (6) để tạo tốc độ thích hợp cho cánh khuấy. Việc tháo và lắp trục khuấy thông qua khớp nối (5). Thùng được gắn tai đỡ (12) nhờ bu lông gắn vào chân đỡ (13). Thực hiện nhập liệu qua cửa (8) trên nắp thiết bị, có khi người ta bố trí cửa sửa chữa và cửa quan sát (9).

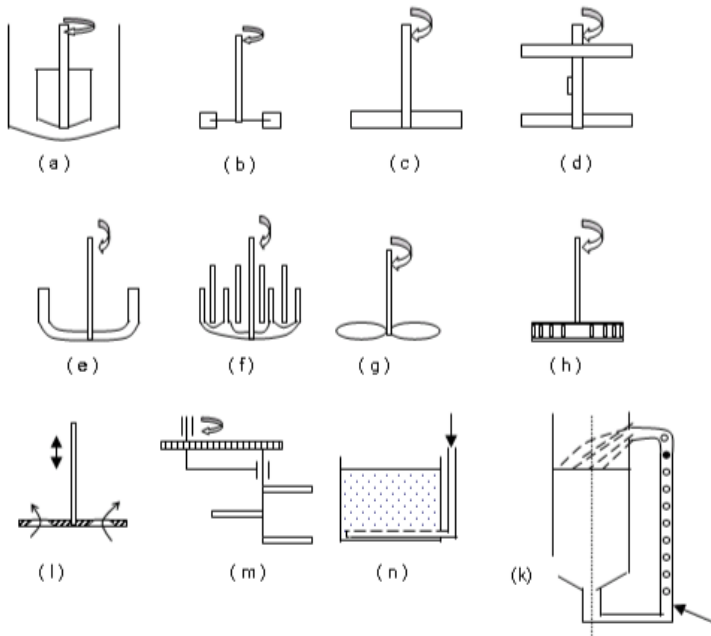


Hình 7.1. Sơ đồ cấu tạo thiết bị

Trong thực tế, thiết bị khuấy được thiết kế và chế tạo rất đa dạng về kiểu và hình dáng, tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Thiết bị

khuấy có thể chế tạo dạng hở tức là không có ngăn cách với môi trường bên ngoài. Trong trường hợp thiết bị làm việc với điều kiện nhiệt độ và áp suất khác với môi trường khí quyển thì phải chế tạo dạng thiết bị kín, nghĩa là có sự ngăn cách với môi trường bên ngoài. Trục khuấy lắp vào thiết bị có thể bố trí dạng nghiêng hoặc thẳng góc. Do nhu cầu của quá trình công nghệ, thiết bị khuấy có thể bố trí thêm các bộ phận khác nhau như: ống dẫn khí, đo nhiệt độ, dàn ống truyền nhiệt...

2. Các dạng cánh khuấy



Hình 7.2. Các loại cánh khuấy:

- a) Loại tấm (bản) $\mu < 50 \text{ cP}$, $n \approx 20 \div 80$ vòng/phút
- b) Mái chèo bản
- c) Mái chèo hai thanh thẳng $\mu < 50 \text{ cP}$, $n \approx 20 \div 80$ vòng/phút
- d) Mái chèo thanh đặt chéo $\mu < 500 \text{ cP}$
- e) Mỏ neo (chữ U) $\mu = 10 \div 1000 \text{ P}$

- f) Mỏ neo ghép
- g) Chân vịt $\mu < 80$ cP, $n = 400 \div 1800$ vòng/phút
- h) Tuốc bin kín $\mu < 150$ P
- l) Loại đĩa rung động
- m) Loại mái chèo có truyền động hành tinh
- n) Sục khí
- k) Sục khí tuần hoàn

Khuấy là quá trình tạo dòng chuyển động của khối chất lỏng trong thiết bị nhờ các cánh khuấy. Về kết cấu các dạng cánh khuấy có nhiều dạng nhiều kiểu khác nhau (hình 7.2). Tuy nhiên, theo quan điểm về tốc độ quay, người ta chia các cánh khuấy thành hai nhóm chính:

1. Nhóm cánh khuấy tốc độ nhanh.
2. Nhóm cánh khuấy tốc độ chậm.

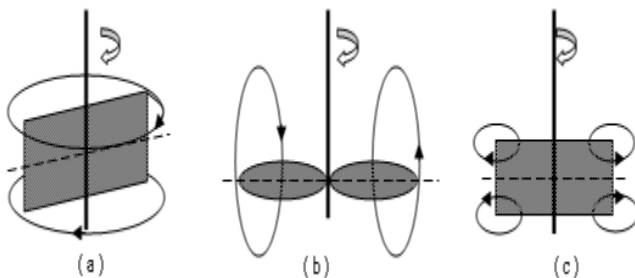
– Nhóm cánh khuấy tốc độ nhanh gồm: Bản 2 cánh (mái chèo), bản 3 cánh, bản 6 cánh, chân vịt, tuốc bin kín, tuốc bin hở.

– Nhóm cánh khuấy tốc độ chậm: mỏ neo, cánh khuấy khung, cánh khuấy vis, cánh khuấy mái chèo.

3. Chế độ thủy động lực trong thiết bị

3.1. Phương chuyển động

Mỗi kiểu cánh khuấy khi làm việc sẽ tạo ra dòng chuyển động khác nhau. sự chuyển động của chất lỏng có thể xem ở hình 7.3.



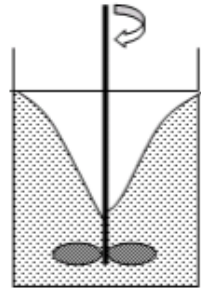
Hình 7.3. Hướng chuyển động chính của dòng chất lỏng trong khi khuấy

- Theo phương tiếp tuyến (a)
- Theo phương của trục (b)
- Theo phương bán kính (c)

Dòng chất lỏng chuyển động trong thùng khuấy có ảnh hưởng nhiều đến quá trình khuấy. Qua thực tế người ta nhận thấy rằng, dòng chuyển động theo phương trục (lên xuống) thích hợp cho quá trình hoà tan các chất rắn và dòng chuyển động theo phương bán kính (qua lại), thích hợp cho quá trình trộn khí với lỏng hoặc lỏng với nhau. Đối với chuyển động theo phương bán kính đặc biệt chú ý đến ảnh hưởng của sự khác nhau về độ nhớt giữa hai chất lỏng.

3.2. Sự tạo phễu (parabol)

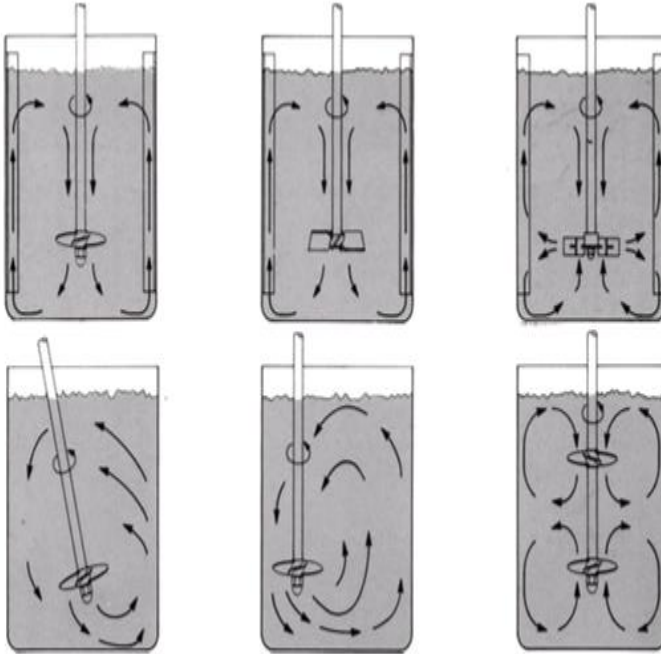
Trong quá trình khuấy người ta thường thấy xuất hiện nhiều chỗ xoáy lớn trên bề mặt và chuyển động tròn của chất lỏng đôi khi bị hạn chế là do sự mất mát năng lượng nhiều và sự tạo bọt trong khi khuấy. Lỗ xoáy parabol (hình 7.4) hình thành và tồn tại sẽ làm giảm hiệu quả khuấy trộn do từ phễu, khí có thể thâm nhập vào môi trường lỏng (tạo bọt), đôi khi còn có tác dụng ngược lại là làm xuất hiện khả năng phân ly (tác dụng lực ly tâm).



Hình 7. 4. Lỗm parabol trong bình khuấy

Để tránh khả năng tạo thành lỗm xoáy parabol trong thùng khuấy, người ta thường dùng những phương pháp sau:

Đặt lệch tâm cánh khuấy vào bề khuấy, đặt nghiêng hoặc đặt nằm ngang, lắp thêm tấm chắn trên thành (hình 7.5).



Hình 7.5. Các kiểu đặt cánh khuấy

3. Chế độ công nghệ khuấy

Trong phần này đề cập đến chế độ công nghệ của quá trình cơ học như: hoà tan, tạo huyền phù hay nhũ tương.

a) Cơ chế của quá trình hoà trộn

Trên hình 7.6: biểu diễn sự biến đổi nồng độ pha phân tán trong hỗn hợp theo thời gian khuấy. Giả sử tại thời điểm t_1 đưa pha phân tán vào pha lỏng, nồng độ hỗn hợp tăng vọt lên:

$$C_{tb} = \frac{G}{V}$$

Trong đó: + G – Khối lượng pha phân tán hoà trộn, kg.

+ V – Thể tích chất lỏng trong thiết bị, m^3 .

+ C_{tb} – Nồng độ trung bình của pha phân tán.

Tuy nhiên nồng độ pha phân tán trong giai đoạn đầu của quá
 TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM
 www.cpd.edu.vn

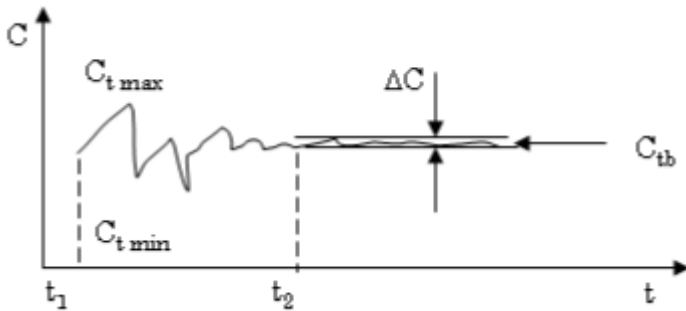
trình khuấy trộn phân bố còn chưa đồng đều, chỗ nhiều, chỗ ít. Tại thời điểm t_2 , khi kết thúc quá trình khuấy, nồng độ của hỗn hợp gần đạt đến giá trị nồng độ trung bình cho trước:

$$\frac{C_{tb} - C}{C_{tb}} = \frac{\Delta C}{C_{tb}}$$

Trong đó: + C – Nồng độ pha phân tán tại thời điểm lấy mẫu t_i .

+ ΔC – Chênh lệch nồng độ pha phân tán tại thời điểm lấy mẫu so với nồng độ trung bình.

Như vậy, thời gian khuấy cần thiết được xác định: $t = t_2 - t_1$.



Hình 7.6. Sự phụ thuộc nồng độ vào thời gian khuấy

t cũng là thời gian đủ để cho sự khuấy trộn đạt đến độ đồng đều của pha phân tán vào môi trường phân tán ở các vị trí khác nhau tại các thời điểm khác nhau.

Hiệu quả của quá trình khuấy được đánh giá bằng đại lượng mức độ đồng nhất. Mức độ đồng nhất (η) của hỗn hợp được định nghĩa như tỷ số giữa nồng độ của hỗn hợp và nồng độ trung bình cho trước:

$$\eta = \frac{C}{C_{tb}} = 1 - \frac{\Delta C}{C_{tb}}$$

Quá trình khuấy trộn thể hiện ở chỗ, muốn $\eta \rightarrow 1$ và $\frac{\Delta C}{C_{tb}} \rightarrow 0$

thì $t \rightarrow \infty$

Thực hiện quá trình khuấy đạt hiệu quả tùy thuộc vào loại cánh khuấy, quan hệ kích thước hình học và chế độ thủy động lực trong thiết bị.

b) Chế độ công nghệ khuấy

Quá trình thủy cơ được thực hiện tạo ra các hỗn hợp với mức độ đồng nhất cần thiết được gọi là sự đồng hoá. Sự đồng hoá nhằm phân bố tương đối đồng đều trường vật chất và trường nhiệt độ.

Chế độ công nghệ của quá trình hoà tan, huyền phù hoá hoặc nhũ tương hoá là tạo ra một chế độ thủy động lực thích hợp, trong khoảng thời gian ngắn nhất, chi phí năng lượng thấp nhất đạt được độ đồng nhất cao.

Muốn vậy cần quan tâm nghiên cứu các đặc tính sự biến đổi môi trường khuấy:

– Khối lượng riêng (ρ).

– Độ nhớt (μ).

– Kích thước (đường kính) các phân tử pha phân tán (dp).

– Điều kiện tồn tại vững bền của hỗn hợp. Sự tương quan về khối lượng riêng của hai pha hoặc hai cấu tử hoà trộn có ảnh hưởng lớn đến hỗn hợp, thông qua giá trị tốc độ lắng hoặc nổi của phân tử.

II. KHUẤY TRỘN TRONG MÔI TRƯỜNG HẠT RẮN RỜI VÀ BỘT NHẢO (HỖN HỢP)

Trong công nghiệp bào chế các dạng thuốc dạng rắn: thuốc bột, thuốc viên, công nghệ khuấy trộn trong môi trường rắn rời và bột nhão được sử dụng rộng rãi.

Căn cứ vào cấu tạo của các thiết bị để trộn các hạt rắn xốp và bột nhão có thể chia thành những nhóm sau:

– Thiết bị trộn có các cánh quay.

– Thùng trộn.

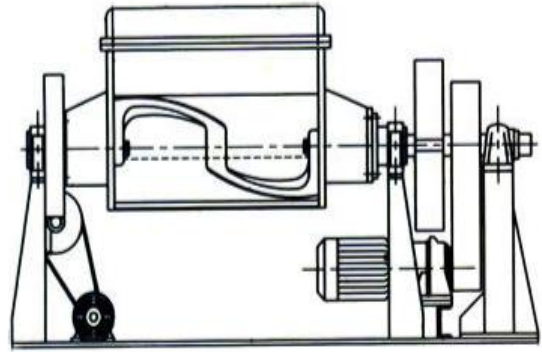
1. Thiết bị trộn có các cánh quay

Để trộn các vật liệu dạng bột rời và bột nhão mềm, có hoặc không thêm chất lỏng, người ta sử dụng rộng rãi máy trộn có cánh trộn (một hoặc hai cánh). Trong thiết bị này, quá trình tiến hành theo nguyên tắc trộn hồi chuyển và đồng thời chia cắt khối vật liệu (hình 7.7).

Trên hình 7.7 mô tả sơ đồ của máy trộn một cánh khuấy uốn cong đặc biệt trong thiết bị trộn hình lòng máng, khi cánh khuấy quay 180°, dưới ảnh hưởng áp lực của cánh, khối vật liệu bị ép lên yên máng và bị ép chặt, khi phần vật liệu đi ra khỏi phạm vi tác dụng của phần thứ nhất

của cánh khuấy này thì được phần thứ 2 của cánh khuấy cuốn lấy, quá trình cũng xảy ra như thế đối với khối vật liệu đang đi đến yên của phần thứ hai của cánh khuấy, như vậy tức là có sự tiến hành phân chia vật liệu. Cùng với hiện tượng này, những lực tác động từ cánh khuấy hướng vào trong khối vật liệu, điếm đặt của các lực thay đổi từ từ, kết quả đạt được sự trộn bằng hồi chuyển. Trong các máy thiết kế hai cánh trộn. để tránh hiện tượng các khối vật liệu đồng chất, do yên gặp nhau sau mỗi vòng quay của các cánh, thì các cánh đó phải không cùng một số vòng quay như nhau. đồng thời tỷ số của các số vòng quay không phải là một số nguyên (hình 7.8).

Quá trình khuấy trộn trong thiết bị loại này tiến hành cùng với sự miết cục bộ khối vật liệu và xảy ra những quá trình khác ngoài yêu cầu. Tương ứng với chức năng, trên những thiết bị loại này thường được gọi là máy nhào trộn.



Hình 7.7. Sơ đồ thiết bị nhào trộn



Hình 7.8. Các kiểu cánh khuấy trộn

2. Thùng trộn

Thùng trộn bình thường gồm có một thùng chứa có dạng hình học khác nhau, các dạng thường dùng là: hình chữ v, hình khối lập phương, hình trụ, hình côn hai đầu... các thùng chứa được quay nhờ 1 trục nằm ngang (hình 7.9).

Cơ chế trộn trong thùng trộn:

Qua các nghiên cứu việc trộn chất rắn diễn ra bởi sự kết hợp của một hay nhiều cơ chế:

a) Trộn đối lưu

Cơ chế này được xem như là gần giống sự chuyển khối trong khuấy trộn chất lỏng. Trộn đối lưu phụ thuộc vào loại máy được sử dụng, nó xảy ra bởi sự đảo ngược (nghịch chuyển) khối vật liệu bằng các cánh, mái chèo, bằng trục quay hoặc bằng một phương pháp nào đó để di chuyển một khối vật liệu tương đối lớn từ phần này của khối bột tới phần khác.

b) Trộn trượt

Các mặt phẳng trượt tạo thành như là kết quả của các lực ở trong khối hạt, nó phụ thuộc vào đặc tính chảy của bột. Chuyển động trượt có thể diễn ra một cách đơn giản hoặc làm tăng sự chảy thành từng lớp. Khi chuyển động trượt xảy ra giữa các vùng vật liệu có

thành phần khác nhau và song song với bề mặt phân cách lớp sẽ làm giảm phạm vi phân cách bằng cách làm mỏng đi những lớp không giống nhau.

c) Trộn khuếch tán

Trộn khuếch tán là nói đến sự phát sinh khi có sự chuyển động ngẫu nhiên của các hạt trong khối bột trộn gây thay đổi vị trí tương đối với nhau. Sự thay đổi vị trí của các hạt như vậy là dẫn đến kết quả giảm cường độ phân ly. Trộn khuếch tán xảy ra ở mặt phân cách của các vùng không giống nhau chịu sự trượt và kết quả là trộn trượt, sự khuếch tán cũng có thể xảy ra bởi một dạng rung động nào đó mà kết quả sự di chuyển vị trí tương đối giữa các hạt với nhau.

Các đặc tính chảy chung của bột xác định mức độ trộn dễ dàng của các hạt lúc khởi đầu. Nghĩa là sự chuyển khối của khối bột dễ dàng như thế nào, khối bột đổ ụp xuống như thế nào? để cho phép trộn kỹ các hạt có thể giảm cường độ phân ly các hạt trong một chu trình thời gian ngắn nhất.

Cơ chế phân ly:

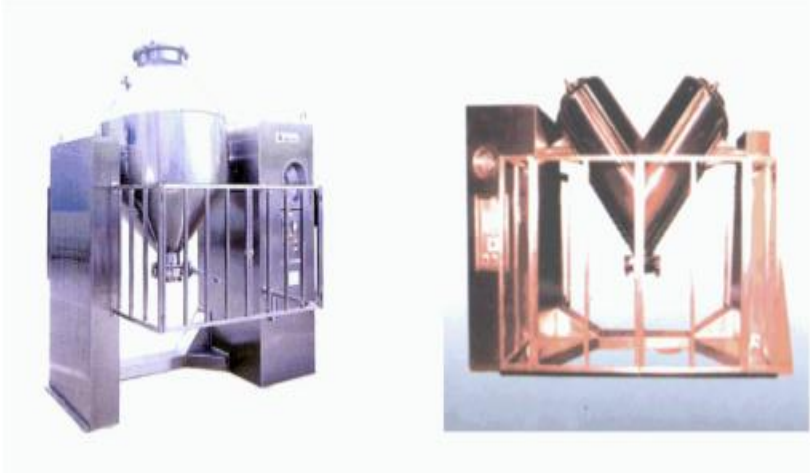
Các chất rắn dạng hạt hướng tới sự phân ly bởi các tác dụng khác nhau về cỡ hạt, tỷ trọng, hình dáng và các đặc tính khác của hạt.

Quá trình phân ly có thể xảy ra trong quá trình trộn cũng như trong các công đoạn tiếp theo như dập viên, đóng nang.

Hiệu quả trộn:

Hiệu quả trộn phụ thuộc vào tốc độ quay của thùng trộn. Tốc độ quay quá chậm không tạo ra được cường độ chuyển động đổ ụp xuống hay chảy xuống như thác như ta mong muốn hoặc không tạo ra được tốc độ trượt cao. Mặt khác khi chuyển động quá nhanh sẽ dẫn đến việc tạo ra lực ly tâm hay phân ly bột ra phía thành thùng trộn. Tốc độ quay tối ưu phụ thuộc vào hình dạng, kích thước của thùng trộn. Thường thì tốc độ khoảng $30 \div 100$ v/phút.

Hiệu quả trộn phụ thuộc vào đặc tính loại vật liệu được trộn, lượng vật liệu được nạp vào thùng trộn.



Hình 7.9. Các loại thùng trộn

a) Thùng trộn hai đầu hình côn; b) Thùng trộn chữ V.

Thời gian trộn: Thời gian quá ngắn dẫn đến hậu quả trộn không đều. Thời gian quá dài sẽ làm tròn cạnh các hạt dễ dẫn đến phân ly.

Trong quá trình trộn có thể xuất hiện hiện tượng vón cục do hiện tượng tích điện của hạt trong quá trình trộn, có thể xử lý bằng cách hơi tăng độ ẩm của bột.

BÀI 8: SẤY VẬT LIỆU

I. KHÁI NIỆM CHUNG

Sấy là quá trình tách pha lỏng ra khỏi vật liệu bằng phương pháp nhiệt. Phơi nắng là biện pháp sấy tự nhiên rất đơn giản, tuy nhiên phương pháp này bị hạn chế vì tổn diện tích sân phơi và thời gian, phụ thuộc thời tiết và môi trường. Vì vậy trong các lĩnh vực sản xuất của nền kinh tế và xã hội người ta sử dụng các thiết bị sấy được chế tạo theo các công nghệ sấy khác nhau.

Kết quả quá trình sấy, hàm lượng chất khô trong vật liệu tăng lên. điều đó có ý nghĩa quan trọng trên nhiều phương diện khác nhau: Tuổi thọ của sản phẩm, độ ổn định, các chỉ tiêu cơ lý... và nói chung các vật liệu sau sấy đều được giảm giá thành vận chuyển.

Thật ra sấy là quá trình công nghệ phức tạp và đôi khi nó thường đóng vai trò quyết định trong quy trình sản xuất. Ví dụ sản xuất thuốc viên nén, viên bao.

Nguyên tắc của quá trình sấy, là cung cấp năng lượng nhiệt để biến đổi trạng thái pha của chất lỏng trong vật liệu thành hơi. Hầu hết các vật liệu trong quá trình sản xuất đều chứa pha lỏng là nước và người ta thường gọi là ẩm. Như vậy trong thực tế có thể xem sấy là quá trình tách ẩm bằng nhiệt.

Việc cung cấp năng lượng nhiệt cho vật liệu trong quá trình sấy được tiến hành theo các phương pháp truyền nhiệt đã biết. Các tên gọi tương ứng: cấp nhiệt đối lưu gọi là sấy đối lưu, cấp nhiệt bằng dẫn nhiệt gọi là sấy tiếp xúc, cấp nhiệt bằng bức xạ gọi là sấy bức xạ. Ngoài ra còn các phương pháp sấy đặc biệt: Sấy bằng dòng điện cao tần, sấy trong trường sóng siêu âm, sấy đông khô, v.v...

Người ta nói rằng sấy là một quá trình diễn hình về quá trình không thuận nghịch và không ổn định, trong đó hàm ẩm của các vật liệu biến đổi theo cả không gian và thời gian, mà bản thân quá trình tự tiến dần đến trạng thái cân bằng. Trong các thiết bị sấy, lượng

nhệt mà vật liệu nhận được có thể biểu diễn theo phương trình:

$$dQ = \alpha_q F (t_x - t_b) \quad (8.1)$$

Trong đó:

- + α_q – Hệ số truyền nhiệt cho vật liệu.
- + F – Bề mặt truyền nhiệt hay bề mặt bay hơi của vật liệu.
- + t_x – Nhiệt độ trong phòng sấy.
- + t_b – Nhiệt độ bay hơi của ẩm.
- + dQ – Lượng nhiệt mà vật liệu nhận được trong thời gian dt .

Lượng nhiệt này một phần làm bay hơi ẩm, một phần đốt nóng vật liệu và được gọi là lượng nhiệt hữu ích cần cho quá trình sấy.

Tốc độ sấy: Lượng ẩm bay hơi trong một đơn vị thời gian.

Cường độ sấy: Lượng ẩm bay hơi từ $1m^2$ bề mặt vật liệu trong 1 giờ ($jm, kg/m^2.h$) (cường độ sấy chính là tốc độ sấy tính cho một đơn vị bề mặt bay hơi).

Theo nguyên lý của nhiệt động lực học, cường độ sấy còn được gọi là dòng ẩm và được biểu diễn tổng quát:

$$j = LX \quad (8.2)$$

Trong đó: j – Mật độ dòng.

X – Động lực của quá trình.

L – Hệ số động lực học, phụ thuộc vào tính chất hoá lý của vật liệu.

Động lực của quá trình sấy có thể là: Gradien hàm ẩm, gradien nhiệt độ, gradien áp suất toàn phần hoặc gradien áp suất thẩm thấu trong vật liệu.

Theo phương trình (8.2) muốn tăng cường quá trình sấy có thể tăng cường hệ số động học L , hoặc tăng động lực X . Thông thường trong quá trình sấy động lực quá trình bị giới hạn bởi điều kiện chất lượng trong vật liệu. Vì vậy mọi cố gắng trong nghiên cứu đều nhằm cải thiện hệ số động học. Cũng có những công trình nghiên cứu nhằm tìm kiếm các giải pháp kỹ thuật, trong sự kết hợp tác động của các dạng động lực khác nhau. Nói chung các công trình nghiên cứu về

sấy đều hướng đến các biện pháp làm thế nào cho chi phí ít năng lượng nhất, thu được các sản phẩm chất lượng tốt nhất trong các thiết bị có năng suất cao nhất.

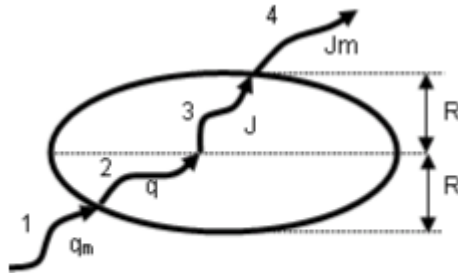
Đánh giá hiệu quả của một thiết bị sấy, người dùng đại lượng hiệu suất nhiệt hữu ích (ký hiệu η) được biểu diễn như là tỷ số:

$$\eta = \frac{\text{Nhiệt lượng hữu ích}}{\text{Tổng nhiệt lượng tiêu hao}} \times 100 (\%)$$

Cơ chế của quá trình sấy trong thiết bị được diễn tả bởi 4 quá trình căn bản sau (hình 8.1):

1. Dòng nhiệt q_m cấp cho bề mặt vật liệu.
2. Dòng nhiệt q dẫn từ bề mặt vào vật liệu.
3. Khi nhận được nhiệt lượng q , dòng ẩm J di chuyển từ vật liệu ra bề mặt.
4. Dòng ẩm J_m từ bề mặt vật liệu tách vào môi trường xung quanh.

Bốn quá trình này thể hiện bằng sự vận chuyển bên trong vật liệu và sự trao đổi nhiệt ẩm bên ngoài giữa bề mặt vật liệu và môi trường xung quanh.



Hình 8.1. Cơ chế quá trình sấy

II. MÔI TRƯỜNG KHÔNG KHÍ ẨM

1. Trạng thái không khí ẩm

Không khí khô tuyệt đối thường có thành phần không đổi theo

thể tích, bao gồm 78% nitơ, 21% oxy và 1% khí trơ. Trong không khí bao giờ cũng có mặt hơi nước với liều lượng khác nhau. Như vậy hỗn hợp của không khí và hơi nước được gọi là không khí ẩm.

2. Các thông số vật lý của không khí ẩm

a) Nhiệt độ bầu khô: (t_k , °C)

Chỉ rõ mức độ đốt nóng của không khí. đo t_k bằng nhiệt kế.

b) Nhiệt độ bầu ướt: (t_u , °C)

Đặc trưng cho khả năng cấp nhiệt của không khí, để làm bay hơi nước cho đến khi không khí bão hoà hơi nước. Vậy t_u là nhiệt độ bay hơi của nước vào không khí, nếu $t_k = t_u$ sự bay hơi của nước sẽ ngưng lại. Quá trình bay hơi của nước vào không khí thực hiện trong điều kiện đoạn nhiệt:

$$\Delta t_k = t_k - t_u$$

Đo nhiệt độ bầu ướt hoặc bằng ẩm kế hoặc bằng nhiệt kế bọc vải ướt.

c) Nhiệt độ điểm sương: (t_s , °C)

Là nhiệt độ của không khí ẩm tương ứng với trạng thái bão hoà ($\phi = 1$). Vậy nhiệt độ điểm sương chỉ rõ trạng thái hoàn toàn bão hoà hơi nước trong không khí, nếu tiếp tục giảm nhiệt độ, sẽ xảy ra quá trình ngưng tụ hơi nước thành nước.

d) Độ ẩm tuyệt đối của không khí: (ρ_h , kg/m³)

Là lượng hơi nước chứa trong 1m³ không khí ẩm, về mặt trị số nó bằng khối lượng riêng của hơi nước trong không khí ẩm. Ở áp suất và nhiệt độ xác định mà lượng hơi nước được chứa tối đa trong 1m³ không khí ẩm, người ta gọi đó là trạng thái bão hoà hơi nước của không khí ẩm, ký hiệu là: ρ_h , kg/m³.

e) Độ ẩm tương đối (hoặc mức độ bão hoà) của không khí ẩm:

Độ ẩm tương đối là tỷ số giữa lượng hơi nước chứa trong 1m³ không khí ẩm với lượng hơi nước bão hoà của trạng thái không khí đó trong cùng điều kiện áp suất và nhiệt độ.

$$\varphi = \frac{\rho h}{\rho b}$$

$$\varphi = 100 \frac{\rho h}{\rho b} (\%) \approx 100 \frac{\rho h}{\rho b} (\%)$$

Trong đó:

+ Độ ẩm tương đối φ của không khí được tính bằng phần đơn vị hoặc bằng %.

+ p_h – Áp suất riêng phần của hơi nước trong không khí ở nhiệt độ của hỗn hợp khí.

+ p_b – Áp suất của hơi bão hoà ở nhiệt độ của hỗn hợp khí.

Giá trị của φ thay đổi từ $0 \div 1$, với không khí khô tuyệt đối $p_h \approx p_h = 0$, nếu không khí hoàn toàn bão hoà hơi nước tức là $p_h = p_b$ và $\varphi = 1$, như vậy có thể viết: $p_h = \varphi \cdot p_b$

f) Hàm ẩm của không khí ẩm:

Là lượng hơi nước chứa trong 1 kg không khí khô tuyệt đối, ký hiệu là X,

$$X = \frac{\rho h}{\rho k} \left[\frac{\text{kg ẩm}}{\text{kg không khí khô}} \right]$$

ρ_k – Khối lượng riêng của không khí khô tuyệt đối ở nhiệt độ 30°C , áp suất 1atm.

Hàm ẩm của không khí có thể tính bằng gram ẩm trong 1kg không khí khô và ký hiệu là: d, (g/kg)

$$d = 100 \frac{\rho h}{\rho k}$$

g) Khối lượng riêng của không khí ẩm:

Khối lượng riêng của hỗn hợp không khí ẩm bằng tổng khối lượng riêng của không khí khô và khối lượng riêng của hơi ẩm ở cùng nhiệt độ.

$$\rho = \rho_k + \rho_h, \text{ kg/m}^3$$

Khối lượng riêng của không khí trong điều kiện tiêu chuẩn: $\rho_0 = 1,293\text{kg/m}^3$

h) Thể tích riêng của không khí ẩm (v):

Thể tích riêng của không khí ẩm là thể tích của 1kg không khí khô và khối lượng hơi nước chứa trong đó, có nghĩa là:

$$v = \frac{1}{\rho} (\text{m}^3/\text{kg})$$

i) Entanpy của không khí ẩm: (I)

(Entanpy còn gọi là hàm nhiệt hoặc là nhiệt lượng riêng tức là lượng nhiệt chứa trong 1kg không khí khô).

Entanpy của không khí ẩm được xác định bằng tổng của entanpy của không khí khô và entanpy của hơi nước chứa trong đó: $I = i_k + X i_h$, j/kg

i_k – Entanpy của không khí khô, j/kg.

i_h – Entanpy của hơi nước trong không khí.

III. CÂN BẰNG VẬT LIỆU CỦA QUÁ TRÌNH SẤY

1. Môi liên kết ẩm

Ẩm được hút vào trong vật liệu và tạo thành môi liên kết của các trường khác nhau. Dựa vào bản chất của lực liên kết người ta xếp thành ba nhóm liên kết chính: liên kết hoá học, liên kết hoá lý và liên kết cơ lý.

a) Liên kết hoá học

Thể hiện dưới dạng liên kết ion hay liên kết phân tử. Lượng ẩm trong liên kết hoá học chiếm một tỷ lệ nhất định. Vật liệu khi bị tách ẩm liên kết hoá học thì tính chất của nó thay đổi. Nói chung trong quá trình sấy ($120 \div 150^\circ\text{C}$) không tách được ẩm liên kết hoá học.

b) Liên kết hoá lý

Thể hiện dưới dạng liên kết hấp phụ và liên kết thẩm thấu, lượng ẩm trong liên kết hoá lý không theo tỷ lệ nhất định nào. Liên kết hấp phụ đặc trưng bởi sự hút ẩm của vật kèm theo quá trình toả nhiệt, và lại thể tích vật ẩm nhỏ hơn tổng thể tích của vật khô và thể

tích của ẩm hấp phụ.

Lượng ẩm thẩm thấu hấp thu trong vật thể gấp nhiều lần lượng ẩm hấp phụ. đặc biệt khi vật thu ẩm thẩm thấu không kèm theo sự toả nhiệt, tính chất nước trong liên kết thẩm thấu không khác nước tự do.

c) Liên kết cơ lý

Ẩm liên kết cơ lý gồm các dạng: liên kết cấu trúc, liên kết mao dẫn và liên kết thấm ướt, lượng ẩm liên kết cơ lý không thể hiện một tỷ lệ nhất định nào cả.

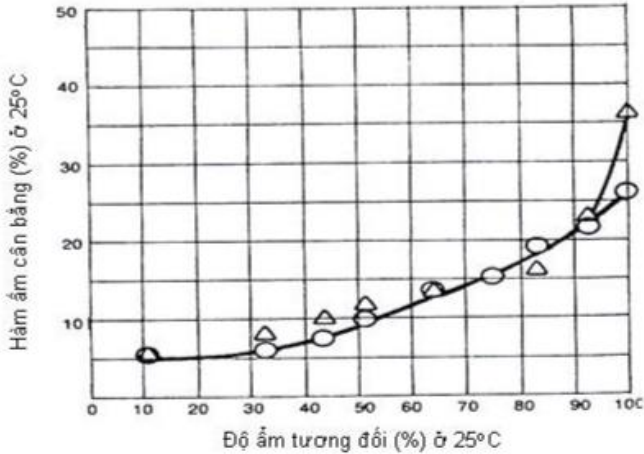
Như vậy trong quá trình sấy tách toàn bộ ẩm liên kết cơ lý, ẩm liên kết thẩm thấu, và một phần ẩm liên kết hấp phụ đa phân tử. Phần ẩm trong vật liệu tách được khi sấy gọi là ẩm tự do.

2. Trạng thái cân bằng nhiệt ẩm của vật liệu

Vật liệu ẩm đặt trong môi trường không khí ẩm sẽ xảy ra quá trình trao đổi nhiệt ẩm cho đến khi đạt trạng thái cân bằng nhiệt động lực. Trạng thái cân bằng đó có liên quan chặt chẽ đến các mối liên kết ẩm trong vật liệu.

Trong trạng thái cân bằng phân tử, nhiệt độ của vật liệu bằng nhiệt độ của môi trường không khí xung quanh, còn áp suất của hơi nước trong vật liệu bằng áp suất hơi nước riêng phần trong không khí. Hàm ẩm của vật liệu đạt giá trị không đổi được gọi là hàm ẩm cân bằng hoặc độ ẩm cân bằng.

Như vậy độ ẩm cân bằng của vật liệu phụ thuộc vào nhiệt độ và độ ẩm của môi trường xung quanh, đồng thời phụ thuộc vào phương thức đạt đến trạng thái cân bằng đó, vật liệu có thể đạt đến trạng thái cân bằng do thải ẩm (sấy). đường biểu diễn độ ẩm cân bằng của vật liệu phụ thuộc vào độ ẩm của không khí trong điều kiện nhiệt độ không đổi gọi là đường đẳng nhiệt. Nếu vật thải ẩm đạt trạng thái cân bằng thì gọi là đường đẳng nhiệt thải ẩm.



Hình 8.3. Hàm lượng ẩm cân bằng của tinh bột ngô và tinh bột biến tính

O – Tinh bột ngô; Δ – Tinh bột biến tính

Thực nghiệm đã chứng minh rằng, trong trạng thái cân bằng hàm ẩm của vật liệu phân bố đều theo thể tích, lúc đó hàm ẩm ở mọi điểm của vật liệu có giá trị như nhau và gọi là hàm ẩm trung bình.

IV. PHÂN LOẠI QUÁ TRÌNH SẤY VÀ THIẾT BỊ SẤY

Mục tiêu của quá trình sấy là làm sao thu được các vật liệu khô mà chất lượng của nó vẫn đảm bảo trong điều kiện chi phí ít nhất.

Cơ sở lý thuyết trình bày trên đây cho thấy quá trình sấy đã thể hiện hai giai đoạn rõ rệt:

Giai đoạn sấy đẳng tốc phụ thuộc chủ yếu vào các yếu tố bên ngoài (sự trao đổi nhiệt ẩm với môi trường).

Giai đoạn sấy giảm tốc phụ thuộc vào các đặc tính bên trong (sự chuyển vật nhiệt ẩm trong lòng vật liệu).

Vật liệu đem sấy có thể ở nhiều trạng thái khác nhau. Do vậy cần tổ chức quá trình sấy cho phù hợp. Người ta thường phân loại quá trình sấy như sau:

- Sấy lớp vật liệu trong trạng thái tĩnh (buồng sấy).

- Sấy lớp vật liệu tĩnh có chuyển động tương đối (sấy băng tải).
- Sấy lớp vật liệu trong trạng thái xáo trộn (thùng quay).
- Sấy vật liệu trong trạng thái lơ lửng (tầng sôi).
- Sấy vật liệu trong trạng thái phân tán (sấy phun).

Theo các phương pháp công nghệ này, người ta chế tạo các dạng thiết bị sấy khác nhau và được phân loại như sau:

- Phân loại theo chế độ làm việc: Thiết bị sấy gián đoạn, thiết bị sấy bán liên tục và thiết bị sấy liên tục.

- Phân loại theo áp suất làm việc trong buồng sấy: Thiết bị sấy áp suất cao, thiết bị sấy áp suất khí quyển (áp suất thường), thiết bị sấy áp suất thấp (sấy chân không) và thiết bị sấy áp suất rất thấp (áp suất đạt trạng thái điểm ba của nước) gọi là sấy đông khô.

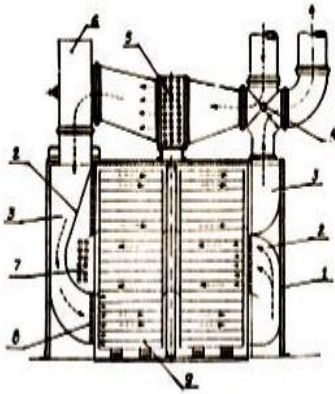
- Phân loại theo kết cấu thiết bị:

- Phòng sấy, tủ sấy, hầm sấy.
- Tháp sấy, thùng sấy quay.
- Sấy băng tải, sấy đĩa.
- Sấy tầng sôi.
- Sấy khí động.
- Sấy phun.

Về phương diện kết cấu, thiết bị sấy rất đa dạng và phong phú về chủng loại. Các thiết bị sấy hiện đại có kết cấu gọn nhẹ, hình thức đẹp, trình độ cơ giới hoá và tự động hoá cao. Tuy nhiên về nguyên tắc tổ chức quá trình sấy vẫn theo các cách đã nêu trên. Trong phần sau chúng ta đề cập đến ba dạng thiết bị sấy chủ yếu và thông dụng trong ngành dược.

1. Thiết bị sấy đối lưu

Các thiết bị sấy thông dụng thường gặp là: Tủ sấy, phòng sấy, hầm sấy. Trong các thiết bị sấy này có thể áp dụng sấy đối lưu cưỡng bức hoặc đối lưu tự nhiên, cũng có thể ở áp suất thường hoặc áp suất chân không. Tủ kích thước nhỏ thường được sử dụng trong các phòng thí nghiệm, cấu tạo tương đối đơn giản và dễ vận hành.



Hình 8.7. Nguyên tắc cấu tạo phòng Cấu tạo phòng sấy được mô tả trên hình 8.7. Vỏ buồng sấy 1 được bọc cách nhiệt, bên trong bố trí nhiều ngăn, tại mỗi ngăn bố trí nhiều giá đỡ khay 9, có thể tạo trong buồng sấy các rãnh dẫn tác nhân 3. Phòng sấy là loại thiết bị làm việc gián đoạn, vật liệu thường chứa trong các khay với chiều dày thích hợp. Nhập liệu vào và lấy liệu ra thực hiện theo chu kỳ bằng cách mở cửa phòng sấy. Tác nhân sấy là không khí qua cửa 4, rồi vào caloriphe sưởi 5 để nâng đến nhiệt độ sấy. Sự chuyển động của không khí nhờ năng lượng được cung cấp bởi quạt ly tâm 6 vào rãnh 3 di chuyển theo các định hướng 2 qua lưới phân phối 8 thổi song song dọc theo các bề mặt các khay chứa vật liệu. để giảm chiều dài phòng sấy, người ta bố trí đảo chiều chuyển động của không khí nóng bằng các hướng dòng 2 đồng thời bố trí caloriphe phụ 7 để đốt không khí giữa chừng nhằm phục hồi khả năng sấy của tác nhân. Không khí sau sấy cũng được thổi qua cửa 4. Cửa 4 có cấu tạo như van bốn ngã làm nhiệm vụ điều chỉnh hệ số tuần hoàn khí thải.

Phòng sấy là thiết bị đơn giản và được sử dụng rất phổ biến. Từ cấu tạo trên hình, có thể thay đổi chút ít để chuyên sấy thổi tác nhân song song sang sấy thổi tác nhân vuông góc.

Trong phòng sấy hiện đại, người ta bố trí bộ phận điều khiển và

điều chỉnh tự động, nhằm đảm bảo chuẩn xác các thông số về chế độ sấy, mặc dù có sự tác động của các yếu tố bên ngoài.

2. Sấy vật liệu trong trạng thái tầng sôi

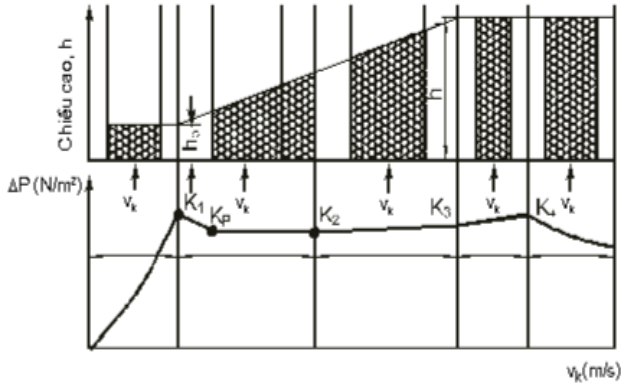
2.1. Đặc tính thủy động lực của tầng lơ lửng

Lớp vật liệu dạng hạt trong trạng thái tĩnh có chiều cao ho tương ứng với độ xốp ϵ_0 . Khi thổi dòng khí vuông góc với bề mặt lớp hạt đó với vận tốc v_k thì áp suất tĩnh của dòng khí bị giảm đi một đại lượng Δp và được gọi là trở lực của lớp hạt.

Giai đoạn đầu khi tốc độ dòng khí v_k còn bé, nếu tăng tốc độ thì trở lực tăng nhưng trạng thái lớp hạt vẫn không thay đổi. Trên hình 8.9, biểu diễn sự phụ thuộc giữa trở lực Δp và tốc độ dòng khí. Khi tốc độ đạt đến giá trị nhất định thì trở lực đạt cực đại (điểm k_1) các hạt vật liệu bắt đầu linh động và lớp hạt vật liệu thể hiện tính nhớt của chất lỏng. Điểm k_1 tương ứng với trạng thái tới hạn, tức tốc độ dòng khí giới hạn chuyển lớp vật liệu tĩnh vào trạng thái giả lỏng. Qua điểm k_1 tiếp tục tăng tốc độ dòng khí thì độ giảm áp không thay đổi bao nhiêu nhưng thể tích lớp vật liệu tăng lên nhiều. Tốc độ dòng khí tăng đến điểm k_4 thì các hạt vật liệu bị lôi cuốn theo dòng khí, tức khối hạt chuyển vào trạng thái vận chuyển khí động. Tốc độ dòng khí tương ứng với điểm k_4 gọi là tốc độ phụt. Trạng thái vật liệu từ k_1 đến k_4 được gọi là trạng thái giả lỏng. Sự truyền nhiệt và truyền ẩm giữa dòng khí nóng và vật liệu trong trạng thái giả lỏng rất mãnh liệt nên được ứng dụng trong kỹ thuật sấy vật liệu (hình 8.9).

2.2. Kỹ thuật sấy tầng sôi

Trong kỹ thuật sấy, người ta chia trạng thái giả lỏng của vật liệu ra ba giai đoạn: từ k_1 đến k_2 là trạng thái tầng sôi, từ k_2 đến k_3 là trạng thái lơ lửng, từ k_3 đến k_4 là trạng thái phụt.



Hình 8.9. Sự biến đổi chiều cao và trở lực của lớp hạt vật liệu theo tốc độ của dòng khí

Ba giai đoạn chính hình thành lớp giả lỏng trên mặt lưới phân phối được biểu diễn thông qua tốc độ chủ đạo của dòng khí qua lỗ lưới phân phối như sau:

$$V_{ak} = \frac{V_k}{F_d}$$

- Trong đó: + V_{ak} – tốc độ chủ đạo của dòng khí (m/s).
 + v_k – lưu lượng của khí (m^3/s).
 + F_d – diện tích tiết diện các lỗ trên mặt lưới: (m^2).

Qua thực nghiệm nhận thấy:

- Trạng thái tầng sôi: $v_{ak} \leq 2v_{cmax}$
- Trạng thái lơ lửng: $v_{ak} = 2 \div 3v_{cmax}$

- Trạng thái phụt: $v_{ak} \geq v_{cmax}$
- v_{cmax} tốc độ cân bằng của hạt vật liệu (m/s).

Trong kỹ thuật sấy tầng sôi, đòi hỏi phải tạo được lớp tầng sôi đồng nhất và ổn định. Thực tế sản xuất cho thấy lớp lơ lửng đồng nhất hơn lớp tầng sôi. Độ xốp của lớp tầng sôi $\varepsilon \leq 0,75$ tương ứng với chiều cao lớp vật liệu tăng 2 – 3 lần. Thực tế cũng cho thấy độ ẩm

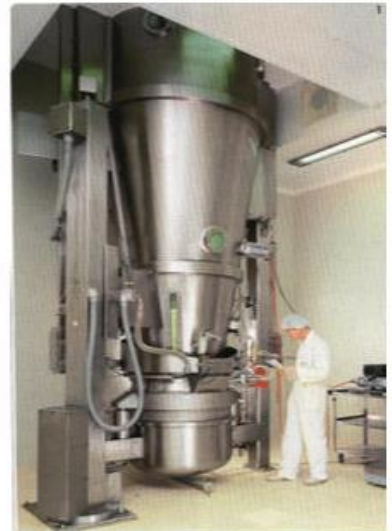
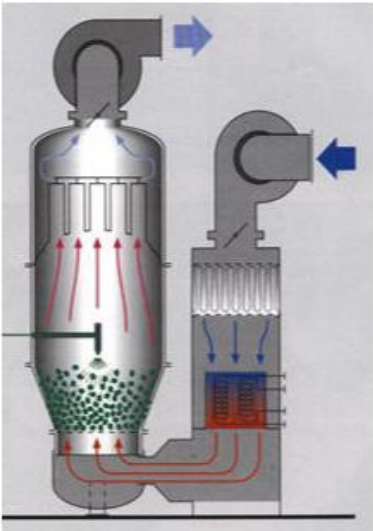
của vật liệu có ảnh hưởng lớn đến tốc độ tới hạn.

Trong quá trình sấy, thường nhiệt độ trên bề mặt lưới phân phối cao hơn nhiệt độ trong buồng sấy.

Thành phần cỡ hạt cũng ảnh hưởng đến chế độ chuyển khối vật liệu vào trạng thái tầng sôi. Đối với khối hạt đa phân tán thì sự giãn nở ban đầu ở điểm tới hạn vào lớp tầng sôi phải lớn hơn $(1,25 \div 1,4)$ lần.

Đối với lưới phân phối, kích thước lỗ hoặc khe hở phải được chọn sao cho hạt vật liệu không lọt. Lưới phân phối đóng vai trò quan trọng trong thiết bị sấy tầng sôi, không những có nhiệm vụ đỡ khối hạt mà còn góp phần tạo sự chảy rỏi và phân bố đồng đều tác nhân sấy là không khí nóng theo tiết diện buồng sấy, đồng thời hình thành vô số các dòng tia mà các hạt vật liệu được treo ở trạng thái lơ lửng.

Sự trao đổi nhiệt ẩm trong tầng lơ lửng phụ thuộc vào tính chất vật liệu và chế độ sấy. Trên hình 8.10 và hình 8.11 mô tả sơ đồ và máy sấy tầng sôi.



Hình 8.10. Sơ đồ máy sấy tầng sôi
sôi Glatt

Hình 8.11. Máy sấy tầng

So sánh hai loại thiết bị sấy:

– Tủ sấy đối lưu, nhiệt phải thâm nhập và hơi phải khuếch tán qua một đường dẫn dài.

– Tủ sấy tầng sôi: Các hạt nhỏ được bao quanh bằng không khí nên nhiệt phải thâm nhập và hơi khuếch tán qua một đường dẫn nhỏ bằng bán kính của hạt nên quá trình sấy nhanh diễn ra hơn.

– Nhiệt phân bố trong sấy tầng sôi thấp. Sản phẩm dạng sấy khô chịu một điều kiện nhiệt giống nhau nên kết quả sấy đồng nhất.

– Trong tủ sấy tầng sôi, vật liệu tiếp xúc không khí sấy bao quanh ở nhiệt rất thấp trong khoảng thời gian ngắn nên có ít sự thay đổi những tính chất lý hoá của sản phẩm, là một hệ thống sấy thích hợp cho những sản phẩm nhạy cảm với nhiệt. Sự khuếch tán màu, trường hợp chai hoá và caramen hoá tránh được. Đây là một số lợi ích lớn của tầng sôi.

– Tiết kiệm lao động: Tủ sấy khay tốn công rải vật liệu sấy ra các khay. Sấy tầng sôi toàn bộ vật liệu đặt trong một thùng chính, tiết kiệm thời gian và lao động trong nạp liệu và làm sạch.

Tủ sấy tầng sôi chiếm diện tích sàn bằng 1/3 so với tủ sấy cô điển và ở cùng một thời gian cho năng suất cao gấp ba lần.

3. Sấy phun

Sấy phun dùng để sấy các dung dịch và huyền phù trong trạng thái phân tán. Thiết bị sấy phun có kết cấu tương đối phức tạp, trong đó quá trình sấy xảy ra rất mãnh liệt. Sự trao đổi nhiệt ẩm xảy ra ngay trong lòng thể tích các giọt chất lỏng. Nghĩa là quá trình sấy thực hiện đối với từng giọt chất lỏng phun ra. Do vậy sản phẩm của sấy phun là một dạng bột mịn.

Từ các công trình nghiên cứu về sấy phun người ta rút ra các đặc điểm chủ yếu sau:

– Trong giai đoạn sấy đẳng tốc, áp suất hơi ẩm tại bề mặt bay hơi của giọt lỏng xấp xỉ áp suất hơi bão hoà, còn nhiệt độ tương ứng với nhiệt độ bầu ướt.

– Tốc độ bay hơi đạt giá trị cực đại, quá trình chỉ giới hạn bởi các yếu tố trao đổi bên ngoài (chế độ sấy).

– Thủy động lực của sự phun đóng vai trò to lớn trong thiết bị sấy phun.

– Quá trình xảy ra chủ yếu trong giai đoạn đẳng tốc.

– độ ẩm tới hạn trung bình của các giọt lỏng thường lớn hơn độ hút ẩm cực đại.

– Giai đoạn sấy giảm tốc là giai đoạn hình thành các hạt rắn.

Từ dung dịch hoặc huyền phù phải phân tán thành các giọt lỏng li ti trong tháp sấy. Thực hiện công việc này nhờ cơ cấu đặc biệt gọi là vòi phun. Đối với mỗi vòi phun thể hiện đường kính chùm phun, sự phân bố mật độ các giọt lỏng theo bán kính phun và kích thước của giọt lỏng.

Người ta thường dùng các loại vòi phun sau: Vòi phun cơ khí (vòi phun thủy lực), vòi phun khí động, vòi phun ly tâm (vòi phun đĩa) (hình 8.12).

Muốn xác định được vòi phun thích hợp cần biết:

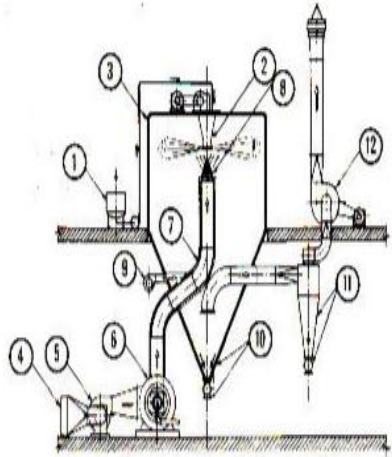
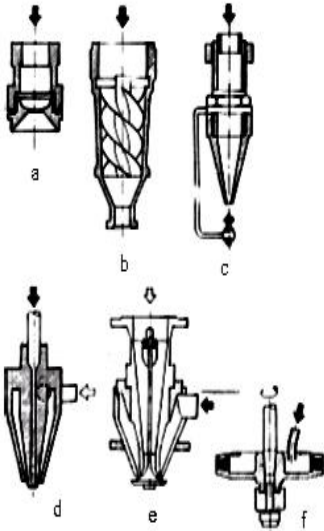
– Tính chất hoá lý của dịch phun.

– Tính chất môi trường khí xung quanh.

– độ giảm áp suất của vòi phun.

– Dạng vòi phun và lưu lượng dịch phun.

Trên hình 8.13 trình bày nguyên lý cấu tạo của thiết bị sấy phun dùng không khí nóng. Không khí (4) nhờ quạt thổi (5) đưa qua caloriphe(6) để nâng đến nhiệt độ sấy. Dung dịch sấy (1) nhờ hệ thống bơm cao áp đưa vào vòi phun (2) đặt trên đỉnh tháp sấy, dưới tác dụng của áp suất cao. Dung dịch được phân tán thành các giọt lỏng li ti. Chùm tia phun được dòng tác nhân nóng (8) phân tán đều khắp thể tích tháp, rồi cũng chuyển động xuống đáy tháp. Sản phẩm khô được tích tụ tại đáy và nhờ bộ tháo liệu đưa ra ngoài (10), còn không khí ẩm theo đường ống vào cyclon tách bụi (11). Sau cùng khí thải nhờ quạt (12) tống ra ngoài còn bụi sản phẩm lấy ra từ cửa.



Hình 8.12. Các loại vòi phun Hình 8.13. Sơ đồ máy sấy phun

a, b, c – Vòi phun thủy lực;

d, e – Vòi phun khí động; f – đĩa phun.

Trong tháp sấy phun có thể tổ chức sấy cùng chiều, sấy ngược chiều, vòi phun có thể đặt phía trên, phía dưới hoặc bên hông. để đảm bảo cho quá trình sấy (nếu có thể) người ta bố trí hệ thống làm lạnh thành thiết bị nhằm chống dính và chống cháy sản phẩm. Trong nhiều trường hợp, người ta bố trí hệ thống rung động trên thành tháp sấy nhằm tách sản phẩm khô dính trên đó.

BÀI 9: QUÁ TRÌNH NÉN DẬP VẬT LIỆU

I. KHÁI NIỆM CHUNG

– Các khái niệm về nén dập: Ba khái niệm chính.

+ Nén ép bột (compaction of powders). Thuật ngữ chung trong đó mô tả trạng thái vật liệu phải chịu tác động của các lực cơ học. Trong công nghiệp dược, hiệu quả của lực nén ép là đặc biệt quan trọng sản xuất viên nén, viên nang cứng, cốm hạt và xử lý bột nói chung.

+ Nén dập (compression) có nghĩa là làm giảm thể tích khối của vật liệu do kết quả thể tích của pha khí bằng pha rắn.

+ Làm chắc hạt (consolidation) làm tăng độ bền cơ học của vật liệu do kết quả tương tác giữa các hạt.

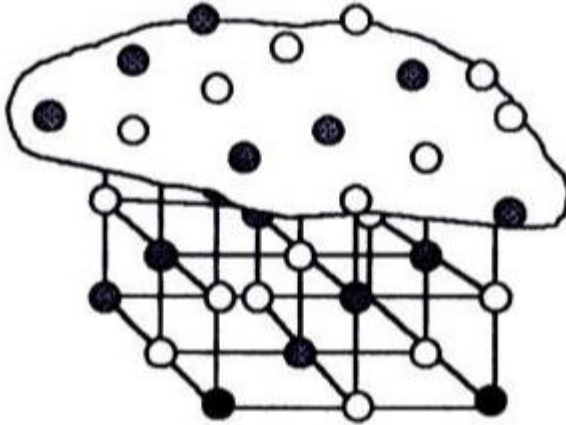
– Vật liệu trong quá trình nén dập

Không giống các trạng thái vật lý khác của vật chất, các chất rắn ở dạng bột là một hỗn hợp không đồng nhất bao gồm những hạt riêng rẽ có hình dáng và kích cỡ khác nhau rất rộng, chúng được phân bố ngẫu nhiên với những khoảng trống không khí xen kẽ giữa chúng. Vì lý do này, gần như không có khả năng biểu thị đặc điểm của hệ thống này một cách đầy đủ bằng những ngôn ngữ đặc trưng cơ bản. Tuy nhiên, những công trình nghiên cứu kết hợp hai trạng thái: Hạt cá thể và hạt khối bột, đã đưa ra những yếu tố quan trọng, ứng dụng hữu ích trong ngành công nghiệp dược.

1. Bề mặt phân cách rắn – khí

Các nguyên tử hay ion định vị trên bề mặt một hạt rắn bộc lộ ra sự phân bố khác nhau các lực liên kết nội phân tử và ngoại phân tử ở trong hạt (hình 1). Chúng phải đương đầu với những lực hút phân tử không bão hoà hướng ra ngoài ở khoảng cách nhỏ phía bên ngoài bề mặt hạt rắn. Điều kiện này làm tăng lên năng lượng bề mặt tự do của hạt. Năng lượng này giữ vai trò chính trong tương tác giữa các hạt và giữa hạt với môi trường xung quanh. Nhiều hiện tượng quan trọng

như: hấp thụ, dính kết, bám dính, tốc độ hoà tan và kết tinh biểu thị tính chất cơ bản này của tất cả các chất rắn.



Hình 9.1. Sơ đồ phân bố các liên kết hút giữa các phân tử, ion hoặc nguyên tử ở trong một vật rắn so với bề mặt của nó

Do những lực liên kết không bão hoà ở bề mặt hạt, khi các hạt tiếp xúc với nhau, các tiểu phân hút nhau đủ chặt làm chúng dính lại với nhau (vón cục). Sự hút nhau giữa các hạt với nhau thế này gọi là sự cố kết (cohesion). Khi các hạt tiếp xúc với một hạt rắn khác hoặc bề mặt khác chúng bị hút dính lại với nhau gọi là hiện tượng bám dính (adhesion).

Hiện tượng này có ảnh hưởng trên một vài công đoạn thao tác: Sự chảy hạt từ phễu hay thiết bị cấp liệu, chuyển động tương đối trong máy trộn hay máy đập trong sản xuất hạt và viên nén.

Toàn bộ sự ổn định đối với chuyển động tương đối của các hạt có thể bị ảnh hưởng bởi hai yếu tố khác. Thứ nhất: Nhiều loại bột dược phẩm có sự tích tĩnh điện, đặc biệt khi phải chịu ma sát bên trong. Thứ hai: Sự có mặt của lớp ẩm hấp thụ trên hạt làm giảm ảnh hưởng của tĩnh điện. Tuy nhiên, màng ẩm này có thể hình thành cầu ẩm giữ các hạt lại với nhau bởi hiệu quả của sức căng bề mặt và áp

lực mao dẫn.

2. Tốc độ chảy

Đo tốc độ chảy Q của bột qua một máy đo tốc độ chảy hoặc một lỗ tròn (ví dụ: một cối dập viên) gắn trên một cái giá, thử nghiệm đo độ chảy với những hỗn hợp hạt có kích cỡ khác nhau của cùng một loại vật liệu, sau đó xác định được một tỷ lệ phân bố hạt tối ưu nếu có độ chảy tối đa. Khi tỷ lệ bột mịn trong hỗn hợp vượt quá khoảng 40% sẽ có hiện tượng tốc độ chảy giảm đột ngột.

Để đánh giá tốc độ chảy của hạt, một cách đơn giản người ta áp dụng khái niệm chỉ số nén (I) tính theo công thức:

$$I = \left[1 - \frac{V}{V_0} \right] \times 100$$

Trong đó:

+ V – Thể tích chiếm chỗ của mẫu bột sau khi chịu một quy trình gõ chuẩn hoá.

+ V₀ – Thể tích của mẫu bột trước khi gõ.

Giá trị của I dưới 15% cho một đặc tính chảy tốt, nhưng khi chỉ số khoảng 25% khả năng chảy kém.



Hình 9.3. Máy đo tốc độ chảy của hạt

hiệu ERWEKA

3. Tỷ trọng (density)

Khái niệm tỷ trọng (d) là tỷ lệ giữa khối lượng và thể tích vật liệu.

Tương ứng với ba loại thể tích có ba loại tỷ trọng khác nhau đối với vật liệu bột rắn.

$$\text{Tỷ trọng thực: } d_t = \frac{m}{V_t}$$

$$\text{Tỷ trọng hạt: } d_g = \frac{m}{V_g}$$

$$\text{Tỷ trọng khối: } d_b = \frac{m}{V_b}$$

m – khối lượng của mẫu thử.

Khi so sánh tỷ trọng (d) của mẫu thử trong một điều kiện thử nghiệm cụ thể với tỷ trọng thực (đôi khi gọi là tỷ trọng lý thuyết) dẫn đến một đại lượng không thứ nguyên mới gọi là tỷ trọng tương đối (d_r – relative density).

$$d_r = \frac{d}{d_t}$$

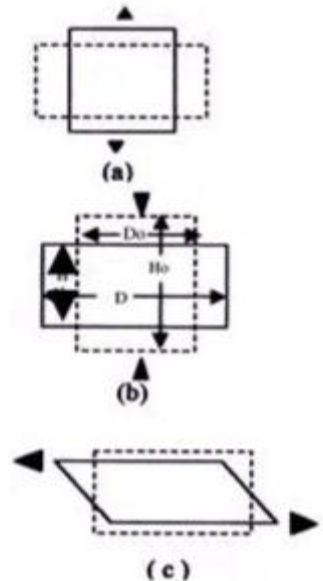
Trong quá trình nén đập, tỷ trọng tương đối tăng tới một mức tối đa là bằng 1 khi tất cả các chỗ trống trong hạt đã bị loại trừ.

II. HIỆU ỨNG CỦA LỰC ỨNG DỤNG

1. Biến dạng (deformation)

Biến dạng là sự thay đổi hình dạng kích thước của vật thể dưới tác dụng của một ngoại lực (hình 9.6).

Một vật thể rắn chịu tác động bởi những ngoại lực đối nhau sẽ dẫn đến



Hình 9.6. Sơ đồ biến dạng hình học của vật thể rắn

sự thay đổi có giới hạn về mặt hình học của nó. Sự thay đổi của vật thể phụ thuộc vào bản chất của lực tác động vào nó.

Lượng biến dạng tương đối tạo ra bởi những lực như vậy là một đại lượng không thứ nguyên, được gọi là biến dạng (strain).

Trong quá trình nén dập có ba loại biến dạng thông thường nhất (hình 9.6):

Biến dạng kéo (a)

Biến dạng nén (b)

Biến dạng trượt (c)

Nếu một thanh vật liệu rắn bị nén bởi một lực tác động lên mỗi đầu (b) sẽ gây ra sự giảm chiều cao (ΔH):

$$\Delta H = H_0 - H$$

Khi đó biến dạng nén z được tính theo công thức:

$$Z = \frac{\Delta H}{H_0}$$

Tỷ lệ lực nén cần thiết để thực hiện biến dạng này trên một diện tích A được gọi là ứng suất σ (stress):

$$\sigma = \frac{F}{A}$$

Ghi chú: Ứng suất là giá trị của nội lực phát sinh trong vật thể dưới ảnh hưởng của những tác dụng bên ngoài (tải trọng, nhiệt độ v.v...). đơn vị đo ứng suất trong hệ SI là Pascan (Pa).

2. Quá trình nén (compression)

Khi lực cơ học bên ngoài tác động lên khối bột bình thường, có một sự giảm thể tích khối. đó là kết quả của một hoặc nhiều hiệu ứng sau: Giai đoạn đầu của sự nạp liệu thường đi cùng với sự sắp xếp lại các hạt chặt hơn và đây là cơ chế chính của giảm thể tích lúc ban đầu. Tuy nhiên, sự sắp xếp lại tiếp theo sẽ khó hơn và khi nén tiếp sẽ có một số loại biến dạng hạt xuất hiện:

Nếu ngừng nén và tiến hành xả nén, quá trình biến dạng thuận nghịch tự phát sinh như cao su. Lúc đó, biến dạng được gọi là biến

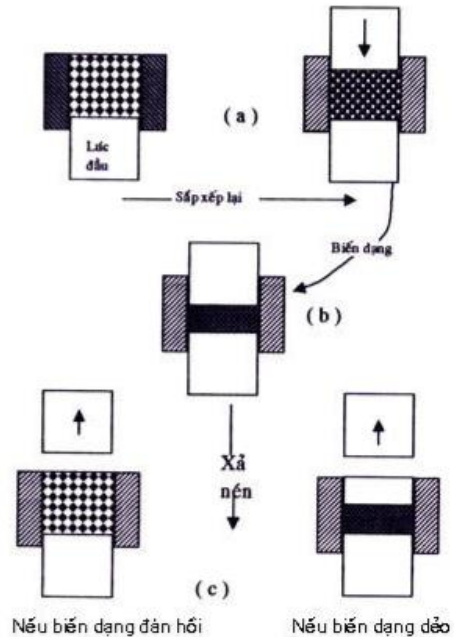
dạng đàn hồi (elastic).

Ghi chú: Biến dạng đàn hồi là biến dạng biến mất sau khi bỏ tải trọng gây ra nó. Đối với vật rắn, biến dạng đàn hồi thường là nhỏ và tỷ lệ với ứng suất đặt vào nó.

Ví dụ: Khi nén aspirin, CMC, cơ chế nén đàn hồi chiếm ưu thế.

Trong một nhóm bột khác, khi xả nén, quá trình phục hồi thuận nghịch không xảy ra ngay lập tức, khối bột vẫn giữ được trạng thái giảm thể tích. Biến dạng này được gọi là biến dạng dẻo (plastic).

Ghi chú: Biến dạng dẻo là biến dạng vẫn còn lại sau khi đã bỏ tải trọng tác dụng lên vật thể, hình thức biến dạng dẻo chủ yếu là hiện tượng trượt giữa các phân tinh thể theo các mặt và phương nhất định gọi là mặt và phương trượt, do hình thành các hạt block, do mạng tinh thể bị xô lệch sau khi biến dạng dẻo nên độ bền và độ cứng tăng lên, độ dẻo và độ dai giảm đi.



Hình 9.7. Sơ đồ hiệu ứng của lực nén khối bột lên khối bột

Nguyên nhân của sự giảm thể tích khối của vật liệu bột là một sự phối hợp các đặc tính lý hoá của vật liệu. Tất cả các hiệu ứng biến dạng có thể kèm theo sự bẻ gãy và hình thành liên kết mới giữa các hạt làm tăng độ chắc khi các bề mặt mới được ép lại với nhau.

Sự nén giảm thể tích khối bột để đóng vào viên nang cứng đạt được bằng cách sắp xếp lại và có lượng biến dạng tối thiểu.

Trong quá trình nén dập viên hoặc các kỹ thuật đặc biệt tương

tự, các trục nén có độ nén cao, vì vậy thường đồng thời xảy ra sự sắp xếp lại, biến dạng đàn hồi, biến dạng dẻo và sự gãy dòn.

Quá trình biến dạng xảy ra phụ thuộc vào thời gian nén, tốc độ nén, tốc độ xả nén. Ví dụ: Trong trường hợp vật liệu biến dạng dẻo, tốc độ nạp và xả tải trọng quá nhanh sẽ có thể xuất hiện hiện tượng nứt gãy. Ngược lại khi thời gian ngừng lại đều đặn dưới tải trọng nén kéo dài hơn, lúc đó biến dạng dẻo có thể tiếp tục đưa đến kết quả viên chắc hơn. Trường hợp dập viên paracetamol, vật liệu có xu hướng bong mặt trong khi biến dạng, có sự nhạy cảm thực sự với thời gian ngừng dưới tải trọng nén tối đa. Khắc phục nguyên nhân này bằng cách tốc độ máy phải chậm hơn, đường kính trục nén lớn hơn thay vì phải điều chỉnh công thức viên.

3. Quá trình làm chắc vật liệu (consolidation)

Khi bề mặt của hai tiểu phân đạt tới sự đủ chặt nghĩa là độ phân cách ít hơn 50nm, năng lượng bề mặt tự do của chúng tạo ra một lực hút mạnh và quá trình được gọi là hàn lạnh, bản chất của liên kết mới tạo thành giống như của cấu trúc phân tử bên trong hạt.

Để có nhiều điểm tiếp xúc trong khối bột và truyền lực vào khối bột dưới tác động của các lực, các hạt nóng lên do ma sát. Nếu sự nóng lên này không bị tiêu tan thì sự nóng lên cục bộ có thể thích hợp để gây nóng chảy bề mặt tiếp xúc của hạt, làm giảm bớt ứng suất trong vùng hạt đó. Trong trường hợp này liên kết chảy sẽ làm tăng cường độ cơ học của vật liệu. Trong thực tế có nhiều loại hoá dược chứa nhiệt lượng thấp và tính dẫn nhiệt kém để truyền nhiệt từ điểm tiếp xúc đi là chậm.

Sự khác nhau giữa sự hình thành liên kết kiểu này và liên kết theo kiểu hàn lạnh có vẻ khác nhau về nguyên lý cơ bản nhưng kết quả cuối cùng là giống nhau. Trong cả hai trường hợp hàn lạnh và nóng chảy quá trình đều bị tác động bởi các yếu tố:

- Bản chất hoá học của vật liệu.
- Quy mô bề mặt khả dụng.

– Sự có mặt của các chất làm nhiễm bẩn bề mặt.

Loại và mức độ kết tinh của các hạt vật liệu, dạng tinh thể, kiểu kết tinh, cấu trúc mạng tinh thể... ảnh hưởng đến quá trình do sự khác nhau về liên kết tạo thành và làm ảnh hưởng đến độ chắc của hạt.

Một điều đáng chú ý hiện nay, các tá dược sử dụng cho dập thẳng thường được mô tả như các tinh thể.

Nếu bề mặt hạt sạch, diện tích bề mặt lớn sẽ đưa đến sự liên kết chặt chẽ, sự nứt gãy trong quá trình nén tạo ra những bề mặt sạch đảm bảo cho chúng gắn chặt hơn.

Đây là một yếu tố quan trọng khi xem xét quá trình dập viên để tìm ra các nguyên nhân gây trở ngại cho cơ chế này. Ví dụ, tá dược trơn magie stearat là một dạng liên kết yếu, nếu cho vào một lượng quá nhiều hoặc trộn quá kỹ với khối bột, sẽ đưa đến kết quả là quá trình bao viên tiếp theo sẽ kéo dài hơn và trong một số trường hợp làm cho viên mềm.

Khả năng hoà tan của chất rắn cũng phụ thuộc trên áp lực nén. Nếu một màng mỏng ẩm hiện diện trên bề mặt hạt rắn. Dưới áp lực cao ở điểm tiếp xúc có thể ép vật liệu thành dung dịch, sự hoà tan này sẽ kết tinh hoá để hình thành cầu rắn, cường độ của nó phụ thuộc vào tốc độ tái kết tinh, tốc độ chậm sẽ tạo ra những cấu trúc tinh thể hoàn thiện hơn với cường độ cao hơn.

Trong một số trường hợp khi sấy cốm quá khô, trong đó độ ẩm còn lại cực thấp, có chất lượng viên thấp hơn đã chứng minh vai trò quan trọng của ẩm.

4. Vai trò độ ẩm

Trong đa số các trường hợp khi sản xuất viên nén, capsul, độ ẩm còn lại trong cốm dưới 1% là tối ưu.

Tuy nhiên theo số liệu thực nghiệm do Shotton và Rus công bố, độ ẩm còn lại trong cốm cực nhỏ (0,02%) có thể ảnh hưởng đến cường độ truyền lực xuống chày dưới, ở độ ẩm còn lại 0,55% quá trình hoàn toàn đảo ngược so với vật liệu khô hoàn toàn.

Những nghiên cứu gần đây đã chứng minh phản ứng dehydrat nhiệt hoá dưới tác động của lực ép, tìm ra sự phụ thuộc trên nhiệt độ mà ở đó quá trình dehydrat hoá diễn ra.

III. TẠO HẠT (GRANULATION)

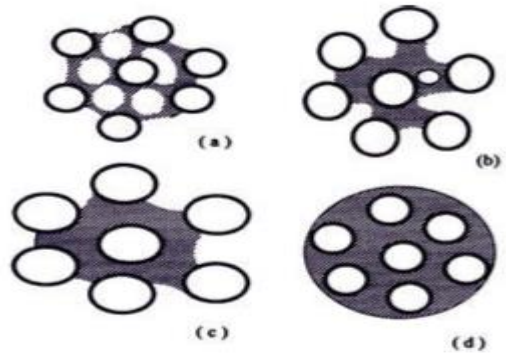
1. Tạo hạt ẩm (moist granulation)

Thêm chất lỏng vào khối bột có thể được đặc trưng bằng một loạt các giai đoạn (mô tả bởi Newitt và Conxay – Jones, hình 9.8).

Nếu các hạt bột được làm ướt trong giai đoạn đầu (a) màng lỏng sẽ hình thành trên bề mặt hạt và các hạt có thể kết hợp với nhau tạo ra những cầu chất lỏng rời rạc ở các điểm tiếp xúc, sức căng bề mặt và áp suất mao dẫn riêng trên những cầu nổi như vậy cung cấp một lực kết tụ và đưa đến một trạng thái gọi là dao động (đung đưa, lúc lắc) có cường độ cơ học thấp.

Khi lượng chất lỏng tăng lên một số cầu nổi có thể hợp lại làm tăng lớn một số cầu nổi có thể kèm theo sự tăng cường độ liên kết của các hạt ẩm lên mức vừa phải (b).

Khi lượng chất lỏng đưa vào nhiều hơn và khối bột được nhào trộn để mang các hạt lại gần nhau hơn, các khoảng trống không khí bên trong hạt được loại trừ toàn bộ, ở thời điểm này các cầu liên kết là kết quả của các lực bề mặt giữa các hạt và áp suất mao dẫn dẫn ẩm đủ vào các khoảng trống chứa chất lỏng bên trong, trạng thái này gọi là trạng thái mao dẫn (c). Thêm tiếp chất lỏng sẽ tạo ra trạng thái giọt (d). Trong trạng thái giọt, các hạt còn



Hình 9.8. Các trạng thái phát triển của hạt ẩm khi tỷ lệ chất lỏng được tăng lên
 a) Trạng thái dao động (đung đưa)
 b) Trạng thái dây
 c) Trạng thái mao dẫn
 d) Trạng thái giọt

dính với nhau bởi sức căng bề mặt nhưng không có lực nội hạt, cấu trúc như vậy là yếu. Trạng thái mao dẫn tương ứng với cường độ tối đa của hạt ướt và tối ưu hoá, nhiều quy trình tạo hạt phải đảm bảo chắc chắn đạt được trạng thái mao dẫn.

Ví dụ: Một thiết bị tạo hạt có thể trang bị thiết bị đo momen xoắn để cảm nhận được sự thay đổi trong công suất khuấy trộn yêu cầu ở trạng thái mao dẫn.

Trong nhiều công thức, một hoặc nhiều cấu tử hoà tan trong chất lỏng (tá dược dính) tạo hạt tự nó tạo thành chất dính khi sấy khô, các cầu chất rắn được tạo thành trong hạt khi các nguyên liệu hoà tan kết tinh hoặc kết tủa lại. Quá trình này sẽ làm tăng cường độ của hạt.

Trong quá trình sấy, sự di chuyển của các cấu tử hoà tan ra bề mặt hạt tạo nên một bề mặt hạt không điển hình có thể trợ giúp hoặc ngăn cản quá trình làm chắc hạt tiếp theo. Tốc độ di chuyển của thành phần hoà tan có thể giảm bằng cách tăng độ nhớt của chất lỏng tạo hạt và dùng tủ sấy tầng sôi để rút ngắn thời gian sấy hạt.

2. Tính chất của hạt

Cần phải quan tâm đến một số đặc tính của hạt thành phẩm vì chúng ảnh hưởng lên tiến trình dập viên và tính chất của viên dập ra. Các tính chất đó là:

- Khả năng sắp xếp và đặc tính chảy của hạt.
- Độ xốp và độ bền của hạt.

Hình dáng và cỡ hạt có vai trò quan trọng trong khả năng sắp xếp và chảy của hạt, các hạt có hình dáng gần với hình cầu có góc chảy thấp hơn và tỷ trọng khối cao hơn sẽ có tính chảy tốt hơn. Kết quả là độ chênh lệch khối lượng giữa các viên trong quá trình dập viên sẽ nhỏ hơn, các viên sẽ bền chắc hơn.



Hình 9.9. Thiết bị phân loại cỡ hạt, hiệu ERWEKA hiệu ERWEKA

Phân bố cỡ hạt được xác định tốt nhất bằng quy trình rây thử nghiệm, sự phối chế các cỡ hạt theo một tỷ lệ thích hợp là khó nói một cách tổng quát, nhưng thường có một tỷ lệ tối ưu các hạt mịn cần thiết để đạt được một số tính chất chảy tối ưu.

Mức độ sắp xếp của các hạt là quan trọng trong mối quan hệ với cối hoặc tuýp phân liều, độ xốp của viên trong nhiều trường hợp phụ thuộc vào sự sắp xếp các hạt vào cối lúc ban đầu. Người ta đánh giá mức độ sắp xếp các hạt này qua chỉ số nén I đã nói trong phần tốc độ chảy.

3. Độ bền của hạt

Các hạt phải có một độ bền thích hợp để chịu được những quá trình xử lý và trộn bình thường mà không bị bể vỡ và tạo ra một lượng lớn hạt mịn.

Ở một khía cạnh khác, sự giảm cỡ hạt trong khi nén viên cũng là cần thiết cho liên kết tối ưu theo nguyên lý hàn lạnh có thể thực

hiện được.

Xác định "độ bền" của hạt được hiểu theo nhiều cách phụ thuộc vào phương pháp sử dụng tải trọng thử nghiệm.

Độ bền có thể được biểu thị bằng giới hạn của thử nén, kéo, trượt, uốn cong, va chạm, mài mòn v.v... chỉ có thử nghiệm nén và mài mòn thích hợp trong thử nghiệm độ bền của hạt khi sản xuất được phẩm.

Độ bền của nén được thử bằng cách đặt các hạt vào giữa các tấm ép và làm vỡ nó bằng một tải trọng nén. Trong nhiều công thức người ta có thể xác định một phạm vi giới hạn dưới của thang này có thể làm cho viên chắc hơn nhưng lại có xu hướng giảm xuống trong khi trộn, xử lý, nén sơ bộ, độ mịn nói chung làm chậm sự đồng nhất khi nạp vật liệu vào đầy cối.



Hình 9.10. Máy đo độ mài mòn, hiệu ERWEKA

Ngược lại, hạt cứng duy trì được sự nhận dạng của chúng với một lực nén cao, nhưng độ chắc của viên kém và tăng khả năng mềm viên, viên có thể rã ngay lập tức nhưng khả năng hoà tan kém.

Thử nghiệm độ mài mòn theo nguyên tắc nhào lộn hạt bằng

một phương pháp và dụng cụ đã được tiêu chuẩn hoá. Kết quả thử nghiệm giúp đánh giá tính chất của hạt đồng thời so sánh được ngay lập tức độ bền của các hạt ở những lô khác nhau.

Thử nghiệm được tiến hành với một mẫu hạt đã biết khối lượng và tỷ lệ phân bố cỡ hạt trung bình. Sau khi tiến hành thử nghiệm theo quy trình nhào lộn trong một thời gian nhất định (100 vòng). Xác định tỷ lệ phân bố cỡ hạt, đặc biệt là tỷ lệ bột mịn tăng lên (mịn là cỡ hạt trung bình nhỏ hơn $75\mu\text{m}$ (200mesh) được chú ý nhiều.

Lượng chất lỏng dùng để xát hạt và nồng độ của tá dược dính thêm vào là những yếu tố chính làm tăng độ bền của hạt.

Những hạt xốp và mềm cho những viên chắc hơn khi nén ở tải trọng nhỏ hơn so với những viên được nén từ hạt chắc và cứng. Hạt cứng chắc và cứng có thể làm xuất hiện khả năng hoà tan kém hơn, nhưng chúng ít mòn hơn, hình dáng đều hơn do đó lớp cối đều hơn.

4. Quá trình dập và làm chắc dưới tải trọng cao

Trong quá trình dập viên, nén ép và đẩy viên ra đòi hỏi sử dụng những lực nén lớn gây ra các biến dạng hạt chất rắn. Các lực đó phải đủ lớn để vượt qua giới hạn đàn hồi. Các biến dạng dẻo hoặc nứt gãy sẽ đưa đến kết quả tạo ra những bề mặt sạch mới, khi lực nén đạt tới tối đa sẽ cung cấp cho cấu trúc vật thể rắn mới một độ bền nhất định.

Không phụ thuộc cơ chế liên kết, cấu trúc này phải đủ mạnh để chịu được những ứng suất mới xuất hiện khi xả nén và đẩy viên ra khỏi cối. Ở giai đoạn này biến dạng dẻo, thậm chí xấu hơn là biến dạng nứt gãy sẽ làm hư bề mặt viên, nếu không bị bong mặt hoàn toàn thì cũng có thể hướng tới sự nứt mặt.

Trong khi dập viên cần chú ý đến vùng tiếp giáp với thành cối, do sự trượt với cường độ lớn mà các vùng vật liệu đó phải chịu khi nó bị nén vào và đẩy viên ra dọc theo bề mặt thành cối. Điều này sẽ đưa đến kết quả có một lớp "da" vật liệu chắc hơn ở bề mặt thành viên, lớp da này trong một số trường hợp có thể quan sát bằng mắt thường. Mặc dù lớp vật liệu này mỏng, nó vẫn góp phần vào chịu sự

mài mòn, nó cũng có thể làm chậm sự thoát không khí trong quá trình dập viên và lõi vào của chất lỏng trong khi hoà tan, cả hai điều này ta đều không mong muốn. Để giải quyết vấn đề, người ta chỉ dập những viên có tỷ số chiều cao và đường kính viên thấp.

Sự kháng lại các chuyển động khác nhau của hạt gây ra bởi tính cố kết vốn có dẫn đến kết quả là các lực không được truyền đồng nhất qua toàn bộ khối vật liệu, cụ thể trong trường hợp máy dập viên một chày, lực được sử dụng bởi chày trên hạ xuống tăng theo luật số mũ khi độ sâu bên dưới nó tăng lên, do đó mối quan hệ giữa lực chày trên (F_A) và lực chày dưới (F_L) có thể được diễn tả qua công thức:

$$F_L = F_A * e^{-KH/D}$$

Trong đó: + K – Hằng số phụ thuộc vật liệu, xác định bằng thực nghiệm.

+ H, D – Chiều cao và đường kính của viên.

Sự khác nhau giữa lực của hai chày phải được giảm đến mức tối thiểu trong dập viên thuốc để không có sự khác nhau đáng kể trong giá trị nén và làm chắc giữa vùng này và vùng khác của viên. Giảm hiệu ứng ma sát thành cối bằng cách giảm tỷ số chiều cao trên đường kính viên và thêm chất làm trơn.

5. Hiệu ứng ma sát

Có hai thành phần chính của lực ma sát cần phải xem xét:

– Ma sát giữa các hạt: Phát sinh do tiếp xúc giữa các hạt và có thể biểu diễn bằng thuật ngữ: Hệ số ma sát giữa các hạt (μ_I), ma sát này trở nên quan trọng hơn khi tải trọng sử dụng ở mức thấp nhất. Những vật liệu làm giảm hiệu ứng này gọi là chất trượt. Trong sản xuất thuốc viên thường dùng colloidal silica (Aerosil).

– Ma sát thành cối là kết quả từ nguyên liệu đang bị nén chống lại thành cối và đi xuống. Nó được biểu thị bằng hệ số của ma sát thành cối (μ_w). Ma sát này trở nên quan trọng nhất khi lực nén cao, khi việc sắp xếp lại các hạt dừng lại và là một yếu tố quan trọng trong thao tác dập viên. Đa số các viên chứa một lượng nhỏ các chất tá

được trộn để làm giảm ma sát với thành cối: magie stearat,...

6. Sự phát triển lực hướng kính (FR)

Khi lực nén đã được tăng lên và sự tái sắp xếp các hạt trong khối vật liệu đã được hoàn tất, thì khối vật liệu lúc này đã có thể được coi như là một vật thể rắn đơn giản. Khi đó, như các vật thể rắn khác, lực nén tác động theo phương thẳng đứng dẫn đến kết quả làm giảm chiều cao vật thể một lượng ΔH , nghĩa là có một ứng suất nén xuất hiện. Trong trường hợp vật thể rắn ở trạng thái tự do, điều này sẽ dẫn đến sự mở rộng theo chiều ngang một lượng ΔD . Tỷ số của hai sự thay đổi kích thước này được biết như là chỉ số Poisson (λ) của vật liệu được biểu diễn như sau:

$$\lambda = \frac{\Delta D}{\Delta H}$$

Tỷ số Poisson là một hằng số đặc trưng cho mỗi chất rắn, nó ảnh hưởng lên quá trình dập viên theo cách sau: Do vật liệu không tự do mở rộng theo phương mặt phẳng ngang vì nó bị giới hạn trong cối, khi đó một lực hướng kính xuất hiện phát triển theo phương vuông góc với bề mặt thành cối. Vật liệu có tỷ số Poisson lớn sẽ làm tăng giá trị của FR cao hơn. Thuyết ma sát cổ điển cho phép suy diễn rằng lực ma sát dọc trục FD liên quan đến lực hướng kính FR theo biểu thức:

$$F_D = \mu_w \cdot F_R.$$

μ_w – Hệ số ma sát thành cối.

Chú ý rằng F_R giảm khi sử dụng vật liệu có chỉ số Poisson nhỏ và trong trường hợp như vậy sự truyền lực dọc trục là tối ưu.

Hiệu ứng ma sát so sánh bằng hệ số ma sát μ_w phát sinh từ sự trượt của hạt dính vào thành cối. Khi các hạt này trượt dọc theo thành cối, độ lớn của nó liên quan tới cường độ trượt (S) của các hạt (hoặc sự dính hạt vào thành cối nếu cường độ trượt yếu hơn) và toàn bộ diện tích tiếp xúc có hiệu quả giữa hai bề mặt. Do đó sự truyền lực được thực hiện khi giá trị F_D giảm xuống tối thiểu bằng cách đảm bảo

làm trơn thành cối một cách đầy đủ (S thấp hơn) và diện tích tiếp xúc có hiệu quả giảm. Một phương pháp thông thường để so sánh mức độ bôi trơn là đo lực nén và lực truyền dọc trục để xác định tỷ số:

$$R = \frac{FL}{FA}$$

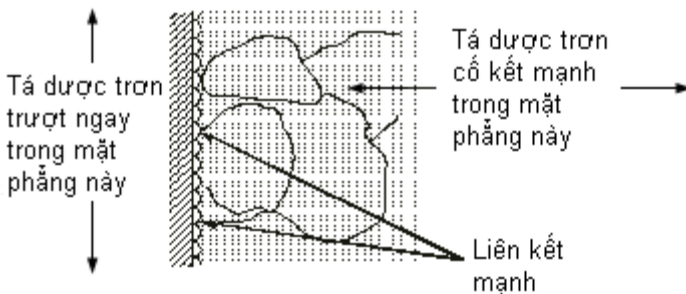
R – Hệ số hiệu quả bôi trơn.

Khi tỷ số đạt đến giá trị cực đại ($R \approx 1$) chứng tỏ quá trình làm trơn hoàn thiện (không có ma sát thành cối). Trong thực tế $R \approx 0,98$ có thể thực hiện được. Khi $R < 0,8$ cho ta thấy một hệ thống bôi trơn kém hiệu quả.

Hệ số hiệu quả bôi trơn R chỉ được xem xét trong những thử nghiệm cụ thể, bởi vì chúng bị ảnh hưởng bởi các biến số khác như lực nén và tỷ số H/D của viên.

8. Làm trơn thành cối

Đa số các công thức viên yêu cầu thêm tá dược trơn để giảm ma sát thành cối. Chức năng làm trơn thành cối được thực hiện bằng cách đặt một màng có cường độ trượt thấp ở giữa bề mặt phân cách của khối viên và thành cối. Chất làm trơn tốt nhất là những chất có cường độ trượt thấp. Cường độ trượt của một số chất thường được đo bằng thử nghiệm thấm chày được ghi trong bảng 9.1.



Hình 9.12. Sơ đồ minh họa làm trơn thành cối

Bảng 9.1. Cường độ trượt của một số tá dược trơn

Nguyên liệu	Cường độ trượt (MPa)	Nguyên liệu	Cường độ trượt (MPa)
Acid stearic	1,32	Natri stearat	3,32
Calci stearat	1,47	Talc xay	6,2
Parafin cứng	1,86	Talc không xay	7,85
Magie stearat	1,96	Acid boric	7,16
Kali stearat	3,07	Graphit	7,65

9. Lực đẩy tháo viên: Lực hướng kính và lực ma sát thành cối cũng ảnh hưởng lên sự dễ dàng khi tháo viên đã đập ra khỏi cối. Lực cần thiết để đẩy viên ra khỏi cối được chia thành ba giai đoạn phân biệt:

- Giai đoạn 1: Lực đỉnh điểm khởi đầu đẩy viên ra bằng cách bề gãy sự dính giữa viên và thành cối.
- Giai đoạn 2: Yêu cầu lực nhỏ hơn để đẩy viên thuốc trượt đi lên theo thành cối.
- Giai đoạn 3: đánh dấu bằng sự sụt lực đẩy khi viên thoát ra khỏi lỗ cối.

Sự biến đổi này đôi khi được nhận thấy rõ ràng khi quá trình làm trơn không đầy đủ hoặc điều kiện “dính – trượt” xảy ra giữa viên và thành cối do hình thành tiếp sự nút chỗ dính giữa viên và thành cối.

10. Xả nén: Trong thao tác đập viên, quá trình nén được tiếp theo bằng một công đoạn xả nén khi tải trọng nén được loại bỏ. điều này sẽ khởi đầu cho sự xuất hiện một ứng suất mới trong viên như là sự phục hồi đàn hồi được bổ sung bằng lực cần thiết để đẩy viên trượt ra khỏi cối. Do đó các viên phải đủ cứng về mặt cơ học để điều tiết ứng suất này, nếu không cấu trúc viên sẽ bị phá hủy.

Trong trường hợp mức độ và tốc độ phục hồi cao, thêm vào công thức một vài thành phần biến dạng dẻo như PVP có thể là thích hợp để giảm nguy cơ phục hồi dẫn đến phá vỡ cấu trúc viên.

11. Độ bền của viên: Độ bền cơ học của viên được mô tả theo những cách khác nhau: độ bền cứng, độ bền uốn, độ bền gãy, độ mài mòn, độ bền ép.

a) Độ bền ép (độ cứng): Đánh giá độ bền của viên phổ biến nhất là độ bền ép (S_c) được định nghĩa là lực nén F_c hướng theo chiều đường kính tới viên ngay vị trí của khe nứt gãy. Đa số các thử nghiệm được tiến hành bằng cách đặt viên lên trên hoặc trái chiều với một cái đe cố định và truyền lực tới nó bằng cách nhờ một pitton chuyển động cho đến khi viên bị nứt gãy.

b) Độ mài mòn: Thử nghiệm độ cứng nhiều khi không đánh giá được tình trạng tiềm ẩn của viên khi xử lý và đóng gói. Độ mài mòn bề mặt trong nhiều trường hợp là thông số thích hợp hơn.

Trong thử nghiệm này, đo khối lượng mất đi trên một đối tượng viên đã chịu một quá trình nhào lộn được chuẩn hoá, phổ biến là máy thử độ mài mòn. Lấy khoảng 6,0g viên (W_0) đã thổi bụi, cho vào máy, cho máy quay 100 vòng, lấy viên ra cân lại (W), độ mài mòn (F) tính theo công thức:

$$F = 100 \times \left[1 - \frac{W}{W_0} \right]$$

Giá trị của F từ 0,8 – 1,0% được xem như là giới hạn trên có thể chấp nhận.



Hình 9.13. Máy đo độ cứng, hiệu ERWEKA

c) Bong mặt viên

Một vấn đề thường gặp trong khi dập viên là sự hư hỏng cấu trúc viên khi đẩy viên ra khỏi lỗ cối hoặc trong các công đoạn tiếp theo như bao viên, đó là hiện tượng bong mặt.

Hiện tượng này toàn bộ là do bẫy không khí ở trong viên, không khí này bị nén lại dưới một áp suất xấp xỉ áp lực nén viên, khi đẩy viên ra nó có khả năng phá vỡ cấu trúc viên.

Bẫy không khí thường xảy ra với những vật liệu có cỡ hạt mịn, có xu hướng sắp xếp kém. Tốc độ nén chậm và sử dụng quy trình nén nhiều giai đoạn thường giảm xu hướng bong mặt.

Tuy nhiên yếu tố này rất phức tạp, theo một công trình đã công bố, người ta đã chứng minh rằng: Khi một loại hạt nhất định được nén dưới điều kiện chân không cục bộ ở tốc độ cao, kết quả là sự bong mặt được giảm tối thiểu nhưng xu hướng tách lớp lại tăng lên.

Một số giải pháp kỹ thuật để giải quyết vấn đề này:

- Điều chỉnh các thành phần trong công thức, để tăng cường liên kết, cung cấp khung vật liệu biến dạng dẻo và giảm bớt ứng suất đàn hồi.

- Cấp nén và xả tải lên khối viên dần dần hơn bằng cách dùng trục nén lớn, nén sơ bộ, nén chậm giảm lực nén tối đa đều có khuynh hướng giảm bong mặt,

- Điều chỉnh lại tỷ lệ tá dược trơn và độ ẩm còn lại trong hạt.

- Điều kiện và dạng hình học của chày.

- Cơ chế nén: Tâm sai, quay tròn.

IV. TRANG BỊ CỦA MÁY DẬP VIÊN

Trong sản xuất dược phẩm người ta thường sử dụng các máy dập viên tâm sai, máy dập viên quay tròn và các thiết bị đóng nang cứng có bộ nén phân liều.

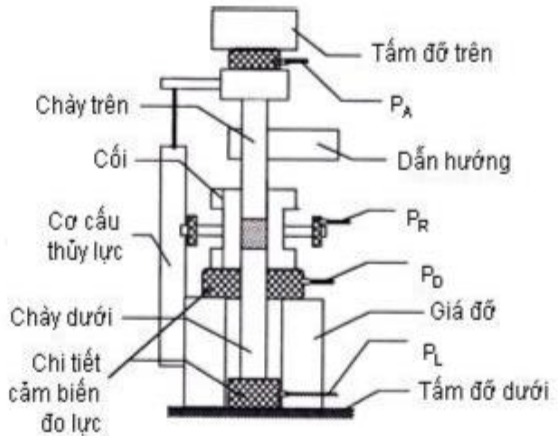
Để có một công nghệ sản xuất viên đạt yêu cầu mong muốn, ở những phần trên chúng ta đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng trong quá trình nén dập để tạo thành sản phẩm. Các cơ chế để tạo thành liên kết, các kiểu biến dạng, quá trình xả nén, các yếu tố ảnh hưởng đến cấu trúc viên v.v... để có thêm thông tin về những yếu tố đó, đo lực cản chày cối cộng với sự dời chỗ tương đối của chày, tạo điều kiện

đánh giá các thông số của quá trình dập viên này, giá trị sử dụng máy dập viên một chày cho sự nghiên cứu phát triển công thức viên sản xuất trên máy quay tròn thật sự bị giới hạn. Song nó phù hợp với điều kiện nghiên cứu sử dụng ít nguyên liệu và yếu tố quy trình công nghệ là quan trọng nhất, trừ khi yếu tố tải trọng là tối hạn, tuy nhiên độ nhạy cảm

của công thức thử nghiệm sẽ được thử nén những tốc độ khác nhau và quan sát xem có những thay đổi nào trong tính chất của viên. Hình 9.14. Sơ đồ tổ hợp chày cối cách ly

Trên hình 9.14 giới thiệu một sơ đồ mẫu về một tổ hợp chày cối được cách ly và nối với một máy thử nghiệm kéo nén có khả năng quan sát và ghi nhận tất cả các lực khác nhau tác động lên hệ thống cũng như sự dời vị trí của chày.

Những tổ hợp như vậy tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu quá trình nén ở những tốc độ nén khác nhau và cung cấp những phương tiện đo kiểm giúp nhận được lượng thông tin tối đa trong khi sử dụng lượng tối thiểu thời gian và nguyên liệu. Chúng được gọi là thiết bị mô phỏng quá trình nén.



CHƯƠNG 3 : CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ MỘT SỐ DẠNG THUỐC

BÀI 10: CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN NÉN

I. ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT CHẾ PHẨM THUỐC VIÊN NÉN

Mục đích của sản xuất viên nén là chế tạo hàng loạt viên nén ở quy mô công nghiệp. Các thành phẩm được sản xuất ở quy mô này phải đạt tất cả các tiêu chuẩn kỹ thuật như đã nêu trong hồ sơ đăng ký sản xuất thuốc. Để có được sản phẩm đạt tiêu chuẩn kỹ thuật, quy trình sản xuất phải rất ổn định thể hiện ở sự đồng nhất của các viên trong cùng một lô và giữa các lô khác nhau.

Các tiêu chuẩn được quy định chung cho viên nén thường bao gồm hình thức cảm quan, khối lượng trung bình và chênh lệch khối lượng từng viên, độ đồng nhất về hàm lượng, độ cứng, độ mài mòn, thời gian rã, độ hoà tan...

1. Hình thức cảm quan: Là mối quan tâm hàng đầu của người dùng thuốc, do đó, các viên nén được sản xuất ở quy mô công nghiệp phải không có những khiếm khuyết có thể quan sát được.

2. Khối lượng trung bình

Viên nén được thiết kế để có một khối lượng dược chất nhất định trong một khối lượng viên đã được tính toán trước. Sự kiểm tra khối lượng trung bình viên là một biện pháp gián tiếp để xác định hàm lượng dược chất. Tuy nhiên, cách ngoại suy này chỉ có thể cho kết quả tin cậy khi (a) hoạt chất chiếm một tỷ lệ lớn trong viên và (b) sự phân bố hoạt chất trong hạt hoặc bột dùng dập viên đồng nhất. Dược điển Hoa Kỳ cho phép dùng thử nghiệm độ đồng nhất khối lượng để ngoại suy hàm lượng khi hàm lượng dược chất trên 50mg hoặc tỷ lệ dược chất trong viên nhiều hơn hoặc bằng 50%.

3. Hàm lượng và độ đồng đều hàm lượng

Hàm lượng trung bình. Các Dược điển đều quy định giới hạn hàm lượng chấp nhận được của viên nén quanh giá trị hàm lượng ghi

TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM

trên nhãn. đối với các viên chứa dược chất ở hàm lượng thấp, hàm lượng dược chất phải trong khoảng $90 \div 110\%$ so với hàm lượng ghi trên nhãn. đối với các viên có hàm lượng trung bình và cao, hàm lượng dược chất phải trong khoảng $95 \div 105\%$ so với hàm lượng ghi trên nhãn. để xác định hàm lượng trung bình, cỡ mẫu phải lấy tối thiểu là 20 viên, tuy nhiên trong những trường hợp viên có hàm lượng thấp (ví dụ viên Digitoxin), phải lấy đủ số viên sao cho tổng hàm lượng đạt đến 5mg và lượng mẫu cân cho một lần xác định phải đạt đến 2mg hoạt chất.

Độ đồng đều hàm lượng. độ đồng đều hàm lượng được xác định bằng cách định lượng từng viên một, với cỡ mẫu 10 viên. Viên được xem là đạt độ đồng đều về hàm lượng khi có ít nhất 9 viên có hàm lượng nằm trong giới hạn cho phép và độ lệch chuẩn tương đối nhỏ hơn hoặc bằng 6%. Trường hợp không đạt có thể thực hiện thêm với 20 viên và kết quả được xem là đạt nếu không có viên nào trong số 20 viên thử lần hai nằm ngoài giới hạn cho phép và độ lệch chuẩn tương đối tính trên 30 viên không quá 7,8%.

Để đạt được tiêu chuẩn về độ đồng đều hàm lượng, nhất là đối với những viên có hàm lượng nhỏ, quy trình sản xuất phải hết sức ổn định sao cho (a) sự phân phối dược chất trong khối hạt trước khi dập viên là đồng nhất, (b) hỗn hợp hạt không bị tách lớp trong những giai đoạn khác nhau của quy trình sản xuất và (c) sai số khối lượng nằm trong giới hạn cho phép.

4. Độ cứng và độ mài mòn: Là hai thông số quan trọng để đánh giá độ bền cơ học của viên nén. Chỉ tiêu về độ cứng chưa được quy định cụ thể trong các Dược điển, tuy nhiên độ cứng có liên quan chặt chẽ đến chất lượng của thuốc như thời gian rã và độ hoà tan, nên thông số này phải được quan tâm ngay từ giai đoạn đầu tiên của quá trình nghiên cứu xây dựng công thức.

Cho đến nay có nhiều loại thiết bị của nhiều nhà sản xuất khác nhau được dùng trong công nghiệp dược để xác định độ cứng. Các

thiết bị đo độ cứng khác nhau có thể có nguyên lý hoạt động khác nhau, do đó, có thể cho những kết quả khác nhau. Đơn vị đo cũng thay đổi theo nhà sản xuất, các đơn vị thường dùng gồm:

1kP (KiloPound) = 1kgf = 9,807N

1 SCU (Strong Cobb Unit) = 0,714kP

Độ mài mòn: Các viên nén thường có khuynh hướng mòn, mẻ cạnh hoặc nứt khi chịu các tác động cơ học. Những thay đổi này làm viên thôi bụi ra gây nhiễm chéo trong quá trình sản xuất, đồng thời cũng ảnh hưởng đến khối lượng viên. Độ mài mòn phần trăm là một chỉ tiêu nhằm đánh giá khả năng chịu va đập của viên trong quá trình sản xuất. Viên nén thông thường nếu có độ mài mòn phần trăm đến 0,5% hoặc đến 1% (tùy theo quy định của nhà sản xuất) và không nứt, mẻ cạnh, bong mặt được xem là đạt độ mài mòn. Viên nén dùng để bao phim hoặc bao đường nên có độ mòn thấp (ít hơn 0,2%). Thử nghiệm độ mài mòn thường được tiến hành trên 10 viên nếu viên có khối lượng lớn hơn hoặc bằng 650mg, đối với viên có khối lượng nhỏ hơn 650mg phải lấy số viên sao cho tổng khối lượng đạt ít nhất 6,5g.

5. Thời gian rã (độ rã)

Để có thể hấp thu, dược chất phải được hoà tan trong dịch tiêu hoá. Đối với nhiều thuốc thông thường, viên phải rã thành các tiểu phân nhỏ trước khi được hoà tan. Trên thực tế, khó có thể xác lập được mối tương quan giữa thời gian rã và độ hoà tan, tuy nhiên sự rã là giai đoạn giới hạn tốc độ hoà tan, nhất là đối với những dược chất khó tan trong nước. Vì vậy, mặc dù hiện nay Dược điển đã dần dần thay thế thử nghiệm độ rã bằng thử nghiệm hoà tan, nhưng thử nghiệm xác định thời gian rã vẫn là một chỉ tiêu cần được quan tâm trong nghiên cứu nhằm xây dựng công thức tối ưu nhất, đồng thời là một phương tiện để đánh giá quy trình sản xuất thuốc, đảm bảo độ đồng nhất lô-lô.

6. Độ hoà tan: Các viên nén dùng dùng đường uống phải hoà tan dược chất trong dịch tiêu hoá để có thể được hấp thu. Mục tiêu chính của

thử nghiệm hoà tan trong sản xuất là để chứng minh (a) dạng thuốc có thể phóng thích được gần 100% dược chất ra khỏi dạng thuốc và (b) tốc độ hoà tan được chất đồng nhất từ các lô khác nhau trong quá trình sản xuất và tốc độ hoà tan này tương tự như tốc độ hoà tan của lô thuốc đã dùng trong nghiên cứu tương đương sinh học và thử nghiệm lâm sàng.

7. Độ ổn định

Ngoài các thử nghiệm được quy định trong Dược điển, nhà sản xuất còn phải chứng minh độ ổn định của chế phẩm, hạn dùng của sản phẩm phải được xác định căn cứ vào thử nghiệm độ ổn định đầy đủ và đúng quy định về số lượng lô, cỡ lô, thời điểm lấy mẫu, thời gian thử nghiệm... độ ổn định của chế phẩm phải được chứng minh bằng sự ổn định của dược chất và độ ổn định về các chỉ tiêu vật lý của dạng thuốc như cảm quan, thời gian rã, độ hoà tan...

Khi kiểm tra các chỉ tiêu kỹ thuật, các viên trong cùng một lô thường được lấy để kiểm tra. Tuy nhiên, để đảm bảo một quy trình sản xuất có tính ổn định và cho ra những sản phẩm có cùng một chất lượng và chất lượng phải duy trì đến hạn dùng dự kiến cần phải quan tâm đến các vấn đề sau:

Độ đồng đều giữa các sản phẩm trong cùng một lô.

Độ ổn định giữa các lô sản xuất. Hạn dùng.

Bao bì, chế độ bảo quản và vận chuyển.

Để có thể đạt được tất cả các yêu cầu về tiêu chuẩn chất lượng của thuốc và để có một quy trình sản xuất ổn định, cần phải có những nghiên cứu chi tiết và khoa học ở nhiều giai đoạn khác nhau trước khi đưa quy trình vào sản xuất.

II. CÁC NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NÉN

1. Khảo sát các tính chất lý hoá của dược chất

Còn được gọi là nghiên cứu tiền công thức (preformulation) và là giai đoạn đầu tiên trong quá trình nghiên cứu quy trình sản xuất

một dạng thuốc. Mục tiêu của giai đoạn này là khảo sát các tính chất lý– hoá của dược chất và sự thay đổi các tính chất lý hoá có thể xảy ra khi kết hợp với tá dược hoặc do tác động của quy trình sản xuất. Kết quả của nghiên cứu là cơ sở để lựa chọn tá dược và đề xuất phương pháp sản xuất viên nén, đồng thời cũng có thể dự đoán được các tính chất sinh dược học của thành phẩm. Mỗi loại dược chất có nhiều tính chất lý hoá, các tính chất này đôi khi thay đổi tùy thuộc vào kỹ thuật của nhà sản xuất nguyên liệu. Do đó, trong trường hợp thay đổi nguồn cung cấp nguyên liệu, một vài tính chất có thể phải khảo sát lại trước khi ứng dụng vào sản xuất.

a) Độ tinh khiết

Khảo sát đầu tiên khi nghiên cứu tính chất lý hoá của dược chất là độ tinh khiết. Các thử nghiệm này nhằm mục đích phát hiện các chất thoái hoá và các chất lạ có trong Dược chất. Một số chuyên luận của Dược điển có ghi phương pháp kiểm định các chất không tinh khiết. Trường hợp không được ghi trong Dược điển có thể dùng các phương pháp như đo điểm chảy, pH, xác định kim loại nặng, phương pháp sắc ký lớp mỏng...

Trong sản xuất viên nén không cần phải nghiên cứu sâu về tạp chất và các chất liên quan nhưng phải có những hiểu biết nhất định về tạp chất và các chất liên quan có thể hiện diện trong dược chất. Các dược chất có tạp chất vẫn có thể được dùng để nghiên cứu, sản xuất viên nén nếu lượng tạp chất trong giới hạn cho phép. Tuy nhiên, vài tạp chất trong nguyên liệu có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của chế phẩm, nhất là các kim loại nặng có thể xúc tác phản ứng thủy phân hoặc oxy hoá. Tạp chất có thể làm thay đổi màu sắc, mùi vị của chế phẩm; một số tạp chất có thể là chất độc (các amin mạch vòng là các chất có thể gây ung thư).

b) Màu, mùi, vị

Cần phải ghi nhận màu sắc của các lô thuốc thử nghiệm đầu tiên và xem đó là một tiêu chuẩn kỹ thuật về phương diện cảm quan

cho các lô thuốc sau. Cần phải kiểm tra độ ổn định của màu. Trường hợp màu của dược chất không bền hoặc không đẹp cần phải thêm các chất màu khác để cải thiện cảm quan hoặc bao viên.

Nếu dược chất có vị đắng thì nên dùng dạng muối ít tan hơn nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Nếu dạng muối khác không phù hợp, có thể bao viên để che lấp vị đắng.

Dược chất có mùi khó chịu có thể cải thiện mùi bằng cách cho thêm các chất thơm hoặc bao viên.

c) Kích thước tiểu phần, hình dạng và diện tích bề mặt

Kích thước tiểu phần có ảnh hưởng lớn đến sinh khả dụng và hiệu lực điều trị của thuốc, đặc biệt là các dược chất có độ tan là giai đoạn giới hạn tốc độ hấp thu. Các dược chất khó tan có thể được nghiền mịn đến dạng siêu mịn để làm tăng độ tan và cải thiện sinh khả dụng (ví dụ: griseofulvin, phenacetin).

Kỹ thuật điều chế viên nén cũng bị chi phối bởi kích thước tiểu phần. Các viên có hàm lượng nhỏ cần phải sử dụng dược chất được nghiền thật mịn, tuy nhiên nghiền quá nhỏ lại khó trộn do ảnh hưởng của lực hút tĩnh điện. Một số dược chất không bền với điều kiện môi trường khi được nghiền quá nhỏ. Do đó, cần xác định khoảng kích thước tiểu phần tối ưu cho từng loại sản phẩm.

d) Độ tan

Một trong những yếu tố ảnh hưởng lớn đến sự hấp thu thuốc là độ tan của dược chất trong môi trường dịch tiêu hoá. Thông thường các viên nén chứa lượng dược chất có thể hoà tan được hoàn toàn trong 250ml nước có pH trong khoảng 1 ÷ 8 sẽ không gặp vấn đề lớn trong sinh khả dụng, tuy nhiên cần phải lưu ý đến liều và độ ổn định của dược chất trong dịch tiêu hoá.

Trường hợp dược chất có độ tan thấp cần thay đổi dạng muối hoặc nghiền mịn dược chất hoặc phối hợp với một chất mang thích hợp để điều chế dạng phân tán rắn.

e) Tương tác giữa dược chất và tá dược

Các tương tác hoá học và vật lý xảy ra giữa dược chất và tá dược có thể làm hỏng dược chất hoặc ảnh hưởng đến cảm quan của dược chất. Các tương tác dược chất – tá dược thường xảy ra nhanh khi các thành phần có hàm ẩm cao hoặc khi các thành phần trong viên tiếp xúc với độ ẩm của môi trường trong các giai đoạn của quy trình sản xuất hoặc trong thời gian bảo quản. Các tương tác hoá học có thể được phát hiện bằng cách gia tăng nhiệt độ để phản ứng xảy ra nhanh. Các tương tác vật lý (ví dụ chảy lỏng hoặc bay hơi) thường khó phát hiện được bằng phương pháp lão hoá cấp tốc.

g) Dạng tinh thể

Mỗi dược chất có thể tồn tại dưới một dạng tinh thể hoặc phối hợp nhiều dạng tinh thể (đa hình). Các dạng tinh thể khác nhau thường có độ tan khác nhau nên sự hấp thu thuốc có thể khác nhau. Một số dược chất tồn tại nhiều dạng tinh thể khác nhau và có độ bền khác nhau.

2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình sản xuất

Nghiên cứu xây dựng công thức là nghiên cứu căn bản và là giai đoạn quyết định trong sản xuất viên nén. Mục tiêu của nghiên cứu xây dựng công thức là nhằm lựa chọn loại và tỷ lệ tá dược, đồng thời lựa chọn quy trình điều chế thích hợp.

Khi lựa chọn tá dược cần quan tâm đến các yếu tố: Tính chất lý hoá của dược chất, nguồn nguyên liệu ổn định, giá thành rẻ, và nhiều yếu tố khác liên quan đến chất lượng sản phẩm và quy trình sản xuất.

Sự phù hợp với tính chất của dược chất. Ngoài sự tương kỵ hoá học với dược chất, cần phải quan tâm đến các ảnh hưởng của tá dược đến dược chất về phương diện vật lý. Sau khi khảo sát các tính chất của dược chất, có thể chọn một phương pháp điều chế viên, từ đó có thể chọn các tá dược thích hợp.

Ảnh hưởng đến tốc độ phóng thích dược chất. Sự lựa chọn tá dược tùy thuộc vào dạng viên nén phóng thích tức thì (immediate release) hay phóng thích kéo dài (sustained release). Các viên phóng

thích tức thì thường phải dùng tá dược rã với tỷ lệ lớn hoặc dùng tá dược siêu rã, dạng viên phóng thích kéo dài thường phải dùng các polyme hoặc sáp để làm chậm tốc độ phóng thích dược chất. Trong trường hợp yếu tố giới hạn tốc độ hấp thu dược chất là độ tan, cần thiết phải sử dụng các tá dược làm tăng tốc độ hoà tan hoặc làm tăng tốc độ hấp thu. Các tá dược siêu rã có thể được dùng trong viên nén chứa dược chất ít tan, đôi khi có thể sử dụng thêm các chất diện hoạt để các tiểu phần dược chất dễ thấm ướt khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá.

Thuận lợi cho quy trình sản xuất. Các tá dược được chọn phải giúp cho việc điều chế ra viên nén đạt các chỉ tiêu chất lượng theo Dược điển hoặc tiêu chuẩn cơ sở. Các tá dược được chọn phải dễ mua, có tính ổn định cao và dễ phối hợp với dược chất. Tiêu chuẩn của thành phẩm phải được xây dựng ngay từ khi bắt đầu nghiên cứu xây dựng công thức. Quy trình sản xuất phải được kiểm soát chặt chẽ ngay từ đầu nhằm đảm bảo chất lượng của sản phẩm và đề ra những chỉ tiêu kiểm tra, kiểm soát trong quá trình sản xuất.

Tính kinh tế cao. Giá của nguyên liệu và các chi phí trong quá trình sản xuất phải được tính toán khi nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình sản xuất. Nhiều nhà sản xuất ưa chuộng phương pháp dập thẳng dù các tá dược dập thẳng giá cao hơn, nhưng vẫn rẻ hơn khi so sánh với một quy trình nhiều công đoạn như xát hạt ướt hoặc xát hạt khô.

2. Thành phần thuốc viên nén

a) Dược chất: Yêu cầu chung dược chất trong dạng viên nén là phải tan trong dịch tiêu hoá để có thể được hấp thu. Tuy nhiên, thuốc viên nén có thể chứa dược chất không tan nhằm cho tác dụng điều trị tại chỗ (thuốc kháng acid, thuốc trị bệnh đường tiêu hoá...). Với các thuốc chứa dược chất không tan, tác động trị liệu phụ thuộc vào diện tích bề mặt, viên nén phải được thiết kế sao cho rã nhanh và phân tán đều trong dịch tiêu hoá với diện tích tiếp xúc lớn nhất.

Viên nén là dạng thuốc rắn chứa nhiều loại tá dược. Sự lựa

chọn loại, tỷ lệ và cách phối hợp các tá dược trong kỹ thuật điều chế viên nén phụ thuộc vào tính chất lý hoá, cỡ liều và tính chất hấp thu của dược chất. Các dược chất có hoạt tính mạnh, dùng liều thấp cần phải được phân tán mịn để đảm bảo độ đồng nhất hàm lượng. Tương tự, các dược chất dùng kháng acid hoặc tác dụng tại chỗ tại đường tiêu hoá cần được nghiền mịn để cho diện tích tiếp xúc lớn.

Các dược chất có độ tan cao và dùng liều lớn vẫn có thể có sinh khả dụng kém do ảnh hưởng của các tá dược khác có trong công thức.

b) Các tá dược: Các tá dược thường được phân loại theo chức năng chính khi hiện diện trong viên nén, tuy nhiên vẫn có nhiều tá dược có nhiều chức năng khác nhau. Viên nén chứa nhiều loại tá dược khác nhau, và hầu như tất cả các loại tá dược đều ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc ở các mức độ khác nhau. Hiểu biết về tính chất hoá lý, đôi khi cả tính chất sinh học, của tá dược là yếu tố quan trọng khi nghiên cứu xây dựng công thức.

c) Tá dược độn: Tá dược độn được dùng trong trường hợp dược chất không đủ để dập thành viên hoặc pha loãng trong trường hợp dược chất có hoạt tính mạnh.

Các tá dược độn thường được xem là các tá dược trơ, tuy nhiên chúng có thể ảnh hưởng đến tính chất lý-hoá và sinh khả dụng của viên nén: Hàm ẩm trong tá dược độn là nguyên nhân chủ yếu làm dược chất không ổn định. Khi nghiên cứu xây dựng công thức, cần phải quan tâm đến hàm ẩm, khả năng giữ ẩm và hấp thu ẩm của tá dược độn. Trong nhiều trường hợp, sự hấp thu nước và mất nước không phải là một quá trình thuận nghịch nên khó có thể loại ẩm hoàn toàn bằng các phương pháp sấy thông thường (tủ sấy hoặc máy sấy tầng sôi). Sự hấp thu nước của tá dược độn phụ thuộc vào độ ẩm và nhiệt độ của môi trường. Hàm ẩm còn lại trong hạt có ảnh hưởng đến tính chất vật lý của viên nén; với một hàm ẩm nhất định lượng nước trong viên có tác động như tá dược dính. Trên thực tế khó có

thể sản xuất viên nén có độ mài mòn thấp khi được chất nhậy cảm với ẩm.

Khi lựa chọn tá dược độn, cần lưu ý đến tính chất tự do hay liên kết của ẩm. Calci sulfat dihydrat có chứa 12% nước kết tinh, tuy nhiên nước này chỉ phóng thích khi nhiệt độ lên đến 80oC, cao hơn nhiệt độ bảo quản bình thường rất nhiều, nên vẫn thích hợp với dược chất nhậy cảm với ẩm.

Một số tá dược độn thông dụng:

– Lactose là tá dược độn thông dụng nhất, gồm hai dạng là dạng khan và dạng ngâm nước, cả hai dạng đều phù hợp với đa số dược chất. Lactose ngâm nước có chứa 5% nước kết tinh, thường dùng trong phương pháp xát hạt ướt. Có nhiều dạng khan và dạng ngâm nước được sản xuất bằng nhiều phương pháp kết tinh hoặc sấy khác nhau. Lactose có nhiều cỡ hạt phù hợp với nhiều phương pháp sản xuất viên nén. Lactose giúp viên phóng thích hoạt chất nhanh, dễ sấy hạt và độ cứng của viên ít phụ thuộc vào tỷ lệ lactose có trong viên.

Lactose tương kỵ với những dược chất chứa nhóm amin và tá dược trơn bóng có tính kiềm.

Lactose khan không cho phản ứng Millard, giúp viên rã nhanh, độ mài mòn thấp, ít bị mẻ hoặc đứt chỏm.

Lactose phun sấy có dạng gần như hình cầu nên có lưu tính tốt, có tính chịu nén cao, do đó thường dùng trong phương pháp dập thẳng (dùng riêng hoặc phối hợp với cellulose vi tinh thể). Khi dùng riêng nên sử dụng với tỷ lệ khoảng 40 ÷ 50%, tính chịu nén của lactose phun sấy giảm khi bị mất nước.

Lactose phun sấy bị ngả màu khi phối hợp với các dược chất có hàm ẩm cao hoặc các amin, các dược chất mang nhóm phosphat, lactat, acetat. để tránh hiện tượng viên ngả màu nên dùng tá dược trơn bóng là acid stearic hơn là dùng stearat kiềm.

Viên nén được điều chế từ lactose phun sấy có độ bền cơ học cao hơn khi điều chế bằng các loại lactose thông thường, nhưng viên dễ bị vàng hơn.

– Đường saccharose. đường được sử dụng chủ yếu trong điều chế viên nén nhai hoặc viên hoà tan trước khi uống. đường saccharose có thể được dùng dưới dạng bột mịn hoặc dạng hạt trong viên nén dập thẳng. Hiện có loại đường dập thẳng với tên thương mại là Di-Tab, Nu-Tab.

– Glucose (Dextrose). Có vị ngọt và dễ tan nên thích hợp cho viên nhai hoặc viên hoà tan trước khi uống, thường được dùng như tá dược độn và dính trong phương pháp dập thẳng hoặc xát hạt.

– Mannitol. Thích hợp cho viên nhai và ngậm do để lại cảm giác mát lạnh khi tan ở miệng. Lưu tính của mannitol rất kém, nên nếu dùng cho phương pháp dập thẳng phải thêm nhiều tá dược trơn bóng. Trên thị trường cũng có loại mannitol dập thẳng, được chế tạo bằng phương pháp kết tinh đặc biệt, mannitol thích hợp với các dược chất dễ hư bởi ẩm, ở RH=90%, mannitol chỉ hút ẩm khoảng 1%.

– Sorbitol là đồng phân quang học của mannitol, hút ẩm rất mạnh nếu hàm ẩm tương đối của môi trường $\geq 65\%$.

– Tinh bột: Được dùng làm tá dược độn, rã và dính. Viên nén có sử dụng nhiều tinh bột có khuynh hướng mềm và khó sấy hạt. Hàm ẩm trung bình của tinh bột trong khoảng $11 \div 14\%$, một số tinh bột sấy đặc biệt có hàm ẩm $2 \div 4\%$, không nên dùng tinh bột loại sấy đặc biệt để làm tá dược trong phương pháp xát hạt ướt do các kỹ thuật sấy thông thường chỉ có thể làm cho hạt đạt hàm ẩm trong khoảng $6 \div 8\%$.

Mặc dù có độ ẩm cao ($11 \div 14\%$), tinh bột lại có tác dụng như một chất hút ẩm để ổn định các dược chất nhạy cảm với ẩm.

Tinh bột dập thẳng được bán với tên thương mại là Starch 1500 là loại tinh bột có tính trơn chảy tốt và có tính chịu nén cao. Tinh bột 1500 được dùng như tá dược độn trong viên nén dập thẳng, tá dược

đã, đồng thời có thể được dùng như tá dược trơn nếu dùng ở tỷ lệ cao hơn 10% trong viên nén.

– Cellulose vi tinh thể, tên thương mại là Avicel, là một loại tá dược độn khá đắt nên ít khi được dùng riêng mà thường phối hợp với các tá dược khác để cải thiện tính chất của viên. Có nhiều loại Avicel khác nhau dùng cho những phương pháp dập viên khác nhau: Avicel PH 101 dùng cho phương pháp xát hạt ướt, Avicel PH 102 dùng cho phương pháp dập thẳng và xát hạt khô... Avicel còn được dùng như tá dược dính và tá dược trơn.

Viên nén có Avicel ở hàm lượng cao có thể bị mềm khi bảo quản ở môi trường có độ ẩm cao.

– Dicalci phosphat. Cả hai dạng dicalci phosphat khan và ngâm nước đều có tính chịu nén rất tốt, giá rẻ nên được sử dụng nhiều. Viên điều chế bằng tá dược độn này thường trơn kém, nên thường phải phối hợp với các tá dược trơn.

– Tricalci phosphat là hỗn hợp của tricalci ortho phosphat và calci phosphat, công dụng của chất này tương tự như dicalci phosphat, thường dùng trong viên nén chứa vitamin và nguyên tố vi lượng vì vừa cung cấp calci vừa có tác dụng như tá dược độn.

– Magie carbonat được sử dụng làm tá dược độn trong viên nén dập thẳng. Tá dược này có tính thấm hút mạnh nên thích hợp cho viên nén chứa các chất lỏng như tinh dầu, cao dược liệu.

– Các tá dược độn khác: Magie oxyd, calci lactat tribasic.

d) Tá dược dính: Giúp cho các tiểu phân rắn liên kết lại với nhau tạo thành hạt hoặc viên có độ cứng thích hợp. Tá dược dính có thể được dùng dưới dạng bột mịn hoặc pha thành dung dịch hoặc hỗn dịch. Dạng dùng phụ thuộc vào phương pháp sản xuất được áp dụng và tính chất lý hoá của dược chất. Tỷ lệ sử dụng phụ thuộc vào tính chất của dược chất, phương pháp xát hạt và tính chất của máy dập viên.

Một số tá dược dính thông dụng:

– Gôm Arabic dùng dưới dạng bột mịn tỷ lệ $2 \div 3\%$, hoặc dùng dưới dạng dịch thể $10 \div 30\%$. Gôm Arabic cho viên có độ cứng lớn, khó rã, nên thường phải phối hợp với tá dược dính khác.

– Hồ tinh bột dùng dạng dịch thể $5 \div 10\%$.

– Tinh bột tiền gelatin hoá dùng dạng bột mịn trong phương pháp dập thẳng hoặc dạng dịch thể trong các phương pháp xát hạt.

– Acid alginic dùng dạng bột tỷ lệ $1 \div 5\%$, còn dùng làm tá dược rã với tỷ lệ tương tự.

– Gelatin được dùng dưới dạng dung dịch $3 \div 20\%$, cần cho thêm chất bảo quản như nipagin, nipasol, natri benzoat. Gelatin có tính dính tốt nhưng làm viên khó rã.

– Glucose được dùng dưới dạng bột mịn trong phương pháp dập thẳng.

– Methyl cellulose (Tylose) dùng dạng bột mịn hoặc dung dịch trong cồn.

– CMC hoặc Na CMC thường dùng dạng dung dịch trong phương pháp xát hạt ướt.

– Cellulose vi tinh thể (Avicel) là tá dược dính rất tốt dùng cho viên nén dập thẳng và xát hạt khô.

– Polyme acrylate: loại thường sử dụng nhất trong nhóm để làm tá dược dính là Eudragit E được dùng dạng dung dịch $5 \div 20\%$ trong cồn.

– Polyvinyl pyrrolidon (PVP) dùng dạng dung dịch $5 \div 10\%$ trong cồn hoặc hỗn hợp cồn–nước. PEG 4000 hoặc PEG 6000 dùng dạng dung dịch trong cồn hoặc nước.

Các tá dược dính có nguồn gốc tự nhiên (hồ tinh bột, gôm arabic, gelatin) thường không ổn định về chất lượng gây khó khăn cho quá trình sản xuất và ảnh hưởng đến chất lượng viên nên hiện nay ít được dùng.

e) Tá dược rã

Các loại tá dược rã phổ biến hiện nay là:

- Tinh bột các loại (ngô, sắn, khoai tây, lúa mỳ).
- Sodium starch glycolat (Explotab, Primogel, DST).
- Tinh bột biến tính.
- Tinh bột bắp biến tính (Starch 1500).
- Algins (natri alginat)

Tá dược rã thường được trộn chung với các thành phần khác trước khi xát hạt (tá dược rã nội). Tuy nhiên tá dược rã có thể cho thêm sau khi xát hạt (tá dược rã ngoại) để giúp cho viên nén rã dễ dàng hơn khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá hoặc môi trường thử, hoặc có thể chia tá dược rã thành hai phần để viên vừa có tá dược rã nội vừa có tá dược rã ngoại, khi đó viên sẽ rã tốt hơn.

g) Tá dược trơn bóng

Tá dược trơn có bốn chức năng:

- Tạo khả năng trượt giữa các hạt, làm tăng lưu tính của hạt, giúp viên đạt độ đồng đều khối lượng.
- Tăng khả năng chống dính, làm cho các hạt bột dính vào chày cối.
- Tăng khả năng chống ma sát, làm giảm ma sát giữa các tiểu phân hạt khi dập viên do đó truyền sức ép vào khối hạt được tốt hơn.
- Tạo bóng, tạo cho viên một vẻ đẹp, bóng láng. Các tá dược trơn bóng được phân loại như sau:
 - Nhóm giúp cho sự chảy của hạt (Trượt, glidants): Talc, aerosil, acid boric, calci stearat, Mg stearat, Zn stearat, PEG 4000, PEG 6000.
 - Nhóm chất chống dính (Antiadhesives): Acid stearic, aerosil, talc.
 - Nhóm các chất trơn (Lubricants): Talc, magie stearat, natri lauryl sulfat.

Đối với các viên nén pha thành dung dịch hoặc viên sủi bọt, cần chọn loại tá dược trơn bóng tan được trong nước như acid boric, natri borat, natri lauryl sulfat, PEG 4000 hoặc PEG 6000...

h) Các tá dược khác

- Chất bảo quản: Nipagin, nipasol, natri benzoat.
- Chất chống oxi hoá: Natri bisulfit.
- Tá dược đệm: Calci carbonat, calci triphosphat, natri citrat.
- Tá dược màu: Màu thiên nhiên, màu vô cơ, màu hữu cơ tổng hợp (tan trong nước và không tan trong nước).
- Tá dược mùi: Các loại tinh dầu tự nhiên, tổng hợp, vanilin.
- Tá dược tạo vị: Các loại đường (glucose, sorbitol, saccharose, saccharin, Na saccharin, aspartam, kali acesulfam, Na cyclamate).

i) Bao bì dùng cho viên nén

Bao bì là một thành phần của dược phẩm, có các chức năng sau:

- Giúp nhận biết, định danh sản phẩm.
- Bảo vệ bảo quản thuốc.
- Thuận tiện cho vận chuyển thành phẩm.
- Tạo thuận lợi cho người tiêu dùng.
- Tăng cường vẻ mỹ quan để thu hút người tiêu dùng.

Các nguyên liệu dùng làm bao bì phải có các tiêu chuẩn sau:

- Rẻ tiền.
- Không độc.
- Có độ bền cơ học cao.
- Không thấm ẩm hoặc thấm ẩm ở một mức độ chấp nhận được.
- Không tương tác, không nhả mùi, không nhả màu, không hấp phụ mùi của thuốc.
- Dễ định hình trong các máy ép vi.
- Dễ in chữ hoặc các logo.
- Phù hợp với các máy đóng bao bì, tỷ lệ loại thấp.
- Dễ mở và dễ đóng (chai lọ), có khả năng ngăn ngừa trẻ em.
- Dễ sản xuất và dễ bảo quản (chống được nhiễm bẩn và vi sinh vật).

Các loại nguyên liệu dùng chế tạo bao bì viên nén bao gồm: Giấy, carton, thuỷ tinh, kim loại, nhôm lá, bông, các loại nhựa.

k) Nguyên liệu làm chai đựng thuốc viên

Thủy tinh. Nguyên liệu có nguồn gốc vô cơ, không thấm âm và khí. Hầu như không tương tác với bất kỳ nguyên liệu nào. Thủy tinh màu hổ phách có khả năng chống ánh sáng.

HDPE (High density polyethylen) và PE (Polyethylen): Nhẹ, dễ bảo quản, vận chuyển. Khả năng chống ẩm của nhựa polyethylen rất kém.

l) Nguyên liệu làm vỉ bấm

– Lớp vỉ trên PVC (Polyvinyl clorid): Nhiệt độ định hình trong khoảng $120 \div 140^{\circ}\text{C}$, thích hợp cho tất cả các máy ép vỉ. Khả năng chống ẩm kém.

PP (Polypropylen): Nhiệt độ định hình trong khoảng $140 \div 150^{\circ}\text{C}$, đòi hỏi máy ép vỉ phải gia nhiệt ở nhiệt độ cao và chính xác, có hiện tượng co kéo làm nhăn vỉ ngay sau khi tạo hình. Chống ẩm tốt và không sinh clo khi đốt, được sử dụng nhiều ở châu Âu.

PVC tráng PVDC (Polyvinyliden clorid): Khả năng chống thấm ẩm cao, PVDC được tráng ở mặt trong (mặt tiếp xúc với thuốc).

PET (Polyethylen terephthalate) và PS (Polystyren): Tạo hình rất dễ nhưng khả năng chống ẩm rất kém.

Bảng 10.1. Tính thấm ẩm của một số plastic

Loại plastic	Tốc độ thấm ẩm (g/ 100 inch ² / 24 giờ)
HDPE	0,3
LDPE	$1,3 \div 1,5$
PP	0,7
PS	$7 \div 10$
PVDC	$0,2 \div 0,6$
PVC	$2,0 \div 5,0$

Mặt lưng. Thường làm bằng giấy nhôm, giấy nhôm tráng PET hoặc giấy tráng nhôm và PET. Tính chống ẩm tùy thuộc vào độ dày

của màng nhôm, màng nhôm dày từ 25 μ m trở lên hầu như không thấm ẩm.

m) Nguyên liệu làm vỉ xé

Nguyên liệu làm vỉ xé có thể là plastic hoặc giấy nhôm tráng plastic tùy thuộc vào yêu cầu chống ẩm của chế phẩm. Vỉ xé thích hợp cho viên có kích thước lớn hoặc viên cần chống ẩm tốt.

III. YÊU CẦU CĂN BẢN TRONG SẢN XUẤT VIÊN NÉN

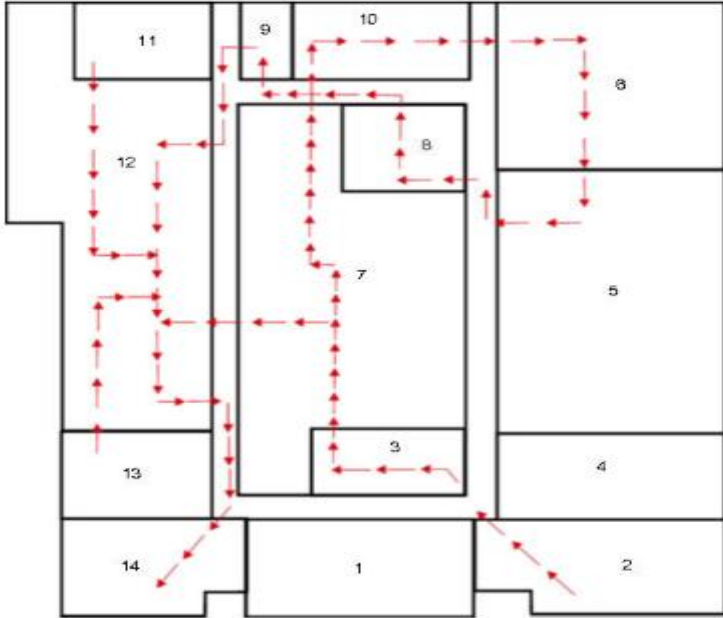
1. Quy trình sản xuất: Công thức và quy trình sản xuất phải có tính khả thi, phù hợp với điều kiện trang thiết bị của cơ sở sản xuất. Cần phải có sự phối hợp chặt chẽ giữa các nhà nghiên cứu xây dựng công thức và nhân viên ở các bộ phận sản xuất. Yêu cầu này rất quan trọng khi xây dựng một quy trình sản xuất với một thiết bị mới hoặc sử dụng tá dược mới.

2. Thiết bị: Lựa chọn đúng thiết bị, vận hành thiết bị thành thạo, bảo quản thiết bị tốt là một yêu cầu quan trọng cần phải quan tâm ngay từ khi xây dựng quy trình sản xuất. Người tham gia vào dây chuyền sản xuất không những phải am hiểu về thiết bị chịu trách nhiệm chính mà còn phải có những hiểu biết nhất định về những trang thiết bị phải dùng trong quy trình sản xuất.

3. Nhà xưởng: Nhà xưởng phải được xây dựng theo những yêu cầu của GMP. Diện tích xây dựng phải phù hợp cho từng công đoạn của quy trình. Vật liệu xây dựng phải không được hấp phụ, nhả mùi hoặc có thể phản ứng với nguyên liệu.

Khi thiết kế tổng thể và các bộ phận trong phân xưởng thuốc viên nén phải luôn luôn chú ý chiều di chuyển của nguyên vật liệu và phải kiểm soát được sự nhiễm chéo. Mục tiêu quan trọng nhất là có sự cách ly giữa các sản phẩm đang trong giai đoạn biệt trừ và sản phẩm không đạt tiêu chuẩn. Tùy thuộc diện tích sẵn có và nhu cầu sản xuất có thể thiết kế khu vực sản xuất theo các mô hình sau:

a) Khu vực sản xuất bao quanh kho trung tâm (perimeter manufacturing center warehouse)



Hình 10.1. Sơ đồ thiết kế theo mô hình “Khu vực sản xuất bao quanh kho”.

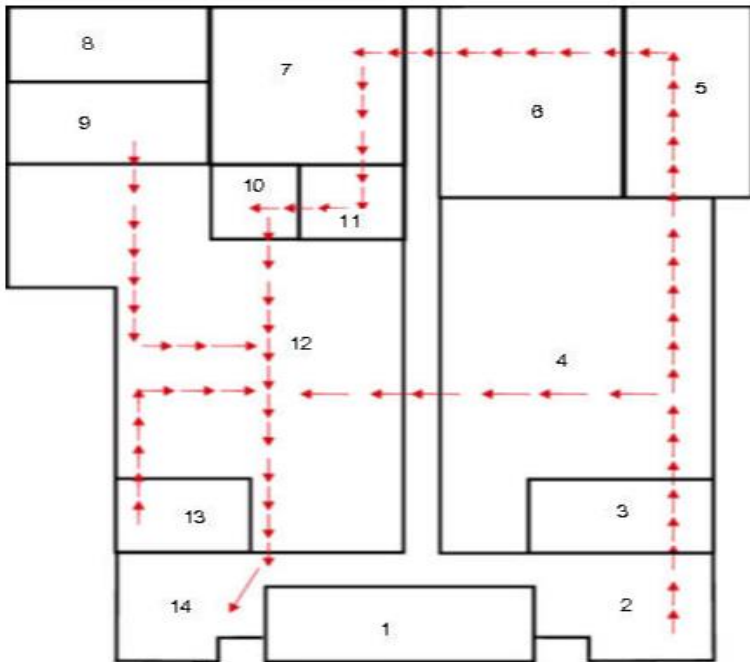
(1) Văn phòng; (2) Phòng tiếp nhận nguyên liệu; (3) Biệt trữ nguyên liệu; (4) Phòng bao viên; (5) Khu vực nén viên; (6) Khu vực xát hạt; (7) Kho chứa nguyên liệu đã được chấp nhận; (8) Phòng chứa sản phẩm biệt trữ; (9) Kho chứa sản phẩm đã được đã được duyệt; (10) Cấp phát nguyên liệu; (11) Khu vực sản xuất thuốc dạng lỏng hoặc bán rắn; (12) Khu vực đóng gói; (13) Phòng in và cấp phát nhãn; (14) Khu vực giao thành phẩm.

Mô hình này được sử dụng tương đối phổ biến. đặc trưng của mô hình là khu vực trung tâm sẽ là kho chứa nguyên liệu sản xuất, nguyên liệu đóng gói; các khu vực sản xuất và đóng gói được thiết kế xung quanh kho. Nguyên phụ liệu dùng cho sản xuất sẽ di chuyển từ khu vực tiếp nhận và biệt trữ vào kho. Nguyên liệu sẽ được cân và cấp phát với lượng phù hợp với lô sản xuất và được chuyển thẳng vào

khu sản xuất. Sau khi hoàn thành sản xuất, sản phẩm được chuyển vào kho biệt trữ và được chuyển vào kho thành phẩm khi có phiếu xuất lô. Khi có lệnh đóng gói, nguyên liệu đóng gói và viên sẽ được cấp phát và chuyển vào khu vực đóng gói.

Ưu điểm của mô hình thiết kế này là tiết kiệm được diện tích vì khu vực cấp phát gần kề khu vực sản xuất. Tuy nhiên, đường di chuyển của các sản phẩm (hoặc nguyên liệu) cắt chéo nhau nên có thể gây ra nhiễm chéo hoặc nhầm lẫn.

b) Di chuyển theo đường cong (circular flow)



Hình 10.2. Sơ đồ thiết kế theo mô hình “Di chuyển theo đường cong”

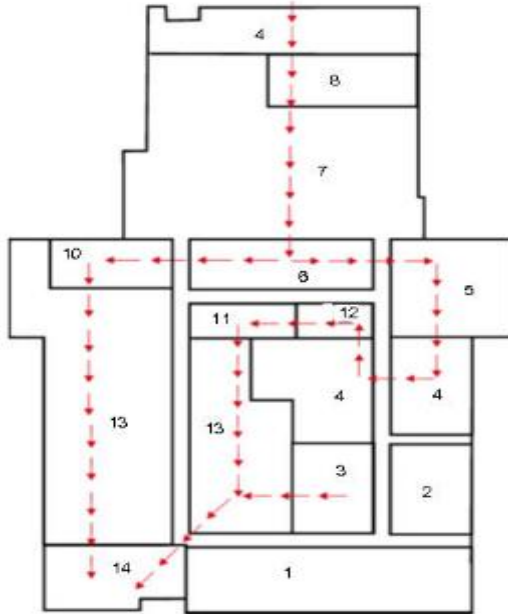
(1) Văn phòng; (2) Phòng tiếp nhận nguyên liệu; (3) Biệt trữ nguyên liệu; (4) Nguyên liệu đã được chấp nhận; (5) Cấp phát nguyên liệu; (6) Khu vực xát hạt; (7) Khu dập viên; (8) Phòng bao viên; (9) Khu vực sản xuất thuốc lỏng và bán rắn; (10) Nguyên liệu

đóng gói đã được duyệt cấp; (11) Biệt trữ bán thành phẩm; (12) Khu vực đóng gói; (13) Phòng in và cấp phát nhãn; (14) Khu vực giao thành phẩm.

Theo thiết kế này, khu vực chứa nguyên liệu và phụ liệu đã duyệt phát và khu vực cấp phát được bố trí nằm hẳn về một khu vực được ngăn cách với khu sản xuất, biệt trữ thành phẩm, kho bán thành phẩm và đóng gói bởi một hành lang. đường di chuyển của nguyên vật liệu tương tự như mô hình kho trung tâm. Tuy nhiên, nguyên vật liệu chỉ di chuyển theo một chiều, nên hạn chế được sự nhiễm chéo hoặc nhầm lẫn.

c) Di chuyển theo đường thẳng (straight line flow)

Nguyên vật liệu được di chuyển theo đường thẳng. Sự nhiễm chéo trong trường hợp này được hạn chế đến mức tối thiểu. Thiết kế này có nhược điểm là cần nhiều diện tích.



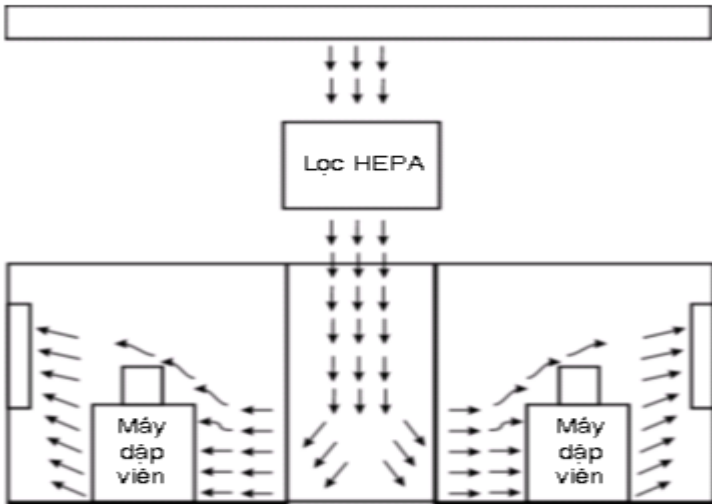
Hình 10.3. Sơ đồ thiết kế theo mô hình “Di chuyển theo đường thẳng”

(1) Văn phòng; (2) Phòng bao viên; (3) Phòng in và cấp phát nhãn; (4) Phòng nén viên; (5) Khu vực xát hạt; (6) Cấp phát nguyên liệu; (7) Nguyên liệu đã được chấp nhận; (8) Biệt trữ nguyên liệu đã nhận; (9) Khu vực tiếp nhận nguyên liệu;

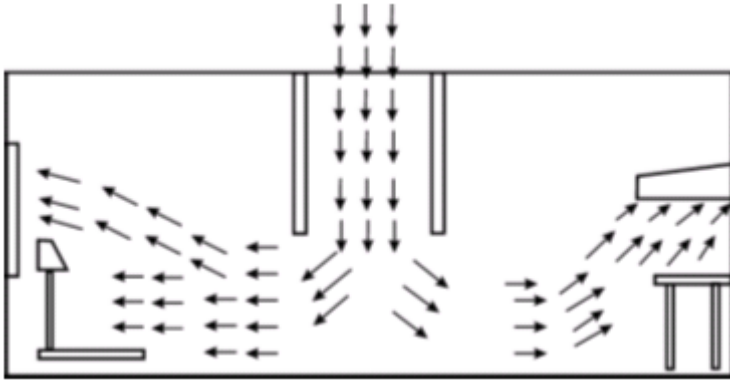
(10) Khu sản xuất thuốc lỏng và bán rắn; (11) Nguyên liệu đóng gói đã duyệt cấp; (12) Biệt trữ bán thành phẩm; (13) đóng gói; (14) Khu vực giao thành phẩm.

Một trong những vấn đề phải quan tâm hàng đầu trong thiết kế cơ sở sản xuất dạng phân liều rắn là hệ thống xử lý không khí. Cơ sở phải được thiết kế sao cho không khí trước khi vào các phân xưởng phải qua hệ thống lọc, đến các khu vực với các áp suất khác nhau sau đó được luân chuyển tuần hoàn ra khỏi phân xưởng.

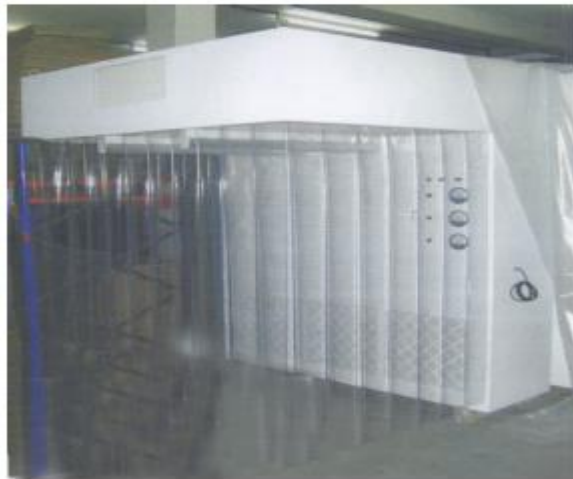
Khu vực cân và cấp phát nguyên liệu phải là khu vực kín có những trạm hoặc buồng cân riêng biệt để thao tác cân và lấy mẫu có thể được tiến hành trong cùng một thời điểm. Khu vực này có thể được thiết kế với những luồng không khí trải thành lớp mỏng di chuyển theo chiều ngang hoặc có các thiết bị thu hút bụi. Không khí cung cấp cho khu vực này phải được lọc qua hệ thống lọc HEPA.



Hình 10.4. Sơ đồ hệ thống khí trong khu vực dập viên



Hình 10.5. Hệ thống hút bụi trong khu vực cân và lấy mẫu nguyên liệu

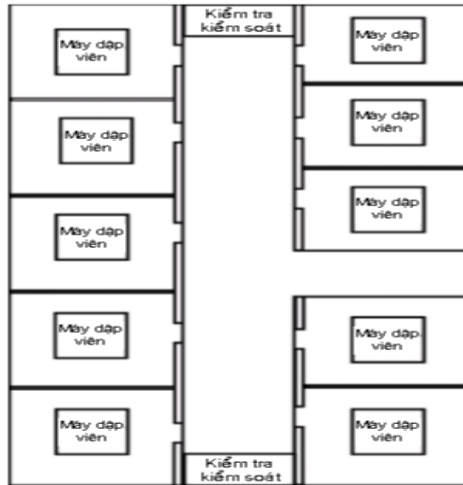


Hình 10. 6. Buồng cân nguyên liệu

Khi thiết kế khu vực xát hạt phải quan tâm đến luồng di chuyển của nguyên liệu. Khi nguyên liệu di chuyển dễ dàng vào các khu vực chế biến thì khả năng ô nhiễm sẽ giảm. Thông thường áp suất trong khu vực trộn và xát hạt phải thấp hơn hành lang phía ngoài để tránh bụi thuốc thoát ra hành lang.

Mỗi máy dập viên phải được đặt trong một phòng riêng. Phòng chứa máy dập viên có thể có kích thước khác nhau phù hợp với kích cỡ của máy dập viên. Nếu có thể, máy dập viên nên được đặt trên một kệ kim loại chắc chắn, kệ này có thể di chuyển dễ dàng bằng xe nâng dùng điện để đưa đến khu vực vệ sinh máy và thay chày cối (thay vì vệ sinh và lắp ráp chày cối tại phòng dập viên). Các phòng chứa máy dập viên nên có áp suất thấp hơn áp suất hành lang để tránh bụi thoát ra hành lang gây nhiễm bụi sang các phòng khác khi mở cửa phòng dập viên. Phòng dập viên cần độ ẩm thấp phải được xây dựng bằng vật liệu có tính thấm ẩm rất thấp và nên có chốt gió (airlock). Không khí cung cấp cho các phòng này phải được lọc sơ bộ ngay tại thiết bị thu hút bụi và được lọc, sau đó qua hệ thống lọc HEPA.

Độ ẩm và nhiệt độ trong khu vực sản xuất viên nén phải được duy trì để vừa bảo đảm nguyên liệu và chế phẩm không bị hỏng, đồng thời phải tạo cảm giác dễ chịu cho công nhân tham gia và dây chuyền sản xuất. Ngoại trừ những trường hợp đặc biệt, phòng dập viên và bao viên nên được duy trì ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 45%.



Hình 10.7. Sơ đồ một khu vực dập viên

4. Nhân sự

Phải có đầy đủ nhân sự ở tất cả các giai đoạn của quy trình sản xuất. Tất cả các nhân viên tham gia vào sản xuất phải được huấn luyện để hoàn thành công việc theo đúng chức năng đã xác định.

Nhân sự tham gia dây chuyền sản xuất viên nén gồm:

– Nhân viên vận hành máy trộn, xát hạt, dập viên. Ngoài kỹ năng vận hành, vệ sinh các thiết bị được giao, nhân viên vận hành phải được huấn luyện các kỹ năng liên quan đến sản phẩm và bán thành phẩm của từng quy trình sản xuất cụ thể.

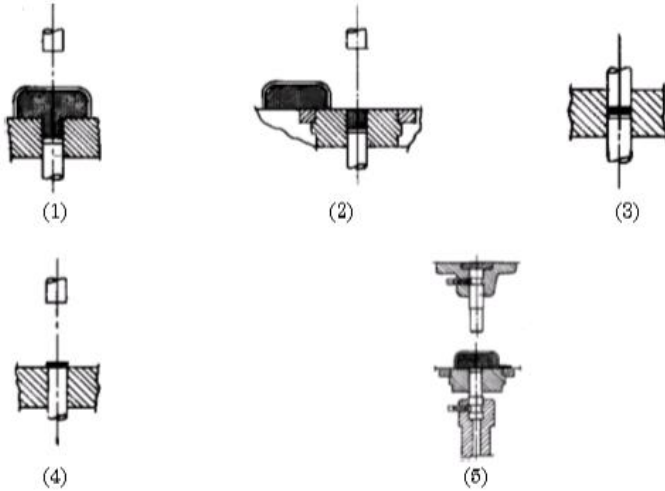
– Nhân viên kỹ thuật. Ngoài kiến thức chuyên môn về cơ điện, các nhân viên kỹ thuật phục vụ trong dây chuyền sản xuất phải được huấn luyện các kỹ năng tương tự như nhân viên vận hành máy.

– Giám sát dây chuyền sản xuất. Người giám sát dây chuyền sản xuất thuốc viên nén phải là người đã được huấn luyện thuần thục, đồng thời có kinh nghiệm và hiểu biết sâu sắc về quy trình sản xuất, nếu có thể người giám sát nên có những kỹ năng nhất định về vận hành và bảo trì các thiết bị dùng trong sản xuất. Kỹ năng thiết lập kế hoạch sản xuất, lập dự trù nguyên phụ liệu và vận hành quy trình sản xuất để cho ra sản phẩm đạt chất lượng theo như đã dự kiến là những yêu cầu cần thiết đối với người giám sát quy trình sản xuất.

IV. MÁY DẬP VIÊN

1. Máy dập viên tâm sai

Máy chỉ có một bộ chày cối nên còn được gọi là máy dập viên đơn chày. Lực nén từ máy dập viên tâm sai là do chày trên di chuyển trên một hệ thống cam lệch tâm. Máy dập viên tâm sai có lực nén lớn nên rất thuận lợi trong trường hợp dập viên có khối lượng lớn (viên nhai, viên sủi bọt, viên pha dung dịch dùng ngoài) hoặc sản xuất viên nén có thành phần là dược liệu.



Hình 10.8. Chu trình hoạt động của máy dập viên tam sai
 (1) Phễu tiếp liệu nạp cốm vào cối; (2) Phễu tiếp liệu lùi ra sau để gạt hạt thừa; (3) Nén viên; (4) Chày dưới đưa viên lên mặt cối; (5) Phễu tiếp liệu đi tới đẩy viên ra và nạp hạt cho chu kỳ tiếp theo



Hình 10.9. Bộ chày cối với nhiều đầu dập

Do máy chỉ có một bộ cối chày nên công suất rất thấp, có thể khắc phục bằng cách dùng bộ cối chày có nhiều đầu dập để có thể dập nhiều viên trong một chu trình. Lực nén viên chủ yếu là do chày

trên, nên viên cứng hơn ở mặt trên. Ngoài ra máy còn có nhược điểm là gây tiếng ồn khi vận hành và bay bụi nhiều khi dập viên.

2. Máy dập viên xoay tròn

Chu trình nén viên trên máy xoay tròn gồm các giai đoạn sau:

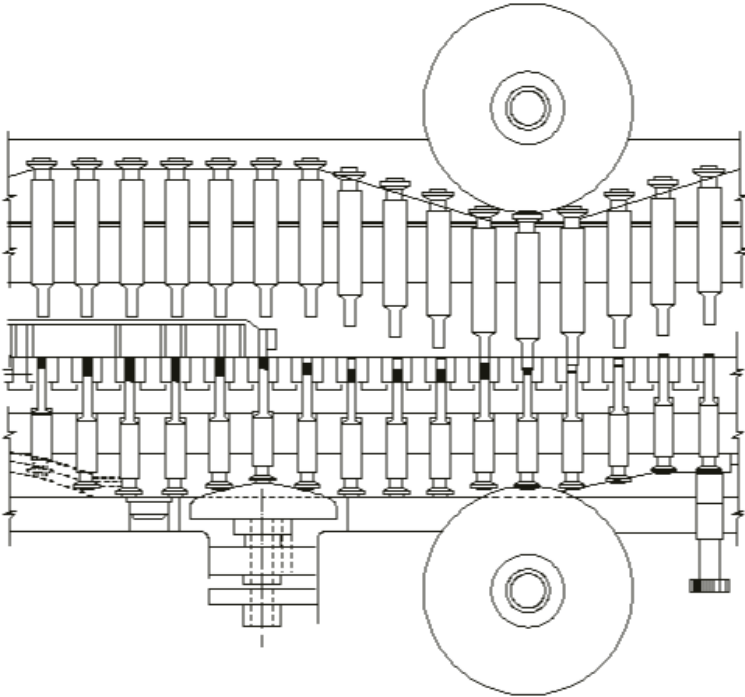
– Hạt cốm từ phễu đổ vào khung phân phối cốm. Khung phân phối cốm gồm nhiều ngăn nối liền nhau để trải hạt cốm trên một diện tích rộng để cho các cối có đủ thời gian nhận cốm. Tại thời điểm này, cam dưới dẫn chày dưới tụt xuống đáy để nhận cốm vào buồng nén.

– Chày dưới và cối di chuyển đến vị trí cam kiểm soát để điều chỉnh vị trí của chày dưới trong cối, thanh gạt gắn trên khung phân phối cốm sẽ gạt bằng mặt khối cốm trong buồng nén để có một khối lượng hạt nhất định.

– Sau khi điều chỉnh khối lượng cốm trong cối, chày dưới di chuyển qua khối cam kiểm soát, chày dưới theo cam dẫn để hạ xuống thấp.

– Chày dưới di chuyển đến trục nén dưới, chày trên cũng di chuyển đến trục nén trên để ép khối hạt trong cối. Lực nén được điều chỉnh bằng cách thay đổi khoảng cách tới hạn giữa hai đầu chày trong cối khi cả hai đầu chày đều ở vị trí của đỉnh nén. Trục nén trên thường được cố định, trục nén dưới có thể điều chỉnh để xác lập độ cao của chày dưới.

– Sau khi nén, chày trên được rút lên theo cam dẫn, chày dưới đi lên theo cam dẫn để đưa viên lên ngang bằng mặt cối, vị trí viên trên mặt cối được điều chỉnh bằng núm đẩy viên. Viên được gạt ra khỏi máy bằng một thanh gạt gắn cố định phía trước khung phân phối cốm.



Hình 10.10. Sơ đồ các giai đoạn nén viên trên máy xoay tròn
 Một vài máy xoay tròn có thể được thiết kế để cho 2÷3 chu trình nén ứng với một vòng quay của mâm mang cối bằng cách thêm phễu tiếp liệu, khung phân phối cám, cam dẫn hướng và trục nén.

Các máy khác nhau có thể có công suất khác nhau, công suất (viên/ đơn vị thời gian) phụ thuộc vào số lượng chày cối, số trạm nén và tốc độ quay của máy.

Ưu điểm của máy dập viên xoay tròn:

- Công suất lớn.
- Máy chạy êm, ít bay bụi.
- Có thể dập viên nhiều lớp.
- Có thể dập viên bao bột (viên có nhân).

3. Cối chà cho máy dập viên

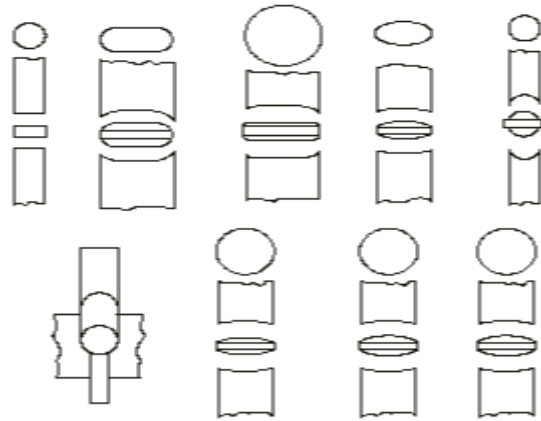
– Cối và chày là bộ phận xác định hình dạng, kích thước và các dấu hiệu nhận dạng của viên.

– Mỗi bộ chày gồm: Chày trên, chày dưới, cối.

– Trên máy tâm sai, phần thân chày được gắn cố định trên máy, phần đầu đập được thiết kế khác nhau tùy theo kích thước và kiểu dáng viên.

– Trên máy đập viên quay tròn, chày có cấu tạo gồm:

Đầu chày phẳng để tiếp xúc với trục nén, có một cạnh vát tròn để tiếp xúc với cam dẫn hướng. Cổ chày tròn có đường kính nhỏ hơn đầu chày. Thân chày hình trụ, trên thân có các chốt định vị chuyển động của thân chày trong trường hợp đập viên không phải là hình tròn hoặc một thân chày mang nhiều đầu đập. Đầu đập có thể được chế tạo liền hoặc rời với thân chày tùy theo hình dạng kích cỡ của viên yêu cầu. Một thân chày có thể mang một hoặc nhiều đầu đập. Chiều dài đầu đập của chày dưới dài hơn của chày trên. Khi viên có hình dáng không phải hình trụ tròn, thân chày trên phải được lắp định vị bằng chốt then, đảm bảo chày chỉ được chuyển động trượt tịnh tiến lên xuống mà không được quay tròn. Khi lắp chày định vị, phải lắp chày trên trước để xác định vị trí của cối. Chày dưới luôn luôn nằm trong cối.



Hình 10.11. Mô hình các cối chày và các mẫu viên tương ứng



Hình 10.12. Bộ cối chày có then định vị

V. VAI TRÒ CỦA HẠT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NÉN

Xát hạt là một quy trình công nghệ nhằm liên kết các tiểu phần rã lại với nhau thành những khối kết tụ có kích thước tương đối đồng nhất trong khoảng $0,1 \div 2,0\text{mm}$, trong sản xuất viên nén thường dùng hạt có kích thước trong khoảng $0,5 \div 1,5\text{mm}$.

Sự xát hạt nhằm các mục đích chính là tăng lưu tính và khả năng chịu nén của khối bột, như vậy sẽ giúp cho viên có khối lượng đồng nhất và có độ bền cơ học đạt tiêu chuẩn. Sự xát hạt còn giúp tránh được sự phân lớp của khối bột ở các giai đoạn tiếp theo sau khi đã trộn với dược chất, giảm bay bụi và tránh được ô nhiễm chéo trong quá trình sản xuất viên nén.

Trước đây, giai đoạn sản xuất hạt chưa được quan tâm nhiều, các nhà sản xuất chỉ quan tâm đến chất lượng của viên hơn là chất lượng của hạt, thực ra chất lượng của viên luôn luôn phụ thuộc vào chất lượng của hạt. Ngày nay, sự kiểm tra tiêu chuẩn chất lượng của hạt và các kiểm tra kiểm soát trong quá trình tạo hạt phải được thực hiện để đảm bảo quy trình sản xuất luôn luôn ổn định. Chất lượng của hạt ảnh hưởng đến nhiều chỉ tiêu của viên nén như thời gian rã, độ hoà tan, độ cứng, độ mài mòn. Nếu chất lượng hạt không ổn định, sẽ mất rất nhiều thời gian để xử lý các vấn đề nảy sinh trong dây chuyền sản xuất. Thành phần công thức và quy trình xát hạt khác nhau sẽ cho

hạt có những tính chất khác nhau.

1. Kích thước và hình dạng hạt: Kích thước và hình dạng có ảnh hưởng trực tiếp đến khối lượng trung bình của viên nén. Hạt càng lớn và có dạng càng gần hình cầu thì lưu tính càng cao. Tuy nhiên hạt quá lớn sẽ rất khó, nên làm viên khó rãi.

2. Diện tích bề mặt: Diện tích bề mặt của hạt giữ vai trò quan trọng trong trường hợp dược chất không tan hoặc ít tan trong nước. Trong những trường hợp này, cỡ hạt và đặc biệt là diện tích bề mặt của hạt có ảnh hưởng đáng kể tới tốc độ hoà tan.

3. Tỷ trọng: Tỷ trọng ảnh hưởng đến hệ số nén, độ xốp của viên, thời gian rãi, độ phóng thích dược chất và hình dạng cảm quan của viên. Hạt có tỷ trọng lớn, thể chất cứng rắn cần có lực nén lớn để có thể liên kết và biến dạng khi tạo thành viên. Tuy nhiên lực nén cao sẽ tạo viên có thời gian tan rãi chậm và khó phóng thích dược chất. Có những trường hợp viên rãi ngay nhưng hạt không thể rãi được để phóng thích hoạt chất. Hạt chắc cứng ít bị mài mòn, ma sát trong quá trình nén dập cao. Tỷ trọng biểu kiến của hạt được xác định theo phương trình:

$$\rho_{ph} = \frac{M}{V_b}$$

M – Khối lượng của hạt; V_b – Thể tích biểu kiến của hạt.

Thể tích chiếm chỗ của khối hạt có thể xác định bằng ống đong có chia vạch: Một mẫu thử đã được cân khối lượng chính xác, được cho vào ống đong, sau đó ống được gõ nhẹ cho đến khi không ghi nhận được sự giảm thể tích nữa. Trong trường hợp gõ thủ công phải chuẩn hoá cách gõ, hoặc có thể dùng thiết bị xác định tỷ trọng biểu kiến thiết kế theo mô hình sau:

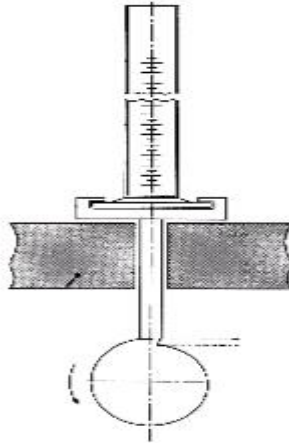
Hệ số nén C (%)

$$C = \frac{\rho_b - \rho_u}{\rho_b} \times 100$$

ρ_b – Tỷ trọng biểu kiến trước khi gõ.

ρ_u – Tỷ trọng biểu kiến sau khi gõ.

Hệ số nén lớn thể hiện tính chảy của hạt kém và ngược lại.



Hình 10.13. Mô hình nguyên tác hoạt động của thiết bị xác định thể tích biểu kiến

4. Độ bền và độ xốp

Độ bền và độ xốp của hạt là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến:

– Phân bố cỡ hạt.

– Khả năng nén hạt dính vào nhau: hạt quá cứng sẽ khó dập viên.

5. Tính chảy (độ trơn chảy – lưu tính)

Đặc tính chảy của dòng tiểu phân chất rắn chịu tác động lực ma sát, sức căng bề mặt, lực cơ học gây ra bởi sự cài vào nhau giữa các hạt có góc cạnh khác nhau, lực tĩnh điện, lực dính hoặc lực Van der Waals.

Tất cả các lực này có thể ảnh hưởng lên tính chất chảy của hạt. Chúng còn có thể ảnh hưởng lên các tính chất khác của hạt:

– Cỡ hạt và phân bố cỡ hạt.

– Hình dáng hạt.

- Kết cấu hạt hoặc độ thô của hạt.
- Năng lượng bề mặt.
- Diện tích bề mặt.
- Với bột mịn ($\leq 150\mu\text{m}$) lực ma sát và lực Van der Waals chiếm ưu thế.
- Với hạt ($\geq 150\mu\text{m}$) được sản xuất bằng phương pháp xát hạt ướt, lực ma sát thường chiếm ưu thế hơn lực Van Der Waals.
- Khi kích thước của hạt tăng lên các tính chất vật lý, tính chất cơ học và sự sắp xếp của chúng thay đổi theo.

6. Góc nghỉ: Phương pháp xác định góc nghỉ là phương pháp đơn giản để đánh giá lưu tính một cách gián tiếp. Để thu được kết quả tương đối ổn định cần chuẩn hoá thao tác đổ hạt. Hạt được đổ qua một phễu gắn cố định. đo đường kính và chiều cao của khối hạt hình chóp từ đó tính được góc α

$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \rightarrow \alpha = \text{arctg } \frac{h}{r}$$

Nếu: $\alpha \leq 30^\circ$: Hạt chảy tốt.

$\alpha \geq 40^\circ$: Hạt chảy kém.

VI. CÁC PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN

1. Sản xuất viên nén bằng phương pháp dập trực tiếp (dập thẳng): Phương pháp dập trực tiếp trước đây được hiểu là dập đơn chất, do đó chỉ có những dược chất có tính trơn chảy và tính chịu nén tốt như KBr, KCl, NaCl... được sử dụng để dập trực tiếp. Trên thực tế, các trường hợp dập đơn chất rất khó áp dụng vì viên có thể khó rã, nên không cho tác dụng điều trị tốt. Ngoài ra, có rất nhiều dược chất có liều điều trị rất thấp nên khó có thể điều chế được viên nén mà không thêm tá dược.

Ngày nay, phương pháp dập trực tiếp được hiểu là phương pháp dập viên không qua giai đoạn xát hạt.

a) Ưu điểm của phương pháp

Sản xuất viên nén bằng phương pháp dập thẳng chỉ cần có hai thiết bị căn bản là thiết bị trộn khô và máy dập viên. Theo phương pháp này có thể tiết kiệm được chi phí đầu tư trang thiết bị và cơ sở vật chất, quy trình sản xuất nhanh hơn và tiết kiệm được năng lượng hơn khi sản xuất bằng các phương pháp xát hạt. So với viên được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt, tốc độ phóng thích dược chất của viên nén điều chế bằng phương pháp dập thẳng ít thay đổi theo thời gian bảo quản.

Phương pháp này cũng thích hợp cho những dược chất dễ bị phá huỷ bởi nhiệt.

b) Các vấn đề cần lưu ý trong phương pháp dập thẳng

Lưu tính của khối bột và khả năng kết dính (tính chịu nén) của dược chất và tá dược là hai yếu tố phải được quan tâm hàng đầu trong phương pháp dập thẳng. Các tá dược dùng dập thẳng phải là loại tá dược đa chức năng.

Khối bột dùng trong phương pháp dập thẳng có thể bị tách lớp ở các công đoạn sau khi trộn, dẫn đến không đồng đều hàm lượng, nhất là trong trường hợp viên có hàm lượng nhỏ. Để ngăn ngừa hiện tượng tách lớp có thể chọn tá dược có tỷ trọng và kích thước gần với tỷ trọng và kích thước của dược chất, điều này hầu như khó có thể thực hiện được trong trường hợp viên có hàm lượng thấp vì dược chất phải được nghiền mịn để đảm bảo dược chất phân bố đều trong khối bột ở giai đoạn trộn khô.

Kích thước tiểu phân dược chất, để tăng tốc độ hoà tan và tăng sinh khả dụng của thuốc viên nén, nhiều dược chất được sản xuất dưới dạng bột siêu mịn, các loại dược chất này có tính chịu nén và lưu tính rất kém do ma sát giữa các tiểu phân lớn.

Tuy nhiên, dược chất được nghiền mịn lại giúp cho sự trộn đều dễ dàng hơn trong trường hợp điều chế các viên có hàm lượng nhỏ.

Rất khó phối hợp đồng đều các chất màu trong phương pháp dập trực tiếp, để khắc phục có thể dùng màu không tan được nghiền

đến dạng siêu mịn.

Do có nhiều chất rắn dưới dạng hạt mịn nên thường phải dùng nhiều tá dược trơn hơn các phương pháp xát hạt. Cần xác định cụ thể loại tá dược trơn, tỷ lệ sử dụng và thời gian trộn. Sử dụng ít tá dược trơn sẽ làm viên có sai số hàm lượng và khối lượng, nhiều tá dược trơn làm viên có khuynh hướng mềm. Chỉ nên trộn trong thời gian khoảng $3 \div 5$ phút và nên trộn sau khi đã trộn tất cả các thành phần khác.

Dược chất dập thẳng. Các dược chất dập thẳng được sản xuất nhằm cải thiện lưu tính và tính chịu nén của dược chất. Các dược chất dập thẳng được cung cấp dưới hai dạng:

– Dạng kết tinh tinh thể lớn. Một vài dược chất có thể được kết tinh dạng tinh thể lớn và có thể dùng dập thẳng như Vitamin C, Aspirin...

– Dược chất được xát hạt sẵn. Dược chất kết tinh dạng Otinh thể lớn có khuynh hướng dòn nên tính chịu nén không cao, để khắc phục một số nhà sản xuất cung cấp nguyên liệu dưới dạng được xát hạt sẵn như:

C 90 (Roche): Vitamin C xát hạt sẵn với 10% tinh bột.

C 95 (Roche): Vitamin C xát hạt sẵn với 5% methyl cellulose.

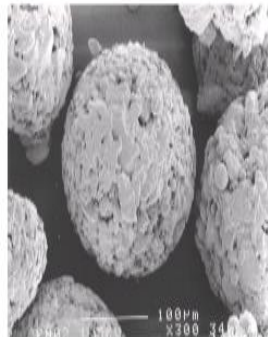
C 97 (Takeda): Vitamin C xát hạt sẵn chỉ chứa khoảng 3% tá dược.

Acetaminophen dập thẳng (Cornpap): hàm lượng 90%, có tính chịu nén và lưu tính cao. Ibuprofen dập thẳng (Mallinckrodt): hàm lượng 63%.

Tá dược dùng trong phương pháp dập thẳng phải là loại tá dược đa chức năng, ít nhất phải bao gồm chức năng chính là độn, dính, rã... một số tá dược dập thẳng còn có thêm chức năng trơn như tinh bột 1500.



Hình 10.14. Lactose monohydrat dạng kết tinh dùng cho các phương pháp xát hạt



Hình 10.15. Lactose phun sấy dùng cho phương pháp dập thẳng

Bảng 10.2. Một số tá dược dập thẳng thông dụng

Tên thông dụng	Tên thương mại
Lactose	DCL, Tablettose, Fas Flo Lactose
Avicel 101, 102	Emcocel
Calci sulfat	Delaflo
Saccharose	Dipac
Dicalci phosphat	Di Tab, Emcompress
Sorbitol	Sorbitol 1162, 834
Tricalciphosphat	Tritab
Lactose phun sấy	

2. Sản xuất viên nén bằng phương pháp xát hạt khô

Phương pháp xát hạt khô là phương pháp điều chế hạt bằng cách nén dược chất và tá dược thành viên hoặc ép thành phiến, sau đó nghiền viên hoặc phiến để thu được hạt.

Phương pháp xát hạt khô được áp dụng cho dược chất dễ hỏng bởi ẩm hoặc nhiệt hoặc cả hai yếu tố này; cũng áp dụng trong trường hợp viên chứa hàm lượng dược chất cao khó áp dụng phương pháp dập trực tiếp.

Hạt sản xuất bằng phương pháp xát hạt khô thường cứng chắc, hình dạng không đồng đều và có nhiều góc cạnh.

Quy trình sản xuất hạt gồm các công đoạn:

- Dược chất được trộn với tá dược dính dạng rắn.
- Hỗn hợp bột được nén thành viên tạm thời, hoặc ép bằng máy ép.

Nghiền viên tạm thời hoặc khối rắn đến kích thước thích hợp, thêm tá dược trơn bóng và dập thành viên.

Hạt điều chế bằng cách nén viên tạm thời hay bằng máy ép đều không được quá cứng, lực nén tạm thời phải nhẹ hơn lực nén chính thức để hạt còn có thể biến dạng được trong giai đoạn dập chính thức.

3. Sản xuất viên nén bằng phương pháp xát hạt ướt

Trong sản xuất viên bằng phương pháp xát hạt ướt, sự liên kết giữa các tiểu phần rắn để tạo thành hạt kết tụ là do tác động của một pha lỏng được gọi là tá dược dính lỏng.

a) Ưu điểm của phương pháp

- Khả năng kết dính và tính chịu nén của khối bột đạt đến mức tối ưu, quy trình xát hạt ướt tạo ra hạt có kích thước lớn và độ xốp cao, các hạt này sẽ vỡ ra trong quá trình nén nên tạo được những bề mặt mới giúp viên dính chắc hơn ngay cả khi nén với lực nén thấp.
- Lượng tá dược dính cần thiết ít hơn trong phương pháp xát hạt khô nhưng sự liên kết giữa các tiểu phần chất rắn rất tốt.
- Sự phân bố dược chất trong khối hạt đồng nhất nên rất thích hợp cho sản phẩm có hàm lượng hoạt chất thấp, sự phân bố các chất màu cũng đồng đều hơn.
- Tốc độ hoà tan của dược chất khó tan có thể được cải thiện tốt hơn nếu chọn được dung môi và tá dược dính thích hợp.
- Các tính chất vật lý của viên như độ mài mòn, thời gian rã thường ổn định hơn so với viên dập thẳng hoặc xát hạt khô.

b) Nhược điểm

– Phương pháp xát hạt ướt là một quy trình nhiều công đoạn nên cần có nhiều thiết bị và diện tích đủ để thực hiện tất cả các công đoạn của quy trình.

Thời gian thực hiện quy trình thường dài, nhất là giai đoạn tạo hạt và sấy hạt.

Khả năng nhiễm chéo và hao hụt sản phẩm có thể xảy ra do phải di chuyển bán thành phẩm từ khu vực này sang khu vực khác.

Để có thể sản xuất được hạt có chất lượng cao, cần phải thẩm định thận trọng ở mỗi công đoạn của quy trình sản xuất hạt. Chất lượng của hạt phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

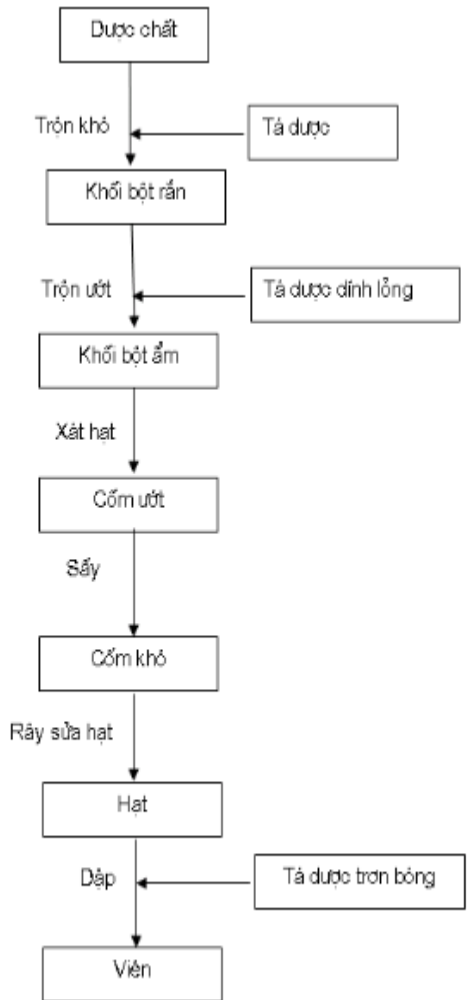
– Độ tan của hỗn hợp bột trước khi xát hạt.

– Kích thước và hình dạng của các tiểu phần dược chất và tá dược.

– Độ nhớt và khả năng kết dính của tá dược dính

Sự xát hạt ướt có thể được thực hiện theo 2 cách:

Trộn tá dược dính dạng rắn vào khối dược chất và các tá dược khác (giai đoạn trộn khô), sau đó phun dung môi để tạo thành khối ẩm.



Hình 10.16. Sơ đồ sản xuất viên theo phương pháp xát hạt ướt

Phối hợp tá dược dính với dung môi để tạo thành tá dược dính lỏng dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc khối nhão, dùng tá dược dính lỏng để làm ẩm khối bột.

c) Các thiết bị dùng trong quy trình sát hạt ướt kinh điển

Giai đoạn trộn khô

Ở giai đoạn trộn khô có thể dùng máy trộn lập phương, máy trộn hình V, máy trộn đỉnh ốc vô tận.



Hình 10.17. Máy trộn hình V Hình 10.18. Máy trộn đỉnh ốc vô tận

Giai đoạn trộn ướt

Các máy dùng để trộn tá dược dính vào khối bột phải có khả năng trộn mạnh như máy trộn hành tinh, máy trộn Z.

Giai đoạn sát hạt: Khối ẩm có thể được tạo hạt bằng máy sát hạt đu đưa hoặc máy ép đùn (extruder).

Nguyên lý hoạt động của máy sát hạt đu đưa là ép khối bột ẩm qua một lưới để tạo thành các hạt có kích thước tương đối bằng nhau và có độ xốp cao.

Máy ép đùn tạo ra các sợi cốm ngắn, do lực ép mạnh nên sợi cốm ít có độ xốp, hạt tạo thành sau giai đoạn sấy sẽ cứng hơn hạt được điều chế bằng máy sát hạt đu đưa.

Giai đoạn sấy

Hạt có thể được sấy bằng tủ sấy có dòng khí đối lưu hoặc bằng máy sấy tầng sôi. Hiện nay máy sấy tầng sôi được ứng dụng nhiều do khả năng sấy cao, giảm được thời gian sấy nên có thể tăng năng suất và hạn chế được hư hỏng dược chất.

Giai đoạn rây sửa hạt

Hạt sau khi sấy được làm nhỏ bằng máy xát hạt đưa đến kích thước cần thiết sau đó thêm tá dược trơn bóng. Thời gian trộn tá dược không nên dài quá để tránh hạt bị vỡ.

Xát hạt ướt bằng máy trộn và xát hạt cao tốc

Máy trộn và xát hạt cao tốc (high speed mixer = high speed granulator) có thể thực hiện được cả ba công đoạn của quy trình xát hạt ướt là trộn khô, trộn ướt và tạo hạt. Thiết bị gồm một thùng trộn bằng thép, ở đáy thùng trộn có một cánh trộn có chức năng trộn khô và trộn ướt. Khi trộn ướt, tá dược dính được cho vào bằng cách phun hoặc đổ qua một cửa mở trên nắp.



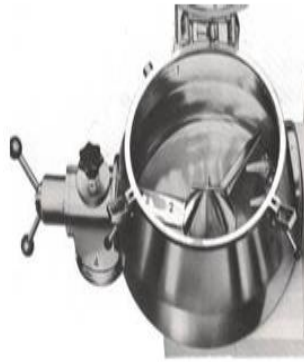
Hình 10.19. Máy trộn hành tinh



Hình 10.20. Nguyên tắc hoạt động của máy ép đùn

Trên thành thùng trộn có một cánh tạo hạt quay với tốc độ cao, có chức năng cắt khối ẩm thành các hạt có kích thước không đều nhau (trong khoảng 1,4 ÷ 2,4 mm). Khi xát hạt bằng máy xát hạt cao tốc, lượng chất lỏng cần thiết ít hơn so với quy trình xát hạt kinh

điện, nên cần phải tăng nồng độ tá dược dính.

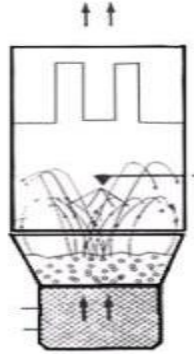


Hình 10.21. Máy tạo hạt cao tốc Hình 10.22. Thùng trộn của máy tạo hạt cao tốc

Hạt điều chế bằng máy tạo hạt cao tốc thường có độ xốp cao hơn các phương pháp kinh điển. Trong sản xuất bằng máy tạo hạt cao tốc, thời gian trộn khô cần được kiểm soát nghiêm ngặt, nếu thời gian trộn quá lâu, kích thước tiểu phân của dược chất và tá dược thay đổi có thể ảnh hưởng đến độ phóng thích dược chất của viên sau này.

d) Xát hạt bằng máy tầng sôi

Trong kỹ thuật tạo hạt bằng máy tạo hạt tầng sôi, sự kết tụ của các tiểu phân và sự sấy xảy ra đồng thời trong cùng một thiết bị và thời gian thực hiện rất nhanh. Hạt được tạo ra bằng máy tạo hạt tầng sôi thường có kích thước rất đồng đều nên không cần qua giai đoạn rây sửa hạt. Hạt có độ xốp và tính chịu nén rất cao. Viên được sản xuất bằng máy tạo hạt tầng sôi thường dễ rã và dễ hoà tan.



Hình 10.23. Nguyên tắc hoạt động của máy tạo hạt tầng sôi

Bằng phương pháp tạo hạt tầng sôi, kích thước của hạt được kiểm soát dễ dàng nên có thể không cần phải qua giai đoạn sửa hạt.

VII. KIỂM TRA KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NÉN

Cùng với những quy định của GMP, sự thẩm định quy trình sản xuất viên nén phải được thực hiện nhằm đảm bảo quy trình sản xuất ổn định, đảm bảo thành phẩm và các bán thành phẩm của từng giai đoạn sản xuất đạt các tiêu chuẩn chất lượng như đã dự kiến. Sự thẩm định quy trình sản xuất viên nén gồm các mục tiêu chính là thiết lập – quản lý hồ sơ, các kiểm tra kiểm soát trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm thành phẩm.

Sự thẩm định quy trình phải được đề cập đến ngay từ giai đoạn nghiên cứu xây dựng công thức (giai đoạn RvàD) và phải được thực hiện tốt ở giai đoạn sản xuất trên quy mô công nghiệp.

Theo FDA, sự đảm bảo chất lượng của sản phẩm bắt nguồn từ các kiểm soát chất lượng thận trọng và có hệ thống ở tất cả các giai đoạn chủ yếu của quy trình sản xuất bao gồm: lựa chọn nguyên liệu, xây dựng và thiết kế mô hình sản xuất, thực hiện các kiểm tra – kiểm soát trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng sản phẩm.

Trước khi dập viên, nhân viên đảm bảo chất lượng phải tiến

hành kiểm tra tình trạng vệ sinh và nhãn của các thùng nguyên liệu, các thiết bị dùng trong dây chuyền sản xuất phải trong tình trạng vệ sinh sạch sẽ và có phiếu ghi tên sản phẩm, hàm lượng và số lô của sản phẩm sẽ tiến hành.

Khi bắt đầu dập viên tiến hành hiệu chỉnh máy để có thể dập được viên đạt những tiêu chuẩn chất lượng như đã dự kiến trên các chỉ tiêu cảm quan, khối lượng trung bình, độ cứng, độ mài mòn và thời gian rã. Các viên được dập trong giai đoạn hiệu chỉnh máy phải được để riêng và tiêu hủy.

Trong giai đoạn dập viên các chỉ tiêu vật lý của viên như hình dạng cảm quan, màu, mùi, độ dày, đường kính, độ mài mòn, độ cứng, sai số khối lượng và thời gian rã sẽ thường xuyên được kiểm tra và ghi thành hồ sơ. Các thử nghiệm kiểm tra trong quá trình dập viên nhằm phát hiện những sự cố xảy ra trong quá trình dập viên. Nguyên nhân của những sự cố thường gặp là do tình trạng của hạt chưa đạt như sự trộn của các thành phần chưa đồng nhất, tỷ lệ hạt mịn quá nhiều, lưu tính kém, nhiễm chéo, tá dược tron chưa phù hợp.

Các mẫu sẽ được lấy trong quá trình dập viên, được kiểm tra và quy trình sản xuất sẽ được hiệu chỉnh cho đến khi cho ra sản phẩm đạt yêu cầu. Trong vài trường hợp như sai số khối lượng hoặc thời gian rã không đạt, thì phải loại bỏ tất cả những viên đã dập trước khi phát hiện và sửa chữa. Số lượng mẫu mỗi lần lấy tùy thuộc vào cỡ lô và tính chất của sản phẩm. Nếu máy có nhiều cửa ra thuốc, thì các viên ra từ một cửa được xem như một máy độc lập và được kiểm tra riêng.

Thời điểm lấy mẫu tùy thuộc vào cỡ lô, thông thường trong sản xuất có thể lấy mẫu như sau:

- Kiểm tra khi bắt đầu dập viên: cảm quan, khối lượng viên, độ dày, đường kính, độ cứng, độ mài mòn và thời gian rã.
- Kiểm tra cảm quan cách mỗi giờ.
- Kiểm tra độ mài mòn, độ cứng, độ dày, đường kính, khối

lượng trung bình và thời gian rã cách mỗi 2 giờ.

– Kiểm tra khi kết thúc dập viên: cảm quan, khối lượng viên, độ dày, đường kính, độ cứng, độ mài mòn và thời gian rã.

Độ đồng nhất và cảm quan viên nén có thể được đánh giá bằng cách quan sát, màu của viên có thể được đánh giá bằng cách so với viên chuẩn.

Sai số độ dày cho phép thường được áp dụng là $\pm 5\%$. độ dày của viên nén thường thay đổi từ lô sang lô do độ xốp của hạt khác nhau, tốc độ máy dập khác nhau hoặc lực nén trên viên khác nhau.

VIII. CÁC SỰ CỐ THƯỜNG GẶP KHI DẬP VIÊN NÉN

1. Chênh lệch khối lượng viên

Khối lượng viên được xác định bằng lượng hạt trong cối trước khi nén. Do đó, nếu cối không được nạp đầy có thể làm viên không đủ khối lượng. Tuy cối có một thể tích nhất định, nhưng vẫn có thể xảy ra hiện tượng viên chênh lệch khối lượng nếu hạt có phân bố kích thước rộng.

Kích thước hạt cần phù hợp với đường kính của cối, nguyên tắc chung là viên lớn dùng hạt lớn và viên nhỏ dùng hạt nhỏ. Sự chảy không đều của hạt là một nguyên nhân gây ra chênh lệch khối lượng.

Độ cao của chày dưới không bằng nhau cũng là một nguyên nhân làm cho khối lượng viên không đồng nhất do lượng hạt nạp vào cối không đồng nhất.

Khắc phục:

Thêm tá dược trơn.

Chọn lại hạt, loại bỏ bớt hạt quá mịn và quá to. Sửa lại chày.

2. Viên dính chày

Viên dính chày hoặc máy khó đẩy viên ra do nguyên nhân chính là thiếu tá dược trơn, có thể khắc phục bằng cách:

– Thêm tá dược trơn.

– Dùng tá dược trơn hữu hiệu hơn (ví dụ Aerosil).

– Rây tá dược trơn qua rây mịn trước và trộn tá dược trơn với

một ít bột mịn trước khi trộn vào khối hạt.

- Giảm kích thước của hạt.
- Tăng hàm ẩm của khối hạt.

Các tá dược trơn bóng nóng chảy ở nhiệt độ cao cũng là một nguyên nhân gây dính viên vào chày, trong trường hợp này phòng dập viên phải có nhiệt độ thấp và nên vận hành máy ở tốc độ chậm.

3. Viên đứt chỏm hoặc bong mặt

Đứt chỏm là hiện tượng phần trên của viên bị đứt rời ra ngay sau khi dập. Nguyên nhân thường do khối không khí trong hạt bị nén mạnh nhưng không thoát ra được và tạo thành một lớp đệm không khí, lớp đệm này trương nở nhanh ở thời kỳ giải nén. Hiện tượng này thường gặp khi khối hạt có quá nhiều bột mịn hoặc khoảng cách giữa chày và cối quá nhỏ (chày và cối mới đưa vào sử dụng).

Các nguyên nhân khác có thể gây nên hiện tượng đứt chỏm là do thiếu tá dược trơn hoặc hàm ẩm của hạt quá cao.

Bong mặt là hiện tượng một phần trên của viên bị tách rời ra, sự bong mặt có thể xảy ra do các nguyên nhân giống như trường hợp đứt chỏm. để khắc phục sự cố đứt chỏm có thể:

- Thay đổi quy trình sát hạt.
- Tăng lượng tá dược dính.
- Thêm tá dược dính khô như tinh bột tiền gelatin hoá, PVP, gôm arabic...
- Thay đổi tỷ lệ (tăng hoặc giảm) hoặc thay tá dược trơn bóng.

4. Viên mẻ cạnh, nứt

Viên mẻ cạnh có thể do chày quá mòn nên viên bị mẻ quanh gờ viên (cạnh viên không sắc) hoặc do viên chưa lên khối mặt cối đã bị hất ra khỏi máy (do phễu tiếp liệu của máy dập viên tâm sai hoặc thanh gạt trên máy xoay tròn).

Nứt viên là hiện tượng viên bị nứt ngang trên bề mặt viên, nguyên nhân thường do viên dẫn nở mạnh ở thời kỳ giải nén.

Các biện pháp sau đây có thể áp dụng để tránh hiện tượng nứt

viên hoặc mẻ cạnh:

- Sửa lại mặt chày.
- Giảm lượng bột mịn trong khối hạt.
- Giảm kích thước hạt.
- Thay chày đã bị mòn quá nhiều.
- Thêm tá dược dính dạng khô.



Hình 10.24. Viên mẻ cạnh (trái) và viên đứt chòm (phải)

5. Dính chày

Dính chày là hiện tượng một phần hạt từ viên bị tách ra khỏi viên và dính chặt vào chày khi xả nén. Có thể gây hiện tượng dính viên là do mặt chày bị rỗ, tá dược dính thiếu, hàm ẩm của hạt quá cao, các thành phần của cốm có nhiệt độ nóng chảy thấp. Có thể được khắc phục bằng cách sấy hạt kỹ hơn hoặc thêm tá dược hút (nhôm hydroxyd, cellulose vi tinh thể), sửa lại mặt chày hoặc đánh bóng mặt chày bằng dầu parafin.

BÀI 11. CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN BAO

I. KHÁI NIỆM VỀ VIÊN BAO

Bao viên là quá trình bồi đắp lên viên nhân các chất bao thích hợp như đường, các polyme hoặc các tá dược khác, đôi khi trong lớp bao có thể chứa dược chất.

Bao viên nén công đoạn cuối cùng trong các quy trình sản xuất viên nén, thường là công đoạn bổ sung để nâng cao chất lượng của sản phẩm, tuy nhiên trong nhiều trường hợp, công đoạn này quyết định chất lượng của sản phẩm, ví dụ như trong trường hợp viên bao tan trong ruột hoặc viên tác dụng kéo dài.

Trong công nghiệp dược phẩm bao viên nhằm các mục đích sau:

- Bảo vệ dược chất khỏi các yếu tố bất lợi của môi trường xung quanh như độ ẩm, không khí, ánh sáng nên làm tăng độ ổn định của dược chất có trong viên nén.

- Che giấu mùi vị khó chịu của dược chất.

- Giúp bệnh nhân dễ nuốt viên hơn.

- Giúp phân biệt được các sản phẩm viên khác nhau qua màu sắc, hình dạng.

- Tăng độ bền cơ học để viên có thể chịu được những tác động vật lý trong các giai đoạn đóng gói, vận chuyển, đồng thời có thể tránh được nhiễm chéo trong sản xuất, đóng gói do viên mài mòn, bay bụi.

Cải thiện hình thức cảm quan của viên nén, đặc biệt là trong trường hợp viên nén có những đốm, vết như trong trường hợp dập các viên từ các cao dược liệu.

- Trong các dạng thuốc đa thành phần, kỹ thuật bao có thể giúp tránh được tương kỵ giữa các thành phần dược chất. Trong trường hợp này, các hạt chứa các dược chất khác nhau được bao trước khi dập thành viên hoặc đóng vào nang cứng.

– Cải thiện sinh khả dụng viên nén bằng cách điều chỉnh vị trí tác động (viên bao tan trong ruột), điều chỉnh tốc độ phóng thích dược chất (viên phóng thích kéo dài)...

Trong công nghệ sản xuất dược phẩm có bốn kỹ thuật căn bản được sử dụng để tạo màng bao là: Bao đường, bao phim, vi nang hoá và bao dập.

Trong phạm vi chương này chỉ đề cập đến hai kỹ thuật thông dụng nhất là bao đường và bao phim.

II. SẢN XUẤT VIÊN BAO ĐƯỜNG

Công nghệ bao đường đã được sử dụng từ rất lâu trong công nghiệp thực phẩm và là công nghệ bao viên kinh điển nhất trong sản xuất dược phẩm.

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực nhằm cải tiến và tự động hoá thiết bị, tuy nhiên chất lượng viên bao đường vẫn phụ thuộc rất lớn vào tay nghề và sự khéo léo của người thực hiện quy trình bao, nên nhiều nhà sản xuất vẫn xem bao đường là một nghệ thuật hơn là một kỹ thuật.

Với sự phát triển mạnh mẽ của kỹ thuật bao phim, bao đường ngày càng ít được quan tâm nhưng nhiều nhà sản xuất trên thế giới vẫn duy trì viên bao đường vì nhiều lý do:

– Bao đường sử dụng các nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiểm và chất lượng ổn định.

– Thiết bị đơn giản, dễ lắp đặt, dễ vận hành.

– Quy trình bao đường thường không quá phức tạp và không phải kiểm tra chặt chẽ các thông số như trong quy trình bao phim.

Tuy nhiên quy trình bao đường có vài nhược điểm:

– Kích thước và khối lượng của viên có thể tăng đến 50÷100% nên không phù hợp đối với viên nhân có hàm lượng hoạt chất cao hoặc có khối lượng lớn.

– Lớp bao đường khá dày nên dễ bị mẻ nếu bảo quản và vận chuyển không thích hợp.

– Quy trình bao khó tự động hoá, phụ thuộc phần lớn vào kỹ

năng của người thực hiện quy trình bao.

1. Nguyên liệu dùng sản xuất viên bao đường

Các loại đường:

Đường saccharose là nguyên liệu chính trong sản xuất viên bao đường. Đường saccharose rất ít hút ẩm và là nguyên liệu rất dễ tan trong nước, cho dung dịch có nồng độ rất cao. Độ tan của đường saccharose tăng theo nhiệt độ. Độ nhớt của đường giảm ở nhiệt độ cao. Sirô đường ở nồng độ từ 65% hoặc thấp hơn không bị kết tinh ở nhiệt độ thường. Dung dịch đường ở nồng độ trong khoảng 50 ÷ 60% (độ nhớt thấp hơn 2 poise) được xem là phù hợp nhất khi bao bằng sirô nguội.

Đường saccharose có thể bị thủy phân thành các đường nghịch chuyển là glucose và fructose. Sự thủy phân xảy ra nhanh khi có các điều kiện thuận lợi sau:

- Nhiệt độ cao.
- pH nhỏ hơn 6,0.
- Sự hiện diện của các cation hoá trị 2 hoặc 3.

Đường nghịch chuyển là nguyên nhân làm viên không khô trong quá trình bao đường.

Sự kết tinh của đường. đường có thể bị kết tinh khi dung dịch đường đạt đến trạng thái quá bão hoà. Hệ số kết tinh được biểu thị theo công thức:

$$C_s = \frac{\text{Nồng độ dung dịch}}{\text{Nồng độ bão hòa}}$$

Đối với đường saccharose, sự kết tinh bắt đầu xảy ra khi $C_s > 1,23$; trong trường hợp có hạt mầm, sự kết tinh có thể xảy ra với C_s thấp hơn (khoảng 1,06). Trong kỹ thuật bao đường, điều quan trọng nhất là đường phải không được kết tinh trước khi đổ vào khối viên, nhưng phải được kết tinh nhanh và hoàn toàn sau khi được phân tán đều trên toàn bộ khối viên. Sự kết tinh của đường từ sirô có thể chậm nếu có sự hiện diện của đường khác như glucose, lactose, đường

ngịch chuyển, oligosaccharid.

Lactose: Do độ tan kém, nên lactose ít được dùng riêng rẽ mà thường phối hợp với đường saccharose.

Maltitol: Maltitol là một đường bán tổng hợp có thể dùng để bao viên nén và được dùng dưới dạng dung dịch. Maltitol tan rất tốt trong nước, có thể đạt đến nồng độ 77% ở 20°C. Dung dịch maltitol có độ nhớt thấp nên có thể thực hiện bao đường bằng phương pháp phun.

Maltitol có độ ngọt gần bằng với đường saccharose (khoảng 95% so với sirô), không có tác dụng gây xở và chỉ có khoảng 50% bị thủy phân bởi dịch tiêu hoá nên đây là dạng viên bao thích hợp với bệnh nhân kiêng đường.

Sorbitol: Sorbitol có thể tan được trong nước cho dung dịch có nồng độ cao hơn cả đường saccharose. Sorbitol rất hút ẩm nên viên có khuynh hướng mềm và giảm độ bền cơ học sau thời gian bảo quản nên cần phải có lớp bao chống ẩm tốt.

Xylitol: Xylitol có độ tan cao hơn cả đường saccharose ở nhiệt độ cao hơn 30°C. Lớp bao xylitol có khuynh hướng giòn, có thể khắc phục bằng cách thêm 2% gôm arabic. Lớp bao xylitol có tính thấm ẩm và khí rất thấp nhưng tan rất nhanh khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá hoặc môi trường thử.

Mannitol: Ít được sử dụng trong bao đường do độ tan rất kém, chỉ có thể dùng dưới dạng hỗn dịch.

- Tá dược độn: Calci carbonat, talc, titan dioxyd...
- Chất màu.
- Chất tạo phim: Gôm, gelatin, dẫn chất cellulose, dẫn chất của acid methacrylic.
- Chất chống dính: Talc.
- Chất diện hoạt: Gây thấm giúp cho dịch bao bám đều vào viên nhân và giúp các tiểu phân rắn phân tán tốt trong dịch bao.

2. Quy trình bao đường

Quy trình bao đường gồm nhiều công đoạn, mỗi công đoạn có một mục đích khác nhau:

Bao bảo vệ (= Bao cách ly)

Hầu hết các viên nén đều có một độ xốp nhất định nên dễ hút ẩm, ngoài ra viên nén thường được thiết kế sao cho có thể rã rất nhanh trong môi trường nước, nên viên cần được cách ly bằng một lớp bao không thấm nước để tránh viên bị hỏng ở các giai đoạn bao kế tiếp.

Lớp bao bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp tưới các dung dịch polyme lên bề mặt viên. Các chất bao bảo vệ thường dùng là shellac, zein, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). Các chất này có thể được pha với nồng độ $15 \div 30\%$.

Shellac là chất bao bảo vệ được dùng rộng rãi nhất, nhưng có khả năng polyme hoá chậm nên làm viên rã chậm hoặc hoà tan chậm sau thời gian bảo quản. Hiện tượng này có thể được khắc phục bằng cách dung hỗn hợp PVP-shellac.

Lớp bao bảo vệ phải thật mỏng để không làm viên thay đổi độ rã và độ hoà tan.

Khi dịch bao bảo vệ được thêm bằng cách tưới, cần cho thêm talc để các viên không bị dính đôi hoặc dính lại thành khối, tuy nhiên nếu dùng nhiều bột talc các lớp bao đường ở các công đoạn kế tiếp sẽ khó dính.

Khi cần điều chế viên bao đường tan trong ruột, lớp bao bảo vệ trở thành lớp bao chức năng bằng cách sử dụng các polyme không tan trong môi trường acid như CAP, HPMCP, PVAP, Eudragit L, Eudragit S...

- ***Bao lót (= bao nền)***

Bao lót là công đoạn quan trọng trong quy trình bao đường. Mục đích của giai đoạn này là làm tròn các góc cạnh và để viên nhân đạt đến khối lượng cần thiết.

Nguyên liệu dùng bao lót là các chất rắn như talc, calci

carbonat, kaolin, calci sulfat, titan dioxyd..

Để tăng độ kết dính của sirô và làm cho lớp bao có độ bền cao nên thêm một lượng nhỏ chất tạo phim như gôm arabic, gelatin, các dẫn chất cellulose.

Ở giai đoạn này, quan trọng nhất là lớp bao phải phủ hết các góc cạnh của viên. Để có thể phủ hết các góc cạnh thì hình dạng của viên nhân rất quan trọng, viên càng lồi càng dễ bao.

Sự bao lót có thể được thực hiện theo một trong hai cách: Thêm tá dược dính và rắc bột liên tục hoặc điều chế thành hỗn dịch các chất rắn trong tá dược dính.

Phương pháp thêm tá dược dính – bột luân phiên là phương pháp kinh điển nhất nhưng tương đối khó thực hiện. Phương pháp này đòi hỏi phải có sự cân bằng nhất định giữa lượng tá dược dính và lượng bột được thêm vào. Phương pháp này làm tăng khối lượng viên rất nhanh nhưng đòi hỏi phải có sự khéo léo và khó có thể tự động hoá quy trình.

Phương pháp bao bằng hỗn dịch cho phép kiểm soát quy trình dễ dàng hơn và có thể được thực hiện bởi nhân viên ít thành thạo và có thể tự động hoá dễ dàng nhưng khối lượng viên tăng rất chậm, thời gian bao rất lâu.

- **Bao nhẵn (*Grossing osmoothing*)**

Mục đích của giai đoạn này là làm cho bề mặt viên thật láng trước khi bao màu. Nếu lớp bao đạt được ở giai đoạn bao lót đã láng thì giai đoạn này có thể bỏ qua. Tùy theo độ nhẵn mong muốn, lớp bao láng có thể là sirô hoặc sirô có pha thêm titan dioxyd để tạo độ đục, hoặc thêm chất màu để tạo màu nền.

Bao màu (Color coating)

Bao màu là giai đoạn quan trọng nhất trong quy trình điều chế viên bao, quyết định hình dạng cảm quan của viên. Tá dược màu có thể được hoà tan hoặc phân tán vào trong sirô.

Kỹ thuật bao màu bằng dung dịch các chất màu tan thường khó

thực hiện hơn bao màu bằng hỗn dịch, thời gian bao màu bằng dung dịch màu tan thường mất khoảng $2 \div 3$ ngày. Nếu bao nhanh quá, màu sẽ phân tán không đồng đều trên viên làm viên có đốm hoặc có sọc do sự di chuyển của chất màu (loang màu) trong quá trình sấy. Ngoài ra, màu tan thường kém bền dưới tác động của ánh sáng.

Để bao bằng dung dịch màu, thường phải bồi từng lớp mỏng dung dịch màu với nồng độ màu tăng dần cho đến khi đạt được màu mong muốn. Mỗi đợt thêm chất màu chỉ được thêm một lượng nhỏ, cho nồi quay để màu bám đều và sấy nhẹ để tránh sự loang màu. Nên dùng dung dịch màu có nồng độ chất màu thấp và bao nhiều lần để lớp màu bám đều cho đến khi đạt đến màu cần thiết, đôi khi phải bao đến khoảng $50 \div 60$ lớp màu.

Phương pháp bao bằng dung dịch màu có thể tạo ra viên có bề mặt sáng hơn khi được bao bằng hỗn dịch. Tuy nhiên nếu kỹ thuật bao không tốt có thể xảy ra các hiện tượng:

– Màu không đều trên mỗi viên: Nguyên nhân là do nhiệt độ sấy quá cao (hiện tượng loang màu) hoặc quá thấp.

– Màu không đều giữa các viên: Do sự phân bố chất bao không đồng nhất do sự đảo trộn không đều.

– Màu không đều giữa các lô do lượng chất màu giữa các lô không giống nhau.

– Kỹ thuật bao bằng hỗn dịch các chất màu không tan được phân tán trong sirô có ưu điểm là hạn chế được sự loang màu khi sấy viên, thời gian bao nhanh hơn và màu không tan ít bị phai hơn màu tan khi tiếp xúc với ánh sáng.

Trong phương pháp này chỉ dùng một hỗn dịch màu có nồng độ duy nhất trong quá trình bao, có thể thêm titan dioxyd để điều chỉnh cường độ màu. Độ đồng nhất của màu có thể đạt được sau khoảng $8 \div 10$ lần tưới dịch, sau đó có thể thêm khoảng $5 \div 7$ lớp để làm láng bề mặt.

Ưu điểm:

- Sự phân bố màu trên viên đồng nhất hơn so với bao bằng dung dịch, không có hiện tượng loang màu.
- Sự phân bố màu giữa các lô tốt hơn.
- Giảm độ dày của lớp bao màu.
- Giảm thời gian thực hiện của toàn bộ quy trình.

Nhược điểm:

- Lớp bao màu không sáng như trong trường hợp bao bằng màu tan.
- Nếu bao quá nhanh sẽ làm mất viên không láng.

Phải luôn luôn đảm bảo hỗn dịch màu được phân bố đồng nhất, nếu không sẽ có hiện tượng màu lốm đốm.

Đa số các màu không tan có tính acid, nếu nấu sirô màu ở nhiệt độ quá cao đường saccharose sẽ bị thủy phân thành đường nghịch chuyển.

• Bao bóng (*Glossing polishing*)

Viên sau khi được bao màu thường có bề mặt không sáng, giai đoạn đánh bóng giúp cho màu sắc trên viên trở nên sáng hơn.

Các nguyên liệu dùng trong giai đoạn bao bóng có thể là sáp ong, sáp carnauba; các chất này có thể được pha trong dung môi hữu cơ hoặc điều chế thành khối nhão trong cồn hoặc dùng dưới dạng bột mịn phân tán đều trong khối viên trước khi sấy. Viên có thể được đánh bóng trong nồi bao viên sạch hoặc nồi đánh bóng có lót ni. Trước khi đánh bóng viên cần được sấy nhẹ qua đêm để loại hoàn toàn ẩm trong viên.

3. Đặc điểm kỹ thuật trong sản xuất viên bao đường

Trong sản xuất viên bao đường, dịch bao được cho vào bằng cách tưới lên khối viên đang chuyển động với một lượng đã được tính toán trước, sao cho vừa đủ làm ướt khối viên. Do sirô là một chất lỏng khó bay hơi, nên sự phân tán đồng nhất các lớp bao là do các viên cọ xát vào nhau khi đảo trộn để phân phối dịch bao. Trong trường hợp này không nhất thiết tất cả các viên phải di chuyển qua

vùng tưới dịch. Sự đồng nhất của lớp bao chịu tác động của các yếu tố sau:

– Dịch bao phải còn tồn tại ở thể lỏng trong một thời gian ngắn sau khi tất cả các viên đã được thấm ướt.

– Lượng dịch bao mỗi lần tưới phải đủ để làm ướt khối viên, như vậy lượng dịch bao phải tăng dần phù hợp với sự tăng khối lượng viên dần dần trong quy trình bao.

– Nồi bao phải có hình dạng và chuyển động sao cho khối viên được đảo đều, hạn chế các điểm chết trong khối viên. Nếu nồi không có cánh đảo thì phải dùng tay đảo để khối viên được chuyển động đều, nhất là sau mỗi lần tưới dịch bao.

Có thể cải tiến kỹ thuật bao đường bằng cách dùng súng phun dịch bao, cần lưu ý là các giọt sirô phun ra không được quá mịn và dây phun quá rộng sẽ làm ướt nồi bao nhiều hơn là làm ướt khối viên. Hệ thống phun dịch tốt nhất trong trường hợp bao đường là hệ thống phun không dùng khí nén.

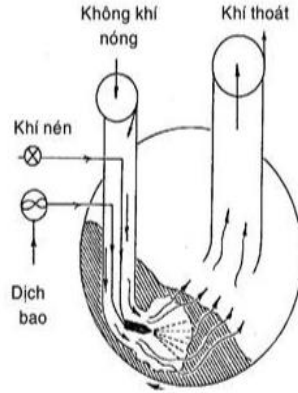
4. Thiết bị bao đường

Nồi bao được chế tạo bằng thép không gỉ, hoặc bằng đồng. Hiện nay, chỉ sử dụng nồi bao bằng thép không gỉ, nồi bao bằng đồng chỉ thích hợp trong trường hợp không có hệ thống thổi khí, khi đó nhiệt được cung cấp qua thành nồi. Nồi có hình cầu hơi dẹp, hình quả lê hoặc hình nhiều góc cạnh. Nồi được lắp nghiêng một góc khoảng 30° , được gắn với một động cơ điện quay với tốc độ $8\div 30$ vòng/phút. Nồi có hệ thống thổi khí có thể gia nhiệt để cung cấp khí nóng khi cần thiết để sấy viên. Khí thải được thoát ra ngoài tự do hoặc được hút ra bằng hệ thống hút khí. Hệ thống hút khí cũng được sử dụng để hút bụi từ viên ở giai đoạn đầu trước khi tưới dịch bao.

Nồi bao kinh điển có khả năng sấy thấp. Các nồi bao cải tiến có thể có hệ thống phun dịch bao và hệ thống thổi khí nóng được đưa thẳng vào giữa khối viên, giúp cho dịch bao và không khí nóng tiếp xúc đều với khối viên.



Hình 11.1. Nồi bao kinh điển với hệ thống thổi và hút khí.



Hình 11.2. Sơ đồ nguyên tắc hoạt động của nồi bao cải tiến

5. Các sự cố kỹ thuật trong sản xuất viên bao đường

a) Các sự cố liên quan chất lượng viên nhân

Bao đường là một quy trình kéo dài thời gian và trong quá trình bao các viên phải chịu những tác động cơ học mạnh, do đó, viên nhân phải đủ cứng, độ mài mòn thấp và không bị mẻ vỡ. Các mảnh vỡ hoặc bụi thuốc thô ra từ viên nhân có thể bám lên bề mặt viên và làm cho cả lô viên nhân bị hỏng.

b) Các sự cố liên quan đến dịch bao và quy trình bao

Mẻ lớp bao

Lớp bao đường thường rất giòn và có thể bị mẻ nếu có những va chạm mạnh, để tránh hiện tượng mẻ cạnh có thể làm cho lớp bao bột giòn bằng cách cho thêm polyme vào sirô ở các giai đoạn bao. Các polyme có thể dùng gồm gồm arabic, gelatin, dẫn chất cellulose, PVP. Lớp bao chứa nhiều chất rắn không tan (tá dược độn, chất màu...) cũng làm viên dễ bị mẻ cạnh trong quá trình bảo quản.

Nứt lớp bao

Nguyên nhân chính là do viên trương nở trong thời gian bao và ngay sau khi hoàn tất mẻ bao. Sự trương nở có thể là do viên hút ẩm hoặc do viên trương nở sau thời kỳ giải nén (hiện tượng thường gặp

với viên ibuprofen).

Hiện tượng này có thể được khắc phục bằng cách bao cách ly viên với các polyme ít thấm ẩm hoặc không thấm ẩm; với các viên có tính chịu nén thấp, cần phải bảo quản viên một thời gian trước khi bao viên.

Lớp bao không khô

Nếu lớp bao không khô dù đã sấy thật kỹ, nguyên nhân có thể do có nhiều đường nghịch chuyển trong dung dịch sirô. Lượng đường nghịch chuyển có trong sirô không nên quá 5%. Nguyên nhân sinh ra đường nghịch chuyển có thể là do sirô được bảo quản quá lâu trước khi bao. Một nguyên nhân khác là do sự nấu lại sirô trong trường hợp đường kết tinh. Sirô đã được pha màu không tan không nên bảo quản quá lâu, vì các màu không tan thường có tính acid, nên tạo điều kiện cho phản ứng thủy phân xảy ra nhanh.

Viên dính đôi

Nguyên nhân chính là do hình dạng viên không phù hợp. Diện tích tiếp xúc giữa các viên phải rất nhỏ. Các viên dùng trong bao đường nên là viên có hai mặt lồi.

Màu không đều

Sự phân bố không đồng đều của các chất màu có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau:

– Sự phân bố dịch bao không đồng đều trên viên: nguyên nhân chính là do lượng dịch bao màu mỗi lần thêm không đủ để làm ướt và bao phủ toàn bộ khối viên, hoặc do khối viên không được đảo trộn đều nên dịch bao màu không phân bố đồng nhất.

– Sự loang màu khi bao bằng dung dịch màu tan.

– Lớp bao lót không nhẵn dẫn đến độ dày của lớp bao màu trên viên không đồng đều hậu quả là tạo ra những đốm có cường độ màu khác nhau.

– Lượng dịch bao màu mỗi lần tưới quá nhiều, gây hiện tượng lớp sau hoà tan lớp trước (các lớp bao màu đã khô tái hoà tan trong

dịch bao màu vừa mới thêm), lớp bao màu sẽ có nhiều đốm hoặc màu bị loang.

– Sấy quá khô sau mỗi lần thêm dịch bao màu sẽ làm dịch bao màu không nhả tạo cảm giác cường độ màu không đồng đều tại mọi điểm trên viên.

Sự phân bố không đồng đều của lớp màu dễ phát hiện khi sử dụng màu đậm. Để đảm bảo độ đồng nhất màu giữa các lô, cần lưu viên mẫu để so màu và bao cho đến khi màu của viên giống như màu của viên mẫu.

Nổi hạt (Blooming) hoặc thấm ỉm (Sweating)

Nếu viên không được sấy kỹ trước khi bao, lượng nước còn lại trong viên có thể khuếch tán ra ngoài lớp bao. Nếu hàm ẩm trong viên thấp, lượng nước thoát ra có thể làm mờ lớp bao; nếu hàm ẩm trong viên cao, lượng nước khuếch tán có thể kết tụ thành hạt trên bề mặt viên, các viên này có thể dính nhau sau một thời gian bảo quản trong bao bì kín. Hiện tượng thấm ỉm có thể được khắc phục bằng cách sấy viên kỹ trước khi đánh bóng.

Mặt viên có vân (Marbling)

Mặt viên bao thành phẩm có vân có thể do lớp sáp trên viên không được phân bố đồng đều, để tránh hiện tượng này cần phải đảo viên và cung cấp nhiệt đầy đủ trong quá trình đánh bóng. Một nguyên nhân khác gây ra hiện tượng có vân là do lớp bao màu không đủ nhả nên lớp bao bóng không đồng nhất độ dày.

3. Sản xuất viên bao phim

Bao phim là quá trình phủ một lớp màng mỏng lên chất rắn. Lớp bao trên các sản phẩm bao phim thường rất mỏng chỉ vào khoảng 10÷200 μm . Các chất rắn có thể là các viên nén, vi hạt, cốm hoặc các tinh thể được chất.

Ưu điểm của quy trình bao phim:

– So với viên bao đường, lớp bao phim thường rất mỏng khoảng 10÷100 μm , nên khối lượng viên chỉ tăng khoảng 2÷5%.

- Thời gian bao nhanh hơn.
- Hiệu quả và năng suất cao hơn.
- Có thể sử dụng các công thức bao và quy trình bao phù hợp để cải thiện sinh khả dụng của thuốc.
- Quy trình có thể tự động hoá dễ dàng.
- Là phương thức thích hợp để điều chế viên tan trong ruột, viên tác dụng kéo dài.

Quy trình bao phim có thể được thực hiện bằng phương pháp tưới hoặc phun, hiện nay chỉ áp dụng phương pháp phun dịch bao.

3.1. Cơ chế tạo thành màng phim

Trong phương pháp phun, các chất bao tạo thành những giọt tụ rất nhỏ, các giọt chất bao thấm ướt bề mặt viên và kết tụ lại thành lớp phim khi dung môi bay hơi. Trong kỹ thuật bao phim cần điều chỉnh các thông số sao cho đạt được cân bằng giữa tốc độ phun dịch bao và quy trình sấy để các giọt chất bao có thể khô ngay sau khi thấm ướt bề mặt viên.

Do sự bay hơi dung môi xảy ra nhanh chóng ngay khi các giọt chất bao bám đều vào viên, nên sự phân bố chất bao vừa phụ thuộc vào sự đảo trộn của nôi vừa phụ thuộc vào cách phun dịch bao đồng nhất hay không. Trong bao đường sự phân bố chất bao chỉ phụ thuộc chủ yếu vào sự đảo trộn để dịch bao chuyển từ viên ướt sang viên khô cho đến khi cả khối viên ướt đều, nên không cần thiết tất cả các viên nhân phải di chuyển qua vùng tưới dịch bao. Trong bao phim, sự sấy khô phải đủ để viên khô ngay, nếu có sự di chuyển dịch bao chưa khô từ viên này sang viên khác sẽ gây nên hiện tượng viên bị lóc vỏ cam hoặc rỗ mặt, nên cần thiết tất cả các viên nhân phải di chuyển ngang qua vùng phun dịch bao.

Các quy trình bao phim thường được xem là quy trình liên tục, do chất bao được phun liên tục từ khi bắt đầu cho đến khi kết thúc. Tuy nhiên, đây là một quy trình gián đoạn, bởi vì chỉ có một phần của khối viên nhân di chuyển ngang qua vùng phun dịch bao, tiếp sau

đó là giai đoạn sấy viên trước khi viên di chuyển đến vùng phun.

Bao phim bằng dung dịch polyme là phương pháp đã được ứng dụng từ rất lâu. Các polyme được hoà tan trong dung môi hữu cơ như acetone, isopropanol, cồn, methyl chlorid.

Quá trình hình thành lớp phim từ dung dịch polyme phụ thuộc rất lớn vào tốc độ bay hơi của dung môi. Hai yếu tố chính ảnh hưởng đến tốc độ bay hơi của dung môi là nhiệt hoá hơi của dung môi và điều kiện sấy của quy trình bao. Quá trình bay hơi của dung môi xảy ra ngay từ khi giọt chất lỏng ra khỏi đầu phun dịch bao, giọt chất lỏng sẽ co thể tích ngay trước khi tiếp xúc với viên và độ nhớt của dung dịch polyme sẽ tăng lên. Khi tiếp xúc với viên, dung môi tiếp tục bay hơi với tốc độ chậm hơn, được kiểm soát bởi sự khuếch tán của dung môi qua màng polyme, các phân tử polyme sắp xếp lại với nhau tại điểm hoá rắn. Sau khi hoàn tất mẻ bao, dung môi vẫn tiếp tục bay hơi với tốc độ chậm trong một khoảng thời gian dài. Tốc độ bay hơi trong giai đoạn này phụ thuộc vào các khoảng trống giữa các phân tử polyme (được gọi là thể tích tự do).

Trong quá trình bay hơi chậm này, thể tích tự do giảm dần và nhiệt độ hoá kính của polyme tăng dần. Cuối cùng thể tích tự do giảm đến mức dung môi không còn bay hơi được nữa. Để loại được toàn bộ dung môi cần phải sấy sản phẩm ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ hoá kính của polyme, điều này hoàn toàn không thể thực hiện được vì nhiệt độ hoá kính của các chất bao khá cao, ví dụ nhiệt độ hoá kính của HPMC có thể lên đến $180 \div 200^{\circ}\text{C}$.

Bao phim bằng hỗn dịch polyme là phương pháp bao dùng hệ phân tán polyme trong nước. Để tạo được màng phim, các tiểu phần polyme phải được kết tụ thành một lớp liên tục. Sự sấy có thể loại được dung môi dễ dàng, nhưng để tạo được màng phim liên tục cần có thời gian dài hơn.

Sự tạo phim từ hỗn dịch polyme gồm các giai đoạn:

- Các tiểu phần chất rắn tiến đến gần và tiếp xúc với nhau.

– Áp suất mao quản được hình thành ở các khe giữa các phân tử polyme, khi áp suất mao quản lớn hơn lực đẩy giữa các tiểu phần polyme sẽ làm cho các tiểu phần polyme biến dạng

– Các tiểu phần polyme liên kết với nhau tạo thành màng liên tục.

Quá trình tạo màng phụ thuộc rất lớn vào các điều kiện bao. Sự kết tụ của các tiểu phần polyme có trong hỗn dịch phụ thuộc rất lớn vào thể tích tự do. Nhiệt độ sấy trong quá trình bao phải cao hơn nhiệt độ hoá kính của polyme (hoặc hỗn hợp polyme – chất hoá dẻo).

3.2. Thiết bị bao phim

Nồi bao hoặc thiết bị bao tầng sôi

Hệ thống cung cấp và xử lý không khí

Thùng chứa và khuấy trộn dịch bao

Hệ thống bơm dịch bao

Hệ thống phun dịch bao

a) Nồi bao kinh điển

Nồi bao đã được dùng để bao phim từ rất lâu bằng cách thêm hệ thống phun dịch và cải tiến hệ thống sấy viên, tuy nhiên khi ứng dụng trong bao phim, nồi bao kinh điển có ba nhược điểm chính:

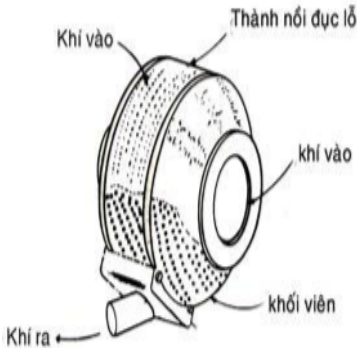
– Sự sấy khô chỉ được thực hiện trên bề mặt khối viên; do cấu tạo của nồi, luồng khí nóng không thể đi xuyên vào trong khối viên, nên hiệu quả sấy rất kém. Do đó, trong bao phim, nồi bao đường không thể áp dụng để bao với dung môi nước.

– Khả năng đảo trộn rất kém, có nhiều điểm chết (các vị trí viên không được đảo trộn đều), nhược điểm này được khắc phục bằng cách đảo bằng tay trong trường hợp bao đường, nhưng khó khắc phục trong bao phim.

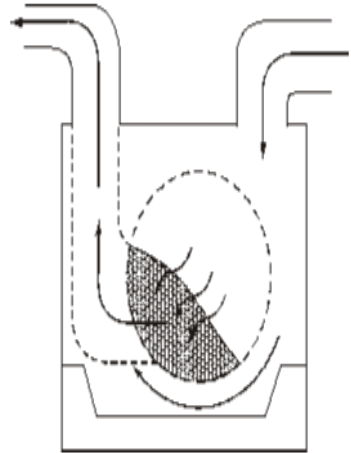
– Sự mất cân bằng giữa luồng khí vào và khí thoát do luồng khí nóng cung cấp vào nồi và khí thoát đều lưu thông qua từ một cửa, vừa làm cho hiệu quả sấy kém, đồng thời làm dung môi thoát ra khu vực bao viên gây ô nhiễm.

b) Hệ thống nồi bao đục lỗ (Perforated pan system)

Nồi bao đục lỗ cấu tạo gồm ba phần, hai phần hình côn ở hai bên, phần giữa hình trụ được đục lỗ. Nồi được quay trên một trục nằm ngang với tốc độ khoảng $3 \div 30$ vòng/phút.



Hình 11.3. Thiết kế của nồi bao đục lỗ

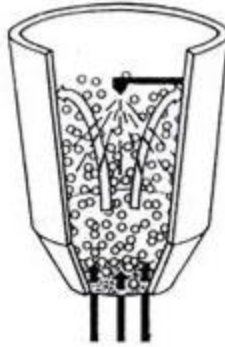


Hình 11.4. Sự di chuyển của luồng không khí sấy viên trong nồi bao đục lỗ

c) Hệ thống bao tầng sôi

Hệ thống tầng sôi đã được sử dụng để sấy và tạo hạt trong công nghiệp dược phẩm. Sau này được cải tiến thành hệ thống bao bằng cách thiết kế thêm đầu phun dịch bao. Tùy theo vị trí đầu phun dịch bao, các hệ thống tầng sôi gồm ba loại: kiểu phun từ trên xuống, kiểu phun từ dưới lên và kiểu phun tiếp tuyến.

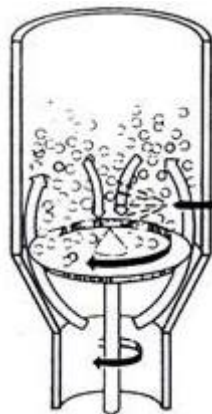
Kiểu phun từ trên xuống: Thiết kế căn bản của hệ thống này tương tự như máy tạo hạt tầng sôi nên hệ thống có thể được dùng với hai chức năng điều chế vi hạt và bao viên hoặc vi hạt.



Hình 11.5. Nguyên lý hoạt động của máy bao tầng sôi kiểu phun từ trên xuống

– Kiểu phun tiếp tuyến: Thiết kế đặc biệt của hệ thống này là không có đĩa phân phối khí, thay vào đó là một đĩa quay tròn, khí nén được cung cấp cho buồng bao qua một khe hẹp giữa đĩa quay và thành thiết bị. Các viên sẽ chuyển động trong buồng bao theo kiểu xoắn thừng, do sự chuyển động rất nhanh này, nên các viên cần có độ bền cơ học tốt để chịu đựng sự va chạm mạnh giữa các viên.

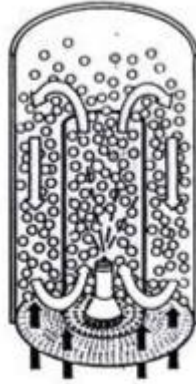
– Kiểu phun từ dưới lên: còn được gọi là hệ thống bao Wurster. Trong hệ thống này, các lỗ trên đĩa phân phối khí có kích thước khác nhau: Đường kính lớn ở trung tâm và đường kính nhỏ hơn ở vùng ngoài.



Hình 11.6. Nguyên lý hoạt động của máy bao tầng sôi kiểu phun tiếp tuyến

Luồng khí nén ở vùng trung tâm rất mạnh đẩy viên lên cao và luồng khí nén yếu bên ngoài giúp sấy viên trong chu trình bao. Bên trong buồng bao được thiết kế một cột nhỏ (được gọi là buồng trong), kích thước tương ứng với vùng có lỗ phân phối khí lớn. Các viên sẽ đi lên trong lòng cột, ngang qua vùng phun dịch và rơi xuống ở vùng ngoài cột. Đầu phun dịch bao được thiết kế ở giữa đĩa phân phối khí và phun từ dưới lên. Thiết kế này bảo đảm cho tất cả các viên đều đi qua vùng phun dịch.

Các hệ thống tầng sôi có ưu điểm là khả năng sấy rất cao, rất thích hợp cho mọi loại dung môi khác nhau. Ngoài công dụng dùng để bao, các hệ thống này còn dùng để tạo hạt và điều chế vi hạt hoặc điều chế vi nang.



Hình 11.7. Nguyên lý hoạt động của máy bao tăng sôi kiểu phun từ dưới lên (kiểu Wurster)

a) Hệ thống phun dịch bao. Có hai hệ thống phun dịch bao được sử dụng: hệ thống phun không dùng khí và hệ thống phun dùng khí nén.

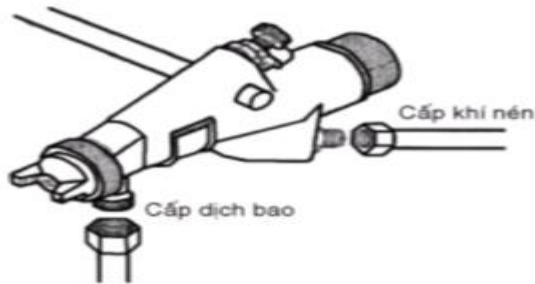
Hệ thống phun không dùng khí nén còn được gọi hệ thống phun chất lỏng áp suất cao, hoạt động theo nguyên tắc cho dòng chất lỏng được nén ở áp suất cao ($3,5 \div 20,0\text{MPa}$ hoặc $500 \div 3000\text{PSI}$) đi qua một lỗ phun có đường kính rất nhỏ ($200 \div 400\text{nm}$), để tạo thành các giọt chất bao. Có nhiều kiểu đầu phun dịch khác nhau để có thể điều chỉnh các kiểu phun khác nhau. Tốc độ phun phụ thuộc vào áp suất chất lỏng, kích thước lỗ phun và độ nhớt chất lỏng. Kích thước hạt chất lỏng khi được phun ra phụ thuộc chủ yếu kích thước lỗ phun. Kích thước lỗ phun dịch rất nhỏ, nên trong trường hợp phun hỗn dịch các tiểu phần phân tán phải được nghiền rất mịn để không làm tắc súng phun.

Hệ thống phun không dùng khí được áp dụng nhiều ở quy mô công nghiệp vì dải phun ổn định hơn khi phun ở tốc độ cao và dễ kiểm soát các thông số.

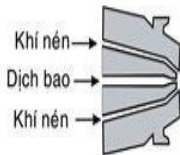
Hệ thống phun dùng khí nén có khả năng cung cấp dịch bao với

một tốc độ và mức độ ổn định khi cần phun ở tốc độ thấp đến trung bình. Hai bộ phận quan trọng nhất của hệ thống là lỗ cung cấp dịch bao và lỗ cung cấp khí. Lỗ cung cấp dịch bao thường có kích thước khá lớn (có thể đến $2 \div 3\text{mm}$), dịch bao được cung cấp bằng một bơm nhu động, đi qua lỗ phun với một áp suất tương đối nhỏ và được tạo thành tia mịn nhờ một luồng khí nén với áp suất cao phun ra từ lỗ cung cấp khí, do đó hệ thống này được gọi là hệ thống khí hoá áp suất thấp.

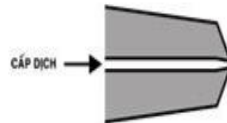
Kích thước và sự phân bố kích thước các giọt chất lỏng được kiểm soát bằng áp suất và thể tích khí nén qua hệ thống. Mức độ phun phụ thuộc vào áp suất chất lỏng, kích thước lỗ phun dịch và kiểu lỗ cấp khí.



Hình 11.8. Súng phun dịch bao kiểu dùng khí nén



Hình 11.9. Đầu phun dịch bao dùng khí nén



Hình 11.10. Đầu phun dịch bao không dùng khí nén

Hệ thống cung cấp khí nén có thể cho dây phun nhiều kiểu khác nhau từ hình tròn cho đến oval để dây phun có thể mở rộng và

phủ lên chiều ngang của khối viên đang chuyển động. Cần rất thận trọng khi điều chỉnh luồng khí nén, nếu luồng khí nén quá mạnh có thể làm rối loạn chuyển động của khối viên hoặc gây ra hiện tượng phun sảy đối với giọt dịch bao (dịch bao khô trước khi chạm vào viên nhân). Trong trường hợp cần có dây phun vượt quá giới hạn điều chỉnh của hệ thống, cần phải sử dụng nhiều súng phun đặt song song.

Hệ thống phun không dùng khí thường có dây phun rộng hơn hệ thống dùng khí nén; để phủ chiều ngang một khối viên đang chuyển động trong nồi bao với kích thước 120cm có thể dùng hai súng phun không dùng khí nén, nhưng phải dùng đến 3 ÷ 4 súng phun dùng khí nén.

Ở quy mô sản xuất lớn, cả hai loại súng phun đều có thể được sử dụng một cách hiệu quả, tùy thuộc vào công thức dịch bao và từng sản phẩm cụ thể.

Hệ thống phun dịch bao dùng khí nén được sử dụng phổ biến ở quy mô nhỏ vì có thể điều chỉnh được tốc độ phun và mức độ phun một cách chính xác, hệ thống này cũng rất thích hợp khi bao với dung môi là nước.

3. Nguyên liệu bao phim: Dịch bao phim gồm bốn thành phần chính: polyme (chất tạo phim), chất hoá dẻo, chất màu và dung môi. Để bao phim trong suốt, có thể không sử dụng chất màu hoặc chất tạo độ đục. Trong một số trường hợp cần thiết có thể sử dụng thêm các chất phụ gia khác như: mùi thơm, chất điện hoạt, chất làm bóng và chất phá bọt.

Nguyên liệu bao phim lý tưởng phải có các tính chất sau:

- Tan được trong dung môi dùng pha dịch bao, trong trường hợp không tan được thì chất bao phải dễ dàng phân tán thành dạng hỗn dịch mịn, có độ lắng thật chậm.

- Có độ tan phù hợp với mục đích bao viên: Các màng bao dùng bao bảo vệ phải tan nhanh trong môi trường nước, các màng bao tan trong ruột phải có khả năng kháng dịch vị, và khả năng này

phải ổn định trong thời gian bảo quản.

- Các màng bao phim phóng thích kéo dài phải giải phóng thuốc ở một tốc độ ổn định.

- Có thể tạo được một màng phim mỏng, dai bền và đẹp.

- Không màu, không mùi, không vị.

- Bền với tác động của nhiệt độ, độ ẩm và không khí. Màng phim không bị thay đổi trong quá trình bảo quản như thủy phân chậm hoặc tiếp tục bị polyme hoá trong thời gian bảo quản.

- Không tương kỵ với các thành phần khác có trong dịch bao, không tương kỵ với thành phần của viên nhân.

- Không độc, không có tác dụng dược lý riêng.

- Thích hợp cho các phương pháp bao viên nén hoặc vi hạt.

- Không che lấp các logo.

Rất khó có thể chọn được chất bao đáp ứng được tất cả các yêu cầu trên, nên trong từng trường hợp cụ thể cần phải xác định yêu cầu ưu tiên.

Polyme: Polyme là thành phần chính của dịch bao phim, và là chất có ảnh hưởng lớn nhất đến chất lượng lớp bao. đặc trưng quan trọng nhất ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng màng phim là khối lượng phân tử và độ nhớt.

Bảng 11.1. Ảnh hưởng của độ nhớt và khối lượng phân tử đến tính chất màng phim

Tính chất	Ảnh hưởng khi tăng khối lượng phân tử của polyme
Độ bền cơ học	Tăng
Tính kết dính của màng phim	Giảm
Độ nhớt của dịch bao	Tăng
Tính thấm của màng phim	Thường không ảnh hưởng, trừ trường hợp tính chất cơ học của polyme tăng khi gia tăng phân tử lượng polyme

Các polyme dùng để bao phim được chia thành ba nhóm chính.

* Nhóm polyme dùng bao phim tan trong dạ dày:

- Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)
- Hydroxypropyl cellulose (HPC)
- Hydroxyethyl cellulose
- Methylhydroxy ethyl cellulose
- Carboxyl methyl cellulose
- Na carboxyl methyl cellulose
- Polyvinyl pyrrolidon (PVP)
- Polyethylen glycol (PEG)
- Dimethylaminoethyl methacrylate–methylacrylates acid ester

copolymer

- Ethylacrylate–methylmethacrylate copolymer (các Eudragit)

* Nhóm polyme dùng bao phim tan trong ruột

Kỹ thuật bao phim tan trong ruột – đã được ứng dụng khá lâu với các mục đích sau:

– Tránh kích ứng da dày hoặc gây buồn nôn khi dược chất được phóng thích tại dạ dày.

– Bảo vệ dược chất khỏi tác động của acid có trong dịch vị như các thuốc có nguồn gốc enzym và một vài kháng sinh.

– Phóng thích hoạt chất tại một vị trí nhất định trong ruột để duy trì nồng độ thuốc cao, ví dụ các thuốc dùng sát khuẩn đường ruột nên được rải tại ruột để hạn chế sự giảm hàm lượng của thuốc, do thuốc bị hấp thu tại dạ dày.

– Đối với thuốc có vùng hấp thu tối ưu tại ruột, các viên nén bao tan trong ruột sẽ phóng thích thuốc tại ruột non và sự tập trung nồng độ thuốc tại ruột non sẽ cao nên sinh khả dụng của thuốc sẽ cao hơn.

Cho đến nay đã có khoảng 60 chất dùng bao phim để phóng thích dược chất tại ruột non:

Nhóm thứ nhất gồm các chất bao phóng thích dược chất do

mòn dần trong hệ tiêu hoá như sáp carnauba, acid stearic, dầu thầu dầu hydrogen hoá, ceresin, specmaceti, gelatin–formaldehyd, keratin, gluten, casein, zein... Nhóm chất này đòi hỏi dạng thuốc phải xuống đến ruột non trước khi bị bào mòn hoàn toàn. Sự phóng thích dược chất của các dạng thuốc được bao bởi nhóm chất này phụ thuộc rất nhiều vào thời gian lưu của dạng thuốc trong dạ dày nên hiện nay ít được dùng.

Nhóm chất tạo phim thứ hai là các polyme không tan trong môi trường dịch vị, nhưng tan tốt ở môi trường có pH từ 4,5 trở lên. Các chất tạo màng phim tan trong ruột là các polyme mạch dài có chứa các nhóm carboxyl. Ở pH thấp của dịch vị, các nhóm carboxyl này không ion hoá nên không tan trong môi trường nước, ở pH cao của môi trường dịch ruột, các nhóm này bị ion hoá và tan trong nước dễ dàng. Các polyme trong nhóm này gồm:

- Cellulose acetate phtalate (CAP): có phân tử lượng khoảng 2000–8000, không tan trong nước, cồn, hydrocarbon, tan dễ trong hỗn hợp cồn–ether, ceton. CAP có thể được dùng dưới dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn dịch trong nước. Viên nén bao bằng CAP rã ở pH khoảng 6,5.

Hydroxypropyl methyl cellulose phtalate (HPMCP): Trên thị trường có ba dạng là HP–50, HP–55 và HP–55S. Viên nén bao bằng HP–50 rã ở pH 5,0; bao bằng HP–55 và HP–55S rã ở pH 5,5; dung dịch HP–55S có độ nhớt cao hơn dung dịch HP–55 có nồng độ tương ứng.

- Các HPMCP tan được trong các dung môi hữu cơ, dung môi hoà tan tốt nhất là methylchlorid hoặc hỗn hợp cồn–nước.

- Polyvinyl acetat phtalate (PVAP). Viên bao bằng PVAP rã được ở pH 5. PVAP tan được trong methanol, ethanol, hỗn hợp aceton–methanol.

- Cellulose acetate trimelitate (CAT), viên được bao bằng CAT rã được ở pH 4,5.

– Hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS).

– Eudragit S100 cho viên rã ở pH từ 7 trở lên.

– Eudragit L100 cho viên rã ở pH từ 6 trở lên.

– Eudragit L 100–55 cho viên rã ở pH từ 5,5 trở lên.

Các polyme có độ tan theo pH thường có bản chất ester, nên có thể bị thủy phân, mức độ thủy phân tùy theo từng loại polyme, cellulose acetat phtalat là chất dễ bị thủy phân nhất. Nhiệt độ và hàm ẩm cao trong thời gian bảo quản là tác nhân thúc đẩy phản ứng thủy phân. Khi các polyme này bị thủy phân, sản phẩm sẽ không còn tính kháng dịch vị. Do đó, thử nghiệm hoà tan (hoặc độ rã) nhất thiết phải được thực hiện trong chương trình thử độ ổn định.

Khi chọn chất bao tan trong ruột cần lưu ý đến một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng kháng dịch vị của màng phim:

– Bản chất của dược chất.

– Tỷ lệ polyme so với khối lượng viên: không có một tỷ lệ nhất định cho từng loại viên và mỗi loại chất bao, nên cần phải xác định bằng thực nghiệm. Nếu không đạt được tỷ lệ tối ưu viên có thể rã trong môi trường pH thấp, hoặc ngược lại khó rã trong môi trường pH cao.

– Độ pH mà tại đó polyme tan.

Thời gian lưu của dạng thuốc trong đường tiêu hoá, thời gian này thường chậm đối với dạng viên bao tan trong ruột, trong trường hợp cần thiết có thể điều chế dưới dạng vi hạt bao tan trong ruột để dập viên hoặc đóng nang.

*Nhóm chất bao phóng thích kéo dài.

Các polyme dùng điều chế viên nén phóng thích kéo dài thường tạo màng phim phóng thích dược chất theo kiểu khuếch tán, khi chưa tiếp xúc với dịch tiêu hoá hoặc môi trường, lớp bao là một màng liên tục, khi tiếp xúc với môi trường, màng phim trương nở để tạo thành những kênh khuếch tán để phóng thích dược chất.

Cũng có thể điều chế viên phóng thích kéo dài hệ màng bao

hoà tan bằng cách bao các hạt bằng các chất bao có độ tan khác nhau để có sản phẩm phóng thích theo nhiều thời điểm.

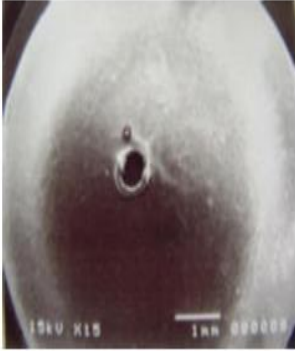
Một số dẫn chất của nhóm cellulose có thể được dùng để tạo màng phim phóng thích kéo dài như ethyl cellulose, cellulose acetat, cellulose triacetat, các chất này không tan nhưng trương nở trong nước với các mức độ khác nhau. Tính thấm của màng phim có thể được điều chỉnh bằng cách phối hợp với các polyme tan trong nước như HPMC, PEG, PVP... hoặc phối hợp với các chất tạo kênh khuếch tán dạng hạt rắn không tan trong nước.

Các dẫn chất methacrylat có chứa nhóm amoni bậc 4 như Eudragit RS100 và Eudragit RL100 có thể dùng để tạo màng bao thẩm thấu mà không cần các chất phụ gia, tính thấm nước của các polyme này phụ thuộc trực tiếp vào tỷ lệ nhóm thân nước trong phân tử polyme: Tính thấm nước có thể được điều chỉnh bằng cách phối hợp hai polyme này ở nhiều tỷ lệ khác nhau.

Tốc độ phóng thích dược chất có thể được điều chỉnh bằng cách phối hợp với các polyme không cùng nhóm như các polyme tan trong môi trường acid hoặc polyme tan theo pH. Ví dụ phối hợp HPMC với EC; Eudragit RS100 với Eudragit S100, Eudragit RL100 với Eudragit L100 hoặc Eudragit RS100 với Eudragit NE 30D.

Một phương pháp khác là bao viên bằng một màng bán thấm, sau đó dùng tia laser để tạo một lỗ để thuốc phóng thích ra ngoài. Tốc độ phóng thích dược chất trong hệ này phụ thuộc vào kích thước lỗ phân phối thuốc, độ dày màng bao và áp suất trong nhân.

Một cách khác để điều chỉnh tốc độ phóng thích dược chất là cho thêm các chất tạo áp suất thẩm thấu trong nhân.



(a)

(b)

Hình 11.11. Viên phóng thích dược chất kéo dài bằng áp suất thấm thấu

(a) Ảnh chụp bề mặt; (b) Ảnh chụp mặt cắt

Chất hoá dẻo

Khái niệm về trạng thái kính và nhiệt độ hoá kính. Hầu hết các polyme dùng bao phim là các chất vô định hình, khi nhiệt độ polyme bị hạ thấp đến một nhiệt độ tới hạn gọi là nhiệt độ hoá kính (Glass transition temperature – T_g) thì polyme sẽ có một sự thay đổi đáng kể về tính chất, do sự chuyển động tương đối của các phân tử polyme bị ngừng lại. Khi đó polyme cần được cung cấp năng lượng để trở về trạng thái bình thường, nếu năng lượng nhiệt cung cấp không đủ, nhiệt độ của polyme thấp hơn T_g , polyme sẽ thể hiện tính chất của kính: Cứng và giòn.

Do nhiệt độ hoá kính của hầu hết các polyme đều cao hơn nhiệt độ sấy áp dụng trong các quy trình bao, nên cần thiết phải thay đổi nhiệt độ hoá kính của các polyme. Sử dụng chất hoá dẻo là phương pháp hữu hiệu nhất để điều chỉnh tính chất cơ – nhiệt của polyme. Các chất hoá dẻo là các chất có phân tử lượng thấp so với polyme, chất này làm giảm nhiệt độ hoá kính (T_g) và làm polyme từ thể rắn thành polyme dạng mềm dẻo hơn. Yêu cầu căn bản của chất hoá dẻo

là phải tương thích với polyme. Sự tương thích với polyme thể hiện ở khả năng trộn lẫn được với polyme và phải tạo được những liên kết liên phân tử với polyme. Khả năng tương hợp với polyme được xác định bằng các phương pháp nhiệt động học.

Mỗi loại chất hoá dẻo đều có những tính chất hoá – lý riêng, nên việc lựa chọn chất hoá dẻo phải căn cứ vào loại polyme được dùng. Không có chất hoá dẻo nào có thể dùng cho tất cả các loại polyme. Do đó, nếu dùng nhiều loại polyme phối hợp với nhau, có thể phải dùng nhiều loại chất hoá dẻo tương ứng.

Trong trường hợp tạo màng bao bằng hệ phân tán polyme trong nước, chất hoá dẻo đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo ra và duy trì thể tích tự do ở nhiệt độ bao nhằm giúp cho sự tạo thành màng polyme liên tục.

Ngoài tính chất làm cho màng phim bớt giòn, chất hoá dẻo còn có thể cải thiện được nhiều tính chất khác nhau của màng phim, nên chất hoá dẻo có vai trò quan trọng trong điều chế màng phim phóng thích kéo dài.

Bảng 11.2. Ảnh hưởng của chất hoá dẻo đến tính chất của màng phim

Tính chất	Ảnh hưởng khi tăng nồng độ chất hoá dẻo
Độ dính của màng phim	Có thể tăng
Độ nhớt của dịch bao	Tăng, mức độ tăng thay đổi theo từng loại chất hoá dẻo
Tính thấm của màng phim	Có thể tăng hoặc giảm tùy thuộc vào từng loại polyme
Nhiệt độ hoá kính	Giảm, mức độ giảm tùy thuộc vào khả năng tương thích với polyme.

Để đạt được các mục tiêu này, chất hoá dẻo phải được phân bố vào giữa chuỗi polyme để tương tác với các nhóm chức của polyme nên làm giảm tương tác giữa các nhóm chức polyme với nhau, cơ chế

này làm cho màng phim mềm dẻo hơn.

Các chất hoá dẻo thường dùng:

– Nhóm cồn đa chức: Propylen glycol, glycerol, polyethylen glycol.

– Nhóm ester acetate: Glycerin triacetat (Triacetin), Triethyl citrat (TEC), acetyl triethyl citrat.

– Ester phtalate: Diethyl phtalate (DEP).

– Glycerid: Monoglycerid acetyl hoá.

– Dầu: Dầu thầu dầu, dầu khoáng.

Dung môi: Được dùng để hoà tan và phân tán các polyme, đồng thời giúp polyme phân bố đều trên bề mặt viên.

Nước: Vài dẫn chất cellulose như HPMC hoặc ethyl cellulose có thể hoà tan thành dung dịch trong nước, do đó có thể hoà tan để điều chế thành dung dịch bao trong nước. Dung dịch polyme trong nước có độ nhớt khá cao nên chỉ có các loại polyme có phân tử lượng thấp như Methocel E3, E5 hoặc Pharmacoat 603, 606 được dùng để bao dưới dạng dung dịch có nồng độ trong khoảng 5÷10% trong nước.

Các chất không tan trong nước được dùng để bao dưới dạng hỗn dịch trong nước. Khi bao dạng hỗn dịch, các tiểu phần polyme phải có kích thước rất nhỏ để không làm tắc súng phun và cho lớp phim láng, mịn.

Dung môi hữu cơ: Ưu điểm của các loại dung môi hữu cơ là có nhiệt hoá hơi thấp, bay hơi nhanh nên có thể bao trong điều kiện sấy kém và rút ngắn thời gian bao.

Các dung môi thường dùng trong bao phim gồm ethanol, methanol, isopropanol, aceton, dichloromethan, trichloromethan.

Bảng 11.3. Nhiệt độ sôi và nhiệt hoá hơi của một số dung môi

Dung môi	Nhiệt độ sôi (°C)	Nhiệt hoá hơi (J/g)
Ethanol	78,3	855
Methanol	64,7	1102
Isopropanol	82,3	667
Aceton	56,2	520
Dichloromethan	40,1	321
Trichloromethan	61,2	247
Nước	100,0	2264

Hỗn hợp dung môi thường được sử dụng với mục đích giảm độ nhớt của dịch bao, giảm nhiệt hoá hơi của hỗn hợp. độ nhớt của dịch bao nên vào khoảng 150–500 Cps (đối với hệ thống phun dùng khí nén) độ nhớt thấp giúp dung môi thấm ướt bề mặt viên tốt hơn để tạo thành màng phim liên tục. Hỗn hợp dung môi thường dùng gồm ethanol–nước đối với các dẫn chất cellulose hoặc aceton–isopropanol đối với dẫn chất của acid methacrylic.

Chất màu: Hầu như các chất màu không có tác dụng trực tiếp đến hiệu quả trị liệu của thuốc, chất màu chỉ giúp phân biệt giữa các viên trong quá trình sản xuất và lưu hành.

Các chất màu dùng trong bao đường và bao phim viên nén phải là các chất màu đạt tiêu chuẩn dùng trong dược phẩm.

Theo quy định của Hoa Kỳ, chất màu có thể thuộc vào các tiêu chuẩn sau: Tiêu chuẩn FD&C: là các chất màu được dùng trong thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm. Tiêu chuẩn D&C: các chất màu được dùng trong dược phẩm và mỹ phẩm. External D&C: các chất màu chỉ được dùng trong các mỹ phẩm và dược phẩm dùng ngoài. Các chất màu đạt tiêu chuẩn của Cộng đồng chung châu Âu thường có ký hiệu là E, ví dụ: E 121 là mã màu của đỏ carmin.

Tùy thuộc vào độ tan, các chất màu dùng trong dược phẩm

được chia thành hai loại là màu tan (dye) và màu không tan (lake).

Màu tan trong nước: Thường có nguồn gốc tổng hợp, chủ yếu là tổng hợp từ các sản phẩm phụ trong công nghiệp dầu khí. Các chất màu có thể được cung cấp dưới dạng bột, dạng hạt, dạng dung dịch hoặc dạng hỗn dịch. Các loại màu tan thường không bền, có thể bị phai bởi các yếu tố như ánh sáng, chất oxy hoá, chất khử, vết kim loại nặng, pH, nhiệt độ cao và vi sinh vật.

Bảng 11.4. Một số chất màu theo tiêu chuẩn FD&C và D&C thường dùng trong bao phim viên nén

Tên chất màu	Ký hiệu
Brilliant blue	FD&C blue # 1
Indigotin	FD&C blue # 2
Erythrosine	FD&C red # 3
Ponceaux	FD &C red # 4
Tartrazine	FD &C yellow 5
Sunset yellow	FD&C yellow # 6

Bảng 11.5. Một số chất màu theo tiêu chuẩn châu Âu thường dùng trong bao phim viên nén

Tên chất màu	Ký hiệu
Allura red AC	E132
Brilliant blue FCF	E133
Carmin	E120
Erythrosine	E127
Oxyd và hydroxyd sắt	E172
Patent blue	E131
Ponceau 4R	E124
Riboflavin	E101
Titan dioxyd	E171
Indigotin	E132
Quynollin yellow	E104

Màu không tan trong nước: Được chế tạo bằng cách cho các chất màu kết tủa lên các chất nền như muối nhôm. So với màu tan trong nước, các màu không tan thường bền hơn khi bị tác động bởi các yếu tố như ánh sáng, chất oxy hoá, nhiệt độ... Màu không tan theo tiêu chuẩn FD&C được chế tạo từ màu tan đạt tiêu chuẩn FD&C với chất nền duy nhất được chấp nhận là muối nhôm. Màu không tan theo tiêu chuẩn D&C và external D&C được chế tạo bằng cách kết tủa các chất màu đạt tiêu chuẩn D&C với các chất nền khác nhau như muối nhôm, titan dioxyd, kẽm oxyd, talc, nhôm oxyd, calci carbonat.

Lựa chọn chất màu: Các màu tan ít được dùng trong trường hợp bao bằng dung môi hữu cơ do hạn chế của độ tan. Trong trường hợp bao bằng dung môi nước có thể sử dụng các màu tan, tuy nhiên cần lưu ý đến hiện tượng loang màu và độ bền màu của mỗi loại chất màu khác nhau. Có thể sử dụng các chất màu không tan phân tán trong hệ dịch bao. Trong trường hợp này, các chất màu phải có kích thước hạt thật mịn và được phân tán đồng nhất để lớp màu phân phối đều trên viên và không làm tắc súng phun.

4. Các thông số công nghệ trong kỹ thuật bao phim

Chất lượng viên nhân, công thức dịch bao và quy trình bao là các yếu tố căn bản quyết định chất lượng viên bao.

So với bao đường, kỹ thuật bao phim đơn giản hơn và không phải trải qua nhiều giai đoạn bao với các thành phần dịch bao khác nhau. Tuy nhiên, quy trình bao phim đòi hỏi phải kiểm tra rất nhiều biến số để có thể đạt được hiệu quả bao tối ưu nhất.

a) Các biến số của nôi bao

Nôi bao có chức năng đảo trộn đều khối viên trong quá trình bao. Sự di chuyển và trộn đều của khối viên trong nôi phụ thuộc vào nhiều yếu tố: kiểu dáng nôi, số lượng và cách thiết kế cánh đảo, tốc độ quay của nôi và tải trọng của nôi.

Tốc độ quay của nôi vừa ảnh hưởng đến sự trộn đều của khối viên vừa ảnh hưởng đến tốc độ di chuyển của các viên qua vùng phun

TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM

dịch. Tốc độ nôi quá chậm sẽ gây ướt cục bộ, các viên sẽ dính vào nhau (ảnh hưởng đến chất lượng viên bao) hoặc dính vào thành nôi (giảm hiệu suất bao). Tốc độ nôi quay quá nhanh, thời gian sấy viên sẽ ngắn: các viên không kịp khô trước khi trở lại vùng phun dịch, kết quả bề mặt lớp bao không nhẵn. Tốc độ quay của nôi thường được điều chỉnh trong khoảng $10 \div 15$ vòng/phút đối với trường hợp bao bằng dịch bao pha trong dung môi hữu cơ trên nôi bao cỡ lớn; trong trường hợp bao bằng dịch bao pha trong nước, tốc độ nôi phải chậm hơn trong khoảng $3 \div 8$ vòng/phút, đồng thời phải giảm tốc độ phun dịch bao để viên kịp khô trước khi đến vùng phun dịch. Tốc độ quay của nôi phải phù hợp với điều kiện thiết bị, tính chất dịch bao và loại viên.

Kiểu dáng viên ảnh hưởng rất nhiều đến sự trộn đều của khối viên trong nôi bao. Các viên hình trụ dẹt hai mặt lồi di chuyển đều đặn trong nôi bao và có thể tiếp xúc với vùng phun dịch bao ở nhiều vị trí khác nhau; các viên hình thuôn dài (viên hình bầu dục hoặc caplet) thường khó bao vì viên có khuynh hướng trượt theo chiều dọc của viên.

Các cánh đảo giúp khối viên được trộn đều hơn, tuy nhiên cánh đảo sẽ tạo ra một tác động cơ học làm cho viên bị mẻ cạnh hoặc nứt nếu viên có độ bền cơ học thấp, hoặc có hình dạng không thích hợp.

b) Các biến số phun dịch bao

Có ba biến số liên quan đến sự phun dịch cần được kiểm soát chặt chẽ là tốc độ phun dịch bao, kiểu phun dịch bao và mức độ phun dịch bao (kích thước và phân bố kích thước của giọt chất lỏng khi ra khỏi súng phun).

Trong hệ thống phun dịch không dùng khí nén, cả ba biến số này bị chi phối bởi áp suất dịch bao và kích thước lỗ phun dịch bao.

Trong hệ thống phun dùng khí nén, tốc độ phun dịch bao phụ thuộc áp suất chất lỏng (được điều chỉnh bằng hệ thống bơm nhu động hoặc bơm piston) và kích thước lỗ phun; mức độ phun phụ thuộc vào áp suất khí, thể tích khí và thiết kế của lỗ phân phối khí ở

đầu súng phun.

Tốc độ phun dịch bao phải phù hợp với sự đảo trộn, khả năng sấy của thiết bị, công thức dịch bao và tính chất của viên nhân.

Kiểu phun dịch bao phải được điều chỉnh sao cho có được dãy phun phủ hết chiều ngang của khối viên đang chuyển động. Nếu dãy phun quá rộng, hiệu suất bao sẽ kém do dịch bao bám trên thành nôi; nếu dãy phun hẹp sẽ làm ướt cục bộ và sự phân phối dịch bao trên viên không đồng nhất. Để có dãy phun phù hợp, có thể điều chỉnh khoảng cách giữa đầu phun dịch và bề mặt khối viên hoặc điều chỉnh áp suất khí hoặc hướng phun dịch bao.

Biến số khó điều chỉnh nhất là mức độ phun dịch bao (thể hiện ở kích thước và phân bố kích thước giọt dịch bao) do biến số này phụ thuộc rất nhiều yếu tố như thành phần dịch bao, kích thước lỗ phun dịch, áp suất dịch bao, áp suất khí nén, thể tích khí nén, độ nhớt dịch bao... Trên thực tế, sự điều chỉnh mức độ phun chỉ dựa vào kinh nghiệm. Để đạt được mức độ phun thích hợp có thể điều chỉnh áp suất dịch bao (đối với hệ thống phun không dùng khí nén) hoặc điều chỉnh áp suất khí nén (đối với hệ thống phun dùng khí nén). Nguyên tắc chung là áp suất dịch bao hoặc áp suất khí nén càng cao thì giọt chất bao càng mịn.

Giọt dịch bao có kích thước quá nhỏ có thể sẽ bị khô trước khi tiếp xúc với viên do hiện tượng phun sấy, kết quả là hao hụt dịch bao và sản phẩm có bề mặt không láng. Hiện tượng này có thể được phát hiện trong quá trình bao vì có nhiều bụi bám trên thành nôi bao. Giọt dịch bao có kích thước to sẽ làm dính viên hoặc gây lóc vỏ cam.

c) Biến số khí của quá trình sấy viên

Để đạt được hiệu quả sấy tối ưu nhất cần phải kiểm soát thể tích, tốc độ, hàm ẩm và nhiệt độ của không khí dùng sấy viên.

Nhiệt độ khí cần lựa chọn sao cho phù hợp với độ ổn định của dược chất và độ ổn định của màng phim. Khả năng sấy của luồng khí nóng còn phụ thuộc vào hàm ẩm của luồng khí. Hàm ẩm càng cao,

khả năng sấy càng thấp và ngược lại. để đạt được một hiệu quả sấy ổn định cần kiểm soát chặt chẽ hàm ẩm của môi trường hoặc khử ẩm luồng khí trước khi qua bộ phận đốt nóng.

5. Các sự cố kỹ thuật trong bao phim viên nén

Tương tự trong kỹ thuật bao đường, bao phim là một quá trình làm cho viên nhân chịu nhiều tác động cơ học. Các tác động cơ học có thể làm cho nhiều viên hoặc toàn bộ lô sản phẩm bị hư hỏng trong quá trình bao. Chất lượng viên bao phụ thuộc vào ba yếu tố căn bản: chất lượng viên nhân, thành phần dịch bao (liên quan đến chất lượng màng phim) và các thông số của quy trình bao.

Khuyh hướng chuyển từ bao phim bằng dung môi hữu cơ sang bao phim bằng dung môi nước làm cho kỹ thuật bao trở nên phức tạp hơn, đòi hỏi quy trình bao phải được kiểm soát chặt chẽ để giảm thiểu các sự cố kỹ thuật ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm.

Các sự cố thường gặp trong kỹ thuật bao phim gồm:

a) Dính viên

Sự dính viên thường xảy ra khi các viên tiếp xúc với nhau trong lúc dịch bao chưa kịp khô. Các viên dính nhau thường tách rời nhau ra sau một vài vòng quay của nôi (do sự va chạm nhau của các viên) làm cho các lớp bao có thể bong tróc. Nguyên nhân gây ra hiện tượng này là do tốc độ phun dịch bao cao làm cho toàn bộ khối viên bị ướt; hoặc một phần khối viên bị ướt do số lượng súng phun không đủ để phủ toàn bộ bề mặt khối viên, hoặc có đủ số lượng súng phun nhưng một súng phun bị tắc trong quá trình bao nên dịch bao được phun ra nhiều ở các súng còn lại. Sự cố dính viên cũng có thể gây ra do khả năng sấy (nhiệt độ, lưu lượng khí) chưa đủ.

Các chất tạo phim có tính dính cao cũng có thể gây nên hiện tượng dính viên.

Cách khắc phục:

- Giảm tốc độ phun dịch bao.
- Tăng khả năng sấy.

- Tăng tốc độ nồi bao.
- Tăng thể tích/ áp suất khí nén.
- Tăng số lượng súng phun.

b) Mặt viên không láng (sùi vỏ cam)

Trong kỹ thuật bao phim, cần phải điều chỉnh các thông số để các giọt chất bao khô trong một thời gian ngắn sau khi tiếp xúc với bề mặt viên, trên thực tế điều này rất khó. Lớp bao phim thường không thật nhẵn như lớp bao đường. Tuy nhiên lớp bao phim không được thô nhám đến mức có thể phát hiện được bằng cảm quan.

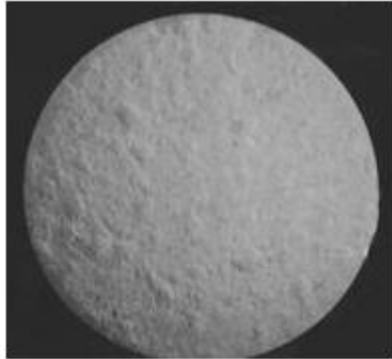
Nguyên nhân gây nên hiện tượng mặt viên thô nhám là do (1) độ nhớt của dịch bao quá cao, sức căng bề mặt của dịch bao cao nên không trải đều trên viên được, (2) tốc độ phun dịch bao quá thấp nhưng tốc độ sấy quá nhanh, (3) giọt chất bao quá mịn nên khô trước khi bám vào viên.

c) Bắc cầu logo

Bắc cầu logo là hiện tượng màng phim không bám vào viên ở những chỗ chạm khắc, tạo nên những ổ không khí giữa màng bao và viên nhân, đồng thời làm cho logo bị mất nét.



Hình 11.12. Lớp bao bị tróc do viên đã bị dính nhau



Hình 11.13. Mặt viên bị sùi vỏ cam



Hình 11.14. Viên bị hiện tượng bắc cầu logo



Hình 11.15. a) Bắc cầu logo; b) Màng bao bám dính tốt vào logo

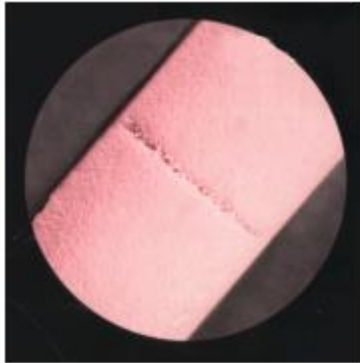
Nguyên nhân của hiện tượng bắc cầu logo có thể do: (1) logo trên nhên quá mảnh hoặc quá chi tiết; (2) dịch bao có độ dính quá cao và (3) tốc độ phun dịch bao quá cao.

d) Lắp đầy logo

Logo có thể bị mất nét do các chất có trong thành phần dịch bao lấp logo đầy hoặc viên nhân bị mòn tại vị trí logo; không khí trong dịch bao và chất bao khô sớm cũng là một nguyên nhân gây nên hiện tượng lấp đầy logo.

Sự cố lấp đầy logo có thể được khắc phục bằng cách:

- Tăng độ bền cơ học của viên nhân (tăng lực nén hoặc thay đổi công thức viên nhân).
- Loại khí trong dịch bao trước khi phun dịch.



Hình 11.16. Logo bị lấp

– Giảm áp suất khí nén hoặc giảm nhiệt độ sấy hoặc tăng tốc độ phun dịch, để tránh trường hợp các giọt dịch bao khô trước khi tiếp xúc bề mặt viên.

e) Tróc lớp bao (lóc vỏ cam = orange peeling): Là hiện tượng lớp bao bị bong, tróc từng mảng lớn. Hiện tượng này thường gặp khi độ bền cơ học của lớp bao kém hoặc lớp bao không dính vào nhân.

Sự cố được khắc phục bằng cách chọn chất bao có độ bền cơ học cao hơn và/hoặc có độ dính tốt hơn.

g) Viên dính đôi

Viên dùng cho bao phim nên có bề mặt tiếp xúc giữa các viên thật nhỏ, nên viên có dạng càng gần hình cầu càng tốt. Tốc độ phun dịch quá cao gây ướt cục bộ hoặc toàn khối viên đều có thể làm cho

viên bị dính đôi. Viên cũng có thể bị dính nhau nếu tốc độ nôi bao quá chậm.

h) Viên nhân bị mòn

Viên nhân có thể bị bào mòn nhanh trong giai đoạn đầu của quy trình bao do sự chuyển động mạnh trong nôi bao. Sự bào mòn viên nhân có thể làm cho mặt viên xù xì do các bụi thổi ra từ viên này bám vào bề mặt của viên khác.

Trong trường hợp này nên thiết kế công thức lại để viên nhân có độ bền cơ học cao hơn: Nếu không thể tăng độ bền cơ học của viên bằng cách thay đổi tá dược có thể thay đổi quy trình dập viên, ví dụ chuyển từ phương pháp dập thẳng thành phương pháp xát hạt.

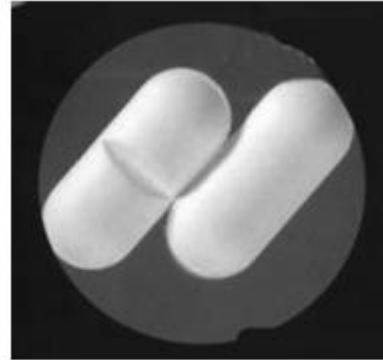
Sự bào mòn cũng có thể tránh được bằng cách giảm tốc độ quay của nôi, tăng tốc độ phun dịch bao và cần làm nóng viên hoặc giảm tốc độ phun ở giai đoạn đầu.

Màu không đều giữa các viên

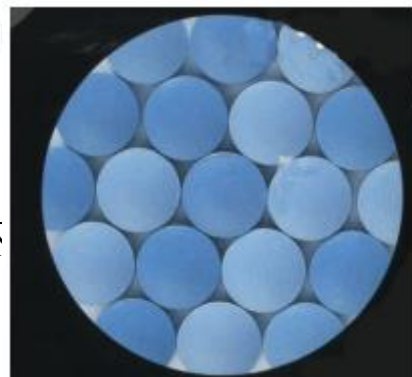
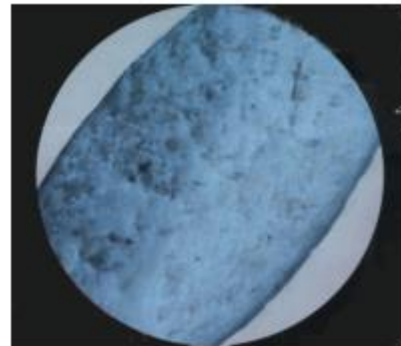
Nguyên nhân chính là sự đảo trộn của nôi chưa tốt hoặc dây phun không phủ hết chiều ngang của khối viên đang chuyển động, lớp bao quá mỏng, không đủ để tạo màu hoặc che lấp màu bên trong, hàm lượng chất rắn quá cao.

Khắc phục:

– Bao dày hơn hoặc tạo màu viên nhân bằng tá dược màu cùng loại nhưng nhạt hơn



Hình 11.17. Viên dính đôi do thành viên quá dày



- Tăng tốc độ nồi hoặc tăng khả năng khuấy trộn của thanh đảo.
- Bao lót trước khi bao màu. Cải thiện tá dược màu trong dịch bao.

i) Viên dính thành khối

Viên dính thành khối là hiện tượng thường xảy ra do viên chưa được sấy khô hoàn toàn sau quy trình bao, hoặc viên đã được sấy khô hoàn toàn nhưng chất bao có tính dính quá cao, hàm lượng chất hoá dẻo lớn.

Trong trường hợp này cần sấy kỹ viên sau khi ngừng phun dịch bao, hoặc thay đổi tỷ lệ hoặc loại chất hoá dẻo trong dịch bao.

Sau khi bao xong, nên để viên trong nồi bao đến khi viên nguội đến nhiệt độ phòng, thỉnh thoảng cho nồi quay để đảo trộn, trước khi cho vào bao bì.

k) Viên bị mòn hoặc mẻ cạnh

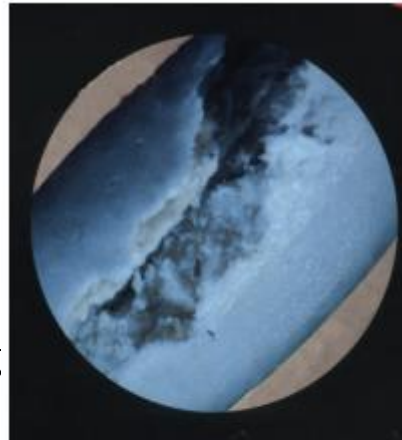
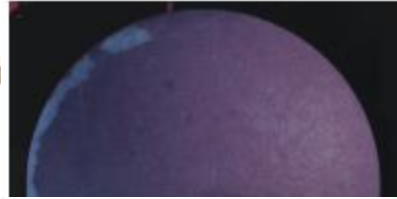
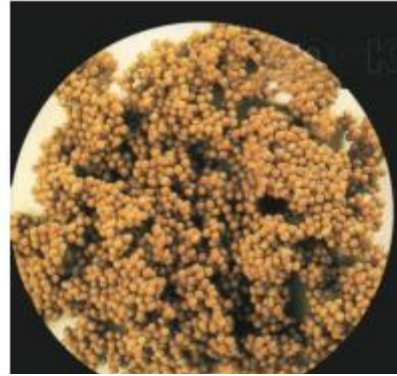
Nguyên nhân gây mòn, mẻ cạnh có thể là do viên nhân có độ mài mòn quá cao, chày dẹt dập viên quá mòn hoặc cạnh viên quá mảnh không chịu đựng được các tác động cơ học trong quá trình bao.

Nguyên nhân mòn, mẻ cạnh cũng có thể do lớp bao có độ bền thấp hoặc hàm lượng chất rắn thấp.

Ngoài ra còn có thể do các thông số của quy trình bao gây nên như tốc độ quay nồi quá nhanh.

l) Nứt viên

Hình 11.19. Màu phân bố không đồng đều giữa



Nguyên nhân chủ yếu gây nứt viên là do độ bền cơ học của màng phim quá thấp, màng phim quá dày hoặc do sự dẫn nở của viên không đồng nhất, đặc biệt là đối với trường hợp các viên chứa dược chất có tính chịu nén thấp gây nên hiện tượng trương nở chậm ở thời kỳ giải nén.

Khắc phục :

- Điều chế lại dịch bao, thêm hoặc thay chất hoá dẻo.
- Tránh dùng các tá dược độn thuộc nhóm vô cơ (Ca carbonat, Ca sulfat, Mg carbonat) khi điều chế viên nhân.
- Để viên ổn định một thời gian sau khi dập.
đồng đều giữa các viên

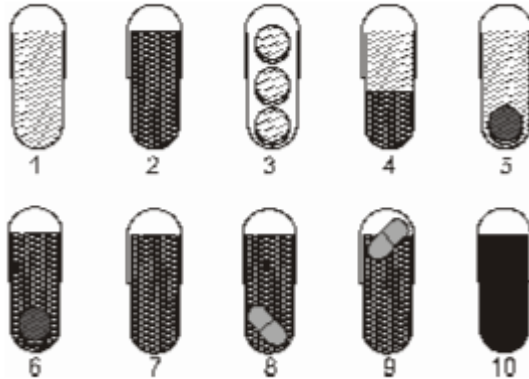
BÀI 12. CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ VIÊN NANG CỨNG

I. KHÁI QUÁT VỀ THUỐC VIÊN NANG

1. Định nghĩa

Thuốc nang là dạng thuốc uống chứa một hay nhiều hoạt chất trong vỏ nang cứng hay mềm với nhiều kiểu dáng và kích thước khác nhau. Vỏ nang được làm từ gelatin và có thể được thêm các chất phụ gia không gây độc hại cho cơ thể người. Thuốc nang cứng có vỏ nang gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau, mỗi phần có một đầu kín, đầu kia hở. Thuốc đóng trong nang thường ở dạng rắn (bột hay cốm). (Dược điển Việt Nam III).

Trên thực tế, dược chất bên trong có thể ở dạng rắn như bột thuốc, cốm, vi hạt, vi nang và cũng có thể ở dạng lỏng.



Hình 12.1. Các dạng dược chất có thể đóng vào nang cứng
 1. Bột hoặc cốm thuốc; 2. Vi hạt hoặc vi nang; 3. Viên nén; 4. Hỗn hợp bột thuốc + vi nang; 5. Bột (cốm) thuốc + viên nén; 6. Vi nang + viên nén; 7. Hai loại vi hạt hoặc vi nang; 8. Viên nang + vi hạt; 9. Cốm thuốc + viên nang; 10. Thuốc dạng lỏng.

2. Ưu điểm của viên nang cứng

Viên nang là dạng viên dễ uống, dễ nuốt và có màu sắc phong

phủ hơn dạng viên nén.

Dược chất đóng vào viên nang có thể ở nhiều dạng: bột, cốm, vi hạt, vi nang, viên nang nhỏ, viên nén hoặc phối hợp các dạng trên trong cùng một vỏ nang.

Sự phối hợp này có thể giúp cách ly các thành phần tương kỵ hoặc điều chế viên nang phóng thích kéo dài bằng cách phối hợp các vi hạt hoặc vi nang phóng thích dược chất tại nhiều thời điểm và vị trí khác nhau trong đường tiêu hoá dễ dàng.

So với viên nén, viên nang là dạng thuốc tương đối dễ nghiên cứu xây dựng công thức.

Dễ triển khai sản xuất ở các quy mô khác nhau, có thể sử dụng các máy đóng nang thủ công trong quy mô nhỏ hoặc các máy đóng nang bán tự động và tự động trong quy mô sản xuất lớn.

Viên nang là dạng viên ít gặp phải các vấn đề sinh khả dụng do khối thuốc trong nang không bị nén chặt nên viên dễ rã hơn viên nén.

II. THÀNH PHẦN VIÊN NANG

1. Vỏ nang

a) Thành phần cấu tạo

Vỏ nang được chế tạo từ nguyên liệu chính là gelatin, các chất màu, chất tạo độ đục như titan dioxyd và các chất phụ gia khác.

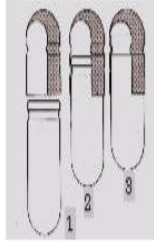
Vỏ nang cũng có thể được chế tạo bằng dẫn chất cellulose, loại vỏ nang này ít được sử dụng vì độ tan kém và giá thành cao.

b) Hình dạng và kích thước

Hình dạng: Vỏ nang có hình thuôn dài, gồm hai phần được gọi là nắp nang (cap) và thân nang (body). Trên thân nang và nắp nang có gờ khoá để nắp nang không bị tách rời ra trước và sau khi đóng thuốc. Một số nang có hai khoá gồm một gờ khoá và một lỗ. Vỏ nang được cung cấp trong tình trạng đầy nắp tạm, sau khi đóng thuốc xong sẽ được đập nắp chặt.



Hình 12.2. Vỏ nang rỗng



Hình 12.3. Nắp nang và thân nang:

1. Vị trí mở; 2. Đồng nắp tạm;
3. Đồng nắp sau khi đóng thuốc.



Hình 12.4. Nang có gờ khóa

Kích thước: Vỏ nang được sản xuất với nhiều cỡ khác nhau, được đánh số từ 00 đến 5, mỗi cỡ có một dung tích nhất định. Các cỡ nang thông dụng là cỡ số 0, số 1 và số 2.

Bảng 12.1. Dung tích các cỡ nang

Cỡ nang	Dung tích (ml)
00	0,95
0	0,67
1	0,48
2	0,38
3	0,28
4	0,21
5	0,13

c) Bảo quản vỏ nang

Vỏ nang cứng có hàm ẩm khoảng $13 \div 16\%$. Hàm ẩm của nang đóng vai trò như một chất hoá dẻo giữ cho nang không bị giòn và đảm bảo độ bền của vỏ nang. Khi hàm ẩm trong vỏ nang thấp, vỏ nang sẽ bị giòn; khi hàm ẩm cao, vỏ nang sẽ bị mềm. Hàm ẩm trong vỏ nang cũng ảnh hưởng đến kích thước vỏ nang. Các nghiên cứu tương quan giữa ảnh hưởng của hàm ẩm có trong vỏ nang cứng và kích thước cho thấy nếu hàm ẩm trong vỏ nang thay đổi 1% thì kích thước sẽ

thay đổi 0,5%. Sự giảm hoặc tăng hàm ẩm có trong vỏ nang không mang tính chất thuận nghịch, nếu hàm ẩm bị mất quá nhiều thì sẽ khó có thể phục hồi lại hàm ẩm bình thường khi được bảo quản lại ở điều kiện tối ưu cho vỏ nang (RH 35 ÷ 50%). Vỏ nang dùng cho máy đóng nang tốc độ cao càng cần phải được bảo quản trong điều kiện nghiêm ngặt hơn để kích thước không bị thay đổi.

Các nhà sản xuất vỏ nang thường đóng gói vỏ nang trong bao bì kín, chống ẩm tốt. Các vỏ nang sẽ có tuổi thọ cao nếu được bảo quản trong bao bì kín, điều kiện nhiệt độ trong khoảng 10 ÷ 35°C và hàm ẩm trong khoảng 20 ÷ 60%. Tránh bảo quản vỏ nang ở gần nguồn nhiệt, ánh sáng chiếu trực tiếp.

d) Tiêu chuẩn vỏ nang cứng

Kích thước: Kích thước của vỏ nang phải được chế tạo theo đúng tiêu chuẩn để có thể dùng được trong tất cả các máy đóng nang khác nhau.

Độ tan: Vỏ nang không được tan trong nước ở nhiệt độ 25°C trong vòng 15 phút và phải tan hoặc rã hoàn toàn trong dung dịch acid hydrochlorid 0,5% ở nhiệt độ 36 ÷ 38°C trong vòng 15 phút.

Hàm ẩm và độ dòn của vỏ nang: Hàm ẩm của vỏ nang rỗng phải trong khoảng 13 ÷ 16%, xác định bằng phương pháp sấy ở 105°C. Độ dòn của vỏ nang có thể được kiểm tra bằng cách bóp nhẹ: vỏ nang không được vỡ.

Mùi: Vỏ nang phải không được thôi ra mùi lạ sau khi bảo quản trong bình đậy kín ở nhiệt độ 30 ÷ 40°C trong thời gian 24 giờ.

e) Các khiếm khuyết của vỏ nang

Các vỏ nang có thể có những khiếm khuyết nhất định trong quá trình sản xuất. Các khiếm khuyết này được chia thành ba loại, tùy theo mức độ quan trọng khác nhau:

Khiếm khuyết tới hạn là những khiếm khuyết có thể ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình đóng thuốc vào nang bao gồm: Nang quá ngắn hoặc quá dài, vỏ nang bị bẹp, bị rạn nứt, có lỗ hoặc biến dạng.

Khiếm khuyết lớn là những khiếm khuyết có thể gây những hậu quả nhất định khi sử dụng, hoặc ảnh hưởng đến hiệu quả trị liệu của thành phẩm viên nang như: nang bị hở nắp, đậy hai nắp, thành nang mỏng, hoặc nứt dọc theo thân nang.

Khiếm khuyết nhỏ là những khiếm khuyết không ảnh hưởng đến khả năng trị liệu của thành phẩm mà chỉ ảnh hưởng đến hình dạng cảm quan của thuốc như vỏ nang bị ố, có đốm, có bọt khí.

2. Thành phần dược chất trong viên nang

Dược chất trong nang có thể ở nhiều dạng khác nhau, trong phần này chỉ trình bày thành phần cơ bản của hỗn hợp bột thuốc và cốm thuốc để đóng vào vỏ nang.

Xây dựng công thức cho viên nang

Khối thuốc (hạt, bột) để đóng vào nang phải có hai tính chất cơ bản là độ trơn chảy, tính chịu nén. Các thuộc tính này có thể thay đổi nhất định tùy thuộc vào thiết bị đóng thuốc vào nang.

Khối thuốc trong nang nên có hàm lượng lớn hơn 10mg, trong trường hợp hoạt chất có hàm lượng thấp nên điều chế viên nén giá thành sẽ rẻ hơn. Cần lưu ý là các dược chất có tính hút ẩm cao có khả năng làm mềm vỏ nang, các dược chất có tính kiềm cao hoặc acid cao cũng có thể làm hỏng vỏ nang.

Để tăng lưu tính và tính chịu nén của khối thuốc, có thể áp dụng các phương pháp xát hạt khô hoặc xát hạt ướt.

Kích thước của hạt nên phù hợp để có thể đảm bảo hạt chảy đều vào nang đồng thời hạn chế được sai số khối lượng thuốc trong nang. Các tá dược thường dùng để điều chế khối bột gồm:

Tá dược độn: Các loại tá dược độn dùng trong viên nén như tinh bột, lactose, dicalci phosphat đều có thể được dùng trong viên nang. Các loại tinh bột đập thẳng như tinh bột tiền gelatin hoá, tinh bột phun sấy có thể được dùng để gia tăng lưu tính và tính chịu nén của khối hạt. Khi đóng nang bằng máy có vít phân liều, nên sử dụng các loại tá dược đập thẳng để giúp các khối thuốc không bị rời ra khi

vít phân liều di chuyển từ vị trí nhận hạt đến vị trí vỏ nang.

Tá dược trơn: Tá dược trơn giúp cho hạt chảy đều. Sự trơn chảy của khối hạt hoặc bột cần thiết cho tất cả các máy đóng nang khác nhau. độ trơn chảy đặc biệt cần thiết trong trường hợp đóng thuốc theo nguyên tắc đĩa phân liều. Các tá dược trơn thường dùng là Mg stearat, talc, tinh bột bắp...

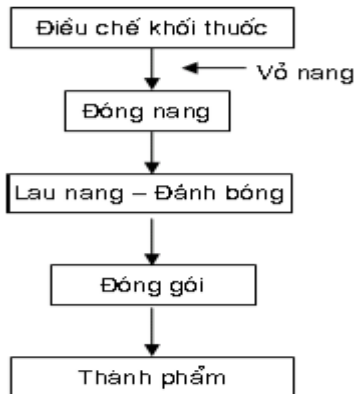
Tá dược chống dính: Các tá dược chống dính vừa có tác dụng làm tăng lưu tính của khối bột (hoặc hạt) vừa tránh sự kết dính của bột thuốc lên các bề mặt kim loại. Sự kết dính của bột trên piston của vít phân liều hoặc trên trục nén của máy hoạt động theo cơ chế đĩa phân liều là một nguyên nhân dẫn đến sai số khối lượng.

Tá dược rã: Tá dược rã có thể không cần thiết trong trường hợp đóng bột không nén vào nang.

Trong trường hợp có xát hạt hoặc trong trường hợp có nén ép (máy có đĩa phân liều hoặc vít phân liều) thì nên có tá dược rã để giúp thuốc phóng thích nhanh. Nên sử dụng các tá dược siêu rã để có thể chọn được cỡ nang nhỏ.

Chất gây thấm: Trong trường hợp dược chất xơ nước, có thể thêm các chất diện hoạt như Na lauryl sulfat, Na docusat hoặc Tween để giúp bề mặt tiểu phân dược chất thấm ướt nhanh.

3. QUY TRÌNH SẢN XUẤT THUỐC VIÊN NANG CỨNG



Hình 12.5. Sơ đồ tóm tắt quy trình sản xuất viên nang cứng
Đóng thuốc vào nang

Trong trường hợp điều chế một lượng nhỏ viên nang để dùng cho một số bệnh nhân hoặc thử nghiệm lâm sàng các thuốc mới, khối thuốc có thể được đóng vào nang bằng tay (không dùng thiết bị).

Trong sản xuất có thể sử dụng các máy đóng nang thủ công, bán tự động và máy đóng nang tự động tùy theo quy mô sản xuất khác nhau.

IV. CÁC MÁY ĐÓNG NANG THÔNG DỤNG

1. Máy đóng nang thủ công

Trong sản xuất ở quy mô nhỏ, có thể dùng các máy đóng nang thủ công. Máy đóng nang thủ công có nhiều kích cỡ và năng suất khác nhau:

Loại đóng 24 nang/lần có công suất khoảng 2000 viên/ngày. Loại đóng 150 nang/lần có công suất khoảng 200 viên /giờ. Loại đóng 300 nang/lần có công suất khoảng 5000 viên /giờ.

Nguyên lý đóng thuốc vào nang.

Các vỏ nang được xếp bằng tay vào khay mang nang. Các khay mang nang là các tấm kim loại có các lỗ với đường kính vừa đủ cho thân nang qua. Khay được lắp vào máy, trên máy có các lỗ có vị trí tương ứng với các lỗ của khay mang nang và có đường kính vừa khít với thân nang. Các lỗ này có gờ khoá để giữ lại thân nang khi khay mang nang được nâng lên.

Thao tác nạp thuốc vào nang được thực hiện bằng cách gạt khối bột thuốc ngang qua thân nang. Sau khi đóng thuốc, khay mang nắp được lắp trở lại và được ép chặt bởi mâm nén phía trên nắp nang và các thanh kim loại ở phần dưới thân nang để đậy nắp nang.

Các khay mang nang được nâng lên để đưa toàn bộ viên nang đã được đóng thuốc ra ngoài.

Do sự đóng thuốc vào nang được thực hiện chủ yếu bằng thao tác gạt để lượng thuốc trong nang vừa ngang bằng miệng của nang,

nên cần phải tính toán để có thể đạt được viên có hàm lượng mong muốn khi đóng một lượng bột thuốc vừa bằng dung tích của vỏ nang (lượng thuốc được tính toán theo tỷ trọng biểu kiến).

Một số máy thủ công có mâm nén thuốc vào nang, tuy nhiên rất khó chuẩn hoá thao tác nên dễ mắc sai số khối lượng.



Hình 12.6. Máy đóng nang thủ công

Tính trơn chảy của khối bột thuốc là yếu tố quan trọng nhất để đảm bảo sự đồng nhất khối lượng.

Các máy đóng nang có thể được dùng để đóng bột thuốc, hạt cốm, vi hạt, vi nang.

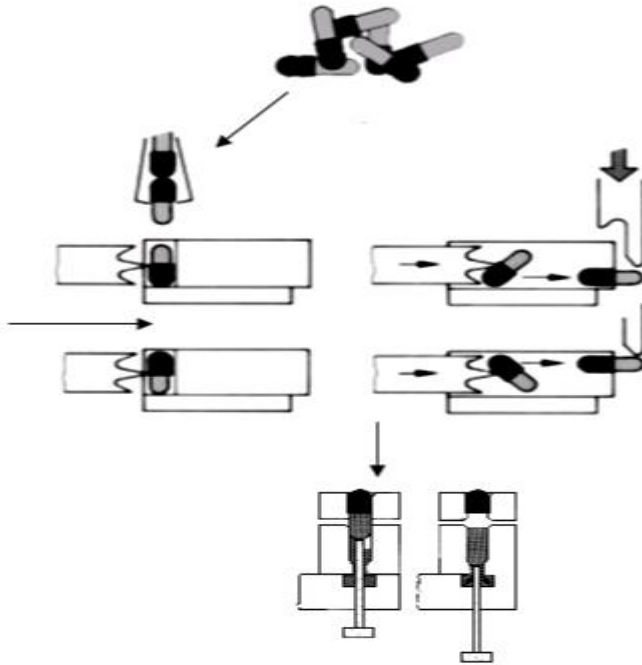
2. Máy đóng nang bán tự động và tự động

Các máy đóng nang bán tự động và tự động đều có một cơ chế hoạt động giống nhau, gồm các giai đoạn:

– Chính hướng nang. Các vỏ nang được đổ vào phễu một cách ngẫu nhiên, các nang sẽ rơi vào các khe ở phần cuối phễu tiếp liệu để di chuyển theo từng hàng dọc với chiều di chuyển không nhất định, có thể vỏ thân nang đi trước hoặc nắp nang đi trước, sau khi ra khỏi rãnh định hướng, các vỏ nang sẽ được đẩy hai lần với tám kim loại

thiết kế đặc biệt, các vỏ nang sẽ xoay đầu để phần thân nang luôn luôn đi trước.

– Mở nắp nang. Các vỏ nang được sắp xếp vào trong các đĩa mang nang (hoặc các bush) nhờ lực hút của một hệ thống chân không. Các đĩa mang nang có kết cấu gồm hai phần, phần trên có kích thước vừa khít với nắp nang, phần dưới có kích thước vừa khít với thân nang (phần dưới) và nắp (phần trên).



Hình 12.7. Sơ đồ các công đoạn chỉnh hướng và mở nắp nang trong các máy đóng nang tự động và bán tự động

– Đóng thuốc vào nang: Có nhiều nguyên lý đóng thuốc vào nang, đặc trưng cho mỗi loại máy.

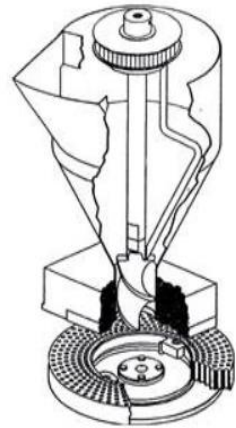
– Các đĩa mang nắp và thân nang sẽ khếp lại với nhau để đẩy nắp nang. Ở giai đoạn này các thanh kim loại tròn sẽ di chuyển từ dưới lên để đóng chặt nắp nang, đồng thời đẩy nang đã đóng thuốc và đẩy nắp ra.

a) Máy đóng nang bán tự động

Nguyên lý đóng thuốc vào nang của máy đóng nang bán tự động.

Khối thuốc ra khỏi phễu tiếp liệu nhờ một vít ép bột có trong phễu. Vít ép bột chỉ đưa bột ra khỏi phễu chứ không ép khối bột vào nang. Sự đóng thuốc vào nang chủ yếu dựa vào nguyên tắc thể tích.

Khối lượng thuốc đóng vào nang được kiểm soát bởi tốc độ quay của mâm mang nang.



Hình 12.8. Máy đóng nang bán tự động

Hình 12.9. Vít ép bột của máy đóng nang bán tự động

Để tránh sai số khối lượng, khối bột phải có độ trơn chảy tốt để có thể chảy vào nang với một tốc độ ổn định. Thành phần của khối bột thuốc nên có thêm các tá dược điều hoà sự chảy và tá dược chống

dính như talc, Mg stearat hoặc acid stearic...

Chu trình đóng nang gồm các giai đoạn sau:

– Nang rỗng được cấp vào phễu tiếp liệu: Giai đoạn nạp nang ngẫu nhiên

– Nang đi vào các đường dẫn định hướng: Các vỏ nang chuyển động tịnh tiến theo những hàng dọc.

– Vỏ nang được chỉnh hướng: Tất cả các vỏ nang chuyển động theo một chiều, thân nang đi trước, nắp nang đi sau. Sự chỉnh hướng trên cơ sở sự khác nhau về đường kính ngoài giữa phần nắp nang và phần thân nang.

– Nắp nang: Vỏ nang được nạp vào các vòng khay. Vòng khay có cấu tạo gồm hai vòng riêng biệt chồng khít lên nhau, trên vòng có các lỗ mang nang, lỗ ở phần vòng khay trên có đường kính bằng đường kính ngoài của nắp nang, lỗ ở phần vòng khay dưới có đường kính bằng đường kính ngoài của thân nang.

– Tách nang: Khi vòng khay được quay, chân không ở mặt dưới vòng mang nang sẽ hút phần thân nang xuống vòng dưới trong khi nắp nang ở lại vòng trên.

– Đóng thuốc: Hai phần của vòng khay nạp nang được tách ra, vòng chứa nắp để ra bên cạnh, vòng chứa thân nang được đặt trên một mâm quay có thể điều chỉnh tốc độ nằm ở dưới phễu bột, trong phễu có vít ép bột hình mũi khoan. Sau một hoặc nhiều vòng quay của vòng khay, phễu bột được nhấc ra.

– Đóng nắp: Hai phần của vòng nạp nang được nhập lại chồng khít lên nhau và đặt vào phía trước vòng định đóng nắp và tấm đáy. Vị trí vòng đóng nắp có thể quay quanh trục một góc 180°, áp suất hơi được cung cấp cho vòng đóng để đẩy thân nang vào nắp nang và tấm đáy giữ nắp nang ở nguyên vị trí.

– Tháo nang: Để tháo nang, áp suất được xả, tấm đóng được đưa về vị trí ban đầu và nang được tống ra ngoài qua phần trên của khay đi theo máng trượt ra ngoài.

b) Máy đóng nang tự động

Kiểu đóng thuốc bằng vít phân liều (Dosator).

Các máy thông dụng: MG2, Macophar, Pedino, Seteco, Zainasi.

Nguyên lý đóng thuốc vào nang.

Vít phân liều của hệ thống có cấu tạo là một ống hình trụ, bên trong có một piston có thể di chuyển được. Độ cao của piston có thể điều chỉnh để có thể lấy được một thể tích bột nhất định (tương tự như điều chỉnh thể tích buồng nén trong máy dập viên). Chiều cao của khối bột chảy ra từ phễu tiếp liệu phải luôn luôn cao hơn chiều cao của piston, để vít phân liều có thể lấy đủ lượng bột, khi vít phân liều cắm vào khối bột trong phễu tiếp liệu, piston sẽ nén nhẹ khối thuốc dính thành một khối. Vít phân liều sau đó rời khỏi phễu tiếp liệu và di chuyển sang vị trí nang rỗng đã mở nắp và piston sẽ ép khối bột thuốc vào nang.

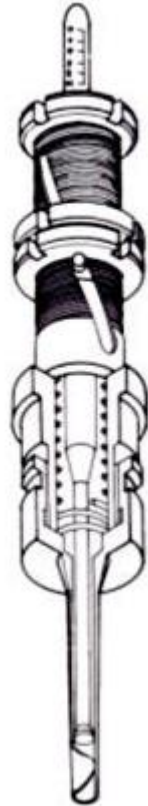
Khối lượng thuốc trong nang được kiểm soát bởi hai yếu tố:

- Chiều cao của piston trong vít phân liều.
- Chiều cao của khối bột thuốc tại vị trí vít phân liều nhận bột.

Bột thuốc đóng vào nang phải có những tính chất sau:

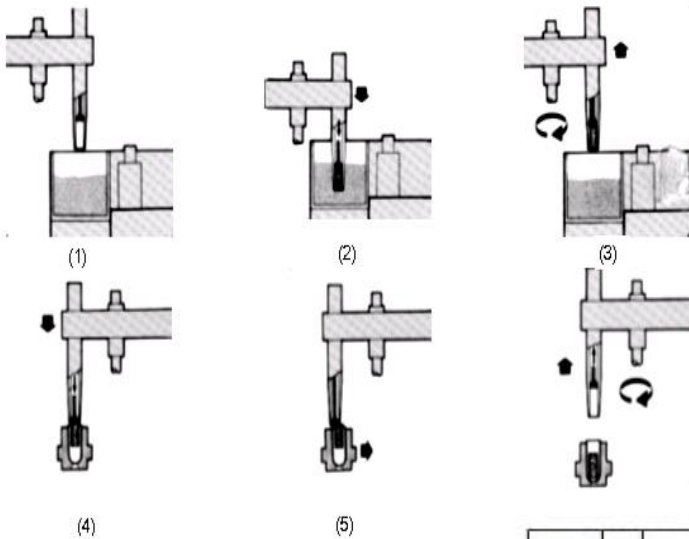
Hình 12.10. Vít phân liều (Dosator)

- Có tính chịu nén để khối thuốc không bị rời ra và rơi xuống khi vít phân liều di chuyển từ phễu tiếp liệu sang vị trí đóng nang.
- Có lưu tính tốt để khối thuốc trong phễu tiếp liệu luôn luôn cao hơn vị trí của piston trong vít phân liều.



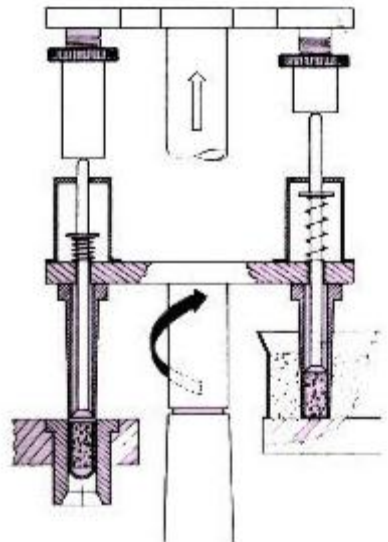
– Có khả năng chống dính để khối thuốc có thể tách rời khỏi vít phân liều khi piston nén xuống.

– Nên có tỷ trọng khối trung bình, khối bột có tỷ trọng khối thấp sẽ chứa nhiều không khí, nên tính chịu nén sẽ thấp dẫn đến khuynh hướng đứt rời ra tương tự như trường hợp đứt chỏm của viên nén.



Hình 12.11. Nguyên lý đóng thuốc của vít phân liều (dosator)

(1) Vít phân liều đi xuống khối bột; (2) Bột được nén thành khối cứng; (3) Vít phân liều mang theo khối bột xoay qua vị trí vỏ nang; (4) Vít phân liều đi xuống, đóng khối thuốc vào vỏ nang; (5) Thân nang di chuyển sang vị trí đóng nắp; (6) Vít phân liều đi lên và xoay sang phễu tiếp liệu

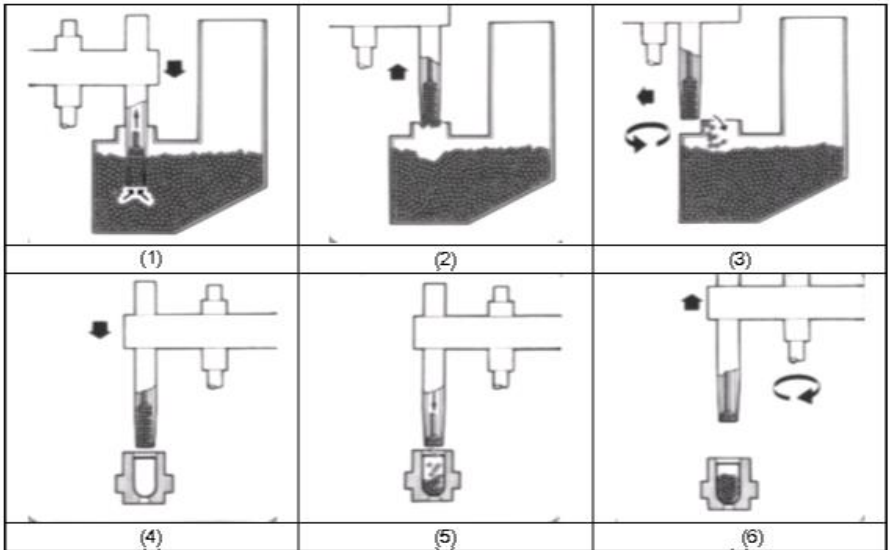


Đóng vi hạt hoặc vi nang bằng máy có hệ thống vít phân liều. Cấu tạo của vít phân liều tương tự như trong trường hợp đóng bột thuốc nhưng máy được gắn thêm hệ thống hút chân không. Khi vít phân liều di chuyển vào khối vi hạt, hệ thống chân không sẽ hoạt động để hút vi hạt hoặc vi nang vào lòng ống, hạt thừa sẽ được gạt ra trước khi di chuyển sang vị trí nang rỗng. Khối vi hạt có trong phễu tiếp liệu phải không được chứa bột mịn để tránh làm tắc hệ thống hút chân không.

Ngoài ra, máy kiểu vít phân liều có thể gắn thêm các phụ tùng thay thế để đóng chất lỏng, đóng viên nén, hoặc đóng hỗn hợp viên nén–vi hạt, viên nén–cốm,...

Hình 12.12. Chuyển động của vít phân liều

Tùy theo mức độ hiện đại, các máy có thể có năng suất từ 90.000 đến 150.000 viên/giờ.



Hình 12.13. Nguyên lý đóng vi hạt vào nang của vít phân liều

(1) Vi hạt được hút vào vít phân liều nhờ chân không; (2) Vít phân liều đi lên mang theo vi hạt. (3) Gạt hạt thừa; (4) Vít phân liều đi

xuống đến vị trí thân nang; (5) đóng vi hạt vào vỏ nang. (6) Vít phân liều đi lên và di chuyển sang vị trí phễu tiếp liệu.

Kiểu đóng thuốc bằng đĩa phân liều (dosing disk)

Các máy thông dụng: Bosch

Nguyên lý hoạt động.

Khối bột thuốc sau khi chảy ra khỏi phễu tiếp liệu sẽ được trải thành một lớp mỏng với một bề dày ổn định trên một đĩa quay được gọi là đĩa phân liều. Đĩa phân liều có lỗ có đường kính tương ứng với đường kính trong của vỏ nang. Khi đĩa xoay ngang qua vị trí đóng thuốc, khối bột sẽ được nén để tạo thành một khối cứng. Sự nén có thể được thực hiện từ một đến năm lần trước khi khối thuốc được đóng vào nang.

Lượng thuốc đóng vào nang phụ thuộc ba yếu tố chính:

– Độ dày của khối bột thuốc có trên đĩa phân liều.

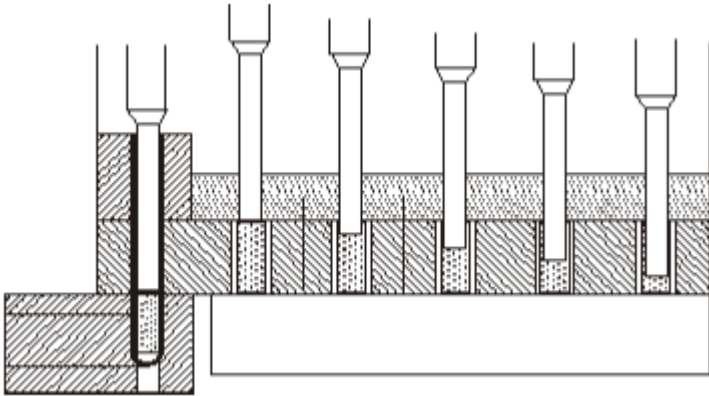
– Độ dày của đĩa phân liều.

– Lực nén của piston.

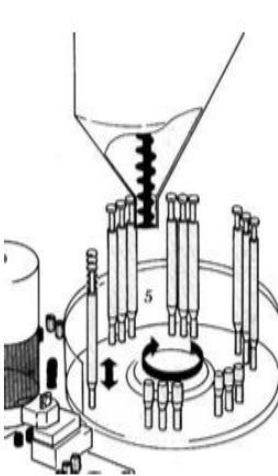
Độ dày của khối bột thuốc trên nang được điều chỉnh bằng cách điều hoà sự chảy của thuốc trên đĩa phân liều. Để có thể có được một chiều cao ổn định, phễu tiếp liệu được thiết kế một hệ thống đảo bên trong để giúp hạt chảy đều và một đầu đo (sensor) để đóng phễu tiếp liệu trong trường hợp bề dày của lượng bột thuốc quá cao.

Để đảm bảo được độ đồng nhất khối lượng, điều quan trọng nhất là khối bột phải có lưu tính cao, có tính chịu nén nhất định để có thể nén được thành khối và các tiểu phần bột không được kết dính thành khối trên piston nén.

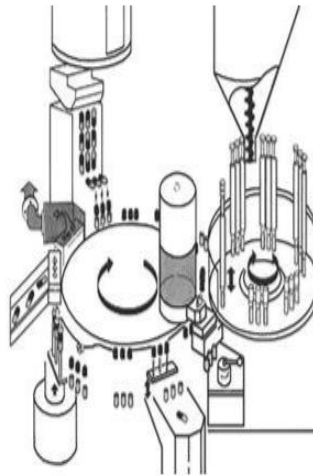
Kiểu máy này có thể dùng để đóng các vi hạt hoặc vi nang vào nang. Trong trường hợp này, hệ thống nén sẽ không hoạt động để các lớp bao của vi nang không bị rách và các vi nang không bị biến dạng.



Hình 12.14. Nguyên lý đóng thuốc của máy đóng nang có đĩa phân liều



Hình 12.15. Hệ thống nén thuốc và đĩa phân liều của máy đóng nang tự động



Hình 12.16. Sơ đồ mô tả quy trình đóng thuốc vào nang của máy hoạt động theo nguyên tắc đĩa phân liều

Chu trình đóng thuốc vào nang gồm những công đoạn sau:

– Cấp nang, chỉnh hướng nang, nạp nang vào lỗ khuôn bằng hệ thống hút chân không.

– Tách nang

– Sau khi tách nang, phần mang nắp nang sẽ di chuyển vào bên trong để phần có thân nang không bị cản trở bởi giá mang nắp và sẵn sàng nhận thuốc.

– Trạm phân liều cho viên nang chứa vi hạt, viên nén hoặc viên bao.

– Trạm phân liều cho bột hoặc chất lỏng.

– Trạm phân liều cho vi hạt, vi nang.

– Trạm loại nang hỏng, tại vị trí này các nang không được mở nắp hoặc không được đặt đúng vị trí sẽ được đẩy ra khỏi máy.

– Trạm xếp hàng thẳng nắp nang với thân nang.

– Phần mang nắp nang quay trở lại vị trí ngay phía trên thân nang để sẵn sàng đóng nắp.

– Đậy nắp cho viên nang đã được đóng thuốc.

– Các viên nang được đẩy ra khỏi máy.

– Các mâm mang nang được hút bụi để làm sạch trước khi bắt đầu chu trình mới.

Các máy đóng nang kiểu đĩa phân liều có năng suất rất cao có thể lên đến 2000 viên/phút.

V. HOÀN CHỈNH VIÊN NANG

Sau khi đóng thuốc vào nang, các viên nang cần được loại bụi và đánh bóng trước khi đóng gói. Tùy theo điều kiện trang thiết bị có sẵn, có thể áp dụng các phương pháp sau:

Loại bụi bằng phương pháp thủ công. Có thể loại bụi bằng cách lau các vỏ nang với vải cotton, vải gạc có thể tẩm một ít dầu vào vải để sau khi lau viên có độ bóng.

Loại bụi và đánh bóng trong nôi bao. Nôi bao đục lỗ có hệ thống thổi và hút khí rất mạnh, có thể dùng để loại bụi trên viên nang dễ dàng, có thể lót vải trong nôi để đánh bóng viên trong quá trình loại bụi.

Loại bụi bằng hệ thống lau và đánh bóng viên. Thiết kế của hệ thống gồm một bộ phận lau viên dạng bàn chải có trong một ống hình

trụ, hệ thống được nối với một máy hút bụi. Các viên sẽ được lau sạch bụi và đánh bóng khi đi qua lòng ống.

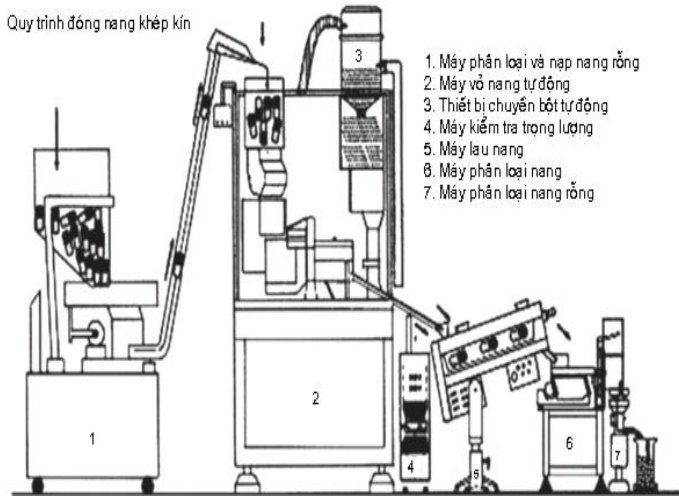
VI. KIỂM TRA KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

Kiểm tra tính chất của hạt: Để sản phẩm đạt được độ đồng đều khối lượng, hạt phải có kích thước và phân bố kích thước hạt phù hợp để tránh quá trình phân lớp khi máy đóng nang vận hành. Lưu tính của hạt là một thông số quan trọng đối với tất cả các thiết bị đóng thuốc vào nang. Các phương pháp dùng trong viên nén đều có thể được áp dụng để đánh giá lưu tính của khối bột, hạt dùng đóng nang.

Khối lượng trung bình viên cần phải được kiểm tra thường xuyên trong quá trình đóng nang, máy vận hành càng nhanh càng phải kiểm tra chặt chẽ hơn. Sự kiểm tra có thể thực hiện nhanh bằng cách cân cả vỏ nang (phải biết trước khối lượng trung bình của vỏ nang).

Hình dạng cảm quan của viên nang nên được kiểm tra toàn bộ, vì có thể có những trường hợp vỏ nang khiếm khuyết nhưng máy không loại được, hoặc có thể có những khiếm khuyết xảy ra ngay trong quá trình đóng thuốc vào nang bằng máy.

Trong công nghệ sản xuất viên nang hiện đại, các viên sau khi được hút bụi và đánh bóng, sẽ được chuyển lên một hệ thống băng tải. Khi di chuyển trên băng tải, các viên vừa di chuyển vừa xoay để nhân viên có thể kiểm soát toàn bộ hình dạng cảm quan tất cả các viên nang. Một vài máy hiện đại như hệ thống hoàn thiện viên nang của hãng Parke–Davis, có thêm hệ thống cân kiểm tra để tự động loại các viên nang nằm ngoài giới hạn cho phép.



Hình 12.17. Dây chuyền đóng thuốc vào nang theo quy trình khép kín

VII. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG VIÊN NANG

Các chỉ tiêu chất lượng của viên nang bao gồm định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng, thời gian rã và tốc độ hoà tan hoạt chất.

Độ đồng đều khối lượng chỉ được tính trên lượng thuốc có trong nang, nên phải trừ khối lượng vỏ nang của từng viên trước khi tính toán.

Thử nghiệm độ hoà tan của viên nang thường được thực hiện bằng thiết bị giỏ quay để viên nang không nổi lên trong quá trình thử. Trường hợp dùng thiết bị cánh khuấy, viên nang cần được lồng vào trong một ống kim loại để giữ cho viên chìm dưới đáy.

Trường hợp thử độ rã, phải dùng đĩa đặt trên viên để viên luôn nằm trong môi trường thử. Viên nang cứng phải rã trong thời gian không quá 30 phút.

BÀI 13. CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ THUỐC TIÊM

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Các hình thức phân phối thuốc tiêm

Thuốc tiêm liều nhỏ được phân phối dưới các hình thức:

- Dung dịch sẵn sàng để tiêm.
- Hỗn dịch sẵn sàng để tiêm.
- Nhũ tương tiêm.
- Sản phẩm ở dạng rắn sẵn sàng kết hợp với dung môi tạo thành dung dịch ngay trước khi dùng.
- Sản phẩm ở dạng rắn sẵn sàng kết hợp với chất dẫn tạo thành hỗn dịch ngay trước khi dùng. Thuốc tiêm liều lớn (≥ 100 ml) gồm các loại:

- Dung dịch tiêm truyền.
- Nhũ tương tiêm truyền.

Ngoài ra, có một số dung dịch yêu cầu chất lượng như thuốc tiêm truyền:

- Dung dịch rửa, thẩm phân phúc mạc.
- Dung dịch chống đông bảo quản máu.

2. Các yêu cầu về chất lượng thuốc tiêm

- Các yêu cầu đặc biệt đối với thuốc tiêm:
 - Độ trong suốt (đối với dung dịch)
 - pH phù hợp
 - Đẳng trương
 - Vô trùng
 - Không có chất gây sốt
 - Hàm lượng dược chất chính xác
- Các yêu cầu được thực hiện trong quá trình:
 - Xây dựng công thức bào chế: pH, đẳng trương
 - Pha chế sản phẩm: độ trong suốt, hàm lượng chính xác, vô trùng, không có chất gây sốt.

II. XỬ LÝ CÔNG THỨC PHA CHẾ

1. Pha chế theo công thức có sẵn

- Lấy đúng loại và lượng dược chất có trong công thức.
- Tính lại lượng dược chất theo tỷ lệ độ ẩm hoặc tỷ lệ nước kết tinh có trong công thức:

$$m = \frac{100a}{100-b}$$

Trong đó:

- + m: Khối lượng nguyên liệu cần phải cân
- + a: Khối lượng của nguyên liệu lý thuyết tính theo lượng dung dịch cần pha
- + b: độ ẩm của nguyên liệu

2. Tính toán lượng dược chất, dung môi, thể tích pha chế theo nồng độ yêu cầu

a) Nồng độ phần trăm

- Trọng lượng/ thể tích (g/100ml)
- Trọng lượng/ trọng lượng (g/100g)
- Thể tích/ thể tích (ml/100ml)
- Thể tích/ trọng lượng (ml/100g)

Ví dụ: – Pha chế 1000ml dung dịch magnesie sulfat 5% (5g/100ml).

– Pha chế 500ml dung dịch sodium chloride 0,9% (0,9g/100ml).

b) Lượng dược chất trên một đơn vị thể tích

- Pha chế 1000ml dung dịch có atropin sulfat 600 μ g/ml.
- Pha chế 1000ml dung dịch có ephedrin hydrochlorid 30mg/ml.

c) Nồng độ đương lượng mEq/l (miliequivalent)

Đơn vị mEq/l thường được dùng khi pha chế dung dịch để bù chất điện giải cho huyết tương. Lượng muối chứa 1mEq của 1 ion được tính bằng công thức:

$$1\text{mEq ion} = \frac{\text{Khối lượng phân tử của muối}}{\text{Hóa trị của ion} \times \text{Số ion đó có trong phân tử}}$$

Ví dụ: Muối NaCl (M = 58,5)

$$1\text{mEqNa}^+ = \frac{58,5}{1 \times 1}$$

Như vậy trong 58,5mg NaCl có chứa 1 mEq Na⁺ và 1 mEq Cl⁻
 Công thức chuyển đổi từ mg sang mEq và ngược lại:

$$\text{mg} = \text{mEq} \times \frac{\text{Phân tử lượng}}{\text{Hóa trị}}$$

$$\text{mEq/l} = \text{mg} \times \frac{\text{Hóa trị}}{\text{Phân tử lượng}}$$

$$\text{mg}/100\text{ml} = \text{mEq}/\text{l} \times \frac{\text{Phân tử lượng}}{10 \times \text{hóa trị}}$$

$$\text{mEq} = \text{mg}/100\text{ml} \times \frac{10 \times \text{hóa trị}}{\text{Phân tử lượng}}$$

Ví dụ:

– Cần bù cho máu cho một lượng chất điện giải là 63 mEq Na⁺, 17 mEq K⁺ và 150 mEq Cl⁻. Tính công thức pha chế?

– Một dung dịch chứa 409,5mg NaCl trong 1000ml. Tính số mEq Na⁺ và Cl⁻ (biết NaCl = 58,5)?

– Có bao nhiêu mEq Mg⁺⁺ trong 10ml dung dịch 50% Magnesie sulfat tiêm (MgSO₄.7H₂O = 246)?

– Một chai dung dịch tiêm NaCl chứa 3 mEq/ml, hàm lượng của dung dịch là bao nhiêu? (NaCl = 58,5)

d) Nồng độ mol/l và mmol/l

– Đối với phân tử: 1 milimol (mmol) là trọng lượng tính bằng mg tương ứng với khối lượng phân tử.

– Đối với ion: 1 milimol (mmol) là trọng lượng tính bằng mg tương ứng với khối lượng nguyên tử. Ví dụ: 1 mmol NaCl = 58,8mg

1 mmol NaCl có 1 mmol Na⁺ và 1 mmol Cl⁻

– Công thức chuyển đổi:

$\text{mg/l} = W \times M$
yêu cầu

W: số mg muối chứa 1 mmol của ion

M: số mmol/l

TL/ TT: trọng lượng/thể tích

$$\% \text{TL/TT} = \frac{V \times M}{10000}$$

Ví dụ:

– Tính số mmol của dextrose và Na^+ trong 1 lít hỗn hợp NaCl 0,9% và dextrose 5%? (PTL glucose: 180,2 và NaCl: 58,5)

– Tính số mmol của Mg^{++} và Cl^- trong 1 lít dung dịch 2% MgCl_2 ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 203)

– Tính số lượng của muối cần thiết để pha chế dung dịch điện giải sau:

Na^+ 12 mmol

K^+ 4 mmol

Mg^{++} 6 mmol

Ca^{++} 6 mmol

Cl^- 40 mmol

Nước cất vừa đủ 1000ml

III. CƠ SỞ PHA CHẾ THUỐC TIÊM

1. Yêu cầu chung

Khu vực pha chế thuốc tiêm thường có các bộ phận với các chức năng sau:

– Khu vực xử lý chai lọ, ống tiêm.

– Phòng vệ sinh, thay đồ.

– Kho nguyên liệu bao bì.

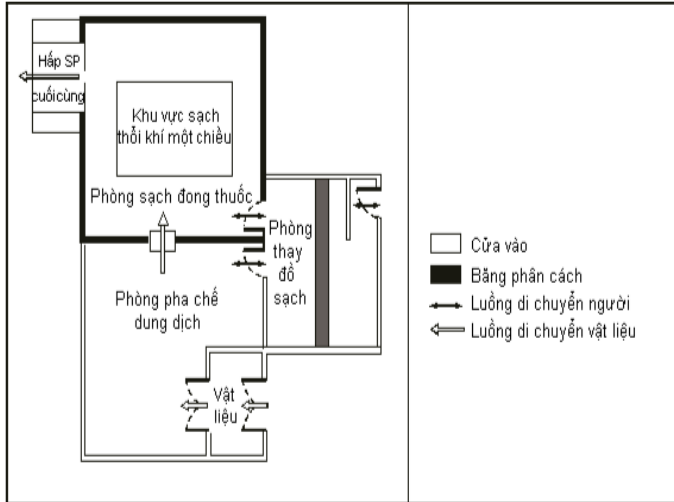
– Phòng cân.

– Phòng pha chế.

– Phòng đóng ống, hàn ống.

– Phòng hấp tiệt trùng.

- Phòng soi, in.
- Phòng đóng gói, hoàn chỉnh sản phẩm
- Các bộ phận phải được bố trí hợp lý, theo nguyên tắc một chiều để chống ô nhiễm và ô nhiễm chéo.
- Đảm bảo sự cách ly để duy trì mức độ sạch bằng cửa lùa hoặc chốt gió.
- Lưu ý các luồng di chuyển riêng cho các đối tượng: nhân viên; nguyên liệu bao bì, bán thành phẩm; thành phẩm và dư phẩm...
- Sự bố trí đi vào phòng pha chế và đóng ống trong quy trình pha chế với sự tiết trùng sản phẩm cuối cùng có thể theo sơ đồ sau:



Hình 13.1. Phòng pha chế thuốc tiêm có tiết trùng sản phẩm cuối cùng

2. Phòng và khu vực sạch trong pha chế các chế phẩm vô trùng

Theo quy tắc thực hành sản xuất tốt của Tổ chức Y tế Thế giới (GMP của WHO), các chế phẩm vô trùng phải được sản xuất ở trong phòng sạch hoặc khu vực sạch. đó là khu vực được quy định giới hạn mức độ ô nhiễm tiểu phân và vi sinh vật sống nhằm giảm nguy cơ nhiễm tiểu phân và vi sinh vật trong tất cả những giai đoạn của quá

trình sản xuất, cho phép thu được chế phẩm vô trùng. Phòng sạch được phân chia thành bốn cấp với các mức giới hạn về tiêu phân và vi cơ khác nhau như trong bảng 13.1, bảng 13.2 và bảng 13.3.

Bảng 13.1. Mức độ nhiễm các tiêu phân (phòng có người hoặc không có người)
theo GMP của WHO

Cấp độ sạch	Số lượng tối đa các tiêu phân có trong 1m ³ không khí			
	Trạng thái nghỉ		Trạng thái đang hoạt động	
	Kích thước tiêu phân		Kích thước tiêu phân	
	0,5 ÷ 5,0µm	> 5,0µm	0,5 ÷ 5,0µm	> 5µm
A	3.500	0	3.500	0
B	3.500	0	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	Không quy định	Không quy định

Bảng 13.2. Giới hạn sự nhiễm vi sinh vật của phòng sạch đang hoạt động theo GMP của WHO

Cấp độ sạch	Số VSV trong 1 m ³ không khí (CFU/m ³)	Đặt đĩa thạch đường kính 90mm (CFU/4 giờ)	Đĩa thạch tiếp xúc đường kính 55mm (CFU/đĩa)	Phương pháp nhúng găng 5 ngón (CFU/găng)
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Không áp dụng
D	200	100	50	Không áp dụng

Bảng 13.3. Cấp độ sạch theo GMP ASEAN

Cấp độ sạch	Số lượng tiểu phân tối đa trong 1m ³ không khí		Số lượng VSV trong 1m ³
	0,5 – 5µm	> 5µm	
I	3.500	Không	0
II	350.000	2.000	100
III	3.500.000	20.000	500
IV	>3.500.000	>20.000	>500

Yêu cầu cấp độ sạch cho phòng pha chế và đóng ống tùy thuộc vào quy trình pha chế và phương pháp tiệt trùng của sản phẩm.

a) Quy định điều kiện sản xuất chế phẩm vô trùng có tiệt trùng sản phẩm cuối cùng theo GMP WHO

Giai đoạn pha chế	Yêu cầu cơ sở trước khi tiệt trùng
Điều chế dung dịch có lọc và tiệt khuẩn	Cấp C: cho sản phẩm dễ nhiễm vi sinh vật Cấp D: nếu dung dịch được lọc sau đó
Đóng thuốc (thuốc tiêm liều lớn hoặc nhỏ)	Cấp C Cấp A trong khu vực C: đối với sản phẩm có nguy cơ nhiễm cao như lọ miệng rộng

Phần lớn các thuốc tiêm có tiệt trùng sản phẩm cuối cùng phải được pha chế trong điều kiện ít nhất là cấp độ sạch D nhằm giảm thiểu số lượng vi sinh vật và tiểu phân để thích hợp cho việc lọc và tiệt trùng.

Khi có nguy cơ nhiễm vi sinh vật do đặc tính thuận lợi cho sự phát triển hoặc phải giữ lâu trước khi tiệt trùng hoặc không được pha chế trong các bình kín... phải pha chế thuốc tiêm trong môi trường sạch cấp độ C.

Công đoạn đóng thuốc phải được thực hiện ở môi trường sạch cấp độ C trở lên, tuy nhiên khi có nguy cơ cao ô nhiễm từ môi trường như chai lọ miệng rộng hoặc phải để hở trong vài giây trước khi đóng nút, quá trình đóng thuốc tiêm phải thực hiện trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là cấp độ C trở lên.

b) Quy định điều kiện sản xuất chế phẩm theo kỹ thuật pha chế vô trùng

Giai đoạn pha chế	Tiêu chuẩn yêu cầu
Giữ các vật liệu vô khuẩn	Cấp A trong khu vực loại B Cấp C: Nếu dung dịch được lọc vô trùng trong quy trình sản xuất
Điều chế dung dịch	Cấp A trong khu vực loại B Cấp C: Nếu được lọc tiệt khuẩn
Đóng thuốc (thể tích nhỏ hoặc lớn)	Cấp A trong khu vực loại B

Các thành phần bao bì sau khi rửa phải được xử lý ở môi trường sạch cấp độ D trở lên.

Việc cân và giữ nguyên liệu và các thành phần khác phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A với môi trường xung quanh là B, trừ khi sau khi pha chế các thành phần này được tiệt trùng hoặc dung dịch được lọc tiệt khuẩn.

Việc pha chế phải được tiến hành trong khu vực sạch cấp độ A trong môi trường xung quanh là B, trừ khi dung dịch được lọc tiệt khuẩn sau đó.

Quá trình đóng thuốc phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A trong môi trường xung quanh là B.

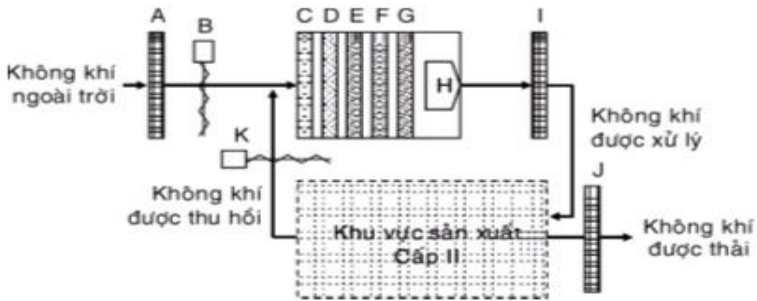
Nếu có sự di chuyển các sản phẩm còn để hở, như trong chế biến bột đông khô, phải được tiến hành trong môi trường sạch cấp độ A trong môi trường xung quanh là B.

3. Kiểm soát môi trường và cung cấp không khí cho phòng hoặc khu vực sạch

Khi hoạt động khu vực sạch dễ bị ô nhiễm do:

- Sự tuần hoàn và di chuyển của không khí
- Sự xâm nhập của không khí bên ngoài
- Sự ô nhiễm do hoạt động của người, quy trình pha chế...

Để duy trì mức độ sạch, GMP quy định cung cấp không khí sạch liên tục để thay thế không khí ô nhiễm. Khả năng duy trì mức độ sạch tùy lưu lượng và cách thổi không khí vào.



- | | | |
|-------------------|-----------------|-------------------|
| A. Đầu vào | E. Giàn nóng I | I. HEPA |
| B-K. Bộ giảm sóc | F. Giàn nguội | J. HEPA (nếu cần) |
| C. Tiền lọc (30%) | G. Giàn nóng II | |
| D. Tiền lọc 85% | H. Quạt gió | |

Hệ thống xử lý không khí với lọc HEPA

- | | | |
|------------------|-----------------|-------------------|
| A. đầu vào | E. Giàn nóng I | I. HEPA |
| B-K. Bộ giảm sóc | F. Giàn nguội | J. HEPA (nếu cần) |
| C. Tiền lọc (30% | G. Giàn nóng II | |
| D. Tiền lọc 85% | H. Quạt gió | |

Hệ thống xử lý không khí với lọc HEPA

Hiện nay lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter) thường được dùng để lọc không khí cung cấp cho phòng sạch.

Màng lọc HEPA được chế tạo từ nguyên liệu dạng sợi như sợi cellulose, sợi thủy tinh, sợi amiant và sứ xộp. Mạng lọc HEPA được phân loại dựa trên khả năng ngăn cản các tiểu phân có kích thước $0,3\mu\text{m}$ có trong luồng không khí.

Màng lọc HEPA chuẩn lọc được 99,97% tiểu phân, màng

HEPA siêu lọc có thể lọc được 99,99% số tiểu phân có kích thước $0,3\mu\text{m}$.

Để duy trì và kéo dài tuổi thọ của màng lọc, không khí trước khi đi vào khu vực sạch phải đi qua 2 màng lọc:

Màng tiền lọc nhằm loại bỏ các tiểu phân bụi có kích thước lớn và có tác dụng bảo vệ màng lọc chính.

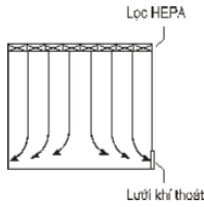
Không khí sau khi đi qua màng tiền lọc sẽ được nén qua màng lọc HEPA chính có kích thước lỗ lọc từ $0,2$ đến $0,25\mu\text{m}$ và đi vào khu vực pha chế.

Có nhiều cách bố trí, thiết kế lọc HEPA để cung cấp không khí cho phòng hoặc khu vực pha chế sạch:

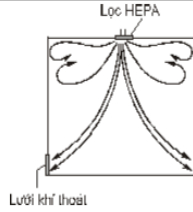
- Mô hình thổi khí một chiều (hình 13.2)
- Mô hình thổi khí không theo một chiều (hình 13.3)
- Mô hình thổi khí kiểu hỗn hợp (hình 13.4)

Các hình thức thiết kế này quyết định tốc độ thông khí do đó ảnh hưởng đến độ sạch. Mô hình thổi khí kiểu hỗn hợp cho phép tiết kiệm chi phí xử lý không khí mà vẫn duy trì khu vực sạch đạt theo yêu cầu.

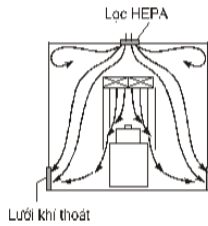
Ngoài ra có thể pha chế trong khu vực sạch hạn chế bằng các tủ không bị ô nhiễm từ bên ngoài hoặc hoàn toàn cô lập cách ly với môi trường ngoài (hình 13.5, 13.6, 13.7). Hình thức này rất tiện lợi khi pha chế các hỗn hợp vô trùng tại bệnh viện.



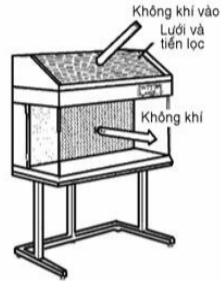
Hình 13.2. Mô hình thổi khí song song theo một chiều



Hình 13.3. Mô hình thổi khí không theo một chiều



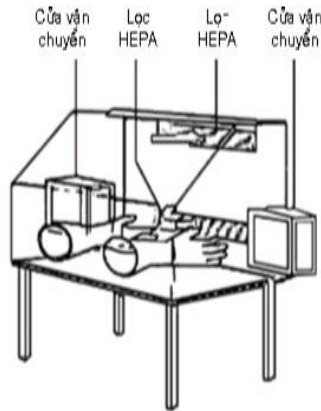
Hình 13.4. Mô hình thổi khí kiểu hỗn hợp: kiểu một hướng ở khu vực đặc biệt và không theo một hướng ở môi trường xung quanh



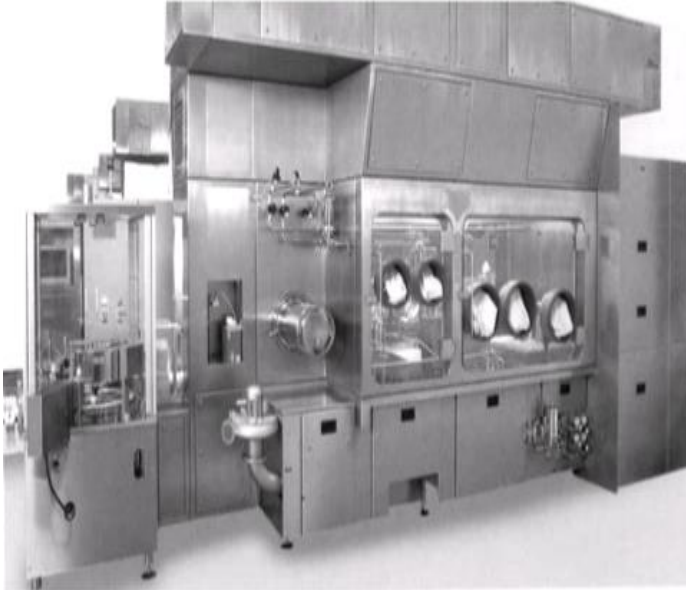
Hình 13.5. Buồng thổi khí song song một hướng theo phương nằm ngang



Hình 13.6. Buồng thổi khí song song



Hình 13.7. Buồng cô lập, sạch, có xử lý
Một hướng theo phương thẳng đứng không khí ra



Hình 13.8. Hệ thống buồng cô lập để pha thuốc tiêm

IV. ĐẢM BẢO SỰ VÔ KHUẨN CỦA THUỐC TIÊM

Tùy theo tính chất của dược chất, cấu trúc và hình thức của các dạng thuốc tiêm việc bảo đảm tiêu chuẩn vô trùng có thể được thực hiện bằng cách tiệt khuẩn sản phẩm hoặc điều chế theo kỹ thuật pha chế vô trùng.

1. Tiệt khuẩn sản phẩm

Tiệt khuẩn bằng nhiệt: Tốt nhất là tiệt khuẩn bằng nhiệt ở công đoạn cuối khi thuốc tiêm đã được đóng gói vào bao bì cuối cùng với điều kiện các thành phần trong công thức chịu được nhiệt độ.

Tiệt trùng bằng nhiệt ẩm: Chỉ thích hợp cho các thuốc tiêm chịu được ẩm và các dung dịch sử dụng dung môi là nước.

Tiệt trùng bằng nhiệt khô: Thích hợp với thuốc tiêm lỏng

không phải là nước hoặc sản phẩm bột khô. Tiệt khuẩn bằng cách lọc: một số dung dịch hoặc chất lỏng không thể tiệt trùng trong bao bì cuối cùng có thể được lọc qua lọc vô trùng với kích thước lỗ lọc tối đa là $0,22\mu\text{m}$ vào bao bì đã được tiệt trùng trước, cần lưu ý màng lọc không thể loại virus và nấm mycoplasma. Cần xem xét kết hợp quy trình lọc với xử lý bằng nhiệt ở mức độ thích hợp và thực hiện các biện pháp tương tự như trong kỹ thuật điều chế vô trùng.

2. Điều chế theo kỹ thuật pha chế vô trùng

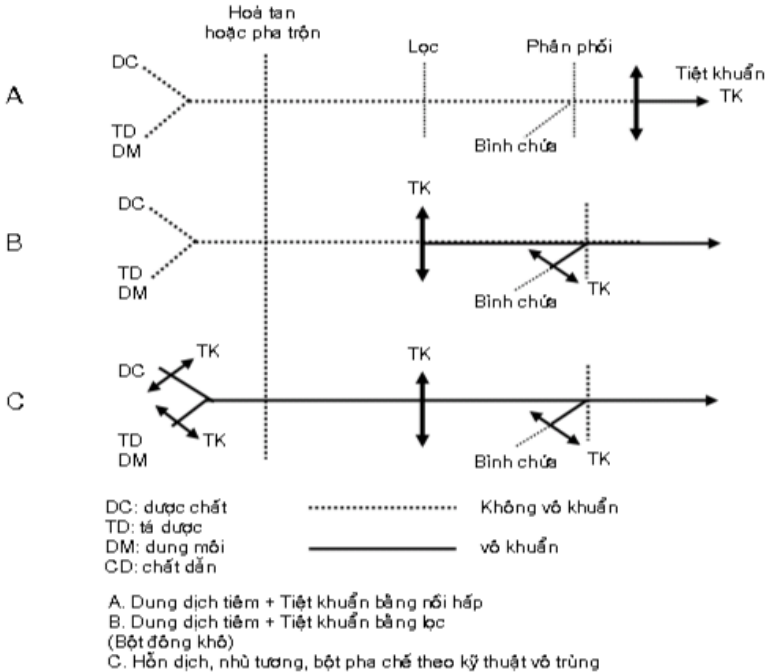
Kỹ thuật pha chế vô trùng được ứng dụng trong các trường hợp không thể tiệt khuẩn sản phẩm bằng nhiệt, bằng cách lọc hoặc dùng hoá chất để đảm bảo tiêu chuẩn vô trùng của chế phẩm. Nguyên tắc chung trong kỹ thuật pha chế vô trùng là tiệt khuẩn riêng lẻ từng thành phần tham gia trong pha chế và phải phân phối trong môi trường vô khuẩn được kiểm soát chặt chẽ.

Nhằm duy trì sự vô trùng của các thành phần và của thuốc tiêm trong quá trình pha chế cần chú ý: Môi trường, nhân viên pha chế, các bề mặt tiếp xúc quan trọng, sự vô trùng của bao bì, nút, quá trình di chuyển, thời gian lưu giữ các sản phẩm trước khi đóng chai, lọ, lọc vô trùng...

Cụ thể cần thực hiện:

- Nguyên liệu được tiệt trùng trước theo phương pháp phù hợp.
- Dụng cụ được tiệt trùng.
- Kiểm soát môi trường sạch ở mức cao: cấp độ A.
- Bình chứa được tiệt trùng trước.
- Kỹ thuật pha chế thích hợp, đảm bảo vệ sinh vô trùng được thực hiện bởi nhân viên được huấn luyện.

Tuỳ theo cấu trúc và dạng cụ thể, các giai đoạn pha chế và tiệt trùng thuốc tiêm có thể được trình bày tóm tắt theo sơ đồ sau:



Các giai đoạn pha chế và đảm bảo vô trùng cho chế phẩm

V. QUY TRÌNH KỸ THUẬT PHA CHẾ THUỐC TIÊM

1. Quy trình xử lý chai lọ, ống tiêm

Đối tượng	Thao tác kỹ thuật	Nội dung kiểm soát
Ống tiêm, chai lọ	→ Xử lý ↓ Rửa ngoài ↓ Rửa trong ↓ Sấy khô Tiệt trùng	Nhiệt độ Thời gian

2. Quy trình điều chế dung dịch tiêm và tiệt trùng sản phẩm

Đối tượng	Thao tác kỹ thuật	Nội dung kiểm soát
Công thức	→ Tính toán lượng dược chất,	Kiểm tra công thức, tính toán
Dược chất	tá dược	Kiểm tra cân đong
Tá dược	→ Cân, đong	
Dung môi	↓	Kiểm tra thể tích pha chế
	→ Hoà tan	
Dung dịch	↓	Độ trong, hàm lượng
	→ Lọc	
	↓	
	→ Đóng ống, hàn ống	Thể tích đóng ống Nhiệt độ Thời gian
Ống thuốc	↓	
	→ Hấp tiệt trùng	
	↓	Độ trong, độ kín đầu hàn, thể tích ống
	→ Soi	
	↓	
	→ In nhãn	
	↓	
Thành phẩm	→ Đóng hộp	Kiểm tra theo tiêu chuẩn quy định
	↓	
	→ Biệt trữ	
	↓	
	Nhập kho	

3. Pha chế thuốc tiêm theo kỹ thuật vô trùng

* Đối tượng

- Các hỗn dịch tiêm
- Các nhũ tương tiêm
- Các thuốc bột pha tiêm
- Ngoài ra các dung dịch tiêm khi tiệt trùng bằng cách lọc cũng

cần áp dụng các nguyên tắc của kỹ thuật điều chế vô trùng.
Quy trình công nghệ với bột pha tiêm có thể như sau:

Đối tượng	Thao tác kỹ thuật	Nội dung kiểm soát
Công thức Dược chất Tá dược	→ Tính toán số lượng Cân, nghiền, tán, xử lý vô trùng	Kiểm tra công thức Kiểm tra cân, kiểm tra điều kiện
Bột đơn	↓ → Phối hợp, trộn	Hàm lượng, độ đồng nhất
Bột kép	↓ → Phân phối	Trọng lượng
Chai chứa dược chất	↓ → Đóng nắp ↓ Dán nhãn ↓ → Đóng hộp	
Thành phẩm	↓ → Biệt trữ ↓ Nhập kho	Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn

V. CÁC YÊU CẦU KIỂM NGHIỆM ĐỐI VỚI SẢN PHẨM TIÊM

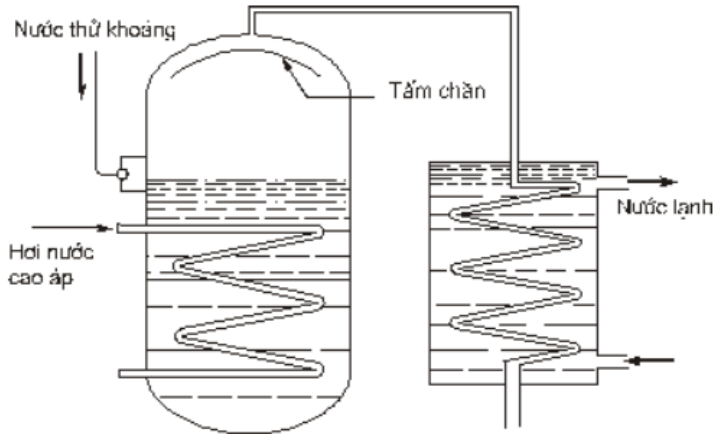
Dược điển Việt Nam quy định các nội dung kiểm nghiệm thành phẩm

1. Độ trong và kích thước tiểu phần
 - Dung dịch: Kiểm tra độ trong
 - Hỗn dịch: Không lớn hơn nhón hạt to. Xác định kích thước tiểu phần

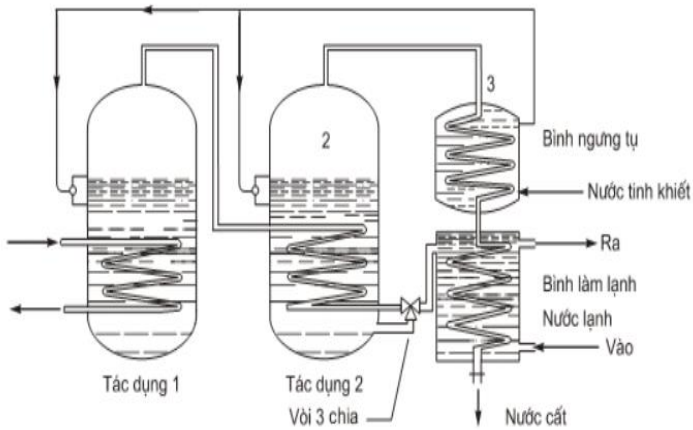
2. Màu sắc
3. Vô trùng
4. Chất gây sốt và nội độc tố: kiểm nghiệm khi thể tích đơn liều 15ml,
5. pH và các chỉ số khác:
 - Dung dịch nước: kiểm tra pH
 - Dung dịch dầu phải xác định chỉ số acid, chỉ số iod, xà phòng hoá.
6. Thể tích
7. Chênh lệch khối lượng (dạng bột tiêm)
8. Định tính
9. Định lượng

VII. CÁC TRANG THIẾT BỊ CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT THUỐC TIÊM

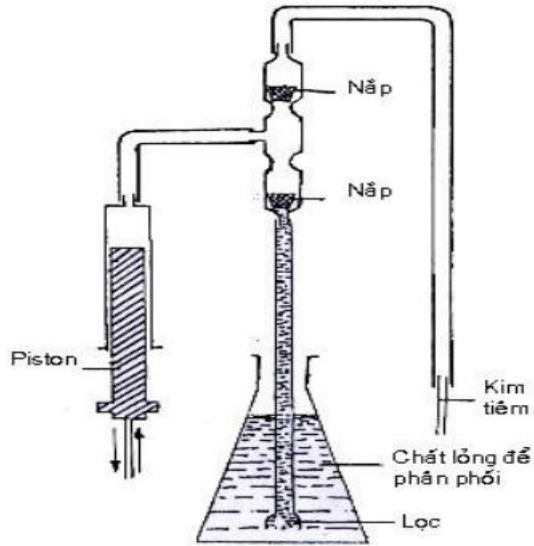
1. Máy cất nước
2. Hệ thống đóng ống và rửa ống bằng chân không
3. Máy đóng thuốc và hàn ống
4. Nồi hấp



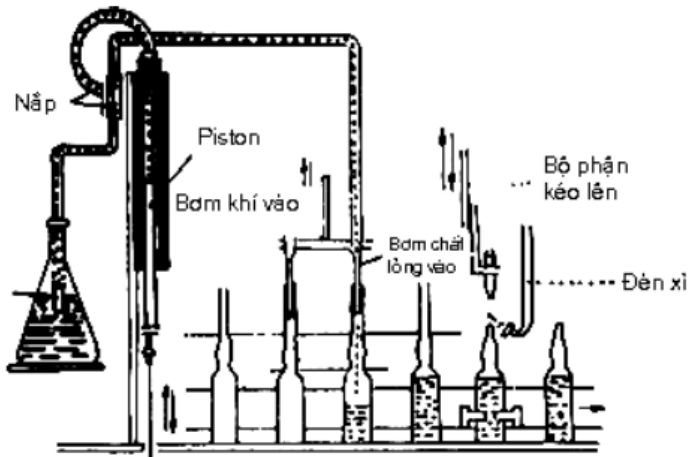
Hình 13.9. Sơ đồ máy cất nước



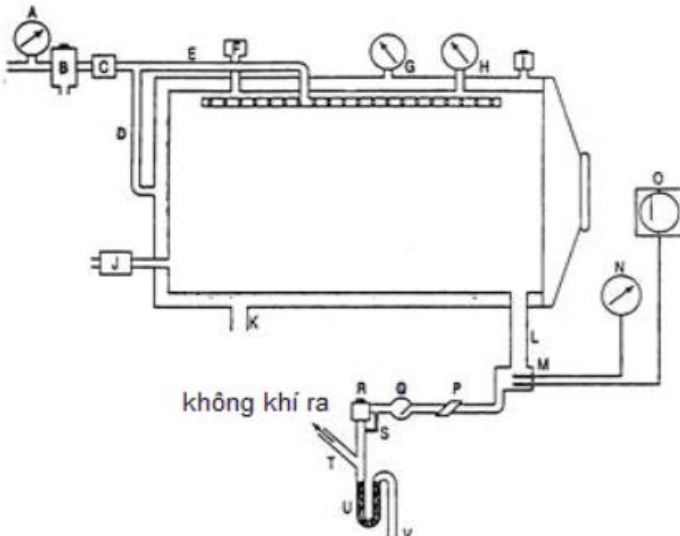
Hình 13.10. Máy cất nước có tác động kép



Hình 13.11. Nguyên tắc đóng từng ống



Hình 13.12. Sơ đồ máy đóng ống tiêm từng ống



Hình 13.13. Sơ đồ máy tiệt trùng bằng hơi nước

a) Áp kế chính; b) Bộ phận tách rời; c) Van giảm áp; d) Ống
 TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG QUẢNG NAM
 www.cpd.edu.vn

- cung cấp khí cho vỏ ngoài,
- e) Ống cung cấp khí cho buồng tiết trùng; f) Bộ lọc khí, g) Áp kế để đo áp suất trong lớp vỏ,
- h) Áp kế đo áp suất buồng tiết trùng, i) Lỗ thông khí cho lớp vỏ, j) Bơm chân không, k) Ống xả thông với lớp vỏ, l) Ống xả cho buồng tiết trùng, m) Lỗ chứa nhiệt kế, n) Nhiệt kế đọc trực tiếp, o) Bộ phận ghi nhiệt độ, p) Bộ lọc, q) Van kiểm tra, r) Bộ điều chỉnh nhiệt độ, s) Ống nhánh, t) Ống thoát hơi nước, u) Van đóng bằng nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Minh Châu (2008), *Công nghệ bào chế dược phẩm*, Nhà xuất bản Giáo dục
2. Trương Thị Minh Hạnh (2008), *Công nghệ hóa dược phẩm*, Đại học Đà Nẵng
3. Từ Minh Koóng (2007), *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*, Nhà xuất bản Y học
4. Sổ tay quá trình và thiết bị công nghệ hóa chất, tập 2, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội, 1978.