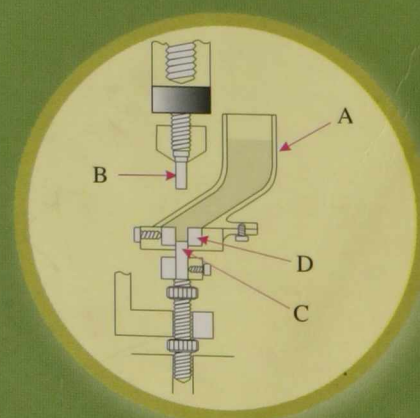
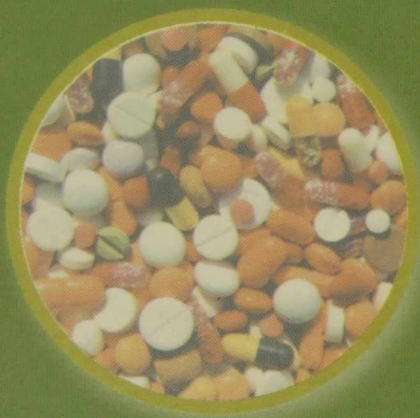
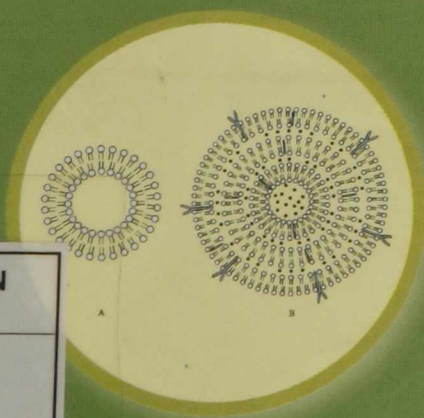


BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC CÁC DẠNG THUỐC

SÁCH DÙNG ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

Tập 1



GUYÊN
C LIỆU



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC CÁC DẠNG THUỐC

(Sách dùng đào tạo dược sĩ đại học)

MÃ SỐ: Đ 20 Z 04

TẬP I

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006**

CHỦ BIÊN:

PGS.TS. Võ Xuân Minh – PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng

CÁC TÁC GIẢ:

PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng

TS. Hoàng Đức Chúc

TS. Nguyễn Đăng Hòa

PGS.TS. Võ Xuân Minh

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO:

TS. Nguyễn Mạnh Pha

ThS. Phí Văn Thâm

© Bản quyền Thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

LỜI NÓI ĐẦU

Thực hiện Nghị định 43/2000 /NĐ-CP ngày 30/8/2000 của chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn triển khai Luật giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã phê duyệt, ban hành chương trình khung cho đào tạo Dược sĩ Đại học. Bộ Y tế tổ chức thẩm định sách và tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình mới nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo Dược sĩ đại học của Ngành Y tế.

Cùng với sự phát triển của các ngành khoa học kỹ thuật khác, trong những năm qua, kỹ thuật bào chế đã có những bước tiến đáng kể. Từ thập kỷ 70 của thế kỷ 20, *sinh dược học bào chế* ra đời đã đánh dấu bước chuyển về chất từ *bào chế quy ước* sang *bào chế hiện đại*. Nhiều kỹ thuật bào chế và các dạng thuốc mới đã ra đời, đáp ứng nhu cầu dùng thuốc ngày càng cao của người bệnh. Để giúp sinh viên cập nhật được kiến thức, Bộ môn Bào chế Trường Đại học Dược Hà Nội đã biên soạn bộ giáo trình "*Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*", bước đầu bổ sung những hiểu biết về sinh dược học bào chế, một số kỹ thuật và dạng thuốc mới.

Bộ sách bao gồm 13 chương chia làm 2 tập, được sắp xếp theo hệ phân tán của các dạng thuốc. Mỗi chương được trình bày nổi bật các nội dung: mục tiêu, nội dung chuyên môn; đảm bảo 4 yêu cầu cơ bản về kiến thức, tính chính xác và khoa học, cập nhật tiến bộ khoa học kỹ thuật vận dụng thực tiễn. Phần câu hỏi lượng giá đi kèm từng chương được biên soạn thành một tập riêng. Một số kiến thức chuyên sâu sẽ được trình bày trong các chuyên đề sau đại học. Ngoài việc dùng làm tài liệu học tập cho sinh viên, bộ sách cũng rất bổ ích cho các bạn đồng nghiệp trong và ngoài ngành.

Bộ sách đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách giáo khoa và tài liệu dạy - học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định và được Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy - học chính thức của Ngành Y tế trong giai đoạn hiện nay.

Vụ Khoa học và Đào tạo xin chân thành cảm ơn các giảng viên Bộ môn Bào chế- Trường Đại học Dược Hà Nội đã bỏ nhiều công sức để biên soạn bộ sách này.

Vì là lần đầu tiên xuất bản nên chắc chắn bộ sách không tránh khỏi thiếu sót. Vụ Khoa học và Đào tạo mong nhận được ý kiến đóng góp của các bạn đồng nghiệp và sinh viên để bộ sách ngày càng có chất lượng tốt hơn.

**VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ**

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
CHƯƠNG 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC	11
<i>PGS.TS. Võ Xuân Minh</i>	
I. Đại cương về bào chế	11
1. Khái niệm về bào chế	11
2. Vài nét về lịch sử và phát triển	12
3. Một số khái niệm hay dùng trong bào chế	14
4. Vị trí của môn bào chế	18
II. Đại cương về sinh dược học	19
1. Một số khái niệm hay dùng	19
2. Cách đánh giá sinh khả dụng và ý nghĩa trong bào chế và hướng dẫn sử dụng thuốc	23
3. Các yếu tố thuộc về dược chất ảnh hưởng đến sinh khả dụng	32
4. Các yếu tố thuộc về người dùng thuốc ảnh hưởng đến sinh khả dụng	41
CHƯƠNG 2. DUNG DỊCH THUỐC	45
<i>PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng</i>	
I. Đại cương về dung dịch thuốc	45
1. Định nghĩa và đặc điểm	45
2. Phân loại dung dịch	46
3. Ưu nhược điểm của dung dịch thuốc	46
4. Thành phần của dung dịch thuốc	47
5. Phân loại chất tan, dung môi theo độ phân cực và khả năng hoà tan	47
6. Độ tan của chất tan và nồng độ dung dịch	48
II. Dung môi chính dùng để điều chế dung dịch thuốc	49
1. Nước - kỹ thuật điều chế nước cất và nước khử khoáng	49
2. Các dung môi phân cực thân nước	57
3. Các dung môi không phân cực thân dầu	58

III. Kỹ thuật chung điều chế dung dịch thuốc	58
1. Cân, đo, đong được chất và dung môi	58
2. Hoà tan và các yếu tố ảnh hưởng	58
3. Lọc dung dịch	67
4. Hoàn chỉnh, đóng gói và kiểm nghiệm thành phẩm	72
5. Pha chế dung dịch thuốc theo đơn	72
IV. Một số dung dịch thuốc uống và dùng ngoài	73
1. Dung dịch thuốc nước	74
2. Siro thuốc	77
3. Thuốc nước chanh	86
4. Nước thơm	88
5. Potio	91
6. Elixir	94
7. Dung dịch cồn (ethanol) thuốc	96
8. Dung dịch glycerin	97
9. Dung dịch dầu	99
10. Dung dịch cao phân tử và dung dịch keo	101
CHƯƠNG 3. THUỐC TIÊM - THUỐC NHỎ MẮT	103
	<i>TS. Nguyễn Đăng Hòa</i>
THUỐC TIÊM	103
I. Đại cương về thuốc tiêm	103
1. Định nghĩa	103
2. Các đường tiêm thuốc	104
3. Phân loại thuốc tiêm	105
4. Những ưu điểm và hạn chế của dạng thuốc tiêm	105
II. Thành phần thuốc tiêm	107
1. Dược chất	107
2. Dung môi hay chất dẫn	108
3. Các thành phần khác trong công thức thuốc tiêm	112
4. Bao bì đóng thuốc tiêm	129

III. Kỹ thuật pha chế thuốc tiêm	139
1. Cơ sở, thiết bị dùng pha chế - sản xuất thuốc tiêm	139
2. Quy trình pha chế - sản xuất	147
IV. Yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm	153
1. Chỉ tiêu cảm quan	153
2. Định tính, định lượng	155
3. Thể tích hoặc khối lượng	155
4. Độ pH	155
5. Vô khuẩn	155
6. Chất gây sốt (pyrogen)	155
7. Nội độc tố vi khuẩn	157
V. Sinh khả dụng của thuốc tiêm	157
1. Ảnh hưởng của các yếu tố dược học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm	157
2. Ảnh hưởng của yếu tố sinh học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm	161
VI. Một số công thức thuốc tiêm	163
THUỐC TIÊM TRUYỀN	166
I. Đại cương	166
1. Định nghĩa	166
2. Đặc tính của thuốc tiêm truyền	166
3. Áp dụng lâm sàng	167
II. Một số công thức thuốc tiêm truyền	168
1. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp nước	168
2. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp chất điện giải	169
3. Các dung dịch tiêm truyền lập lại cân bằng acid-kiềm	172
4. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp chất dinh dưỡng	174
5. Các dung dịch bổ sung thể tích máu	176
6. Các dung dịch tiêm truyền lợi niệu thẩm thấu	177
7. Các dung dịch chống đông và bảo quản máu	177
8. Một số dung dịch khác	179

THUỐC NHỎ MẮT	180
I. Đại cương	180
1. Các đường dùng thuốc trong điều trị bệnh về mắt	180
2. Các dạng bào chế dùng tại chỗ trong điều trị bệnh ở mắt	181
3. Một số đặc điểm sinh lý của mắt liên quan đến sự hấp thu dược chất từ thuốc nhỏ mắt	182
II. Thành phần thuốc nhỏ mắt	184
1. Dược chất	185
2. Dung môi	186
3. Các chất thêm vào công thức thuốc nhỏ mắt	186
4. Bao bì đựng thuốc nhỏ mắt	194
III. Kỹ thuật pha chế - sản xuất thuốc nhỏ mắt	194
1. Nhà xưởng và thiết bị	194
2. Quy trình pha chế	195
IV. Kiểm tra chất lượng thuốc nhỏ mắt	197
1. Vô khuẩn	197
2. Cảm quan	197
3. Các chỉ tiêu khác	198
V. Sinh khả dụng và các biện pháp tác động khi xây dựng công thức thuốc nhỏ mắt	198
1. Kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc	199
2. Hạn chế gây kích ứng mắt	200
3. Làm tăng tính thấm của giác mạc đối với dược chất	200
VI. Một số công thức thuốc nhỏ mắt	201
CHƯƠNG 4. CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT	204
	<i>PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng</i>
I. Đại cương	204
1. Định nghĩa	204
2. Dược liệu và dung môi để điều chế dịch chiết	205
3. Bản chất của quá trình chiết xuất	208

4. Các phương pháp chiết xuất thường dùng trong kỹ thuật bào chế	211
5. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng dịch chiết	219
6. Các giai đoạn sau khi chiết xuất	222
II. Các dạng thuốc điều chế bằng phương pháp chiết xuất	222
1. Cồn thuốc	222
2. Rượu thuốc	228
3. Cao thuốc	229
4. Cao động vật	235
CHƯƠNG 5. NHŨ TƯƠNG VÀ HỖN DỊCH THUỐC	237
<i>TS. Hoàng Đức Chúc</i>	
NHŨ TƯƠNG THUỐC	237
I. Đại cương	237
1. Định nghĩa	237
2. Thành phần của nhũ tương thuốc	238
3. Các kiểu nhũ tương	238
4. Phân loại nhũ tương thuốc	239
5. Ưu nhược điểm của dạng thuốc nhũ tương	241
II. Các chất nhũ hoá thường dùng trong bào chế thuốc nhũ tương	242
1. Yêu cầu đối với chất nhũ hoá	242
2. Các chất nhũ hoá thường dùng	243
III. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành, độ ổn định và sinh khả dụng của nhũ tương thuốc	254
1. Ảnh hưởng của sức căng bề mặt phân cách pha	254
2. Ảnh hưởng của chất nhũ hóa	255
3. Ảnh hưởng của lớp điện tích cùng dấu xung quanh các tiểu phân pha phân tán	256
4. Ảnh hưởng của độ nhớt môi trường phân tán	257
5. Ảnh hưởng của tỷ trọng hai pha	257
6. Ảnh hưởng của nồng độ pha phân tán	258
7. Ảnh hưởng của phương pháp phối hợp chất nhũ hóa	259

8. Ảnh hưởng của phương pháp phối hợp các pha	260
9. Ảnh hưởng của cường độ và thời gian tác dụng lực gây phân tán	260
10. Ảnh hưởng của nhiệt độ và pH môi trường phân tán	261
IV. Các phương pháp nhũ hoá thông dụng để điều chế nhũ tương thuốc	261
1. Phương pháp kết tụ	262
2. Các phương pháp sử dụng lực gây phân tán	262
V. Kỹ thuật điều chế nhũ tương thuốc uống	267
1. Kỹ thuật điều chế nhũ tương thiên nhiên	268
2. Kỹ thuật điều chế potio nhũ tương	269
3. Kỹ thuật điều chế nhũ tương dầu thuốc	270
VI. Kiểm soát chất lượng nhũ tương thuốc, đóng gói và bảo quản	271
1. Xác định kiểu nhũ tương	271
2. Xác định các thông số của nhũ tương	271
3. Đóng gói và bảo quản nhũ tương thuốc	271
HỖN DỊCH THUỐC	273
I. Đại cương	273
1. Định nghĩa, thành phần và đặc điểm của hỗn dịch thuốc	273
2. Phân loại	275
3. Ưu nhược điểm của dạng thuốc hỗn dịch	275
4. Yêu cầu chất lượng của thuốc hỗn dịch	276
II. Chất gây thấm - ổn định hỗn dịch thuốc	277
III. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành, độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc hỗn dịch	277
IV. Kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc	280
1. Các trường hợp điều chế thuốc thành dạng hỗn dịch	280
2. Kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc	280
3. Bột và cốm để pha hỗn dịch	285
V. Kiểm tra chất lượng hỗn dịch thuốc	286
<i>Tài liệu tham khảo</i>	287

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các khái niệm hay dùng trong bào chế dạng thuốc, chế phẩm, biệt dược.
2. Trình bày được các khái niệm hay dùng trong sinh dược học: sinh dược học, sinh khả dụng, tương đương.
3. Nêu được cách đánh giá và ý nghĩa của sinh khả dụng.
4. Nêu được các yếu tố thuộc về dược chất ảnh hưởng đến sinh khả dụng.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ

1. Khái niệm về bào chế

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

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

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

Trên thực tế, dược chất ít khi được dùng trực tiếp cho người bệnh, bào chế là quá trình chuyển dược chất thành dạng thuốc để người bệnh dễ dàng tiếp nhận thuốc.

Mục tiêu của môn học bào chế là: sau khi học, người học có khả năng:

- Trình bày được thành phần chính của dạng thuốc.
- Nêu được nguyên tắc bào chế và cấu tạo của dạng thuốc.
- Pha chế được các dạng thuốc thông thường.
- Nêu được tiêu chuẩn chất lượng của dạng thuốc và cách đánh giá.
- Đánh giá được độ ổn định của dạng thuốc

- Giải thích được cách đóng gói, bảo quản dạng thuốc.
- Hướng dẫn đúng cách dùng.
- Giúp thầy thuốc và người bệnh lựa chọn được dạng thuốc tốt.

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

- Thiết kế dạng thuốc cho phù hợp với đối tượng điều trị,
- Xây dựng công thức bào chế thích hợp nhất cho dạng thuốc.
- Triển khai và kiểm soát quá trình sản xuất theo quan điểm sản xuất tốt để đảm bảo chất lượng của dạng thuốc, trong đó đặc biệt lưu ý đến chất lượng sinh dược học.

2. Vài nét về lịch sử phát triển

Lịch sử phát triển của bào chế học gắn liền với sự phát triển của Ngành Dược.

Trên thế giới, trong các tài liệu cổ cách đây khoảng 3000 năm đã có những sách ghi chép về kỹ thuật bào chế các dạng thuốc. Thí dụ như trong kinh "Vedas" của Ấn Độ, trong "Bản thảo cương mục" của Trung Quốc đã mô tả các dạng thuốc bột, viên tròn, cao thuốc...

Vào thế kỷ thứ V trước công nguyên, các nhà triết học kiêm thầy thuốc nổi tiếng của La Mã - Hy Lạp như Platon, Socrat, Aristot... đã đi sâu nghiên cứu các phương pháp chữa bệnh và bào chế thuốc. Năm 400 trước công nguyên, Hypocrat đã đưa khoa học vào thực hành y dược học dựa trên cơ sở thực nghiệm và đã biên soạn nhiều sách y dược học có giá trị.

Tuy nhiên, bào chế học chỉ được coi là bắt đầu với sự cống hiến của Claudius Galenus (210 -131 trước công nguyên). Ông là người gốc Trung Đông, sang La Mã bào chế thuốc cho Hoàng gia. Ông đã để lại 500 tác phẩm về y học, trong đó có tập sách dành cho việc phân loại thuốc có ghi chi tiết về cách pha chế một số dạng thuốc. Từ đó ông được coi là người sáng lập ra môn bào chế học và người ta đã lấy tên ông để đặt tên cho môn học (Pharmacie Galenique) [1].

Từ thế kỷ thứ XIX, do sự phát triển của các ngành khoa học liên quan như vật lý, hoá học, sinh học... Ngành Dược nói chung và kỹ thuật bào chế nói riêng đã có sự phát triển mạnh mẽ. Một loạt các dạng thuốc mới ra đời: thuốc tiêm, thuốc viên nén, nang mềm,... Lý thuyết về bào chế đã được xây dựng trên cơ sở khoa học do vận dụng thành tựu của các môn khoa học cơ bản và cơ sở. Ngành công nghiệp dược phẩm ra đời.

Sau đại chiến thế giới lần thứ 2, do có sự tác động của cuộc cách mạng khoa học kỹ thuật trên phạm vi toàn thế giới, ngành bào chế quy ước đã đạt được đỉnh cao. Hàng loạt biệt dược được sản xuất ở quy mô công nghiệp ra đời với máy móc hiện đại có năng suất cao (máy dập viên quay tròn, máy đóng nang, máy đóng

hàn ống tiêm tự động...) có hình thức trình bày đẹp, hấp dẫn đã thay thế dần các chế phẩm pha chế theo đơn hoặc bào chế ở quy mô nhỏ.

Tuy nhiên cũng bắt đầu từ những năm 60, người ta nhận thấy rằng một dạng thuốc có hình thức đẹp, chưa chắc đã có tác dụng tốt. Những nghiên cứu bắt đầu từ Mỹ cho thấy một loạt biệt dược tuy cùng một dạng thuốc, có hàm lượng dược chất như nhau (tương đương về bào chế), nhưng đáp ứng sinh học lại không giống nhau (không tương đương về sinh học). Đi sâu nghiên cứu nguyên nhân của những hiện tượng không tương đương này đã hình thành nên môn sinh dược học (biopharmacy). Sinh dược học bào chế đã nhấn mạnh vai trò của tá dược, của kỹ thuật bào chế, của bài đối với sinh khả dụng (bioavailability) của thuốc. Từ đó đã thúc đẩy sự phát triển của công nghiệp tá dược và công nghiệp bao bì. Hàng loạt tá dược mới và bao bì mới ra đời đã nâng cao chất lượng của các chế phẩm bào chế.

Việc ra đời của sinh dược học (SDH) đã đánh dấu một giai đoạn chuyển tiếp từ bào chế quy ước (conventional pharmaceuticals) sang bào chế hiện đại (modern pharmaceuticals). Trong bào chế hiện đại, chất lượng của dạng thuốc không chỉ được đánh giá về mặt lý - hoá học mà còn được đánh giá về phương diện giải phóng và hấp thu dược chất (sinh khả dụng). Nhiều dạng thuốc có sinh khả dụng (SKD) cải tiến (modified bioavailability) đã ra đời: Thuốc tác dụng kéo dài (sustained release), thuốc giải phóng có kiểm soát (controlled release), thuốc giải phóng theo chương trình (programmed release),... Đây là những hệ điều trị (therapeutic systems) có khả năng duy trì nồng độ thuốc trong máu trong vùng điều trị một khoảng thời gian khá dài nhằm nâng cao SKD của thuốc.

Trong những năm gần đây, bào chế hiện đại đang có xu hướng đi vào thế giới siêu nhỏ, chế ra các nanocapsule, nanosphere, liposome, niosome... có kích thước cỡ nanomet... trong những cố gắng nhằm đưa thuốc tới đích.

Hiện nay, bên cạnh các biệt dược được sản xuất hàng loạt ở quy mô công nghiệp, hình thức pha chế theo đơn được duy trì để bù đắp cho sự thiếu hụt của sản xuất lớn và để giúp cho việc điều chỉnh thuốc phù hợp với từng cá thể người bệnh trong dược lâm sàng.

Ở nước ta, từ lâu nền y dược học cổ truyền đã ra đời và phát triển. Nhiều dạng thuốc cao, đơn, hoàn, tán được dùng khá phổ biến trong nhân dân.

Các danh y lớn như Tuệ Tĩnh (thế kỷ XIV), Hải Thượng Lãn Ông (thế kỷ XVII) đã có nhiều pho sách lớn mô tả các vị thuốc và các phương pháp chế biến, bào chế các dạng thuốc cổ truyền.

Dưới thời Pháp thuộc, Trường đại học Y-Dược Đông Dương được thành lập (1902), trong đó có Bộ môn Bào chế (1935). Nhiều biệt dược được đưa vào nước ta, một số cửa hàng pha chế theo đơn ra đời ở các thành phố lớn pha chế các dạng thuốc thông thường: thuốc bột, thuốc nước, thuốc mỡ...

Từ những ngày đầu của cuộc kháng chiến chống Pháp, "Viện khảo cứu và chế tạo dược phẩm" thuộc Cục Quân Y được thành lập để nghiên cứu và sản xuất thuốc bằng nguyên liệu trong nước. Ngành bào chế đã có những đóng góp đáng kể trong việc pha chế thuốc cung cấp cho bộ đội và nhân dân.

Sau hoà bình lập lại, nhiều xí nghiệp dược phẩm (XNDP) trung ương được thành lập. Các khoa dược bệnh viện cũng pha chế nhiều loại thuốc, nhất là các loại dịch truyền.

Trong những năm kháng chiến chống Mỹ cứu nước, hàng loạt các xí nghiệp dược phẩm địa phương ra đời, tạo thành một mạng lưới pha chế, sản xuất thuốc rộng khắp, đảm bảo được việc tự túc nhu cầu thuốc phục vụ cho chiến đấu và bảo vệ sức khỏe nhân dân.

Sau khi thống nhất đất nước, nhất là từ ngày có chính sách đổi mới, nhiều XNDP đã tích cực đổi mới trang thiết bị và quy trình công nghệ. Nhiều thiết bị và kỹ thuật mới được đưa vào nước ta: máy dập viên năng suất cao, máy đóng nang, máy ép vỉ, máy bao màng mỏng tự động, máy tạo hạt tầng sôi, máy đóng hàn ống tiêm tự động, ... Do vậy, dạng bào chế thực sự đã được đổi mới về hình thức.

Tuy vậy, ngành bào chế nước ta vẫn chỉ là bào chế quy ước. Thuốc chỉ mới được đánh giá về mặt cơ, lý - hoá học chứ chưa có chỉ tiêu về SKD và tương đương sinh học. Các tá dược mới chưa được sử dụng một cách rộng rãi, còn khá nhiều XNDP chưa đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất (GMP). Việc pha chế theo đơn hầu như đã bị bỏ quên.

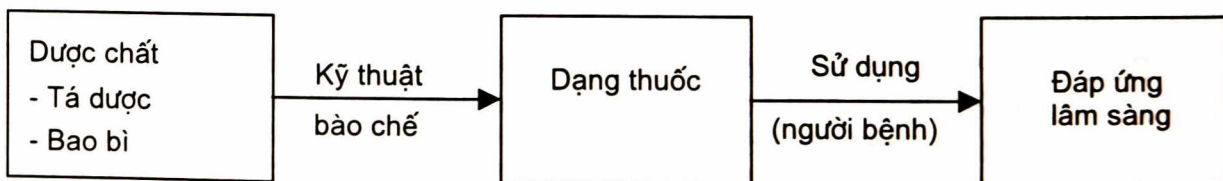
3. Một số khái niệm hay dùng trong bào chế

3.1. Dạng thuốc (dạng bào chế)

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

Thí dụ: cloramphenicol là dược chất có vị đắng khó uống. Người ta bào chế thành dạng viên nén, nang cứng hoặc hỗn dịch để hạn chế vị đắng, làm cho người bệnh dễ tiếp nhận thuốc, nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc.

Trên thực tế, dược chất ít khi được dùng một mình mà thường cho thêm các chất phụ trợ để tiện bào chế thành dạng thuốc. Do đó, thành phần của dạng thuốc ngoài dược chất còn có: tá dược, vật liệu bao gói (với sự tác động trực tiếp của kỹ thuật bào chế) theo sơ đồ dưới đây:



Để đảm bảo phát huy tối đa tác dụng điều trị của dược chất khi dùng, khi thiết kế dạng thuốc, ngoài các thành phần nêu trên, cần phải xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng và hấp thu của dược chất trong cơ thể người bệnh như đường dùng, lứa tuổi, tình trạng bệnh...

– **Dược chất:** là thành phần chính của dạng thuốc, tạo ra tác dụng dược lý để điều trị, phòng hay chẩn đoán bệnh.

Khi thiết kế dạng thuốc phải xem xét kỹ tính chất lý hoá của dược chất để lựa chọn tá dược, kỹ thuật bào chế và bao bì cho phù hợp nhằm đáp ứng tối đa yêu cầu của dạng thuốc.

Thí dụ: vitamin C là dược chất ít ổn định về mặt hoá học. Khi bào chế phải lựa chọn tá dược, kỹ thuật bào chế và bao bì thích hợp để kéo dài tuổi thọ của vitamin trong quá trình bào chế và bảo quản dạng thuốc (viên nén, thuốc tiêm...)

Khi đưa vào dạng thuốc, trong quá trình bào chế, tác dụng dược lý của dược chất có thể bị thay đổi.

Thí dụ: tetracyclin hydroclorid nếu dập viên với tá dược dicalci phosphat, khi uống, tác dụng của tetracyclin sẽ bị giảm do tạo phức ít tan với dicalci phosphat làm giảm hấp thu.

– **Tá dược:** như trên đã nói, bào chế là quá trình chuyển dược chất thành dạng thuốc, trong đó khởi đầu là việc lựa chọn tá dược để xây dựng công thức bào chế (formulation).

Trước kia người ta thường quan niệm tá dược là chất trơ về hoá học và dược lý, nhưng trên thực tế ít có các chất trơ như vậy. Trong quá trình bào chế và bảo quản dạng thuốc, tá dược ảnh hưởng trực tiếp đến độ ổn định của dược chất và của dạng thuốc. Khi dùng, tá dược ảnh hưởng đến khả năng giải phóng và hấp thu của dược chất trong cơ thể, tức là ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng của thuốc. Do đó, tá dược phải được lựa chọn một cách thận trọng theo từng dạng thuốc và từng công thức bào chế cụ thể.

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

Thí dụ: vỏ đựng thủy tinh kiềm có thể làm kết tủa dược chất là muối ancaloid trong thuốc tiêm. Một số tạp chất trong lọ nhựa đựng dung dịch thuốc nhỏ mắt có thể làm tăng quá trình phân huỷ dược chất có trong dung dịch.

Theo quan điểm của bào chế học hiện đại, thiết kế dạng thuốc là khâu quan trọng quyết định chất lượng của dạng thuốc. Khi thiết kế dạng thuốc, phải xem xét mối tương quan giữa các thành phần trong dạng thuốc dưới sự tác động trực tiếp của kỹ thuật bào chế nhằm tìm ra phương án tối ưu cho từng sản phẩm. Trong bào chế học hiện đại, kỹ thuật bào chế luôn luôn được đổi mới và hoàn thiện nhằm phát huy tối đa tác dụng của dược chất trong cơ thể và tạo ra những dạng thuốc mới có hiệu quả điều trị cao.

Dạng thuốc có thể được phân loại theo nhiều cách.

– *Theo thể chất:*

+ Các dạng thuốc lỏng: dung dịch thuốc, siro thuốc, potio, cao lỏng, hỗn dịch thuốc,...

+ Các dạng thuốc mềm: cao mềm, thuốc mỡ...

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

– *Theo đường dùng:* là cách phân loại hay gặp hiện nay trong SDH bào chế, gắn dạng thuốc với đường dùng thuốc.

+ Dạng thuốc dùng theo đường tiêu hoá: bao gồm các loại thuốc để uống, để ngậm hay nhai (trong đó được chất được hấp thu hoặc gây tác dụng tại chỗ chủ yếu ở ruột non), thuốc đặt và thuốc thụt (gây tác dụng tại chỗ hoặc được hấp thu chủ yếu ở đại tràng).

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

+ Dạng thuốc dùng theo đường hô hấp: bao gồm các dạng thuốc để xông, hít, phun mũi, nhỏ mũi... Các dạng thuốc này có thể gây tác dụng tại chỗ trên niêm mạc đường hô hấp hay tác dụng toàn thân.

+ Dạng thuốc dùng theo đường da: bao gồm các dạng thuốc mỡ, thuốc bột, thuốc nước, cao dán, hệ điều trị qua đường da, thuốc phun mũi... Phần lớn thuốc dùng trên da là để gây tác dụng tại chỗ (chữa mẩn ngứa, bảo vệ da...), nhưng cũng có những trường hợp được chất được hấp thu qua da để gây tác dụng toàn thân (chống đau thắt ngực, say tàu xe...)

+ Thuốc tiêm: có nhiều loại thuốc tiêm khác nhau: tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Đường dùng ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của thuốc. Một được chất đưa vào cơ thể theo các con đường khác nhau có thể gây tác dụng dược lý khác nhau.

Thí dụ: magnesi sulfat nếu uống thì có tác dụng lợi mật, nhuận tẩy; còn nếu tiêm thì có tác dụng chống phù nề.

– *Theo cấu trúc hệ phân tán:*

Các dạng thuốc, thực chất là những hệ phân tán khác nhau, tùy theo mức độ phân tán của được chất trong hệ, người ta có thể xếp các dạng bào chế thành các nhóm sau:

+ Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán đồng thể: bao gồm các dạng thuốc có được chất phân tán dưới dạng phân tử hoặc ion (dung dịch thuốc uống, thuốc tiêm,...). Hệ micel (dung dịch keo, dịch chiết được liệu...) trên thực tế là hệ phân tán siêu vi dị thể (có đường kính tiểu phân phân tán từ 1 - 100nm) nhưng trong bào chế thường được điều chế bằng phương pháp hoà tan và lọc qua vật liệu lọc thông thường nên được xếp vào hệ phân tán đồng thể.

+ Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán dị thể: dạng thuốc bao gồm 2 pha không đồng tan: pha phân tán và môi trường phân tán (nhũ tương và hỗn dịch thuốc), trong đó kích thước tiểu phân phân tán thay đổi từ hàng trăm nanomet đến hàng trăm micromet. Đây là những hệ phân tán kém ổn định về mặt nhiệt động học.

+ Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán cơ học: là hệ phân tán giữa các tiểu phân rắn, có kích thước từ hàng chục đến hàng trăm ngàn micromet, bao gồm các dạng thuốc rắn như thuốc bột, nang cứng, thuốc viên...

Sự phân loại trên đây chỉ là tương đối. Trên thực tế, trong một số chế phẩm bào chế có thể gồm nhiều hệ phân tán.

– Theo nguồn gốc công thức:

+ Thuốc pha chế theo công thức dược dụng: là những chế phẩm bào chế mà thành phần, cách pha chế, tiêu chuẩn chất lượng và cách đánh giá,... đều đã được quy định trong các tài liệu chính thống của ngành (dược điển, dược thư, công thức quốc gia,...). Khi pha chế, kiểm nghiệm chất lượng phải theo đúng những quy định đã được thống nhất. Thí dụ:

Dung dịch iod	1% (ĐDVN II)
Iod	1g
Kali iodid	2g
Nước cất vđ.	100ml

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về tính chất, định tính và định lượng như đã quy định.

Thuốc pha chế theo công thức dược dụng có thể pha ở quy mô nhỏ trong các cửa hàng pha chế theo đơn hoặc được sản xuất lớn ở quy mô xí nghiệp.

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

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

Rp. Aspirin	0,5g
Bơ cacao vđ.	1,5g
M.f. supp. D.t.d No 6	
D.S: Đặt một viên khi đau	

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

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

3.2. Chế phẩm

Là sản phẩm bào chế nói chung của một hoặc nhiều dược chất. Thí dụ:

Vitamin C có chế phẩm viên nén, thuốc tiêm. Trong viên nén lại có nhiều chế phẩm có hàm lượng và cách bào chế khác nhau (viên trần, viên bao, viên sủi bọt...).

Trong nhiều trường hợp, chế phẩm bào chế chỉ là một sản phẩm trung gian để bào chế các dạng thuốc khác (cao thuốc, vi nang, pellet...).

3.3. Biệt dược

Là chế phẩm bào chế lưu hành trên thị trường dưới một tên thương mại do nhà sản xuất đặt ra và giữ bản quyền nhãn hiệu hàng hoá.

Từ một dược chất tên gốc thường có nhiều biệt dược khác nhau do các nhà sản xuất khác nhau đặt ra. Thí dụ: từ paracetamol hiện nay trên thị trường có tới hàng trăm biệt dược như: Pamol, Panadol...

4. Vị trí của môn bào chế

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

- Toán tối ưu được ứng dụng để thiết kế công thức và dạng bào chế.
- Vật lý, hoá học được vận dụng để đánh giá tiêu chuẩn nguyên liệu và chế phẩm bào chế, để nghiên cứu độ ổn định xác định tuổi thọ của thuốc, để đánh giá SKD của thuốc, để lựa chọn điều kiện bao gói, bảo quản...
- Dược liệu, dược học cổ truyền được vận dụng trong việc chế biến, đánh giá chất lượng các chế phẩm bào chế đi từ nguyên liệu là dược liệu.
- Sinh lý - giải phẫu, dược động học được vận dụng trong nghiên cứu thiết kế dạng thuốc và các giai đoạn SDH của dạng thuốc (lựa chọn đường dùng và vấn đề giải phóng, hoà tan và hấp thu dược chất từ dạng bào chế).
- Dược liệu, dược lâm sàng ứng dụng để phối hợp dược chất trong dạng bào chế, để hướng dẫn sử dụng chế phẩm bào chế...
- Các quy chế, chế độ về hoạt động chuyên môn nghề nghiệp được vận dụng trong thiết kế, xin phép sản xuất và lưu hành chế phẩm bào chế.

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

Trong khi học bào chế, người học cần có khả năng phân tích và tích hợp kiến thức để áp dụng được vào lĩnh vực bào chế, cần kết hợp tốt giữa lý thuyết và thực hành, lấy lý thuyết soi sáng, giải thích cho thực hành và dùng thực hành để minh hoạ, bổ sung cho lý thuyết.

II. ĐẠI CƯƠNG VỀ SINH DƯỢC HỌC

1. Một số khái niệm hay dùng

1.1. Khái niệm về sinh dược học (SDH)

Như trên đã trình bày, vào đầu những năm 60, trên thế giới nền công nghiệp dược phẩm đã phát triển nhanh chóng. Nhiều hãng sản xuất thuốc ra đời và đua nhau đưa ra thị trường nhiều biệt dược khác nhau để đáp ứng nhu cầu của người tiêu dùng.

Vào thời kỳ này, kỹ thuật phân tích hiện đại cũng đã hình thành cho phép thầy thuốc theo dõi được số phận của dược chất trong cơ thể qua quá trình dược động học (hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ).

Chính từ các biệt dược khác nhau, thầy thuốc và người bệnh đã phát hiện ra rằng: Nhiều biệt dược tuy chứa cùng hàm lượng của một dược chất, nhưng tác dụng lâm sàng lại không giống nhau. Thí dụ:

- Cũng là viên nén chứa 0,5g aspirin nhưng của nhà sản xuất này khi uống tác dụng giảm đau rất tốt, còn của hãng khác thì tác dụng lại không rõ.
- Nang cloramphenicol, nang tetracyclin,... của một số hãng bào chế khi uống không có tác dụng lâm sàng.

Vận dụng thành tựu của dược động học, người ra đặt vấn đề đánh giá khả năng hấp thu dược chất từ những biệt dược nói trên trong cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy các chế phẩm có hiệu quả điều trị thấp là do dược chất được hấp thu quá ít. Thí dụ:

Năm 1961, Levy và cộng sự đã chứng minh viên aspirin không có tác dụng giảm đau là do lượng dược chất trong máu chỉ bằng 1/2 viên đối chiếu.

Năm 1968, Glazko và cộng sự cho biết nang cloramphenicol của 3 hãng sản xuất khác nhau lưu hành trên thị trường Mỹ không có tác dụng kháng sinh là do nồng độ cloramphenicol trong máu chỉ bằng 1/4 viên đối chiếu của hãng sản chế Pfizer.

Những kết quả nghiên cứu này đã thúc đẩy các nhà khoa học y dược đi sâu vào nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng và hấp thu dược chất của dạng thuốc trong cơ thể, làm cơ sở cho việc hình thành nên một môn học mới: Môn sinh dược học bào chế (biopharmaceutics) với các nhà sáng lập như Levy, Wagner, Nelson, Higuchi,...

Như vậy, sinh dược học là môn học nghiên cứu các yếu tố thuộc về lĩnh vực bào chế và thuộc về người dùng thuốc ảnh hưởng đến quá trình hấp thu dược chất từ một chế phẩm bào chế trong cơ thể nhằm nâng cao hiệu quả điều trị của chế phẩm đó.

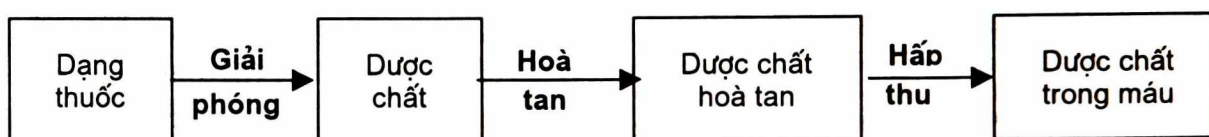
Trên thực tế, nghiên cứu SDH là nghiên cứu số phận của chế phẩm bào chế trong cơ thể, gắn kỹ thuật bào chế (yếu tố dược học) với người bệnh (yếu tố sinh học). Do đó, SDH được coi là vùng giao thoa giữa 2 lĩnh vực: kỹ thuật bào chế và dược động học.

Theo Benet, nói một cách tổng quát "*SDH là khoa học đưa thuốc vào cơ thể*". Thuốc phải được dùng cho người bệnh dưới một dạng bào chế tối ưu và cách dùng thích hợp để phát huy cao nhất hiệu quả điều trị, đảm bảo an toàn, kinh tế.

Như trên đã nói, nội dung của SDH gồm 2 lĩnh vực: sinh học và dược học. Đi sâu nghiên cứu các yếu tố sinh học thuộc về người dùng thuốc (như giới tính, lứa tuổi, đường dùng, chế độ liều,...) thuộc về môn SDH lâm sàng (clinical biopharmacy). Trong khi đó SDH bào chế chủ yếu tìm hiểu ảnh hưởng của các yếu tố dược học (như dược chất, tá dược, kỹ thuật bào chế,...) đến quá trình giải phóng, hấp thu dược chất trong cơ thể.

Khi đưa một dạng thuốc vào cơ thể, muốn gây được đáp ứng lâm sàng, trước hết dược chất phải được giải phóng khỏi dạng thuốc và hoà tan tại vùng hấp thu.

- Dược chất
- Tá dược
- Kỹ thuật bào chế



Sơ đồ 1.1: Quá trình sinh dược học của dạng thuốc

Như vậy, quá trình SDH của một dạng thuốc trong cơ thể gồm 3 giai đoạn: Giải phóng (Liberation) - Hoà tan (Dissolution) - Hấp thu (Absorption) (viết tắt là L.D.A).

- *Giải phóng*: là bước mở đầu cho quá trình SDH. Không có giải phóng thì sẽ không có hoà tan và hấp thu. Thí dụ: viên bao tan trong ruột, nếu vỏ bao không rã trong đường tiêu hoá thì dược chất sẽ không được hấp thu.

Sự giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc phụ thuộc vào tá dược, vào kỹ thuật bào chế, vào môi trường giải phóng. Có những dược chất chỉ được hấp thu tốt ở một vùng nhất định trong đường tiêu hoá, nếu dược chất không được giải phóng tại vùng hấp thu tối ưu này thì lượng hấp thu sẽ bị giảm.

- *Hoà tan*: dược động học đã chứng minh, muốn được hấp thu qua màng sinh học, dược chất phải được hoà tan tại vùng hấp thu. Như vậy, sự hấp thu ở đây phụ thuộc vào 2 yếu tố: quá trình giải phóng dược chất trước đó và đặc điểm môi trường hoà tan. Những dược chất ít tan thường có vấn đề hấp thu vì chính bước hoà tan là bước hạn chế quá trình hấp thu.

- *Hấp thu*: tốc độ và mức độ hấp thu phụ thuộc vào quá trình giải phóng và hoà tan của dược chất đồng thời phụ thuộc vào đặc tính hấp thu của dược chất, vào đặc điểm của vùng hấp thu. Như vậy theo quan điểm SDH với một dược chất nhất định, nhà bào chế có thể chủ động tác động vào quá trình giải phóng và hoà tan dược chất nhằm điều tiết quá trình hấp thu để làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc. Đây cũng chính là mục đích của SDH bào chế.

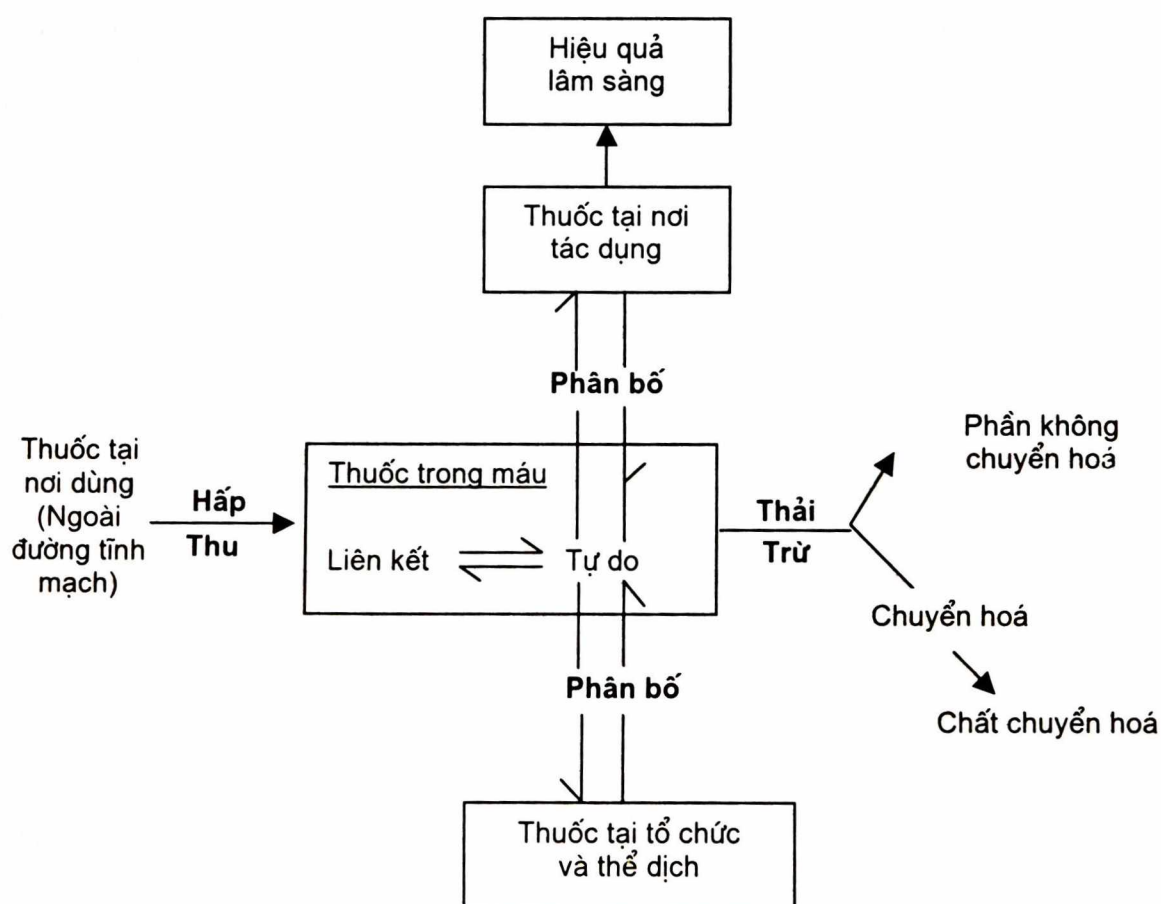
1.2. Khái niệm về sinh khả dụng (SKD)

Để đánh giá quá trình SDH của dạng thuốc, người ta dùng khái niệm sinh khả dụng.

SKD là đại lượng chỉ tốc độ và mức độ hấp thu dược chất từ một chế phẩm bào chế vào tuần hoàn chung một cách nguyên vẹn và đưa đến nơi tác dụng.

Như vậy, thuốc tiêm tĩnh mạch được coi là có SKD 100%. Một viên nén vitamin C có cùng hàm lượng với thuốc tiêm tĩnh mạch, nếu khi uống chỉ có 70% vitamin C được hấp thu vào tuần hoàn thì SKD của viên nén so với thuốc tiêm tĩnh mạch là 70%.

Thực ra, hiệu quả điều trị của thuốc phụ thuộc vào lượng dược chất tại nơi tác dụng (cơ quan đích). Hiện nay, do chưa có khả năng định lượng được dược chất tại cơ quan đích, nên theo quan điểm dược động học người ta dựa vào nồng độ dược chất trong máu để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc trên cơ sở công nhận có sự tương quan đồng biến giữa nồng độ dược chất trong máu và nơi tác dụng. Như vậy, do phản ánh nồng độ dược chất trong máu nên SKD gắn liền với tác dụng lâm sàng của thuốc (sơ đồ 1.2).



Sơ đồ 1.2: Quá trình hấp thu, phân bố và thải trừ của dược chất từ dạng thuốc sau khi dùng

Khái niệm SKD đầu tiên được áp dụng cho các dạng thuốc rắn dùng để uống (như viên nén, nang cứng), trong đó dược chất được hấp thu qua đường tiêu hoá. Dần dần, việc đánh giá SKD được tiến hành với cả các dạng thuốc mà dược chất không hấp thu (như thuốc mỡ dùng ngoài, thuốc nhỏ mắt...). Trong trường hợp này người ta nhấn mạnh đến tốc độ và mức độ giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc và đưa tới bề mặt tác dụng.

Như vậy, dựa trên SKD ta có thể đưa ra định nghĩa chính xác hơn về SDH như sau: "*SDH là môn học nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến SKD và các biện pháp nâng cao SKD cho các dạng thuốc*". Đây chính là nội dung cơ bản của bào chế học hiện đại.

Như trên đã trình bày, các yếu tố ảnh hưởng đến SKD của thuốc được chia thành 2 nhóm:

- *Nhóm các yếu tố sinh học*: bao gồm các yếu tố thuộc về người dùng thuốc, trong đó SDH bào chế quan tâm nhiều nhất đến đường dùng. Vì trong SDH, đường dùng chính là môi trường giải phóng - hoà tan và hấp thu của dược chất.

- *Nhóm yếu tố dược học*: bao gồm các yếu tố thuộc về dược chất (thuộc tính lý - hoá, đặc tính hấp thu,...), về tá dược, về kỹ thuật bào chế, về bao bì, bảo quản.

Biện pháp cơ bản để nâng cao SKD của chế phẩm bào chế là trong quá trình thiết kế dạng thuốc, xây dựng công thức bào chế phải xem xét ảnh hưởng của tất cả các yếu tố nói trên đến khả năng giải phóng - hoà tan và hấp thu của dược chất nhằm tìm ra công thức bào chế tối ưu để phát huy cao nhất hiệu quả điều trị của thuốc, hạn chế tác dụng không mong muốn.

1.3. Khái niệm về tương đương

Để tiện so sánh, đánh giá chất lượng các chế phẩm bào chế, người ta đưa ra một số khái niệm về tương đương. SDH bào chế quan tâm đến các loại tương đương sau:

- *Tương đương bào chế (pharmaceutical equivalence)*: chỉ hai hay nhiều chế phẩm bào chế cùng loại đạt các tiêu chuẩn chất lượng qui định, chứa cùng một lượng dược chất.

- *Thế phẩm bào chế (pharmaceutical alternatives)*: chỉ hai hay nhiều chế phẩm bào chế chứa cùng một dược chất nhưng khác nhau về dẫn chất (dạng muối, ester,...) hoặc về hàm lượng, về dạng thuốc.

- *Tương đương sinh học (bioequivalence)*: chỉ hai hay nhiều chế phẩm bào chế (tương đương bào chế hoặc thế phẩm bào chế) có tốc độ và mức độ hấp thu dược chất như nhau (có SKD giống nhau) trên cùng đối tượng và điều kiện thử.

- *Tương đương lâm sàng (clinical equivalence)*: chỉ hai hoặc nhiều chế phẩm thuốc tạo nên đáp ứng dược lý như nhau và kiểm soát được triệu chứng bệnh ở mức độ giống nhau.

Từ trước đến nay trong bào chế quy ước người ta thường quan tâm đến tương đương bào chế, nhưng hai chế phẩm tương đương bào chế, chưa chắc đã có SKD

nhau và do đó chưa chắc đã tạo ra được đáp ứng lâm sàng giống nhau. Điều đó chứng tỏ tương đương bào chế chưa phản ánh được chất lượng dạng thuốc, cho nên trong bào chế hiện đại, người ta đưa ra chỉ tiêu chất lượng mới là tương đương sinh học phản ánh hiệu quả tác dụng của thuốc. Chỉ có hai chế phẩm tương đương sinh học mới được dùng thay thế cho nhau trong điều trị.

2. Cách đánh giá sinh khả dụng và ý nghĩa trong bào chế và hướng dẫn sử dụng thuốc

SKD được đánh giá theo từng bước của quá trình SDH. Việc đánh giá SKD chỉ áp dụng cho các chế phẩm chứa được chất thường có vấn đề về SKD (nhất là các được chất ít tan)

2.1. Sinh khả dụng *in vitro*

SKD *in vitro* đánh giá quá trình giải phóng, hoà tan được chất từ dạng thuốc.

Test đầu tiên đánh giá bước giải phóng được chất từ dạng thuốc là độ rã của viên nén (được đưa vào Dược điển Mỹ từ 1950). Tuy nhiên qua nghiên cứu người ta nhận thấy rằng độ rã chưa phản ánh được sự hấp thu *in vivo* của thuốc. Từ 1951 Edward đã làm thực nghiệm về hoà tan với viên nén aspirin và cho rằng tác dụng giảm đau của aspirin phụ thuộc vào tốc độ hoà tan của được chất trong đường tiêu hoá. Tiếp đó Levy và Hayero đã chứng minh sự tương quan tỉ lệ thuận giữa hoà tan và hấp thu của một số viên aspirin lưu hành trên thị trường.

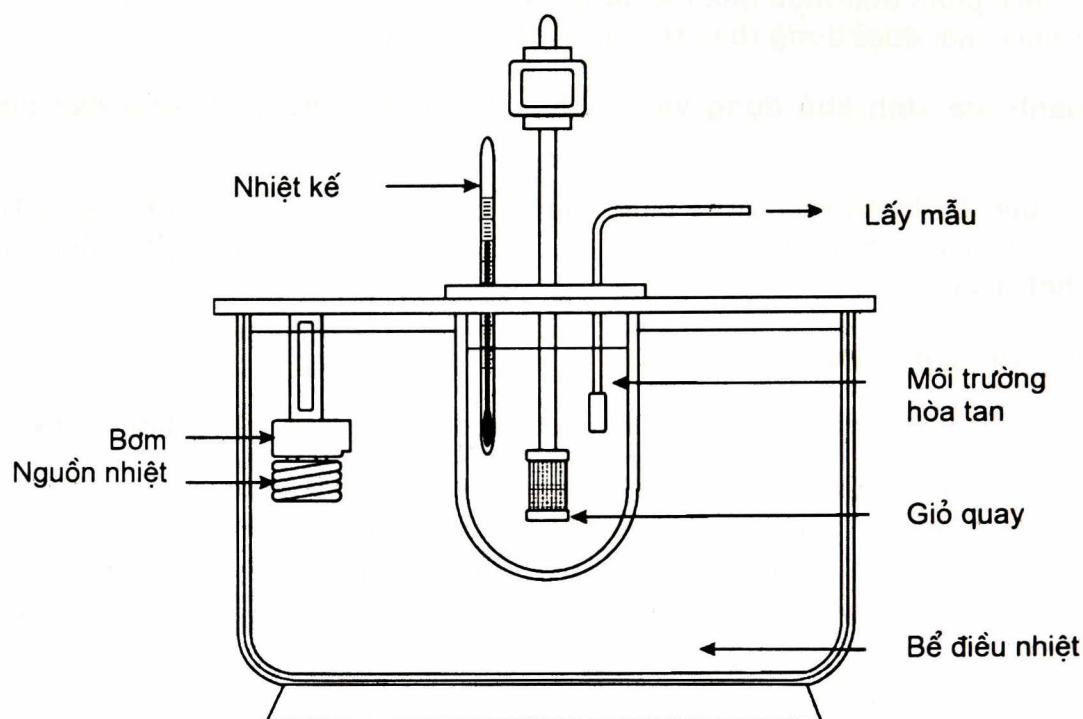
Những năm sau đó, hàng loạt thiết bị đánh giá tốc độ hoà tan ra đời đặt cơ sở cho việc phát triển môn SDH bào chế. Năm 1958, Levy đưa ra thiết bị lọ quay. Năm 1968 Pernarowski giới thiệu thiết bị giỏ quay và năm 1969 thiết bị cánh khuấy của Poole được đưa vào sử dụng.

Trước tình hình hàng loạt công trình nghiên cứu công bố về sự liên quan giữa tốc độ hoà tan và tác dụng của thuốc, năm 1970 Dược điển Mỹ (USP 18) đưa chuyên luận "thử hoà tan" (dissolution test) vào Dược điển áp dụng cho các dạng thuốc rắn với 3 loại máy: Máy 1 (giỏ quay), máy 2 (cánh khuấy) và máy 3 với 6 chuyên luận viên nén và nang thuốc được quy định giới hạn hoà tan. Sau khi có quy định của Dược điển, các nhà sản xuất đã cố gắng hoàn thiện thiết bị thử hoà tan theo xu hướng chung là mô phỏng điều kiện *in vivo* (nhiệt độ, pH, nhu động,...), giảm nhỏ sai số do thiết bị gây ra và tự động hoá quá trình thao tác.

Đến nay, Dược điển Mỹ 24 đã đưa ra 7 loại thiết bị thử hoà tan. Hầu hết các viên nén và nang thuốc chứa được chất ít tan đều được quy định về giới hạn hoà tan được chất. Mỗi dạng thuốc có những thiết bị đánh giá độ hoà tan khác nhau. Sau đây là hai loại thiết bị thử hoà tan dùng cho viên nén, nang thuốc và một số dạng thuốc rắn khác.

2.1.1. Cấu tạo thiết bị thử hoà tan (dissolution tester)

a. Máy giỏ quay (rotary basket):



Hình 1.1. Sơ đồ máy 1 (máy giỏ quay)

Gồm 3 bộ phận chính (hình 1.1):

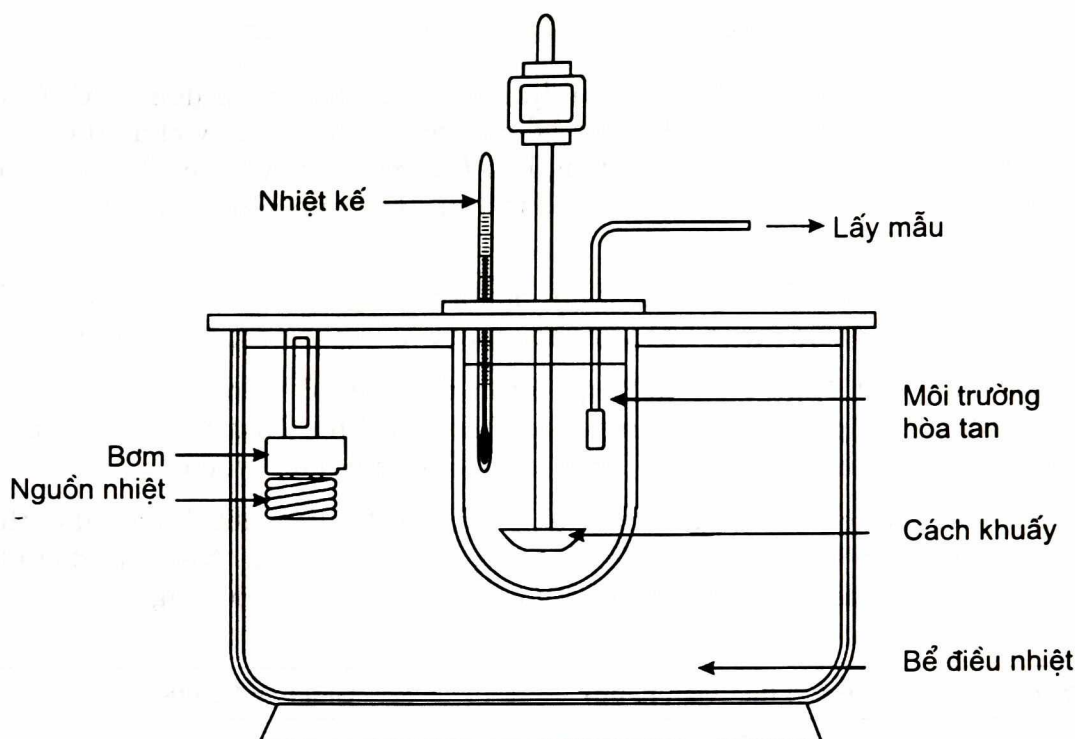
- 1 cốc đáy bán cầu, dung tích 1 lít chứa môi trường hoà tan, có nắp đậy để hạn chế bay hơi nước.
- 1 bể điều nhiệt có máy khuấy
- 1 giỏ quay chứa mẫu thử gắn với mô tơ quay.

b. Máy 2: Máy cánh khuấy (paddle)

Giống máy 1, chỉ khác là thay giỏ quay bằng cánh khuấy (hình 1.2)

Việc dùng máy nào là tùy thuộc vào tính chất của dược chất và dạng thuốc.

Nang cứng và những viên nén có tỉ trọng thấp, rã chậm có thể dùng máy 1 để tránh mẫu thử nổi lên mặt nước. Máy 2 dùng cho hầu hết các loại viên nén.



Hình 1.2. Sơ đồ máy 2 (Máy cánh khuấy)

2.1.2. Điều kiện thử hoà tan

– *Môi trường hoà tan*: thường là nước cất ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ đã loại không khí. Tùy theo đặc điểm hoà tan của dược chất, khi cần có thể dùng hệ đệm phosphat pH 4 - 8 hoặc acid hydrochloric loãng (0,001 - 0,1N). Dung tích thường dùng 500-1000ml (không nhỏ hơn 3 lần nồng độ bão hoà của dược chất). Một số chất làm tăng độ tan (như chất diện hoạt) có thể cho thêm vào môi trường hoà tan.

– *Thời gian thử*: thường là 30 - 60 phút ($\pm 2\%$) với lượng dược chất hoà tan nằm trong giới hạn 70 - 80%.

– *Tốc độ khuấy*: thường là 100 vòng/phút với máy 1; 50 vòng/phút với máy 2.

– *Điểm lấy mẫu*: nằm giữa khoảng cách từ mặt trên của cánh khuấy tới mặt nước trong cốc, cách thành cốc không dưới 1cm.

– *Phương pháp định lượng*: do hàm lượng dược chất trong môi trường hoà tan thấp nên thường dùng phương pháp đo quang phổ hấp thụ. Máy đo quang có thể được nối với máy hoà tan để xác định trực tiếp hàm lượng dược chất một cách tự động.

– *Chuẩn hoá máy*: dùng viên chuẩn loại rã và không rã của Dược điển Mỹ (viên acid salicylic và viên prednison).

2.1.3. Cách thử và đánh giá kết quả

Cho môi trường hoà tan đã được qui định vào cốc, đun nóng đến 37°C. Cho mẫu thử vào cốc (chú ý tránh bọt khí trên bề mặt mẫu) và cho máy chạy ở tốc độ qui định. Lấy mẫu thử (bổ sung môi trường hoà tan nếu cần) và định lượng dược chất theo mô tả trong chuyên luận. Cách đánh giá kết quả phụ thuộc vào tiêu chuẩn:

- **Tiêu chuẩn Dược điển:** Trong Dược điển, người ta quy định giới hạn dược chất hoà tan tối thiểu (Q), sau một khoảng thời gian nhất định (30, 45, 60 phút).
 - Dược điển Việt Nam III (2002) qui định thử trên 6 viên, không được có viên nào giải phóng thấp hơn 70% lượng dược chất quy định. Nếu có 1 viên không đạt thì thử tiếp lần 2 với 6 viên khác và 6 viên này đều phải đạt yêu cầu..
 - Dược điển Mỹ qui định thử giai đoạn đầu với 6 viên, nếu không đạt thì thử tiếp giai đoạn 2 với 6 viên khác và tính kết quả trên 12 viên. Nếu giai đoạn 2 vẫn chưa đạt thì thử giai đoạn 3 và tính kết quả trên 24 viên theo bảng sau:

Giai đoạn	Số đơn vị thử (viên nang)	Giới hạn hoà tan
1	6	Mỗi đơn vị $\geq Q + 5$
2	6	Trung bình của 12 đơn vị $\geq Q$ Không đơn vị nào $< Q - 15$
3	12	Trung bình 24 đơn vị $\geq Q$ Không quá 2 đơn vị $< Q - 15$ Không đơn vị nào $< Q - 25$

- Dược điển Trung Quốc quy định thử 6 viên; sau 45 phút đánh giá như sau:
Trong 6 viên từng viên đều $\geq Q$ (70%)
 - + Nếu có 1 - 2 viên $< Q$ nhưng không nhỏ hơn $Q - 10$ mà trung bình của 6 viên $\geq Q$ thì vẫn đạt.
 - + Nếu có 1 viên $< Q - 10$ thì thử với 6 viên khác.
 - + Nếu trong 12 viên có 1 - 2 viên $< Q - 10$ nhưng trung bình 12 viên $\geq Q$ thì vẫn đạt.
- **Tiêu chuẩn nhà sản xuất:** khi đăng ký thuốc, nhà sản xuất thường xây dựng đồ thị hoà tan dược chất theo thời gian. Việc dùng đồ thị cho phép đánh giá cụ thể hơn tốc độ hoà tan dược chất và sự đồng nhất giữa các viên thử.

2.1.4. Ý nghĩa của sinh khả dụng in vitro

- SKD in vitro chưa phải là SKD thực sự, do đó chưa phản ánh được đầy đủ hiệu quả lâm sàng của chế phẩm thử. Có những trường hợp dược chất hoà tan nhanh, nhưng chưa chắc đã được hấp thu tốt. Tuy SKD in vitro có bất chước một

số điều kiện sinh học như trên đã trình bày, nhưng còn xa với điều kiện thực tế trên cơ thể sống.

- SKD in vitro là công cụ kiểm soát chất lượng các dạng thuốc rắn để uống (viên nén, nang thuốc, thuốc bột, pellet,...), đặc biệt là để đảm bảo sự đồng nhất chất lượng giữa các lô mẻ sản xuất, giữa các nhà sản xuất.

- SKD in vitro dùng để sàng lọc, định hướng cho đánh giá SKD in vivo: Việc đánh giá SKD in vivo rất đắt tiền, tốn kém, không thể làm tràn lan do đó trước hết phải dùng SKD in vitro sàng lọc, định hướng cho việc thử in vivo để giảm bớt chi phí, thời gian.

- SKD in vitro dùng thay thế cho SKD in vivo trong trường hợp đã chứng minh được có sự tương quan đồng biến giữa SKD in vitro và in vivo với điều kiện công thức và qui trình sản xuất không thay đổi. Thực ra do tốn kém nên SKD in vivo thường chỉ được đánh giá một lần khi lập hồ sơ xin phép sản xuất: Từ đó về sau phải dùng SKD invitro để kiểm soát quá trình sản xuất, đảm bảo tính ổn định cho SKD in vivo.

- SKD in vitro là công cụ cơ bản để xây dựng công thức, thiết kế dạng thuốc trên cơ sở coi tỷ lệ hoà tan được chất là thông số chất lượng của đầu ra, từ đó lựa chọn được dạng thuốc và công thức bào chế tối ưu.

2.2. Sinh khả dụng in vivo và vấn đề tương đương sinh học (TĐSH)

2.2.1. Quy định về đánh giá sinh khả dụng in vivo

SKD in vivo đánh giá giai đoạn hấp thu dược chất từ chế phẩm bào chế.

Hiện nay, nhiều nước trên thế giới đã có các tiểu ban chuyên môn đánh giá SKD và TĐSH và đưa ra các quy định hoặc hướng dẫn về việc đánh giá SKD và TĐSH (như Mỹ, Canada, Cộng đồng châu Âu, Australia...).

Theo quy định bổ sung 1984 của Mỹ, có thể đánh giá SKD bằng các phương pháp sau (xếp theo thứ tự độ chính xác, độ nhạy, độ lặp lại giảm dần):

- 1a. Thử in vivo ở người bằng cách xác định sự biến thiên nồng độ dược chất hoặc chất chuyển hoá trong máu, huyết tương, huyết thanh hoặc các dịch sinh học thích hợp khác theo thời gian.
- 1b. Thử in vitro đã được chứng minh là tương quan tỉ lệ thuận với số liệu SKD in vivo trên người.
2. Thử in vivo ở người bằng cách đo dược chất hoặc chất chuyển hoá bài tiết trong nước tiểu theo thời gian.
3. Thử in vivo ở người bằng cách đo tác dụng dược lý của dược chất hoặc chất chuyển hoá theo thời gian nếu tác dụng đó có thể đo được một cách đủ chính xác, đủ nhạy và lặp lại.
4. So sánh tác dụng lâm sàng một cách thích hợp
5. Những phương pháp đặc biệt khác (có quy định riêng)

SKD được đánh giá trên người hoặc súc vật thí nghiệm nên sự dao động giữa các cá thể thường là khá lớn. Vì vậy khi đánh giá cần có đề cương quy định rõ các điều kiện đánh giá như:

– *Đối tượng thử*: người tình nguyện khoẻ mạnh, tốt nhất là nam giới, được ăn uống và sinh hoạt theo chế độ quy định (nhịn ăn qua đêm ít nhất 10 giờ trước khi dùng thuốc và 2 giờ sau khi dùng thuốc). Người tình nguyện phải được kiểm tra kỹ về các hằng số sinh lý, sinh hoá trước khi thử thuốc và phải được thông báo đầy đủ về mục tiêu, phương pháp thử, những quyền lợi và nguy cơ có thể có (như phản ứng phụ của thuốc). Phải có những thoả thuận bằng văn bản giữa người tình nguyện và người đánh giá theo đúng các quy chế về thử thuốc trên người. Nguyên tắc lựa chọn người tình nguyện là giảm nhỏ dao động giữa các cá thể, chỉ dùng số lượng người ở mức tối thiểu cần thiết.

– *Lấy mẫu thử*: nếu thử trên máu thì số lượng mẫu phải đủ đặc trưng cho pha hấp thu và pha thải trừ, đủ để xác định được đỉnh nồng độ và cho phép xác định được diện tích dưới đường cong của đồ thị ở ít nhất 3 lần thời gian bán thải của dược chất. Nếu thử liều đơn theo phương pháp thiết kế chéo thì thường lấy 10 - 15 mẫu.

– *Mẫu đối chiếu*: phải đạt các tiêu chuẩn quy định như: phải là mẫu đã được xét duyệt cấp giấy phép sản xuất và lưu hành trên cơ sở đã được thử lâm sàng. Tốt nhất là dùng sản phẩm gốc của nhà phát minh hoặc sản phẩm có uy tín trên thị trường.

– *Bố trí thử nghiệm và xử lý kết quả*: thường dùng phương pháp thiết kế chéo ngẫu nhiên. Người tình nguyện (thường là 12 - 24 người) được chia thành 2 nhóm uống thuốc 2 lần. Mỗi người trong nhóm chọn ngẫu nhiên 1 trong 2 sản phẩm (thử hoặc đối chiếu). Thời gian giữa 2 lần dùng thuốc ít nhất bằng 5 lần thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của dược chất để đảm bảo thuốc của lần dùng trước đã được đào thải hết rồi mới dùng thuốc lần thứ 2. Số liệu thu được được xử lý bằng phương pháp thống kê. Phương pháp xử lý ảnh hưởng nhiều đến kết quả, do đó cần được quy định rõ trong đề cương đánh giá SKD và TĐSH.

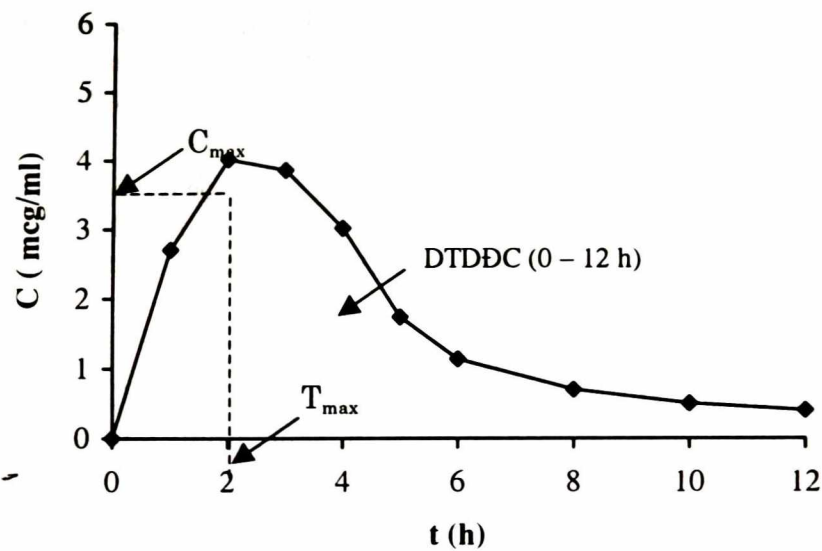
2.2.2. Các thông số đánh giá sinh khả dụng in vivo

Khi phân tích đồ thị nồng độ máu để đánh giá SKD in vivo người ta thường xem xét 3 thông số dược động học:

– *Diện tích dưới đường cong* (DTDĐC) (viết tắt theo tiếng Anh là AUC) DTDĐC biểu thị mức độ hấp thu của dược chất từ chế phẩm (hình 1.3), có thể tính theo phương pháp tích phân trên máy tích phân:

$$DTDĐC = \int_0^{\infty} C \cdot dt$$

(C nồng độ dược chất trong máu tại thời điểm t)



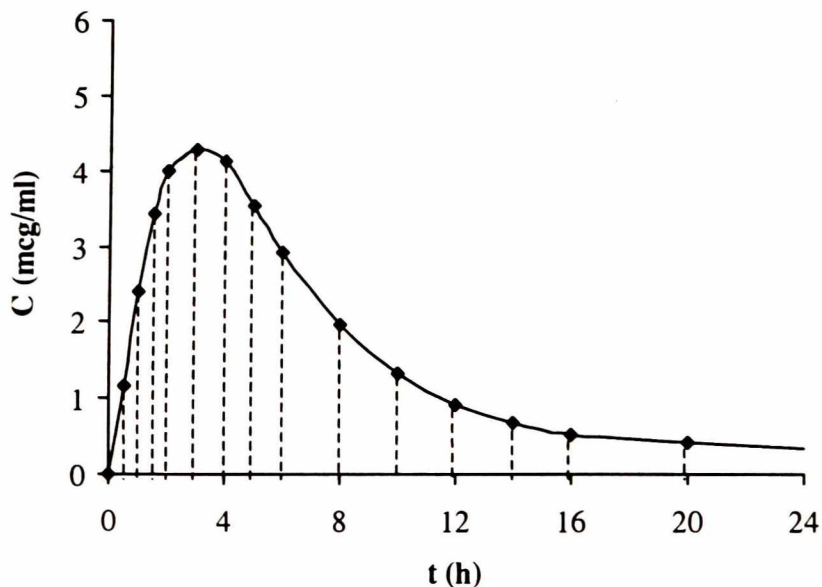
Hình 1.3. Diện tích dưới đường của đồ thị nồng độ dược chất trong máu

Trong thực tế, người ta có thể tính toán đơn giản hơn theo quy tắc hình thang (hình 1.4).

DTDDC được tính theo công thức:

$$DTDDC_{0 \rightarrow \infty} = \sum_{i=0}^{n-1} (C_i + C_{i+1}) \frac{(t_{i+1} - t_i)}{2} + \frac{C_n}{K_e}$$

(Trong đó C_n là nồng độ dược chất tại điểm lấy mẫu cuối cùng, K_e là hằng số tốc độ thải trừ tính từ độ dốc của đồ thị logarit)

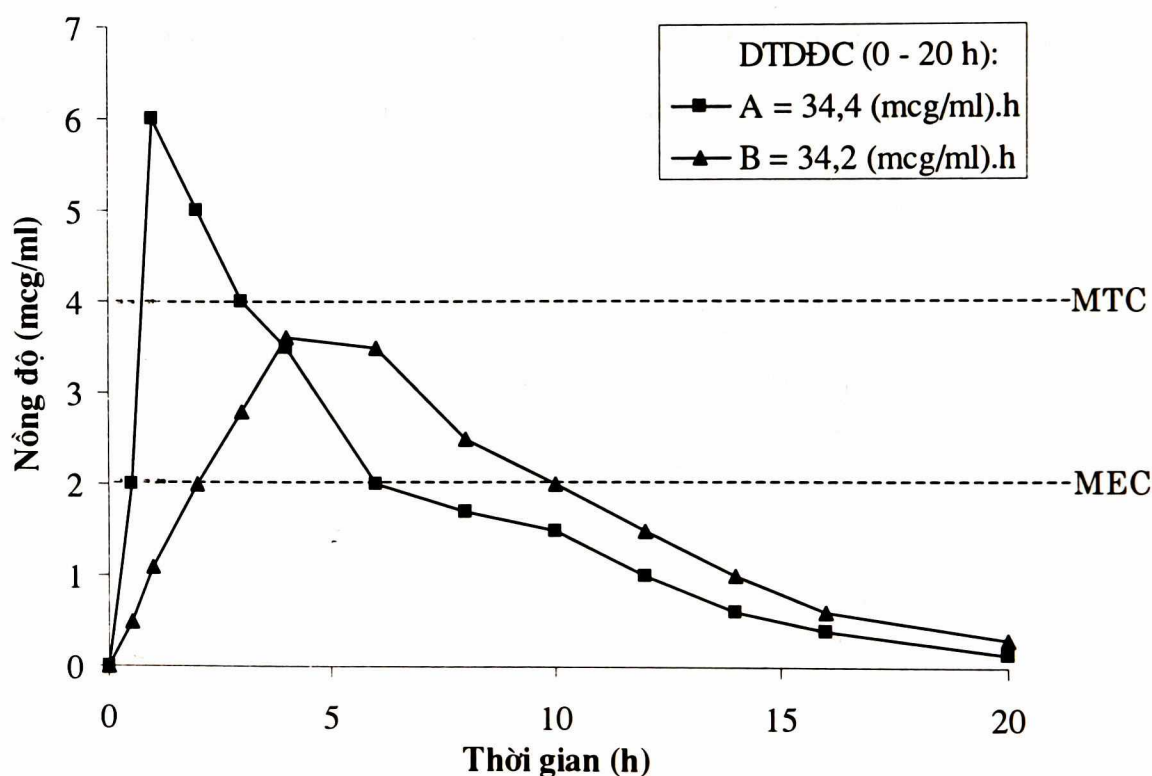


Hình 1.4. Mô hình tính diện tích dưới đường cong theo quy tắc hình thang

– **Nồng độ cực đại ($C_{\max}$):** nồng độ cực đại thể hiện cường độ tác dụng của thuốc. Thuốc được hấp thu càng nhiều và càng nhanh thì càng dễ đạt nồng độ cực đại. Nồng độ này phải vượt qua nồng độ tối thiểu có tác dụng thì thuốc mới thể hiện được đáp ứng lâm sàng. Tuy nhiên nếu nồng độ cực đại vượt quá nồng độ an toàn tối thiểu thì thuốc dễ gây tác dụng không mong muốn.

– **Thời gian đạt nồng độ cực đại ($t_{\max}$):** thể hiện tốc độ hấp thu được chất từ dạng thuốc, $t_{\max}$ càng ngắn tức là thuốc được hấp thu càng nhanh và càng chóng đạt nồng độ điều trị. Tuy nhiên thuốc hấp thu nhanh thì thường thải trừ nhanh do đó thời gian điều trị không dài.

Khi đánh giá SKD, phải xem xét đồng thời cả 3 yếu tố trên thì mới đánh giá đầy đủ mức độ và tốc độ hấp thu được chất từ chế phẩm thử. Có thể có 2 chế phẩm có DTĐĐC như nhau nhưng do tốc độ hấp thu khác nhau nên tác dụng lâm sàng khác nhau (hình 1.5).



Hình 1.5. Đồ thị nồng độ máu của hai chế phẩm A và B

Khi đánh giá tương đương sinh học, tùy chế phẩm đối chiếu mà ta có 2 loại SKD in vivo.

SKD tuyệt đối được xác định khi so sánh DTĐĐC của chế phẩm thử với dung dịch tiêm tĩnh mạch (t.m) chứa cùng liều được chất với chế phẩm thử, vì thuốc tiêm tĩnh mạch được xem là có SKD 100%.

$$SKD_{\text{tuyệt đối}} = \frac{DTDDC_{\text{thử}} \times D_{\text{t.m}}}{DTDDC_{\text{t.m}} \times D_{\text{thử}}} \times 100\%$$

Nếu liều của 2 chế phẩm như nhau và trọng lượng người thử thuốc bằng nhau thì:

$$SKD_{\text{tuyệt đối}} = \frac{DTDDC_{\text{thử}}}{DTDDC_{\text{t.m}}} \times 100\%$$

Trên thực tế, người ta hay dùng SKD tương đối khi chế phẩm đối chiếu là thuốc uống.

$$SKD_{\text{tương đối}} = \frac{DTDDC_{\text{thử}}}{DTDDC_{\text{đối chiếu (thuốc uống)}}} \times 100\%$$

Nếu chế phẩm thử có $SKD = 80 - 125\%$ so với chế phẩm đối chiếu thì được coi là tương đương sinh học với chế phẩm đối chiếu.

2.2.3. Ý nghĩa của sinh khả dụng in vivo

– Với các dạng thuốc rắn để uống, trong phần lớn trường hợp, nồng độ được chất trong máu thể hiện đáp ứng lâm sàng của thuốc. Do đó SKD in vivo phản ánh được hiệu quả điều trị của thuốc. Nâng cao SKD chính là nâng cao hiệu lực tác dụng của chế phẩm. Đánh giá SKD đảm bảo quyền lợi của người tiêu dùng, giúp cho người bệnh lựa chọn được thuốc tốt.

– Trong lâm sàng đánh giá SKD in vivo thực chất là xác định TĐSH nhằm giúp cho thầy thuốc lựa chọn được đúng chế phẩm thay thế. Chỉ có những chế phẩm tương đương sinh học với nhau mới dùng thay thế được cho nhau khi điều trị cho người bệnh. Hiện nay trên thị trường có rất nhiều biệt dược của các nhà sản xuất khác nhau đều xuất phát từ một dược chất gốc, nếu không đánh giá SKD thì không biết được thuốc tốt thuốc xấu, không có cơ sở để lựa chọn, thay thế, hiệu chỉnh liều.

– Đánh giá SKD sẽ thúc đẩy các nhà sản xuất phấn đấu nâng cao chất lượng sản phẩm của mình, đảm bảo được sự đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất, giữa các nhà sản xuất với nhau.

– Việc đánh giá SKD thể hiện bước tiến về chất của kỹ thuật bào chế, đánh dấu sự chuyển từ bào chế quy ước sang bào chế hiện đại. Trong bào chế hiện đại, kỹ thuật bào chế gắn với hiệu quả lâm sàng của dạng thuốc. Dạng bào chế được coi như một hệ cung cấp thuốc (drug delivery systems) trong cơ thể, trong đó dược chất được giải phóng ở mức tối đa và ở vùng hấp thu tối ưu. Trong bào chế hiện đại, người dược sĩ đi sâu vào xây dựng công thức, thiết kế dạng thuốc, kiểm soát quá trình sản xuất để nâng cao SKD của thuốc, đồng thời cố vấn cho thầy thuốc và người bệnh lựa chọn thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.

2.3. Tương quan giữa sinh khả dụng in vitro và in vivo

Vì đánh giá SKD in vivo khá tốn kém, nên các nhà nghiên cứu cố gắng tìm sự tương quan đồng biến giữa SKD in vitro và in vivo với hy vọng có thể dùng SKD in vitro thay cho SKD in vivo trong đánh giá TĐSH. Một trong những phương hướng nghiên cứu là cố gắng làm cho điều kiện thử in vitro ngày càng gần với thử in vivo như đã nói ở trên. Tuy nhiên dầu sao thì nhiều yếu tố in vivo tác động đến kết quả đánh giá cũng khó mà thể hiện được trong thử in vitro (tác động của hệ men đường tiêu hoá, chuyển hoá qua gan, tháo rỗng dạ dày, tương tác thuốc - thức ăn, sự hấp thu qua màng sinh học...). Do đó trên thực tế không thể dùng SKD in vitro thay thế một cách đơn thuần cho SKD in vivo mà phải nghiên cứu kỹ từng trường hợp cụ thể.

Theo tổng quan tài liệu của Banakar và Block, trong vòng 20 năm (từ 1962 - 1982), các nhà nghiên cứu đã nghiên cứu tương quan in vitro - in vivo của một số chế phẩm bào chế của 50 dược chất, trong đó có 30 dược chất thể hiện tương quan tỷ lệ thuận; 4 dược chất chỉ có tương quan đồng biến ở mức độ nhất định, còn 16 dược chất còn lại rất ít tương quan. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự tương quan đồng biến thường thể hiện ở các dược chất ít tan, trong đó hoà tan là bước hạn chế hấp thu.

Dược điển Mỹ trong phụ lục về đánh giá SKD in vitro và in vivo có đề cập đến 3 mức độ tương quan in vitro - in vivo: mức A, B và C, trong đó mức A là mức tương quan đồng biến cao nhất. Trong trường hợp đã chứng minh được sự tương quan tỷ lệ thuận thì có thể dùng SKD in vitro thay thế cho SKD in vivo. Còn nói chung thì SKD in vitro chỉ là công cụ để dự đoán SKD in vivo và để kiểm soát sự đồng nhất về chất lượng của sản phẩm giữa các lô mẻ sản xuất khác nhau và giữa các nhà sản xuất khác nhau như đã nói ở trên.

3. Các yếu tố thuộc về dược chất ảnh hưởng đến sinh khả dụng

Như trên đã trình bày, có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến SKD của dạng thuốc. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng thì mỗi dạng thuốc có một đặc trưng riêng và sẽ được trình bày kỹ ở từng dạng, ở đây chỉ trình bày một số nét chung về ảnh hưởng của dược chất và người dùng đến SKD.

3.1. Thuộc tính lí hoá của dược chất

3.1.1. Độ tan và tốc độ hoà tan

Trong cơ thể, muốn được hấp thu thì dược chất phải được hoà tan trong dịch sinh học bao quanh màng. Do đó, độ hoà tan của dược chất ảnh hưởng nhiều đến SKD.

Với dược chất ít tan thì chính độ tan là yếu tố hạn chế hấp thu. Theo các nhà nghiên cứu thì chính các chế phẩm chứa dược chất ít tan (độ tan < 1%) thường có vấn đề về SKD. Trong trường hợp này, muốn tăng SKD của thuốc thì phải tìm biện pháp làm tăng độ tan của dược chất (dùng chất làm tăng độ tan, dùng hỗn hợp dung môi, chế hệ phân tán rắn...).

Với dược chất dễ tan và hấp thu, khi uống dễ gây tác dụng không mong muốn hay độc tính do nồng độ đỉnh vượt quá giới hạn an toàn. Trong trường hợp này, người ta phải làm chậm quá trình giải phóng và hoà tan của dược chất để kéo dài tác dụng của thuốc và làm giảm tác dụng phụ.

Tốc độ hoà tan của dược chất theo phương trình Noyes - Whitney được biểu thị như sau:

$$\frac{dC}{dt} = K.A(C_s - C)$$

Trong đó: K là hằng số tốc độ hoà tan

A là diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan

C_s là nồng độ bão hoà của dược chất

C là nồng độ dược chất tại thời điểm t.

Nếu thay $K = \frac{D}{h}$ thì ta có phương trình Nerst – Bruner

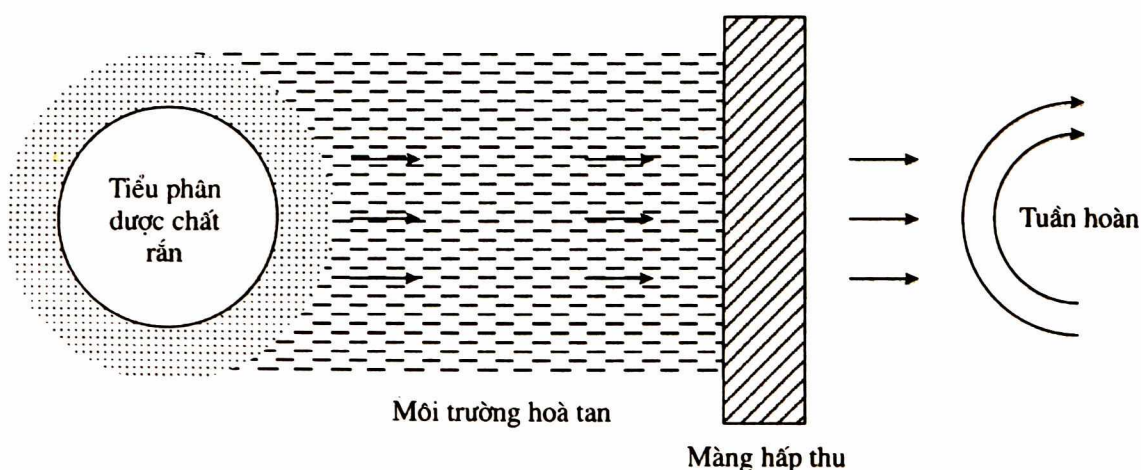
$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h}(C_s - C)$$

Trong đó: D là hệ số khuếch tán của dược chất

h là bề dày lớp khuếch tán

Trong bào chế, với dược chất rắn ít tan người ta làm tăng tốc độ hoà tan bằng cách giảm kích thước tiểu phân (nghiên mịn hơn) để làm tăng tốc độ hấp thu.

Tuy nhiên, trong cơ thể, hoà tan và hấp thu là một quá trình động. Khi dược chất vừa được hoà tan thì dược chất hấp thu ngay, làm cho hiệu số C_s – C luôn luôn tồn tại, do đó làm cho quá trình hoà tan diễn ra liên tục (sơ đồ 1.3).



Sơ đồ 1.3. Quá trình hoà tan - hấp thu dược chất

Tóm lại, có thể nói một cách tổng quát: tất cả các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ hoà tan của dược chất đều có khả năng ảnh hưởng đến SKD của dạng thuốc. Tìm các biện pháp tác động lên độ tan và tốc độ hoà tan là một hướng đi để cải thiện và nâng cao SKD.

3.1.2. Trạng thái kết tinh hay vô định hình

Dược chất rắn có thể tồn tại dưới dạng kết tinh hay vô định hình. Trạng thái vật lý này ảnh hưởng đến độ tan và độ bền của dược chất, do đó ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của thuốc. Dạng kết tinh là dạng có cấu trúc mạng lưới tinh thể tương đối bền vững, cho nên thường khó hoà tan hơn dạng vô định hình. Cùng một liều dược chất, nhưng dạng vô định hình do dễ hoà tan hơn nên có khả năng tạo ra SKD cao hơn dạng kết tinh. Thí dụ:

Với novobioxin, dạng vô định hình dễ tan hơn dạng kết tinh 10 lần. Thí nghiệm trên chó, khi cho uống cùng 1 liều dược chất, với dạng kết tinh thì không phát hiện được thuốc trong máu, nhưng dạng vô định hình thì sau 1 giờ đã đạt nồng độ đỉnh ở mức khá cao (40mcg/ml) và sau 6 giờ vẫn định lượng được novobioxin trong máu (bảng 1.1).

Bảng 1.1: Nồng độ novobioxin trong máu ở chó sau khi uống dạng kết tinh và vô định hình (mcg/ml).

Giờ	Dạng kết tinh	Dạng vô định hình
0,5	Không phát hiện được	5,0
1	–	40,0
2	–	29,5
3	–	22,3
4	–	23,7
5	–	20,2
6	–	17,5

Khi chế hỗn dịch, trong môi trường nước, novobioxin vô định hình chuyển thành dạng kết tinh, làm giảm độ tan, do đó làm giảm SKD của thuốc trong quá trình bảo quản. Novobioxin có 2 dạng muối: Muối natri và calci, trong đó muối calci ổn định hơn. Để tạo ra được dạng hỗn dịch có SKD ít bị thay đổi, phải dùng dạng muối calci vô định hình, đồng thời dùng các chất làm tăng độ nhớt môi trường phân tán để làm chậm quá trình thay đổi dạng thù hình.

Với cloramphenicol, tình hình cũng tương tự. Muối cloramphenicol ở dạng kết tinh sau khi uống do khó tan nên không thuỷ phân được để giải phóng lại cloramphenicol cho nên không gây được tác dụng điều trị. Khi chế hỗn dịch phải dùng cloramphenicol palmitat hoặc stearat (dạng muối palmitat giải phóng lại cloramphenicol nhanh hơn).

Vì vậy, khi bào chế, người bào chế phải biết chính xác dạng thù hình của dược chất để đảm bảo SKD của thuốc.

3.1.3. Hiện tượng đa hình (polymorphisme)

Một dược chất có thể kết tinh dưới nhiều dạng tinh thể khác nhau tùy theo điều kiện kết tinh. Các dạng kết tinh khác nhau có tính chất vật lý khác nhau. Quá trình kết tinh thường bắt đầu từ việc tạo thành dạng ít bền cần ít năng lượng đến dạng bền cần nhiều năng lượng hơn. Dạng không bền dễ tan hơn dạng bền, do đó khi chế thành dạng bào chế, sẽ có SKD cao hơn. Tuy nhiên, trong quá trình bảo quản, dạng không bền có thể chuyển thành dạng bền làm giảm SKD của thuốc. Thí dụ: người ta phát hiện hỗn dịch cloramphenicol palmitat lưu hành ở Australia trong một thời gian dài không có tác dụng rõ rệt trên lâm sàng. Khi nghiên cứu tìm hiểu nguyên nhân các nhà SDH nhận thấy rằng dược chất này tồn tại dưới 4 dạng: Dạng vô định hình và 3 dạng kết tinh A, B và C. Trong 3 dạng kết tinh chỉ có dạng B là tan được. Khi uống, sau 2 giờ dạng B đã cho nồng độ máu cao gấp 10 lần dạng A. Trong quá trình bảo quản hỗn dịch, dạng B đã chuyển sang dạng A và làm giảm SKD của chế phẩm.

Trong bào chế, có rất nhiều dược chất có hiện tượng đa hình, nhất là các corticoid (Bảng 1.2).

Trong quá trình bào chế, các thao tác kỹ thuật như nghiền bột, tạo hạt, dập viên, chế hỗn hợp phân tán rắn... đều có thể làm cho dược chất chuyển từ dạng kết tinh không bền sang bền làm giảm SKD của thuốc. Ngay với một dạng kết tinh, hình dạng và kích thước tinh thể cũng có thể thay đổi và ảnh hưởng đến các thông số kỹ thuật bào chế như độ trơn chảy của bột, khả năng chịu nén... Nhiều khi các khuyết tật tinh thể (như sự nứt mẻ, nứt rạn tinh thể, các khoảng trống trong mạng lưới cấu trúc tinh thể...) cũng có thể làm thay đổi độ hoà tan và hấp thu dược chất.

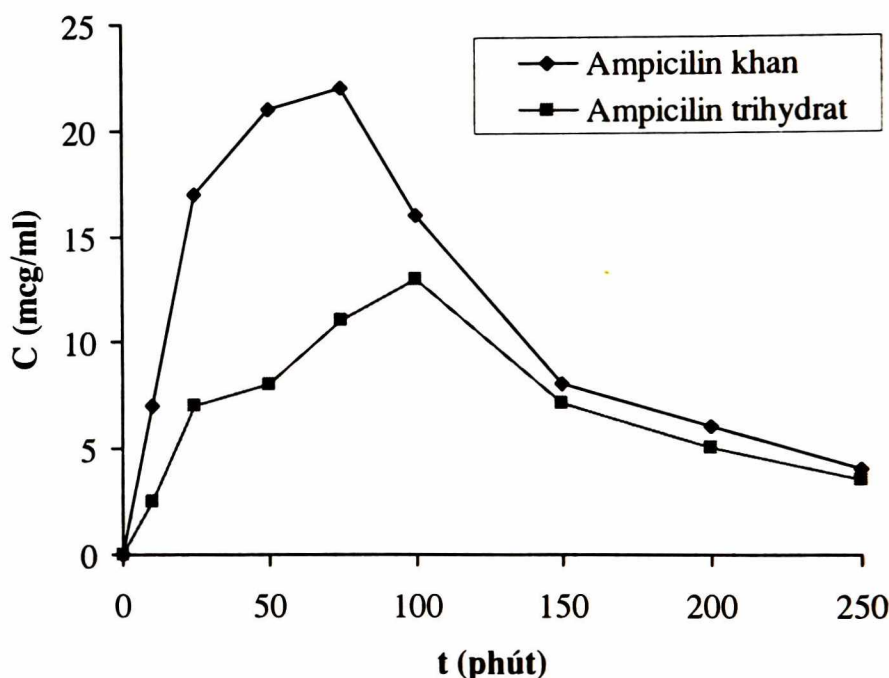
Bảng 1.2. Dạng kết tinh của một số dược chất hay gặp

Dược chất	Dạng kết tinh	Dược chất	Dạng kết tinh
Cortison acetat	5	Riboflavin	3
Progesteron	5	Sulphathizol	3
Aspirin	2 – 7	Testosteron	3
Barbital	4	Novobioxin	2
Hydrocortison	4	Hydrocortison acetat	2
Prednisolon	3	Prednison	2
Cloramphenicol palmitat	3	Methyl prednison	2

3.1.4. Hiện tượng hydrat hoá

Trong quá trình kết tinh, dược chất có thể ở dạng khan hay dạng hydrat hoá. Dạng khan hay ngậm nước có liên quan đến độ hoà tan của dược chất, do đó có thể tạo ra các chế phẩm tương đương về bào chế nhưng lại có SKD khác nhau. Thông thường dạng khan hoà tan trong nước nhanh hơn dạng ngậm nước, cho nên sẽ được hấp thu nhanh hơn. Thí dụ:

Ampicilin khan hoà tan trong nước nhanh hơn ampicilin trihydrat. Nghiên cứu SKD của hỗn dịch và nang thuốc ampicilin lưu hành trên thị trường người ta thấy: Chế phẩm Omnipen (chứa ampicilin khan) có SKD cao hơn chế phẩm Polycilin (chứa lượng tương đương ampicilin trihydrat). Kết quả nghiên cứu về thử hoà tan, về hấp thu trên súc vật và trên người đều giống nhau và phù hợp với độ tan của nguyên liệu ban đầu (hình 1.6).



Hình 1.6: Đồ thị nồng độ máu của ampicilin trihydrat ở chó sau khi uống hỗn dịch

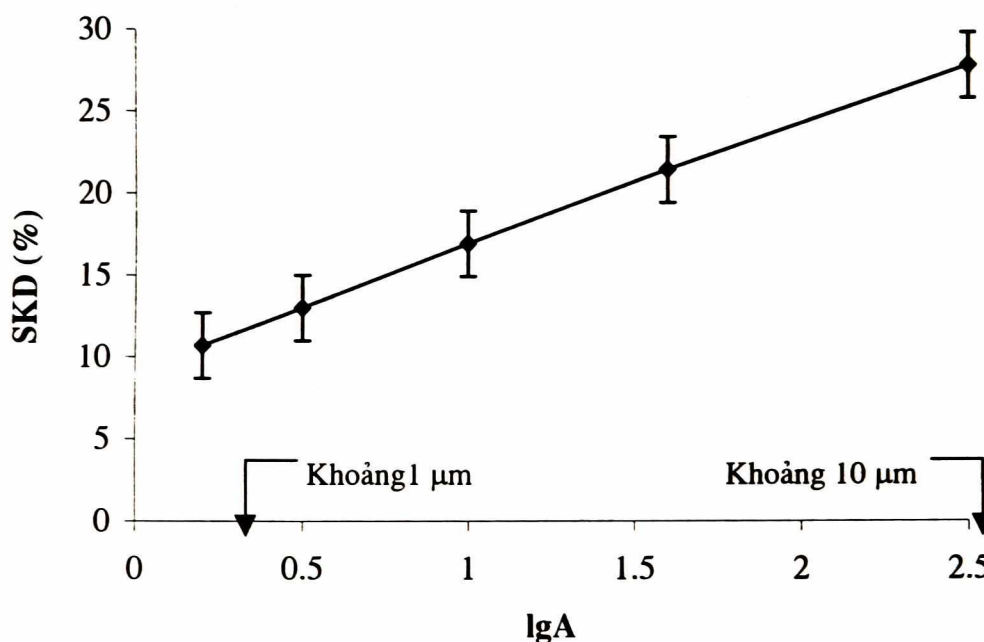
Trong bào chế, nhiều dược chất tồn tại dưới 2 dạng: khan và ngậm nước: cloral, cafein, penicilin, quinin, hydrocortison... Trong quá trình sản xuất và bảo quản, dưới tác động của các yếu tố như nhiệt độ, dung môi (xát hạt ướt, sấy khô, chế hỗn dịch,...) có thể làm cho dạng này chuyển sang dạng khác dẫn đến thay đổi SKD của chế phẩm. Do vậy, cần phải chú ý xem xét đảm bảo tác dụng của thuốc.

3.1.5. Kích thước tiểu phân (KTPP)

Theo phương trình Noyes - Whitney, tốc độ hoà tan của dược chất phụ thuộc vào bề mặt tiếp xúc (BMTX) giữa tiểu phân rắn và môi trường hoà tan.

Trên thực tế, vào đầu những năm 1970, người ta đã phát hiện một số chế phẩm lưu hành trên thị trường không có tác dụng điều trị. Đi sâu vào nghiên cứu, các nhà SDH đã chứng minh rằng nguyên nhân là do KTTP không thích hợp làm cho dược chất không hoà tan được. Thí dụ:

Viên griseofulvin dùng biệt dược Grifulvin V không có tác dụng chống nấm. Nguyên nhân là do viên được bào chế từ bột mịn. Alinson và cộng sự đã chứng minh rằng tốc độ hấp thu của griseofulvin tuyến tính với logarit diện tích BMTX của dược chất (hình 1.7): 0,5g griseofulvin micronise cho một nồng độ máu tương đương với 1g griseofulvin ở dạng bột mịn. Do kết quả nghiên cứu này USP đã chấp nhận griseofulvin siêu mịn với liều dùng giảm đi một nửa so với dạng bột thông thường.



Hình 1.7. Đồ thị biểu thị ảnh hưởng của kích thước tiểu phân tới sinh khả dụng của griseofulvin

Trên lâm sàng, các chế phẩm chứa nortestosteron micronise có tác dụng mạnh gấp 5 lần các chế phẩm tương ứng nhưng bào chế từ dạng bột mịn.

Hiện nay, nhiều dược chất đã được dùng dưới dạng bột siêu mịn nhất là các corticoid: hydrocortison, dexamethason, fluocinolon acetonid,... Dùng bột siêu mịn sẽ giảm được liều dùng, tiết kiệm được dược chất nên đem lại lợi ích kinh tế rất lớn.

Qua nghiên cứu SDH đã phát hiện nhiều dược chất có tốc độ hấp thu phụ thuộc vào KTTP như: cloramphenicol, tetracylin, sulfathiazol, tolbutamid, aspirin, barbituric...

Với dược chất dễ bị phân huỷ bởi dịch vị, nếu nghiền mịn quá dược chất sẽ dễ tan trong dịch vị và bị phân huỷ nhiều hơn (như penicilin, erythromycin,...).

Với dược chất có mùi vị khó chịu, khi nghiền mịn quá sẽ làm tăng cường độ mùi, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của thuốc.

Trong một số bột thuốc hay hỗn dịch, nếu bột mịn quá sẽ dễ tạo nên cục vón. Bởi vì vật chất luôn có xu hướng bảo toàn năng lượng bề mặt nên các tiểu phân siêu mịn có xu hướng tập hợp nhau lại để giảm bề mặt tự do. Trong các cục vón thường chứa nhiều không khí, làm cho dược chất khó thấm môi trường hoà tan, cho nên làm giảm tốc độ hòa tan và hấp thu của thuốc. Khi nghiền mịn, bột cũng dễ hút ẩm (do BMTX tăng), do đó cũng khó bảo quản hơn.

Ngoài ra, việc nghiền bột mịn, cũng tiêu tốn nhiều năng lượng và thời gian, có thể không lợi về kinh tế. Ngoài tốc độ hoà tan, KTTP còn ảnh hưởng đến các thông số khác trong quá trình bào chế như độ trơn chảy của bột, khả năng liên kết khi dập viên,... Cho nên cần phải xem xét KTTP một cách toàn diện, trong từng dạng thuốc cụ thể.

Tóm lại, khi bào chế các dạng thuốc có chứa tiểu phân dược chất rất ít tan, cần tiêu chuẩn hoá KTTP cho từng chế phẩm để đảm bảo SKD của thuốc.

3.1.6. Độ ổn định hoá học của dược chất

Nhiều dược chất không bền về mặt hoá học dưới tác động của ngoại môi bị oxy hoá, thuỷ phân, phân giải bởi enzym, môi trường acid... (vitamin, aspirin...). SKD của các chế phẩm bào chế từ các dược chất này sẽ bị giảm dần trong quá trình bào chế và bảo quản. Do đó các nhà bào chế phải chú ý tìm các biện pháp khắc phục để đảm bảo SKD của thuốc (bao bảo vệ, bao tan ở ruột, vi nang hoá...).

3.2. Đặc tính hấp thu của dược chất và những biến đổi hoá học cần thiết

3.2.1. Đặc tính hấp thu của dược chất

Trên thực tế, phần lớn dược chất được hấp thu qua màng bằng quá trình khuếch tán thụ động. Tốc độ khuếch tán qua màng tuân theo định luật Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{KD}{l} \times S \times (C_1 - C_2)$$

Trong đó:

K là hệ số phân bố của dược chất giữa môi trường và màng

D là hệ số khuếch tán của dược chất qua màng

S là diện tích BMTX giữa môi trường và màng

l là bề dày của màng

$C_1 - C_2$ là chênh lệch nồng độ dược chất ở hai bên màng

Với một loại màng sinh học nhất định thì các thông số về màng là không thay đổi. Vì vậy, sự hấp thu phụ thuộc chủ yếu vào bản chất hoá học của dược chất, trong đó đáng lưu ý là:

- *Hệ số phân bố (HSPB) D/N của dược chất*: bản chất màng sinh học là lipoprotein. Các dược chất chỉ thân nước, sẽ khó phân bố vào phần lipid của màng.

Ngược lại, các dược chất quá thân dầu sẽ khó hoà tan trong môi trường và dễ bị giữ lại trong phần lipid của màng. Thực tế cho thấy, chỉ có những dược chất mà HSPB D/N tương đối cân bằng mới dễ đi qua màng. HSPB D/N thực nghiệm được xác định bằng cách cho dược chất hoà tan trong 2 dung môi thuộc pha dầu và pha nước (thường là octanol/nước), sau đó xác định nồng độ dược chất trong 2 dung môi để tính HSPB K.

$$K = \frac{C_D}{C_N}$$

HSPB cho phép dự đoán khả năng khuếch tán của dược chất qua màng.

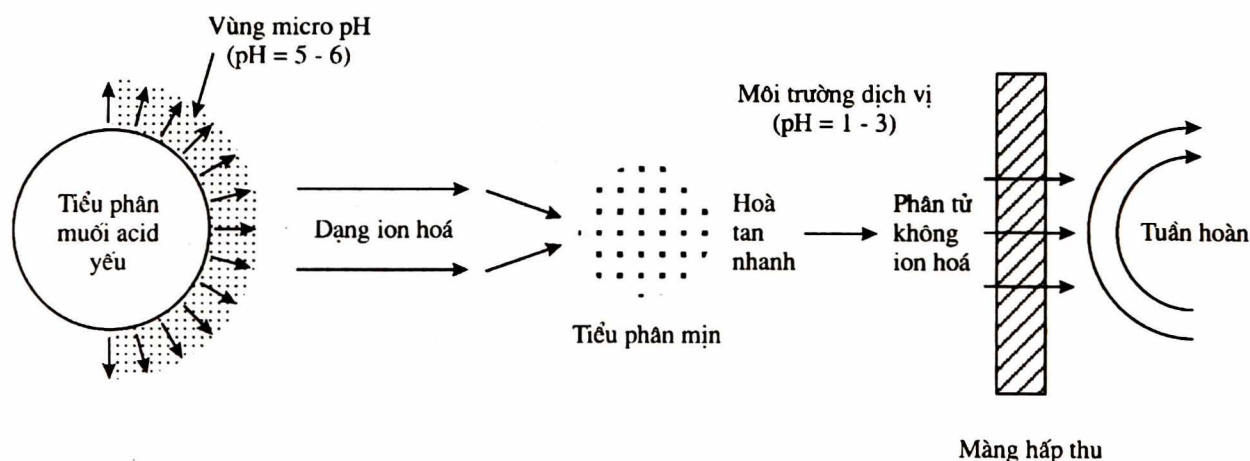
- *Sự ion hoá của dược chất:* Các dược chất có khả năng ion hoá cao sẽ khó đi qua được phần lipid của màng, mức độ ion hoá của dược chất lại phụ thuộc vào pH môi trường: Ở dạ dày, các acid yếu ($pK_a > 2,5$) tồn tại chủ yếu dưới dạng không ion hoá và được hấp thu khá nhanh, các base yếu thì ngược lại, chủ yếu tồn tại dưới dạng không ion hoá ở ruột non và được hấp thu ở đó.

Khi dược chất khó hấp thu, người ta tiến hành biến đổi hoá học theo các hướng; tạo muối hoặc tạo ester.

3.2.2. Tạo muối

Các dược chất là acid yếu và base yếu ít phân li, do đó ít hoà tan và ít được hấp thu trong đường tiêu hoá. Để tăng cường SKD của các dược chất đó, người ta thường dùng dạng muối để ion hoá.

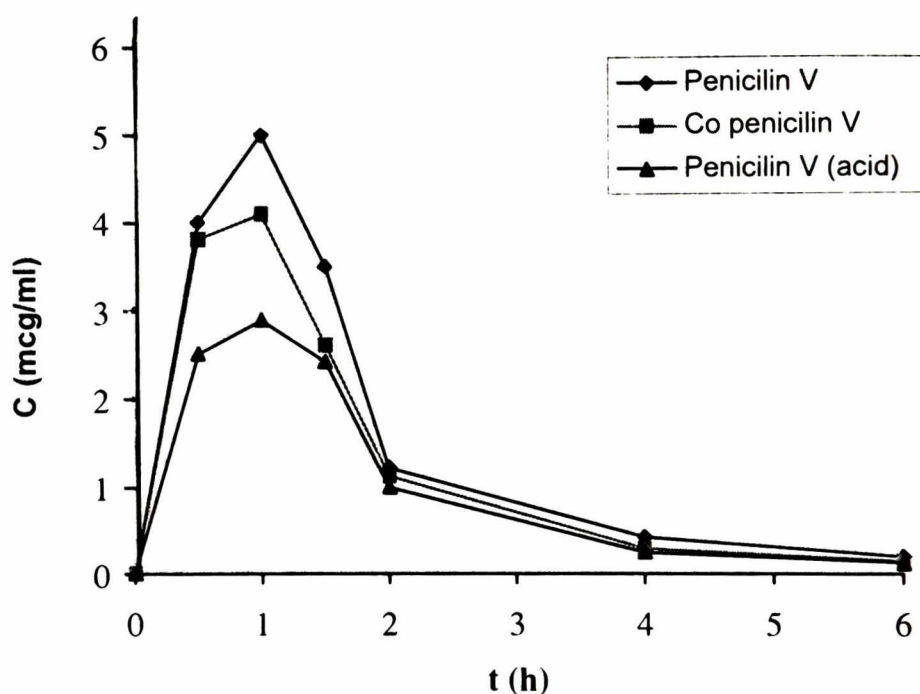
Với acid yếu, khi biến thành dạng muối, sự hấp thu ở dạ dày tăng lên rất nhiều do tạo thành vùng micro pH. Theo Cadwallader, cơ chế tăng hấp thu được giải thích như sau: (Sơ đồ 1.4).



Sơ đồ 1.4. Quá trình hấp thu acid yếu ở dạ dày

Các tiểu phân muối acid yếu dễ tan trong nước, khi vào dạ dày, lớp phân tử bề mặt tiểu phân sẽ nhanh chóng phân ly và hoà tan vào lớp nước bao quanh tiểu phân tạo ra một vùng micro pH (có pH 5 - 6) có tác dụng như một hệ đệm tăng cường sự khuếch tán của dược chất. Các phân tử ion hoá từ lớp khuếch tán này khuếch tán nhanh vào môi trường dịch vị và kết tủa lại dưới dạng tiểu phân siêu mịn tạo ra BMTX lớn nên acid yếu nhanh chóng hoà tan lại và khuếch tán qua màng. Ví dụ:

Với penicilin V, dùng dạng muối kali hoặc calci penicilin V cho nồng độ máu cao hơn nhiều so với penicilin V (hình 1.8).

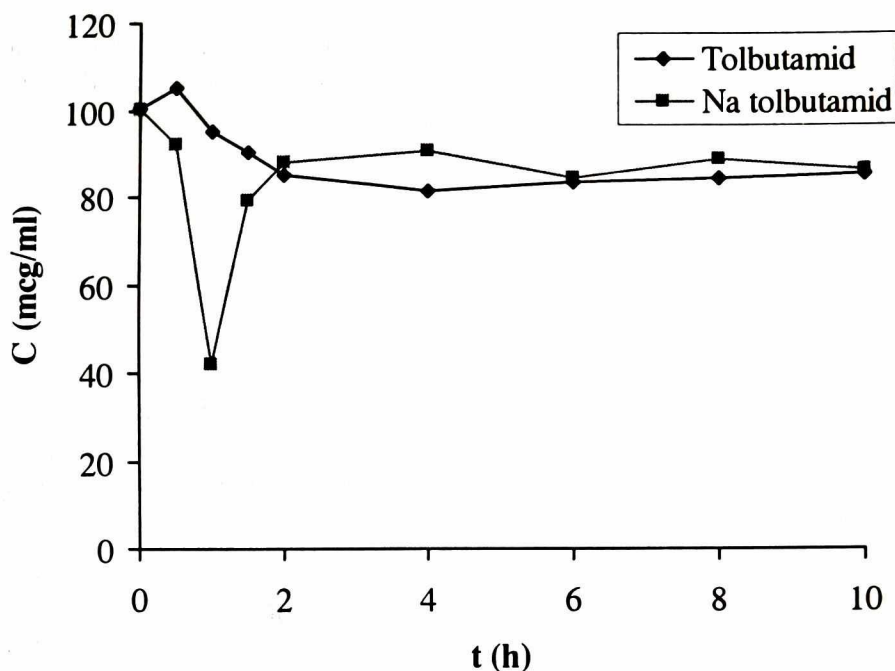


Hình 1.8. Đồ thị hấp thu của penicilin V và dạng muối ở người

Tuy nhiên, có những trường hợp khi dùng dạng muối dễ tan lại gây tác dụng phụ, cho nên vẫn phải dùng dạng acid. Ví dụ như tolbutamid, khi dùng dạng muối natri do hấp thu nhanh nên dễ gây hạ đường huyết đột ngột trong giờ đầu, không có lợi cho người bệnh, trong khi đó, dạng acid giảm đường huyết đều đặn trong vòng 10 giờ, nên trong thực tế, người ta vẫn dùng tobutamid (hình 1.9).

Với các base yếu, sự hấp thu ở ruột cũng tăng lên khi dùng dạng muối. Ví dụ như tetracylin hydroclorid.

Một số dược chất có bản chất là acid yếu hoặc base yếu khi tạo muối sẽ tăng độ tan như: acid aminosalicic, acid nalidixic, acid salicylic, ampicilin, aspirin, barbituric, clorpheniramin, dextromethorphan, novobiocin, phenytoin, erythromycin, quinin, sulfamid, thiamin...



Hình 1.9. Đồ thị nồng độ đường huyết ở người bệnh sau khi uống viên tolbutamid và natri tolbutamid.

3.2.3. Tạo ester (các tiền thuốc)

Một số dược chất được chuyển thành ester tạo ra các tiền thuốc (pro - drug) để tăng SKD. Ví dụ:

Erythromycin dễ bị phân huỷ ở dịch vị, khi chuyển thành ester với acid béo sẽ không tan trong dịch vị nên ít bị phân huỷ. Đến ruột, dưới tác động của esterase sẽ giải phóng trở lại erythromycin gây tác dụng điều trị. Cloramphenicol dùng dưới dạng palmitat hay stearat ít tan nên giảm được vị đắng, vào ruột sẽ giải phóng trở lại cloramphenicol như trường hợp trên.

Prednisolon dùng dưới dạng natri hemisuccinat chậm tan, sẽ kéo dài được tác dụng của thuốc.

4. Các yếu tố thuộc về người dùng thuốc ảnh hưởng đến sinh khả dụng

Thực nghiệm trên động vật cũng như thử thuốc và kinh nghiệm dùng thuốc trên người cho thấy đáp ứng với thuốc khác biệt rất nhiều giữa các cá thể. Cùng một liều dược chất, có thể cho những nồng độ máu đôi khi khác nhau xa giữa các đối tượng dùng thuốc.

Sự khác nhau này có thể là do các nguyên nhân bên trong như trạng thái sinh lý, bệnh lý... hoặc do nguyên nhân bên ngoài như điều kiện ngoại cảnh.

4.1. Các yếu tố sinh lí

4.1.1. Tuổi: Có hai đối tượng rất đáng quan tâm có sự khác nhau rất lớn so với độ tuổi chung từ 20 đến 60, đó là trẻ em và người cao tuổi. Ở các độ tuổi này có sự thay đổi rất nhiều về các thông số dược động học như hấp thu, chuyển hoá, thải trừ...

- **Trẻ sơ sinh và đang bú:**

Ở tuần đầu sau khi sinh, phản ứng của trẻ với thuốc đặc biệt nhạy cảm do đặc tính sinh lý riêng.

- Về khuếch tán: do sự phát triển chưa ổn định, tính thấm của màng sinh học ở trẻ sơ sinh lớn hơn nhiều so với trẻ em nói chung và đặc biệt là so với người lớn. Vì vậy, nhiều thuốc có thể đi qua hàng rào hấp thu một cách dễ dàng và đến tuần hoàn chung gây quá liều và ngộ độc. Ngay cả các thuốc dùng tại chỗ cũng được hấp thu vào máu (neomycin, hexachlorophen,...).

- Về chuyển hoá: ở trẻ em, hệ men chuyển hoá chỉ được phát triển hoàn thiện sau 3 tháng tuổi. Vì vậy, khi hệ men chưa hoàn chỉnh thì việc chuyển hoá để hoạt hoá thuốc hoặc chuyển hoá để khử độc thuốc không thực hiện được. Vì vậy, nhiều thuốc trở nên rất nhạy cảm và dễ gây ngộ độc với trẻ sơ sinh (như barbituric, cloramphenicol, sulfamid,...).

- Về thải trừ: chức năng các cơ quan thải trừ như gan, thận chưa hoàn thiện nên thuốc dễ tích lũy gây quá liều. Chức năng lọc của thận chỉ ổn định ở trẻ 3 đến 14 tháng tuổi, cho nên sự thanh thải của thận ở trẻ đẻ non kém hơn trẻ 2 tuổi 5 lần. Các thuốc có thời gian bán thải dài (như kháng sinh) rất hay gây ngộ độc cho trẻ.

- Người ta khuyên nên có chế độ liều đặc biệt cho trẻ sơ sinh (trong vòng 15 ngày tuổi) và trẻ đang bú (từ 15 ngày đến 30 tháng). Trên 30 tháng do hệ răng đã phát triển hoàn thiện, việc ăn uống gần như người lớn cho nên tính theo chế độ trẻ em nói chung.

Với trẻ sơ sinh và đang bú, trước hết phải tránh dùng thuốc. Nếu buộc phải dùng thuốc thì phải xem xét chế độ liều thật cẩn thận và cụ thể, không nên chỉ dựa vào các nguyên tắc tính liều chung. Về mặt bào chế, cần phải nghiên cứu các dạng bào chế thích hợp cho độ tuổi này.

- **Người cao tuổi:**

Việc lão hoá kèm theo sự suy giảm chức năng của tất cả các cơ quan trong cơ thể.

Chức năng hấp thu giảm làm cho một số thuốc không đủ liều tác dụng tối thiểu.

Việc suy giảm chức năng gan dẫn đến phải cẩn thận trong việc sử dụng các thuốc chuyển hoá qua gan lần đầu.

Suy giảm chức năng thận kèm theo sự giảm thanh thải sẽ làm chậm việc thải trừ các thuốc như digoxin, sulfamid và dễ dẫn đến ngộ độc.

Việc suy giảm chức năng thị giác làm người cao tuổi khó đọc được nhãn thuốc hoặc tờ giới thiệu thuốc hoặc chữ in trên viên thuốc, nang thuốc (thường được in cỡ chữ nhỏ) khó phân biệt được các loại thuốc có hàm lượng khác nhau. Người cao tuổi cũng khó nhớ chế độ liều, thời gian dùng thuốc, cách dùng thuốc do giảm trí nhớ.

Người cao tuổi cũng khó uống thuốc do giảm tiết nước bọt và chức năng nuốt nên hay bị sặc, bị nghẹn, nhất là khi uống thuốc viên, nang thuốc do viên thuốc to và nang thuốc hay bị dính vào thực quản.

Hiện nay, nhiều loại thuốc được đóng gói khá chắc chắn để tránh trẻ em dễ lấy nhầm thuốc. Điều này trên thực tế lại gây khó khăn cho người cao tuổi khi phải tự dùng thuốc, vì sức yếu tay run nên họ lại rất khó mở bao bì để lấy thuốc.

Do tuổi thọ ngày càng được nâng cao nên tỉ lệ người cao tuổi trong xã hội ngày càng nhiều. Tuổi già thường gắn với bệnh tật cho nên đây là một đối tượng dùng thuốc đông đảo. Tuy nhiên, do có những đặc điểm riêng về sinh lý tác động đến quá trình dược động học, cho nên cần phải chú ý nghiên cứu các dạng bào chế thích hợp cho người già để đảm bảo SKD và đáp ứng lâm sàng của thuốc.

4.1.2. Có thai

Có thai làm thay đổi hàm lượng nước trong tổ chức, có thể ảnh hưởng đến sự phân bố thuốc.

Phụ nữ có thai thường thiếu năng gan nhất thời do hormon sinh sữa. Do vậy phải cẩn thận khi dùng các thuốc phân huỷ ở gan, nếu không thuốc sẽ tích lũy đến nồng độ gây độc, không những nguy hiểm cho người mẹ mà còn cả với thai.

Ở phụ nữ có thai nhiều phản ứng khử độc giảm: Các quá trình oxy hoá, hydroxyl hoá giảm đi một nửa. Progesteron, pregnadiol ức chế men glucuronyltransferase làm chậm quá trình liên kết glucuronic.

4.1.3. Thể trọng

Khi thể trọng một người khác nhiều so với trị số trung bình thì các ngăn của cơ thể có thể ảnh hưởng nhiều đến sự phân bố, tích lũy thuốc. Một liều dược chất như nhau có thể sự phân bố tích lũy khác nhau khá xa giữa những người có hình thể to nhỏ khác nhau dẫn đến tình trạng không đủ liều hay quá liều. Tuy nhiên, việc tính liều theo thể trọng nhiều khi cũng chưa tính hết đặc tính hấp thu thuốc. Thuốc thân dầu thường cố định trong các mô lipid; cho nên ở người béo nhiều mô mỡ, nồng độ thuốc tự do có thể thấp; trong khi đó, với thuốc thân nước thì ngược lại các ngăn chứa nhiều nước sẽ kiểm soát quá trình khuếch tán, phân bố và thanh thải của thuốc.

Tính liều theo thể trọng cũng chưa tính đến các yếu tố tác động như hệ men, liên kết protein, receptor đặc trưng.

4.2. Các yếu tố bệnh lý

Giữa các cơ thể khoẻ mạnh đã có sự đáp ứng khác nhau đối với thuốc thì giữa các cơ thể bị bệnh sự khác nhau càng rõ nét hơn, bởi vì với cơ thể bị bệnh nhiều chức năng đã bị tổn thương.

4.2.1. Các yếu tố làm giảm sự hấp thu thuốc

Khi uống, sự hấp thu thuốc có thể giảm do:

- Tăng nhanh tốc độ thuốc đi qua đường tiêu hoá, làm giảm thời gian tiếp xúc của thuốc với niêm mạc hấp thu nhất là niêm mạc ruột.
- Giảm tiết dịch tiêu hoá; thí dụ giảm tiết dịch vị sẽ ngăn cản tái hấp thu sắt ở ruột. Giảm tiết các yếu tố nội làm giảm hấp thu B₁₂. Giảm tiết mật làm giảm tái hấp thu vitamin K ở ruột.

4.2.2. Các yếu tố làm tăng sự hấp thu thuốc

Ở một số trường hợp bệnh lý, sự hấp thu thuốc lại tăng do:

- Tổn thương da hay niêm mạc hấp thu
- Tổn thương hàng rào khuếch tán: khi viêm màng não thì penicilin và streptomycin dễ dàng khuếch tán vào não và như vậy có thể dễ dàng đạt được nồng độ thuốc điều trị hữu hiệu trong dịch não - tủy. Trong trường hợp giảm protein huyết tương, nồng độ thuốc tự do (dạng không liên kết với prtein huyết tương) sẽ tăng có thể dẫn đến hiện tượng quá liều.
- Tổn thương gan: viêm gan, xơ gan chức năng liên kết glucoronic và liên kết sulfonic giảm làm tăng tích lũy nhiều thuốc trong cơ thể. Viêm gan virus làm giảm khả năng khử alcol trong nhiều năm.
- Tổn thương thận: làm giảm thanh thải thận dẫn đến tích lũy thuốc trong cơ thể, có thể dẫn đến ngộ độc. Tổn thương thận thường kéo theo sự rối loạn điện giải, ảnh hưởng đến các quá trình dược động học. Do vậy, tổn thương thận phải dùng thuốc cẩn thận và phải giảm liều.

4.3. Đường dùng thuốc

Là môi trường giải phóng, hoà tan và hấp thu của dược chất, do đó ảnh hưởng đến SKD của thuốc và sẽ được xem xét cụ thể khi nghiên cứu SKD của các dạng thuốc cụ thể.

Chương 2

DUNG DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm, phân loại dung dịch thuốc, chất tan và dung môi.
2. Trình bày được kỹ thuật điều chế nước cất và nước khử khoáng.
3. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ tan của dược chất, vận dụng trong kỹ thuật điều chế dung dịch thuốc.
4. Trình bày được kỹ thuật điều chế các dung dịch thuốc thông thường dùng để uống và dùng ngoài.

NỘI DUNG

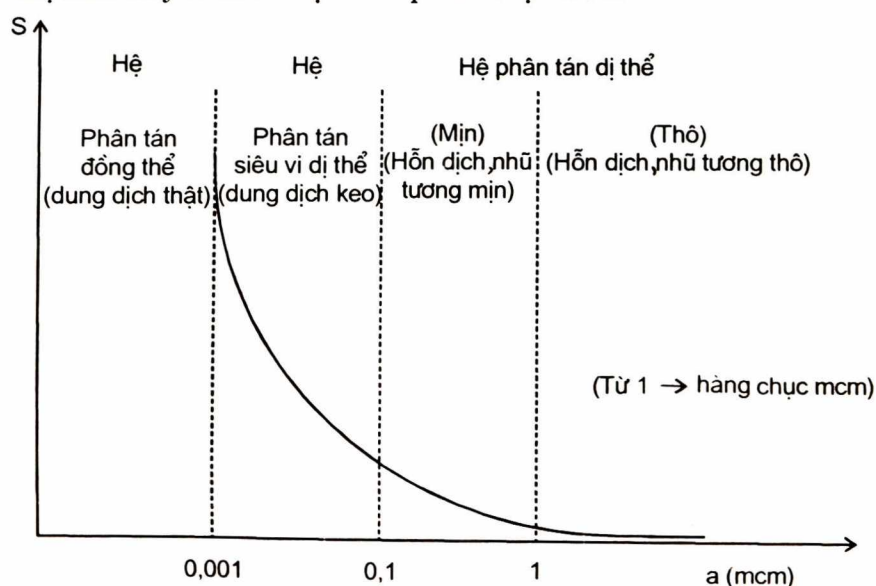
I. ĐẠI CƯƠNG VỀ DUNG DỊCH THUỐC

1. Định nghĩa và đặc điểm

Dung dịch thuốc là những chế phẩm lỏng, được điều chế bằng cách hoà tan một hoặc nhiều dược chất, trong một dung môi hoặc một hỗn hợp dung môi. Dung dịch thuốc có thể dùng trong hoặc dùng ngoài.

Các dạng bào chế, xét về mặt cấu trúc hoá lý, được coi là các hệ phân tán. Một hệ phân tán bao gồm chất phân tán và môi trường phân tán, khác với pha phân tán bị phân chia gián đoạn, môi trường phân tán mang tính chất liên tục. Hệ phân tán được chia làm 3 loại theo kích thước của các tiểu phân tán như sau :

Hệ đồng thể (hệ phân tán phân tử); Hệ dị thể; Hệ siêu vi dị thể (hay hệ phân tán keo). Đồ thị sau đây minh hoạ cách phân loại trên.



Hình 2.1. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc của diện tích bề mặt riêng (S) trong hệ phân tán theo kích thước tiểu phân tán (a).

Đồ thị trên cho thấy, vị trí của dung dịch thuốc trong hệ thống phân loại các dạng bào chế theo hệ phân tán. Thực ra, dung dịch thuốc nói chung bao gồm 3 loại theo đặc tính lý hoá, đó là dung dịch thật, dung dịch keo và dung dịch cao phân tử. Đặc tính của 3 loại dung dịch này đã được nêu trong môn học hoá lý. Ví dụ như dung dịch thật và dung dịch keo, có đặc điểm chung là trong suốt, đồng nhất nhưng khác biệt là dung dịch keo, có sự tán xạ ánh sáng của tiểu phân phân tán (hiện tượng đục mờ khi chiếu ánh sáng đi qua). Dung dịch cao phân tử là trường hợp đặc biệt nằm ngoài cách phân loại trên, có đặc tính chuyển thể sol và thể gel một cách thuận nghịch. Các tiểu phân có kích thước lớn hơn 10 lần tiểu phân keo nhưng không phải là hệ dị thể mà là hệ phân tán đồng thể (tiểu phân phân tán là phân tử).

2. Phân loại dung dịch

- *Phân loại theo cấu trúc hoá lý*: Dung dịch thuốc bao gồm dung dịch thật, dung dịch keo, dung dịch cao phân tử.
- *Phân loại theo trạng thái tập hợp*: Dung dịch chất rắn trong chất lỏng, dung dịch chất lỏng trong chất lỏng, dung dịch chất khí trong chất lỏng. Cần lưu ý khái niệm dung dịch trong hệ phân tán có thể mềm và rắn, là khái niệm mở rộng ngoài phạm vi các dạng thuốc lỏng. Ví dụ, thuốc mỡ có cấu trúc dung dịch. Trong ngành dược, gần đây áp dụng các phương pháp tạo ra dung dịch dược chất rắn ít tan trong các chất rắn thân nước, làm tăng độ tan của dược chất, từ đó tăng sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn.
- *Phân loại theo bản chất dung môi*: Dung dịch nước, dung dịch dầu, dung dịch cồn.
- *Phân loại theo xuất xứ công thức pha chế*: Dung dịch pha chế theo công thức quy định trong Dược điển, gọi là dung dịch dược dụng. Các dung dịch pha chế theo đơn của bác sĩ, gọi là dung dịch pha chế theo đơn.

3. Ưu nhược điểm của dung dịch thuốc

Dung dịch thuốc được dùng nhiều nhất trong điều trị, so với các dạng thuốc khác, do có nhiều ưu điểm, khi sử dụng dưới dạng dung dịch, dược chất được hấp thu nhanh hơn so với các dạng thuốc rắn, vì trong dạng thuốc rắn, dược chất phải trải qua giai đoạn hoà tan trong dịch của cơ thể. Một số dược chất ở dạng dung dịch, khi tiếp xúc với niêm mạc không gây kích ứng như khi dùng dưới dạng thuốc bột, thuốc viên (natri bromid, natri iodid, cloral hydrat,...).

Tuy vậy, trong dung dịch thuốc, dược chất thường có độ ổn định kém. Các phản ứng thủy phân, oxy hoá, racemic hoá, phản ứng tạo phức, cũng như sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc, có thể là nguyên nhân phân huỷ dược chất.

4. Thành phần của dung dịch thuốc

Dung dịch có hai hợp phần, thường được gọi là dung môi và chất tan. Chất tan trong dung dịch thuốc bao gồm dược chất và các chất phụ, với các vai trò như sau:

- Chất phụ ổn định (chống oxy hoá, chống thuỷ phân...)
- Chất làm tăng độ tan.
- Chất bảo quản (chống vi khuẩn, nấm mốc)
- Chất tạo hệ đệm pH, điều chỉnh pH (đảm bảo độ ổn định, sinh khả dụng của thuốc, tránh kích ứng...)
- Các chất đẳng trương (thường dùng trong dung dịch thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt).

Các dung môi được lựa chọn cho dung dịch thuốc, tùy theo mục đích, tác dụng điều trị và đường dùng thuốc...

Dược chất và dung môi, được dùng để pha chế dung dịch thuốc phải đạt các chỉ tiêu đề ra theo tiêu chuẩn Dược điển về lý hoá tính, độ tinh khiết, giới hạn tạp chất... Dung môi phải không được có tác dụng dược lý, không độc hại, không tương kỵ với dược chất và đồ bao gói.

5. Phân loại chất tan, dung môi theo độ phân cực và khả năng hoà tan

- Độ phân cực của dung môi và chất tan, phụ thuộc vào kiểu liên kết của các nguyên tử và sự sắp xếp của các nhóm nguyên tử trong phân tử.

Liên kết điện hoá trị hay liên kết dị cực (liên kết ion - lưỡng cực) tạo nên phân tử phân cực.

Sự có mặt các nhóm phân cực như -OH, -NH₂, -SH, -CHO, -COOH, =CO, trong phân tử làm cho các chất trở nên phân cực.

Loại chất có độ phân cực trung gian giữa hai loại phân cực và không phân cực, gọi là chất bán phân cực.

- Quá trình hoà tan và tương tác tĩnh điện giữa dung môi và chất tan:

Quá trình hoà tan xảy ra khi lực hút giữa các phân tử dung môi với phân tử hoặc ion chất tan, lớn hơn lực hút giữa các phân tử, ion cùng loại.

Lực hút hay tương tác tĩnh điện giữa dung môi và chất tan có thể bao gồm các loại :

- Lực hút ion - lưỡng cực (Na⁺Cl⁻ với H₂O)
- Lực hút lưỡng cực - lưỡng cực (nitrobenzen - nước)
- Lực hút lưỡng cực - khử lưỡng cực (methanol - benzen)
- Lực hút khử lưỡng cực - khử lưỡng cực (parafin - hexan)

Các lực tương tác trên thúc đẩy quá trình hoà tan xảy ra nhanh.

Nguyên tắc cơ bản để xét đoán khả năng hoà tan là các chất có tính chất tương tự (về độ phân cực, cấu trúc hoá học, nhóm hoá chức...) thì hoà tan trong nhau. Ví dụ: Saccharose có nhiều chức - OH dễ tan trong nước, lưu huỳnh dễ tan trong carbon sulfua...

Như vậy, các chất phân cực tan trong dung môi phân cực, không tan trong dung môi không phân cực và ngược lại, với chất không phân cực chỉ tan trong dung môi không phân cực.

Hằng số điện môi biểu thị mức độ phân cực của một dung môi, dung môi phân cực mạnh có hằng số điện môi lớn, dung môi càng kém phân cực có hằng số điện môi càng nhỏ (bảng 2.1).

Bảng 2.1. Hằng số điện môi và khả năng hoà tan của một số dung môi

Hằng số điện môi (trị số gần đúng)	Dung môi	Khả năng hoà tan
80	Nước	Muối vô cơ, hữu cơ
50	Các glycol	Đường, tanin
30	Ethanol, methanol	Dầu thầu dầu, tinh dầu
20	Các aldehyd, ceton, các alcol bậc cao, ether, ester,...	Nhựa, tinh dầu, các alcaloid, các phenol...
5	Benzen, tetraclohid carbon, ether dầu hoả, dầu khoáng vật, dầu thực vật	Chất béo, parafin, các hydrocarbon...

Việc phối hợp các dung môi, làm thay đổi hằng số điện môi và độ phân cực của hỗn hợp dung môi, từ đó làm thay đổi khả năng hoà tan đối với chất tan, lớn hơn nhiều so với việc dùng từng dung môi.

Liên kết hydro (liên kết bằng cầu hydro) là liên kết giữa 2 nguyên tử nhờ một nguyên tử hydro làm trung gian. Sự hình thành liên kết hydro giữa các chất với nước làm tăng độ hoà tan của các chất trong nước như đối với các chất có hoá chức alcol, amin, amid.

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

Độ tan của một chất trong một dung môi, ở một điều kiện nhiệt độ, áp suất xác định, là tỷ lệ giữa lượng chất tan và lượng dung môi, của dung dịch bão hoà chất tan trong dung môi đã cho, khi quá trình hoà tan đã đạt đến trạng thái cân bằng (số phân tử hoà tan vào dung dịch bằng số phân tử được kết tinh lại từ dung dịch).

Độ tan của một dược chất, được qui ước theo lượng tối thiểu số mililit dung môi cần thiết để làm tan một gam dược chất. Theo ĐĐVN III, dùng các cách gọi quy ước sau đây về độ tan (bảng 2.2).

Bảng 2.2. Cách gọi quy ước về độ tan của dược chất

Cách gọi	Lượng dung môi cần thiết (ml) để hoà tan 1 g dược chất
Rất dễ tan	Không quá 1ml
Dễ tan	Từ 1 đến 10ml
Tan được	Từ 10 đến 30ml
Ít tan	Từ 30 đến 100ml
Khó tan	Từ 100 đến 1.000ml
Rất khó tan (gần như không tan)	Từ 1.000 đến 10.000ml
Thực tế không tan	Quá 10.000ml
Chậm tan	Đòi hỏi một thời gian mới tan

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

Trong kỹ thuật bào chế thường dùng loại nồng độ phần trăm khối lượng trên thể tích (viết tắt là % kl/tt).

Nồng độ phần trăm khối lượng trên khối lượng (viết tắt là % kl/kl), có sự khác biệt so với nồng độ % kl/tt, do tỉ trọng của dung môi khác 1. Nồng độ % kl/tt thuận lợi cho pha chế và tính toán liều lượng khi sử dụng, bằng cách đo thể tích.

II. DUNG MÔI CHÍNH DÙNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC

1. Nước - kỹ thuật điều chế nước cất và nước khử khoáng

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

Trong số các dược chất, nước hoà tan được các acid, base, các đường có nhóm phân cực, các phenol, aldehyd, ceton, amin, acid amin, glycosid, gôm, tanin, các polypeptid, enzym. Các chất nhựa, chất béo, alcaloid base không tan trong nước.

Nước được acid hoá, là một dung môi tốt cho một số hợp chất chất hữu cơ như các alcaloid base. Nước kiềm hoá hoà tan được các acid, các chất lưỡng tính, các chất hữu cơ có nhóm chức acid như một số saponin.

1.1. Kỹ thuật điều chế nước cất

Nước thường dùng trong bào chế là nước cất, điều chế từ nước sinh hoạt bằng phương pháp cất. Nước dùng để điều chế nước cất phải đạt tiêu chuẩn do Viện Vệ sinh dịch tễ quy định cho nước dùng để sinh hoạt.

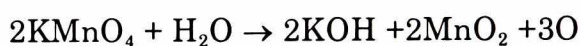
1.1.1. Xử lý nguồn nước trước khi cất nước

Về nguyên tắc, nước cần phải được làm sạch sơ bộ, trước khi đưa vào nồi cất để điều chế nước cất. Phương pháp làm sạch phụ thuộc vào tạp chất có trong nước. Ở các cơ sở có máy cất nước liên tục hiện đại, nguồn nước sinh hoạt, trước khi dẫn vào nồi cất, được đi qua bộ phận có các màng lọc và các chất nhựa hấp phụ trao đổi ion, nhằm loại các tạp ion, loại Ca^{+2} , Mg^{+2} để giảm độ cứng của nước.

Trong điều kiện đơn giản, việc loại tạp trong nguồn nước dùng để điều chế nước cất có thể thực hiện như sau :

Tạp chất cơ học loại bỏ bằng cách để lắng và lọc.

Các tạp chất hữu cơ được phá hủy bằng kali permanganat. Lượng kali permanganat dùng phụ thuộc vào hàm lượng các chất hữu cơ trong nước.



Oxy mới sinh sẽ phá hủy các tạp chất hữu cơ.

Thường người ta thêm kali permanganat vào nước cho đến khi có màu hồng bền vững. Khuấy đều, để yên nước trong 6 - 12 giờ. Sau đó lọc và đem cất.

Có thể loại trừ các tạp chất bay hơi (amoniac) bằng cách đun sôi nước trong những dụng cụ không nắp hoặc cho nước tác dụng với những hoá chất có khả năng cố định amoniac. Một trong những hoá chất thường dùng để cố định amoniac là phèn chua. Do tác dụng của acid sulfuric (tạo thành khi phèn chua bị thủy phân) với amoniac, sẽ thu được amoni sulfat không bay hơi.



Lượng phèn chua phụ thuộc vào lượng amoniac và thường dùng là 0,5%.

Nếu trong nước có các ion Cl^- , vào cuối giai đoạn cất, có thể xuất hiện acid hydrocloric do thủy phân nhôm clorid tạo thành từ phèn chua:



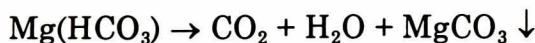
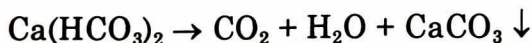
HCl bay hơi làm cho nước cất thu được không đạt chỉ tiêu, vì vậy, cho thêm muối dinatrihydro phosphat với lượng bằng 2/3 lượng phèn chua, ngăn cản phản ứng tạo acid hydrocloric theo cơ chế sau đây :



Ngoài các tạp chất cơ học và tạp chất bay hơi, nước còn chứa các tạp chất vô cơ. Thường hay gặp nhất là calci hydrocarbonat và magnesi hydrocarbonat. Nước chứa một lượng lớn muối calci và magnesi gọi là nước cứng. Độ cứng của nước phụ thuộc vào số miligam đương lượng của các ion calci, magnesi có trong một lít nước:

- Nước rất mềm chứa 0 - 1,5 mg đương lượng ion Ca^{2+} và Mg^{2+} trong 1 lít.
- Nước mềm chứa 1,5 - 3 mg đương lượng ion Ca^{2+} và Mg^{2+} trong 1 lít.
- Nước trung bình chứa 3 - 6 mg đương lượng ion Ca^{2+} và Mg^{2+} trong 1 lít.
- Nước cứng chứa 6 - 10 mg đương lượng ion Ca^{2+} và Mg^{2+} trong 1 lít.

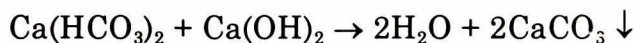
Nếu điều chế nước cất từ nước cứng, trong quá trình đun nóng, dưới tác dụng của nhiệt, calci hydrocarbonat và magnesi hydrocarbonat sẽ cho muối carbonat tương ứng:



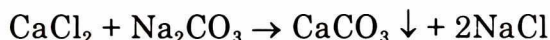
Các muối carbonat này đóng thành cặn ở đáy nồi đun làm cho nước lâu sôi vì các lớp cặn này có độ dẫn nhiệt kém (độ dẫn nhiệt của các lớp cặn carbonat chỉ là 2 trong khi độ dẫn nhiệt của sắt là 60, của đồng là 100). Khi có một lớp cặn dày 1mm thì lượng nhiên liệu phải dùng tăng lên từ 15 đến 40%.

Trước khi cho nước vào nồi đun, phải sơ bộ làm mềm nước nếu nước có độ cứng cao. Để làm mềm nước, người ta thêm vào nước một lượng calci hydroxyd và natri carbonat đã được tính sẵn, tùy theo độ cứng của nước.

Calci hydroxyd loại độ cứng tạm thời của nước, bằng cách chuyển calci hydrocarbonat và magnesi hydrocarbonat thành carbonat kết tủa :



Natri carbonat loại độ cứng vĩnh cửu của nước bằng cách chuyển các muối magnesi và calci tan trong nước thành carbonat không tan.



Sau khi thêm các hoá chất và khuấy, phải để yên nước trong một thời gian để lắng đọng tủa, gạn hoặc lọc lấy phần nước trong đem cất.

Có thể dùng nhựa trao đổi ion để làm mềm nước, như đã nêu trong máy cất nước liên tục. Cơ chế của phương pháp này được trình bày trong phần điều chế nước khử khoáng.

Để tránh phải xử lý độ cứng của nước, nên dùng nước mưa để điều chế nước cất.

1.1.2. Thiết bị điều chế nước cất và kỹ thuật vận hành

Nồi cất thường gồm 3 bộ phận :

- Nồi bốc hơi (nồi đun), trong đó nước được đun sôi và hoá hơi. Bộ phận này thường làm bằng đồng tráng thiếc, thép không gỉ... thường có hình trụ.
- Bộ phận ngưng tụ có ống sinh hàn, làm theo nhiều kiểu khác nhau: ống xoắn ruột gà, ống dài hoặc hình đĩa. Có khi người ta phối hợp các kiểu trên để tăng diện tích làm lạnh.
- Bình hứng nước cất bằng thuỷ tinh hoặc thép không gỉ.

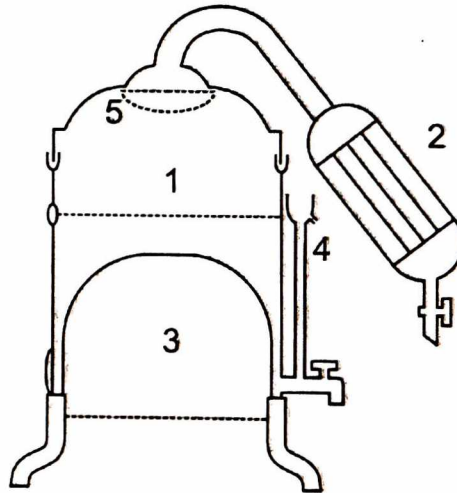
Nồi cất nước được chế tạo theo nhiều kiểu khác nhau, có thể là những nồi cất nước hoạt động liên tục hoặc không liên tục.

• *Nồi cất nước thông thường :*

Tùy theo vị trí của bộ phận ngưng tụ đối với vị trí của bộ phận bốc hơi, người ta chia ra 3 loại nồi cất nước.

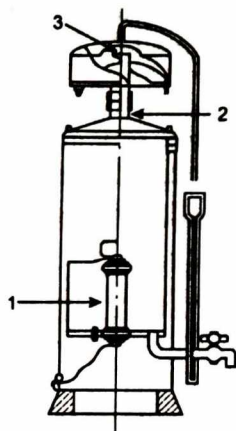
- Kiểu nồi có bộ phận ngưng tụ ở cạnh bộ phận bốc hơi (hình 2.2)
- Kiểu nồi có bộ phận ngưng tụ ở phía trên bộ phận bốc hơi (hình 2.3)
- Kiểu nồi có bộ phận ngưng tụ ở phía dưới bộ phận bốc hơi (hình 2.4)

Với loại nồi cất hoạt động không liên tục, thường thu được nước cất từ những phần nước riêng biệt. Muốn đổ nước vào bộ phận bốc hơi, phải tạm ngừng quá trình cất. Thường chỉ được đổ nước đến 2/3 dung tích nồi, để khi sôi, nước không bắn sang bộ phận ngưng tụ. Để làm sạch ống dẫn hơi nước và ống sinh hàn, trước khi hứng nước cất, phải cho hơi nước nóng đi qua trong 5 - 10 phút không làm lạnh. Sau đó, cho nước lạnh vào bộ phận ngưng tụ và hứng nước cất. Phần nước cất đầu thường chứa những tạp chất bay hơi nên bỏ đi vài lít. Khi quá trình cất kết thúc, nước còn lại trong nồi không được ít hơn 1/4 so với lượng nước ban đầu.



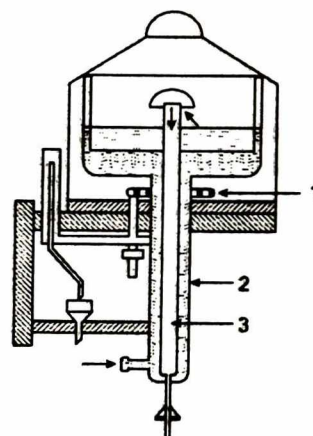
Hình 2.2. Sơ đồ kiểu nồi cất có bộ phận ngưng tụ cạnh bộ phận bốc hơi

- | | |
|------------------------|--------------------------------|
| 1. Bộ phận bốc hơi | 3. Bộ phận đốt nóng |
| 2. Bộ phận ngưng lạnh; | 4. Kênh nước; 5. Van chặn nước |



Hình 2.3. Sơ đồ kiểu nồi cất có bộ phận ngưng tụ trên bộ phận bốc hơi

1. Bộ phận đốt nóng
2. Ống dẫn hơi nước
3. Bộ phận ngưng tụ

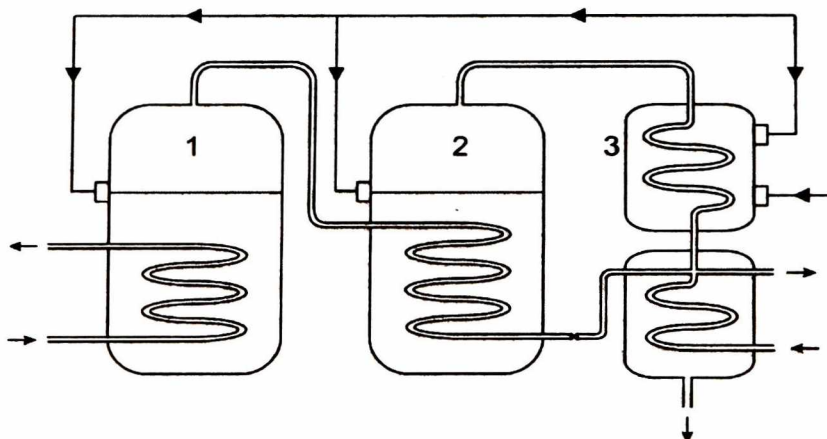


Hình 2.4. Sơ đồ kiểu nồi cất có bộ phận ngưng tụ dưới bộ phận bốc hơi

1. Bộ phận đốt nóng
2. Bộ phận làm lạnh
3. Ống dẫn nước cất

Ở các nồi cất liên tục, nước làm lạnh ở bộ phận ngưng tụ, sau khi nóng lên do tiếp xúc với hơi nước nóng trong ống sinh hàn, được tự động tiếp sang bộ phận bốc hơi. Phương pháp cất liên tục cho hiệu suất cao hơn và tốn ít nhiệt lượng hơn. Cần chú ý nước ở bộ phận ngưng tụ (nước làm lạnh) được tự động tiếp thẳng vào bộ phận bốc hơi nên nước làm lạnh cũng cần phải được xử lý trước.

- *Nồi cất nước kép:*



Hình 2.5. Sơ đồ cấu tạo nồi cất nước kép

Nồi cất nước kép là thiết bị phức tạp hơn nồi cất thường. Thiết bị gồm 2 nồi hơi bằng thép không gỉ. Nước khử khoáng được đi qua bình ngưng tụ đến 2 nồi hơi có mực nước cố định. Nồi số 1 được đun nóng bằng một ống xoắn, dẫn hơi nước nóng với áp suất cao (khoảng 2,5 atm). Nồi này được giữ ở áp suất khoảng 1,5 atm,

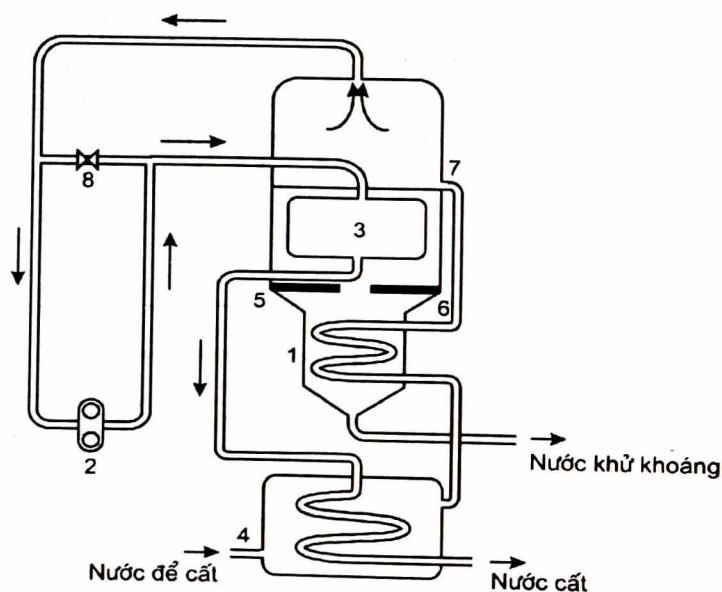
do đó nước sẽ sôi ở 110°C . Hơi nước do nồi 2 cung cấp sẽ ngưng tụ trong ống xoắn của bình ngưng tụ 3 và truyền nhiệt cho nước dùng để cất. Nước ngưng tụ ở đây, tiếp tục nguội trong bình làm lạnh 4 và hợp với hơi nước của nồi 1 ngưng tụ trong ống xoắn của nồi 2.

Máy này có thể dùng để điều chế nước cất 2 lần. Muốn vậy chỉ cần cung cấp nước cất lần 1 cho nồi số 2 nhờ hệ thống vòi 3 chặc, đặt sau nồi hơi này. Máy cất kép có hiệu suất nhiệt cao hơn nồi cất thông thường (1,5 - 1,7 lần).

• **Máy cất nước nhiệt nén:**

Máy cất nước nhiệt nén vận hành theo nguyên tắc khác với các máy cất thông thường. Đặc điểm chính của máy :

- Cất ở áp suất hơi thấp hơn áp suất thường.
- Sau khi bị nén, sự ngưng tụ của hơi nước xảy ra ở cùng nhiệt độ của nước hoá hơi, nhưng ở áp suất hơi cao hơn áp suất bình thường, không cần nước để làm lạnh (do truyền nhiệt cho nguồn nước cần hoá hơi ở nồi 1)
- Máy được đun nóng bằng điện và được cách nhiệt hoàn toàn để tránh hao hụt nhiệt lượng. Hiệu suất nhiệt của máy này rất cao (khoảng 30W cho 1 lít nước cất đối với máy công suất 150 lít/giờ).



Hình 2.6. Sơ đồ máy cất nước nhiệt nén

- | | |
|----------------------|------------------------------------|
| 1. Nồi hơi | 5 và 6. Điện trở |
| 2. Máy nén | 7. Bộ phận cấp nước có mực ổn định |
| 3. Bình ngưng tụ | 8. Van điều chỉnh |
| 4. Bình trao đổi ion | |

Cần tiến hành cất nước trong điều kiện vệ sinh sạch sẽ. Bình chứa nước rất cần đậy kín, để tránh hiện tượng hoà tan khí carbonic trong không khí vào nước, ảnh hưởng đến độ tan của một số dược chất.

Cần kiểm tra định kỳ độ tinh khiết của nước cất theo quy định của Dược điển. Để đảm bảo vô khuẩn nước cất cần được dùng ngay sau khi cất hoặc luôn được bảo quản ở 80°C.

1.2. Kỹ thuật điều chế nước khử khoáng

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

Đặc điểm của nước khử khoáng, khác với nước cất là có độ tinh khiết hoá học cao, hàm lượng các tạp chất ion thấp (nhất là các ion kim loại) nhưng không vô khuẩn. Nước khử khoáng đã được ghi vào chuyên luận của một số Dược điển. Hiện nay, nước khử khoáng được dùng phổ biến, thay nước cất, để điều chế một số dạng thuốc trong kỹ thuật bào chế như các thuốc nước dùng ngoài, thuốc uống.

Các chất hấp phụ trao đổi ion được gọi là các ionit. Ionit vô cơ ít được sử dụng vì dung lượng trao đổi ion thấp. Ionit vô cơ thiên nhiên như các Bentonit, Zeolit... Ionit vô cơ tổng hợp như aluminosilic gắn với kim loại kiềm thổ có tên gọi Permutit. Các ionit hữu cơ thường được sử dụng rộng rãi vì có dung lượng trao đổi ion lớn, được tổng hợp bằng các phương pháp ngưng tụ, trùng hợp như Wolfatit, Amberlit, Dower...

• Cấu tạo của các ionit:

Bao gồm 2 phần : Khung không tan trong nước và các nhóm hoạt động. Phần khung không tan có đặc tính, trương nở trong nước, tạo độ xốp, tăng bề mặt tiếp xúc của các hạt nhựa ionit với nước, các nhóm hoạt động được gắn trên bề mặt của khung có khả năng trao đổi các ion.

Dung lượng trao đổi ion phụ thuộc vào số nhóm hoạt động và độ xốp trương nở của các ionit.

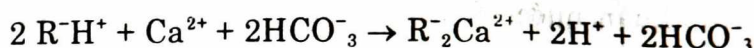
Các ionit có khả năng hấp phụ, trao đổi các cation trong nước gọi là cationit, hấp phụ trao đổi các anion gọi là các anionit.

Các cationit là các acid mạnh (với nhóm hoạt động là - SO_3H) hoặc acid yếu (với nhóm - COOH , - OH phenol). Các anionit là các base mạnh (với nhóm hoạt động amoni bậc 4) hoặc base yếu (với các nhóm base amin bậc thấp).

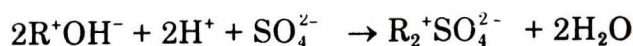
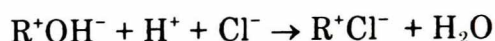
Cơ chế làm sạch các tạp chất ion trong nước, của quá trình điều chế nước khử khoáng, là sự hấp phụ trao đổi ion trên bề mặt rắn - lỏng, giữa các hạt ionit và nguồn nước. Quá trình trao đổi ion thường diễn ra qua hai giai đoạn: Các ion trong dung dịch khuếch tán, tập trung một số lớn ion lên trên bề mặt chất trao đổi ion, do lực hút với nhóm phân cực trên bề mặt, tiếp sau đó là quá trình trao đổi các ion.

Nguyên tắc của phương pháp điều chế nước khử khoáng là cho nước đi qua cột chứa cationit và anionit, để giữ lại các ion.

Khi đi qua các cột cationit dưới dạng acid (dạng hoạt động) các cation bị hấp phụ và trao đổi với H^+ vào dung dịch theo các quá trình sau:



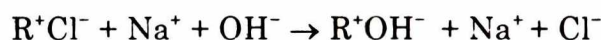
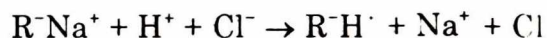
Khi tiếp tục đi qua cột anionit dưới dạng kiềm (dạng hoạt động) các anion bị hấp phụ và trao đổi ion OH^- vào dung dịch, để tạo thành nước tinh khiết và trung tính.



Các cột ionit có thể được lắp đặt, bố trí kiểu thông thường là cột cationit trước cột anionit, kiểu bố trí ngược là cột anionit đặt trước. Ngoài ra còn có kiểu bố trí hỗn hợp, trong 1 cột chứa cả 2 loại cationit và anionit đã được trộn đều. Tỷ lệ các cationit và anionit tùy thuộc vào dung lượng trao đổi ion của 2 loại để đảm bảo loại sạch tạp ion.

Các muối carbonat và hydrocarbonat tạo thành sẽ bị phân huỷ trong môi trường acid. Khí carbonit được loại trừ bằng cách đun sôi nước.

Khi cationit và anionit không còn khả năng trao đổi ion, người ta hoàn nguyên chúng, bằng cách rửa nhựa cationit với dung dịch acid HCl 3 - 6% và rửa nhựa anionit với dung dịch NaOH 3 - 4%. Thực chất, đây là quá trình phản hấp phụ, trả các ionit về dạng hoạt động, với phương trình trao đổi ion như sau :



Sau đó rửa các chất trao đổi ion đã tái sinh với nước cất, cho đến khi hết vết các ion. Việc hoàn nguyên ionit, có thể thực hiện bằng cách ngâm rửa ionit trong thùng chậu, với dung dịch rửa (dung dịch phản hấp phụ trao đổi ion) hoặc dung dịch rửa chảy chậm qua cột ionit.

Hỗn hợp nhựa cationit và anionit được tách riêng từng loại trong nước để đem hoàn nguyên nhờ sự khác nhau về tỉ trọng.

Để kiểm tra chất lượng khử khoáng, ở đầu ống ra của nước khử khoáng được lắp một đồng hồ đo điện trở. Nước khử khoáng tốt, có điện trở trên 1,4 triệu Ohm.cm, nhỏ hơn 1 triệu Ohm.cm là nước có chất lượng kém.

Quá trình điều chế nước tinh khiết bằng chất trao đổi ion có ưu điểm là không cần nguồn nhiệt, thuận tiện và dễ thực hiện trong các hiệu thuốc và phòng bào chế. Nước khử khoáng có thể đạt được độ tinh khiết hoá học cao. Nhưng ngược lại, về mặt sinh học, không thể coi là đạt yêu cầu vì các chất trao đổi ion không có khả năng hấp phụ các chất gây sốt (chỉ nhiệt tố) và các vi khuẩn. Ngoài ra, người ta còn thấy, khi bốc hơi nước khử khoáng, đôi lúc thu được một cặn đen do nước đã hoà tan một phần rất nhỏ thành phần của nhựa ionit, chứng tỏ ionit có thể thả tạp vào nước. Đây cũng là lý do không dùng nước khử khoáng để pha thuốc tiêm.

Ngoài phương pháp khử khoáng nước bằng chất trao đổi ion, người ta còn dùng phương pháp siêu lọc, phương pháp thẩm thấu ngược, nhưng các phương pháp này ít có công dụng thực tế trong Ngành dược.

2. Các dung môi phân cực thân nước

Các alcol, nói chung, là những dung môi phân cực, do sự có mặt của các nhóm hydroxyl trong phân tử của chúng. Alcol bậc nhất là những chất tan trong nước và là dung môi tốt cho các chất phân cực mạnh.

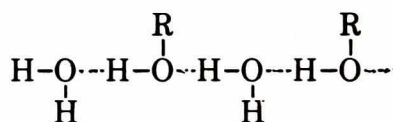
Mạch hydrocarbon trong dãy đồng đẳng càng tăng, tính phân cực và khả năng trộn lẫn với nước của alcol càng giảm. Các alcol bậc cao, có nhiều nhóm hydroxyl, có tính phân cực mạnh hơn các alcol tương ứng, chỉ có một nhóm hydroxyl.

2.1. Ethanol

Trong các alcol, ethanol được sử dụng rộng rãi nhất trong ngành dược. Nó có thể hoà tan các acid, các kiềm hữu cơ, các alcaloid và muối của chúng, một số glycosid, nhựa, tinh dầu, một số lipid máu, ... ethanol không hoà tan pectin, gôm, protid, enzym...

Ethanol tạo hoà tan bất cứ tỷ lệ nào với nước và glycerin.

Khi trộn lẫn ethanol với nước, sẽ có hiện tượng toả nhiệt và thể tích dung dịch thu được nhỏ hơn tổng thể tích của ethanol và nước tham gia tạo dung dịch. Những biến đổi này là do hiện tượng hydrat hoá các phân tử ethanol, để tạo thành phức hợp phân tử có công thức như sau :



Đối với một số dược chất, hỗn hợp ethanol - nước có khả năng hoà tan cao hơn so với các thành phần ethanol và nước riêng rẽ.

Ethanol có ưu điểm là có tác dụng sát khuẩn. Một số dược chất vững bền trong ethanol hơn ở trong nước. Ethanol là dung môi có khả năng làm tăng độ ổn định và sinh khả dụng thuốc uống. Tuy nhiên, ethanol cũng có nhược điểm là không hoàn toàn trơ về mặt dược lý, dễ bay hơi, dễ cháy, làm đông vón albumin, các enzym và dễ bị oxy hoá.

2.2. Glycerin

Là sản phẩm thu được khi xà phòng hoá chất béo, glycerin là một chất lỏng không màu, sánh, vị ngọt nóng, có phản ứng trung tính.

Glycerin hoà tan với ethanol và nước ở bất cứ tỷ lệ nào, không hoà tan cloroform, ether, dầu mỡ.

Glycerin hoà tan một số muối acid hữu cơ và vô cơ, hoà tan alcaloid và muối của chúng, các tanin, đường...

Glycerin khan nước rất dễ hút ẩm và thường gây kích ứng da, niêm mạc. Vì vậy, trong bào chế chỉ dùng glycerin dược dụng có tỷ trọng 1,225 - 1,235 chứa 3% nước, không gây kích ứng. Ở nồng độ 25%, glycerin có tác dụng sát khuẩn. Glycerin chủ yếu thường được dùng trong các dạng thuốc dùng ngoài.

2.3. Glycol và các dẫn chất

Butylen glycol và propylen glycol : là những dung môi hữu cơ khan nước, trộn lẫn với nước, hoà tan được nhiều chất ít tan hoặc không tan trong nước như: Các phẩm màu, tinh dầu, nhựa ... Glycol và các dẫn chất là dung môi tốt, làm tăng độ ổn định cho dược chất dễ bị thủy phân như cloramphenicol, acetyl cholin...

3. Các dung môi không phân cực thân dầu

3.1. Dầu thực vật

Là hỗn hợp các glycerid của acid béo bậc cao. Thường dùng dầu lạc, dầu hướng dương. Các dầu thực vật không tan trong nước, ít hoà tan trong cồn, dễ hoà tan trong cloroform, ether và ether dầu hoả. Dầu thực vật hoà tan được một số dược chất hữu cơ như salol, long não, menthol, tinh dầu, các alcaloid base, vitamin A, D, E.

3.2. Cloroform

Trộn lẫn được với đa số các dung môi hữu cơ. Là dung môi tốt cho chất béo, dầu mỡ, tinh dầu, các alcaloid base, ... dung môi này ít được dùng trong dung dịch thuốc, thường dùng làm dung môi chiết xuất.

II. KỸ THUẬT CHUNG ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC

Kỹ thuật điều chế dung dịch thuốc, phụ thuộc vào tính chất lý hoá của các thành phần và mục đích điều trị.

Nhìn chung, kỹ thuật điều chế bao gồm các giai đoạn chính sau đây:

1. Cân hoặc đong dược chất và dung môi
2. Hoà tan
3. Lọc
4. Hoàn chỉnh đóng gói thành phẩm

1. Cân, đong dược chất và dung môi

Cân, đong chính xác, để đảm bảo hàm lượng thuốc theo quy định của Dược điển. Trong phòng bào chế, khi pha chế các dung dịch có nồng độ % khối lượng trên thể tích, thường dùng hệ thống buret. Phương pháp này sử dụng các dung dịch gốc, thường có nồng độ cao hơn dung dịch cần pha 5 - 10 lần, đã được pha sẵn, làm tăng hiệu suất và giảm sai số cân, thuận tiện cho việc pha chế theo đơn.

2. Hoà tan và các yếu tố ảnh hưởng

2.1. Quá trình hoà tan

Quá trình hoà tan xảy ra theo nguyên lý nhiệt động học, trong điều kiện khi biến thiên thế đẳng áp (ΔG) nhỏ hơn không, theo phương trình nhiệt động học:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Trong đó, ΔH là nhiệt toả ra hay thu vào khi quá trình xảy ra (nhiệt hoà tan), ΔS là entropy - biểu thị mức độ không trật tự của hệ, T là nhiệt độ.

Nhiệt hoà tan (ΔH), có mối quan hệ với nhiệt solvat hoá (ΔH_{solv}) và năng lượng phá vỡ cấu trúc tinh thể của chất rắn (E), theo phương trình sau đây :

$$\Delta H = E + \Delta H_{\text{solv}}$$

Trong đó, luôn luôn $E > 0$ và $\Delta H_{\text{solv}} < 0$.

Trong hầu hết các trường hợp, $E > \Delta H_{\text{solv}}$, do vậy, $\Delta H > 0$, quá trình hoà tan khi $\Delta H > 0$ là quá trình thu nhiệt. Trong một số trường hợp, $\Delta H_{\text{solv}} > E$, do đó $\Delta H < 0$, quá trình xảy ra khi đó toả nhiệt. Nguyên lý nhiệt động học nêu trên, là cơ sở để xét đoán ảnh hưởng của nhiệt độ đến độ tan, cũng như tốc độ hoà tan.

2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ hoà tan dược chất

2.2.1. Độ tan của chất khí trong chất lỏng

Theo định luật Henry độ tan của chất khí tỷ lệ thuận với áp suất khí trên bề mặt dung dịch, biểu thị bằng phương trình sau:

$$w = kp$$

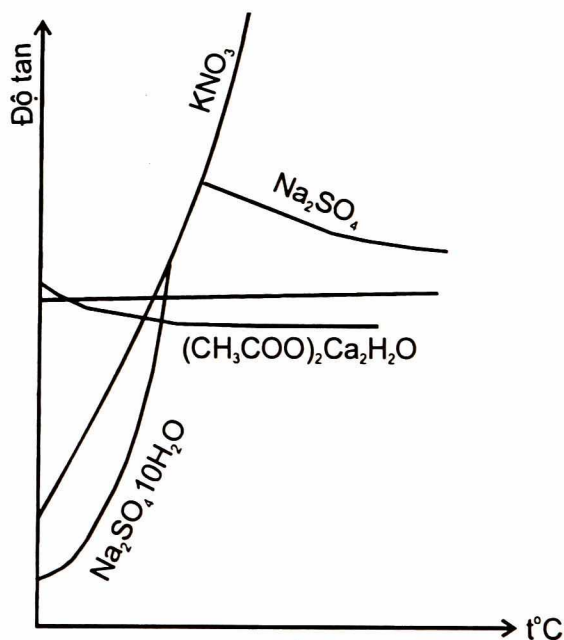
Trong đó w là chất khí hoà tan trong 1 đơn vị thể tích chất lỏng, k là hằng số tỷ lệ. Độ tan của chất khí trong dung dịch sẽ giảm khi tăng nhiệt độ. Vận dụng trong ngành dược, nhiều chuyên luận dược điển đã yêu cầu sử dụng nước cất vừa mới đun sôi để loại phần lớn lượng khí hoà tan trong nước cất (như CO_2 , O_2 ...) nhằm mục đích tránh ảnh hưởng của các khí này đến độ ổn định của dược chất trong dung dịch thuốc.

2.2.2. Độ tan của chất rắn trong chất lỏng

Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan của các dược chất rắn trong dung dịch có ý nghĩa quan trọng trong pha chế thuốc, lần lượt được khảo sát như sau :

• Ảnh hưởng của nhiệt độ :

Như đã nêu ở phần trên, đối với quá trình hoà tan dược chất có sự thu nhiệt ($\Delta H > 0$) theo nguyên tắc Le Chatelier, việc tăng nhiệt độ (cung cấp nhiệt) sẽ thúc đẩy quá trình hoà tan, làm tăng độ tan của dược chất. Ngược lại khi dược chất hoà tan toả nhiệt ($\Delta H < 0$), việc tăng nhiệt độ sẽ làm giảm độ tan của dược chất.



Hình 2.7. Đồ thị biểu diễn độ tan của một số chất trong nước theo nhiệt độ

Tuy nhiên, đối với phân tử kết tinh ngậm nước, trong quá trình hoà tan, nhiệt độ có thể ảnh hưởng đến độ tan theo chiều hướng ngược nhau, do có sự mất nước kết tinh chuyển sang dạng khan.

Ví dụ: $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, có độ tan tăng khi nhiệt độ đến dưới $32,5^\circ\text{C}$ (đồ thị hình 2.7), trên nhiệt độ này độ tan sẽ giảm khi tăng nhiệt độ. Nguyên nhân là $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ hoà tan thu nhiệt (endothermic), còn Na_2SO_4 hoà tan toả nhiệt (exothermic).

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

Bản chất và đặc điểm cấu trúc phân tử của chất tan và dung môi là những yếu tố hoá học nội tại ảnh hưởng đến độ tan. Yếu tố này đã được phân tích trong phần đặc tính phân cực của dung môi và chất tan. Cấu trúc phân tử, cũng như các nhóm chức có trong phân tử chất tan và dung môi quyết định đặc tính phân cực. Ví dụ điển hình như phenol khi có thêm nhóm OH tăng độ tan trong nước gấp 100 lần so với benzen. Các nhóm chức thân nước OH, NH_2 , SH,... có trong phân tử chất tan, sẽ làm tăng độ tan của các chất này trong nước, do tăng độ phân cực.

Việc chuyển một số dược chất ở dạng acid yếu sang dạng muối, sẽ làm tăng độ tan, do các muối này có độ phân ly lớn hơn. Trong một số trường hợp cần làm giảm độ tan bằng cách chuyển dược chất sang dạng ester hoá, nhằm hạn chế sự phân huỷ và vị đắng như cloramphenicol chuyển sang dạng cloramphenicol palmitat, erythromycin chuyển sang dạng erythromycin propionat.

- *Ảnh hưởng của đặc tính kết tinh, hiện tượng đa hình và sự solvat hoá đến độ tan:*

Một dược chất có thể kết tinh dưới nhiều dạng tinh thể khác nhau, tùy theo điều kiện kết tinh. Các dạng kết tinh khác nhau, sẽ có cấu trúc tinh thể bền vững ở mức độ khác nhau, từ đó có độ tan khác nhau. Ví dụ, ampicilin khan có độ tan lớn hơn ampicilin trihydrat.

Dạng kết tinh có cấu trúc tinh thể bền vững nên thường khó tan hơn dạng vô định hình. Novobiocin có dạng vô định hình dễ tan hơn dạng kết tinh 10 lần.

- *Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân dược chất đến độ tan:*

Độ tan của dược chất tăng lên khi kích thước tiểu phân giảm, do năng lượng tự do trên bề mặt tiếp xúc tăng lên, biểu thị trong phương trình sau đây:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2EM}{2,303 RTpr}$$

Trong đó, S là độ tan của tiểu phân dược nghiền mịn, có đường kính r, S_0 là độ tan của dược chất có kích thước tiểu phân ban đầu, E là năng lượng tự do trên bề mặt tiếp xúc, M là khối lượng phân tử, p là tỷ trọng chất rắn, R là hằng số khí, T là nhiệt độ nhiệt động học. Như vậy, việc nghiền mịn dược chất rắn sẽ làm tăng độ tan ở một mức độ nào đó.

• **Ảnh hưởng của pH dung dịch đến độ tan:**

Đối với các chất điện ly yếu, ảnh hưởng của pH dung dịch đến độ tan được xem xét trong 3 trường hợp khác biệt: Chất tan là các acid yếu, base yếu và lưỡng tính (mang cả 2 tính acid yếu và base yếu):

– Với acid yếu: Như các barbituric, phenylbutazon, nitrofuratoin..., mối quan hệ giữa độ tan S với pH và pKa biểu thị bằng phương trình:

$$\log \frac{S - S_0}{S_0} = \text{pH} - \text{pKa}$$

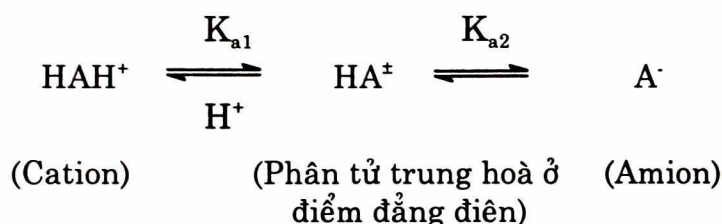
(S_0 là độ tan của dược chất ở dạng không phân ly).

– Với các base yếu: Như các alcaloid, clopromazin..., có phương trình tương tự, với biểu thức phân số đảo ngược khi thay pKb bằng pKa.

$$\log \frac{S_0}{S - S_0} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Như vậy, khi pH của dung dịch tăng (kiềm hoá dung môi) sẽ làm tăng độ tan của acid yếu và giảm độ tan của các base yếu, trường hợp ngược lại, khi giảm pH dung dịch (acid hoá dung môi).

– Với một số chất lưỡng tính: Như các acid amin, các sulphonamid, oxytetracyclin..., các chất này có ít nhất 2 hằng số điện ly.



Ở pH nhỏ hơn điểm đẳng điện, có phương trình biểu thị mối quan hệ giữa độ tan pKa và pH.

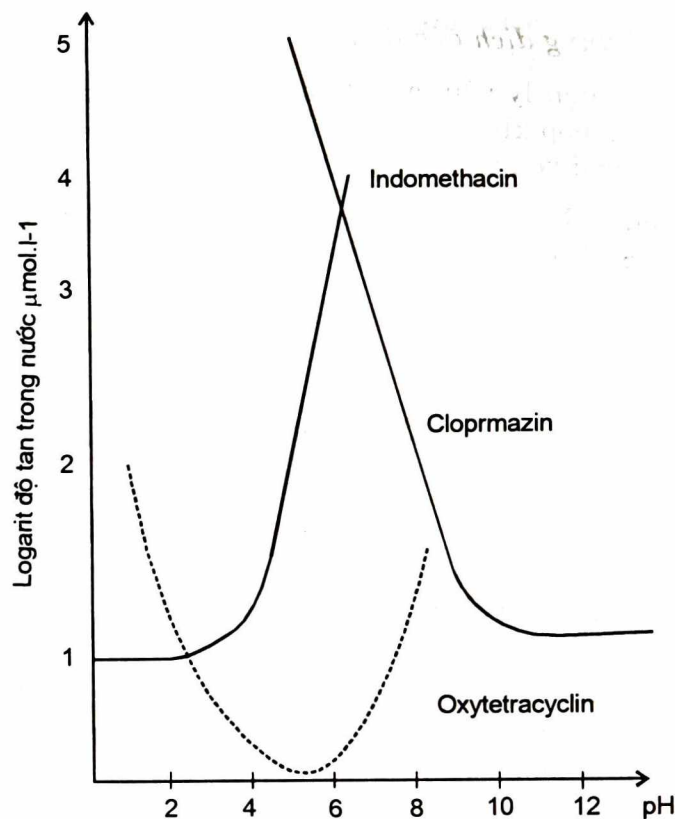
$$\log \frac{S_0}{S - S_0} = \text{pH} - \text{pKa}_1$$

Ở pH lớn hơn điểm đẳng điện, phương trình biểu thị mối quan hệ giữa độ tan pKa và pH sẽ là:

$$\log \frac{S - S_0}{S_0} = \text{pH} - \text{pKa}_2$$

Như vậy, tăng pH ở dưới điểm đẳng điện sẽ làm giảm độ tan của chất tan lưỡng tính và ở trên điểm đẳng điện sẽ làm tăng độ tan.

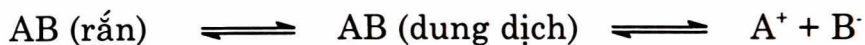
Đồ thị trong hình 2.8 minh họa 3 trường hợp nêu trên.



Hình 2.8. Đồ thị biểu diễn logarit độ tan của một số chất theo sự thay đổi pH

- Ảnh hưởng của các ion cùng tên:

Trong dung dịch, các ion cùng tên A^+ hoặc B^- , với các ion của chất tan tham gia vào cân bằng phân ly của chất tan AB.



Khi có mặt các ion cùng tên, nồng độ các ion ở bên phải của phương trình tăng lên, đẩy quá trình hoà tan đi theo chiều nghịch, để lập lại cân bằng phân ly, do đó làm giảm độ tan.

- Ảnh hưởng của các chất điện ly:

Sự có mặt của chất điện ly làm giảm hoạt độ ion, làm giảm độ phân ly của các chất tan, từ đó làm giảm độ hoà tan của các chất.

Như vậy, để hoà tan nhanh, cần hoà tan theo thứ tự, các chất kém tan được hoà tan trước. Đối với các chất điện giải cần pha loãng nồng độ khi phối hợp với dung dịch các chất kém tan, để tránh ảnh hưởng của các ion có thể làm kết tủa các chất này.

Ảnh hưởng của các chất tạo phức hoặc dẫn chất và các chất điện hoạt đến độ tan được xem xét trong phần các phương pháp hoà tan đặc biệt.

2.2.3. Tốc độ hoà tan

Tốc độ hoà tan của dược chất được biểu thị theo phương trình Noyes - Withney:

$$\frac{dC}{dt} = K.A(C_s - C_t)$$

Trong đó :

K : Hằng số tốc độ hoà tan

A : Là diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với dung môi

C_s : Là nồng độ bão hoà của dược chất

C_t : Là nồng độ dược chất tại thời điểm t.

Nếu thay $K = \frac{D}{h}$ thì tốc độ hoà tan được biểu thị theo phương trình

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{h}(C_s - C_t)$$

Trong đó: D: Là hệ số khuếch tán của dược chất trong dung môi

h: Là bề dày lớp khuếch tán.

Các yếu tố ảnh hưởng tới tốc độ hoà tan có thể được xem xét trên cơ sở tác động của chúng đến các đại lượng trong phương trình biểu thị tốc độ hoà tan.

• *Ảnh hưởng của nhiệt độ đến tốc độ tan:*

Trừ một số ít trường hợp, chất có quá trình hoà tan toả nhiệt, việc tăng nhiệt độ sẽ làm giảm độ tan, từ đó giảm tốc độ hoà tan, phần lớn các chất có độ tan và tốc độ tan tăng khi tăng nhiệt độ, do hệ số khuếch tán của chất tan trong dung môi tăng cao, độ nhớt của dung môi giảm.

Ví dụ: Cafein ít tan trong nước ở nhiệt độ thường nhưng dễ tan ở nhiệt độ cao. Đối với các dung môi có độ nhớt cao (glycerin, propylen glycol, ...), để hoà tan nhanh, cần đun nóng như khi hoà tan natri borat trong glycerin, cloramphenicol 5% trong propylen glycol, natri benzoat trong siro đơn...

Bảng 2.3. Hệ số khuếch tán của một số dược chất

Dược chất	Hệ số khuếch tán	
	Ở 20°C	Ở 70°C
Kali clorid	1,71	4,98
Natri clorid	1,34	3,88
Kali sulfat	1,05	3,04
Natri sulfat	0,89	2,58
Magnesi sulfat	0,46	1,32
Acid citric	0,57	1,65
Acid tartric	0,62	1,81
Saccharose	0,37	1,07
Albumin	0,0088	0,0255

- **Nghiên nhỏ các được chất:**

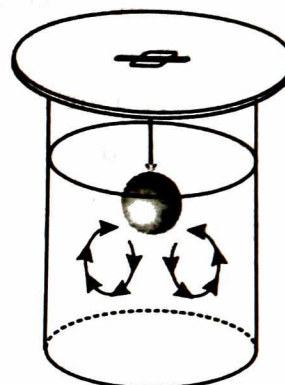
Làm tăng nhanh tốc độ hoà tan do làm tăng diện tích bề mặt tiếp xúc của chất tan với dung môi.

- **Khuấy trộn trong quá trình hoà tan:**

Làm tăng tốc độ hoà tan, do cấu trúc các lớp khuếch tán bị phá vỡ, đưa lớp dung môi mới vào gần bề mặt chất tan, nơi có lớp dung dịch bão hoà, do đó làm tăng sự chênh lệch nồng độ, bề dày lớp khuếch tán trở lên vô cùng nhỏ. Kết quả tác động vào hai đại lượng này làm tăng nhanh tốc độ hoà tan.

Cần lưu ý khi hoà tan các tiểu phân chất keo: Cần để yên cho các chất keo hút nước trương nở hoàn toàn, tránh khuấy trộn, làm keo dính các tiểu phân, làm giảm diện tích tiếp xúc của chất tan với dung môi. Trong trường hợp này cần áp dụng phương pháp hoà tan từ trên xuống (per descensum) hay còn gọi là phương pháp hoà tan quay vòng.

Hình 2.9. Sơ đồ quá trình hoà tan từ trên xuống (per descensum)



Dược chất được rắc lên mặt thoáng của dung môi hoặc cho vào một túi vải treo ngập trong bề mặt dung môi. Do tiếp xúc với lớp dung môi ở bề mặt, dược chất sẽ tan và tạo thành một lớp dung dịch bão hoà. Lớp dung dịch này có tỷ trọng lớn nên chuyển động xuống đáy bình, để đẩy lớp dung môi mới có tỷ trọng nhỏ lên bề mặt, tiếp tục hoà tan một lượng chất tan mới (hình 2.9).

Phương pháp này thường được sử dụng để hoà tan các chất bực keo hoặc để điều chế siro đường đơn.

2.3. Các phương pháp hoà tan đặc biệt

Danh từ trợ tan hoặc làm cho tan (solubilisation) được dùng để chỉ quá trình phân tán các phân tử của chất khó tan hoặc ít tan trong một dung môi, nhờ sự trung gian của những chất gọi là chất làm tan (solubilisant). Để hoà tan các chất khó tan, có thể dùng các phương pháp hoà tan đặc biệt như tạo dẫn chất dễ tan, dùng hỗn hợp các dung môi, dùng các chất trung gian thân nước, dùng chất diện hoạt.

2.3.1. Phương pháp tạo dẫn chất dễ tan

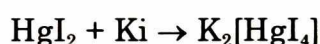
Đối với một số chất khó tan trong dung môi, có thể sử dụng chất có khả năng tạo thành dẫn chất dễ tan với dược chất. Dẫn chất này cần giữ được tác dụng dược lý của dược chất ban đầu, chất trợ tan có trong dung dịch phải không đem lại những tác dụng bất lợi cho dung dịch dược chất. Điển hình loại này là dung dịch

lugol (dung dịch iod 1% theo ĐDVN III, có thành phần iod 1 g, kali iodid 2 g, nước vừa đủ 100 ml). Trong đó, KI có vai trò tạo với I₂ (chất rất khó tan trong nước độ tan 1:2000) thành dẫn chất KI₃, rất dễ tan trong nước.



Tốc độ hoà tan được quyết định bởi tốc độ phản ứng tạo ra KI₃. Nồng độ KI càng đậm đặc, tốc độ phản ứng càng nhanh. Do đó, để dễ dàng hoà tan I₂, chỉ cần lượng nước tối thiểu tạo dung dịch KI bão hoà (đồng lượng chất tan). Không được dùng nhiều nước trong giai đoạn này, làm quá trình hoà tan vô cùng chậm, do giảm tốc độ tạo chất KI₃ dễ tan. Khi I₂ đã chuyển thành KI₃ và hoà tan hết mới thêm nước pha loãng tới đủ thể tích.

Tương tự, để hoà tan thủy ngân II iodid trong nước, KI kết hợp với HgI₂ tạo phức kali tetraiodomercuriat.



2.3.2. Phương pháp hoà tan dùng hỗn hợp dung môi

Phương pháp hoà tan này bao gồm việc sử dụng một hỗn hợp nước và những dung môi thân nước khác (ethanol, glycerin, propylen glycol,...) làm cho hỗn hợp dung môi có độ phân cực gần với độ phân cực của dược chất khó tan trong nước, từ đó hoà tan được chất dễ dàng.

Các dung môi thường dùng là :

- Các monoalcol như ethanol, isopropanol, alcol benzylic...
- Các polyalcol như glycerin, propylen glycol, butylen glycol, polyethylen glycol...
- Các dẫn chất như amin như ethylendiamin, diethylaminoethanol...

Trong thực hành bào chế, người ta thường dùng các hỗn hợp nước - alcol để hoà tan camfor, hỗn hợp glycerin - alcol - nước để hoà tan một số alkaloid, glycosid; ví dụ: dung dịch digitatin 0,1% có thành phần dung môi là ethanol, glycerin, nước; dung dịch bromoform có thành phần bromoform - glycerin - ethanol, tỷ lệ 1 : 3 : 6.

Một số dung dịch sử dụng hỗn hợp dung môi, ngoài vai trò làm tăng độ tan, còn tăng độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc đã được ghi trong Dược điển Anh như:

- Dung dịch phenobarbital 0,3% (hỗn hợp dung môi ethanol - glycerin - nước).
- Dung dịch paracetamol 2,4% (hỗn hợp dung môi ethanol - propylen glycol - nước).

2.3.3. Phương pháp hoà tan dùng các chất trung gian thân nước

Có thể sử dụng một số chất hữu cơ thân nước để hoà tan một số chất khó tan. Những chất trung gian hoà tan này thường là những chất thân nước. Phân tử của chúng mang nhiều nhóm -COOH, -OH, nhóm amin, sulfat..., là các nhóm phân cực, phần còn lại không phân cực là những gốc hydrocarbon mạch thẳng

hoặc mạch vòng. Trong thực hành bào chế, thường dùng acid hữu cơ như acid lactic, acid tartric, natri salicylat, antipyrin, uretan, sorbitol, glucose, manitol...

Vai trò trung gian hoà tan của các chất này là do, một mặt chúng có phần hữu cơ có ái lực với phần sơ nước của chất khó tan, mặt khác chúng có những nhóm chức thân nước, có ái lực đối với phân tử nước. Tương tác tĩnh điện của các phân tử chất trung gian hoà tan với cả hai loại phân tử chất tan và dung môi, phân tán phân tử các chất ít tan vào dung môi nhiều hơn, làm tăng độ tan.

Trong bào chế, từ lâu người ta đã biết dùng natri benzoat để hoà tan cafein, anestezin, dùng acid citric để hoà tan calci glycerophosphat, dùng antipyrin hoặc uretan để tăng độ tan của quinin.... Người ta cũng nhận thấy hiện tượng trung gian hoà tan trong thiên nhiên. Aglycon của các glucosid thường khó tan trong nước nhưng các glucosid tương ứng, trong đó aglycon được kết hợp với các đường (manitol, sorbitol, fructose, glucose...) là các chất dễ tan.

Bằng phương pháp này, có thể thu được kết quả hoà tan tốt, nhưng đôi khi cần phải sử dụng các chất trung gian hoà tan với tỷ lệ lớn, đôi khi lớn hơn cả lượng chất cần hoà tan.

2.3.4. Phương pháp hoà tan dùng các chất diện hoạt (chất hoạt động bề mặt)

Trong kỹ thuật bào chế hiện đại, người ta còn hay dùng các chất diện hoạt làm chất trung gian hoà tan. Chất diện hoạt là những chất khi tan trong dung môi, có khả năng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha. Đặc điểm cấu tạo của các chất diện hoạt là phân tử của chúng gồm 2 phần: phần thân nước và phần thân dầu. Ở nồng độ thấp, các chất diện hoạt có thể phân tán dưới dạng phân tử trong nước để tạo thành các dung dịch thật. Nếu nồng độ tăng lên đến một giới hạn nào đó, các phân tử chất diện hoạt tập hợp thành các micell và dung dịch trở thành dung dịch keo. Nồng độ này được gọi là nồng độ micell tới hạn. Trong micell, các phân tử chất diện hoạt có thể được sắp xếp thành hình cầu, thành các lớp song song hoặc thành hình trụ. Các phân tử hoặc tiểu phân chất tan được phân tán, hấp thụ vào trong cấu trúc của các micell hoặc vào giữa các lớp micell. Các phân tử chất tan được giữ lại trong micell không tham gia vào cân bằng của dung dịch ở trạng thái bão hòa, do đó nồng độ chất tan trong dung dịch tăng lên. Độ thâm nhập của các tiểu phân được chất vào trong micell chất diện hoạt phụ thuộc vào tính phân cực của các phân tử được chất.

Như vậy, điều kiện để chất diện hoạt có tác dụng làm tăng độ tan của một chất khác là cần được dùng với lượng đủ lớn, tạo nồng độ lớn hơn nồng độ micell tới hạn. Cơ chế làm tăng độ tan của chất diện hoạt là hấp thụ chất tan vào micell. Dung dịch thu được ngoài cấu trúc là dung dịch thật còn là dung dịch keo.

Trong thực hành bào chế, các Tween là những chất diện hoạt hay được dùng làm chất trung gian hoà tan. Dung dịch Tween 20 (5%) trong nước có thể làm tan một số chất khó tan hoặc không tan trong nước. Tween có thể hoà tan trong nước các chất sát khuẩn dẫn chất của phenol, các hormon steroid, các vitamin tan trong dầu, các kháng sinh (cloramphenicol, griseofulvin...), các sulfamid, các barbituric... Tween còn được dùng hoà tan tinh dầu trong nước để điều chế nước thơm. Với một lượng Tween gấp 5 lần lượng tinh dầu, có thể điều chế dung dịch

tinh dầu 1 - 2% trong nước, trong suốt và ổn định lâu dài. Điều cần chú ý là trong các dung dịch thuốc uống, không nên dùng quá 3% Tween vì chế phẩm có vị khó chịu. Mặt khác, chất diện hoạt cũng có thể làm giảm hiệu lực của một số dược chất (kháng sinh và chất sát khuẩn).

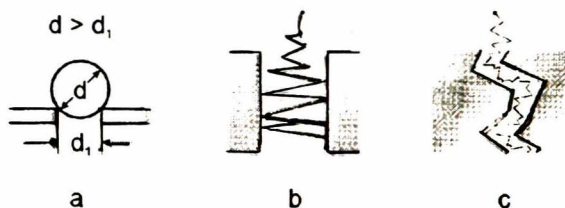
3. Lọc dung dịch

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

3.1. Quá trình lọc

Quá trình lọc xảy ra được là do khả năng của các vật liệu lọc, thường là những màng chắn có lỗ nhỏ, cho phép chất lỏng đi qua và giữ lại các tiểu phân chất rắn.

Người ta thường so sánh quá trình lọc với một quá trình cơ học khác là quá trình rây. Những tiểu phân có kích thước lớn hơn kích thước lỗ xốp của vật liệu lọc bị giữ lại trên màng lọc (hình 2.10a). Tuy nhiên, nhiều trường hợp tấm vật liệu lọc có khả năng giữ lại cả những tiểu phân có kích thước nhỏ hơn kích thước lỗ xốp của màng lọc. Trong những trường hợp này quá trình lọc không còn là một quá trình cơ học đơn giản, được giải thích bằng một số hiện tượng phức tạp như hiện tượng hấp phụ, hiện tượng mao dẫn (hình 2.10). Việc giữ lại trên màng lọc những tiểu phân bé hơn kích thước lỗ xốp, còn nhờ các lỗ xốp có hình dạng khúc khuỷu. Mặt khác các tiểu phân chất rắn tụ tập trên tấm vật liệu lọc cũng đóng vai trò một màng lọc thứ hai.



Hình 2.10: Sơ đồ lọc các tiểu phân

- a. Lọc các tiểu phân có kích thước lớn hơn lỗ xốp
b và c. Tác dụng hấp phụ của lỗ xốp

Tốc độ lọc phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

Có thể biểu diễn tốc độ lọc của một chất lỏng qua một màng lọc theo phương trình Hagen Poiseuille.

$$V = \frac{\pi S r^4 (P - p)}{8 \eta l}$$

Trong đó :

r : Bán kính trung bình lỗ xốp của màng lọc

P- p : Hiệu số áp lực tác dụng lên hai phía của màng lọc

S : Diện tích bề mặt lọc

η : Độ nhớt của chất lỏng cần lọc

l : Chiều dài lỗ xốp

Phương trình cho thấy tốc độ lọc tỷ lệ thuận với diện tích bề mặt lọc, với lũy thừa bậc 4 của bán kính lỗ xốp, với hiệu số áp suất tác dụng lên 2 mặt màng lọc, tỷ lệ nghịch với chiều dài của các mao quản trong màng lọc và độ nhớt của dung dịch cần lọc.

3.2. Các vật liệu lọc, dụng cụ lọc và phương pháp lọc

Có thể dùng các vật liệu lọc khác nhau, tùy theo kích thước của các tiểu phân chất rắn trong dung dịch, tùy theo tính chất, lượng dung dịch cần lọc và độ trong muốn có.

Để quá trình lọc được nhanh chóng và thu được dịch lọc trong, khi lựa chọn vật liệu lọc, cần chú ý các điều kiện sau đây :

- Vật liệu lọc phải có những lỗ lọc có kích thước nhất định và đồng nhất.
- Phải bền vững về mặt cơ học và hóa học đối với chất đem lọc, (không tham gia phản ứng hóa học với các chất trong dung dịch, không làm nhiễm bẩn dịch lọc...).
- Phải dễ rửa và dễ phục hồi khả năng lọc.
- Có thể áp dụng các phương pháp lọc thích hợp (lọc nén, lọc chân không...).

Có thể chia vật liệu lọc thành các loại như sau :

- Vật liệu đi từ sợi cellulose (giấy, bông, vải).
- Vật liệu là thủy tinh xốp : các màng lọc thủy tinh xốp.
- Vật liệu lọc là sứ xốp : các nển lọc sứ xốp.
- Vật liệu lọc chế tạo từ các chất polyme hữu cơ tổng hợp (như các ester của cellulose : cellulose acetat, cellulose nitrat...).

3.2.1. Các vật liệu và dụng cụ lọc làm từ sợi cellulose

- **Giấy lọc:** giấy dùng để lọc là loại giấy không hồ cấu tạo từ cellulose nguyên chất, ép thành màng. Giấy lọc trong bào chế được chia làm 2 loại:

- **Loại xám:** còn chứa nhiều tạp chất như Si_2O_3 , Fe_2O_3 , các muối clorid, carbonat, trong quá trình lọc sẽ chuyển một phần sang dung dịch, làm bẩn và làm biến chất dịch lọc. Khi dùng loại giấy này, phải rửa kỹ bằng nước cất đun sôi.

- **Loại trắng:** có độ tinh khiết cao, không chứa các tạp chất nhưng có nhược điểm là ít thấm nên lọc chậm hơn loại xám. Loại này phân biệt ra 3 loại khác nhau:

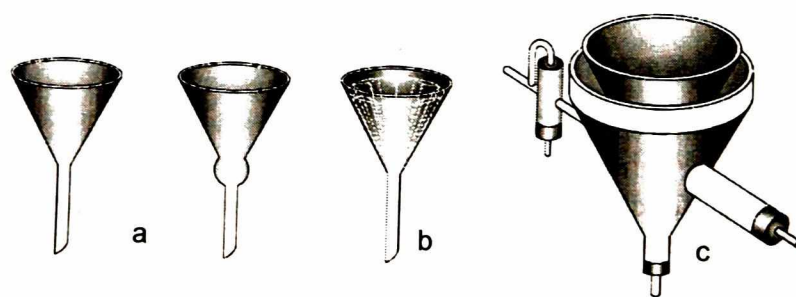
- + **Giấy lọc dày** nhưng có thớ thưa (lỗ lọc lớn) dùng để lọc các dung dịch sánh như siro, dung dịch dầu,...

- + **Giấy lọc có độ dày trung bình** thường dùng để lọc các dung dịch thuốc. Đường kính của các lỗ lọc trong khoảng 3 - 7 micromet.

+ **Giấy lọc không tro** có phẩm chất cao dùng để định lượng. Có đường kính lỗ lọc trong khoảng 1 - 1,5 micromet.

Giấy lọc chứa kim loại nặng có thể làm biến đổi dung dịch thuốc sau khi lọc. Dung dịch natri salicylat, các dẫn chất phenol, adrenalin sẽ có màu hồng nếu lọc qua giấy lọc có vết sắt. Giấy lọc cũng có thể hấp thụ các chất tan trong dung dịch như các alcaloid, các chất màu. Các dung dịch có tính oxy hóa như iod, kali permanganat... có thể bị khử trong quá trình lọc qua giấy lọc.

Khi dùng giấy lọc, bông lọc phải dùng các phễu thủy tinh làm giá đỡ. Nếu để loại cần và lấy dịch lọc, dùng giấy lọc có gấp nếp và phễu thủy tinh có độ nghiêng của thành phễu là 45°. Nếu muốn lấy cần, dùng giấy lọc không gấp nếp và phễu thủy tinh có thành nghiêng 60°. Hình 2.11 giới thiệu một số phễu lọc thường gặp trong thực hành bào chế. Loại giấy lọc gấp nếp diện tích bề mặt lọc tăng lên nhiều, mặt khác giấy không dính chặt vào thành phễu nên tốc độ chảy nhanh hơn.



Hình 2.11: Các loại phễu thủy tinh

a. Phễu lọc ; b. Phễu lọc có rãnh ; c. Phễu lọc nóng

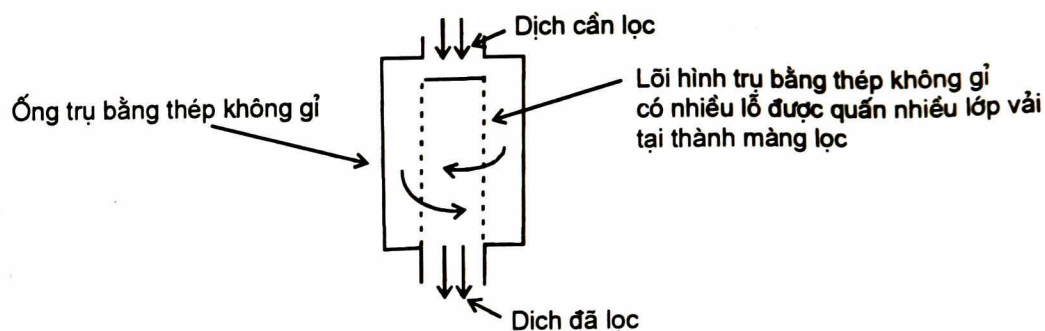
- **Bông:** thường dùng bông để lọc các dung dịch thuốc dùng ngoài, thuốc uống...

Bông dùng để lọc phải đạt các yêu cầu sau: không có mỡ, có sợi dài từ 14 - 20 mm, không chứa acid, kiềm, chất khử và các tạp chất khác, có độ ẩm tối đa 9%; phải thấm nước sau 10 giây.

- **Các vật liệu lọc vải, len, dạ:** có ưu điểm là bền về mặt cơ học và hóa học. Nhược điểm chủ yếu là không cho dịch lọc có độ trong cao. Thường để lọc những khối lượng lớn các chất lỏng sánh như các siro thuốc.
- **Tấm lọc Seitz** (sợi cellulose kết hợp amian) đặt trong khung của màng lọc có kích thước lỗ lọc như sau:

Ký hiệu	Đường kính lỗ lọc
E_k	1,4 - 1,8 mcm
E_{KS}	1,2 - 1,4 mcm
E_{KS1}	1,0 - 1,2 mcm
E_{KS2}	0,3 - 1,0 mcm

- **Ống lọc KNIKFI:** ống lọc này do Viện nghiên cứu hóa dược Kharcov chế tạo. Nguyên tắc cấu tạo của ống lọc như mô tả ở hình 2.11; ống lọc dựa trên sự chênh lệch áp suất tĩnh, hiệu suất lọc có thể đạt 30 lít/giờ.



Hình 2.1 2: Sơ đồ ống lọc KNIKFI

3.2.2. Các vật liệu lọc làm từ thủy tinh xốp, sứ xốp

Các phễu lọc thủy tinh xốp có ưu điểm là trơ về mặt hóa học và có lỗ lọc rất bé thường dùng để lọc dung dịch thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt. Phễu lọc thủy tinh xốp không hấp thụ các chất trong dung dịch lọc, do đó rất thích hợp đối với các dung dịch alcaloid, enzym...

Kích thước lỗ lọc của Một số loại dụng cụ lọc với các vật liệu thủy tinh xốp, sứ xốp như sau:

- Phễu lọc thủy tinh xốp:

Ký hiệu	Đường kính lỗ lọc
G - 00	500 - 200 mcm
G - 0	200 - 150 mcm
G - 1	150 - 90 mcm
G - 2	90 - 45 mcm
G - 3	45 - 15 mcm
G - 4	15 - 5 mcm
G - 5	1,5 - 1 mcm

- Nén lọc sứ xốp Chamberland:

Ký hiệu	Đường kính lỗ lọc
L1	8,9 - 4,7 mcm
L2	4,7 - 2,2 mcm
L3	2,2 - 2,0 mcm
L4	2 - 1 mcm

3.2.3. Các màng lọc polyme tổng hợp

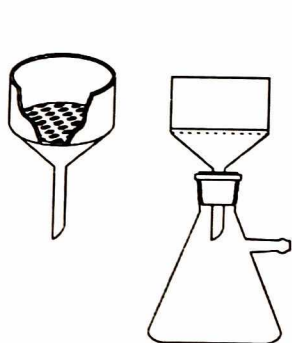
Màng lọc được chế tạo từ ester của cellulose, như cellulose acetat, cellulose nitrat có kích thước lỗ lọc từ 0,05 - 10 mcm, thường dùng loại có lỗ lọc 0,45 mcm để lọc trong dung dịch thuốc và màng có lỗ lọc 0,22 mcm để vô khuẩn dung dịch bằng cách lọc (loại bỏ vi khuẩn). Một số màng còn được chế tạo từ nguyên liệu polyme như teflon, polyvinylclorid, polypropylen... Các màng lọc polyme có mật độ lọc cao (10^8 lỗ/cm²) đảm bảo hiệu suất lọc cao.

Các phương pháp lọc:

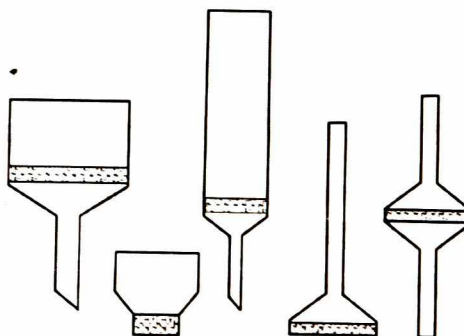
Theo phương trình Hagen-Poiseuille tốc độ chất lỏng đi qua các lỗ của vật liệu lọc phụ thuộc vào hiệu số áp suất tác dụng lên hai mặt của màng lọc. Tùy theo sự chênh lệch áp suất giữa hai bề mặt của màng lọc, có thể chia ra ba phương pháp lọc:

- Lọc dưới áp suất thủy tĩnh.
- Lọc dưới áp suất giảm (lọc hút chân không).
- Lọc với áp suất cao (lọc nén).

Trong trường hợp lọc dưới áp suất thủy tĩnh chất lỏng đi qua màng lọc dưới áp lực tỷ lệ thuận với chiều cao cột chất lỏng. Để tăng tốc độ lọc các dung dịch sánh nhớt có thể dùng biện pháp lọc nóng với những phễu có thành đôi. Ở giữa hai thành phễu có nước nóng hoặc hơi nước nóng lưu thông, hoặc đốt nóng bằng dòng điện. Trong phương pháp lọc dưới áp suất giảm người ta tăng hiệu số áp lực giữa hai bề mặt của màng lọc bằng cách thực hiện chân không ở phía dưới của màng lọc nhờ các loại bơm chân không hoặc sức hút của vòi nước. Khi lọc các dung dịch nóng tránh làm chân không cao vì có thể làm sôi dung dịch. Để lọc dưới áp suất giảm, thường dùng phễu lọc thủy tinh xếp, sứ xếp, lọc Buchner (Hình 2.12, 2.13).



Hình 2.1 3: Sơ đồ phễu lọc Buchner



Hình 2.1 4: Sơ đồ các loại phễu lọc thủy tinh xếp

Khi lọc dưới chân không, hiệu số áp suất ở trên và dưới màng lọc chỉ có thể đạt đến trị số tối đa 1 atm. Áp lực này trong một số trường hợp (khi lỗ của tấm vật liệu lọc hết sức nhỏ) không đủ để tạo tốc độ lọc lớn. Muốn có tốc độ lớn hơn, phải dùng phương pháp lọc dưới áp suất cao của khí nén có thể đến vài atm để đẩy dung dịch qua màng lọc. Thông thường người ta dùng không khí nén. Đối với các chất dễ oxy hóa nên dùng khí nén trơ như nitơ.

4. Hoàn chỉnh, đóng gói và kiểm nghiệm thành phẩm

Dung dịch thuốc trước khi đóng gói thành phẩm, được kiểm tra chất lượng, phải đạt tiêu chuẩn chất lượng đề ra về các chỉ tiêu lý hóa như độ trong, tỉ trọng, định tính, định lượng các thành phần dược chất, dung môi...

Dung dịch thuốc thường được đóng lọ thủy tinh hoặc lọ chất dẻo (polyethylen, polyvinylclorid, polystyren). Lọ thủy tinh, chất dẻo cần đạt yêu cầu chất lượng theo Dược điển như về độ trung tính, không tương kỵ với dược chất, dung môi...

Các nắp, nút cao su không được hấp thụ dược chất cũng như đưa tạp chất (có trong thành phần cao su) vào dung dịch thuốc.

5. Pha chế dung dịch thuốc theo đơn

Như đã nêu ở trên, các thành phẩm bào chế nói chung và dung dịch thuốc nói riêng theo nguồn gốc công thức thuốc được chia làm hai loại:

- Thuốc sản xuất theo lô mẻ với số lượng lớn theo quy trình sản xuất và tiêu chuẩn chất lượng đã được đăng ký với Cục quản lý Dược.
- Thuốc bào chế theo đơn của bác sĩ.

Thuốc sản xuất theo lô, có ưu điểm là cung ứng được số lượng lớn thuốc cho người bệnh, chất lượng của thuốc được kiểm soát chặt chẽ theo lô sản xuất, nhưng có nhược điểm là không thể hoàn toàn phù hợp cho việc điều trị từng bệnh nhân do có thể trạng khác nhau.

Thuốc bào chế theo đơn của bác sĩ, do thành phần và liều lượng các dược chất được thay đổi tùy theo thể trạng từng bệnh nhân, nên đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn. Tuy nhiên, việc bào chế theo đơn đòi hỏi người dược sĩ phải có kiến thức và kỹ thuật bào chế cũng như ý thức trách nhiệm cao để đảm bảo chất lượng của thành phẩm.

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

Kiểm tra đơn thuốc đảm bảo đúng các quy chế và không sai sót về chuyên môn với một số nội dung như sau:

- (1) Trong đơn thuốc cần ghi rõ tên, tuổi, địa chỉ bệnh nhân, lưu ý tháng tuổi của bệnh nhân trẻ em.
- (2) Tên dược chất, khối lượng chỉ định pha chế (nồng độ, hàm lượng trong đơn thuốc).
- (3) Liều lượng chỉ định, đường dùng, cách dùng đảm bảo an toàn hợp lý.
- (4) Thành phần và chỉ định của đơn thuốc có vi phạm các vấn đề tương kỵ, tương tác thuốc hay không.
- (5) Chức danh, địa chỉ và chữ ký của người kê đơn.

- (6) Ngày kê đơn (ngày ký tên trên đơn thuốc).
- (7) Mẫu đơn thuốc có đảm bảo tính hợp pháp theo quy chế hiện hành hay không.
- (8) Người pha chế cần thực hiện đúng kỹ thuật bào chế, chú ý đảm bảo đúng quy chế về nhãn và vật liệu bao gói.
- (9) Lưu đơn thuốc, vào sổ theo dõi để đảm bảo công tác theo dõi quản lý, thanh tra của cơ sở pha chế cũng như của các cơ quan chức năng quản lý của ngành.

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

Các dung dịch thuốc thường được kê đơn với lượng ít, do đó trong khi pha chế, phải mất nhiều thì giờ vào việc cân đong từng lượng nhỏ dược chất và rửa dụng cụ. Mặt khác, cân, đong từng lượng nhỏ dược chất thường đưa đến những sai số lớn.

Để hợp lý hoá các động tác bào chế, rút ngắn thời gian pha chế và nâng cao độ chính xác cũng như chất lượng của chế phẩm, thường dùng những dung dịch mẹ có nồng độ nhất định đã được pha chế sẵn, khi điều chế một đơn thuốc không cần phải cân dược chất nguyên chất mà chỉ dùng các dụng cụ đong (ống đong, buret,...) để lấy một thể tích dung dịch mẹ tương đương với lượng dược chất. Ví dụ một số dung dịch mẹ: natri salycilat, natri sulfat 25%, kali bromid 5% hoặc 10%. Khi pha chế các dung dịch mẹ, tránh pha các dung dịch có nồng độ gần nồng độ bão hoà.

Các dung dịch mẹ của các hoá chất bền vững có thể bảo quản tối đa trong 1 tháng. Những chất kém bền vững như cloral hydrat, urotropin chỉ pha dung dịch mẹ để dùng trong 3 - 4 ngày, protargon, colacgon chỉ pha chế dùng trong 1 - 2 ngày. Không nên pha các muối alcaloid thành dung dịch mẹ vì rất nhanh hỏng.

Các dung dịch mẹ có thể là môi trường rất tốt cho vi khuẩn, nấm mốc phát triển, vì vậy phải điều chế trong điều kiện vệ sinh vô khuẩn. Các chai đựng và dụng cụ pha chế phải được tiệt khuẩn trước. Dung dịch mẹ sau khi điều chế bắt buộc phải lọc. Sau đó phải định tính và định lượng để điều chỉnh nồng độ đến quy định nếu cần.

Người ta đã cải tiến việc sử dụng các dung dịch mẹ trong pha chế bằng cách nối liền các bình đựng dung dịch thuốc với hệ thống buret hoặc ống hút. Những dung dịch dùng với số lượng ít, được cho vào chai có cắm sẵn ống hút có chia độ hoặc chai có sẵn ống nhỏ giọt hợp thức. Các bình đựng dung dịch có buret được mắc vào các giá quay, các chai nhỏ được đặt trong tủ kính. Các tủ này có thể quay tròn được để thuận tiện lấy dung dịch thuốc khi pha chế. Nhờ áp dụng những phương pháp này hiệu suất pha chế tăng lên nhiều lần.

IV. MỘT SỐ DUNG DỊCH THUỐC UỐNG VÀ DÙNG NGOÀI

Một số dung dịch thuốc uống và dùng ngoài có thành phần và kỹ thuật bào chế như sau:

1. Dung dịch thuốc nước

1.1. Định nghĩa, phân loại

Dung dịch thuốc nước (gọi tắt là thuốc nước) là dạng thuốc được điều chế bằng cách hoà tan một hoặc nhiều dược chất trong dung môi nước.

Thuốc nước còn có một số tên gọi riêng để chỉ cách dùng thuốc và mục đích điều trị như: thuốc súc miệng, thuốc rửa miệng, thuốc nhỏ tai, nhỏ mũi, thuốc thực trực tràng, thuốc nhỏ mắt...

1.2. Kỹ thuật điều chế

1.2.1. Dùng phương pháp hoà tan thông thường

Phương pháp hoà tan thông thường được áp dụng khi điều chế các dung dịch thuốc có dược chất dễ tan; chất ít tan, có thể đun nóng nước để hoà tan nhanh.

Một số ví dụ:

- *Dung dịch kiềm kép* (dung dịch Bougert) (theo ĐĐVN I):

Công thức:	Natri hydrocarbonat	0,6 g
	Natri hydrophosphat	0,6 g
	Natri sulfat	0,6 g
	Nước cất vô	200 ml

Cách điều chế: Hoà tan các dược chất trong nước cất, lọc.

- *Dung dịch acid boric 3%* (theo ĐĐVN III 2002)

Công thức:	Acid boric	3 g
	Nước cất vô	100 ml

Cách điều chế: Vì acid boric ít tan trong nước, để hoà tan nhanh cần hoà tan trong nước đun nóng. Sau đó để nguội, thêm nước vừa đủ 100ml, lọc.

- *Dung dịch đồng và kẽm sulfat* (dung dịch Dalibour) (theo ĐĐVN I)

Công thức:	Đồng sulfat	1 g
	Kẽm sulfat	4 g
	Dung dịch acid picric 0,1%	10 ml
	Cồn long não 10%	10 ml
	Nước cất vô	1000 ml

Cách điều chế: Hoà tan đồng sulfat vào trong 900 ml nước, sau đó vừa thêm dung dịch acid picric và thêm dần cồn long não, vừa thêm vừa khuấy đều. Thêm nước vừa đủ 1000ml. Để yên 24 giờ, lọc.

1.2.2. Dùng phương pháp hoà tan đặc biệt

Các phương pháp hoà tan đặc biệt được áp dụng như đã nêu trong mục kỹ thuật chung.

Một số ví dụ:

- **Dùng phương pháp tạo dẫn chất dễ tan :**

Dung dịch iod 1% (dung dịch Lugol) (theo ĐĐVN III 2002)

Công thức: Iod	1 g
Kali iodid	2 g
Nước cất vô	100 ml

Cách điều chế: Hoà tan kali iodid, iod trong khoảng 2 - 3 ml nước cất, khuấy kỹ cho đến khi tan hoàn toàn, thêm nước vừa đủ 100 ml, lọc nhanh qua bông.

- **Dùng chất diện hoạt làm tăng độ tan:**

Dung dịch cloroxilenol 5% (Dược điển Anh 1988)

Công thức: Cloroxilenol	50 g
Kali hydroxyd \	13,6 g
Acid oleic	7,5 g
Dầu thầu dầu \	63 g
Terpineol	100 ml
Ethanol 96%	200 ml
Nước tinh khiết (vừa đun sôi để nguội) vô	1000 ml

Cloroxilenol rất khó tan trong nước (độ tan 1:3000). Xà phòng kali ricinoleat được tạo thành từ KOH và dầu thầu dầu có vai trò là chất diện hoạt làm tăng độ tan cho cloroxilenol. Acid oleic dùng để trung hoà KOH còn dư, đảm bảo dung dịch trung tính, không gây kích ứng ăn mòn da, ổn định dược chất. Terpineol có vai trò tránh tủa cloroxilenol khi pha thêm nước do có khả năng hoà tan tốt cloroxilenol, mặt khác tạo mùi đặc trưng cho dung dịch thuốc, ethanol là dung môi đảm bảo cho phản ứng tạo xà phòng xảy ra nhanh.

Cách điều chế: Hoà tan KOH trong một lượng nước tối thiểu, thêm dung dịch dầu thầu dầu trong ethanol, khuấy kỹ (khoảng 1 giờ) cho đến khi thử 1 phần nhỏ hỗn hợp với 19 phần thể tích nước tạo được dung dịch trong. Thêm acid oleic để trung tính dung dịch xà phòng.

Hoà tan cloroxilenol trong phần ethanol còn lại. Dung dịch này được khuấy trộn với terpineol và dung dịch xà phòng. Vừa khuấy liên tục vừa thêm dần lượng nước còn lại cho đủ thể tích 1000ml.

Dung dịch cloroxilenol 5% trong suốt nhưng sẽ tạo nhũ dịch đục trắng khi pha loãng (20 lần), dùng sát khuẩn da.

1.2.3. Trường hợp dung dịch thuốc có các chất phản ứng với nhau tạo ra chất có tác dụng dược lý

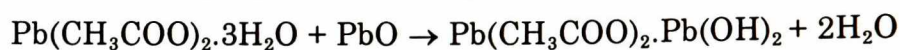
Có một số dung dịch thuốc không đi từ dược chất có sẵn để pha chế mà được chất được tạo ra trong quá trình pha chế.

Một số ví dụ:

- *Dung dịch chì acetat base :*

Chì acetat	30 g
Chì oxyd	10 g
Nước	7 g

Chì acetat base được tạo thành theo phản ứng sau đây:



Phản ứng này xảy ra rất chậm ở nhiệt độ thường, vì vậy phải điều chế dung dịch ở nhiệt độ cao theo phương pháp sau đây:

Hoà tan chì acetat với 80ml nước cất trong một bát sứ. Thêm chì oxyd đã tán mịn và đun, đồng thời khuấy liên tục cho đến khi hỗn hợp mất màu. Đậy bát, để lắng một lát, sau đó lọc vào chai. Trong khi lọc chú ý đây phểu.

Khi dịch lọc đã nguội, thêm nước cất cho đủ 100 g hoặc cho đến khi đạt tỷ trọng 1,30 - 1,32.

Khi điều chế dung dịch chì acetat base cần dùng nước không có CO_2 vì chì acetat base phản ứng với CO_2 tạo chì carbonat không tan.



Để tránh nước hấp thụ một lượng lớn CO_2 từ không khí, lúc bắt đầu đun người ta chỉ hòa tan chì acetat trong một lượng nước nhất định cần thiết để thu được chì acetat base. Phần nước còn lại sẽ cho vào sau khi phản ứng đã kết thúc. Cần chú ý không nên đun lâu quá làm chì acetat sẽ bị phân hủy cho acid acetic và dễ bị carbonat hóa.

Dung dịch chì acetat base là một dung dịch trong suốt, không màu, vị hơi ngọt se, có phản ứng kiềm nhẹ. Dễ bị carbonat hóa trong không khí. Bảo quản dung dịch trong lọ kín.

Dung dịch chì acetat base phải chứa 13,5 - 14,8% chì.

Từ dung dịch này, người ta pha nước chì acetat base:

Dung dịch chì acetat base	2g
Nước thường vđ	100 ml

Trộn đều, thu được một chất lỏng trắng như sữa do chì carbonat, sulfat, clorid không tan mới được tạo thành. Nước chì acetat base chứa 0,28% chì, dùng để đắp các vết thâm tím.

- **Dung dịch kali asenit 1%** (dung dịch Fowler) (theo ĐĐVN I):

Thành phần có As_2O_3 (1g), K_2CO_3 (1g). Tinh dầu quế (1 giọt) làm thơm, ethanol 10ml, HCl 10% vừa đủ để trung tính, nước vừa đủ 100 ml. As_2O_3 phản ứng với K_2CO_3 khi đun nóng để tạo ra KAsO_2 .

1.2.4. Trường hợp trong dung dịch thuốc có chất làm giảm độ tan của dược chất

Như đã nêu trong mục kỹ thuật chung, các chất tạo muối kém tan với dược chất, các chất điện giải, có ion cùng tên làm giảm độ tan của dược chất trong dung dịch. Cần pha loãng nồng độ các chất này để không gây kết tủa dược chất khi hòa tan.

Ví dụ :

Rp.	Codein phosphat	0,5 g
	Natri bromid	10 g
	Nước vd.	200ml
	M.f. Sol	

Trong dung dịch có mặt ion bromid, codein phosphat dễ tan (độ tan 1 : 3,5) chuyển thành codein hydrobromid ít tan (độ tan 1 : 100) cần hòa tan riêng, pha loãng rồi phối hợp hai dung dịch dược chất.

1.3. Đóng gói và kiểm nghiệm thành phẩm

Quy định cụ thể riêng cho từng chế phẩm thuốc nước.

2. Siro thuốc

2.1. Định nghĩa, phân loại

Siro thuốc là những chế phẩm lỏng sánh, trong đó đường chiếm tỷ lệ cao (khoảng 56 - 64%), được điều chế bằng cách hòa tan dược chất, dung dịch dược chất trong siro đơn hoặc hòa tan đường trong dung dịch dược chất, dùng để uống.

Siro thuốc có một số ưu điểm như: Có thể che dấu được vị khó chịu của một số dược chất, thích hợp dùng cho trẻ em, với hàm lượng đường cao có thể hạn chế sự phát triển của vi khuẩn nấm mốc.

Theo cách hòa tan đường, siro được chia làm 2 loại: Siro điều chế nóng và siro điều chế nguội.

Theo mục đích sử dụng, phân ra loại siro dùng làm chất dẫn và siro thuốc. Siro thuốc có chứa dược chất có tác dụng điều trị bệnh. Siro dùng làm chất dẫn không có chứa dược chất, chỉ có các chất làm thơm, điều vị (như siro đơn, siro vỏ cam, siro cánh kiến trắng) dùng để phối với các dược chất khi pha chế thuốc.

2.2. Thành phần

Thành phần chính của siro thuốc bao gồm các dược chất, dung môi nước và đường. Siro thuốc có thể chứa một hoặc nhiều loại đường như sacharose, glucose, fructose, sorbitol, manitol, saccharin.

- Các chất làm tăng độ tan, tăng sinh khả dụng và độ ổn định của siro thuốc như: glycerin, propylen glycol, ethanol.
- Các chất làm tăng độ nhớt như Na CMC, PEG 1500...
- Các chất tạo hệ đệm pH, điều chỉnh pH, nhằm đảm bảo độ ổn định cho dược chất như acid citric, acid tartric, HCl, NaOH...
- Các chất chống oxy hóa như Na₂EDTA, natri metabisulfit...
- Các chất bảo quản chống nấm mốc: Nipagin, nipasol.
- Các chất màu, chất làm thơm...

2.3. Kỹ thuật điều chế

2.3.1. Điều chế siro thuốc bằng cách hòa tan dược chất, phối hợp dung dịch dược chất vào siro đơn

Cách điều chế này thường áp dụng cho trường hợp các siro thuốc có dược chất dễ tan trong siro đơn, các dược chất độc cần phải hòa tan trong một dung môi thích hợp sau đó phối hợp với siro đơn, đảm bảo đúng hàm lượng các dược chất. Các giai đoạn tiến hành như sau:

• Điều chế siro đơn:

Siro đơn có thể được điều chế bằng cách hòa tan sacharose trong nước nóng hay hòa tan ở nhiệt độ thường.

– Công thức siro đơn khi điều chế bằng cách hòa tan nóng: 165 g đường, 100g nước. Saccharose được hòa tan trong nước đặt trên nồi cách thủy, nhiệt độ không nên quá 60°C. Lọc nóng siro đơn qua nhiều lớp vải gạc. Kiểm tra tỉ trọng của siro đơn ở 105°C là 1,26 (hoặc ở 20°C là 1,314) tương ứng với nồng độ 64% đường có trong siro đơn.

– Công thức siro đơn điều chế ở nhiệt độ thường: 180g đường, 100g nước. Saccharose được đặt trong túi vải nhúng ngập ở bề mặt nước, để yên, quá trình hòa tan tự xảy ra theo cách đối lưu từ trên xuống. Khi đường hòa tan hết mới khuấy đều, thu được siro đơn có nồng độ đường đã cho theo công thức (do không có sự bay hơi dung môi như khi hòa tan nóng). Có thể dùng dụng cụ kiểu bình ngâm kiệt để điều chế siro đơn ở nhiệt độ thường.

Các siro đơn của các loại đường được điều chế tương tự như trên với hàm lượng đường tùy theo công thức (như siro đường sorbitol 70%, glucose 60%...).

• Chuẩn bị dung dịch dược chất (nếu có):

Trong thành phần siro thuốc nếu có các dược chất độc bảng A hoặc bảng B, cần phải dùng một lượng dung môi thích hợp tối thiểu để hòa tan, tạo thành dung

dịch dược chất. Các dược chất độc thường có hàm lượng nhỏ, một lượng nhỏ dung dịch các dược chất độc ảnh hưởng không đáng kể đến nồng độ đường trong siro, nhưng đảm bảo các dược chất đã được hòa tan hoàn toàn, trộn đều đồng nhất trong siro thuốc.

Một số dịch chiết dược liệu được cô đặc để thuận tiện khi pha siro thuốc theo cách phối hợp với siro đơn. Thường tỉ lệ phối hợp dịch chiết đậm đặc và siro đơn là 1 : 10.

- *Hòa tan dược chất, phối hợp dung dịch dược chất và siro đơn:*

Siro đơn có độ nhớt cao, cần đun nóng để dễ dàng hòa tan các dược chất. Việc hòa tan các dược chất vào siro đơn có ưu điểm không làm giảm tỉ lệ đường và nước có trong siro thuốc.

Các dung dịch thuốc được điều chế với dung môi nước hoặc thân nước (như ethanol, glycerin, propylen glycol...) dễ dàng phối hợp trộn đều đồng nhất với siro đơn.

Các chất phụ khác có trong thành phần được hòa tan vào dung dịch thuốc hoặc siro đơn một cách hợp lý tùy theo vai trò của chất phụ và tính chất của dược chất.

- *Hoàn chỉnh thành phẩm:*

Siro thuốc được lọc trong (lọc nóng), kiểm nghiệm phải đạt các chỉ tiêu đề ra trước khi đóng gói thành phẩm.

2.3.2. Điều chế siro thuốc bằng cách hòa tan đường vào dung dịch dược chất

Cách điều chế này thường được áp dụng để điều chế phần lớn các siro thuốc do thuận lợi cho việc pha chế các dung dịch dược chất, cũng như hòa tan các chất phụ, các loại đường khác nhau có trong công thức.

Các giai đoạn tiến hành như sau:

- *Chuẩn bị dung dịch dược chất:*

Dung dịch các dược chất có thể được pha chế bằng phương pháp hòa tan thông thường hay hòa tan đặc biệt. Các dịch chiết điều chế bằng cách chiết xuất dược liệu, hoặc hòa tan từ cao thuốc. Dung môi chất dẫn là nước thơm được điều chế bằng cách chưng cất, một số chất phụ khác được hòa tan ở giai đoạn này nhằm ổn định dung dịch thuốc hoặc tăng độ tan của dược chất.

- *Hòa tan đường vào dung dịch dược chất:*

Đường có thể được hòa tan nóng hoặc ở nhiệt độ thường vào dung dịch dược chất, như đã nêu khi điều chế siro đơn.

Cách hòa tan nóng có ưu điểm là nhanh và dễ lọc siro thuốc, nhưng không áp dụng được khi dược chất dễ phân hủy bởi nhiệt. Siro thuốc điều chế nóng thường đậm màu hơn do hiện tượng caramen hóa, có đường khử do thủy phân saccharose.

- *Đưa nồng độ đường đến giới hạn quy định:*

Nồng độ đường trong siro có thể được xác định bằng cách đo tỉ trọng hoặc đo nhiệt độ sôi, do có tương quan giữa nồng độ - tỉ trọng, nồng độ - nhiệt độ sôi (bảng 2.4 & bảng 2.5).

Bảng 2.4. Tỉ trọng của siro đơn và nồng độ đường ở 15°C

Nồng độ Đường (%)	Tỷ trọng Siro
65	1,3207
64	1,3146
60	1,2906
55	1,2614

Bảng 2.5. Mối quan hệ giữa nồng độ đường và nhiệt độ sôi của dung dịch đường saccharose trong nước

Nồng độ Đường (%)	Nhiệt độ sôi (°C)
10	100
20	100,6
30	103,6
64 - 65	105
80	112

Cách đo nhiệt độ sôi để xác định nồng độ đường mắc sai số lớn do nhiệt độ sôi thay đổi không nhiều khi thay đổi nồng độ. Dùng tỉ trọng kế hoặc dùng cách cân một thể tích xác định siro có thể đo được tỉ trọng của siro. Ví dụ: 1 lít siro đơn saccharose có nồng độ 64% ở 20°C phải có khối lượng 1,314 kg.

Loại phù kế chia độ theo Baume, có tương quan với tỉ trọng như trong bảng 2.6:

Bảng 2.6. Tương quan giữa độ Baume và tỉ trọng

Độ Baume	Tỷ trọng	Độ Baume	Tỷ trọng
28	1,2407	34,5	1,3100
29	1,2515	35	1,3202
30	1,2624	36	1,3324
31	1,2736	37	1,3448
32	1,2849	38	1,3574
33	1,2964	39	1,3703
34	1,3020	40	1,3834

Cách tính lượng nước cần thêm vào siro có nồng độ cao quá quy định như sau (tính ra gam):

$$X = \frac{ad_2(d_1 - d)}{d_1(d - d_2)}$$

Trong đó:

X: Lượng nước cần thêm (g)

a : Lượng siro cần pha loãng (g)

d_2 : Tỷ trọng nước = 1; (nếu dùng siro có nồng độ thấp có tỷ trọng d_2 thay cho nước, khi đó X là lượng siro nồng độ thấp cần lấy để thêm vào siro nồng độ cao).

d_1 : Tỷ trọng của siro cần pha loãng.

d : Tỷ trọng quy định của siro cần đạt được.

Khi dùng phù kế Baume, lượng nước cần dùng để pha loãng siro đến nồng độ quy định được tính theo công thức :

$$X = 0,033 a.D$$

Trong đó : X : lượng nước cần dùng để pha loãng

a : Lượng siro (g)

b : Số độ Baume đo được của siro cần pha loãng vượt quá 35° Baume

- **Làm trong siro:**

Siro thuốc cần được lọc nóng qua nhiều lớp vải gạc, vải dạ, loại giấy lọc đặc biệt dày và xốp, có lỗ lọc lớn có thể được dùng để lọc siro thuốc.

Nếu đi từ dịch quả, dịch chiết dược liệu, việc làm trong có thể phức tạp hơn do các chất kết tủa dạng các hạt keo. Về nguyên tắc các dung dịch dược chất cần được lọc trong trước khi hoà tan đường. Nếu dùng cách đun nóng không làm đông vón các tủa keo có thể áp dụng các biện pháp làm trong như sau:

- Dùng bột giấy lọc: 1g bột giấy nghiền thành bột nhão trong cối sứ với một ít nước nóng, đổ vào 1000 g siro đang nóng, đun sôi vài phút. Sau đó lọc qua vải. Cách này có ưu điểm không đưa tạp chất lạ vào siro thuốc.

- Dùng lòng trắng trứng: một lòng trắng trứng dùng cho 10 lít siro. Hoà tan lòng trắng trứng trong siro, khuấy trộn, albumin lòng trắng trứng sẽ kết tủa lôi cuốn các tiểu phân nhỏ lơ lửng khó lọc trong siro. Hớt bỏ kết tủa, lọc siro qua vải. Cách này có nhược điểm đưa một số protein phân tử nhỏ tan được vào trong siro, có thể gây tượng kỵ với dược chất.

2.4. Kiểm soát chất lượng - bảo quản

Siro thuốc được quy định các chỉ tiêu chất lượng về tính chất lý hoá theo Dược điển như độ trong, tỷ trọng, định tính, định lượng các thành phần dược chất...

Để bảo quản, trong thành phần siro thuốc thường có các chất chống nấm mốc như nipagin, nipasol (tỉ lệ 0,03 - 0,05%). Siro thuốc được đóng chai lọ kín. không nên để nơi lạnh vì có thể kết tinh đường trong siro.

2.5. Một số ví dụ siro thuốc

2.5.1. Điều chế siro thuốc bằng cách hoà tan đường vào dung dịch dược chất

a. Siro iodotanic (theo ĐĐVN I, tập I)

Iod	2 g
Tanin	4 g
Nước cất	400 g
Đường trắng	600 g

Tán nhỏ iod cho vào bình thuỷ tinh. Thêm tamin, nước theo số lượng đã ghi ở trên và 100 g đường. Đun cách thuỷ ở gần 60°C, thỉnh thoảng khuấy. Khi iod đã tan hết và dung dịch không còn phản ứng với giấy hồ tinh bột, cho lượng đường còn lại vào bình và tiếp tục đun cách thuỷ cho tan hết đường.

Chế phẩm màu nâu đỏ, vị ngọt, sẵn.

Siro này có tỉ trọng 1,30 ở 20°C.

Có thể điều chế siro iodotanic theo công thức sau:

Iod	0,1 g
Kali iodid	0,1 g
Nước	1 g
Acid tanic	0,25 g
Glycerin	5 g
Siro gôm	25 g
Siro đơn vđ.	100 g

Hoà tan iod và kali iodid trong nước và trộn với dung dịch tanin trong glycerin. Sau đó thêm siro gôm và 5 g siro đơn. Đun cách thuỷ hỗn hợp ở 60°C. Thỉnh thoảng khuấy cho đến khi 1ml hỗn hợp pha loãng với 10ml nước cất không còn cho phản ứng với hồ tinh bột. Thêm lượng siro đơn còn lại và trộn đều.

b. Siro cánh kiến trắng (theo ĐĐVN I, tập I).

Cánh kiến trắng	30 g
Nước cất	500 ml
Dung dịch amoniac 1%	700 ml
Đường trắng	1800 g

Tán nhỏ cánh kiến trắng trong cối sứ, cho vào bát sứ có nắp, thêm 500 ml nước, đun cách thủy sôi trong 2 giờ liền, thỉnh thoảng khuấy bằng đũa thủy tinh. Để nguội gạn lấy nước và lọc qua vải thưa.

Thêm 500 ml dung dịch amoniac 1% vào bã, đun cách thủy sôi trong 1 giờ thỉnh thoảng khuấy. Để nguội, gạn nước, lọc qua vải thưa rồi tập trung vào dịch sắc đầu.

Chiết một lần nữa bằng 200 ml dung dịch amoniac 1% theo cách trên, cuối cùng đổ vào dịch sắc đã tập trung ở trên cho vừa đủ 1000 ml.

Thêm 1,8 kg đường vào 1000 ml dịch sắc, đậy kín, đun cách thủy, thỉnh thoảng khuấy cho tan hết rồi lọc qua vải. Siro thu được lỏng sánh, màu vàng hơi nâu, có thể hơi đục lờ, mùi thơm cánh kiến trắng, thoảng mùi vani, vị ngọt.

Tỷ trọng ở 25°C: 1,298 - 1,32

c. Siro sắt II sulfat (theo USP 23)

Sắt II sulfat	40 g
Acid citric	2,1 g
Cồn bạc hà	2 ml
Saccharose	825 g
Nước cất vđ.	1000 ml

Hoà tan sắt II sulfat, acid citric, cồn bạc hà và 200 g saccharose trong 450ml nước, lọc dung dịch thu được. Hoà tan phần đường còn lại trong dịch lọc, thêm nước đủ 1000 ml (lọc lại siro nếu thấy cần thiết). Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

d. Siro loratadin 0,5%

Công thức :	Loratadin	0,1 g
	Propylen glycol	7,2 g
	Glycerin	18,0 g
	Acid citric khan	0,7 g
	Natri benzoat	0,1 g
	Saccharose	54 g
	Chất màu	vđ
	Chất làm thơm	vđ
	Nước tinh khiết vđ.	100 ml

Là siro thuốc có tác dụng kháng histamin mạnh, tác dụng kéo dài, điều trị viêm mũi dị ứng, sổ mũi thời tiết, viêm da dị ứng, mày đay.

e. Siro terbutalin 0,3%

Công thức:	Terbutalin sulfat	0,3 g
	Glyceryl gaiacolat	13,3 g
	Nipagin	0,9 g
	Nipasol	0,2 g
	Saccharose	600 g
	Glycerin	125 g
	Natri dihydro phosphat	1,2 g
	Acid citric khan	1,2 g
	Chất thơm	vđ
	Nước tinh khiết vđ.	1000 ml

Là siro thuốc được chỉ định điều trị hen phế quản, viêm phế quản, khí phế thũng và các bệnh phổi khác có kèm co thắt.

2.5.2. Điều chế siro thuốc bằng cách hoà tan được chất, dung dịch được chất vào siro đơn

a. Siro cloral (theo ĐĐVN I, tập I)

Công thức:	Cloral hydrat kết tinh	5,0 g
	Nước	4,5 g
	Cồn bạc hà	0,5 g
	Siro đơn	90,0 g

Hoà tan cloral hydrat trong nước, thêm cồn bạc hà, siro đơn, khuấy đều.

Chất lỏng sánh, không màu, mùi bạc hà, vị ngọt, hơi đắng. Tỷ trọng khoảng 1,306 - 1,314.

b. Siro Brocan (52 TCN - 217 - 87)

Công thức:	Calci bromid	2,25 g
	Cloral hydrat	0,39 g
	Siro đơn vđ.	100,0 g

Có tác dụng an thần, gây ngủ

c. Siro dextromethophan 0,3%

Công thức :	Dextromethophan hydrobromid	0,30 g
	Nipagin	0,045 g
	Nipasol	0,029 g
	Ethanol	0,250 g

Dung dịch glucose 60%	100,00 g
NaOH vđ.	pH 4,75
Chất thơm	vđ
Nước tinh khiết vđ.	100 ml

Thuốc có tác dụng dịu ho không gây nghiện thay cho codein và các chế phẩm chứa morphin gây nghiện.

d. Siro bromhexidin

Công thức : Bromhexidin hydroclorid	0,08 g
Carboxymethyl cellulose	0,35 g
Glycerin	2 g
Acid benzoic	0,1 g
Propylen glycol	5 g
Natri saccharin	0,03 g
Natri cyclamat	0,3 g
Acid tartric	0,16 g
Dung dịch sorbitol 70%	25,8 g
Ethanol	2,7 ml
Chất màu, chất thơm vđ.	
Nước tinh khiết vđ.	100 ml

Là siro thuốc có tác dụng tiêu chất nhầy, chỉ định điều trị viêm thanh quản kèm hen,...

2.5.3. Siro dùng cho người bệnh tiểu đường

Những người bị bệnh tiểu đường không được phép dùng đường. Để vẫn có thể cho người bệnh sử dụng một số thuốc dưới dạng siro, người ta đã thay siro đơn điều chế từ đường saccharose bằng siro có công thức như sau:

Natri carboxymethyl cellulose	1 g
Nipagin	0,2 g
Saccharin	0,2 g
Ethanol	2 ml
Nước vđ.	100 g

Hoà tan nipagin và saccharin trong ethanol. Rắc natri carboxymethyl cellulose lên mặt nước, thỉnh thoảng khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn. Thêm dung dịch nipagin và saccharin trong ethanol. Trộn đều.

Chất lỏng sánh, không màu, vị giống siro đơn.

3. Thuốc nước chanh

3.1. Định nghĩa

Thuốc nước chanh là những dung dịch acid, muối hữu cơ, vô cơ, được làm ngọt, làm thơm và đôi khi có hơi CO_2 dùng để uống giải khát, trong thành phần có một số dược chất.

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

3.2. Kỹ thuật điều chế

Dung môi để pha thuốc nước chanh là nước cất.

Các acid tham gia vào thành phần thuốc nước chanh có thể là acid hữu cơ hoặc vô cơ (acid sulfuric, acid tartric, acid citric,...). Các muối thường dùng magnesi citrat, natri tartrat, kali bitartrat. Muốn nước chanh có hơi CO_2 (gas) có thể sục CO_2 vào thuốc nước chanh đã điều chế hoặc có thể tạo CO_2 ngay trong dung dịch bằng cách cho natri hydrocarbonat phản ứng với acid có trong dung dịch.

Thuốc nước chanh thường được điều chế bằng cách hoà tan và trộn lẫn các chất có trong công thức. Đối với thuốc nước chanh có hơi, lượng CO_2 trong dung dịch phụ thuộc vào thành phần và cách điều chế. Nếu hoà tan natri hydrocarbonat, sau đó hoà tan acid, CO_2 tạo thành sẽ mất đi một phần lớn.

Nếu pha riêng các dung dịch natri hydrocarbonat và acid, và chỉ trộn lẫn trước khi dùng, có thể giữ được lượng CO_2 nhiều hơn. Tuy nhiên cũng có thể trộn chung acid và natri hydrocarbonat khô vào một chai có thành dày, đã được sấy khô, có dung tích gấp 2 lần thể tích dung dịch thuốc nước chanh cần pha chế. Sau đó thêm siro. Cho nước hoặc dung dịch dược chất vào chai sau cùng. Đậy nút đảm bảo kín.

Có thể lọc các thuốc nước chanh không có hơi. Thuốc nước chanh có hơi thường không lọc. Khi cần có thể lọc riêng các dung dịch acid và natri hydrocarbonat trước khi trộn lẫn với nhau.

Dung dịch thuốc nước chanh do chứa một lượng đường nhất định, là môi trường thuận lợi cho vi khuẩn, nấm mốc phát triển. Vì vậy, chỉ pha chế khi dùng. Có thể bảo quản một hai ngày ở chỗ mát.

Để khắc phục nhược điểm chóng hỏng và dễ mất CO_2 của thuốc nước chanh, hiện nay đã sản xuất cốm hoặc viên sủi bọt có thành phần tương tự (acid, các muối, natri hydrocarbonat, đường, chất làm thơm,...). Khi dùng hoà tan cốm hay viên vào nước cất hoặc nước đã đun sôi để nguội.

3.3. Một số ví dụ

3.3.1. Pha chế thuốc nước chanh acid citric có hơi

Công thức:

– Dung dịch 1:

Natri hydrocarbonat	4,0 g
Siro đơn	15,0 g
Nước vđ	100 ml

– Dung dịch 2 :

Acid citric	3,5 g
Siro acid citric	15,0 g
Nước vđ.	100 ml

Trong một chai hoà tan natri hydrocarbonat trong nước sau đó thêm siro đơn. Trong một chai khác, hoà tan acid citric rồi thêm siro đơn.

Khi dùng, uống một thìa dung dịch 1, sau đó uống một thìa con dung dịch 2. Khí carbonic tạo thành ngay trong dạ dày, có tác dụng chống nôn.

Nếu muốn pha chế (chỉ đóng vào một chai), dùng công thức sau:

Acid citric	15,0 g
Natri hydrocarbonat	2,0 g
Siro đơn	15,0 g
Nước vđ.	100 ml

Cho acid citric và natri hydrocarbonat vào đáy chai. Thêm siro. Sau đó cho nước từ từ và cẩn thận vào chai để tránh xáo trộn lớp nước siro. Đậy nút kín, lắc trước khi dùng.

3.3.2. Thuốc nước chanh tấy magnesi citrat

Công thức: Acid citric	32 g
Magnesi hydrocarbonat	20 g
Nước cất	300 ml
Siro đơn	75 g
Cồn vỏ chanh tươi	1 g

Hoà tan acid citric trong một bát sứ. Có thể đun nóng để acid citric chóng tan. Thêm từ từ magnesi hydrocarbonat, vừa thêm vừa khuấy. Khi phản ứng đã kết thúc (hết sủi bọt), lọc dung dịch này vào chai đã có sẵn siro đơn và cồn chanh tươi. Đậy nút.

Muối tấy magnesi citrat được tạo thành do phản ứng của magnesi hydrocarbonat với acid citric.

Nếu không có magnesi hydrocarbonat có thể thay bằng magnesi oxyd 8,80 g.

Chú ý phải ghi lượng magnesi citrat có trong công thức trên nhãn. Dán nhãn phụ "lắc trước khi dùng".

3.3.3. Thuốc nước chanh tẩy natri tartrat

Công thức: Acid tartric	20 g
Natri hydrocarbonat	22 g
Siro acid tartric	60 g
Nước cất	400 ml

Cho 5 g acid tartric vào chai. Sau đó cho toàn lượng siro acid tartric vào chai. Hoà tan riêng natri hydrocarbonat vào một ít nước, rồi thêm lượng acid tartric còn lại. Khuấy kỹ. Lọc dung dịch vào chai. Đậy nắp kín.

Dung dịch trong suốt, không màu, vị ngọt hơi chua.

Công thức trên cho một thuốc nước chanh có 30 g natri tartrat. Muốn có những lượng natri tartrat khác nhau, phải tính lượng acid tartric và natri hydrocarbonat cần dùng.

Chỉ điều chế dung dịch khi cần. Trên nhãn ghi lượng natri tartrat có trong công thức và dán nhãn phụ "lắc trước khi dùng".

4. Nước thơm

4.1. Định nghĩa

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

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

4.2. Kỹ thuật điều chế

Điều chế nước thơm thường dùng dược liệu tươi hoặc khô có chứa các hợp chất dễ bay hơi hoặc các tinh dầu.

Khi cất dược liệu tươi sẽ thu được thành phẩm trong và thơm. Nhưng đối với một số nước thơm (quế, đinh hương...) chỉ có thể thu được thành phẩm tốt khi sử dụng dược liệu khô.

Các chất bay hơi và tinh dầu thường có trong nhiều bộ phận khác nhau của thực vật nhưng hay gặp nhất là ở hoa, lá và vỏ. Cần phải thu hái dược liệu đúng lúc: Hoa nên thu hái lúc sắp nở, lá thu hái lúc cây sắp ra hoa hoặc chớm ra hoa, quả thu hái lúc bắt đầu chín, rễ cần hành thường được thu hái khi cây đã phát triển hoàn toàn.

Nếu điều chế nước thơm bằng cách hoà tan tinh dầu trong nước, phải dùng loại tinh dầu tốt, không dùng những loại tinh dầu đã để quá lâu, đã bị oxy hoá do ảnh hưởng của không khí và ánh sáng, đã bị biến màu và thay đổi mùi vị.

4.2.1. Phương pháp cất kéo bằng hơi nước

Để điều chế nước thơm từ các dược liệu mỏng manh (hoa, lá...) thường dùng phương pháp cất kéo bằng hơi nước. Dụng cụ cất kéo bằng hơi nước bao gồm bộ phận tạo hơi nước, bộ phận chứa dược liệu và bộ phận ngưng tụ nối liền với bình hứng. Hơi nước được dẫn từ bộ phận đun sôi, sục vào nước ngâm dược liệu, lôi cuốn các tinh dầu và chất thơm bay hơi sang bộ phận ngưng tụ để tạo thành nước thơm.

Phương pháp cất kéo bằng hơi nước có ưu điểm là dược liệu chỉ tiếp xúc với hơi nước, không tiếp xúc với đáy nồi đun, tránh được hiện tượng quá nóng làm hỏng dược liệu và làm nước thơm có mùi khét. Cần chú ý là trước khi cất, dược liệu phải được chia nhỏ thích hợp (hoa, lá ở cỡ bột thô; rễ, hạt, quả nghiền mịn vừa).

Ở quy mô lớn, nhất là đối với dược liệu rắn chắc, người ta dùng phương pháp cất trực tiếp. Dược liệu và nước được cho thẳng vào nồi đun. Để dược liệu khỏi tiếp xúc với đáy nồi, thường đặt vỉ hoặc sàng cách xa đáy nồi. Cũng có thể cho dược liệu vào giỏ để ngập trong nước. Đối với dược liệu rắn chắc, tiến hành ngâm dược liệu trong 24 giờ với nước rồi mới tiến hành cất.

Khi chế nước thơm bằng phương pháp cất, cần chú ý trong giai đoạn đầu, dược liệu còn chứa nhiều tinh dầu, nên chỉ đun nóng vừa phải, mặt khác bộ phận ngưng tụ phải đủ lạnh để tránh hao hụt tinh dầu. Nếu tiến hành cất quá nhanh, tỷ lệ tinh dầu trong thành phẩm sẽ thấp. Thường thường những phần nước thơm hứng được đầu tiên chứa nhiều hợp chất thân nước (aldehyd, alcol, các acid...) và có mùi thơm dễ chịu.

Nước thơm hứng được cần lọc kỹ, sau đó để yên và gạn tinh dầu không tan (nếu có) bằng bình gạn. Lọc nước thơm qua giấy lọc hoặc bông đã thấm ướt với nước.

4.2.2. Phương pháp hoà tan tinh dầu trong nước

Vì nước thơm thu được bằng phương pháp cất thường khó bảo quản và công việc điều chế đòi hỏi nhiều thời gian nên người ta đã dùng các phương pháp hòa tan để điều chế nhanh chóng nước thơm.

Có thể điều chế nước thơm bằng cách pha loãng một dung dịch tinh dầu cồn với nước. Dung dịch tinh dầu cồn được pha chế theo công thức sau:

Tinh dầu	1 g
Ethanol 90° vd.	100 ml

Muốn điều chế nước thơm, trộn 3 ml dung dịch trên với 97 ml nước cất, khuấy kỹ và lọc.

Một phương pháp điều chế khác là dùng chất trung gian để phân tán tinh dầu trong nước. Các chất trung gian thường dùng là: bột talc, kaolin, bột giấy lọc...

Tinh dầu	1 g
Nước cất vd.	1000 ml
Bột talc	10 g

Nghiền trộn bột talc với tinh dầu. Sau đó thêm nước và khuấy lắt kỹ. Để yên 24 giờ, thỉnh thoảng khuấy. Sau đó lọc dung dịch qua giấy lọc đã thấm nước.

Hệ số tan của các tinh dầu trong nước là 0,05 tương ứng với nồng độ 0,5 g/l. Trong công thức trên phải dùng thừa tinh dầu vì nước chỉ hoà tan các phần thân nước mà rất ít hoà tan các phần sơ nước và các hydrocarbon kiểu terpen có mặt trong tinh dầu. Ở đây, bột talc đóng vai trò chất gây phân tán. Nước thơm điều chế bằng phương pháp này thường không được trong do các tiểu phân tinh dầu hoặc bột talc lọt qua giấy lọc. Gặp trường hợp này cần phải lọc lại chế phẩm. Nhược điểm của phương pháp là bột talc hấp phụ một lượng lớn tinh dầu.

Mặc dù nước thơm điều chế bằng phương pháp này không có mùi thơm dễ chịu như những chế phẩm thu được bằng phương pháp cất, nhiều Dược điển vẫn quy định dùng phương pháp này vì bảo đảm được nồng độ tinh dầu xác định và cho phép điều chế được từng lượng nhỏ nước thơm.

Trong những năm gần đây, những chất diện hoạt kiểu Tween được dùng ngày càng nhiều để hoà tan tinh dầu trong nước khi điều chế nước thơm. Công thức nước thơm đi từ tinh dầu như sau:

Tinh dầu	2,0 g
Tween 20	20,0 g
Ethanol	200,0 ml
Nước cất vd.	1000,0 ml

Các thành phẩm điều chế với Tween làm chất trung gian hoà tan có mùi thơm mạnh hơn, nồng độ tinh dầu xác định và có thể bảo quản được lâu hơn.

4.3. Kiểm soát chất lượng, bảo quản nước thơm

Nước thơm thường trong, không màu, có mùi đặc biệt của dược liệu hoặc tinh dầu dùng để điều chế. Tỷ trọng của nước thơm xấp xỉ tỷ trọng của nước cất, pH trung tính hoặc hơi acid.

Trừ nước là đào và nước cất quế có hoạt chất xác định, đa số các nước thơm khác chứa khoảng 0,03% tinh dầu. Định lượng tinh dầu bằng phương pháp chiết hoặc cất.

Những yếu tố phân huỷ nước thơm là nhiệt độ, ánh sáng, không khí và vi khuẩn, nấm mốc. Dưới tác dụng của nhiệt độ cao, một phần tinh dầu có thể bay hơi, ánh sáng và không khí oxy hoá tinh dầu làm nước thơm có mùi khét và trở nên acid hơn. Vi khuẩn, nấm mốc phát triển trong nước thơm làm chế phẩm thay đổi mùi, vị, màu sắc.

Cần đựng nước thơm trong lọ thủy tinh màu, nút kín, để ở chỗ mát. Có thể thêm nipagin, tỷ lệ 0,05% để bảo quản.

4.4. Một số ví dụ nước thơm

4.4.1. Nước thơm lá đào

Công thức: Lá đào tươi 100 g

Nước cất 400 ml

Cắt nhỏ, giã dập lá đào cho vào dụng cụ cất kéo bằng hơi nước. Tiến hành cất và hứng 100 ml nước thơm. Lọc nước thơm qua giấy lọc đã thấm nước.

Sau khi cất xong phải định lượng acid cyanhydric toàn phần (kết hợp và tự do). Nước thơm lá đào phải trong, mùi dễ chịu, chứa 0,1% acid cyanhydric. Đóng lọ đầy, nút kín, để chỗ tối.

4.4.2. Nước thơm bạc hà

Công thức: Ngọn bạc hà tươi 100 g

Nước cất vđ.

Cắt nhỏ ngọn bạc hà. Cất kéo với hơi nước. Hứng lấy 100 g thành phẩm. Nếu không có bạc hà tươi, dùng bạc hà khô, 20 g bạc hà khô ứng với 100 g bạc hà tươi.

Thành phẩm là chất lỏng hơi đục, mùi bạc hà, vị mát dễ chịu. 100 ml nước thơm bạc hà chứa 0,03 - 0,04% tinh dầu.

Có thể điều chế nước thơm bạc hà bằng phương pháp hoà tan tinh dầu như sau:

Tinh dầu bạc hà 1,5 g

Nước cất vđ. 100ml

Bột talc 15 g

Nghiền tinh dầu bạc hà với bột talc, sau đó lắc mạnh với nước cất đun sôi để nguội đến 40 - 50°C. Để yên 24 giờ. Thỉnh thoảng khuấy. Sau đó lọc qua giấy lọc đã thấm nước. Dung dịch trong hoặc hơi đục, không màu, có mùi vị bạc hà.

4.4.3. Nước thơm tiểu hồi

Công thức: Tinh dầu tiểu hồi 2 g

Tween 20 20 g

Ethanol 90° 300g

Nước cất 678 ml

Trộn tinh dầu tiểu hồi với Tween 20. Thêm ethanol. Thêm dần nước cất đã đun sôi để nguội đến 40 - 50 °C, vừa thêm vừa khuấy cho đến khi dung dịch trong hoàn toàn.

5. Potio

5.1. Định nghĩa, phân loại

Potio là dạng thuốc nước ngọt, chứa một hay nhiều dược chất, thường pha theo đơn và cho uống từng thìa (10 - 15ml).

Các potio thường hay gặp trong pha chế theo đơn, tuy vậy các Dược điển cũng có quy định một số công thức potio như: potio cồn quế, potio chống nôn...

Có thể phân potio thành 3 loại:

- Potio chính tên (potio dung dịch)
- Potio hỗn dịch
- Potio nhũ dịch

Dung môi và chất dẫn của potio là nước, nước cất thơm, nước hãm hoặc nước sắc dược liệu. Cũng có trường hợp dùng cồn thấp độ (potio cồn quế).

Dược chất tham gia vào thành phần của các potio rất đa dạng. Có thể là các cồn thuốc, cao thuốc, các hoá chất dễ tan trong nước hoặc ít tan trong nước, các hoá chất dễ bay hơi (ether, ethanol, tinh dầu...).

Ngoài ra trong thành phần các potio còn có các chất làm ngọt (siro đơn, siro thuốc hoặc hỗn hợp các siro).

Như đã nêu, trong công thức của potio có thể có các chất không tan trong nước phải phân tán dưới dạng hỗn dịch mịn hoặc nhũ tương (potio nhũ dịch).

Potio hỗn dịch, potio nhũ dịch áp dụng các phương pháp điều chế hỗn dịch, nhũ tương sẽ được nêu trong chương hỗn dịch, nhũ tương.

5.2. Kỹ thuật điều chế

Vì thành phần của các chất phức tạp nên khó có thể đề ra một phương pháp điều chế chung. Sau đây chỉ nêu lên một số điểm cần chú ý trong khi điều chế dạng thuốc potio này.

- Nếu trong potio có cồn thuốc, cao lỏng, phải trộn kỹ cồn thuốc, cao lỏng với lượng siro có trong đơn trước khi thêm các dược chất khác và chất dẫn. Nếu lượng cồn thuốc dưới 2 g, có thể lấy theo giọt, bằng ống đếm giọt hợp thức. Nếu lượng cồn thuốc quá 2 g, phải dùng cân.

- Các cao mềm và cao đặc thường được hoà tan trong siro nóng hoặc glycerin.

- Những dược chất tan được trong dung môi và chất dẫn thường được hoà tan trước rồi lọc vào chai.

- Đối với các potio có dược liệu, phải đun sôi nước để sắc hoặc hãm dược liệu. Nếu không có chỉ dẫn đặc biệt, tỷ lệ dược liệu, thường dùng để chế nước sắc hay nước hãm là 2% (dược liệu là lá hoa) và 4% (dược liệu là gỗ, thân, rễ).

- Nếu trong potio có tinh dầu, phải nghiền tinh dầu với đường để phân tán đều tinh dầu, rồi trộn với lượng siro có trong công thức.

Khi điều chế potio cần chú ý tránh các tương kỵ có thể xảy ra, nhất là các tương kỵ hoá học.

Do chứa một lượng nhỏ đường, các potio là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc. Chỉ nên điều chế khi dùng hoặc để dùng trong 1 - 2 ngày, đóng vào chai 60 - 125 ml. Nên bảo quản các potio trong chai nút kín, để ở chỗ mát.

5.3. Một số ví dụ

5.3.1. Potio cồn quế (theo DĐVN, tập I)

Công thức: Cồn quế	4 ml
Ethanol	20 ml
Siro đơn	20 ml
Nước cất vđ.	100ml

Hoà cồn quế với ethanol. Thêm siro, khuấy đều. Thêm nước vừa đủ 100ml. Trộn đều.

Dung dịch màu da cam, mùi quế, vị ngọt và cay.

Bảo quản trong chai kín.

5.3.2. Potio gôm

Công thức: Bột gôm arabic	10 g
Siro đơn	10 ml
Nước cất vđ.	150ml

Nghiền gôm với siro. thêm nước hoa cam, rồi thêm nước cất vđ 150 ml.

Chất lỏng trong hoặc hơi đục, màu vàng nhạt, vị ngọt mùi hoa cam.

- Có thể điều chế potio gôm theo công thức sau:

Dịch nhầy gôm arabic 25%	20 g
Siro cam	20 g
Nước cất vđ.	100 gml

Potio gôm thường dùng để làm chất dẫn cho các potio có dược chất rắn không tan trong nước.

5.3.3. Potio có cồn thuốc

Antipyrin	2g
Cồn aconit	Hai mươi lăm giọt
Siro hoa cam	30 g
Nước cất vđ.	150 ml

Cân 30 g siro hoa cam vào chai. Dùng ống đếm giọt hợp thức, nhỏ vào chai 25 giọt cồn aconit. Lắc để trộn. Hoà tan riêng antipyrin trong nước. Lọc dung dịch antipyrin vào chai. Trộn đều.

5.3.4. Potio có cao thuốc

Cao mềm canhkena	2 g
Cồn quế	10 g
Siro vỏ cam đắng	30 g
Nước cất vđ.	150 ml

Lấy một nửa lượng siro vỏ cam đắng, đun nóng để hoà tan cao mềm canhkena.

Trộn cồn quế vào lượng siro còn lại. Hợp hai siro với nhau, trộn đều rồi thêm nước vừa đủ 150 ml. Để tránh tủa các alcaloid trong cao canhkena nên thay nước cất bằng dung dịch nhầy gồm arabic 5%.

5.3.5. Potio có tinh dầu

Calci gluconat	10 g
Natri benzoat	5 g
Tinh dầu khuynh diệp	56 giọt
Siro codein	30 g
Siro đơn	20 g
Nước cất vđ.	150 gml

Muốn phân tán đều lượng tinh dầu khuynh diệp có trong đơn, phải nghiền tinh dầu với một ít đường. Calci gluconat ít tan trong nước lạnh. Cần chú ý tương kỵ giữa calci gluconat và natri benzoat tạo calci benzoat kết tủa.

- Có thể điều chế đơn này theo cách sau:

Tán mịn một ít đường trong cối (khoảng 20 g), thêm tinh dầu khuynh diệp nghiền trộn kỹ. Trộn đều hỗn hợp tinh dầu - đường vào siro codein và siro đơn. Hoà tan nóng calci gluconat. Sau khi để nguội, lọc vào hỗn hợp trên. Khuấy kỹ. Thêm dung dịch natri benzoat. Bổ sung nước cất vừa đủ 150 ml.

6. Elixir

6.1. Định nghĩa - kỹ thuật điều chế

Elixir là những chế phẩm thuốc lỏng, chứa một hay nhiều dược chất, thường chứa tỉ lệ lớn ethanol và saccharose hoặc polyalcol (như glycerin) cùng một số chất phụ thích hợp (như chất bảo quản chống nấm mốc...).

Elixir thường được bào chế sao cho liều dùng được tính bằng số thìa cafe (5ml). Elixir có thể được điều chế dưới dạng gói bột, cối khô trước khi sử dụng mới hòa tan cối hoặc bột trong nước. Kỹ thuật điều chế elixir cơ bản giống như

điều chế dung dịch thuốc nước, siro thuốc. Do thành phần có ethanol, glycerin, propylen glycol nên elixir có độ ổn định và sinh khả dụng tốt hơn, bảo quản được lâu hơn.

6.2. Một số ví dụ

6.2.1. Elixir paracetamol

Công thức: Paracetamol	24 g
Ethanol 96 ⁰	100 ml
Propylen glycol	100 ml
Cồn cloroform	20 ml
Siro đơn	275 ml
Chất màu, chất làm thơm	vd.
Glycerin vd.	1000 ml

Hoà tan paracetamol vào trong hỗn hợp ethanol, propylen glycol, cồn cloroform, thêm chất màu, chất làm thơm, siro đơn, rồi thêm glycerin vừa đủ. Khuấy đều.

6.2.2. Elixir phenobarbitan

Công thức: Phenobarbitan	3 g
Ethanol 90 ⁰	400 g
Glycerin	400 g
Chất màu, chất làm thơm	vd.
Nước tinh khiết vd.	1000 ml

Hoà tan phenobarbitan trong ethanol. Thêm các chất còn lại rồi thêm nước vừa đủ, khuấy đều.

6.2.3. Elixir piperazin citrat

Công thức: Piperazin citrat	187,5 g
Glycerin	100 ml
Siro đơn	45 g
Chất màu, chất làm thơm	vd.
Nước tinh khiết vd.	1000 ml

Hoà tan piperazin citrat trong 300ml nước, thêm các chất còn lại và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Khuấy đều.

7. Dung dịch cồn (ethanol) thuốc

7.1. Định nghĩa - kỹ thuật điều chế

Dung dịch cồn là những chế phẩm lỏng dùng trong hoặc dùng ngoài, gồm có một hoặc nhiều dược chất hoà tan hoàn toàn trong ethanol.

Dung môi để điều chế dung dịch cồn là ethanol và các hỗn hợp ethanol - nước, có thể hoà tan được các chất nhựa, tinh dầu, alcaloid base, và một số chất hữu cơ khác (resorcin, long não, menthol, acid salicylic...).

Độ tan của các hoá chất trong ethanol phụ thuộc vào nồng độ ethanol.

Thường điều chế dung dịch bằng cách hoà tan hoàn toàn dược chất trong dung môi. Các dung dịch ethanol có tính chất cảm quan, lý hoá tính riêng, đặc trưng cho các thành phần có trong dung dịch.

Để kiểm nghiệm các dung dịch cồn thường tiến hành định tính, định lượng hoạt chất, xác định hàm lượng ethanol và đo tỷ trọng của dung dịch.

7.2. Một số ví dụ

7.2.1. Cồn iod 5% (theo DĐVN II)

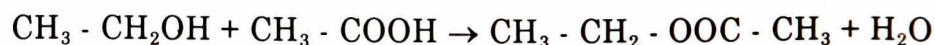
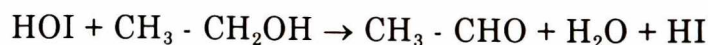
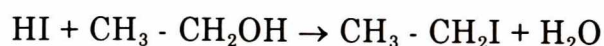
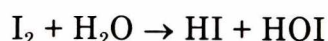
Công thức: Iod	5 g
Kali iodid	2 g
Ethanol 70° vd.	100 ml

Hoà tan 2g kali iodid trong 10 ml ethanol 70°. Cho thêm iod đã nghiền nhỏ, rồi thêm ethanol 70° cho đủ 100 ml. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn.

Dung dịch trong, màu đỏ nâu, mùi đặc trưng.

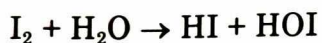
Chế phẩm phải có ít nhất 70% ethanol.

Trong công thức này kali iodid vừa là chất trung gian hoà tan vừa là chất ổn định.



Những phản ứng này đưa đến sự thay đổi màu sắc, tăng độ acid và giảm nồng độ iod của chế phẩm. Nếu trong ethanol có vết methanol, methyliodid tạo thành sẽ gây kích ứng da và niêm mạc. Nếu trong ethanol có vết aceton, aceton sẽ bị halogen hoá tạo triiodoaceton $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{I}_3$. Chất này có tính chất kích ứng niêm mạc.

Khi có mặt kali iodid, các phản ứng sẽ xảy ra như sau:



Do đó nồng độ iod tự do không bị biến đổi và chế phẩm không có tính chất kích ứng.

Bảo quản cồn iod trong bình có nút thuỷ tinh mài, ở chỗ mát.

7.2.2. Cồn long não 10% (theo DĐVN I)

Công thức: Long não thiên nhiên hay tổng hợp 10 g

Ethanol 90° vd. 100 ml

Hoà tan long não trong 80 ml ethanol. Thêm ethanol vừa đủ 100 ml.

7.2.3. Cồn bạc hà

Công thức: Tinh dầu bạc hà 20 g

Ethanol 90° vd. 1000 ml

Cho tinh dầu bạc hà và ethanol 90° vào một chai có nút kín. Đậy nút và lắc cho tan. Dung dịch trong, không màu, có mùi vị bạc hà.

7.2.4. Cồn chữa hắc lào, nấm da

Công thức: Acid benzoic ✓ 50 g

Acid salicylic 50 g

Iod 25 g

Ethanol 90° vd. 1000 ml

Hoà tan được chất đã nghiền mịn trong ethanol 90°, khuấy đều.

8. Dung dịch glycerin

8.1. Định nghĩa - kỹ thuật điều chế

Dung dịch glycerin còn gọi là thuốc glycerin, là những chế phẩm lỏng chứa dược chất hoà tan trong glycerin để dùng ngoài.

Thường hoà tan trong glycerin những dược chất như acid boric, borax, iod, tanin và nhiều chất khác.

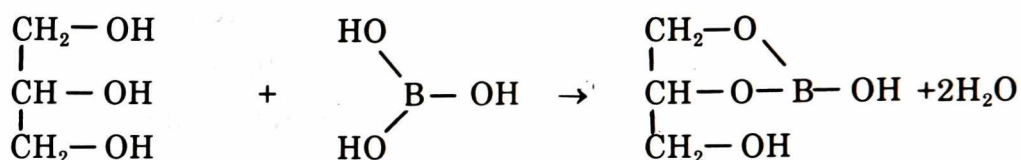
Glycerin có độ nhớt cao, vì vậy khi hoà tan dược chất nên đun nóng nhẹ (40 - 50°C) để làm giảm độ nhớt của glycerin và làm tăng độ tan của dược chất. Đôi khi phối hợp glycerin với ethanol để làm dung môi.

8.2. Một số ví dụ

8.2.1. Dung dịch acid boric và tanin trong glycerin

Công thức: Acid boric	1,0g
Tanin	2,0g
Glycerin	20,0g

Cho acid boric và tanin vào chai đã có sẵn glycerin. Đun cách thuỷ để hoà tan. Acid boric tác dụng với glycerin, tạo thành acid glyceroboric là một acid mạnh.



Để dung dịch này đỡ kích ứng niêm mạc, có thể dùng natri hydrocarbonat trung hoà acid glyceroboric. Khi trung hoà, phải thêm natri hydrocarbonat từ từ để tránh trào dung dịch ra ngoài.

8.2.2. Dung dịch glycerin - iod

Công thức: Iod	2 g
Kali iodid	4 g
Nước bạc hà	4 g
Glycerin	90 g

Hoà tan kali iodid và iod trong nước bạc hà rồi trộn với glycerin.

Dung dịch trong, màu nâu đỏ, sánh, có mùi iod và bạc hà.

- Có thể pha chế dung dịch glycerin - iod theo công thức sau:

Dung dịch cồn iod 10%	10 g
Glycerin	90 g

8.2.3. Dung dịch Bromoform (theo ĐĐVN I)

Công thức: Bromoform	10 g
Glycerin	30 g
Ethanol 90°	60 g

Cân vào một bình thuỷ tinh có nút mài ethanol, bromoform và glycerin. Trộn đều.

Chất lỏng không màu, trong suốt, vị ngọt, mùi bromoform và ethanol. Dung dịch có tỷ trọng bằng 1. Một gam chế phẩm cho 60 giọt.

Bảo quản trong lọ màu, kín.

8.2.4. Dung dịch digitalin 0,1% (theo ĐĐVN I)

Công thức: Digitalin	Mười centigam
Ethanol 90°	46 g
Glycerin	40 g
Nước cất vđ.	100 ml

Hoà tan digitalin trong ethanol, thêm glycerin và cuối cùng thêm nước vừa đủ 100ml.

Dung dịch trong, không màu, vị đắng. Chế phẩm có tỷ trọng gần bằng nước nhưng có sức căng bề mặt nhỏ so với sức căng bề mặt của nước. Một gam chế phẩm chứa 0,001g digitalin và chứa 50 giọt.

8.2.5. Dung dịch nhỏ tai cloramphenicol 5% trong propylen glycol

Công thức: Cloramphenicol	5 g
Propylen glycol vđ.	100 ml

Clormphenicol ít tan trong nước, dễ tan trong propylen glycol. Pha chế dung dịch bằng cách hoà tan được chất trong dung môi đã đun nóng, khuấy đều.

9. Dung dịch dầu

9.1. Định nghĩa - kỹ thuật điều chế

Dung dịch dầu là những chế phẩm thu được bằng cách hoà tan một hoặc nhiều dược chất trong dầu.

Trong bào chế người ta thường dùng dầu oliu, dầu hướng dương. Ở Việt Nam hay dùng dầu lạc và dầu thầu dầu.

Người ta điều chế dầu lạc bằng cách ép lạnh hạt lạc. Dầu lạc là chất lỏng màu vàng sáng, có mùi và vị dễ chịu. Tỷ trọng của dầu lạc biến đổi trong khoảng 0,914 - 0,920 ở 20°C. Chỉ số xà phòng hoá : 185 - 195. Chỉ số acid không quá 3. Chỉ số iod 84 - 100.

Dầu lạc có thành phần chủ yếu là các glycerid của các acid arachidic, linoleic, oleic và linoleic. Dầu lạc ít tan trong ethanol, tan trong ether, cloroform và ether dầu hỏa.

Dầu thầu dầu là dầu béo ép lạnh từ hạt cây thầu dầu (*Ricinus communis* Lin), họ Cỏ sữa (*Euphorbiaceae*); là chất lỏng trong, sáng và nhớt, không màu hoặc vàng rất nhạt; vị khó chịu. Tỷ trọng của dầu thầu dầu khoảng 0,953 - 0,964. Chỉ số xà phòng hoá 176 - 186. Chỉ số acid không quá 3. Chỉ số iod 82 - 90. Chỉ số acetyl không dưới 140. Dầu thầu dầu tan theo bất cứ tỷ lệ nào trong ethanol tuyệt đối và trong acid acetic loãng. Tan trong một thể tích ethanol 95% và trong hai thể tích ethanol 90%.

Ngoài dầu lạc, dầu thầu dầu, có thể dùng dầu vừng, dầu hạnh nhân, dầu hạt thuốc phiện, dầu động vật (gan cá).

Dầu có thể hoà tan được các chất béo, các tinh dầu, nhựa, alcaloid base, một số chất vô cơ (phosphor, iod...)

Thường thường, dung dịch dầu được pha chế bằng cách hoà tan dược chất trong dầu. Dược chất cần phải khô để tránh làm đục dung dịch và tránh làm biến đổi dầu trong khi bảo quản.

Để tăng tốc độ hoà tan, có thể đun nóng nhẹ dầu. Hoà tan nóng các chất bay hơi (tinh dầu) phải tiến hành trong lọ nút kín.

Muốn hoà tan nhanh được chất, có thể dùng một dung môi trung gian trộn lẫn được với dầu như ether, cloroform, aceton... Được chất được hoà tan trong dung môi trung gian thích hợp rồi trộn lẫn với dầu, sau đó làm bay hơi dung môi trung gian bằng cách hâm nóng.

Đối với những chất khó tan trong dầu, có thể dùng chất trung gian hoà tan. Một số alcaloid base sẽ hoà tan trong dầu nhanh hơn nếu được chất chuyển thành muối oleat.

Sau khi pha chế, có thể lọc dung dịch dầu qua giấy lọc có lỗ xối lớn và đã được sấy khô. Để tăng tốc độ lọc, thường lọc nóng.

Tính chất của dung dịch dầu phụ thuộc vào dược chất có trong chế phẩm.

Dung dịch dầu phải không được có mùi ôi khét. Nếu không được bảo quản cẩn thận, dung dịch dầu dễ bị biến chất (thủy phân và oxy hoá) dưới tác dụng của oxy trong không khí, của độ ẩm, ánh sáng, vi khuẩn. Những sản phẩm phân hủy dầu có thể gây kích ứng da và làm biến chất các dược chất có trong chế phẩm. Để ngăn ngừa hiện tượng oxy hoá dầu, có thể dùng các chất chống oxy hoá (BHA, BHT, tocoferol).

Bảo quản dung dịch dầu trong lọ khô, đầy kín, tránh ánh sáng, ở chỗ khô mát.

9.2. Một số ví dụ

9.2.1. Dung dịch dầu long não (theo DĐVN I)

Công thức: Long não thiên nhiên hoặc tổng hợp 100 g

Dầu lạc vđ.	1000 ml
-------------	---------

Cho long não đã nghiền nhỏ và dầu lạc vào một bình dung tích 1500 ml, thỉnh thoảng khuấy cho đến khi tan hết. Có thể làm tan nhanh bằng cách đun cách thủy ở 40°C.

Chế phẩm màu vàng, mùi long não.

9.2.2. Dung dịch dầu khuynh diệp

Công thức: Tinh dầu khuynh diệp 2 g

Dầu lạc 98 g

Trộn đều. Thu được chất lỏng sánh, màu vàng nhạt, mùi khuynh diệp.

10. Dung dịch cao phân tử và dung dịch keo

10.1. Dung dịch cao phân tử

Dung dịch cao phân tử là những dung dịch chứa chất tan là các hợp chất cao phân tử, có khối lượng phân tử vài chục nghìn đến hàng triệu, chiều dài phân tử có thể bằng 10 lần kích thước micell trong dung dịch keo. Các hợp chất cao phân tử có thể có cấu trúc mạch thẳng hoặc cấu trúc phức tạp bất đẳng hướng. Khi hoà tan trong dung môi các cao phân tử cũng tạo hệ phân tán và là hệ đồng thể. Tuy nhiên các chất cao phân tử không có khả năng đi qua màng bán thấm. Ở những nồng độ và nhiệt độ nhất định dung dịch cao phân tử có thể chuyển từ thể sol (thể dung dịch các phân tử phân tán tự do trong dung môi lỏng) sang thể gel (các phân tử đan xen tạo mạng lưới định hình giam giữ các chất lỏng dung môi vào trong cấu trúc mạng lưới), thể gel là thể chất định hình không bị chảy lỏng.

Do quá trình hoà tan cao phân tử qua 3 giai đoạn: cao phân tử trương nở do solvat hoá, tiếp tục trương nở do dung môi khuếch tán một chiều vào cao phân tử, cuối cùng là giai đoạn hoà tan. Do đó kỹ thuật pha chế dung dịch cao phân tử cần có thời gian ngâm trong dung môi cho trương nở, sau đó mới hoà tan.

Ví dụ:

Dung dịch gelatin được dụng

<i>Thành phần:</i> Gelatin được dụng	10 g
Nước cất	180 ml

Cách điều chế: Ngâm gelatin trong nước cho trương nở hoàn toàn (khoảng 30 phút), sau đó đun cách thuỷ dưới 60°C , khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn, thu được dung dịch đồng nhất.

Chỉ định: Dùng một thìa canh trong trường hợp chảy máu dạ dày.

10.2. Dung dịch keo

Dung dịch keo là hệ siêu vi dị thể, trong đó các phân tử tập hợp thành các micell (tiểu phân keo), có kích thước từ nanomet đến $0,1\text{micromet}$. Đặc điểm dung dịch keo rất không bền vững, cần có các chất bảo vệ keo. Các chất bảo vệ keo thường dùng là các cao phân tử, trong dung dịch có vai trò làm tăng độ nhớt, tạo lớp áo bảo vệ các hạt keo, tránh sự keo tụ đông vón do tập hợp các micell.

Ví dụ:

Dung dịch Protargon

<i>Thành phần:</i> Protargon	1 g
Nước cất vđ.	200 ml

Protargon ở dạng bột vàng nâu hoặc nâu không mùi, vị hơi đắng. Protargon là một chế phẩm phức hợp bạc oxyd và ptrotein, trong đó protein đóng vai trò chất bảo vệ keo bạc oxyd. Protargon chứa 8% bạc. Thường pha dung dịch 1% để làm thuốc nhỏ mắt, dung dịch 0,5% để thực rửa bằng quang.

Cách pha chế: Cho một lượng nước cất khoảng 150ml vào cốc có bề mặt lớn. Rắc nhẹ nhàng một lớp mỏng protargon lên bề mặt của nước và để yên cho đến khi protargon hút nước, trương nở và hoà tan hoàn toàn vào dung dịch. Không nên khuấy khi protargon chưa tan hoàn toàn, vì sẽ làm bột protargon dính lại thành cục, và trong khối vón cục có bọt khí, cản trở quá trình tan. Sau khi protargon tan hoàn toàn khuấy đều, lọc dung dịch qua bông vào lọ. Rửa bông với nước cất và bổ sung cho đến thể tích quy định.

Dung dịch protargon rất nhạy cảm với ánh sáng. Dưới tác dụng của ánh sáng, bạc oxyd có trong protargon sẽ bị phân huỷ, chuyển thành bạc kim loại. Bảo quản dung dịch trong lọ thủy tinh màu.

Chương 3

THUỐC TIÊM - THUỐC NHỎ MẮT

THUỐC TIÊM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại thuốc tiêm.
2. Phân tích được các ưu nhược điểm của dạng thuốc tiêm.
3. Phân tích được yêu cầu của từng đường tiêm thuốc liên quan đến thiết kế công thức thuốc tiêm.
4. Phân tích được tác động của từng loại dung môi thường dùng trong bào chế thuốc tiêm đến độ ổn định, độ an toàn và sinh khả dụng của thuốc.
5. Trình bày được vai trò, nguyên tắc chọn chất cụ thể của 6 nhóm chất có thể cần phối hợp trong các công thức thuốc tiêm.
6. Phân tích được tác động của bao bì đến chất lượng thuốc tiêm.
7. Trình bày được yêu cầu về cơ sở, thiết bị dùng trong pha chế - sản xuất thuốc tiêm.
8. Trình bày được sơ đồ các giai đoạn pha chế thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm đông khô.
9. Trình bày được yêu cầu, nguyên tắc kiểm tra chất lượng và đảm bảo chất lượng của thuốc tiêm.
10. Phân tích được ảnh hưởng của các yếu tố dược học và sinh học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm.
11. Phân tích được vai trò và trình tự pha chế một số công thức thuốc tiêm đã trích dẫn.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ THUỐC TIÊM

1. Định nghĩa

Thuốc tiêm là những chế phẩm vô khuẩn, có thể là dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương hoặc bột khô khi tiêm mới pha lại thành dung dịch hay hỗn dịch để tiêm vào cơ thể theo những đường tiêm khác nhau.

2. Các đường tiêm thuốc

Tuỳ theo mục đích điều trị, thuốc được tiêm vào cơ thể theo các đường tiêm khác nhau. Mỗi đường tiêm thuốc cơ thể chỉ dung nạp được một thể tích thuốc nhất định cho mỗi lần tiêm. Hơn nữa, các đường tiêm thuốc khác nhau có yêu cầu về độ đẳng trương, chất gây sốt, độ trong, các chất (ngoài dược chất) được thêm vào trong công thức thuốc rất khác nhau... Do vậy, nhà bào chế cần phải biết được yêu cầu, đặc điểm của từng đường tiêm thuốc để vận dụng khi nghiên cứu xây dựng công thức, trong sản xuất, cũng như hướng dẫn sử dụng các chế phẩm thuốc tiêm một cách có hiệu quả và an toàn nhất.

Các đường tiêm thường gặp:

- *Tiêm trong da*: Thuốc được tiêm vào giữa lớp trong cùng và lớp ngoài cùng của da. Thể tích tiêm từ 0,1 - 0,2 mililít và thường gây phồng tại chỗ tiêm. Tiêm dưới da áp dụng chủ yếu khi thử phản ứng mẫn cảm của cơ thể với thuốc hay để chẩn đoán.

- *Tiêm dưới da*: Thuốc được tiêm vào ngay dưới lớp da với thể tích tiêm có thể tới 2 mililít và thường áp dụng khi tiêm insulin, scopolamin, adrenalin, vaccin... Vị trí tiêm thường là da cánh tay, da cẳng chân, da bụng. Khi phải tiêm thuốc hàng ngày cần thay đổi chỗ tiêm. Không được tiêm dưới da các thuốc tiêm hỗn dịch nước hoặc dầu, các thuốc tiêm dung dịch gây đau hoặc kích ứng tại chỗ.

- *Tiêm bắp*: Thuốc được tiêm vào bó sợi cơ nằm dưới da. Thể tích tiêm thường từ 1 đến 3 mililít và có thể tới 10 mililít. Vị trí tiêm thường là cơ delta cánh tay, cơ đùi, cơ mông. Phần lớn các dạng thuốc tiêm như dung dịch nước hay dầu, hỗn dịch nước hay dầu, nhũ tương D/N hay N/D đều có thể tiêm bắp. Các thuốc tiêm bắp cần phải đẳng trương.

- *Tiêm tĩnh mạch*: Thuốc được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch, 100% lượng dược chất có trong liều thuốc được đưa trực tiếp vào máu không qua giai đoạn hấp thu và được phân bố ngay đến nơi tác dụng, gây ra các đáp ứng sinh học gần như tức thời. Chính vì thế, đây cũng là đường tiêm rất nguy hiểm nếu tiêm sai thuốc hoặc quá liều và việc cấp cứu hầu như không thể thực hiện được. Vị trí tiêm phổ biến nhất là tĩnh mạch lớn ở phía trước khuỷu tay. Thể tích tiêm thuốc có thể từ vài mililít đến hàng trăm mililít. Chỉ được tiêm tĩnh mạch các thuốc tiêm là dung dịch nước hay nhũ tương kiểu D/N với pha phân tán là các giọt phân tán hình cầu có kích thước dưới 0,5 micromet. Các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 mililít không được có chất gây sốt và không được có các chất sát khuẩn.

- *Tiêm động mạch*: Được áp dụng trong các trường hợp cần gây đáp ứng tức thời ở các cơ quan ngoại vi. Ví dụ thuốc tiêm talazolin hydroclorid - một thuốc dẫn mạch ngoại vi hoặc một số thuốc cản quang khi chiếu chụp thận hoặc một số thuốc điều trị ung thư cần tập trung nồng độ thuốc cao tại nơi bị bệnh. Tiêm động mạch là một kỹ thuật phức tạp, phải phẫu thuật để bộc lộ động mạch. Thuốc tiêm động mạch phải đẳng trương, không có chất gây sốt và tuyệt đối không được có chất sát khuẩn.

– **Tiêm trực tiếp vào cơ tim:** Chỉ áp dụng trong trường hợp cấp cứu khi sự sống của người bệnh bị đe dọa và chỉ áp dụng đối với các chất kích thích như adrenalin, isoprenalin.

– **Tiêm vào dịch não tủy:** Thuốc được tiêm vào khoảng không dưới màng bọc cột sống (dịch não tủy), áp dụng khi gây tê cột sống (ví dụ bupivacain), điều trị bằng thuốc kháng sinh (như trường hợp tiêm streptomycin trong điều trị viêm màng não do lao). Thuốc tiêm vào dịch não tủy nhất thiết phải đẳng trương, không có chất gây sốt và không có chất sát khuẩn.

– **Tiêm vào khớp hoặc túi bao khớp:** Nhằm phát huy tối đa hiệu quả điều trị của thuốc tại chỗ. Thể tích tiêm tối đa có thể tới 20 ml, áp dụng với các thuốc gây tê tại chỗ, thuốc chống viêm steroid và không steroid, thuốc kháng sinh. Thuốc tiêm nhất thiết phải đẳng trương.

– **Tiêm vào mắt:** Có thể tiêm dưới kết mạc, tiêm vào tiền phòng, tiêm vào sau nhãn cầu... Thể tích tiêm không quá 1 ml. Thuốc phải đẳng trương và không có chất sát khuẩn.

3. Phân loại thuốc tiêm

Có nhiều cách phân loại thuốc tiêm:

– **Dựa theo đường tiêm thuốc:** Thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm bắp, thuốc tiêm tĩnh mạch, thuốc tiêm truyền tĩnh mạch.

– **Dựa theo hệ phân tán:** Thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm nhũ tương, thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn.

– **Dựa theo bản chất của dung môi:** Thuốc tiêm nước và thuốc tiêm dầu

– **Dựa theo nguồn gốc và mục đích sử dụng:** Thuốc tiêm pha từ các hoá chất vô cơ hay hữu cơ, thuốc tiêm là các sản phẩm sinh học (vaccin, kháng độc tố), thuốc tiêm dùng để chẩn đoán bệnh (thuốc cản quang, thuốc nhuộm để kiểm tra chức năng của một số cơ quan nội tạng), thuốc tiêm có gắn chất phóng xạ dùng để chẩn đoán hay điều trị bệnh.

– **Dựa theo liều dùng:** Thuốc tiêm liều nhỏ và thuốc tiêm liều lớn (thuốc tiêm dùng với liều > 100 mililit cho một lần tiêm truyền).

4. Những ưu điểm và hạn chế của dạng thuốc tiêm

Ưu điểm:

– Nhiều thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào máu (tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch) hoặc tiêm trực tiếp vào các cơ quan đích (tiêm vào tim, tiêm vào dịch não tủy). Khi tiêm như vậy, dược chất không phải qua quá trình hấp thu như khi tiêm bắp, tiêm dưới da hay khi uống, mà được đưa thẳng tới nơi tác dụng của thuốc. Vì vậy, thuốc tiêm có thể cho đáp ứng sinh học tức thì, nên đặc biệt thích hợp trong những trường hợp cấp cứu (ngừng tim, hen phế quản kịch phát, sốc). Song nếu tiêm không đúng thuốc, tiêm quá liều hoặc tiêm sai đường tiêm thì có thể gây tai biến rất nặng nề trong điều trị, thậm chí có thể tử vong.

- Thuốc tiêm là dạng thuốc thích hợp đối với nhiều dược chất không thể dùng theo đường uống do: Dược chất bị phân huỷ hoặc bị phá huỷ trong môi trường acid của dịch dạ dày và các enzym trong đường tiêu hoá (insulin và một số penicillin...), dược chất ít được hấp thu qua màng ruột (kháng sinh chống nấm amphotericin B), dược chất khi dùng theo đường uống gây ra những tác dụng phụ không mong muốn (emetin gây nôn khi uống).

- Thuốc tiêm cho phép khu trú tác dụng của thuốc tại nơi tiêm nhằm tăng cường tác dụng tại đích và hạn chế hoặc tránh tác dụng độc đối với toàn thân. Ví dụ, methotrexat được tiêm trực tiếp vào dịch não tủy của bệnh nhân bị bệnh bạch cầu. Các thuốc gây tê tại chỗ khi nhỏ răng được tiêm trực tiếp vào chân răng, các thuốc chống viêm tại chỗ điều trị bệnh viêm khớp có thể tiêm trực tiếp vào khớp hay túi bao khớp.

- Tiêm là đường dùng thuốc tốt nhất trong các trường hợp: Người bệnh bị ngất, không tự kiểm soát được bản thân, không muốn cộng tác với thầy thuốc hoặc không thể dùng thuốc theo đường uống.

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

- Dùng thuốc theo đường tiêm cho phép kiểm soát được liều lượng chính xác hơn, dự đoán được mức độ và độ lặp lại của quá trình hấp thu dược chất tốt hơn so với dùng thuốc theo đường uống. Vì thế, những thuốc mới đang ở giai đoạn thử lâm sàng, có thể pha chế và thử nghiệm dưới dạng thuốc tiêm, giúp cho nghiên cứu dược động học của thuốc được dễ dàng hơn và việc đánh giá tác dụng điều trị, tác dụng phụ của thuốc chính xác hơn.

Hạn chế:

- Thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào các mô, bỏ qua các hàng rào bảo vệ tự nhiên của cơ thể như da và niêm mạc, do đó thuốc tiêm phải là những chế phẩm *vô khuẩn, tinh khiết* để không gây tai biến cho người dùng thuốc. Vì vậy, để pha chế, sản xuất các chế phẩm thuốc tiêm đạt yêu cầu, phải tiến hành nghiên cứu xây dựng được công thức thuốc tối ưu (có độ ổn định cao, có hiệu lực và an toàn), phải có hoá chất, dung môi đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm, phải có bao bì đạt tiêu chuẩn dùng đóng thuốc tiêm, phải có đầy đủ các điều kiện về cơ sở vật chất và phương tiện kỹ thuật phù hợp dùng cho pha chế, sản xuất thuốc tiêm và phải có nhân lực có trình độ chuyên môn phù hợp.

- Chỉ những người có trình độ chuyên môn y học nhất định mới được phép tiêm thuốc cho người bệnh và cũng phải thực hiện nghiêm ngặt các yêu cầu vệ sinh vô khuẩn khi tiêm thuốc.

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

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

II. THÀNH PHẦN THUỐC TIÊM

Trong một chế phẩm thuốc tiêm thường có 4 thành phần chính là:

- Dược chất
- Dung môi
- Các thành phần khác
- Bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc

Muốn đưa ra được một chế phẩm thuốc tiêm có hiệu lực điều trị cao, ổn định và an toàn, trước hết cần phải có những thông tin khoa học về dược chất và các thành phần cần phối hợp trong một công thức thuốc tiêm.

1. Dược chất

Dược chất là thành phần quyết định tác dụng điều trị hay phòng bệnh trong một công thức thuốc. Yêu cầu về chất lượng của dược chất dùng để pha chế - sản xuất thuốc tiêm phải đạt độ tinh khiết (vật lý, hoá học và vi sinh học) cao hơn so với cùng dược chất đó nhưng dùng trong các dạng thuốc khác. Để tránh ô nhiễm từ môi trường, dược chất dùng pha thuốc tiêm thường được đóng gói với những đơn vị có khối lượng đủ dùng cho một mẻ pha chế.

Cần tập hợp đầy đủ các thông tin về: cấu trúc hoá học, các tính chất vật lý (dạng thù hình, độ tan, tính hút ẩm...), các tính chất hoá học và độ ổn định (sự thủy phân, oxy hoá, quang hoá, racemic hoá...) của dược chất, trên cơ sở đó mới có thể lựa chọn được dung môi và các chất thích hợp cần thêm vào thành phần của thuốc tiêm.

Muốn pha thuốc tiêm vào mạch máu, dược chất nhất thiết phải hòa tan hoàn toàn trong nước. Đối với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp, thể tích tiêm một lần thường hạn chế từ 1 đến một vài mililit, do vậy cần chọn dược chất ở dạng có khả năng hòa tan tốt trong dung môi. Nếu dược chất có độ tan thấp trong dung môi thì có thể dùng hỗn hợp dung môi hoặc pha dưới dạng thuốc tiêm hỗn dịch. Song dược chất chỉ được hấp thu vào máu từ dạng dung dịch, do vậy độ tan của dược chất vẫn là yếu tố quyết định dược chất có được hấp thu hay không được hấp thu từ liều thuốc đã tiêm.

Một dược chất có thể tồn tại dưới nhiều dạng khác nhau (dạng acid hay base tự do, cũng có thể ở dạng muối, ở dạng kết tinh hay vô định hình, ở dạng khan hay ngậm nước...). Các dạng khác nhau của cùng một dược chất thường có độ tan trong nước khác nhau, độ ổn định dưới tác động của môi trường cũng rất khác nhau. Do đó, phải chọn dược chất ở dạng vừa có độ tan thích hợp, vừa ổn định trong dạng thuốc.

Trong trường hợp dược chất không ổn định khi pha ở dạng dung dịch nước thì cần bào chế thuốc tiêm ở dạng bột vô khuẩn bằng phương pháp kết tinh vô khuẩn, phun sấy vô khuẩn hoặc bào chế thành thuốc tiêm đông khô.

2. Dung môi hay chất dẫn

Dung môi là những chất lỏng dùng để hòa tan hay phân tán được chất tạo thành các dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương tiêm.

Dung môi dùng để pha chế thuốc tiêm phải là những chất không có tác dụng dược lý riêng, tương hợp với máu, không độc, không gây kích ứng tại nơi tiêm thuốc, không ngăn cản tác dụng điều trị của thuốc, duy trì được độ tan, độ ổn định của dược chất ngay cả khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao cũng như trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc, không bị ảnh hưởng do sự thay đổi pH và phải đạt độ tinh khiết cần thiết để pha thuốc tiêm.

Dung môi thường dùng trong các công thức thuốc tiêm là nước, dầu thực vật, hay hỗn hợp các dung môi đồng tan với nước như glycerin, ethanol, propylen glycol, polyethylen glycol ...

2.1. Nước cất để pha thuốc tiêm

Nước là một dung môi lý tưởng được dùng để pha phần lớn các thuốc tiêm có chứa các dược chất khác nhau. Do nước tương hợp rất cao với các mô của cơ thể, bởi thế các thuốc tiêm dùng nước làm dung môi vừa dễ sử dụng, vừa an toàn hơn so với các loại dung môi khác. Thêm vào đó, nước có hằng số điện môi và khả năng tạo liên kết hydro cao, nên nước có khả năng hòa tan nhiều loại dược chất. Tuy nhiên, nước lại là môi trường gây thủy phân nhiều dược chất tạo ra các sản phẩm phân huỷ không có tác dụng điều trị, thậm chí độc với cơ thể. Nước dùng để pha thuốc tiêm được ghi trong Dược điển của các nước là nước cất.

Theo Dược điển Việt Nam, nước để pha thuốc tiêm là nước cất vô khuẩn, không có chất gây sốt, được điều chế từ nước uống hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất với thiết bị cất thích hợp, chứa trong bình kín và mới cất trong vòng 24 giờ. Nước cất để pha thuốc tiêm phải đạt các yêu cầu theo chuyên luận "Nước để pha thuốc tiêm" của Dược điển Việt Nam III.

Dược điển Mỹ 26 cho phép dùng cả nước cất và nước thẩm thấu ngược làm dung môi để pha thuốc tiêm nhưng không được thêm chất sát khuẩn hay chất bảo quản.

Để đánh giá độ tinh khiết hoá học của nước cất có thể dựa trên điện trở của mẫu nước cất đó. Nước cất tốt không dẫn điện, có điện trở cao từ 350.000 đến 1 triệu Ω . Vận dụng tính chất này, người ta có thể gắn một đồng hồ đo điện trở vào bộ phận hứng nước cất của máy cất nước và được nối với nguồn điện cung nhiệt của máy cất, khi điện trở của nước cất ra thấp hơn 350.000 Ω đồng hồ sẽ tự động ngắt nguồn điện và máy cất ngừng hoạt động.

Để xác định giới hạn acid - kiềm của nước cất có thể dùng máy đo pH nhưng khi đo phải thêm dung dịch kali clorid bão hoà với tỷ lệ 0,3 ml / 100 ml nước cất để tăng độ dẫn điện.

Để kiểm tra chất gây sốt trong nước cất, Dược điển Việt nam cũng như phần lớn Dược điển của các nước đều dùng phương pháp thử trên thỏ và tiêm với liều 10 ml nước cất cho 1 kg cân nặng thỏ (mẫu nước cất đem thử phải được đẳng trương trước bằng natri clorid mới nung).

Để đảm bảo nước cất không có chất gây sốt, tốt nhất là dùng nước mới cất hoặc là dùng nước cất được bảo quản liên tục ở nhiệt độ 80°C hoặc 5°C, chứa trong các bình thủy tinh hay thép không gỉ và phải đậy kín để tránh ô nhiễm từ môi trường bên ngoài.

Nước cất thường có chứa một lượng nhất định khí CO₂ hoà tan. Khí CO₂ này có thể gây kết tủa một số dược chất. Ví dụ các barbiturat, các sulphonamid là các acid yếu rất ít tan trong nước, nên thường được dùng ở dạng muối natri hòa tan tốt trong nước, nhưng khi hòa tan các muối này trong nước cất có khí CO₂ hoà tan, sẽ có hiện tượng kết tủa xảy ra trong dung dịch do dạng muối bị chuyển thành dạng acid tự do rất ít tan. Trong những trường hợp này, nước cất để pha thuốc tiêm không được có CO₂ hoà tan.

Nước cất có khí oxy hòa tan gây oxy hoá các dược chất dễ bị oxy hoá như clopheniramin, clopromazin, adrenalin, apomorphin, acid ascorbic v.v... Vì thế, cần dùng nước cất pha tiêm không có khí O₂ hòa tan để pha các thuốc tiêm này.

Có thể loại khí CO₂ và O₂ hòa tan trong nước cất pha tiêm bằng cách đun sôi nước trong khoảng 10 phút ngay trước khi pha hoặc sục khí N₂.

2.2. Dung môi đồng tan với nước

Một số dung môi đồng tan với nước như ethanol, alcol benzylic, glycerin, propylen glycol, polyethylen glycol 300, polyethylen glycol 400 thường được dùng phối hợp với nước cất tạo ra các hỗn hợp dung môi dùng trong một số công thức thuốc tiêm. Hỗn hợp dung môi được lựa chọn trong các trường hợp cần:

- Làm tăng độ tan của các dược chất ít tan trong nước (các glycosid tim như digoxin, các barbiturat, các kháng histamin,...).
- Hạn chế quá trình thủy phân đối với các dược chất dễ bị thủy phân trong nước, nhất là khi tiết khuẩn chế phẩm ở nhiệt độ cao (ví dụ: các barbiturat).

Tuy nhiên, các dung môi đồng tan với nước có thể gây kích ứng tại nơi tiêm hoặc làm tăng độc tính của thuốc, đặc biệt là khi dùng với lượng lớn hoặc với nồng độ cao, do đó phải thử nghiệm cẩn thận khi lựa chọn các dung môi này làm dung môi trong một công thức thuốc tiêm.

• Ethanol:

Ethanol dùng làm dung môi pha thuốc tiêm phải là loại mới cất và trung tính. Ethanol có tác dụng sinh học riêng, một dung dịch tiêm có nồng độ ethanol cao sẽ gây đau và có thể gây hoại mô tại nơi tiêm. Vì vậy, hàm lượng ethanol dùng làm hỗn hợp dung môi trong một công thức thuốc tiêm không nên vượt quá 15%. Một vài dung dịch tiêm (digoxin, ergotamin, phenytoin) có chứa ethanol với nồng độ thấp.

Dung dịch digoxin (BP1988):

Digoxin	25 mg
Ethanol	12,5 ml
Propylen glycol	40 ml

Acid citric.H ₂ O	75 mg
Natri phosphat	0,45 g
Nước cất pha tiêm vđ.	100 ml

- **Propylen glycol:**

Propylen glycol có khả năng hòa tan nhiều dược chất ít tan hoặc không tan trong nước, đồng thời có tác dụng ổn định dung dịch tiêm, hạn chế thủy phân dược chất khi tiệt khuẩn thuốc bằng nhiệt, hơn nữa propylen glycol tương đối ít độc do được chuyển hoá và thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, vì thế propylen glycol được dùng phối hợp làm dung môi trong khá nhiều công thức thuốc tiêm. Nhưng cần lưu ý là propylen glycol có thể gây kích ứng mạnh chỗ tiêm, đặc biệt là khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

- *Thuốc tiêm natri phenobarbital (BP1980)*

Natri phenobarbital	20 g
Dinatri edetat	0,02 g
Hỗn hợp dung môi (90 % propylen glycol và 10 % nước cất pha tiêm) vđ.	100 ml

Natri phenobarbital tan tốt trong hỗn hợp dung môi và hầu như không bị thủy phân khi tiệt khuẩn thuốc tiêm bằng nhiệt.

- *Thuốc tiêm Co-trimoxazol (Glaxo Wellcome)*

Trimethoprim	1,60 g
Sulfamethoxazol	8,00 g
Propylen glycol	40 %
Ethanol	10 %
Alcol benzylic	1 %
Diethanolamin	0,3 %
Natri metabisulfit	0,1 %
Natri hydroxyd vđ.	pH 9 - 10
Nước cất để pha tiêm vđ.	100 ml

Thuốc tiêm thường được pha loãng với dung dịch tiêm truyền glucose 5% để tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch.

- **Glycerin:**

Glycerin thường được dùng phối hợp với alcol và nước để làm tăng độ tan của các dược chất ít tan trong nước và dễ bị thủy phân trong môi trường nước. Thường dùng với tỷ lệ dưới 15%.

- **Polyethylen glycol:**

Một số polyethylen glycol (PEG) phân tử lượng thấp như PEG 300, PEG 400 được dùng phối hợp làm dung môi để pha thuốc tiêm cho một số dược chất như erytromycin ethylsuccinat (Dược điển Mỹ 24). Hay một hỗn hợp dung môi gồm 18% polyethylen glycol 400, 80 % propylen glycol và 2 % alcol benzylic được dùng làm dung môi để pha thuốc tiêm Lorazepam vừa tăng độ tan của dược chất, vừa độ ổn định chế phẩm.

Lưu ý: Khi dùng PEG làm dung môi pha thuốc tiêm, PEG có thể bị phân hủy tạo ra formaldehyd trong quá trình tiệt khuẩn chế phẩm bằng nhiệt, làm tăng độc tính của thuốc tiêm.

2.3. Dung môi không đồng tan với nước

Nhiều dược chất như các hormon steroid, vitamin A, vitamin D, vitamin E... không tan trong nước hay trong các hỗn hợp dung môi đồng tan với nước nhưng tan tốt trong dầu thực vật và một số ester (ví dụ bảng 3.1).

✓ **Bảng 3.1:** Độ tan của một vài steroid trong các dung môi khác nhau

Dược chất	Nước	Dầu lạc	Ethyl oleat	Ethanol 95%
Deoxycorton acetat	Không tan	1/140	1/150	1/50
Oestradiol benzoat	Không tan	1/500	1/200	1/150
Progesterol	Không tan	1/60	1/60	1/8
Testosterol	Không tan	1/35	1/20	1/6

Để pha dung dịch thuốc tiêm có dược chất thực tế không tan trong nước nhưng tan trong dầu người ta dùng dầu thực vật, ethyl oleat, isopropyl myristat hay benzyl benzoat (dùng riêng rẽ hay kết hợp và đôi khi có thêm một tỷ lệ alcol nhất định) làm dung môi pha thuốc tiêm.

Sử dụng dầu làm dung môi pha thuốc tiêm còn giúp tạo ra các chế phẩm thuốc tiêm có tác dụng kéo dài. Do sau khi tiêm, dược chất phải qua quá trình khuếch tán từ pha dầu sang pha nước của mô quanh vị trí tiêm, hòa tan lại vào pha nước rồi mới được hấp thu.

Thuốc tiêm "dầu" chỉ được tiêm bắp, tuyệt đối không được tiêm mạch máu. Nếu tiêm vào máu sẽ gây tai biến tắc mạch do dầu không trộn lẫn được với máu. Một số dầu có thể gây kích ứng hay phản ứng quá mẫn khi tiêm ở một số bệnh nhân, do vậy trên nhãn của sản phẩm thuốc tiêm dầu cần ghi rõ tên dầu thực vật đã dùng làm dung môi để pha thuốc tiêm đó.

- **Dầu thực vật:**

Dầu dùng làm dung môi pha thuốc tiêm phải chuyển hoá được trong cơ thể, như vậy chỉ có thể dùng dầu thực vật mà không được dùng dầu khoáng. Dược điển các nước không qui định cụ thể dầu thực vật nào được dùng làm dung môi pha thuốc tiêm, mà chỉ nêu yêu cầu chất lượng đối với dầu thực vật dùng pha thuốc

tiêm. Ví dụ, theo Dược điển Mỹ 26, dầu để pha thuốc tiêm là dầu thực vật thu được bằng phương pháp ép, tồn tại ở thể lỏng và trong suốt khi thử nghiệm ở 10°C, có chỉ số xà phòng 185-200, chỉ số iod 79-141, lượng acid béo tự do trong 10g dầu khi trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd 0,020 N không được quá 2,0 ml.

Khi cần trung tính hoá dầu làm dung môi để pha thuốc tiêm, cần tiến hành qua các bước:

1. Xác định lượng acid béo tự do có trong dầu theo phương pháp ghi trong Dược điển.
2. Tính toán lượng natri carbonat cần để trung hoà hết lượng acid béo tự do có trong lượng dầu cần trung tính. Lượng natri carbonat dùng thực tế phải gấp 2,5 lần lượng natri carbonat tính toán theo lý thuyết.
3. Phối hợp dung dịch đậm đặc natri carbonat vào dầu đã đun nóng trước đến 45°C, khuấy đều, để yên 24 giờ, gạn lấy lớp dầu, lọc qua giấy lọc dầu, làm khan dầu bằng natri sulfat khan, tiệt khuẩn bằng nhiệt khô ở 160°C trong 1 giờ.

Khi cần bảo quản dầu, nên dùng bình chứa bằng sứ hay thủy tinh, không dùng bình chứa bằng kim loại (do vết ion kim loại xúc tác quá trình oxy hoá acid béo không no có trong dầu), đậy kín và tránh ánh sáng. Có thể thêm chất chống oxy hoá như α -tocopherol, butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluen (BHT).

Dầu thực vật thường dùng là dầu vừng, dầu lạc, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt thuốc phiện, dầu thầu dầu. Hay dùng nhất là dầu vừng do bản thân dầu vừng có chứa các chất tự nhiên có tác dụng chống oxy hoá nên dầu vừng rất ổn định (trừ khi để ra ánh sáng).

- **Ethyl oleat:**

Ethyl oleat không có peroxyd là một ester của acid oleic, được dùng làm dung môi pha thuốc tiêm calciferol, deoxycorton acetat (BP 88). Thuốc tiêm pha với dung môi là ester ít nhớt hơn so với thuốc tiêm pha với dung môi dầu nên tiêm thuốc dễ dàng hơn, nhất là khi thời tiết lạnh.

- **Benzyl benzoat:**

Benzyl benzoat được dùng để làm tăng độ tan của steroid trong dầu, ví dụ thuốc tiêm dimercaprol (BP 88):

Dimercaprol	5g
Benzyl benzoat	9,6 ml
Dầu thầu dầu vđ.	100 ml

3. Các thành phần khác trong công thức thuốc tiêm

Để đảm bảo chất lượng của các chế phẩm thuốc tiêm trong quá trình pha chế - sản xuất, bảo quản và sử dụng (ổn định về vật lý, hoá học, bào chế, sinh khả dụng và an toàn), ngoài dược chất và dung môi, trong thành phần của đa số thuốc tiêm cần có thêm các thành phần khác. Đó là các chất chống oxy hoá, các chất

điều chỉnh pH, các chất sát khuẩn, các chất tạo phức, các chất làm tăng độ tan, các chất diện hoạt và các chất đẳng trương hóa thuốc tiêm. Các hóa chất này cũng phải là các hóa chất đạt yêu cầu chất lượng để pha thuốc tiêm.

3.1. Các biện pháp làm tăng độ tan của dược chất

Thể tích thuốc của một lần tiêm phải phù hợp với sức dung nạp của đường tiêm (xem thể tích tối đa ứng với các đường tiêm ở mục I.2) và thể tích thuốc đó phải chứa một lượng dược chất đủ để có tác dụng điều trị. Do vậy, khi pha chế dung dịch thuốc tiêm mà dược chất ít tan trong dung môi phải áp dụng các biện pháp thích hợp để làm tăng độ tan của dược chất.

Các biện pháp có thể áp dụng:

3.1.1. Chọn một dung môi hoặc một hỗn hợp dung môi có khả năng hòa tan tốt dược chất (xem mục 2.2).

3.1.2. Thêm chất làm tăng độ tan.

Ví dụ:

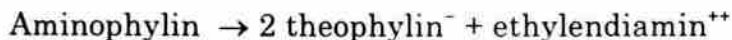
– Natri benzoat hoặc natri salicylat được thêm vào thành phần thuốc tiêm cafein để làm tăng độ tan của cafein trong nước:

Thuốc tiêm cafein 7% (ĐĐVN III)

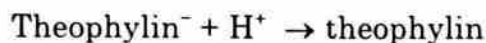
Cafein	7g
Natri benzoat	10 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100 ml

– Antipyrin hoặc uretan được dùng làm tăng độ tan của quinin hydroclorid trong thuốc tiêm quinin.

– Ethylendiamin được dùng làm tăng độ tan của theophylin trong thuốc tiêm aminophylin. Theophylin rất ít tan trong nước (8 mg/ml), nhưng aminophylin - một phức hợp của theophylin với ethylendiamin tan tốt trong nước và tồn tại ở dạng ion:



Ethylendiamin là một kiềm mạnh, dễ bay hơi. Nếu để ethylendiamin bay hơi mất, pH của dung dịch sẽ giảm, khi đó theophylin dạng ion sẽ chuyển thành theophylin tự do và tủa lại:



Để ổn định độ tan của theophylin, khi pha thuốc tiêm aminophylin vẫn phải có thêm ethylendiamin với tỷ lệ:

Aminophylin	2,5 g
Ethylendiamin 68,5%	2,1 ml

Alcol benzylic 2,0 ml

Nước cất pha tiêm vđ. 100 ml

– Creatinin, N- methyl creatinin hoặc niacinamid được dùng để hòa tan các steroid dạng alcol tự do.

– Các chất diện hoạt không ion hoá như polysorbat 20, 60, 80 được dùng để làm tăng độ tan của nhiều dược chất ít tan trong một số thuốc tiêm. Khi sử dụng các chất diện hoạt trong thuốc tiêm cần chú ý: chất diện hoạt có thể làm thay đổi tính thấm của màng tế bào tại nơi tiêm thuốc, làm tăng hấp thu dược chất, tăng sinh khả dụng của thuốc và trong một số trường hợp có thể làm tăng độc tính của thuốc.

3.1.3. Tạo muối dễ tan: Dược chất là các acid yếu hoặc kiềm yếu. có thể làm tăng độ tan, bằng các kiềm mạnh hoặc acid mạnh để chuyển dược chất sang dạng muối tan tốt hơn trong dung môi.

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

Thuốc tiêm natri diclofenac

Natri diclofenac 75 mg

Natri metabisulfit 9 mg

Propylen glycol 600 mg

Alcol benzylic 120 mg

Natri hydroxyd vđ. pH 8 - 9

Nước cất pha tiêm vđ. 3 ml

3.1.5. Đối với các dược chất khi đã vận dụng mọi biện pháp mà vẫn không thể pha được dung dịch có nồng độ dược chất mong muốn, thì nên chuyển hướng thiết kế công thức thuốc tiêm đó ở dạng thuốc tiêm hỗn dịch.

3.2. Chất điều chỉnh pH và hệ đệm

Mục đích của việc điều chỉnh pH (áp dụng đối với các thuốc tiêm nước):

3.2.1. Làm tăng độ tan của dược chất (xem mục 3.1)

3.2.2. Làm tăng độ ổn định của chế phẩm thuốc tiêm

– Mỗi dược chất thường ổn định nhất trong dung dịch nước hay hỗn dịch nước ở một khoảng giá trị pH nào đó (ít bị thủy phân, ít bị oxy hoá, không chuyển dạng kết tinh...), cả trong quá trình pha chế, tiệt khuẩn chế phẩm bằng nhiệt và trong quá trình bảo quản chế phẩm tới khi sử dụng.

Ví dụ:

+ Thiamin hydroclorid trong thuốc tiêm vitamin B₁ hầu như không bị thủy phân khi tiệt khuẩn thuốc tiêm này bằng nhiệt nếu dung dịch thuốc tiêm có pH 2,5 - 4.

+ Các dung dịch tiêm có dược chất là muối alcaloid như strychnin sulfat, procain hydroclorid, cocain hydroclorid, bền vững trong môi trường pH acid.

+ Tốc độ oxy hoá acid ascorbic trong dung dịch thuốc tiêm vitamin C là thấp nhất khi dung dịch có pH 5 - 7.

+ Tốc độ oxy hoá morphin trong dung dịch thấp ở pH 2 - 5.

– pH của thuốc tiêm có thể bị thay đổi trong quá trình bảo quản chế phẩm do nhiều nguyên nhân: do dược chất bị phân huỷ (thủy phân, oxy hoá hay quang hoá); do tương tác của các thành phần trong thuốc tiêm với nhau; do sự hòa tan các chất từ bề mặt bao bì thủy tinh, chất dẻo hay cao su vào thuốc trong quá trình tiếp xúc với thuốc; do sự xâm nhập của các khí từ môi trường bên ngoài qua bao bì bằng chất dẻo hay cao su vào thuốc. Khi pH của thuốc tiêm thay đổi sẽ làm giảm độ ổn định của dược chất trong thuốc tiêm. Do đó cần phải duy trì pH của thuốc tiêm bằng cách dùng các hệ đệm. Khi dùng hệ đệm trong thuốc tiêm chỉ nên dùng với nồng độ đủ để duy trì pH của dung dịch ổn định, đồng thời cho phép các hệ đệm sinh lý trong các dịch của cơ thể dễ dàng điều chỉnh pH tại nơi tiêm thuốc về pH bình thường của máu là 7,4.

Bảng 3.2. Một số hệ đệm hay dùng trong pha chế thuốc tiêm

Hệ đệm	Khoảng pH	Nồng độ thường dùng (%)
Acid acetic và muối	3,5 - 5,7	1 - 2
Acid citric và muối	2,5 - 6,0	1 - 3
Acid phosphoric và muối	6,0 - 8,2	0,8 - 2
Acid glutamic và muối	8,2 - 10,2	1 - 2

Tuyệt đối không dùng hệ đệm boric/ borat trong các công thức thuốc tiêm vì acid boric đi qua được màng hồng cầu, gây vỡ hồng cầu rất mạnh.

3.2.3. Làm giảm đau, giảm kích ứng và hoại tử tại nơi tiêm thuốc

Cơ thể có thể chịu đựng được các thuốc tiêm có pH từ 4 đến 10 nhờ các hệ đệm sinh lý tự nhiên có trong các dịch gian bào. Nhưng nếu thuốc tiêm quá acid (pH < 3) hay quá kiềm (pH > 10) thì sẽ kích ứng rất mạnh và gây đau, thậm chí có thể gây hoại tử mô tại chỗ tiêm thuốc, nhất là khi tiêm dưới da hay tiêm bắp, trừ khi tiêm tĩnh mạch chậm vì khi đó thuốc sẽ được pha loãng và trung hoà bởi các hệ đệm của máu. Đối với các thuốc tiêm vào dịch não tủy hoặc tiêm vào màng cứng cần điều chỉnh pH của dung dịch tiêm trong khoảng pH 7,0 - 7,6 và lý tưởng nhất là 7,4, vì thuốc tiêm không trung tính có thể gây ra viêm màng não vô khuẩn.

3.2.4. Tăng sinh khả dụng của thuốc

Đối với các thuốc tiêm bắp hay tiêm dưới da, các phân tử dược chất trong thuốc tiêm phải thẩm (hấp thu) qua các màng sinh học từ chỗ tiêm vào tuần hoàn, rồi từ máu phân bố đến nơi tác dụng của thuốc (đích). Màng sinh học có thành phần chủ yếu là lipid và protein, trong đó lớp lipid kép được coi là bộ khung cơ bản của màng nên màng sinh học có đặc tính thân lipid. Dược chất có tính thân lipid (dễ tan trong lipid) dễ thẩm qua màng sinh học. Đối với các dược chất là các acid yếu hay base yếu, mức độ thân lipid của chúng phụ thuộc vào mức độ ion hoá của dược chất, dạng không ion hoá tan tốt trong lipid so với dạng ion hoá nên dễ thẩm qua hàng rào các màng sinh học hơn. Mà mức độ ion hoá dược chất trong các dung dịch thuốc tiêm lại phụ thuộc vào hằng số phân ly K_a của dược chất và pH của dung dịch thuốc. Có thể xác định được tỷ lệ dược chất ở dạng ion hoá và không ion hoá trong dung dịch theo phương trình:

- Trường hợp dược chất là acid yếu:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Trong đó:

$[A^-]$ là nồng độ dạng ion hoá

$[HA]$ là nồng độ dạng không ion hoá và chiếm ưu thế khi $\text{pH} < \text{pKa}$.

- Trường hợp dược chất là base yếu:

$$\log \frac{[B]}{[BH^+]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Trong đó:

$[BH^+]$ là nồng độ dạng ion hoá

$[B]$ là nồng độ dạng không ion hoá và chiếm ưu thế khi $\text{pH} > \text{pKa}$.

Ví dụ: dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 2% có tỉ lệ % dạng base thay đổi theo pH của dung dịch như ghi ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Tỷ lệ % dạng lidocain base theo pH của dung dịch lidocain hydroclorid 2%

pH	Tỷ lệ % dạng base
4,5	0,03
5,6	0,97
7,1	11,4
7,3	17

Như vậy, có thể điều chỉnh pH của dung dịch tiêm lidocain hydroclorid về pH khoảng 7 để làm tăng tác dụng gây tê của thuốc mà chế phẩm vẫn ổn định (không bị tủa, không bị thủy phân) ngay cả khi tiệt khuẩn bằng nhiệt.

Tóm lại, pH của một chế phẩm thuốc tiêm cần được điều chỉnh ở một khoảng giá trị thích hợp để đồng thời đảm bảo độ tan, độ ổn định của chế phẩm, ít gây đau khi tiêm và phát huy được tác dụng sinh học tốt nhất. Trường hợp không thể dung hoà được cả bốn yêu cầu trên thì bao giờ cũng phải ưu tiên trước hết là độ tan và độ bền vững của dược chất rồi mới đến 2 yếu tố còn lại.

3.3. Các biện pháp chống oxy hóa dược chất trong thuốc tiêm

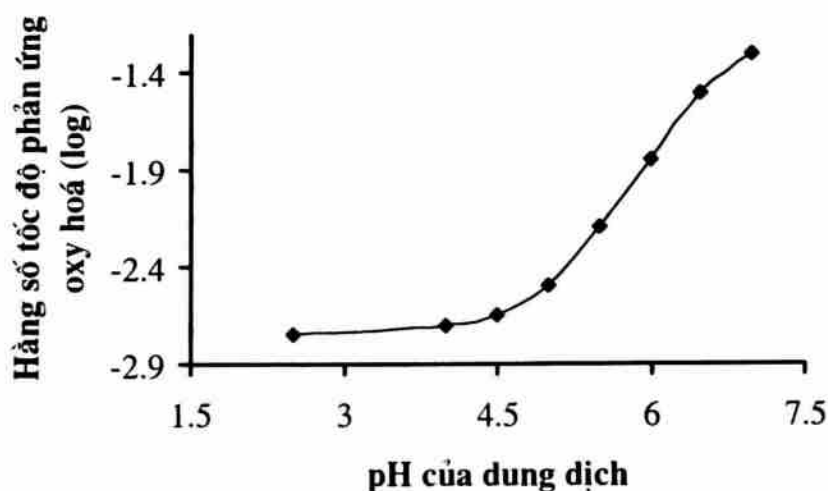
Nhiều dược chất như adrenalin, morphin, apomorphin, vitamin C, diclofenac, clopromazin,... tự bản thân chúng là các chất khử nên rất dễ bị oxy hoá. Các phân tử dược chất bị oxy hóa càng nhanh khi pha thành dung dịch. Kết quả của sự oxy hoá là làm giảm hàm lượng dược chất trong chế phẩm, làm giảm tác dụng điều trị, thậm chí có thể gây phản ứng độc khi tiêm vào cơ thể.

Bản chất của quá trình oxy hóa là sự tự oxy hóa, xảy ra theo phản ứng chuỗi, được khởi đầu bởi một lượng rất nhỏ oxy hoặc gốc tự do, được thúc đẩy nhanh hơn khi có vết ion kim loại nặng (Cu^{++} , Fe^{+++}), pH không thích hợp, tia tử ngoại và nhiệt độ cao khi tiệt khuẩn.

Để bảo đảm hiệu lực điều trị và độ an toàn của thuốc tiêm có thành phần dược chất dễ bị oxy hoá, cần phải vận dụng đồng thời nhiều biện pháp để bảo vệ dược chất, hạn chế đến mức thấp nhất lượng dược chất bị oxy hoá trong quá trình pha chế và bảo quản chế phẩm.

3.3.1. Khi thiết kế công thức

– Sử dụng dược chất, dung môi, chất hỗ trợ có độ tinh khiết cao, để hạn chế sự có mặt của gốc tự do, ion kim loại nặng trong thành phần của thuốc.



Hình 3.1. Hằng số tốc độ phản ứng oxy hoá morphin ở 95 °C theo pH của dung dịch

– Điều chỉnh pH của chế phẩm đến một khoảng giá trị thích hợp, mà tại khoảng pH đó, tốc độ phản ứng oxy hoá dược chất là thấp nhất. Như vậy, để chọn được khoảng pH thích hợp cho một chế phẩm thuốc tiêm cần phải có thông tin về

độ ổn định của dược chất theo pH của dung dịch dược chất đó. Ví dụ, morphin trong dung dịch nước bị oxy hoá với tốc độ thấp nhất khi dung dịch có pH từ 2 - 4,5, khi pH > 5 tốc độ oxy hoá morphin tăng nhanh (hình 3.1). Mức độ oxy hoá acid ascorbic trong dung dịch nước thấp nhất ở vùng pH từ 5 - 7.

- *Thêm chất chống oxy hoá*: Chất chống oxy hoá là những chất rất dễ bị oxy hoá và có thế oxy hóa thấp hơn so với thế oxy hoá của dược chất, nên chúng sẽ bị oxy hoá trước khi dược chất bị oxy hoá. Các chất chống oxy hoá thường dùng là:

+ Các chất sinh SO_2 :

Các muối natri hay kali sulfit, bisulfit, metabisulfit và dithionit là những chất chống oxy hoá thường dùng nhất trong các thuốc tiêm nước. Các muối sulfit có tác dụng chống oxy hoá do sinh SO_2 và khoá oxy hòa tan trong thuốc theo phản ứng $\text{SO}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_3$. Khả năng chống oxy hoá của các muối sulfit phụ thuộc vào nồng độ muối đưa vào dung dịch và pH của dung dịch thuốc tiêm. Muối sulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH cao, muối bisulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH trung tính, muối metabisulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH thấp. Khi dùng muối sulfit cần chú ý là sản phẩm của quá trình oxy hoá sẽ tạo ra muối sulfat, gốc sulfat có thể kết hợp với các ion Ca^{++} , Ba^{++} nhả ra từ bao bì thủy tinh tạo thành các muối không tan, làm vẩn đục dung dịch tiêm, ví dụ:

Thuốc tiêm adrenalin

Adrenalin	Một gam
Acid tartric	0,8 g
Natri metabisulfit	1,0 g
Natri clorid	0,8 g
Nước cất pha tiêm vđ.	1000 ml

+ Các chất khử:

Acid ascorbic được dùng để chống oxy hoá dược chất trong một số thuốc tiêm, thường dùng kết hợp với các chất chống oxy hoá khác, vừa tăng hiệu quả chống oxy hoá vừa giảm được nồng độ của từng chất, ví dụ:

Thuốc tiêm clopromazin (aminazin)

Clopromazin	25g
Natri sulfit khan	1 g
Natri metabisulfit	1 g
Acid ascorbic	2 g
Natri clorid	6 g
Nước cất pha tiêm vđ.	1000 ml

+ Một số hợp chất có lưu huỳnh như cystein cũng được dùng làm chất chống oxy hoá cho thuốc tiêm adrenalin.

+ Natri formaldehyd sulfoxylat (Rongalit) có thể dùng để chống oxy hoá cho nhiều thuốc tiêm, tác dụng tốt ở pH cao từ 9 - 11.

+ Thioure dùng chống oxy hoá cho thuốc tiêm vitamin C.

– *Thêm chất hiệp đồng chống oxy hoá:*

Bản chất của quá trình oxy hoá là phản ứng chuỗi được khởi đầu với một lượng oxy rất nhỏ, nếu chỉ sử dụng chất chống oxy hoá không thôi thì chưa thể ngăn chặn hoàn toàn quá trình oxy hoá được chất. Để tăng cường hiệu quả chống oxy hoá, người ta thường thêm các chất hiệp đồng chống oxy hoá phối hợp cùng với các chất chống oxy hoá khác trong một thuốc tiêm. Các chất hiệp đồng chống oxy hoá có tác dụng khoá vết các ion kim loại nặng dưới dạng các phức, làm mất tác dụng xúc tác của ion kim loại trong phản ứng oxy hoá được chất. Thường dùng là muối dinatri của acid ethylenđiamin tetra-acetic (dinatri edetat). Một số acid dicarboxylic như acid citric, acid tartric cũng được dùng với vai trò tương tự như dinatri edetat.

– *Các chất chống oxy hoá cho thuốc tiêm dầu:*

Với các thuốc tiêm dầu, phải dùng các chất chống oxy hoá tan trong dầu như tocoferol, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, các ester của acid galic như propyl galat...

Các chất chống oxy hoá như các sulfit có thể gây phản ứng dị ứng trong một số trường hợp, vì thế chỉ nên sử dụng các chất chống oxy hoá ở mức nồng độ tối thiểu.

Nồng độ thường dùng của một số chất chống oxy hoá trong thuốc tiêm được ghi ở bảng 3.4.

Bảng 3.4. Một số chất chống oxy hoá thường dùng trong thuốc tiêm

Tên chất	Nồng độ thường dùng (%)
Acid ascorbic	0,01 - 0,1
Cystein	0,1 - 0,5
Natri sulfit	0,1 - 1,0
Natri bisulfit	0,1 - 1,0
Natri metabisulfit	0,1 - 1,0
Rongalit	0,1 - 0,15
Tocoferol	0,05 - 0,075
Bytylhydroxyanisol	0,02
Butylhydroxytoluen	0,02
Dinatri edetat	0,01 - 0,05

3.3.2. Trong quá trình pha chế

– Dùng nước cất để pha thuốc tiêm đã loại oxy hòa tan bằng cách đun sôi nước (pha chế ở qui mô nhỏ) hoặc sục khí trơ như nitrogen hay argon (pha chế ở qui mô công nghiệp) để pha thuốc tiêm.

– Thực hiện đúng trình tự pha chế: Nếu không có gì đặc biệt thì nên hòa tan các chất điều chỉnh pH, các chất chống oxy hoá trước khi hòa tan dược chất.

– Tiến hành pha chế nhanh (pha chế ở qui mô nhỏ) hoặc thực hiện pha chế trong các thiết bị hòa tan kín (sản xuất ở qui mô công nghiệp) để có thể hạn chế đến mức thấp nhất thời gian tiếp xúc của thuốc với không khí.

– Đóng ống (lọ), hàn ống (đậy nắp) trong dòng khí trơ để thay thế không khí (có oxy) ở phần đầu ống bằng khí trơ, thực hiện trên các máy đóng - hàn thuốc tiêm tự động. Đây là biện pháp chống oxy hoá có hiệu quả rất cao, đồng thời giúp giảm thiểu nồng độ các chất chống oxy hoá cần đưa vào thuốc mà vẫn đạt được mục đích (xem ví dụ ở bảng 3.5).

Bảng 3.5. Tuổi thọ của dung dịch promethazin hydroclorid dưới ánh sáng đèn huỳnh quang 15W

Chất chống oxy hoá	Bầu khí quyển	Tuổi thọ (còn 90 % dược chất) (giờ)
Không có	Nitơ	>300
Không có	oxy	26
0,5% natri metabisulfit	oxy	50
0,1% dinatri edetat	oxy	38
Phối hợp hai loại trên	oxy	87
Propyl galat	oxy	38

– Bảo quản thuốc tránh ánh sáng bằng cách đóng thuốc vào bao bì thủy tinh màu hoặc tốt nhất là dùng bao bì thứ cấp có tác dụng cản ánh sáng.

– Tiệt khuẩn đúng nhiệt độ và thời gian cần thiết để hạn chế tác động bất lợi của nhiệt.

3.4. Các chất sát khuẩn

3.4.1. Mục đích

Các chất sát khuẩn được thêm vào trong một số công thức thuốc tiêm với một nồng độ thích hợp, nhằm duy trì độ vô khuẩn của thuốc trong quá trình pha chế - sản xuất và trong quá trình sử dụng thuốc.

Phải cho thêm chất sát khuẩn vào các chế phẩm thuốc tiêm đóng đơn liều (lượng thuốc đóng trong một ống hay một lọ vừa đủ cho một lần tiêm) nhưng chế phẩm thuốc tiêm đó được pha chế - sản xuất bằng kỹ thuật vô khuẩn, sản phẩm sau khi đóng ống (lọ) không được tiệt khuẩn bằng nhiệt. Chất sát khuẩn có trong thuốc sẽ tiêu diệt các vi sinh vật ngẫu nhiên rơi vào thuốc trong công đoạn đóng ống (lọ) sau khi đã lọc loại khuẩn.

Đối với thuốc tiêm đóng nhiều liều trong một đơn vị đóng gói nhỏ nhất (một lọ thuốc tiêm chứa lượng thuốc đủ cho vài lần tiêm) thì nhất thiết phải có thêm chất sát khuẩn trong thành phần. Chất sát khuẩn có sẵn trong thuốc sẽ diệt ngay các vi sinh vật ngẫu nhiên xâm nhập vào lọ thuốc do thao tác mỗi khi rút thuốc để tiêm, đảm bảo các liều thuốc còn lại trong lọ thuốc luôn vô khuẩn.

Tuyệt đối không được cho chất sát khuẩn vào các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 ml/ một lần tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc tiêm vào nhãn cầu, thuốc tiêm vào dịch não tủy.

3.4.2. Căn cứ để lựa chọn chất sát khuẩn dùng trong thuốc tiêm

- Có hoạt tính sát khuẩn với nhiều loại vi sinh vật (vi khuẩn, nấm men, nấm mốc) ngay ở nồng độ thấp và có hoạt tính trong một khoảng pH rộng.
- Không gây độc, không gây dị ứng, không phá hỏng cấu trúc ở mức nồng độ dùng trong thuốc. Không cản trở tác dụng điều trị của thuốc.
- Tan hoàn toàn trong dung môi pha thuốc tiêm. Ổn định về tính chất vật lý và hoá học trong quá trình pha chế, tiệt khuẩn và bảo quản chế phẩm.
- Không tương kỵ với các thành phần khác có trong thuốc tiêm. Ít liên kết với các chất có phân tử lượng lớn như chất diện hoạt; nếu có phải tăng nồng độ chất sát khuẩn trong thuốc, để đảm bảo nồng độ chất sát khuẩn ở dạng tự do đủ có tác dụng sát khuẩn.
- Không bị nút cao su hoặc các chất thôi ra từ nút cao su hấp phụ, làm giảm nồng độ, giảm hiệu lực sát khuẩn.

Nói chung, khó có một chất sát khuẩn nào có thể thoả mãn được tất cả các yêu cầu nêu trên, do vậy, phải căn cứ vào thành phần của chế phẩm thuốc tiêm cụ thể mà chọn chất sát khuẩn thích hợp cho thuốc tiêm đó, khi cần có thể dùng phối hợp hai hay nhiều chất sát khuẩn trong cùng một chế phẩm để đảm bảo hiệu quả sát khuẩn trong suốt hạn dùng của thuốc.

3.4.3. Các nhóm chất sát khuẩn thường dùng trong thuốc tiêm

• Phenol và dẫn chất

Phenol (acid phenic, acid carbolic) có tác dụng diệt khuẩn mạnh, tác dụng tốt trong môi trường acid, ít bị cao su hấp phụ, thường dùng trong các thuốc tiêm tạng liệu và vaccin. Nhưng phenol có nhược điểm là tương kỵ với các muối sắt, dễ bay hơi qua nút cao su và bị oxy hoá dưới tác động của ánh sáng.

Clorocresol tan được cả trong nước và trong dầu, bị cao su hấp phụ. Clorocresol còn dùng làm chất sát khuẩn cho thuốc nhỏ mắt.

• Các alcol

Clorobutanol (clobutol) là một chất rắn kết tinh, thăng hoa ở nhiệt độ phòng, tan được trong nước và trong dầu, bị cao su hấp phụ. Hoạt tính sát khuẩn kém khi dùng cho thuốc tiêm có pH > 5 và không bền vững ở pH > 6.

Alcol benzylic là chất lỏng sánh như dầu, tan trong nước và trong dầu. Ngoài tác dụng sát khuẩn, alcol benzylic còn có tác dụng gây tê nên có tác dụng giảm đau tại chỗ tiêm. Thường dùng cho thuốc tiêm dầu vitamin A, D, E. Bay hơi được qua nút cao su.

- **Các dẫn chất thủy ngân hữu cơ**

Các dẫn chất thủy ngân hữu cơ được chia thành hai loại: cation và anion.

Loại cation thường dùng có phenyl thủy ngân acetat, phenyl thủy ngân borat và phenyl nitrat đều ít tan trong nước, tác dụng tốt trong dung dịch thuốc tiêm có pH > 6. Các muối phenyl thủy ngân tương kỵ với halogen, muối nhôm, làm giảm tác dụng của các acid amin, gây phá huyết, vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng.

Loại anion hay dùng là thiomerosal (thiomersal, merthiolat), tan tốt trong nước, ít gây phá huyết, không bền dưới tác dụng của ánh sáng, tương kỵ với các muối kim loại nặng, muối alcaloid, tác dụng tốt khi thuốc tiêm có pH > 7.

- **Dẫn chất amoni bậc 4**

Thường dùng benzalkonium clorid, là một chất sát khuẩn có tính diện hoạt, nên ngoài tác dụng sát khuẩn nó còn có tác dụng làm tăng độ tan của dược chất ít tan và làm tăng khả năng thẩm được chất qua màng tế bào, song có nhược điểm là gây phá huyết và tương kỵ với một số anion, bị màng lọc hấp phụ.

- **Các ester của acid parahydroxybenzoic (các paraben)**

Thường dùng nipagin và nipasol. Tác dụng chủ yếu của các paraben là chống nấm, dùng phối hợp đồng thời hai chất sẽ có tác dụng tốt hơn.

Nồng độ thường dùng của một số chất sát khuẩn trong thuốc tiêm được ghi ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Nồng độ một số chất sát khuẩn hay dùng trong thuốc tiêm

Tên chất	Nồng độ tối thiểu có tác dụng (%)	Nồng độ thường dùng (%)
Benzalkonium clorid	0,005 - 0,03	0,01- 0,02
Benzalthonium clorid	0,005 - 0,03	0,01
Benzylalcol	1,0 - 10,0	1,0 - 2,0
Clorobutanol	0,2 - 0,8	0,5
Clorocresol	0,1 - 0,3	0,1 - 0,25
Methylpara hydroxy benzoat	0,05 - 0,25	0,18
Propylpara hydroxy benzoat	0,005 - 0,03	0,02
Phenol	0,1 - 0,8	0,25 - 0,5
Phenyl thủy ngân nitrat	0,001 - 0,05	0,002
Thiomerosal	0,005 - 0,03	0,01

3.5. Các chất đẳng trương thuốc tiêm

3.5.1. Khái niệm về đẳng trương

– Khi trộn tế bào máu với dung dịch natri clorid 0,9%, sau một thời gian, quan sát các tế bào máu dưới kính hiển vi, thấy các tế bào máu vẫn giữ nguyên kích thước và hình dạng ban đầu của nó. Người ta nói dung dịch natri clorid 0,9% đẳng trương với máu.

– Khi trộn tế bào máu với dung dịch natri clorid 2%, sau một thời gian, quan sát các tế bào máu dưới kính hiển vi, thấy các tế bào bị co đét lại, do nước từ trong lòng tế bào đã khuếch tán qua màng tế bào để pha loãng dung dịch muối bao quanh tế bào, nhằm lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu 2 bên màng. Dung dịch natri clorid 2% là dung dịch ưu trương với máu.

– Nếu tế bào máu được phân tán trong dung dịch natri clorid 0,2% hay trong nước cất, người ta thấy các tế bào máu bị phồng lên, thậm chí bị vỡ ra, do sự chênh lệch áp suất thẩm thấu giữa trong và ngoài tế bào máu, nên nước đã khuếch tán từ dung dịch vào trong lòng tế bào máu. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phá máu (hemolysis) và những dung dịch như vậy được gọi là các dung dịch nhược trương với máu.

Như vậy, một dung dịch đẳng trương với máu là dung dịch không làm thay đổi hình dạng, thể tích của tế bào máu và có áp suất thẩm thấu (P) và độ hạ băng điểm (Δt) giống như của máu ($P = 7,4 \text{ atm}$ và $\Delta t = - 0,52^\circ \text{ C}$). Các dung dịch đẳng trương khi tiếp xúc với các tế bào của các mô trong cơ thể không làm thay đổi thể tích tế bào và không gây đau hay khó chịu khi tiêm.

3.5.2. Đẳng trương và đẳng thẩm áp

Màng tế bào máu không phải là một màng bán thấm tuyệt đối. Vì vậy, không chỉ có các phân tử nước, mà cả các phân tử của một số chất tan như urea, amoni clorid, alcol, acid boric.v.v..., cũng có thể khuếch tán qua màng. Xét trường hợp dung dịch acid boric 2% là một dung dịch đẳng thẩm áp (có áp suất thẩm thấu bằng áp suất thẩm thấu của huyết tương và có độ hạ băng điểm bằng độ hạ băng điểm của huyết tương) nhưng khi trộn tế bào máu với dung dịch này, tế bào máu bị vỡ rất nhiều. Sở dĩ tế bào máu bị vỡ là do các phân tử acid boric đã khuếch tán qua màng vào trong lòng tế bào máu, giống như khi trộn tế bào máu với nước nên đã gây phá máu rất mạnh.

Như vậy, một dung dịch đẳng thẩm áp, xác định bằng các phương pháp vật lý, chưa đủ để kết luận dung dịch đó có đẳng trương với máu hay không mà phải tiến hành nghiệm pháp Hematocrit: Dùng 2 ống Hematocrit, thêm vào mỗi ống 1 ml hồng cầu, một ống cho thêm 1 ml huyết tương, ống còn lại cho thêm 1 ml dung dịch cần xác định độ đẳng trương, để yên sau 1 giờ, đọc kết quả. Nếu thể tích hồng cầu trong 2 ống không khác nhau thì dung dịch kiểm tra là dung dịch đẳng trương. Nếu thể tích hồng cầu trong 2 ống khác nhau thì dung dịch đó không đẳng trương.

Tóm lại, một dung dịch thực sự đẳng trương với máu khi dung dịch đó có áp suất thẩm thấu là 7,4 atm, có độ hạ băng điểm là $-0,52^{\circ}\text{C}$ và không làm thay đổi thể tích hồng cầu trong nghiệm pháp Hematocrit.

3.5.3. Ý nghĩa của việc đẳng trương hoá các dung dịch thuốc tiêm

Khi tiêm một thuốc không đẳng trương, do hiện tượng thẩm thấu, tế bào mô tại nơi tiêm thuốc sẽ bị tổn thương, gây đau, thậm chí gây hoại tử tổ chức tại nơi tiêm, gây phá máu và có thể gây rối loạn điện giải. Vì vậy, khi xây dựng công thức, phải tính được lượng chất tan sẽ thêm vào để đẳng trương hoá dung dịch thuốc tiêm. Tuy nhiên, vẫn có một số thuốc tiêm không đẳng trương, khi đó cần phải lưu ý đường tiêm thuốc. Trường hợp thuốc tiêm nhược trương, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch với thể tích nhỏ. Trường hợp thuốc tiêm ưu trương, tuyệt đối không tiêm dưới da hay tiêm bắp mà chỉ tiêm tĩnh mạch chậm với liều nhỏ, để thuốc kịp pha loãng với máu, tránh các tai biến có thể xảy ra.

3.5.4. Các phương pháp tính để đẳng trương một chế phẩm thuốc tiêm

a. Dựa vào áp suất thẩm thấu:

Áp suất thẩm thấu và nồng độ chất tan có quan hệ với nhau theo phương trình Mendeleev - Clapeyron:

$$P.V = \frac{m.R.T}{M}$$

Trong đó:

P - áp suất thẩm thấu ($P = 7,4 \text{ atm}$)

V - thể tích ($V = 1 \text{ lít}$)

m - lượng chất tan (g) cần để pha 1 lít dung dịch đẳng trương

M - khối lượng phân tử của chất tan

R - hằng số khí lý tưởng $\left(= 0,082 \frac{\text{at} \cdot \text{lít}}{^{\circ}\text{K} \cdot \text{mol}} \right)$

T - thân nhiệt tính ra nhiệt độ tuyệt đối ($37^{\circ} + 273^{\circ} = 310^{\circ}$)

Thay các trị số này vào phương trình trên ta có $m = 0,29M$. Phương trình này áp dụng với các chất không phải là chất điện giải. Ví dụ, dextrose có $M = 180$, tính ra $m = 52,2 \text{ gam}$, có nghĩa là dùng 52,2 gam dextrose thêm nước vừa đủ 1 lít sẽ thu được một dung dịch đẳng trương.

$$\text{Đối với các chất điện giải: } m = \frac{0,29.M}{i}$$

Với i là số tiểu phân tăng lên do sự phân ly của chất tan trong dung dịch. Người ta đã xác định được $i = 1,86$ đối với natri clorid, kali clorid, pilocarpin nitrat và $i = 1,1$ đối với những chất điện ly yếu như acid citric.

Ví dụ:

Tính lượng natri clorid cần thiết để đẳng trương dung dịch tiêm cocain hydroclorid, biết $i = 1,5$.

Cocain hydroclorid	1 gam
Natri clorid vđ.	đẳng trương
Nước cất pha tiêm vđ.	100 ml

Để pha 1000 ml dung dịch cocain hydroclorid đẳng trương, lượng cocain hydroclorid cần dùng là $m = (0,29 \times 339,8) : 1,5 = 67,5$ gam. Vậy 1 gam cocain hydroclorid sẽ đẳng trương được một lượng nước là $1000 \text{ ml} : 67,5 = 15,2 \text{ ml}$. Lượng nước còn lại cần phải đẳng trương bằng natri clorid là $100 \text{ ml} - 15,2 \text{ ml} = 84,8 \text{ ml}$ và lượng natri clorid phải dùng là $(84,8 \text{ ml} \times 0,9 \text{ g}) : 100 \text{ ml} = 0,76 \text{ g}$. Như vậy, công thức pha dung dịch cocain hydroclorid 1% đẳng trương được viết lại như sau.

Cocain hydroclorid	1 gam
Natri clorid	0,76 g
Nước cất pha tiêm vđ.	100 ml

b. Dựa vào độ hạ băng điểm:

Một dung dịch đẳng trương phải có độ hạ băng điểm $\Delta t = - 0,52^\circ\text{C}$. Do vậy có thể tính nồng độ đẳng trương của một dung dịch được chất dựa trên $\Delta t_{1\%}$ của dược chất đó ($\Delta t_{1\%}$ là độ hạ băng điểm của dung dịch 1% dược chất hay chất tan nào đó đã được xác định trước bằng thực nghiệm - xem bảng 3.7).

- Với dung dịch chỉ có một dược chất, nồng độ dung dịch đẳng trương được tính theo công thức:

$$X = \frac{0,52}{\Delta t_{1\%}}$$

Ví dụ:

Dung dịch dextrose 1% có $\Delta t_{1\%} = - 0,1^\circ\text{C}$ nên dung dịch dextrose đẳng trương phải có nồng độ là $0,52 : 0,1 = 5,2\%$.

Dung dịch 1% natri clorid có $\Delta t_{1\%} = - 0,576^\circ\text{C}$ nên dung dịch natri clorid đẳng trương phải có nồng độ là $0,52 : 0,576 = 0,9\%$.

- Với dung dịch có nhiều dược chất hay chất tan, được tính theo công thức:

$$X = \frac{(0,52 - a)}{b}$$

Trong đó: a là $\Delta t_{1\%}$ của dược chất a, b là $\Delta t_{1\%}$ của dược chất b hoặc chất dùng để đẳng trương dung dịch.

Ví dụ:

Tính lượng natri clorid cần để đẳng trương dung dịch pilocarpin hydroclorid 2% biết a ($\Delta t_{1\%}$ của pilocarpin hydroclorid) là $- 0,122^\circ\text{C}$ và b ($\Delta t_{1\%}$ của natri clorid) là $- 0,576^\circ\text{C}$. Áp dụng công thức để tính:

$$\text{Lượng natri clorid } X = \frac{(0,52 - 0,122 \times 2)}{0,567} = 0,48 \text{ g}$$

Vậy công thức pha dung dịch procain hydroclorid 2% được đẳng tương bằng natri clorid sẽ là:

Procain hydroclorid	2 gam
Natri clorid	0,48 g
Nước cất pha tiêm vđ.	100 ml

c. Dựa vào đương lượng natri clorid của dược chất:

Đương lượng natri clorid của một chất (E) là lượng natri clorid có khả năng gây ra cùng một áp suất thẩm thấu, cùng độ hạ băng điểm như 1 gam chất đó trong cùng một điều kiện nhiệt độ, áp suất (xem bảng 3.7). Ví dụ, dextrose có E = 0,178, tức là 1 gam dextrose tương đương với 0,178 gam natri clorid.

Ví dụ:

Tính lượng natri clorid cần thiết để đẳng tương thuốc tiêm có thành phần:

Procain hydroclorid	1 g
Clobutol	0,5 g
Natri clorid vđ.	đẳng tương
Nước cất pha tiêm vđ.	100 ml

Biết E của procain hydroclorid là 0,21 g, E của clobutol là 0,24 g.

Như vậy, lượng procain hydroclorid có trong công thức tương đương với $0,21 \times 1 = 0,21$ g natri clorid, lượng clobutol trong công thức tương đương với $0,24 \times 0,5 = 0,12$ g natri clorid.

Vậy, lượng natri clorid cần thêm vào công thức là $0,9 - (0,21 + 0,12) = 0,57$ g.

d. Dựa vào chỉ số thể tích đẳng tương của chất tan:

Chỉ số thể tích đẳng tương của một chất tan là thể tích dung dịch đẳng tương (V ml) thu được khi hòa tan 0,3 g chất tan đó với một lượng nước vừa đủ đến V ml (xem bảng 3.7).

Bảng 3.7. Khối lượng phân tử (M), đương lượng natri clorid (E), chỉ số thể tích đẳng tương (V) và độ hạ băng điểm của dung dịch 1% ($\Delta T_{1\%}$) của một số chất tan

Tên chất tan	M	E	V ml	$\Delta T_{1\%}$
Aminophylin	456,46	0,17	5,7	0,10
Amoni clorid	53,5	1,08	36	0,64
Acid ascorbic	176,12	0,18	6,0	0,11
Acid boric	61,84	0,50	16,7	0,29
Apomorphin	312,79	0,14	4,7	0,08
Atropin sulfat	694,82	0,13	4,3	0,07
Cafein	194,19	0,08	2,7	0,05

Bảng 3.7. (tiếp)

Tên chất tan	M	E	V ml	$\Delta T_{1\%}$
Calci clorid. 2H ₂ O	147,03	0,51	17	0,30
Calci gluconat	448,39	0,16	5,3	0,09
Cloramphenicol	323,14	0,10	3,3	0,06
Clorobutanol	177,47	0,24	8,0	0,14
Cocain hydroclorid	339,81	0,16	5,5	0,09
Dextrose. H ₂ O	198,17	0,16	5,3	0,09
Ephedrin hydroclorid	201,69	0,30	10,0	0,18
Glycerin	92,09	0,34	11,3	0,20
Kali clorid	74,55	0,76	25,3	0,45
Kẽm sulfat. 7H ₂ O	287,56	0,15	5,0	0,09
Lactose	360,31	0,07	2,3	0,04
Magnesi sulfat. 7H ₂ O	246,50	0,17	5,7	0,10
Morphin hydroclorid	375,84	0,15	5,0	0,09
Naphazolin hydroclorid	246,73	0,27	7,7	0,16
Natri penicilin G	356,38	0,18	6,0	0,11
Natri barbitat	206,18	0,29	10,0	0,29
Natri bicarbonat	84	0,65	21,7	0,38
Natri bisulfit	104,07	0,61	20,3	0,36
Natri borat. 10H ₂ O	381,83	0,42	14,0	0,25
Natri clorid	58,45	1,00	33,3	0,58
Natri phenobarbitat	254,22	0,24	8,0	0,14
Natri phosphat khan	141,98	0,53	17,7	0,31
Natri phosphat. 7H ₂ O	268,08	0,29	9,7	0,17
Natri sulfit	126,06	0,65	21,7	0,38
Natri sulfacetamid	254,25	0,23	7,7	0,14
Natri sulfathiazol	304,33	0,22	7,3	0,13
Neomycin sulfat	-	0,11	3,7	0,06
Procain hydroclorid	272,77	0,21	7,0	0,12
Scopolamin hydrobromid	438,32	0,12	4,0	0,07
Streptomycin sulfat	1457,44	0,07	2,3	0,04
Tetracain hydroclorid	300,82	0,18	6,0	0,11
Urea	60,06	0,59	19,7	0,35

e. Dựa vào miligam đương lượng (mEq):

Phương pháp này áp dụng với các dung dịch chất điện giải. Người ta đã xác định được tổng lượng chất điện giải trong huyết tương (biểu thị bằng mEq) là 308

mEq/1lít huyết tương, gồm 154 mEq các cation và 154 mEq các anion. Như vậy, một dung dịch chất điện giải bất kỳ nào đó được coi là đẳng trương với máu nếu tổng lượng cation và anion của dung dịch đó là 308 mEq/1 lít dung dịch.

Một mEq của một ion chất điện giải tương đương với một khối lượng chất điện giải tính theo công thức:

$$1\text{mEq} = \frac{M}{n \times h}$$

Trong đó: M là khối lượng phân tử của muối

n là số ion có trong muối

h là hoá trị của ion.

Ví dụ:

$1 \text{ mEq Na}^+ = \frac{58,5}{1 \times 1} = 58,5 \text{ mg NaCl}$, cũng có nghĩa là 58,5 mg NaCl có chứa 1 mEq Na⁺ và 1 mEq Cl⁻

$1 \text{ mEq Ca}^{++} = \frac{110}{1 \times 2} = 55 \text{ mg CaCl}_2$, cũng có nghĩa là 55 mg CaCl₂ có chứa 1 mEq Ca⁺⁺ và 2 mEq Cl⁻

3.5.5. Các chất thường dùng để đẳng trương hoá thuốc tiêm

Nồng độ dược chất trong các công thức thuốc tiêm thường thấp nên dung dịch thu được thường là dung dịch nhược trương, vì vậy phải cho thêm các chất tan để đẳng trương hoá dung dịch. Các chất thường dùng là natri clorid, natri sulfat, dextrose.

3.6. Chất gây thấm và gây phân tán

Trong một số trường hợp dược chất đưa vào dạng thuốc tiêm có độ tan rất thấp trong dung môi hoặc do cần làm tăng độ ổn định của dược chất trong chế phẩm hoặc muốn kéo dài thời gian tác dụng của thuốc, người ta bào chế thuốc tiêm hỗn dịch. Thuốc tiêm hỗn dịch là một trong những thuốc tiêm khó cả về thiết kế công thức lẫn kỹ thuật pha chế. Hỗn dịch tiêm pha chế xong phải dễ dàng đóng ống (lọ) với sai số hàm lượng trong từng đơn vị đóng gói phải nằm trong giới hạn cho phép, phải dễ dàng rút thuốc vào bơm tiêm để tiêm, không “đóng bánh”, dễ dàng phân tán đồng nhất trở lại khi lắc lọ thuốc và không gây tắc kim khi tiêm. Hỗn dịch tiêm phải giữ được kích thước tiểu phân dược chất (cỡ < 10 µm) ổn định trong quá trình bảo quản chế phẩm.

Để đáp ứng các yêu cầu nêu trên, trong thành phần của một thuốc tiêm hỗn dịch, ngoài các chất điều chỉnh pH, đẳng trương, chất sát khuẩn còn có thêm:

– Các chất gây thấm: thường dùng là các chất diện hoạt như polysorbat 80, lecitin, đồng polyme polyoxyethylen - polyoxypropylen ceorid, polyoxyethylen sorbitan monolaurat, sorbitan trioleat.

– Các tác nhân treo (làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán) như natri carboxymethylcellulose, povidon, sorbitol, manitol, nhôm monostearat, có tác dụng ngăn cản sự hình thành các tinh thể lớn trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc tiêm hỗn dịch.

3.7. Các tá dược khác

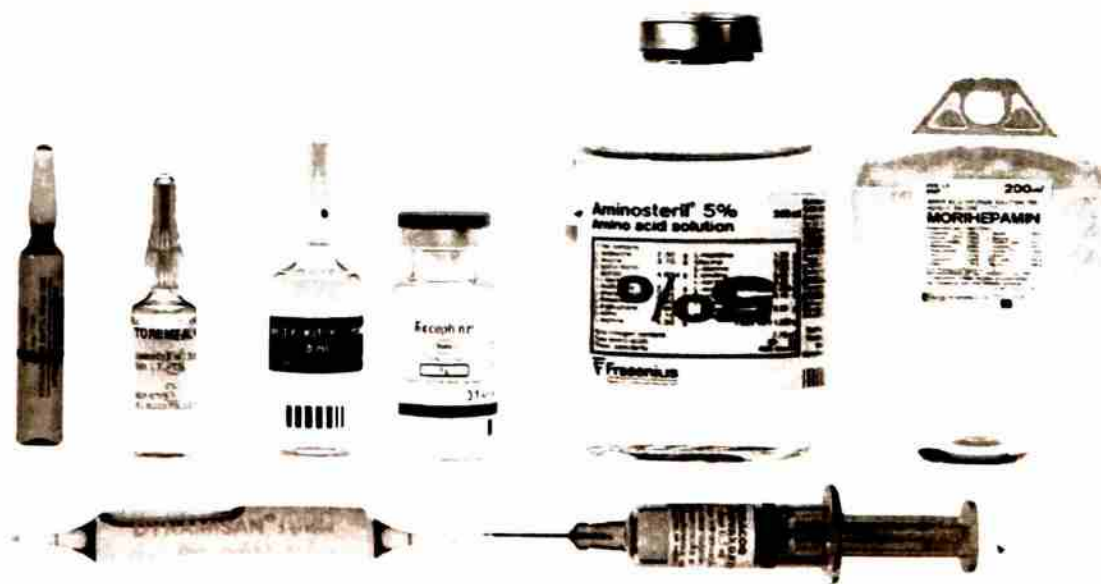
Để bào chế các chế phẩm thuốc tiêm ở dạng bột đông khô, nhất là khi lượng dược chất được dùng với liều rất nhỏ, tự nó không thể hình thành được bánh đông khô có hình dạng xác định, khi đó phải thêm vào thành phần của thuốc tiêm các tá dược độn. Tá dược độn giúp tạo khuôn để dược chất phân tán vào. Tá dược độn thường dùng là manitol, lactose, glycin, β -cyclodextrin hay dẫn chất của β -cyclodextrin...

Khi bào chế các thuốc tiêm đông khô có dược chất là protein, liposome cần có thêm chất bảo vệ dược chất không bị phá hủy trong giai đoạn đông lạnh hoặc giai đoạn làm khô hay cả hai. Các chất bảo vệ thường dùng là saccharose, lactose, maltose.

4. Bao bì đóng thuốc tiêm

Bao bì đóng thuốc tiêm là một thành phần không thể thiếu để có một sản phẩm thuốc tiêm. Bao bì đóng thuốc tiêm có vai trò duy trì sự nguyên vẹn của chế phẩm thuốc tiêm, tạo điều kiện thuận lợi khi vận chuyển, bảo quản và sử dụng.

Bao bì đóng thuốc tiêm có thể là ống tiêm thủy tinh được hàn kín sau khi đóng thuốc, cũng có thể là chai, lọ bằng thủy tinh được đậy kín bằng nút cao su và có chup nhôm bên ngoài, cũng có thể là túi hay chai làm bằng chất dẻo, cũng có thể là hệ bơm - kim tiêm đóng sẵn ở trong (xem minh họa ở hình 3.2).



Hình 3.2. Một số chế phẩm thuốc tiêm được đóng trong các loại bao bì khác nhau

Thuốc tiêm bắt đầu tiếp xúc với bao bì từ khi thuốc được đóng vào bao bì, chịu tác động của nhiệt trong quá trình tiệt khuẩn bằng nhiệt và tiếp xúc liên tục trong suốt quá trình bảo quản chế phẩm cho tới khi thuốc được sử dụng cho người bệnh. Trong quá trình tiếp xúc kéo dài đó, các thành phần từ bề mặt bao bì có thể khuếch tán vào thuốc, tương tác với các thành phần có trong thuốc, làm biến chất dược chất trong chế phẩm, làm giảm hàm lượng dược chất, làm giảm hiệu lực điều trị và độ an toàn của thuốc. Do vậy, việc lựa chọn bao bì có những đặc tính phù hợp với thuốc tiêm sẽ đóng vào bao bì đó là một bước rất quan trọng để đảm bảo chất lượng của thuốc.

Bao bì đóng thuốc tiêm lý tưởng phải có các đặc tính:

- Có bề mặt bền vững ngay cả khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ và áp suất cao để không ảnh hưởng đến các thành phần có trong thuốc.
- Có độ trong thích hợp đủ để phát hiện các tiểu phân, sự ô nhiễm và các biểu hiện biến chất của thuốc.
- Có khả năng cản trở ánh sáng để bảo vệ dược chất dễ bị phân huỷ dưới tác động của ánh sáng.
- Giá rẻ để có thể bỏ đi sau khi dùng hoặc dễ dàng rửa sạch để dùng lại.

Thực tế, khó có loại bao bì nào có được đầy đủ các đặc tính nêu trên, vì thế nhà bào chế phải có kiến thức nhất định về một số vật liệu thường dùng làm bao bì thuốc tiêm như thủy tinh, chất dẻo, cao su, để có cơ sở lựa chọn bao bì thích hợp cho từng thuốc tiêm cụ thể.

4.1. Bao bì đóng thuốc tiêm bằng thủy tinh

Ưu điểm:

Bao bì đóng thuốc tiêm bằng thủy tinh gần như trơ với hoá chất, không cho khí và hơi nước thấm qua, có bề mặt nhẵn dễ rửa sạch bằng nước, trong suốt nên rất thuận lợi cho việc đánh giá một số chỉ tiêu cảm quan của thuốc, có hình dạng ổn định ngay cả khi tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở 121°C hoặc nhiệt khô ở 260°C, có khả năng giữ được chân không hay khí trơ.

Nhược điểm:

Nặng, chi phí vận chuyển cao, giòn dễ vỡ và thực tế không hoàn toàn trơ về mặt hoá học. Độ bền của bề mặt thủy tinh khi tiếp xúc với nước hay các dung dịch nước phụ thuộc vào thành phần của thủy tinh dùng làm bao bì.

4.1.1. Thành phần các loại thủy tinh dùng làm bao bì thuốc tiêm

Thủy tinh được sản xuất bằng cách nung chảy silicat (SiO_2) lấy từ cát. Thủy tinh silicat có nhiều đặc tính quý như trơ về mặt hoá học, bền cả khi thay đổi nhiệt đột ngột, khó bị nứt vỡ. Nhưng giá khá đắt do nguyên liệu có nhiệt độ nóng chảy cao, phải tiêu tốn nhiều năng lượng khi chế tạo bao bì. Để tạo thuận lợi trong quá trình sản xuất và giảm chi phí sản xuất, người ta đã thêm vào thành phần thủy tinh nhiều oxyd kim loại (xem bảng 3.8).

Bảng 3.8. Thành phần của thủy tinh dùng làm chai, ống đóng thuốc tiêm

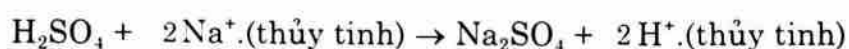
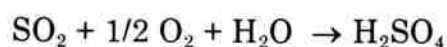
Thành phần	Vai trò
SiO ₂	Thành phần chính, rất bền về mặt hoá học
B ₂ O ₃	Làm tăng độ bền của sản phẩm
Na ₂ O	Làm giảm nhiệt độ chảy, nhưng ion natri khá linh động
K ₂ O	Làm giảm nhiệt độ chảy, ion K ⁺ ít linh động so với ion Na ⁺
Li ₂ O	Làm giảm nhiệt độ chảy, ion Li ⁺ linh động hơn ion Na ⁺
CaO	Giảm mức độ linh động của các ion kiềm
Al ₂ O ₃	Ổn định thủy tinh
PbO	Ổn định thủy tinh

Bao bì thủy tinh của các nhà sản xuất khác nhau có thành phần và tỷ lệ các oxyd kim loại rất khác nhau (bảng 3.9) nên có các đặc tính vật lý và hoá học cũng rất khác nhau.

Bảng 3.9. Thành phần của thủy tinh kiềm và thủy tinh borosilicat

Thành phần	Thủy tinh kiềm	Thủy tinh borosilicat
SiO ₂	70 %	80 %
B ₂ O ₃	0 %	10 %
Na ₂ O	20 %	4 %
K ₂ O	0,5 %	0,5 %
MgO	4 %	0 %
CaO	5 %	0 %

Để tăng cường sức chống đỡ của bao bì thủy tinh với các tác nhân hoá học, hạn chế các tương tác bất lợi của bao bì thủy tinh khi tiếp xúc với thuốc, người ta thường sử dụng bao bì thủy tinh kiềm có bề mặt đã được xử lý bằng khí SO₂ ngay khi bề mặt bao bì thủy tinh còn đang nóng, tạo ra một lớp áo sulfat trên bề mặt do phản ứng hoá học:



Quá trình khử kiềm này không chỉ làm giảm nồng độ ion Na⁺ trên bề mặt bao bì thủy tinh, mà còn làm tăng độ ổn định hoá học của thủy tinh, hạn chế sự hòa tan các thành phần khác trong thủy tinh vào thuốc tiêm. Quá trình khử kiềm trên bề mặt thủy tinh cũng có thể dùng các khí acid như khí hydrocloric, hydrofluoric.

Bao bì thủy tinh, với thành phần hoá học đã nêu, khi tiếp xúc với nước, đặc biệt là các dung dịch thuốc tiêm có pH kiềm, cộng với tác động của nhiệt khi tiệt khuẩn, sẽ xảy ra quá trình thủy phân và hòa tan các chất kiềm từ bề mặt bao bì thủy tinh vào thuốc và có thể gây lóc thủy tinh (các mảnh thủy tinh mỏng, nhỏ bong ra từ bề mặt bao bì thủy tinh), nhất là thủy tinh kiềm (xem số liệu minh họa ở bảng 3.10).

Bảng 3.10. Lượng các chất bị hòa tan từ các loại bao bì thủy tinh khác nhau khi tiếp xúc với nước ở 121°C trong 1 giờ

Chất hoà tan	Hàm lượng (ppm)		
	Thủy tinh borosilicat	Thủy tinh kiềm đã xử lý bề mặt	Thủy tinh kiềm
SiO ₂	0,78	0,58	30
Na ₂ O	0,26	0,40	6,6
B ₂ O ₃	0,9	-	-

Sự hòa tan các thành phần từ bề mặt bao bì thủy tinh sẽ làm tăng pH của thuốc tiêm và có thể gây ra các biến đổi trong chế phẩm như:

- Xuất hiện tủa, gặp khi thuốc tiêm có dược chất là muối alcaloid như strichnin sulfat, narcotin hydroclorid, ergotamin hydroclorid,..., do pH kiềm đã chuyển alcaloid muối thành alcaloid base không tan trong nước.
- Làm tăng mức độ thủy phân dược chất có liên kết ester hay amid như atropin sulfat, procain hydroclorid.
- Làm tăng tốc độ oxy hoá các dược chất dễ bị oxy hoá trong môi trường kiềm như adrenalin, morphin, apomorphin ...
- Các ion Ca⁺⁺, Ba⁺⁺ hòa tan từ thủy tinh có thể phản ứng với ion sulfat có trong thành phần của thuốc tạo ra các muối sulfat không tan, làm vẩn đục thuốc.
- Bao bì thủy tinh màu có tác dụng ngăn cản bức xạ tử ngoại, giúp bảo vệ thuốc tiêm có dược chất nhạy cảm với ánh sáng tốt hơn. Song thành phần của thủy tinh màu lại có sắt oxyd hay mangan oxyd, các ion kim loại nặng này có thể hòa tan từ bề mặt bao bì vào thuốc và xúc tác quá trình oxy hoá dược chất nhanh hơn. Đã có một số công trình nghiên cứu cho thấy: tốc độ oxy hoá thiomerosal, amitriptylen, acid ascorbic tăng lên khi đóng thuốc trong ống thủy tinh màu. Chính vì thế, thực tế trong sản xuất hiện nay, người ta đóng thuốc trong ống thủy tinh không màu và bảo quản thuốc tránh ánh sáng bằng bao bì thứ cấp.

4.1.2. Phân loại bao bì thủy tinh dùng đóng thuốc tiêm

Dược điển Việt Nam III (2002) đã có chuyên luận về bao bì thủy tinh dùng cho chế phẩm dược. Cũng như Dược điển Anh 2001 và Dược điển Mỹ 26 (2003), Dược điển Việt Nam III chia bao bì thủy tinh làm 3 loại:

- Thủy tinh loại I là thủy tinh borosilicat hay thủy tinh trung tính.

- Thủy tinh loại II là thủy tinh kiềm đã xử lý bề mặt bằng khí acid.
- Thủy tinh loại III là thủy tinh kiềm.

Thủy tinh loại I có độ bền cơ học cao, hầu như không bị thủy phân và nhà các chất kiềm từ bề mặt bao bì vào thuốc nên dùng làm bao thích hợp cho mọi thuốc tiêm có pH khác nhau. Thủy tinh loại II dùng thích hợp cho nhiều thuốc tiêm, đặc biệt là các thuốc tiêm truyền, vì các dung dịch tiêm truyền thường là các dung dịch trung tính hay acid. Thủy tinh loại III không dùng để đóng thuốc tiêm nước, chỉ dùng đóng các thuốc tiêm dầu hoặc thuốc tiêm ở dạng bột khô.

4.1.3. Kiểm tra chất lượng bao bì thủy tinh dùng đóng thuốc tiêm

Xác định pH:

Thực chất là xác định khả năng chống lại sự thủy phân các chất kiềm từ bề mặt bao bì thủy tinh khi tiếp xúc với nước ở nhiệt độ cao.

Dược điển Việt Nam III qui định đánh giá chỉ tiêu này như sau:

Bao bì thủy tinh đã rửa sạch, đóng nước cất mới cất, đóng đầy tới 90% dung tích của bao bì, đậy hoặc hàn kín, hấp trong nồi hấp với thời gian và nhiệt độ như sau: nâng nhiệt độ từ 100°C lên 121°C trong 20 phút, duy trì nhiệt độ ở 121°C trong 60 phút, giảm nhiệt độ từ 121°C xuống 100°C trong 40 phút, lấy ra làm lạnh. Lấy 100 ml dịch chiết này (có thể từ một chai hoặc kết hợp từ nhiều ống hay lọ) chuẩn độ bằng dung dịch acid HCl 0,01N với chỉ thị màu đỏ methyl. Đồng thời chuẩn độ mẫu trắng là 100 ml nước cất. Thể tích dung dịch acid HCl 0,01N đã hiệu chỉnh (mẫu thử trừ mẫu trắng) không được lớn hơn thể tích ghi trong bảng 3.11.

Bảng 3.11. Phân loại bao bì thủy tinh dựa trên thể tích dung dịch HCl 0,01N theo Dược điển Việt Nam III

Bao bì có dung tích (V)	Thể tích dung dịch acid HCl 0,01N tính cho 100 ml dung dịch thử (ml)	
	Thủy tinh loại I hoặc loại II	Thủy tinh loại III
$V \leq 1\text{ml}$	2,0	20,0
$1\text{ ml} \leq V \leq 2\text{ ml}$	1,8	17,6
$2\text{ ml} \leq V \leq 5\text{ ml}$	1,3	13,2
$5\text{ ml} \leq V \leq 10\text{ ml}$	1,0	10,2
$10\text{ ml} \leq V \leq 20\text{ ml}$	0,80	8,1
$20\text{ ml} \leq V \leq 50\text{ ml}$	0,60	6,1
$50\text{ ml} \leq V \leq 100\text{ ml}$	0,50	4,8
$100\text{ ml} \leq V \leq 200\text{ ml}$	0,40	3,8
$200\text{ ml} \leq V \leq 500\text{ ml}$	0,30	2,9
$> 500\text{ ml}$	0,20	2,2

Dược điển Mỹ 26 qui định thử nghiệm độ kiềm của thủy tinh loại I và loại II như sau: Mẫu thử là 10 gam hạt bao bì thủy tinh đã nghiền nhỏ (hạt có kích thước nằm giữa rây số 40 và 50) cho vào một bình nón dung tích 250 ml (bình đã xử lý trước với nước cất ở 121° C trong 24 giờ), thêm 50 ml nước tinh khiết, đậy kín. Mẫu trắng là một bình nón dung tích 250 ml khác cũng đã được xử lý giống như bình nón dùng trong mẫu thử nhưng chỉ cho thêm 50 ml nước cất, đậy kín. Cho mẫu thử và mẫu trắng vào hấp trong nồi hấp ở 121 °C trong 30 phút, làm nguội. Lấy toàn bộ dịch chiết và chuẩn độ bằng dung dịch H_2SO_4 0,02 N với chỉ thị đỏ methyl. Thể tích dung dịch H_2SO_4 0,02 N đã dùng (hiệu số giữa mẫu thử và mẫu trắng) không được lớn hơn 1ml đối với thủy tinh loại I và không được lớn hơn 8,5 ml đối với thủy tinh loại III.

Kiểm tra độ lọc:

Độ lọc của thủy tinh được xác định như sau: đóng vào chai hay ống tiêm đã rửa sạch dung dịch natri citrat 10% và hấp trong nồi hấp ở 121°C trong 30 phút, để nguội, lọc và cân cặn. Lượng cặn lọc không được vượt quá 5 mg trong 100 ml dịch chiết.

Ngoài các chỉ tiêu kiểm định trên, có Dược điển còn qui định kiểm tra một số chỉ tiêu khác như khả năng ngăn cản bức xạ UV, khả năng chống thấm, giới hạn arsenic.

4.2. Nút cao su

Nút cao su là một bộ phận không thể thiếu đối với các thuốc tiêm đóng chai hay đóng lọ và có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thuốc tiêm.

4.2.1. Thành phần chính của nút cao su

- **Các chất đàn hồi:** Có thể là cao su tự nhiên hay tổng hợp như:
 - Polyisopren tự nhiên hay tổng hợp
 - Cao su butadien styren
 - Cao su butadien nitril
 - Cao su ethylen propylen
 - Cao su ethylen propylen dien
 - Cao su silicon
 - Đồng polyme của polyisobutylen và polyisopren
- **Các chất phụ gia:** Các chất này được phối hợp với chất đàn hồi nhằm tạo ra nút cao su có những đặc tính kỹ thuật mong muốn, gồm có:
 - Các chất tăng tốc độ lưu hoá, làm giảm thời gian lưu hoá: amin, thiol, sulfamid, urea.
 - Các chất hoạt hoá: acid stearic, kẽm oxyd, kẽm stearat.
 - Các chất chống oxy hoá: diethiocarbamat.

- Các chất lưu hoá : nhựa phenolic, các peroxyd hữu cơ.
- Các chất màu: crom oxyd, sắt oxyd.
- Các chất hoá dẻo và làm trơn: dầu khoáng, dầu béo, phosphat hữu cơ, các phtalat.

Chất đàn hồi và các chất phụ gia được lèn trộn với nhau thành một khối đồng nhất, rồi được lưu hóa thành các loại nút cao su có hình dạng đã định.

4.2.2. Yêu cầu chất lượng của nút cao su dùng đóng thuốc tiêm

Do có thành phần phức tạp như vậy nên các chất có trong nút cao su có thể sẽ hòa tan vào thuốc trong quá trình tiếp xúc với thuốc, gây ra các tương tác khác nhau làm giảm chất lượng thuốc. Vì vậy, để đảm bảo chất lượng của thuốc, nút cao su dùng đóng thuốc tiêm phải đáp ứng yêu cầu chất lượng sau:

- **Tính chất cơ học:**

- Phải có độ cứng thích hợp. Nếu nút quá cứng khả năng bịt kín giữa nút và miệng lọ kém và rất dễ tạo hạt khi chọc kim tiêm qua nút.
- Nút phải có khả năng đàn hồi tốt để tự bịt kín lại khi rút kim tiêm ra, tránh tái nhiễm từ môi trường bên ngoài vào thuốc.
- Nhanh chóng phục hồi lại hình dáng và kích thước ban đầu sau khi ngừng lực gây biến dạng.
- Không cho hơi ẩm đi qua nút (tính chất này đặc biệt quan trọng đối với các thuốc tiêm ở dạng bột khô có bột thuốc dễ hút ẩm, dễ bị thủy phân).
- Không bị dẻo dính khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao.

- **Tương hợp với thuốc:**

- Không nhả các chất từ nút vào thuốc tiêm, không gây vẩn đục hay kết tủa trong thuốc.
- Không tương tác với các thành phần có trong thuốc.
- Không hấp phụ các chất sát khuẩn có trong thuốc tiêm.
- Không hấp phụ các thành phần khác có trong thuốc tiêm.

Để lựa chọn nút cao su thích hợp cho từng chế phẩm thuốc tiêm, người ta sử dụng các dung môi khác nhau để chiết các chất có thể được chiết ra từ nút cao su trong những điều kiện pH và nhiệt độ khác nhau, sau đó xác định các chất chiết được bằng các phương pháp hoá học hay phương pháp vật lý như phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại hay các phương pháp sắc ký. Đồng thời xác định độc tính cấp của dịch chiết nút cao su, dùng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% làm môi trường chiết.

Dược điển Việt Nam III có quy định về nút cao su dùng cho chai đựng dung dịch tiêm truyền (xem ĐDVN III, trang PL 215).

4.3. Bao bì đóng thuốc tiêm bằng chất dẻo

4.3.1. Ưu điểm

Bao bì bằng chất dẻo được sử dụng ngày càng nhiều để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt. Bao bì bằng chất dẻo có ưu điểm:

- Chịu được tác động của nhiều loại hoá chất.
- Có thể rút hết lượng thuốc tiêm chứa trong chai hay túi chất dẻo mà không cần phải dẫn không khí vào chai, giảm thiểu được nguy cơ thuốc bị ô nhiễm, nhất là khi tiêm truyền trong điều kiện môi trường không đảm bảo vệ sinh vô khuẩn.
- Hầu như không bị vỡ.
- Rất nhẹ, tỷ trọng chỉ bằng 1/10 tỷ trọng của thủy tinh.
- Có thể dễ dàng chế tạo dưới nhiều hình dạng khác nhau.
- Giá thành thấp hơn so với thủy tinh và có thể tái chế để sử dụng lại.

4.3.2. Nhược điểm

- Khó đạt được độ trong cần thiết để có thể kiểm tra trực tiếp một số chỉ tiêu về cảm quan của thuốc.
- Hơi ẩm và các khí như O_2 , CO_2 từ môi trường có thể xâm nhập qua bao bì vào thuốc.
- Bị già hóa theo thời gian dưới tác động của nhiệt, ánh sáng, không khí của môi trường.
- Thành phần của bao bì bằng chất dẻo, ngoài polyme, còn có thêm nhiều hoá chất phụ gia nhằm tạo ra bao bì có những đặc tính phù hợp để đóng thuốc. Chính vì vậy bao bì bằng chất dẻo không hoàn toàn trơ về mặt hoá học, các chất phụ gia có trong bao bì khi tiếp xúc với dung dịch thuốc trong thời gian bảo quản chế phẩm có thể hòa tan vào thuốc, tương tác với các thành phần của thuốc, gây ra các biến đổi vật lý, hoá học trong thuốc, làm giảm chất lượng và độ an toàn của thuốc.

Để chọn được loại bao bì bằng chất dẻo thích hợp cho từng chế phẩm thuốc tiêm hay thuốc nhỏ mắt cần phải biết về một số đặc tính cơ bản của chất dẻo.

4.3.3. Sơ lược về chất dẻo

Chất dẻo là những hợp chất hữu cơ có cấu trúc polyme được tạo thành từ các monome nhờ quá trình polyme hoá. Có 2 nhóm chất dẻo:

- Các chất hoá dẻo bởi nhiệt (thermoplastics) là những chất mềm dẻo dưới tác động của nhiệt và hoá rắn khi nguội. Ví dụ: polyetylen (PE), poly vinyl clorid (PVC)...

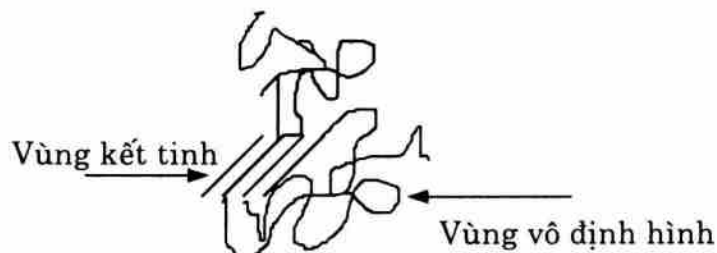
- Các chất hoá cứng bởi nhiệt (thermosets) là những chất chỉ mềm dẻo trong khi chế tạo đồ vật và trở nên cứng vĩnh viễn, chúng không thể mềm dẻo trở lại khi làm nóng nên ít được sử dụng làm vỏ đựng thuốc.

Các polyme được sử dụng phổ biến nhất làm bao bì thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt là: polyetylen cả ba loại : tỷ trọng thấp (LDPE), tỷ trọng trung bình (MDPE) và tỷ trọng cao (HDPE), polypropylen, polyvinyl clorid, ethylen - vinyl acetat đồng polyme.

Các polyme có thể có cấu trúc mạch thẳng và cấu trúc mạch nhánh tạo thành cấu trúc không gian ba chiều, tùy thuộc vào cấu trúc của monome tạo nên polyme đó. Các polyme là các đại phân tử có phân tử lượng lớn, tùy theo chiều dài của mạch polyme mà chúng có khối lượng phân tử khác nhau, hai polyme được tạo thành từ cùng một loại monome nhưng có khối lượng phân tử khác nhau sẽ thể hiện những đặc tính khác nhau.

Trong cấu trúc polyme, các phân tử polyme có thể sắp xếp theo một trật tự nhất định (trạng thái kết tinh) và cũng có thể sắp xếp không theo trật tự (trạng thái vô định hình). Polyme ở trạng thái kết tinh đục mờ, cứng chắc, giòn và có khả năng cản trở sự thâm nhập của hơi ẩm, không khí... Trái lại, polyme ở trạng thái vô định hình trong suốt, xốp, mềm dẻo; hơi ẩm, không khí... có thể thâm nhập qua.

Trong cấu trúc của một polyme có cả vùng kết tinh và vùng vô định hình với tỷ lệ khác nhau phụ thuộc vào quy trình chế tạo polyme đó.



Các polyme có tỷ lệ kết tinh cao hơn sẽ giòn và cứng hơn, có độ trong suốt cao hơn, khả năng cản trở sự thâm nhập của các chất tốt hơn.

Một thông số đặc trưng cho các polyme là nhiệt độ chuyển trạng thái (T_g). T_g là nhiệt độ, mà tại nhiệt độ đó polyme chuyển từ trạng thái kính (rắn chắc) sang trạng thái cao su (mềm dẻo). Nhiệt độ chuyển trạng thái không phải là nhiệt độ nóng chảy của polyme, mà là nhiệt độ tại đó sự quay của các liên kết trong phân tử polyme trở nên dễ dàng hơn, có nghĩa là mạch polyme trở nên linh động hơn. Nếu polyme có $T_g < 25^\circ\text{C}$, có nghĩa là nó sẽ mềm dẻo ở nhiệt độ phòng. Có thể thay đổi T_g của polyme bằng cách thay đổi mạch polyme hoặc thêm chất hoá dẻo vào thành phần polyme.

Nói chung, polyme không phải là những chất trơ như thủy tinh, chúng có thể bị biến chất, bị oxy hoá trong quá trình chế tạo và sử dụng dưới tác động trực tiếp của oxy, ánh sáng, nhiệt và ẩm.... Để giảm tốc độ thoái hoá, tăng tuổi thọ và tạo ra các bao bì bằng chất dẻo có các đặc tính kỹ thuật mong muốn phù hợp để

đóng thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt, thành phần của chất dẻo thường có các chất phụ gia như chất chống oxy hóa, chất ổn định nhiệt, chất hoá dẻo, chất độn, chất màu và chất làm trơn, với tỷ lệ từ 0,01 - 60% so với toàn lượng bao bì.

4.3.4. Kiểm tra chất lượng bao bì chất dẻo dùng đóng thuốc tiêm

Trong quá trình tiếp xúc trực tiếp giữa bao bì bằng chất dẻo với thuốc chứa trong nó rất có thể xảy ra sự tương tác giữa thuốc với bao bì và tác động trực tiếp đến độ ổn định và độ an toàn của chế phẩm thuốc. Nhất là khi sử dụng bao bì không đạt các chỉ tiêu chất lượng qui định.

Dược điển của mỗi nước có những qui định cụ thể về yêu cầu chất lượng và phương pháp thử đối với bao bì bằng chất dẻo dùng cho thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt:

- **Dược điển Việt Nam III** có chuyên luận quy định cụ thể về bao bì chất dẻo dùng cho thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt (xem DĐVN III, trang PL 207).
- **Dược điển Mỹ 26 qui định:**

- Thử phản ứng sinh học - in vitro, bằng cách xác định mức độ phản ứng của tế bào nguyên bào sợi của động vật có vú được nuôi cấy sau khi tiếp xúc với dịch chiết bao bì chất dẻo. Dịch chiết thu được bằng cách chiết một lượng bao bì tương đương với 120 cm² bề mặt bao bì (cả 2 mặt) cho 20 ml dịch chiết hoặc 0,2 g bao bì cho 1 ml dịch chiết; dùng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% làm môi trường chiết xuất; dụng cụ chiết là bình thủy tinh loại I; tiến hành chiết ở 121°C trong 60 phút hoặc 70°C trong 24 giờ hoặc 50°C trong 72 giờ. Nếu kết quả thử nghiệm cho thấy tế bào không phản ứng hoặc phản ứng không đáng kể thì không cần tiến hành các thử nghiệm khác. Trường hợp tế bào có phản ứng đáng kể thì phải thử phản ứng sinh học - in vivo của dịch chiết bao bì trên chuột cống hoặc trên thỏ.

- Xác định một số chỉ tiêu vật lý và hoá học: Tiến hành chiết bao bì chất dẻo với nước tinh khiết; dùng một lượng bao bì tương đương với 120 cm² bề mặt bao bì (cả 2 mặt) cho 20 ml dịch chiết, cắt thành sợi dài 5 cm và rộng 3 mm; bình chiết là bình thủy tinh loại I; tiến hành chiết bằng cách đun sôi cách thủy 24 giờ, rồi xác định: Cẩn không bay hơi, cặn đốt cháy, kim loại nặng, khả năng đệm của dịch chiết thu được, dùng nước tinh khiết làm mẫu trắng.

- **Dược điển Anh 2003 qui định** bao bì chất dẻo polypropylen dùng đóng thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt phải đạt các chỉ tiêu thử nghiệm sau:

- Cho 25 g bao bì chất dẻo (cắt nhỏ chừng 1 cm) vào một bình cầu có cổ mài nhám bằng thủy tinh trung tính có dung tích thích hợp, thêm 500 ml nước tinh khiết, đun sôi hồi lưu trong 5 giờ, để nguội, gạn lấy dịch chiết (dùng trong vòng 4 giờ):

- + Cảm quan: Dịch chiết phải trong suốt, không màu.

- + Độ acid hoặc kiềm: Lấy 100 ml dịch chiết, thêm 0,15 ml dung dịch xanh bromothymol và cho thêm không quá 1,5 ml NaOH 0,01M, dung dịch phải chuyển sang màu xanh. Thêm vào 100 ml dịch chiết 0,2 ml dung dịch methyl da cam, dung dịch phải chuyển từ màu vàng sang màu da cam khi thêm không quá 1,0 ml HCl 0,01M.

+ **Độ hấp thụ:** Độ hấp thụ của dịch chiết ở tất cả các bước sóng từ 220 nm đến 340 nm không được lớn hơn 0,2.

+ **Chất khử:** Thêm vào 20 ml dịch chiết 1 ml dung dịch H_2SO_4 và 20 ml dung dịch $KMnO_4$ 0,002M, đun sôi 3 phút và làm lạnh ngay, thêm 1 g KI và chuẩn độ ngay bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ 0,01M với 0,25 ml dung dịch tinh bột làm chỉ thị; đồng thời làm mẫu trắng. Thể tích chuẩn độ giữa mẫu thử và mẫu trắng không được vượt quá 0,5ml.

– Cho 100 g bao bì vào bình cầu bằng thủy tinh trung tính có cổ mài nhám, thêm 250 ml HCl 0,1M, đun sôi hồi lưu trong 1 giờ, để nguội, gạn lấy dịch chiết và xác định giới hạn kim loại nặng. Hàm lượng các kim loại nặng như nhôm, crom, titan, kẽm... không được vượt quá giới hạn qui định khi định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử.

Ngoài các chỉ tiêu trên, bao bì còn phải đảm bảo độ kín giữ cho thuốc không bị rò rỉ và có độ trong thích hợp để có thể kiểm tra được độ trong của dung dịch thuốc, cũng như có thể phát hiện được những biến đổi về mặt cảm quan của thuốc.

III. KỸ THUẬT PHA CHẾ THUỐC TIÊM

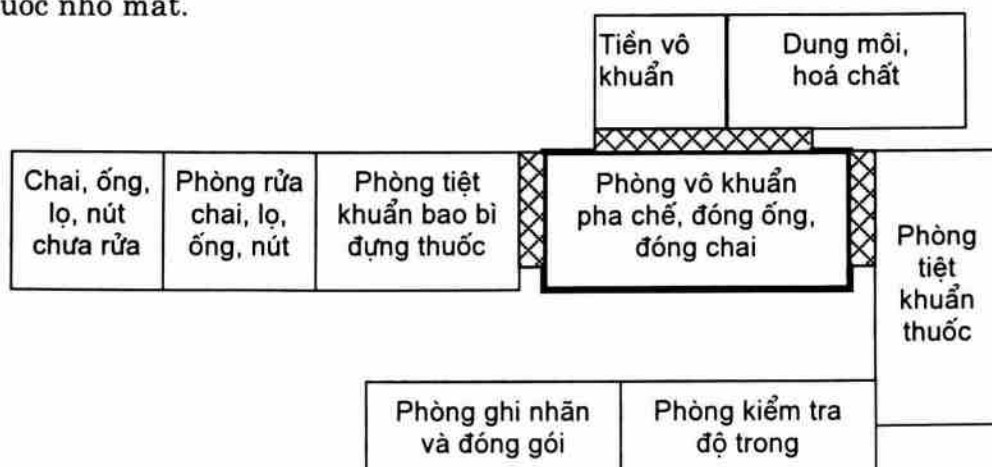
1. Cơ sở, thiết bị dùng pha chế - sản xuất thuốc tiêm

1.1. Nhà xưởng

Phải tuân theo những qui định chung về thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) áp dụng đối với các sản phẩm vô khuẩn.

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhãn khoa là những chế phẩm thuốc vô khuẩn phải được pha chế - sản xuất trong các phòng được thiết kế và xây dựng đặc biệt, tách riêng biệt với các khu vực sản xuất khác. Hệ thống nhà xưởng phải được bố trí sắp xếp theo một trật tự hợp lý, phù hợp với trình tự các thao tác có yêu cầu về mức độ sạch và vô khuẩn khác nhau để có thể loại trừ hoặc hạn chế đến mức thấp nhất nguy cơ nhiễm chéo giữa các công đoạn và các khu vực sản xuất.

Hình 3.3 minh họa sơ đồ mặt bằng hệ thống các phòng sản xuất thuốc tiêm hay thuốc nhỏ mắt.



Hình 3.3. Sơ đồ mặt bằng hệ thống các phòng trong dây chuyền sản xuất thuốc tiêm



Biểu thị chốt gió

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

Giữa các khu vực có cấp độ sạch và vô khuẩn khác nhau, đặc biệt là trước khi vào phòng vô khuẩn - nơi tiến hành các công đoạn như pha chế, lọc, đóng thuốc vào chai, ống, lọ (sản phẩm hổ) phải có chốt gió (airlock). Chốt gió là một không gian khép kín giới hạn bởi hai hay nhiều cửa đi nằm giữa hai hay nhiều phòng có mức độ sạch và vô khuẩn khác nhau, nhằm mục đích kiểm soát luồng gió giữa các phòng khi di chuyển từ phòng nọ sang phòng kia. Phòng vô khuẩn (có cấp độ sạch cao nhất) chỉ nên có diện tích và không gian phù hợp với qui mô sản xuất để có thể đảm bảo được mức độ vô khuẩn cần thiết.

- **Cấp không khí bằng thiết bị lọc khí:**

Rửa nước và dùng các chất sát khuẩn có thể làm sạch các bụi bẩn và các vi sinh vật trên bề mặt tường, trần, sàn và bề mặt các thiết bị pha chế trong phòng, nhưng khó có thể tạo ra được một môi trường không khí sạch bụi và vô khuẩn do không khí luôn lưu thông tự do, không khí bẩn có thể thay thế và chiếm chỗ của không khí sạch trong phòng làm cho không khí trong phòng bị tái nhiễm.

Tiệt khuẩn không khí bằng hoá chất như hơi formol hay bằng bức xạ tử ngoại (dùng đèn tử ngoại có $\lambda = 265 \text{ nm}$ với số đèn thích hợp được tính theo công thức: $N = \frac{V \cdot W_0}{W}$; N là số đèn có công suất W, W_0 là công suất cần thiết cho 1 m^3

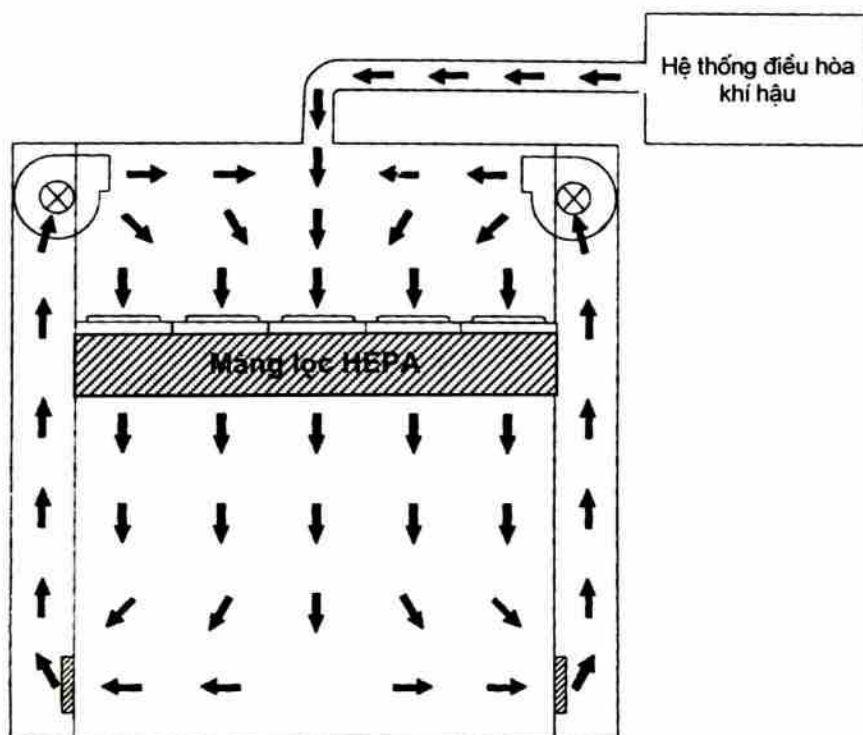
không khí trong phòng, V là thể tích phòng) cũng không thể duy trì được mức độ sạch và vô khuẩn của không khí trong phòng vô khuẩn. Vì vậy, chủ động cấp không khí đã được lọc loại bụi và các vi sinh vật cho phòng pha chế vô khuẩn là biện pháp tốt nhất để kiểm soát môi trường không khí đối với các phòng pha chế đòi hỏi mức độ sạch và vô khuẩn cao.

Hệ thống lọc không khí (laminar airflow systems): Không khí được thổi qua màng tiền lọc (các tiểu phân bụi có kích thước lớn được giữ lại để bảo vệ màng lọc chính) rồi được nén qua màng lọc HEPA (high efficiency particulate air) có kích thước lỗ xốp từ $0,20$ đến $0,25 \mu\text{m}$ và đi vào khu vực pha chế. Toàn bộ thể tích không khí có diện rộng bằng diện tích của màng HEPA sẽ chuyển dời với một tốc độ đồng nhất ($0,54 \text{ m/giây}$) thành những lớp song song dọc theo chiều thổi của dòng không khí, khi gặp các tiểu phân bụi tái nhiễm từ người pha chế, từ máy móc thiết bị hay từ nguyên liệu vào trong phòng sẽ được dòng không khí tải trực tiếp ra khỏi khu vực pha chế, giữ cho môi trường không khí trong dòng thổi của hệ thống luôn sạch và vô khuẩn.

Màng lọc HEPA được chế tạo từ các nguyên liệu dạng sợi như sợi cellulose, sợi thủy tinh, sợi amian và sứ xốp. Màng HEPA chuẩn phải lọc được $99,97\%$ và màng HEPA siêu lọc phải loại được tới $99,99\%$ số các tiểu phân có kích thước $0,3 \mu\text{m}$. Để kiểm tra hiệu quả lọc của màng HEPA, người ta dùng thử nghiệm DOP. Dioctyl phtalat (DOP) khi đốt cháy trong một dòng không khí sẽ tạo ra một loại khói có chứa một lượng lớn các tiểu phân có kích thước đồng nhất là $0,3 \mu\text{m}$. Xác định số các tiểu phân có trong khói trước và sau khi đi qua màng để đánh giá

hiệu quả lọc của màng. Nếu hiệu quả lọc không đạt thì phải sửa chữa hoặc thay mới màng.

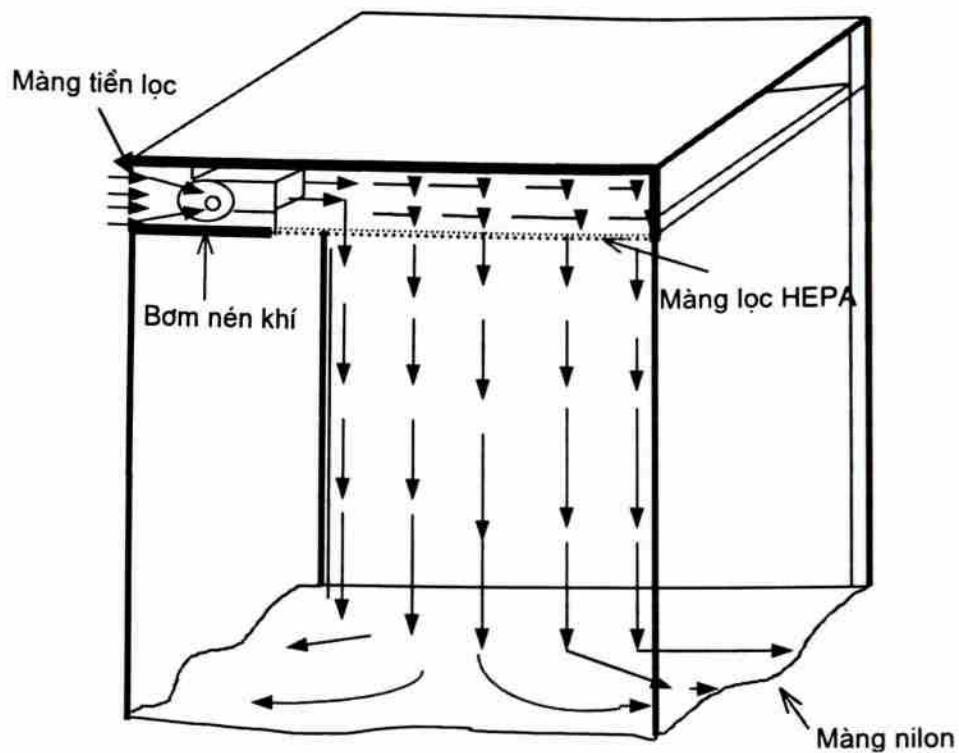
Có thể lắp đặt hệ thống cấp và lọc khí cho cả một phòng pha chế với áp suất dương so với khu vực xung quanh (hình 3.4). Cũng có thể lắp đặt cho một vùng trong phòng pha chế (hình 3.5) hoặc một bàn pha chế (hình 3.6).



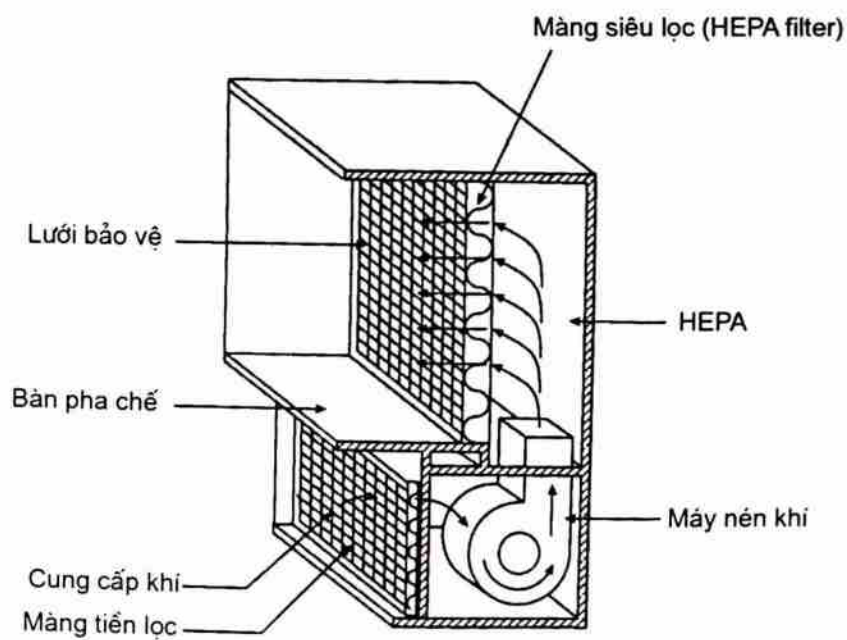
Hình 3.4. Sơ đồ cấp và lọc khí cho một phòng vô khuẩn từ trần phòng

1.2. Thiết bị, dụng cụ

Các dụng cụ, thiết bị dùng trong pha chế - sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt phải là các thiết bị, dụng cụ được chế tạo bằng các vật liệu chịu được các tác động khi tiệt khuẩn bằng các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp; được thiết kế, lắp đặt sao cho dễ vệ sinh và tiệt khuẩn; có công suất phù hợp với qui mô pha chế - sản xuất.



Hình 3.5. Sơ đồ cấp và lọc khí cho một buồng vô khuẩn (downflow laminar flow unit)



Hình 3.6. Sơ đồ cấp và lọc khí cho một bàn pha chế vô khuẩn (laminar air flow table)

1.2.1. Thiết bị cân, đong

- Sử dụng cân có sức cân thích hợp
- Dụng cụ đong: Pha chế nhỏ thường dùng ống đong, bình đong. Trong sản xuất dùng máy bơm chất lỏng qua đồng hồ đo thể tích.

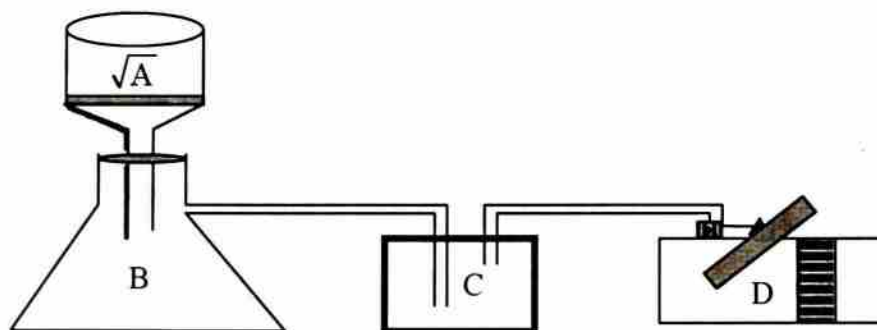
1.2.2. Thiết bị pha chế

Pha chế nhỏ có thể dùng cốc chân, bình thủy tinh và dụng cụ khuấy thích hợp. Trong sản xuất dùng bồn pha bằng thép không gỉ, bồn pha thường cấu tạo với 2 lớp vỏ cho hơi nước đi vào giữa để có thể cấp nhiệt khi cần hòa tan nóng, bồn có nắp kín, có máy khuấy điều chỉnh được tốc độ khuấy.

1.2.3. Thiết bị lọc

Các dung dịch thuốc tiêm, dung dịch thuốc nhỏ mắt, đặc biệt là các dung dịch tiêm truyền có yêu cầu chất lượng về độ trong rất cao. Để đạt được chỉ tiêu chất lượng về độ trong, các dung dịch thuốc sau khi pha chế phải được lọc. Để lọc trong các dung dịch thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và dung dịch thuốc nhỏ mắt có thể dùng phễu thủy tinh xốp hoặc màng lọc với thiết bị lọc thích hợp.

• **Phễu lọc thủy tinh xốp** được chế tạo dưới nhiều hình dạng và kích thước khác nhau. Dịch cần lọc được cho chảy qua một lớp thủy tinh xốp dưới áp suất giảm (hình 3.7).



Hình 3.7. Sơ đồ hệ thống lọc chân không với phễu lọc thủy tinh xốp

A- phễu thủy tinh xốp, B- bình chứa dịch lọc, C- Bình trung gian, D- máy hút

Tuỳ theo kích thước lỗ xốp của lớp thủy tinh xốp mà phễu được ký hiệu bằng các chữ - số khác nhau. Phễu thủy tinh xốp dùng để lọc thuốc tiêm là các phễu có ký hiệu G_4 và G_5 .

- Phễu G_4 có kích thước lỗ xốp 15- 5 μm , dùng để lọc trong dung dịch.
- Phễu G_5 có kích thước lỗ xốp 1-1,5 μm có thể dùng để lọc trong và lọc loại khuẩn.

Nhược điểm của phễu lọc thủy tinh xốp là các tiểu phân không chỉ bị giữ lại ở trên bề mặt phễu, mà còn bị lưu giữ sâu bên trong màng xốp, làm bẩn và tắc phễu lọc. Để khắc phục, cần ngâm phễu trong dung dịch acid mạnh như acid sulfuric đặc sau mỗi lần lọc.

- **Màng lọc:** Là vật liệu lọc hiện được dùng phổ biến để lọc trong hay lọc loại khuẩn các dung dịch thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

Các loại màng lọc thông dụng hiện có:

– Màng lọc cellulose acetat hay cellulose nitrat là những loại màng lọc có thể tiệt khuẩn được bằng nhiệt ẩm ở 121°C nhưng bị phá huỷ khi tiệt khuẩn bằng nhiệt khô.

– Màng lọc polytetrafluoroethylen (PTFE), loại màng lọc này có thể tiệt khuẩn được bằng cả nhiệt ẩm và nhiệt khô tới 200°C.

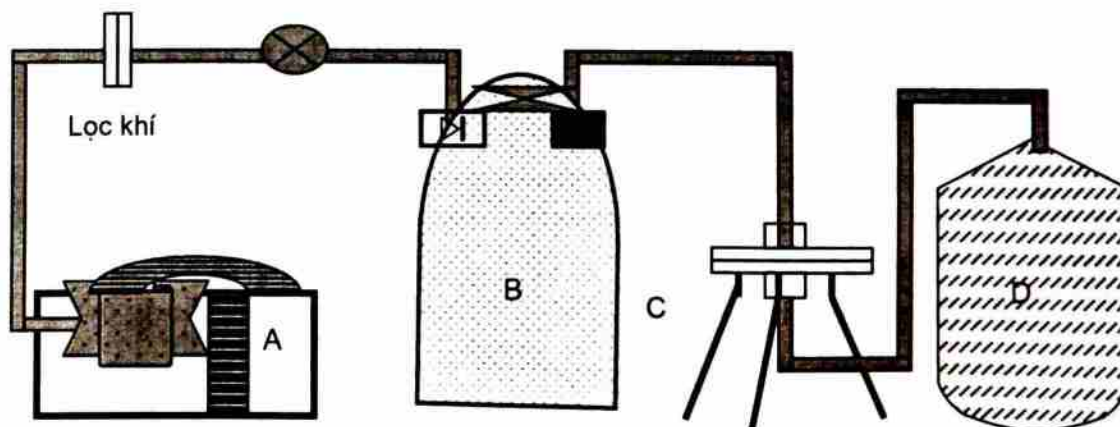
Màng lọc có kích thước lỗ lọc rất nhỏ cỡ micromét (μm) và mật độ lỗ lọc rất lớn (10^8 lỗ trên một cm^2), do vậy hiệu suất lọc cao, rút ngắn được thời gian lọc khi phải lọc một lượng lớn dung dịch. Màng lọc giữ lại các tiểu phân lớn hơn kích thước lỗ lọc ngay trên bề mặt của màng nên có thể dễ dàng loại bỏ bằng cách xối nước để khôi phục hiệu suất lọc.

Dùng màng lọc loại có kích thước lỗ lọc 0,45 μm để lọc trong dung dịch và màng lọc loại có kích thước lỗ lọc 0,22 μm để vô khuẩn dung dịch bằng cách lọc.

Lọc qua màng lọc chỉ có thể thực hiện được khi có đồng bộ các thiết bị bao gồm: Máy nén khí không dầu có màng lọc khí nếu áp dụng phương pháp lọc nén (lọc dưới áp suất cao) hoặc máy hút chân không nếu lọc dưới áp suất giảm; bình chứa dịch cần lọc chịu được áp lực cao; giá đỡ màng lọc (có kiểu dáng và đặc tính kỹ thuật khác nhau tùy hãng sản xuất), bình chứa dịch lọc (xem minh hoạ ở hình 3.8).

Để tăng hiệu suất lọc người ta có thể sử dụng các kiểu giá đỡ màng lọc có thiết kế đặc biệt với nhiều lớp màng lọc có kích thước lỗ xấp xỉ nhỏ dần và lớp màng lọc cuối cùng phải là màng có lỗ lọc 0,45 μm (nếu lọc trong) hoặc 0,22 μm nếu vô khuẩn bằng cách lọc hoặc các kiểu ống lọc. Các thiết bị lọc này cho phép lọc một lượng lớn dung dịch với hiệu suất lọc rất cao.

Phải kiểm tra tính toàn vẹn của màng lọc trước khi lọc.



Hình 3.8. Sơ đồ hệ thống thiết bị lọc dung dịch qua màng dưới áp suất cao

A- máy nén khí, B- bình chứa dịch cần lọc, C- Giá đỡ màng lọc, D- Bình dịch đã lọc

1.2.4. Thiết bị đóng thuốc tiêm

Để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền hay thuốc nhỏ mắt phải có máy đóng thuốc bán tự động hay tự động hoá phù hợp với qui mô sản xuất.

Máy đóng - hàn ống thuốc tiêm được thiết kế, chế tạo và vận hành dựa trên nguyên lý: ống tiêm được tự động tiếp vào máy nhờ khuôn tiếp ống, chuyển dịch tới vị trí kim đóng thuốc, thuốc được bơm vào trong ống nhờ một bơm pit tông có thể điều chỉnh đúng dung tích thuốc cần đóng, ống thuốc tiếp tục được dịch chuyển tới vùng thổi khí trơ (áp dụng khi cần thay thế không khí trong đầu ống bằng khí nitơ đối với thuốc tiêm có được chất dễ bị oxy hoá), sau đó ống thuốc được dịch chuyển tới ngọn lửa hàn đốt nóng chảy thủy tinh ở khoảng giữa đầu ống, cặp đầu ống vừa kéo vừa xoay, đầu ống tiêm được hàn kín, tròn, nhẵn.

Việc đóng các dung dịch tiêm truyền có thể được thực hiện với các máy đóng dịch tự động hay bán tự động, vận hành theo nguyên lý bơm pit tông, bơm quay tròn, hay áp suất nén định kỳ.

1.2.5. Thiết bị và phương pháp tiệt khuẩn

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, không những được pha chế - sản xuất trong điều kiện môi trường sạch, vô khuẩn, mà sản phẩm còn phải được tiệt khuẩn ngay sau khi pha chế bằng các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp:

- **Vô khuẩn bằng cách lọc:**

Đây là phương pháp vô khuẩn được áp dụng khi thuốc tiêm có thành phần được chất không bền dưới tác động của nhiệt độ cao. Thuốc cần vô khuẩn được lọc qua thiết bị lọc (xem mục 1.2.3) sử dụng màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,22 μm (hoặc nhỏ hơn), với kích thước lỗ lọc này tất cả các vi sinh vật có trong thuốc sẽ bị giữ lại trên màng, vì các vi sinh vật đều có kích thước lớn hơn kích thước lỗ lọc. Ví dụ: *Pseudomonas aeruginosa* có kích thước 0,3 - 0,7 μm , *Streptococcus* có kích thước 0,6 - 1 μm và *Staphylococcus aureus* có kích thước 0,8 - 1 μm . Thuốc sau khi lọc loại khuẩn phải được đóng vào bao bì vô khuẩn trong điều kiện vô khuẩn.

- **Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô:**

Có thể sử dụng tủ sấy, máy sấy, lò sấy (sinh nhiệt khô) để tiệt khuẩn bao bì đựng thuốc bằng thủy tinh, các dụng cụ pha chế bằng kim loại hay thủy tinh và các thuốc tiêm dầu. Nhiệt độ và thời gian tiệt khuẩn cần thiết như ghi ở bảng 3.12.

Bảng 3.12. Nhiệt độ và thời gian tiệt khuẩn bằng nhiệt khô

Nhiệt độ tiệt khuẩn	Thời gian tiệt khuẩn cần thiết
160 °C	120 phút
170 °C	60 phút
180 °C	30 phút

- **Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm:**

Dùng nồi hấp có dung tích thích hợp để tiệt khuẩn đa số các thuốc tiêm nước đã được đóng trong bao bì kín, có thành phần dược chất bền vững ở nhiệt độ cao và các dụng cụ chịu ướt.

Nhiệt độ trong nồi hấp có thể nâng lên trên 100 °C bằng cách nâng cao áp suất hơi nước bão hoà trong nồi. Áp suất hơi và nhiệt độ trong nồi hấp có sự tương quan với nhau (bảng 3.13).

Bảng 3.13. Tương quan giữa áp suất hơi với nhiệt độ trong nồi hấp và thời gian tiệt khuẩn cần thiết

Đồng hồ áp kế (atm)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian tiệt khuẩn cần thiết (phút)
0	100	60
0,5	110	30
1,0	121	15

Khi tiệt khuẩn bằng nồi hấp phải loại hết không khí trong nồi hấp trước khi nâng áp lực hơi nước để nhiệt lan truyền đều trong lòng nồi, đảm bảo toàn bộ mẻ thuốc trong nồi hấp đều đạt đến nhiệt độ tiệt khuẩn đã định.

Sự đồng nhất về nhiệt độ trong nồi hấp được xác định nhờ các chất chỉ thị nhiệt (là các chất sẽ có sự thay đổi về trạng thái vật lý hay màu sắc khi nhiệt độ đạt tới một trị số nhất định nào đó). Ví dụ: exalgin chảy ở nhiệt độ 102°C, benzonaphtol chảy ở nhiệt độ 110°C, acid benzoic chảy ở nhiệt độ 121°C. Dùng chất chỉ thị nhiệt ở dạng kết tinh đóng vào các ống thủy tinh hàn kín, đặt rải rác ở các vị trí trong nồi hấp. Sau khi hấp tiệt khuẩn nếu chất chỉ thị bị nóng chảy thì nhiệt độ trong nồi hấp tại vị trí đặt ống chỉ thị đạt tới nhiệt độ chảy của chất chỉ thị nhiệt đã dùng.

Người ta cũng có thể dùng các chỉ thị sinh học là các chủng vi khuẩn chịu nhiệt như *Bacillus stearothermophilus* ở dạng hỗn dịch đóng trong ống tiêm hoặc tấm trên giấy và được đặt ở các vị trí khác nhau trong nồi hấp. Sau khi tiệt khuẩn chúng được đem nuôi cấy lại trong môi trường nuôi cấy vô khuẩn; nếu không thấy có sự phát triển của vi khuẩn thì quá trình tiệt khuẩn đạt yêu cầu, còn nếu vi khuẩn phát triển thì quá trình tiệt khuẩn chưa đạt yêu cầu.

Nồi hấp là thiết bị tạo áp suất hơi cao, vì thế để bảo đảm an toàn lao động, nồi hấp phải có gắn van xả, van an toàn, đồng hồ báo áp lực hơi trong nồi và hệ thống nồi hấp phải được kiểm tra định kỳ.

- **Tiệt khuẩn bằng khí:**

Thường dùng khí ethylen oxyd để tiệt khuẩn dụng cụ, bao bì không tiệt khuẩn được bằng nhiệt khô hay nhiệt ẩm. Tác dụng diệt khuẩn bằng khí ethylen oxyd phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như bản chất và số lượng vi sinh vật cần diệt, nồng độ khí, nhiệt độ, độ ẩm và thời gian. Do vậy phải có các thiết bị để có thể khống chế các tác động nói trên mới phát huy hiệu quả diệt khuẩn của khí ethylen oxyd một cách tốt nhất.

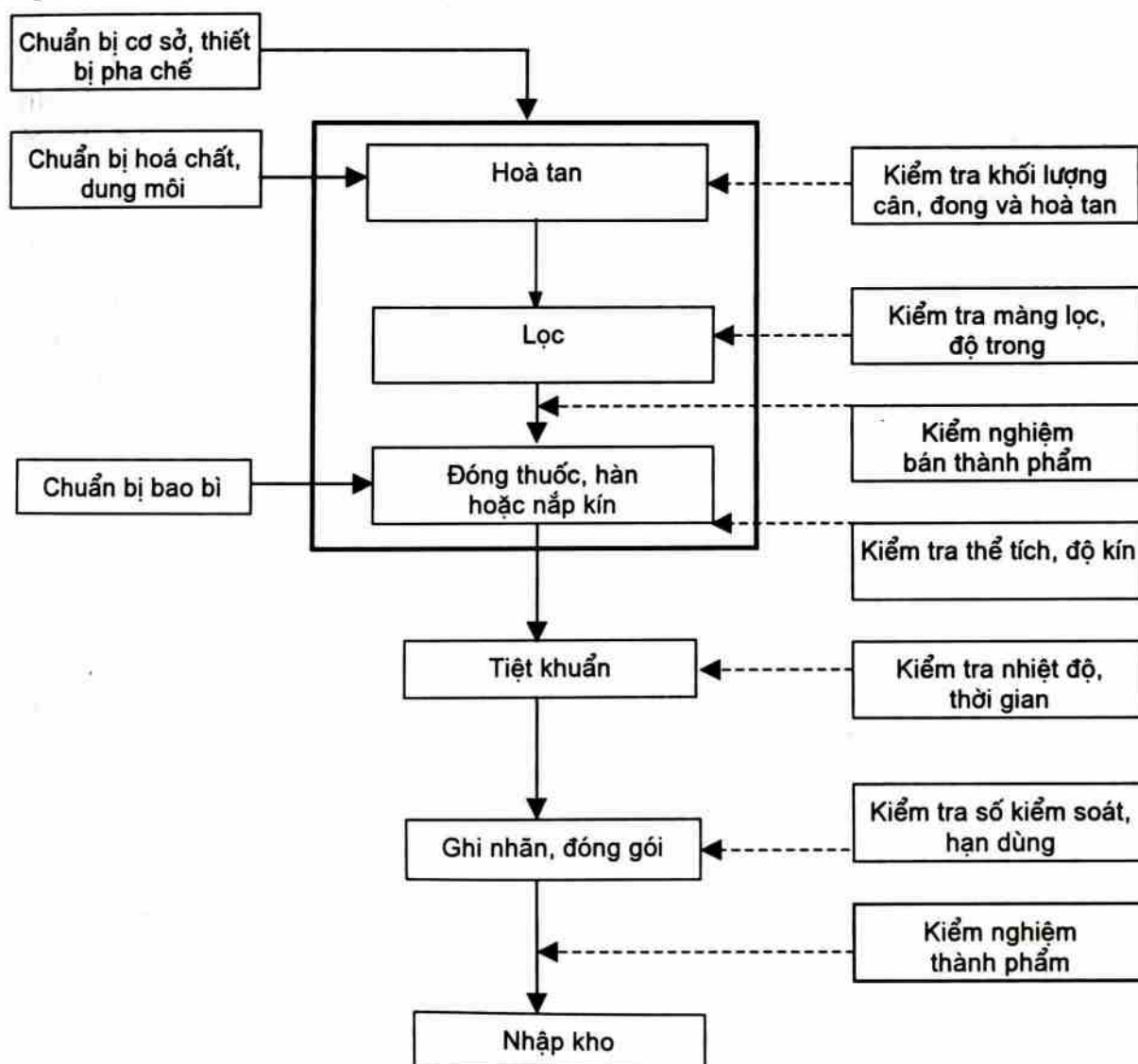
1.2.6. Các thiết bị khác

Trong pha chế - sản xuất các dạng thuốc tiêm hỗn dịch hay nhũ tương phải có các thiết bị phân tán và đồng nhất hoá thích hợp. Để bào chế các thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn, tùy phương pháp bào chế mà cần có thiết bị đông khô hay sấy phun...

2. Quy trình pha chế - sản xuất

Nói chung quy trình pha chế - sản xuất thuốc tiêm được thực hiện qua các công đoạn như mô tả trong sơ đồ hình 3.9.

Việc pha chế - sản xuất các chế phẩm thuốc vô khuẩn nếu chỉ dựa vào biện pháp tiệt khuẩn cuối cùng thì sản phẩm thu được chưa chắc đã đảm bảo tuyệt đối vô khuẩn mà phải chú trọng thực hiện các biện pháp vệ sinh, vô khuẩn ở tất cả các công đoạn liên quan trong quá trình pha chế - sản xuất chế phẩm, bao gồm: nhà xưởng, môi trường không khí, thiết bị, hoá chất, bao bì và con người trực tiếp sản xuất với những quy trình vệ sinh, vô khuẩn được quy định cụ thể trong từng quy trình thao tác chuẩn (SOP).



Hình 3.9. Sơ đồ các công đoạn pha chế - sản xuất thuốc tiêm dung dịch

2.1. Chuẩn bị cơ sở, thiết bị

Ngay trước khi tiến hành pha chế, các phòng sản xuất và các thiết bị sẽ sử dụng trong quá trình pha chế - sản xuất phải được làm vệ sinh, lau rửa sạch, tiệt khuẩn đạt yêu cầu sạch và vô khuẩn.

Đối với phòng pha chế vô khuẩn có thể xử lý theo các bước sau:

- Lau rửa sạch tường, sàn, trần nhà bằng nước.
- Lau tiếp bằng các dung dịch chất sát khuẩn thích hợp như cloramin B hoặc cloramin T 2% hoặc dung dịch phenol 0,5%.
- Tiệt khuẩn không khí bằng dung dịch formaldehyd (đun nóng dung dịch formaldehyd 50% cho hơi formol lan toả vào không khí trong phòng, cần xử lý trước một đêm) và bằng đèn tử ngoại.
- Cho hệ thống cấp lọc khí hoạt động.

2.2. Chuẩn bị hoá chất

Các hoá chất, dung môi có trong thành phần công thức của thuốc tiêm sẽ pha chế - sản xuất phải được kiểm nghiệm 100% và chỉ được đưa vào sản xuất khi nguyên liệu đạt yêu cầu chất lượng như đã công bố trong quy trình sản xuất (có thể theo tiêu chuẩn Dược điển hoặc tiêu chuẩn của nhà sản xuất).

2.3. Chuẩn bị bao bì

Với các dây truyền sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt hiện đại, việc chế tạo bao bì được thực hiện đồng thời với quá trình pha chế thuốc theo những qui trình khép kín khi đó sẽ không có qui trình xử lý riêng bao bì.

Đối với bao bì được sản xuất biệt lập thì phải được xử lý theo những qui trình nhất định và phải đạt yêu cầu sạch, vô khuẩn để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền hay thuốc nhỏ mắt.

• Bao bì thủy tinh:

Rửa sạch bằng nước, rửa sạch bằng dung dịch xà phòng, rửa sạch xà phòng bằng nước (tốt nhất là dùng nước khử khoáng), tráng lại 2 - 3 lần bằng nước cất để pha thuốc tiêm (tốt nhất là dùng nước đã lọc qua màng lọc 0,45 μ m để tráng), tiệt khuẩn bằng nhiệt khô ở 180°C trong ít nhất 2 giờ. Trong những trường hợp cần phải loại chất gây sốt một cách triệt để, sau khi rửa sạch xà phòng, có thể tráng bằng dung dịch acid hydrocloric 10% hoặc dung dịch acid sulfocromic.

• Bao bì chất dẻo:

Bao bì đựng thuốc tiêm hay thuốc nhỏ mắt bằng chất dẻo cũng được xử lý tương tự như bao bì thủy tinh, nhưng chất dẻo có nhiệt độ nóng chảy thấp và dễ bị biến dạng dưới tác động của nhiệt do vậy phải lựa chọn các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp với từng loại chất dẻo. Bao bì bằng polypropylen hoặc polyetylen tỷ trọng cao có thể tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm. Bao bì bằng các chất dẻo khác thường được tiệt khuẩn bằng khí ethylen oxyd.

- **Nút cao su:**

Rửa sạch bằng nước, luộc sôi với nước để loại parafin hoặc sáp trên bề mặt nút, rửa bằng dung dịch chất tẩy rửa (dùng tetranatri pyrophosphat hoặc trinatri phosphat), rửa sạch bằng nước, tráng lại bằng nước cất pha tiệt, tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm trong nồi hấp ở 121°C trong 30 phút. Không tiệt khuẩn bằng nhiệt khô vì làm hỏng nút cao su và không tiệt khuẩn bằng khí ethylen oxyd vì không loại hết khí đã hấp phụ sâu trong khối cao su.

Qui trình rửa bao bì đóng thuốc tiêm thường được thực hiện bằng các máy rửa thích hợp với kiểu dáng và loại bao bì. Bao bì sau khi rửa và tiệt khuẩn đạt yêu cầu cũng chỉ được dùng trong một khoảng thời gian qui định. Nếu để quá thời gian qui định phải xử lý lại.

2.4. Vệ sinh con người

Những người tham gia trực tiếp trong dây chuyền sản xuất phải được huấn luyện các biện pháp vệ sinh cá nhân và phải tuân thủ các qui trình vệ sinh cá nhân đối với mọi người có liên quan đến các công đoạn sản xuất như: rửa tay, thay quần áo chuyên dụng kể cả mũ, mạng, bọc giày, găng tay cao su ... đã được xử lý vô khuẩn. Việc ra vào khu vực sản xuất vô khuẩn đang hoạt động cũng phải tuân thủ theo những qui định cụ thể.

2.5. Tiến hành pha chế

2.5.1. Thuốc tiêm dung dịch

Khi pha chế thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền dạng dung dịch và sản phẩm thuốc được tiệt khuẩn bằng nhiệt sau khi đóng ống (chai) thì thực hiện theo trình tự pha chế như mô tả trong sơ đồ hình 3.9. Cụ thể:

Trong phòng vô khuẩn:

- Tiến hành các công đoạn: cân hoá chất, đóng dung môi, hòa tan các chất tan (chú ý trình tự hoà tan), điều chỉnh pH, điều chỉnh thể tích, kiểm soát quá trình, kiểm nghiệm bán thành phẩm.

- Lọc trong dung dịch qua màng có lỗ lọc 0,45 µm. Phải kiểm tra sự nguyên vẹn của màng trước khi lọc và độ trong của dịch lọc.

- Vô khuẩn bằng cách lọc: các dung dịch thuốc tiêm có thành phần không bền với nhiệt, không tiệt khuẩn được bằng nhiệt thì thực hiện vô khuẩn bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc 0,22 µm. Dịch lọc vô khuẩn được đóng ngay vào ống (lọ) vô khuẩn và hàn kín.

- Đóng thuốc (đóng hàn ống với thuốc tiêm đóng ống hoặc đóng chai hay túi với thuốc tiêm truyền): phải thường xuyên kiểm tra thể tích thuốc đã đóng vào ống (chai) để điều chỉnh kịp thời trong quá trình đóng thuốc, đảm bảo đủ thể tích quy định (xem trong phần yêu cầu chất lượng thuốc tiêm).

Tiệt khuẩn bằng nhiệt (áp dụng với các thuốc tiêm bên với nhiệt): thuốc sau khi đóng ống, chai, lọ và đã được hàn hay đậy nắp kín sẽ chuyển sang phòng tiệt khuẩn. Tuỳ theo thuốc tiêm mà áp dụng:

- Tiệt khuẩn dung dịch thuốc tiêm dầu bằng nhiệt khô ở 180°C trong 30 phút.
- Tiệt khuẩn các dung dịch thuốc tiêm nước bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ và thời gian như ghi ở bảng 3.13 trang 146.

Các công đoạn tiếp theo là ghi nhãn, đóng gói, kiểm nghiệm thành phẩm và nhập kho (chỉ nhập kho thành phẩm khi kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng).

2.5.2. Thuốc tiêm hỗn dịch

Thuốc tiêm hỗn dịch là một trong những dạng thuốc tiêm khó sản xuất thể hiện ở hai khía cạnh: Phải duy trì được mức độ phân tán của dược chất trong chế phẩm và đồng thời phải đảm bảo yêu cầu vô khuẩn của một chế phẩm thuốc tiêm nhưng lại không được tiệt khuẩn sản phẩm thuốc tiêm hỗn dịch bằng nhiệt sau khi đóng ống (lọ), vì:

- Nếu tiệt khuẩn thuốc tiêm hỗn dịch bằng nhiệt, nhiệt độ cao sẽ làm tăng độ tan của dược chất trong môi trường phân tán, các tiểu phân dược chất bị hòa tan một phần hay hoàn toàn nhưng khi thuốc nguội, dược chất sẽ kết tinh lại thành các tinh thể có hình dạng, kích thước và dạng thù hình rất khác nhau mà nhà sản xuất không thể kiểm soát được, làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc.
- Nhiệt độ cao cũng có thể gây những biến đổi trong thuốc, nhất là khi hỗn dịch có thành phần không bền với nhiệt.

Chính vì vậy, thuốc tiêm hỗn dịch phải được pha chế trong điều kiện môi trường, thiết bị vô khuẩn và phải áp dụng các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp đối với từng công đoạn sản xuất cụ thể. Có thể pha chế thuốc tiêm hỗn dịch theo hai phương pháp sau:

1) Phân tán dược chất rắn vô khuẩn vào chất dẫn vô khuẩn trong điều kiện môi trường và thiết bị vô khuẩn qua các bước:

- Chuẩn bị dược chất rắn vô khuẩn có kích thước tiểu phân như đã định. Bột dược chất vô khuẩn có thể thu được bằng cách kết tinh vô khuẩn hay tiệt khuẩn bằng bức xạ sau đó phân chia mịn bằng máy xay thích hợp trong điều kiện vô khuẩn.

- Hòa tan các thành phần khác vào dung môi thành một dung dịch hay từng dung dịch riêng rẽ, lọc trong nếu cần, tiệt khuẩn các dung dịch này (bằng cách lọc hoặc nhiệt ẩm hoặc nhiệt khô tùy thuộc vào bản chất của dung dịch).

- Tạo khối bột nhão giữa bột dược chất vô khuẩn với một lượng vừa đủ dung dịch vô khuẩn đã chuẩn bị trên (thường dùng dung dịch chất gây thấm).

- Phân tán bột nhão dược chất vào dung dịch vô khuẩn còn lại và cho hỗn dịch qua thiết bị đồng nhất hoá để thu được hỗn dịch đồng nhất.

Ví dụ pha hỗn dịch tiêm procain penicilin: hòa tan lecitin, natri citrat, povidon, polyoxyethylen sorbitan monooleat trong nước cất pha tiêm, tiệt khuẩn

dung dịch này bằng cách lọc qua màng lọc có lỗ lọc 0,22 μm vào thiết bị đồng nhất hoá vô khuẩn, thêm dần bột dược chất (bột mịn, vô khuẩn) vào môi trường phân tán trên để thu được hỗn dịch đồng nhất, tiến hành kiểm nghiệm bán thành phẩm, rồi đóng ống (lọ) trong điều kiện vô khuẩn.

2) Ngưng kết do thay đổi dung môi:

Ví dụ pha hỗn dịch tiêm testosterone: pha dung dịch chất dẫn và tiết khuẩn. Hòa tan testosterone trong aceton và tiết khuẩn dung dịch này bằng cách lọc qua màng lọc có lỗ lọc 0,22 μm (dùng màng lọc chịu được dung môi hữu cơ). Thêm dung dịch testosterone đã vô khuẩn vào dung dịch chất dẫn vô khuẩn, testosterone sẽ kết tinh lại. Pha loãng hỗn dịch với chất dẫn, trộn đều, để cho tinh thể lắng xuống, hút loại dịch trong. Thêm chất dẫn và lại làm như vậy vài lần tới khi loại hết aceton. Pha loãng hỗn dịch đến thể tích đã định và đóng lọ trong điều kiện vô khuẩn.

2.5.3. Thuốc tiêm nhũ tương

Thuốc tiêm nhũ tương là một hệ phân tán vi dị thể gồm 2 pha chất lỏng không đồng tan với nhau gọi qui ước là pha dầu và pha nước, trong đó một pha được phân tán vào pha kia dưới dạng các giọt có đường kính cỡ 0,1 - 0,5 μm nhờ có chất nhũ hoá thích hợp như lecitin, phospho lipid, polysorbat.

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

Trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc, kích thước giọt của pha phân tán có thể tăng lên do các giọt phân tán tự động kết tập lại với nhau tạo ra các giọt lớn hơn, do vậy rất dễ gây tai biến khi tiêm, đặc biệt là các nhũ tương D/N dùng tiêm tĩnh mạch.

Nói chung, nhũ tương tiêm là một dạng thuốc khó về mặt bào chế. Trong thực tế có một vài nhũ tương dầu béo kiểu D/N dùng tiêm truyền tĩnh mạch để cung cấp năng lượng cho người bệnh.

2.5.4. Thuốc tiêm dạng bột khô

Nhiều dược chất rất không ổn định về tính chất vật lý và hoá học khi hòa tan hay phân tán trong môi trường nước ở dạng dung dịch hay hỗn dịch. Đối với những thuốc tiêm có thành phần dược chất như vậy thường được bào chế dưới dạng bột khô và chỉ được pha lại thành dung dịch hay hỗn dịch ngay trước khi tiêm. Các thuốc tiêm dạng bột khô có thể được bào chế bằng phương pháp đông khô hay sấy phun.

• **Đông khô:**

Đông khô là một quá trình làm khô dung dịch nước đã được đông lạnh ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ 0°C của dung dịch, dung môi được loại trực tiếp từ pha rắn không qua pha lỏng dưới áp suất giảm (thường dưới 100 $\mu\text{m Hg}$), cho ra sản phẩm khô.

Kỹ thuật đông khô có nhiều ưu điểm:

- Quá trình làm khô được tiến hành ở nhiệt độ thấp nên hạn chế được tốc độ phản ứng hoá học phân huỷ được chất ở mức rất thấp.
- Sản phẩm khô thu được có diện tích bề mặt riêng lớn nên sẽ hòa tan rất nhanh khi cần hòa tan trở lại.
- Thuốc được phân liều vào lọ trước khi đông khô ở dạng dung dịch nên dễ dàng đạt được yêu cầu đồng nhất về hàm lượng được chất trong từng đơn vị sản phẩm, đồng thời giảm thiểu được sự nhiễm chéo so với thuốc được đóng vào lọ ở dạng bột.
- Giảm thiểu sự oxy hoá được chất do hạn chế sự có mặt của oxy trong quá trình sản xuất do sản phẩm được làm khô trong môi trường chân không và việc đóng lọ cũng được thực hiện trong chân không hoặc dưới áp lực của khí trơ đưa vào khi đóng nắp lọ.

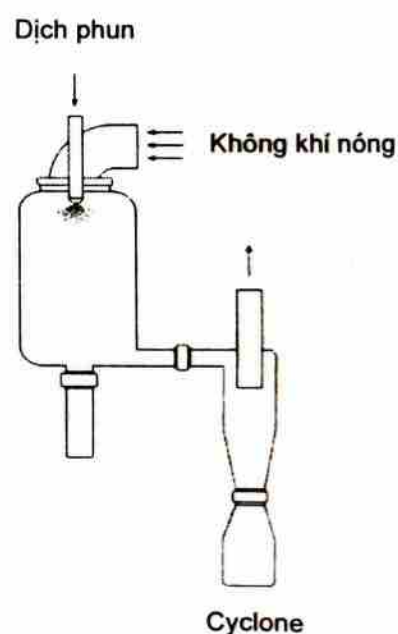
Với các ưu điểm trên, phương pháp đông khô được áp dụng với các dược chất dễ bị thủy phân, dược chất ít tan, dược chất nhạy cảm với nhiệt, các thuốc cần dùng trong trường hợp khẩn cấp.

Tuy vậy, kỹ thuật đông khô cũng có những hạn chế:

- Một số protein có thể bị phá hủy bởi quá trình đông lạnh hay quá trình làm khô.
- Độ ổn định của thuốc ở trạng thái rắn có thể phụ thuộc vào dạng kết tinh hay vô định hình của dược chất trong sản phẩm, nếu quá trình đông khô tạo ra chất rắn vô định hình và dạng này không ổn định thì sản phẩm sẽ không đạt chất lượng như mong muốn.
- Giá thành tương đối cao.

Nguyên tắc chung để bào chế một thuốc tiêm đông khô bằng phương pháp đông khô được thực hiện qua các bước:

- Pha chế dung dịch thuốc với đầy đủ các thành phần theo công thức đã xây dựng và tiệt khuẩn dung dịch thuốc bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc $0,22\mu\text{m}$.
- Đóng dung dịch vô khuẩn vừa thu được vào lọ vô khuẩn, nắp hờ bằng nút cao su có xẻ rãnh ở phần dưới của nút (đường bay hơi của dung môi) và chuyển vào buồng đông lạnh của thiết bị đông khô để cho dung dịch đóng băng ở nhiệt độ -35°C đến -45°C .



Hình 3.10. Sơ đồ phân phun sấy của thiết bị phun sấy

– Khi sản phẩm đã đông rắn hoàn toàn, tiến hành hút chân không để giảm áp suất hơi ở buồng đông khô xuống dưới áp suất hơi của nước đá và cung cấp nhiệt cho giá để tạo năng lượng cần thiết cho sự thăng hoa. Dưới những điều kiện đó nước sẽ bay hơi trực tiếp từ trạng thái rắn tạo ra bánh thuốc khô, xốp. Khi đó phần lớn dung môi được loại đi

– Tiếp tục cung cấp nhiệt để làm khô bánh thuốc đến độ ẩm xác định với chế độ sấy ở mức dưới 40°C.

– Khi sản phẩm đã khô hoàn toàn, các lọ được đóng kín ngay trong buồng đông khô, bộ phận nén thủy lực sẽ đẩy các nút cao su khít vào miệng lọ thuốc.

– Lấy sản phẩm ra khỏi buồng đông khô, đóng nắp nhôm và hoàn thiện sản phẩm.

• **Sấy phun:**

Nguyên tắc: Trước hết, pha dung dịch thuốc (theo công thức đã xây dựng), tiệt khuẩn dung dịch này bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc 0,22 μm , dịch lọc vô khuẩn được bơm vào máy sấy phun và được phun vào buồng sấy của máy qua một đầu vòi phun dưới áp suất phun thích hợp (tạo ra từ một máy nén khí), áp lực phun cao sẽ chuyển dung dịch thành dạng khí dung, dòng khí dung này được tiếp xúc trực tiếp với luồng không khí nóng vô khuẩn thổi cùng chiều, dung môi từ các giọt khí dung sẽ bay hơi rất nhanh do có diện tiếp xúc lớn và để lại bột thuốc khô. Bột thuốc sau đó được đóng lọ bằng máy đóng bột thích hợp. Toàn bộ quá trình phải được thực hiện trong điều vô khuẩn.

Sấy phun kinh tế hơn so với đông khô, nhưng đây cũng là kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn rất khó thực hiện do kỹ thuật này đòi hỏi phải lọc loại khuẩn một lượng rất lớn không khí và việc đảm bảo yêu cầu vô khuẩn của toàn bộ thiết bị phun sấy cũng như khối bột sau khi phun sấy từ máy sấy phun sang máy đóng bột không hề đơn giản.

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG ĐỐI VỚI THUỐC TIÊM

Thuốc tiêm là một trong những dạng bào chế vô khuẩn có yêu cầu chất lượng rất cao. Để đảm bảo chất lượng toàn diện của một chế phẩm thuốc tiêm, ngoài việc phải kiểm soát chặt chẽ tất cả các công đoạn trong qui trình kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm, chế phẩm thuốc tiêm còn phải đạt các yêu cầu kiểm tra chất lượng sau đây và phải duy trì được chất lượng đó cho tới khi thuốc được sử dụng.

1. Chỉ tiêu cảm quan

- Không màu hoặc có màu của dược chất
- Thuốc tiêm nhũ tương không được có biểu hiện tách lớp.
- Thuốc tiêm là hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải phân tán đồng nhất ngay khi lắc nhẹ và phải giữ được sự phân tán đồng nhất đó trong thời gian đủ để lấy được đúng liều thuốc vào bơm tiêm. Thuốc tiêm hỗn dịch chứa các tiểu phân phân tán có kích thước nhỏ hơn 15 μm .

– Thuốc tiêm bột đóng lọ phải đạt qui định về hàm ẩm (theo tiêu chuẩn của chế phẩm). Thuốc phải nhanh chóng chuyển thành dung dịch trong suốt hay hỗn dịch đồng nhất khi cho dung môi vào lắc nhẹ.

– Thuốc tiêm dung dịch (bao gồm cả dung dịch được pha lại từ thuốc tiêm bột vô khuẩn) phải đạt độ trong cho phép, đặc biệt đối với thuốc tiêm tĩnh mạch và thuốc tiêm truyền.

Dung dịch tiêm không trong là dung dịch có chứa các tiểu phân rắn không tan như sợi bông, sợi cellulose, thủy tinh, cao su, chất dẻo, bụi, hoá chất, ..., lơ lửng trong dung dịch. Một dung dịch thuốc tiêm không đạt độ trong cần thiết có thể do trong quá trình sản xuất đã dùng màng lọc không đúng kích thước lỗ lọc qui định hoặc do màng lọc có khuyết tật để lọc dung dịch, hoặc có thể do bụi từ môi trường rơi vào, hoặc có thể do bao bì đựng thuốc xử lý chưa tốt hoặc có thể đã có những biến đổi vật lý hay hoá học trong dung dịch thuốc tạo ra các sản phẩm không tan, hoặc có thể do tương tác giữa thuốc với bao bì đựng thuốc.

Yêu cầu về độ trong của dung dịch thuốc tiêm ghi trong Dược điển của các nước không giống nhau. Kiểm tra độ trong của dung dịch tiêm bằng mắt có thị lực tốt cũng chỉ phát hiện được các tiểu phân có kích thước $\geq 50\mu\text{m}$ mà không thể phát hiện được các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn. Trong khi các vi mao mạch có đường kính khoảng $10\text{-}12\mu\text{m}$ hay nhỏ hơn như các vi mao mạch phổi (khoảng $7\mu\text{m}$) nên khi tiêm tĩnh mạch một dung dịch thuốc tiêm được coi là đạt độ trong khi kiểm tra bằng mắt thường vẫn có nguy cơ gây tắc các vi mao mạch.

Dược điển Việt Nam III (phụ lục 8.9, trang PL -138) có qui định về xác định giới hạn tiểu phân áp dụng đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền. Yêu cầu thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền không được có vật thể phát hiện bằng mắt thường khi quan sát bằng dụng cụ soi tiểu phân. Và khi đếm số tiểu phân được giữ lại trên màng lọc sau khi lọc 25 ml dung dịch cần kiểm tra qua màng lọc có lỗ lọc $1\mu\text{m}$ bằng kính hiển vi, không được có quá 20 tiểu phân có kích thước $> 10\mu\text{m}$, 5 tiểu phân có kích thước $\geq 25\mu\text{m}$ và không được có tiểu phân có kích thước $\geq 50\mu\text{m}$.

Dược điển Mỹ 26, Dược điển Anh 2003 đưa ra hai phương pháp kiểm tra độ trong của dung dịch thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền như sau:

1. Dùng thiết bị đếm tiểu phân tự động. Thiết bị hoạt động dựa trên nguyên lý khi bơm dung dịch qua bộ nhận cảm của máy đếm với một tốc độ thích hợp, các tiểu phân có trong dung dịch sẽ ngăn cản ánh sáng mỗi khi chúng đi qua bộ nhận cảm và được máy ghi lại cả về kích thước và số lượng tiểu phân ứng với kích thước đó. Đối chiếu kết quả kiểm tra với qui định của từng Dược điển để kết luận mẫu thử đạt hay không đạt yêu cầu về độ trong.

2. Đếm số tiểu phân được giữ lại trên màng lọc sau khi lọc một thể tích nhất định dung dịch cần kiểm tra qua màng lọc thích hợp có kích thước lỗ xốp $1\mu\text{m}$ bằng kính hiển vi. Mọi thao tác phải được thực hiện trong môi trường không khí đã lọc qua màng lọc HEPA. Đối chiếu kết quả kiểm tra với qui định của từng Dược điển để kết luận mẫu thử đạt hay không đạt yêu cầu về độ trong.

2. Định tính, định lượng

Định tính và định lượng hàm lượng dược chất trong chế phẩm tiến hành theo chỉ dẫn trong từng chuyên luận thuốc tiêm cụ thể.

3. Thể tích hoặc khối lượng

– *Sai số thể tích (áp dụng với thuốc tiêm là dịch lỏng)*: thuốc tiêm phải được đóng với thể tích lớn hơn so với thể tích ghi trên nhãn để có thể lấy được đúng thể tích thuốc cần tiêm. Thể tích thuốc phải đạt 100 đến 115 % thể tích ghi trên nhãn thuốc đối với thuốc đóng ống dưới 5 ml và 100 đến 110% đối với thuốc tiêm đóng ống trên 5 ml. Tiến hành theo phụ lục 1.14 trong Dược điển Việt Nam III (trang PL - 16).

– *Độ đồng đều khối lượng (áp dụng với thuốc tiêm bột)*: phải đạt yêu cầu về thử độ đồng đều khối lượng theo qui định là $\pm 10\%$ so với khối lượng trung bình. Tiến hành theo phụ lục 8.3 trong Dược điển Việt Nam III (trang PL – 132).

4. Độ pH

Thuốc phải đạt giới hạn pH như ghi trong chuyên luận. Xác định bằng máy đo pH.

5. Vô khuẩn

Thuốc tiêm phải vô khuẩn, nếu thuốc tiêm không vô khuẩn sẽ gây ra những hậu quả rất nghiêm trọng như nhiễm khuẩn tại chỗ tiêm, nhiễm khuẩn máu.v.v... thậm chí có thể gây tử vong.

Để kiểm tra độ vô khuẩn của thuốc tiêm, tiến hành nuôi cấy mẫu thuốc tiêm cần kiểm tra độ vô khuẩn trong các môi trường nuôi cấy thích hợp để xem có sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc, nấm men hay không.

Có 2 phương pháp thử là phương pháp màng lọc và phương pháp cấy trực tiếp. Tiến hành theo phụ lục 10.8 trong Dược điển Việt Nam III (trang PL- 189).

6. Chất gây sốt (pyrogen)

Thuốc tiêm truyền, thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 ml trở lên, thuốc tiêm trực tiếp vào dịch não tủy, vào mắt, vào túi bao khớp phải không được có chất gây sốt. Nếu thuốc tiêm có chất gây sốt thì lô thuốc đó buộc phải hủy bỏ vì thực tế chưa có biện pháp nào có thể áp dụng để loại chất gây sốt khỏi chế phẩm thuốc đã nhiễm chất gây sốt. Để tránh thiệt hại biện pháp tốt nhất là phòng ngừa.

6.1. Khái niệm chất gây sốt

Chất gây sốt (chất nhiệt tố) là sản phẩm chuyển hoá do các vi sinh vật như vi khuẩn, nấm mốc, nấm men, virus, sinh ra trong quá trình sống của chúng và xác chết của các vi sinh vật này, gây phản ứng sốt khi tiêm. Chất gây sốt do các vi khuẩn gram (-) sinh ra có tác động mạnh nhất.

6.2. Bản chất hoá học và tính chất của chất gây sốt

- Chất gây sốt là một phức hợp lipo-polysaccharid có khối lượng phân tử khoảng 15.000 đến 4.000.000 đ.v.c.
- Tan trong nước nên không loại được chất gây sốt bằng cách lọc, không bay hơi nên được loại khỏi nước bằng cách cất nước.
- Khá bền vững với nhiệt, chỉ bị phân hủy ở nhiệt độ cao (250°C trong 30 - 45 phút hoặc 180°C trong 3 - 4 giờ). Có thể loại chất gây sốt khỏi các dụng cụ thủy tinh hay kim loại bằng cách sấy ở 250°C trong 45 phút.
- Bị phá huỷ bởi các kiềm mạnh, acid mạnh và các chất oxy hoá mạnh. Do đó có thể loại triệt để chất gây sốt khỏi vỏ chai thủy tinh đóng dung dịch tiêm truyền bằng cách tráng hoặc ngâm vỏ chai trong dung dịch acid sulfocromic.
- Bị than hoạt hấp phụ, tuy vậy cũng không nên áp dụng tính chất này để loại chất gây sốt trong chế phẩm thuốc tiêm vì các thành phần khác của thuốc cũng bị hấp phụ và đưa rất nhiều tạp vào thuốc tiêm.

6.3. Tác hại của chất gây sốt

Khi tiêm thuốc có chất gây sốt cho người bệnh, tùy theo lượng chất gây sốt đã tiêm mà cơ thể có những phản ứng sinh học khác nhau như: rùng mình, rét run, đau nhức chân tay, đau đầu, khó thở, trường hợp nặng gây tím tái, sốt cao (dùng thuốc hạ sốt không có tác dụng) và có thể gây tử vong.

6.4. Nguyên nhân và biện pháp phòng tránh

Thuốc tiêm bị nhiễm chất gây sốt có thể do dung môi, hoá chất, bao bì, thiết bị dùng pha chế thuốc tiêm có chất gây sốt và cũng có thể do thuốc tiêm không được tiệt khuẩn ngay sau khi pha chế (do các vi sinh vật phát triển và sinh chất gây sốt). Để sản phẩm thuốc tiêm không bị nhiễm chất gây sốt cần phải áp dụng các biện pháp sau:

- Các phương tiện, thiết bị sử dụng trong pha chế, sản xuất thuốc tiêm phải vô khuẩn và đã được loại chất gây sốt bằng các biện pháp thích hợp.
- Dung nước mới cất trong vòng 24 giờ hoặc nước cất được bảo quản vô khuẩn.
- Hoá chất phải là hoá chất tinh khiết, không có chất gây sốt.
- Bao bì đóng thuốc phải sạch, vô khuẩn và đã được xử lý loại chất gây sốt bằng biện pháp thích hợp.
- Thuốc tiêm phải được tiệt khuẩn ngay sau khi pha.

6.5. Kiểm tra chất gây sốt trong thuốc tiêm

Tất cả các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 ml hoặc theo yêu cầu quy định riêng đều phải kiểm tra chất gây sốt. Để kiểm tra phát hiện chất gây sốt trong các chế phẩm thuốc tiêm, Dược điển Việt Nam III cũng như Dược điển các nước đều qui định thử phát hiện chất gây sốt trong thuốc tiêm trên thỏ.

Thỏ là động vật nhạy cảm nhất với chất gây sốt. Thỏ dùng trong thử nghiệm này phải là thỏ đã trưởng thành, khoẻ mạnh, dực hoặc cái không có chữa, cân nặng từ 1,5 kg trở lên, chưa dùng vào thí nghiệm khác, có thân nhiệt nằm trong giới hạn 38 - 39,8°C. Tiêm thuốc cho 3 thỏ theo đường tĩnh mạch vành tai, nếu không có qui định riêng thì tiêm với liều 10 ml thuốc cho 1 kg cân nặng. Đo thân nhiệt của thỏ (dùng nhiệt kế hậu môn) trước và sau khi tiêm thuốc, căn cứ mức tăng nhiệt độ của thỏ sau khi tiêm thuốc để xác định thuốc có nhiễm chất gây sốt hay không. Chi tiết về phương pháp thử xem phụ lục 10.5 trong Dược điển Việt Nam III (trang PL – 180).

7. Nội độc tố vi khuẩn

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

Thử nội độc tố vi khuẩn trong thuốc tiêm bằng dịch phân giải tế bào dạng amip (Amebocyte lysat) có trong máu loài sam biển *Limulus polyphemus* hoặc *Tachyplesus tridentatus*. Khi cho thuốc thử vào dung dịch có nội độc tố vi khuẩn, dương lịch sẽ bị đục, kết tủa hoặc tạo gel. Thử theo phụ lục 10.3 của Dược điển Việt Nam III (trang PL 175).

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

V. SINH KHẢ DỤNG CỦA THUỐC TIÊM

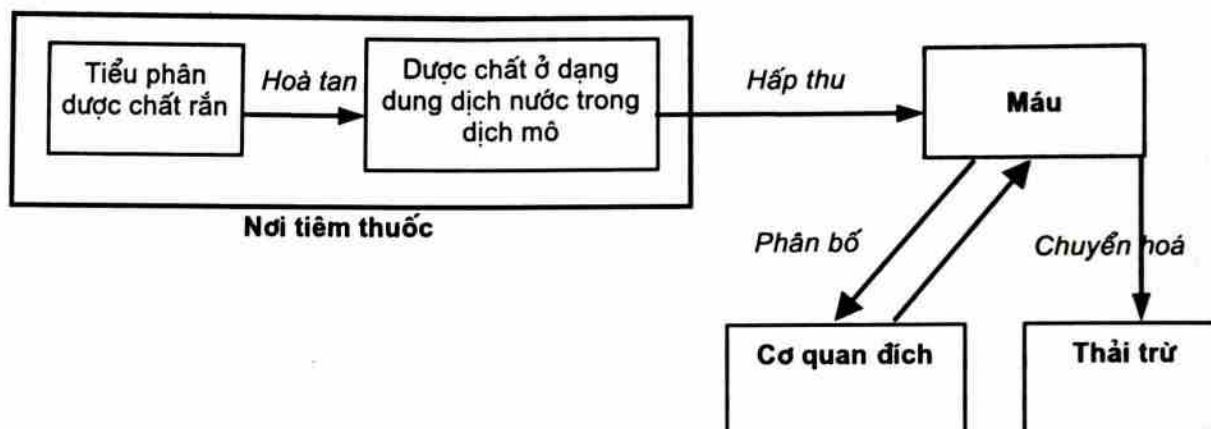
Xét trường hợp tiêm tĩnh mạch, toàn bộ lượng dược chất trong liều thuốc được đưa trực tiếp vào máu, rồi từ máu nhanh chóng phân bố đến nơi tác dụng của thuốc (cơ quan đích) để tạo ra đáp ứng sinh học mà không phải qua quá trình hấp thu. Hoặc trong các trường hợp thuốc được tiêm trực tiếp vào cơ quan đích như dịch não tủy, màng cứng, tim, túi bao khớp, một số tổ chức ở mắt..., trong những trường hợp này cũng hoàn toàn không có quá trình hấp thu dược chất. Trái lại, khi tiêm thuốc theo đường tiêm dưới da hay tiêm bắp, muốn gây ra đáp ứng sinh học, dược chất phải được giải phóng khỏi dạng thuốc, hòa tan vào pha nước của dịch sinh học tại chỗ tiêm, từ đây dược chất được hấp thu qua màng sinh học đi vào tuần hoàn máu, từ máu dược chất mới được phân bố đến cơ quan đích. Phần trăm lượng dược chất được hấp thu và tốc độ hấp thu lượng dược chất đó (hay sinh khả dụng của thuốc) bị chi phối bởi hai nhóm các yếu tố là:

Các yếu tố dược học thuộc về dạng thuốc và các yếu tố sinh học thuộc về người dùng thuốc.

1. Ảnh hưởng của các yếu tố dược học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm

Muốn xây dựng một công thức thuốc tiêm có sinh khả dụng cao hoặc có có sinh khả dụng được kiểm soát, cần phải hiểu và biết cách vận dụng tác động của các yếu tố dược học đến sinh khả dụng của thuốc.

Đối với các thuốc tiêm vào lòng mạch không có bước hấp thu, do vậy cũng không có sự ảnh hưởng của các yếu tố lý hoá của dạng thuốc tới quá trình hấp thu. Nhưng với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp, để thuốc tới được cơ quan đích và gây ra tác dụng điều trị, thuốc phải trải qua một quá trình sinh dược học như mô tả trong sơ đồ hình 3.11.



Hình 3.11. Sơ đồ quá trình sinh dược học của thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp

1.1. Độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất

Sơ đồ hình 3.11 cho thấy bước chậm nhất có ảnh hưởng quyết định đến mức độ và tốc độ hấp thu dược chất từ liều thuốc đã tiêm là tốc độ hòa tan của các tiểu phân dược chất rắn vào dịch mô (nước) tại nơi tiêm thuốc và chỉ có phần dược chất ở dạng dung dịch mới có khả năng khuếch tán qua màng hấp thu. Quá trình này xảy ra trong trường hợp:

- Thuốc tiêm dạng hỗn dịch.
- Thuốc tiêm là dung dịch thuốc nhưng có pH khác quá xa với pH sinh lý, sau khi tiêm pH của thuốc dần bị trung hoà về pH sinh lý làm cho dược chất bị kết tủa lại từ dung dịch tiêm thành các tiểu phân dược chất (gặp khi vận dụng pH để làm tăng độ tan của dược chất trong dung dịch thuốc tiêm).
- Thuốc tiêm là dung dịch thuốc nhưng đã sử dụng hỗn hợp dung môi để làm tăng độ tan của dược chất, khi tiêm dung môi bị pha loãng bởi dịch mô (nước) tại chỗ tiêm và làm giảm độ tan của dược chất, gây kết tủa dược chất dưới dạng các tiểu phân.

Ví dụ phenytoin ở dạng acid tự do rất ít tan, khi pha dung dịch tiêm phenytoin thường dùng dạng muối hòa tan trong hỗn hợp dung môi 40% propylen glycol, 10% alcohol và 50 % nước cất pha tiêm, dung dịch có pH = 12 (điều chỉnh bằng NaOH để hòa tan dược chất). Khi tiêm vào bắp thịt, do thay đổi pH và tỷ lệ dung môi tại nơi tiêm thuốc, phenytoin bị tủa lại trong dịch mô tại chỗ tiêm thuốc, vì thế quá trình hấp thu diễn ra chậm và kéo dài tới 4 - 5 ngày sau khi tiêm. Cần hết sức chú ý hiện tượng này, nhất là khi bệnh nhân đã được tiêm phenytoin và sau đó lại được cho uống phenytoin thì rất có thể dẫn đến ngộ độc do

quá liều. Hiện tượng này cũng gặp khi tiêm các thuốc tiêm diazepam, clodiazepoxyd, digoxin. Người ta có thể lợi dụng yếu tố này để tạo ra các thuốc tiêm có tác dụng kéo dài.

Tốc độ hòa tan của các tiểu phân dược chất rắn trong thuốc tiêm hỗn dịch hoặc tiểu phân dược chất rắn bị rửa lại khi tiêm phụ thuộc trước hết vào kích thước tiểu phân dược chất rắn theo phương trình Noyes và Whitney:

$$\frac{dM}{dt} = K.D.S (C_s - C_i)$$

Phương trình trên cho thấy tốc độ hòa tan dược chất càng nhanh khi diện tích bề mặt hòa tan S càng lớn có nghĩa là kích thước của các tiểu phân dược chất càng nhỏ. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy khi tiêm bắp hỗn dịch procain penicilin G có kích thước tiểu phân 35 μm đạt được C_{max} trong máu cao gấp hai lần so với khi tiêm hỗn dịch có kích thước tiểu phân 105 - 150 μm .

Như vậy, có thể bào chế thuốc tiêm hỗn dịch có tác dụng kéo dài bằng cách tăng kích thước tiểu phân dược chất. Ví dụ, hỗn dịch tiêm insulin có kích thước tinh thể 50 μm có tác dụng làm giảm nồng độ đường trong máu một cách từ từ trong thời gian 10 giờ, còn khi kích thước tinh thể của insulin là 5 μm thì thuốc chỉ có tác dụng trong vòng 4 giờ (thử nghiệm trên thỏ).

Làm thay đổi độ tan của dược chất (C_s) trong một công thức thuốc tiêm hỗn dịch cũng có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ hòa tan của dược chất, trên cơ sở đó mà thay đổi tốc độ hấp thu dược chất. Thường một dược chất rắn có thể kết tinh dưới nhiều dạng thù hình, các dạng thù hình khác nhau có độ tan khác nhau, do đó có tốc độ hấp thu khác nhau. Vì thế khi nghiên cứu xây dựng một công thức thuốc tiêm hỗn dịch có dược chất tồn tại dưới nhiều dạng thù hình thì phải lựa chọn dạng thù hình có độ ổn định và độ tan thích hợp với yêu cầu hấp thu.

Độ nhớt của hỗn dịch hay dung dịch tiêm cũng là một yếu tố có ảnh hưởng đến tốc độ hòa tan của dược chất và đến sự hấp thu dược chất từ liều thuốc đã tiêm, độ nhớt làm thay đổi hệ số khuếch tán của dược chất. Khi độ nhớt cao, hệ số khuếch tán của dược chất giảm, làm giảm tốc độ hòa tan. Có thể tăng độ nhớt của thuốc tiêm để kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

1.2. Hệ số phân bố dầu nước của dược chất

Màng sinh học với đặc tính thân lipid, nên màng được coi là hàng rào lipid đối với sự thẩm của các phân tử dược chất. Phân tử dược chất phải có tính thân lipid nhất định mới có khả năng thẩm qua màng. Tính thân lipid của phân tử dược chất được xác định bởi hệ số phân bố dầu - nước của dược chất đó. Dược chất có hệ số phân bố dầu - nước cao sẽ có tốc độ khuếch tán qua màng cao hơn.

Đối với thuốc tiêm có dược chất là muối của các acid yếu hoặc base yếu, biện pháp bào chế có thể tác động để tăng sinh khả dụng của thuốc tiêm là điều chỉnh pH của thuốc tiêm (xem mục 3.2 về của pH thuốc tiêm, trang 111).

1.3. Mức độ đẳng trương của thuốc tiêm

Nói chung, các công thức thuốc tiêm đều phải được tính toán và cho thêm các chất tan thích hợp để thuốc đẳng trương với dịch cơ thể, nhằm giảm đau, giảm kích ứng, giảm hoại tử mô tại chỗ tiêm, đảm bảo an toàn khi tiêm. Ngoài ra mức độ đẳng trương của thuốc tiêm còn ảnh hưởng nhất định đến sinh khả dụng của thuốc: khi tiêm một dung dịch nhược trương, để lập lại cân bằng áp suất thẩm thấu, nước sẽ di chuyển khỏi chỗ tiêm thuốc làm tăng nồng độ của dược chất tại chỗ tiêm, do đó làm tăng tốc độ khuếch tán dược chất qua màng. Trái lại, khi tiêm một dung dịch ưu trương, nước sẽ được huy động tới chỗ tiêm để lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu, làm giảm nồng độ dược chất tại chỗ tiêm thuốc, làm giảm tốc độ khuếch tán dược chất qua màng.

Như vậy, có thể làm tăng hoặc làm giảm tốc độ hấp thu dược chất từ thuốc tiêm bằng cách điều chỉnh mức độ đẳng trương của thuốc so với dịch cơ thể.

1.4. Thể tích tiêm

Xét định luật Fick trong điều kiện “sink” $\frac{dq}{dt} = \frac{A_1}{V_1} K$

Trong đó $\frac{dq}{dt}$ là tốc độ hấp thu dược chất qua màng, A_1 là tổng lượng dược chất tại nơi tiêm tại bất kì thời điểm nào. Nếu thể tích V_1 giảm thì tốc độ hấp thu sẽ tăng lên. Điều đó có nghĩa là nếu cùng một lượng dược chất pha và tiêm với một thể tích nhỏ sẽ làm tăng hấp thu thuốc, đồng thời giảm thể tích tiêm còn giúp giảm đau khi tiêm. Như vậy, có thể làm tăng tốc độ hấp thu dược chất, rút ngắn thời gian tiêm tăng khi tiêm thuốc bằng cách tăng nồng độ dược chất phù hợp với độ tan của dược chất.

1.5. Cấu trúc hoá lý của thuốc tiêm

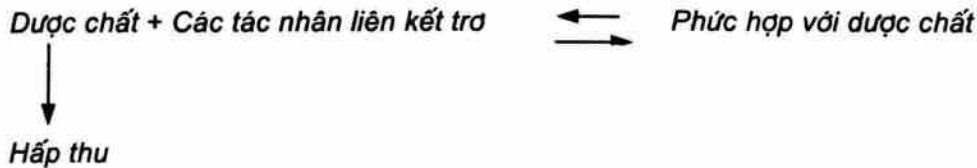
Các thuốc tiêm có cấu trúc hoá lý khác nhau sẽ có tốc độ giải phóng dược chất từ dạng thuốc khác nhau và chính tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc là bước hạn chế tốc độ và mức độ hấp thu dược chất từ liều thuốc đã tiêm.

Tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi các thuốc tiêm có cấu trúc hoá lý khác nhau giảm dần từ dung dịch nước, hỗn dịch nước, dung dịch dầu, hỗn dịch dầu. Với các dung dịch tiêm nước quá trình hấp thu dược chất chỉ cần qua hai bước: dược chất chuyển từ khối dung dịch đã tiêm đến màng hấp thu và thẩm qua màng hấp thu. Với hỗn dịch tiêm nước, để được hấp thu dược chất phải được hòa tan vào dịch nước của mô tại chỗ tiêm, chuyển đến màng hấp thu và thẩm qua màng. Với dung dịch tiêm dầu còn có thêm bước chuyển dược chất từ pha dầu (dung môi / thuốc tiêm) sang pha nước của dịch mô tại chỗ tiêm, rồi mới trải qua các bước tiếp theo; thậm chí cùng là dung dịch dầu, nhưng dùng các dầu khác nhau cũng cho những thuốc tiêm có hiệu lực khác nhau.

Như vậy, có thể xây dựng các công thức thuốc tiêm có tốc độ hấp thu dược chất được kiểm soát bằng cách thay đổi dung môi và cấu trúc hoá lý của chế phẩm thuốc.

1.6. Tương tác giữa dược chất với các thành phần khác trong dạng thuốc

Các thành phần được gọi là các chất trợ (chất không có tác dụng dược lý) trong một công thức thuốc tiêm có thể ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu dược chất. Nhất là các chất có phân tử lượng lớn thường không có khả năng hấp thu do có kích thước rất lớn nên rất khó vượt qua màng bằng cách thẩm lọc hoặc bằng cách hòa tan trong lipid và khuếch tán thụ động qua màng. Khi dược chất bị hấp phụ hoặc tạo phức với các tác nhân này thì dược chất sẽ không được hấp thu, mà chỉ dược chất ở dạng tự do mới được hấp thu.



Nếu phức hợp với dược chất dễ dàng phân ly để trả lại dược chất ở dạng tự do thì sinh khả dụng của thuốc không bị giảm. Như trường hợp tương tác giữa một lượng nhỏ calci pantothenat và streptomycin (hoặc dihydro streptomycin) đã làm giảm độc tính cấp của thuốc khi tiêm dưới da chuột do làm chậm tốc độ hấp thu dược chất, nhưng độc tính trường diễn của thuốc không giảm chứng tỏ thuốc vẫn được hấp thu hoàn toàn.

Ngược lại, sự hình thành phức hợp giữa dược chất với các chất có đặc tính hòa tan tốt trong lipid hơn bản thân dược chất thì sẽ làm tăng hấp thu của dược chất. Ví dụ, phức hợp giữa prednisolon và dialkylpropionamid đã làm tăng hấp thu dược chất qua màng.

Tương tác giữa dược chất và các chất phụ trong một công thức thuốc tiêm không chỉ ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc mà còn làm thay đổi tốc độ hấp thu dược chất và có thể vận dụng trong xây dựng công thức tạo ra các thuốc tiêm có độc tính thấp, có tác dụng kéo dài.

2. Ảnh hưởng của yếu tố sinh học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm

2.1. Đường tiêm thuốc

Tiêm thuốc trực tiếp vào mạch máu không có bước hấp thu, vì vậy các yếu tố sinh lý không có tác động gì tới sự hấp thu dược chất như khi tiêm bắp hay tiêm dưới da. Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào thời gian bán thải của dược chất và liều thuốc đã tiêm và thường rất ngắn. Nếu muốn duy trì nồng độ dược chất trong máu ở mức nồng độ điều trị phải áp dụng tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục.

Đối với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp, dược chất phải qua hấp thu vào tuần hoàn máu. Nồng độ dược chất đạt được trong máu thường thấp hơn so với khi tiêm tĩnh mạch (cùng liều tiêm) nhưng lại duy trì được nồng độ dược chất trong máu lâu hơn. Mức độ và tốc độ hấp thu dược chất từ chỗ tiêm vào tuần hoàn phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố sinh học thuộc về người dùng thuốc, mà trước hết là mức độ tưới máu đến chỗ tiêm thuốc.

- Tiêm bắp được chất được hấp thu nhanh hơn khi tiêm dưới da, do các mô cơ có nhiều mạch máu hơn so với các mô dưới da.

- Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, được chất được hấp thu do khuếch tán thụ động vào hệ thống mao mạch tại nơi tiêm thuốc. Nếu tốc độ tới máu tới hệ mao mạch tại nơi hấp thu càng cao thì tốc độ hấp thu được chất càng cao. Chính vì vậy các thuốc co mạch như adrenalin đã làm giảm mức độ hấp thu được chất của nhiều thuốc tiêm dưới da, do làm giảm tốc độ tưới máu tại vùng hấp thu, vì thế adrenalin thường được phối hợp với các thuốc gây tê bề mặt nhằm làm tăng tác dụng gây tê tại chỗ do làm giảm mức độ hấp thu được chất vào máu. Trái lại sự có mặt của hyaluronidase đã làm tăng hấp thu được chất do nó có tác dụng làm loang dung dịch thuốc đã tiêm ra một diện tích rộng hơn, bộc lộ thuốc trước một bề mặt hấp thu rộng hơn.

- Tăng hoạt động của cơ bắp sau khi tiêm thuốc sẽ làm tăng mức độ tưới máu tới vùng cơ đó và có thể làm tăng tốc độ hấp thu được chất từ chỗ tiêm. Ví dụ khi tiêm hỗn dịch procain penicilin G cho các bệnh nhân nằm tại bệnh viện và các bệnh nhân điều trị ngoại trú, người ta thấy rằng C_{max} đạt được sau 1-2 giờ tương ứng với nhóm bệnh nhân nội trú là 0,29 UI / ml và trên nhóm bệnh nhân ngoại trú là 0,72 UI / ml và C_{max} còn cao hơn ở các bệnh nhân ngoại trú có hoạt động thể thao trong khi dùng thuốc.

- Tình trạng của mô ở chỗ tiêm thuốc: Sẹo làm thay đổi hệ mạch máu tại chỗ có sẹo, nếu tiêm thuốc vào vết sẹo sẽ làm giảm hấp thu được chất. Sẹo có thể hình thành do tiêm nhiều lần tại cùng một chỗ; sẹo thường gặp khi điều trị các bệnh mạn tính như tiểu đường, trong những trường hợp này, để duy trì tình trạng bình thường của mô ở chỗ tiêm thuốc cần thay đổi vị trí tiêm thuốc.

- Cùng là tiêm bắp nhưng các cơ khác nhau có ảnh hưởng nhất định đến sinh khả dụng của thuốc. Ví dụ, tiêm lidocain vào cơ delta ở cánh tay cho nồng độ lidocain trong huyết tương cao hơn khi tiêm vào cơ đùi và càng cao hơn khi tiêm vào cơ mông. Tiêm insulin dưới da cánh tay, được chất được hấp thu nhanh hơn khoảng 50% khi tiêm dưới da ở vùng mông. Sở dĩ như vậy là vì các tổ chức cơ và da ở các vị trí khác nhau có mật độ mạch máu khác nhau.

- Tiêm bắp sâu (3-5 cm) tức là chọc kim vào đến các mô mỡ sẽ làm chậm tốc độ hấp thu thuốc so với khi tiêm bắp nông. Tiêm sâu cần áp dụng khi muốn thuốc được lưu giữ lâu ở bắp. Do vậy cần chọn kim tiêm có độ dài thích hợp đối với người bệnh béo hoặc gầy và tùy theo mục đích điều trị cần hấp thu nhanh hay cần trì hoãn sự hấp thu.

2.2. Tuổi của người bệnh

Khi tuổi càng cao, mô mỡ càng giảm và hệ số thanh thải của gan, thận đều giảm nên tuổi của người bệnh có ảnh lớn đến sự hấp thu và thải trừ được chất khi tiêm thuốc. Người già có mô mỡ giảm, làm giảm thời gian lưu thuốc tại mô, nhất là đối với các được chất có hệ số phân bố D/N cao, nên sinh khả dụng thường cao hơn so với người trẻ. Trẻ sơ sinh, trẻ em có tổng lượng nước cao so với cân nặng nên có thể tích phân bố (V_d) lớn, nồng độ được chất trong máu thường thấp hơn so

với người lớn nếu tính liều theo mg / kg cân nặng. Do vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc tiêm cho những đối tượng bệnh nhân này.

2.3. Tình trạng bệnh tật

Các bệnh nhân suy tim lưu lượng máu tưới tới các cơ bị giảm do đó mức độ và tốc độ hấp thu thuốc sau khi tiêm bắp ở các bệnh nhân này thường bị giảm. Đối với các bệnh nhân ung thư quá trình chuyển hoá thuốc nói chung tăng lên nên nồng độ thuốc ở mô thường thấp hơn.

Tóm lại, tùy theo mong muốn được chất từ liều thuốc tiêm sẽ được hấp thu nhanh hay chậm, tùy thuộc vào thể tích thuốc cần tiêm, tùy thuộc vào khoảng liều, tùy thuộc vào tình trạng bệnh tật, tuổi và giới tính của bệnh nhân mà xác định đường tiêm, vị trí tiêm cho thích hợp để phát huy được tác dụng điều trị của thuốc tiêm một cách tốt nhất.

VI. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM

1. Alteplase, thuốc tiêm bột đông khô đóng lọ có 3 hàm lượng (Genentech):

Alteplase	20 mg	50 mg	100 mg
L-Arginin	0,7 g	1,7 g	3,5 g
Acid phosphoric	0,2 g	0,5 g	1 g
Polysorbat 80	<1,6 mg	<4 mg	<11 mg

Thuốc được pha với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% theo tỷ lệ 1mg/ ml và tiêm truyền ngay sau khi pha.

2. Amikacin sulfat 50 mg/ ml, lọ 2 ml (Elkins - Sinn, USP 24):

Amikacin sulfat	100 mg
Natri bisulfít	0,13%
Natri citrat	0,5%
Acid sulfuric vừa đủ điều chỉnh pH	= 3,5 - 5,5 (tốt nhất là 4,5)
Nước cất pha tiêm vđ.	2 ml

3. Calcitriol, ống tiêm 1 ml (Abbott):

Calcitriol	1 hoặc 2 mg
Polysorbat 20	4 mg
Natri clorid	1,5 mg
Natri ascorbat	10 mg
Dinatri phosphat khan	7,6 mg
Mononatri phosphat .1H ₂ O	1,8 mg
Dinatri edetat .2 H ₂ O	1,1 mg
Nước cất pha tiêm vđ.	1 ml

Thuốc tiêm tĩnh mạch, đẳng trương, có pH = 6,5 - 8,0 (tốt nhất là 7,2)

4. *Digoxin 0,25 mg/ml, ống 2 ml* (Glaxo Wellcome):

Digoxin	0,50 mg
Propylen glycol	40%
Ethanol	10 %
Natri phosphat	0,17%
Acid citric	0,08%
Nước cất pha tiêm vđ.	2 ml

Dung dịch có pH = 6,8 - 7,2.

5. *Ergonovin maleat, ống tiêm 1 ml* (Lilly):

Ergonovin maleat	0,2 mg
Ethyl lactat	0,1%
Acid lactic	0,1%
Phenol	0,25%
Nước cất pha tiêm vđ.	1ml

Thuốc tiêm có pH = 2,7 - 3,5.

6. *Etoposid, đóng lọ 5; 7,5; 25 và 50 ml, mỗi ml có chứa* (Bristol - Myers Squibb):

Etoposid	20 mg
Polyethylen glycol 300	650 mg
Alcol ethylic	30,5% (v/v)
Polysorbat 80	80 mg
Alcol benzylic	30 mg
Acid citric	2 mg
Nước cất pha tiêm vđ.	1 ml

Thuốc tiêm có pH = 3 - 4.

7. *Prednisolon natri phosphat, lọ 2 ml hoặc 5 ml* (Merck):

Prednisolon natri phosphat	20 mg
Niacinamid	25 mg
Dinatri edetat	0,5 mg
Natri bisulfit	1 mg
Phenol	5 mg
Hydroxyd để điều chỉnh	pH = 7 - 8
Nước cất pha tiêm vđ.	1 ml

8. Thiamin hydroclorid, ống tiêm 1 ml (Elkins - Sinn):

Thiamin hydroclorid	100 mg
Natri formadehyd sulfoxylat	1 mg
Chlorobutanol	3,5 mg
Natri hydroxyd để điều chỉnh pH = 2,5 - 4,5	
Nước cất pha tiêm vđ.	1 ml

9. Tobramycin sulfat, 40 mg/ml, lọ 2 ml (Lilly, Abbott):

Tobramycin sulfat tương đương với 80 mg tobramycin base	
Phenol	10 mg
Natri bisulfit	6,4 mg
Dinatri edetat	0,2 mg
Natri hydroxyd hoặc acid sulfuric để điều chỉnh pH = 3 - 6,5	
Nước cất pha tiêm vđ.	2 ml

10. Vitamin A (Astra)

Vitamin A (retinol palmitat)	50.000 UI
Polysorbat 80	12%
Clorobutanol	0,5%
Acid citric	0,1%
Butylhydroxyanisol	0,03%
Butylhydroxytoluen	0,03%
Natri hydroxyd để điều chỉnh pH = 6,5 - 7,1	
Nước cất pha tiêm vđ.	2 ml

THUỐC TIÊM TRUYỀN

MỤC TIÊU

1. *Phân tích được những điểm khác nhau giữa thuốc tiêm với thuốc tiêm truyền về thành phần, dạng bào chế và yêu cầu chất lượng.*
2. *Trình bày được áp dụng lâm sàng của các loại thuốc tiêm truyền đã trích dẫn.*

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Thuốc tiêm truyền là những chế phẩm thuốc nước vô khuẩn, có thể là dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước, không có chất gây sốt, không có chất sát khuẩn, thường đẳng trương với máu, dùng để tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch chậm với thể tích lớn.

2. Đặc tính của thuốc tiêm truyền

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

- Thuốc tiêm truyền không chứa các dược chất có hoạt lực mạnh, ví dụ như thuốc độc bảng A, B và các sát khuẩn.
- Thuốc tiêm truyền là thuốc nước với dung môi là nước cất để pha thuốc tiêm, trong đó dược chất được hòa tan hoàn toàn thành dung dịch thật, dung dịch keo hoặc phân tán trong nước dưới dạng nhũ tương dầu trong nước.
- Thuốc tiêm truyền thường là các dịch đẳng trương với máu và dịch cơ thể. Nếu là dung dịch ưu trương phải tiêm truyền với tốc độ rất chậm.
- Thuốc tiêm truyền không được có nội độc tố vi khuẩn và không được có chất gây sốt. Để đảm bảo yêu cầu chất lượng này thuốc phải được tiệt khuẩn bằng nhiệt trong nồi hấp ngay sau khi pha chế.
- Các dung dịch thuốc tiêm truyền không được chứa các tiểu phân phát hiện được bằng mắt thường và chỉ cho phép có một số lượng nhất định các tiểu phân không nhìn thấy (Dược điển từng nước có qui định riêng), được xác định bằng máy đếm tiểu phân tự động hoặc lọc và đếm bằng kính hiển vi.

3. Áp dụng lâm sàng

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

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

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

- Trung hoà và thiết lập lại cân bằng acid - kiềm của máu khi máu bị nhiễm acid hay nhiễm kiềm do rối loạn chuyển hoá hay do rối loạn chức năng.

- Bổ sung tạm thời thể tích huyết tương nhằm duy trì huyết áp và hoạt động của hệ tuần hoàn khi cơ thể bị mất máu mà không có máu để truyền.

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

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

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

Sự không tương hợp khi phối hợp thuốc tiêm với một dung dịch tiêm truyền có thể do thay đổi pH của dung dịch, độ tan của dược chất hoặc tương tác hoá học. Ví dụ: Erytromycin sẽ không ổn định khi phối hợp với một dung dịch tiêm truyền có pH < 6. Natri ampicilin sẽ không tương hợp với dung dịch glucose 5% có pH < 5 và mất hoạt tính rất nhanh nhưng lại tương hợp nếu pha với dung dịch glucose 5% có pH > 5 (Dung dịch tiêm truyền glucose có thể có pH từ 3,5 đến 6,5 tùy theo tiêu chuẩn mà nhà sản xuất áp dụng), tốt nhất là nên phối hợp natri ampicilin với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% có pH gần trung tính.

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

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

dịch tiêm truyền natri hydrocarbonat. Thuốc tiêm diazepam sẽ kết tủa khi pha với dung dịch nước, do diazepam rất ít tan trong nước...

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

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

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

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

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

II. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM TRUYỀN

1. Các dung dịch tiêm truyền cung cấp nước

Cơ thể người bình thường chứa khoảng 45 - 60% nước. Khi người bệnh bị sốt cao, nôn, tiêu chảy kéo dài có thể dẫn tới tình trạng cơ thể bị mất nước, làm tăng nồng độ các chất điện giải trong các dịch cơ thể. Khi cơ thể bị mất nước cần phải bù lại cho cơ thể lượng nước đã mất bằng cách truyền các dung dịch như dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch sorbitol 5% hoặc dung dịch fructose 10% hoặc dung dịch saccharose thủy phân (dung dịch đường trái) có chứa hỗn hợp bằng phần glucose và fructose được tạo ra bằng cách thủy phân saccharose trong môi trường acid.

Khi truyền vào máu, glucose nhanh chóng được chuyển hoá thành glycogen (khả năng chuyển hoá từ fructose thành glycogen tốt hơn là từ glucose), phần nước sẽ đi vào các khoang khác nhau của cơ thể (trong tế bào, khoang gian bào) để bù lại lượng nước cơ thể đã mất. Nếu tình trạng bệnh nhân cho phép, tốc độ truyền dịch có thể tới 8-10 ml/ phút. Các dung dịch glucose với nồng độ trên 5%, ngoài tác dụng cung cấp nước, chúng còn cung cấp nhiều năng lượng cho cơ thể.

Nói chung khi cơ thể bị mất nước thường kéo theo mất điện giải ở một mức độ nào đó, cho nên để đồng thời bù nước và chất điện giải cho cơ thể, người ta thường bào chế các dung dịch đường kết hợp với chất điện giải như dung dịch glucose 2,5% và natri clorid 0,45%, dung dịch glucose 2,5% và natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,2% ...

- **Dung dịch glucose 5%:**

Công thức: Glucose khan	50 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Dược điển Việt Nam qui định dùng glucose khan. Trong thực tế có thể dùng glucose kết tinh ngâm một phân tử nước để pha nhưng phải tính trừ lượng nước kết tinh (100 g glucose khan tương đương với 110 g glucose ngâm một phân tử nước). Đồng thời phải tính đôi nguyên liệu để bù vào độ ẩm của nguyên liệu theo công thức:

$$m = \frac{100 \times a}{100 - b}$$

Trong đó:

m là khối lượng nguyên liệu cần phải cân

a là khối lượng nguyên liệu lý thuyết tính theo lượng dung dịch cần pha

b là độ ẩm của nguyên liệu

Glucose dùng làm nguyên liệu pha chế phải là nguyên liệu đạt các tiêu chuẩn qui định của Dược điển dùng để pha thuốc tiêm, không bị nhiễm nấm và không có chất gây sốt.

Các dung dịch glucose, đặc biệt là các dung dịch có nồng độ glucose cao có thể biến màu khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao. Sự biến màu này là do glucose bị caramen hoá dưới tác động của nhiệt và môi trường kiềm (kiềm nhả ra từ bề mặt của bao bì thủy tinh, trường hợp dùng bao bì thủy tinh không trung tính). Để hạn chế mức độ caramen hoá đường, Dược điển Nga ghi công thức của các dung dịch glucose như sau:

Glucose khan	50 g hoặc 100 g hoặc 250 g hoặc 400 g
Dung dịch acid hydrocloric 0,1N vừa đủ đến pH = 3 - 4	
Natri clorid	0,26 g
Nước cất vđ.	1000 ml

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

Nhiệt độ quá cao khi tiệt khuẩn cũng là một yếu tố thúc đẩy sự biến màu của dung dịch glucose. Vì vậy, chỉ tiệt khuẩn dung dịch glucose bằng nồi hấp ở nhiệt độ ở 121 - 124°C trong 15 phút và khi đã đủ thời gian nên lấy thuốc ra ngay mà không nên “ủ” trong nồi hấp.

Tuỳ theo thành phần, các dung dịch glucose có thể có pH từ 3,5 - 6,5.

- **Dung dịch saccharose thủy phân:**

Công thức: Saccharose	47,5 g
Dung dịch acid hydrocloric 0,1 N	4,0 ml
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Hòa tan saccharose trong nước, thêm acid, lọc trong, hấp trong nồi hấp ở 121° C trong 30 phút. Dưới tác động của môi trường acid và nhiệt, saccharose sẽ được thủy phân thành glucose và fructose. Dung dịch có pH khoảng 3,5 - 6 (theo USP 26).

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

Tế bào sống, đơn vị cơ bản cấu tạo nên cơ thể sống luôn được “tắm” trong dịch sinh lý, được giữ ổn định và điều tiết bằng nhiều quá trình sinh lý phức tạp.

Bất kỳ một sự thay đổi nào về lượng cũng như về thành phần của các dịch này đều có thể gây ra những rối loạn sinh lý.

Dịch cơ thể nói chung được chia thành: Huyết tương (dịch ở trong lòng mạch máu), dịch nội bào (dịch ở trong lòng tế bào) và dịch gian bào (dịch ở khoảng giữa các tế bào). Thành phần của các dịch này là nước có chứa hỗn hợp các chất điện giải, các chất tan trung tính. Thành phần các chất điện giải trong huyết tương, dịch nội bào và dịch gian bào được ghi ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Nồng độ các chất điện giải trong các dịch của cơ thể người bình thường

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

- Số liệu ở bảng 3.14 cho thấy có hai vấn đề cần lưu ý:

1. Nếu biểu thị nồng độ của các chất điện giải bằng lượng chất tan (mg) trong một thể tích dịch (lít) thì không nhận thấy sự cân bằng giữa cation và anion. Nhưng khi biểu thị nồng độ các chất điện giải bằng miligam đương lượng (mEq) thì thấy luôn luôn có sự cân bằng giữa cation và anion trong bất kỳ dịch cơ thể nào. Tổng lượng chất điện giải trong 1 lít huyết tương là 308 mEq. Do vậy, một dung dịch chất điện giải bất kỳ nào đó được coi là đẳng trương với máu cần phải có tổng lượng chất điện giải là 308 mEq trong 1 lít dung dịch.

2. Dịch ngoại bào (huyết tương và dịch gian bào) có nồng độ ion natri và clorid rất cao so với dịch nội bào. Huyết tương có nồng độ protein cao hơn nhưng nồng độ các anion khác lại thấp hơn nhiều so với dịch gian bào. Vì vậy, khi xây dựng công thức dung dịch tiêm truyền cung cấp chất điện giải cần phải xét đến các yếu tố sinh lý này.

Khi người bệnh bị mất chất điện giải, tỷ lệ các chất điện giải bị mất không như nhau. Vì vậy cần xét nghiệm để xác định xem bệnh nhân bị mất chất điện giải nào, cần bổ sung bao nhiêu, trên cơ sở đó mà có chỉ định truyền dung dịch điện giải thích hợp. Trong những trường hợp này, dung dịch chất điện giải cần truyền cho bệnh nhân có thể được kê đơn dưới dạng:

Rp.

Na ⁺	147mEq
K ⁺	4 mEq
Ca ⁺⁺	4 mEq
Cl ⁻	155 mEq
Nước cất vđ.	1000ml
M.f. infusion	

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

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

Dung dịch natri clorid 0,9%:

Công thức: Natri clorid	9 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000ml

Dung dịch natri clorid 0,9% là dung dịch đẳng trương, có pH 4,5 - 7,0, được tiêm truyền để thiết lập lại cân bằng điện giải của dịch ngoại bào khi bệnh nhân bị mất điện giải do bỏng, nôn và tiêu chảy, sốt cao kéo dài. Dung dịch cũng được dùng với lượng lớn để thẩm phân phúc mạc cho các bệnh nhân bị suy thận nặng.

Dung dịch Ringer:

Công thức: Natri clorid	8,6 g
Kali clorid	0,3 g
Calci clorid	0,33 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

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

Dung dịch Ringer - Lactat:

Công thức: Natri clorid	6,0 g
Kali clorid	0,3 g
Calci clorid	0,2 g
Natri lactat	3,1 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

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

Để pha dung dịch Hartmann, có thể dùng natri lactat hoặc dùng acid lactic và natri hydroxyd theo công thức (BP 88):

Acid lactic	2,4 ml
Natri hydroxyd	1,15 g
Acid hydrocloric loãng	vừa đủ
Natri clorid	6,0 g
Kali clorid	0,4 g
Calci clorid	0,27 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Hòa tan natri hydroxyd trong 200 ml nước cất pha tiêm, thêm acid lactic và hấp trong nồi hấp ở 115°C trong 1 giờ, làm lạnh và thêm từ từ dung dịch acid hydrocloric loãng (khoảng 1 ml) cho tới khi 0,15 ml dung dịch này cho màu da cam với 0,05 ml dung dịch đỏ phenol. Hòa tan các thành phần khác trong 700 ml nước cất pha tiêm. Phối hợp 2 dung dịch, thêm nước vừa đủ 1000 ml, lọc, đóng chai và tiệt khuẩn ngay bằng nồi hấp.

Dung dịch đa điện giải:

Công thức: Natri clorid	5,26 g
Natri acetat	3,68 g
Natri gluconat	5,02 g
Kali clorid	0,37 g
Magnesi clorid.7H ₂ O	0,30g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Dung dịch này có thành phần các ion khá giống với thành phần của huyết tương, đẳng trương và có pH 4,0 - 8,0.

Ngoài ra còn có rất nhiều các dung dịch tiêm truyền đa điện giải khác mà trong thành phần có thể có thêm các ion citrat, lactat, calci... Cũng có nhiều loại dung dịch đa điện giải phối hợp với glucose hoặc đường khử.

3. Các dung dịch tiêm truyền lập lại cân bằng acid-kiềm

Huyết tương người bình thường có pH 7,35-7,45 và được duy trì ổn định trong khoảng pH này nhờ nhiều hệ đệm sinh lý có sẵn trong cơ thể. Nhưng vì một nguyên nhân nào đó pH của huyết tương < 7,35 nghĩa là máu bị nhiễm acid;

ngược lại nếu pH của huyết tương > 7,45 nghĩa là máu bị nhiễm kiềm. Trong những trường hợp này cần phải truyền các dung dịch có tác dụng thiết lập lại cân bằng acid - kiềm của máu.

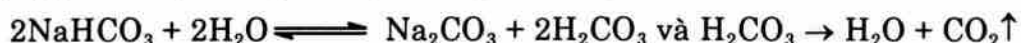
3.1. Một số dung dịch tiêm truyền dùng khi máu bị nhiễm acid

Dung dịch natri hydrocarbonat 1,4%:

Công thức: Natri hydrocarbonat 14 g

Nước cất để pha thuốc tiêm vđ. 1000 ml

Natri hydrocarbonat trong dung dịch nước, dưới tác động của nhiệt khi tiết khuẩn, bị phân huỷ theo phương trình phản ứng:



Sự phân huỷ này làm giảm nồng độ ion HCO_3^- , làm tăng tính kiềm của chế phẩm. Do vậy khi pha chế dung dịch tiêm truyền này cần phải vận dụng nhiều biện pháp đồng bộ để duy trì đúng hàm lượng ion HCO_3^- trong chế phẩm.

Để phản ứng trên chạy theo chiều từ phải qua trái (tức là để giữ cho được chất tồn tại dưới dạng NaHCO_3) phải tăng nồng độ CO_2 trong dung dịch bằng cách sục khí CO_2 trước khi đóng chai hoặc tạo CO_2 nội sinh bằng cách cho acid hydrocloric phản ứng với một lượng NaHCO_3 được tính dư trong công thức.

Đồng thời phải giữ cho CO_2 không bị mất đi trong khi hấp tiết khuẩn cũng như trong quá trình bảo quản chế phẩm. Muốn thế phải đóng thuốc trong chai thủy tinh có nút thật kín, lật ngược chai khi hấp tiết khuẩn, tiết khuẩn xong phải để cho thuốc nguội mới lấy ra, lắc mạnh chai thuốc để CO_2 hòa tan trở lại dung dịch.

Trong thành phần của dung dịch natri hydrocarbonat, có thể cho thêm 0,01% dinatri edetat để khoá các cation hoá trị II như Ca^{++} , Mg^{++} (nhả ra từ bao bì thủy tinh) tránh tạo ra các tủa không tan như CaCO_3 , MgCO_3 làm cho dung dịch không đạt yêu cầu về độ trong.

Dung dịch natri hydrocarbonat 1,4% là dung dịch đẳng trương, có pH từ 7,0 đến 8,5, được dùng khi máu bị nhiễm acid, có tác dụng cung cấp trực tiếp ion HCO_3^- để lập lại cân bằng acid-kiềm trong máu.

Ngoài dung dịch natri hydrocarbonat 1,4%, người ta còn sản xuất các dung dịch tiêm truyền natri hydrocarbonat có nồng độ 1,26%, 2,74%, 4,2% và dung dịch 8,4%.

Dung dịch natri lactat:

Công thức: Acid lactic 14 ml

Natri hydroxyd 6,7 g

Acid hydrocloric loãng vừa đủ

Nước cất để pha thuốc tiêm vđ. 1000 ml

Do natri lactat kém bền vững, dễ bị phân huỷ và biến màu trong quá trình bảo quản, nên để pha dung dịch tiêm truyền natri lactat thường người ta đi từ

acid lactic và natri hydroxyd. Hòa tan natri hydroxyd trong 400 ml nước, thêm acid lactic và hấp ở nhiệt độ 115°C trong 1 giờ, để nguội, thêm acid hydrocloric loãng vừa đủ đến pH 5,0 - 7,0 thêm nước vừa đủ 1 lít, lọc trong, đóng chai và hấp tiệt khuẩn ở nhiệt độ 121°C trong 30 phút.

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

Dung dịch T.H.A.M:

T.H.A.M là tên viết tắt của trihydroxymethyl amino methan, tên biệt dược là Trometamol hay Tromethamin.

Công thức: Trihydroxymethyl amino methan 36 g

Nước cất để pha thuốc tiêm vđ. 1000 ml

Hấp tiệt khuẩn ở 121°C trong 20 phút

Khi truyền vào máu, tác dụng kiềm hoá máu của dung dịch này rất nhanh. Khả năng kiềm hoá của 1 lít dung dịch T.H.A.M tương đương với 1,35 lít dung dịch natri hydrocarbonat 1,4%, do vậy cần chỉ định thận trọng để tránh tai biến do dùng quá liều. Dung dịch T.H.A.M được truyền trong trường hợp máu bị nhiễm acid nhưng cơ thể không thể tiếp nhận thêm ion Na⁺.

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

Dung dịch amoni clorid 2,14%:

Công thức: Amoni clorid 21,4 g

Nước cất để pha thuốc tiêm vừa đủ 1000 ml

Tiệt khuẩn chế phẩm ở 115°C trong 30 phút

Dung dịch có chứa 400 mEq/lít ion amoni và ion clorid, có pH từ 4,5 đến 6,0, được truyền tĩnh mạch chậm (500ml trong 3 giờ) để lập lại cân bằng acid - kiềm khi máu bị nhiễm kiềm do chuyển hoá. Khi truyền dung dịch này vào máu, amoni clorid đi qua được màng hồng cầu, dễ gây hiện tượng phá huyết. Để đảm bảo an toàn, người ta thường thêm glucose vào dung dịch này, do glucose có tác dụng làm bền màng hồng cầu.

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

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

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

Dầu đậu tương	100,0 g
Phospholipid lòng đỏ trứng	12,0 g
Glycerin	22,5 g
Nước để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

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

Hiện có nhiều L-acid amin tinh khiết đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm nên có thể pha các dung dịch tiêm truyền có hàm lượng các acid amin theo ý muốn. Một dung dịch các acid amin hoàn chỉnh phải cung cấp cho cơ thể ít nhất là 8 acid amin thiết yếu và 10 acid amin không thiết yếu. Tỷ lệ các acid amin thiết yếu so với tổng số các acid amin trong một dung dịch có thể thay đổi trong khoảng từ 0,39 đến 0,66. Một số tác giả cho rằng tỷ lệ 0,50 là tốt nhất. Ngoài các acid amin thiết yếu và không thiết yếu ra, các dung dịch acid amin còn có thể có thêm các vitamin C, B₁, PP và các nguyên tố vi lượng như Co, Mn v.v...

Hiện có nhiều chế phẩm thuốc tiêm truyền acid amin của các nước được nhập khẩu và lưu hành trên thị trường thuốc ở nước ta như: Trophysan - một biệt dược của Pháp, trong thành phần có 9 acid amin thiết yếu và 10 acid amin không thiết yếu cùng một số vitamin và nguyên tố vi lượng. Alvesine - biệt dược của Đức. Moriamin và Klinitamin là các biệt dược của Nhật.

Dung dịch Aminosyn 8,5%

Các acid amin thiết yếu:

L- Isoleucin	6,20 g
L- Leucin	8,10 g
L- Lysin	6,24 g
L- Methionin	3,40 g
L- Phenylalanin	3,80g
L- Threonin	4,60 g
L- Tryptophan	1,50 g
L- Valin	6,80g

Các acid amin không thiết yếu:

L- Alanin	11,00 g
L- Arginin	8,50 g
L- Histidin	2,60 g
L- Prolin	7,50 g
L- Serin	3,70 g
L- Tyrosin	0,44 g
Glycin	11,00 g

Các chất điện giải:

Kali	5,4 mEq
Clorid	35 mEq
Acetat	90 mEq
Nước cất vđ.	1000 ml

Dung dịch này là một dung dịch ưu trương có pH khoảng 5,3.

5. Các dung dịch bổ sung thể tích máu

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

Một số dung dịch thường dùng:

• *Dung dịch dextran:*

Dextran là sản phẩm thủy phân có điều khiển và lên men từng phần polysaccharid dưới tác động của một số chủng *Leuconostoc mesenteroides* trên cơ chất là đường saccharose. Dextran là một polyme glucose trong đó cầu nối giữa các đơn vị glucose là cầu nối α 1-6.

Dextran 40 có khối lượng phân tử trung bình từ 35.000 đến 45.000

Dextran 70 có khối lượng phân tử trung bình từ 63.000 đến 77.000.

• *Dung dịch tiêm truyền dextran 40 (USP 26):*

Công thức: Dextran 40	100 g
Glucose khan	50 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Hoặc

Dextran 40	100 g
Natri clorid	9 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

- *Dung dịch tiêm truyền dextran 70 (USP 26):*

Công thức: Dextran 70	60 g
Glucose khan	50 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Hoặc

Dextran 70	60 g
Natri clorid	9 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

6. Các dung dịch tiêm truyền lợi niệu thẩm thấu

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

Dung dịch manitol có nồng độ từ 20% trở lên là các dung dịch bão hoà, do vậy cần bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ 20 - 30°C. Nếu nhiệt độ phòng giảm xuống dưới 20°C, manitol trong dung dịch sẽ bị kết tinh. Khi tiêm truyền, nếu trong dung dịch có manitol kết tinh phải làm nóng dung dịch để manitol hòa tan hoàn toàn trong dung dịch mới được truyền cho bệnh nhân, đồng thời phải cho dung dịch đi qua lọc máu (có trong bộ giấy truyền máu) để loại trừ hoàn toàn manitol tinh thể.

7. Các dung dịch chống đông và bảo quản máu

Khi cơ thể bị mất máu, việc truyền dung dịch các chất cao phân tử như dextran chỉ mang tính chất tạm thời bổ sung thể tích huyết tương thiếu hụt cho cơ thể, nhưng không bổ sung được số lượng tế bào máu đã mất, đặc biệt là khi cơ thể bị mất một lượng máu lớn. Trong những trường hợp như vậy tốt nhất là truyền máu cho bệnh nhân.

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

Một số dung dịch chống đông và bảo quản máu:

• **Dung dịch A.C.D (USP26):**

Dung dịch A:

Acid citric khan	7,3 g
Natri citrat dihydrat	22,0 g
Dextrose monohydrat	24,5 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Dung dịch B

Acid citric khan	4,4 g
Natri citrat dihydrat	13,2 g
Dextrose monohydrat	14,7 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Có thể dùng acid citric ngâm 1 phân tử nước, natri citrat khan, dextrose khan để pha dung dịch A.C.D nhưng phải tính qui đổi tương đương với lượng được chất ở dạng dùng ghi trong công thức trên.

Natri citrat là thành phần chính có tác dụng chống đông máu nhưng không bảo quản máu được lâu do pH của dung dịch quá kiềm nếu chỉ dùng một mình natri citrat. Trong công thức có thêm acid citric tạo ra hệ đệm citric - citrat có pH 4,5 - 5,5 là pH thích hợp cho đời sống của hồng cầu, glucose có trong dung dịch vừa có tác dụng làm bền màng hồng cầu, đồng thời có tác dụng nuôi dưỡng hồng cầu.

Khi pha chế và kiểm tra chất lượng của dung dịch A.C.D cần lưu ý 2 điểm sau:

(1) Natri citrat có trong dung dịch có thể tương tác với một số thành phần trên bề mặt bao bì thủy tinh (nếu dùng chai thủy tinh để đóng dung dịch A.C.D), nhất là dưới tác động của nhiệt khi tiệt khuẩn chế phẩm (121°C trong 30 phút), có thể có các vẩy lóc thủy tinh trong dung dịch, là nguyên nhân gây tai biến tắc mạch hoặc vỡ thành mạch khi truyền cho bệnh nhân. Để tránh lóc thủy tinh phải dùng bao bì thủy tinh trung tính hoặc bao bì chất dẻo thích hợp và phải soi kiểm tra kỹ trước khi sử dụng để trừ máu.

(2) Dung dịch A.C.D phải tuyệt đối vô khuẩn và không có chất gây sốt. Để kiểm tra chất gây sốt trên thỏ, trước khi tiêm cho thỏ, dung dịch A.C.D phải được pha loãng bằng dung dịch NaCl 0,9% vô khuẩn và không có chất gây sốt, sao cho nồng độ natri citrat chỉ là 0,5%.

Liều lượng và thời hạn bảo quản:

– Cứ 15 ml dung dịch A hoặc 25 ml dung dịch B được cộng thêm với 100 ml máu tươi. Máu đã được chống đông trong dung dịch A.C.D được dùng trong vòng 21 ngày kể từ ngày lấy máu và phải bảo quản máu ở nhiệt độ 4°C.

– Dung dịch A.C.D chưa trộn lẫn với máu có thể sử dụng trong thời hạn 6 tháng.

• *Dung dịch A.C.D.P (USP26):*

Acid citric khan	2,99 g
Natri citrat dihydrat	26,3 g
Mononatri phosphat monohydrat	2,22 g
Dextrose monohydrat	25,5 g
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

Hoặc pha theo công thức:

Acid citric monohydrat	3,27 gam
Natri citrat khan	23,06 gam
Mononatri phosphat khan	1,93 gam
Dextrose khan	23,2 gam
Nước cất để pha thuốc tiêm vđ.	1000 ml

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

8. Một số dung dịch khác

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

THUỐC NHỎ MẮT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được ưu nhược điểm của ba đường dùng thuốc trong điều trị bệnh mắt.
2. Trình bày được các dạng bào chế dùng tại chỗ trong điều trị bệnh mắt.
3. Phân tích được ảnh hưởng của hệ thống nước mắt, giác mạc, kết mạc đến sự hấp thu được chất từ thuốc nhỏ mắt.
4. So sánh được các thành phần của thuốc nhỏ mắt với các thành phần của thuốc tiêm.
5. Trình bày được kỹ thuật pha chế - sản xuất và yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt.
6. Phân tích được các biện pháp có thể áp dụng khi xây dựng công thức thuốc nhỏ mắt có sinh khả dụng cao.
7. Phân tích được vai trò và trình tự pha chế một số công thức thuốc nhỏ mắt đã trích dẫn.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

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

Mắt là một giác quan hết sức quan trọng của người được cấu tạo bởi một hệ thống quang - sinh học rất nhạy cảm. Mắt có thể mắc nhiều loại bệnh khác nhau, trong đó có những bệnh biểu hiện rõ ràng các triệu chứng, song cũng có nhiều bệnh hoặc rối loạn ở mắt không có biểu hiện triệu chứng rõ rệt nên nhiều khi rất khó chẩn đoán.

Mắt có thể bị bệnh ở các tổ chức khác nhau của mắt. Bệnh ở mi mắt có thể gặp: nhiễm khuẩn, lẹo mắt. Bệnh ở vùng trước giác mạc: khô mắt, dị ứng, viêm kết mạc do vi khuẩn hay virus, xuất huyết dưới kết mạc, viêm túi lệ. Bệnh ở giác mạc: viêm giác mạc do vi khuẩn hoặc virus, phù và loét vùng đệm, nhiễm khuẩn giác mạc do vi khuẩn, virus, nấm và có thể dẫn tới loét ở trung tâm hay quanh giác mạc. Các bệnh ở thủy tinh thể - võng mạc: viêm nội nhãn, viêm võng mạc, viêm võng mạc tăng sinh, viêm võng mạc sắc tố. Các bệnh trong nhãn cầu: tăng nhãn áp (glaucom), đục thủy tinh thể...

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

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

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

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

2. Các dạng bào chế dùng tại chỗ trong điều trị bệnh ở mắt

2.1. Thuốc nhỏ mắt

Thuốc nhỏ mắt là những chế phẩm lỏng, có thể là dung dịch hay hỗn dịch vô khuẩn, có chứa một hay nhiều dược chất, được nhỏ vào túi kết mạc với mục đích chẩn đoán hay điều trị bệnh ở mắt. Thuốc nhỏ mắt cũng có thể được bào chế dưới dạng bột vô khuẩn và được pha với một chất lỏng vô khuẩn thích hợp ngay trước khi dùng.

2.2. Dung dịch rửa mắt

Là các dung dịch vô khuẩn và đẳng trương với thành phần chất tan chủ yếu là các muối như natri clorid, kali clorid, calci clorid, magnesi clorid, natri acetat, natri citrat... và một chất sát khuẩn thường là benzalkonium clorid. Các dung dịch này được dùng để rửa mắt, giúp loại trừ các tiểu phân bụi bẩn, các hoá chất, các chất ô nhiễm từ môi trường như khói, khí... xâm nhập vào mắt, giúp phòng ngừa các tổn thương do các tác nhân trên gây ra ở mắt và giúp duy trì độ ẩm cần thiết cho mắt.

2.3. Thuốc mỡ tra mắt

Là dạng thuốc mềm vô khuẩn thường được điều chế với hỗn hợp tá dược vaselin trắng, lanolin và dầu khoáng, để tra vào bờ mi mắt. Dược chất trong thuốc mỡ tra mắt có thể tan trong hỗn hợp tá dược (thuốc mỡ kiểu dung dịch) hoặc được

phân tán trong hỗn hợp tá dược với kích thước tiểu phân $< 75 \mu\text{m}$ (thuốc mỡ kiểu hỗn dịch). So với thuốc nhỏ mắt, sinh khả dụng của dược chất từ dạng thuốc mỡ tra mắt thường vượt trội hơn do: thời gian tiếp xúc của thuốc với niêm mạc mắt kéo dài, ít bị pha loãng bởi nước mắt, không bị loại trừ theo ống mũi - lệ, thuốc được giải phóng từ từ do tác động của mỗi lần chớp mắt. Tuy nhiên, dạng thuốc mỡ tra mắt có nhược điểm làm mờ mắt tạm thời mỗi khi tra thuốc, nên thường phải dùng thuốc vào ban đêm trước khi ngủ. Để khắc phục nhược điểm này của dạng thuốc mỡ tra mắt hiện người ta đã đưa ra dạng thuốc sol - gel.

2.4. Kính áp tròng

Kính áp tròng loại không có chứa dược chất dùng để hiệu chỉnh thị lực của mắt (mắt cận hoặc viễn thị). Kính áp tròng có thể có chứa dược chất dùng để điều trị bệnh ở mắt. Để sử dụng kính áp tròng có hiệu quả và an toàn cần phải có các dung dịch rửa kính phù hợp

2.5. Hệ điều trị đặt ở mắt

Thường có dạng hình đĩa mỏng, nhỏ được thiết kế để đặt vào trong túi cùng kết mạc. Thực chất đây là một hệ điều trị có khả năng giải phóng dược chất đều đặn cho sự hấp thu trong một thời gian dài ở mức nồng độ có tác dụng điều trị, giúp giảm được số lần phải dùng thuốc. Ví dụ hệ điều trị có chứa dược chất pilocarpin của hãng Ciba - Geigy như biệt dược Ocusert Pilo - 20 với kích thước 13,4 mm x 5,7 mm x 0,3 mm, nặng 19 mg, có chứa 5 mg pilocarpin, có khả năng giải phóng 20 μg /giờ trong vòng 1 tuần. Về cấu tạo Ocusert Pilo là một đĩa hình elíp có một nhân có chứa pilocarpin và acid alginic, nhân này được bao bằng màng đồng polyme ethylen-vinyl acetat có tác dụng điều khiển sự khuếch tán pilocarpin từ nhân vào dịch nước mắt. Các đĩa tương tự như vậy có chứa các thuốc kháng sinh, kháng virus và các corticosteroid đã và đang được nghiên cứu đưa vào sản xuất.

2.6. Hệ điều trị có cấu tạo vi tiểu phân

Sử dụng các polyme thích hợp để chuyển dược chất thành cấu trúc nanocapsules hoặc nanospheres (kiểu matrix) bằng kỹ thuật thích hợp, rồi phân tán vào chất dẫn giống như một hỗn dịch nhỏ mắt. Dược chất từ nanocapsules hoặc nanospheres sẽ được giải phóng đều đặn và kéo dài cho sự hấp thu. Đây là hướng nghiên cứu đang rất được chú ý phát triển hiện nay.

Trong số các dạng bào chế dùng điều trị tại chỗ các bệnh về mắt đã nêu trên thì dạng thuốc nhỏ mắt là dạng dùng phổ biến nhất, chiếm trên 70 % các chế phẩm thuốc dùng cho mắt. Chính vì vậy, tài liệu này chủ yếu đề cập đến các yếu tố có liên quan đến nghiên cứu xây dựng công thức và kỹ thuật pha chế - sản xuất thuốc nhỏ mắt có độ ổn định cao, có sinh khả dụng tốt và an toàn trong sử dụng.

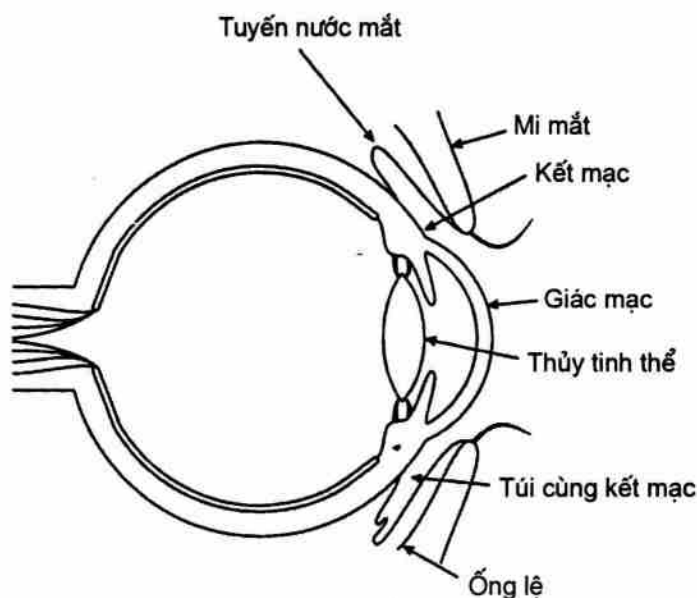
3. Một số đặc điểm sinh lý của mắt liên quan đến sự hấp thu dược chất từ thuốc nhỏ mắt

Khi nhỏ một giọt thuốc vào mắt, dược chất sẽ được chuyển vận tới nơi tác dụng của nó dưới tác động của hệ thống nước mắt, đặc điểm cấu tạo sinh lý của

các hàng rào mô giác mạc và kết mạc. Để xây dựng được một công thức thuốc nhỏ mắt có hiệu quả điều trị cao, cần phải hiểu và vận dụng được tác động của các yếu tố trên đến sự hấp thu được chất từ thuốc nhỏ mắt.

3.1. Đặc điểm sinh lý của hệ thống nước mắt

Mắt người bình thường, nước mắt được tiết ra liên tục từ tuyến nước mắt với tốc độ khoảng 1 microlit (μl) trong 1 phút, tạo ra một màng nước mắt bao phủ toàn bộ bề mặt của giác mạc và kết mạc. Màng nước mắt này có tác dụng bảo vệ mắt chống nhiễm khuẩn, giữ cho mắt không bị khô và được chứa ở túi cùng kết mạc khoảng $20\mu\text{l}$ - $30\mu\text{l}$. Dịch nước mắt thừa mà túi cùng kết mạc không chứa hết được rút vào túi nước mắt qua các ống tiểu quản nhờ áp suất âm ở túi nước mắt. Khi chớp mắt, túi nước mắt bị ép và nước mắt được bơm vào ống mũi - lệ đổ vào khoang miệng khoảng $2\mu\text{l}$ mỗi lần chớp mắt. Nước mắt là một dịch nước trong suốt có pH khoảng 7,4, có chứa các chất điện giải như Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , HCO_3^- nên nước mắt có khả năng đệm nhất định. Pr. Ly Nguyen



Hình 3.12. Sơ đồ cấu tạo của mắt

Khi nhỏ một giọt thuốc vào vùng trước giác mạc, phần thừa ngoài sức chứa của mắt sẽ trào ra má, phần còn lại được tháo vào ống mũi lệ và quá trình này tiếp diễn cho đến khi thể tích dịch nước mắt trở lại bình thường, làm cho liều thuốc đã nhỏ bị mất đi đáng kể. Hơn nữa, khi thể tích nước mắt đã trở lại bình thường thì sự tiết nước mắt vẫn tiếp diễn, nước mắt tiết ra tiếp tục pha loãng lượng thuốc còn lại, làm giảm gradient nồng độ được chất, làm giảm tốc độ và mức độ khuếch tán được chất qua giác mạc. Tác động của hệ thống nước mắt càng bất lợi khi thuốc nhỏ mắt có pH khác xa 7,4 và được đệm bằng các hệ đệm có dung lượng đệm cao vượt quá khả năng tự điều chỉnh của nước mắt, thuốc sẽ gây kích ứng mạnh ở mắt, mắt buộc phải phản xạ lại bằng cách tăng tiết nước mắt. Nước

mất tiết ra càng nhiều, nồng độ dược chất càng bị pha loãng, quá trình khuếch tán dược chất qua giác mạc càng giảm do gradient nồng độ giảm. Nước mất tiết ra càng nhiều, liều thuốc đã nhỏ càng bị rửa trôi nhanh chóng, thời gian tiếp xúc của thuốc với niêm mạc mắt càng ngắn, dược chất càng ít được hấp thu.

Dịch nước mắt có chứa xấp xỉ 0,7% protein như albumin, globulin và lysozym nên rất có thể xảy ra liên kết tạo phức giữa dược chất - protein, làm giảm sự hấp thu dược chất vào trong các niêm mạc mắt vì chỉ có dược chất ở dạng tự do mới được hấp thu.

3.2. Kết mạc

Kết mạc là niêm mạc nối liền mi mắt và giác mạc gồm hai phần: phần lót mặt trong của mi mắt và phần tương ứng với mặt ngoài của tròng mắt trắng. Vùng nối của hai phần tạo nên túi cùng kết mạc. Tổng diện tích kết mạc khoảng 16 cm², rộng hơn diện tích của giác mạc khoảng 5 - 6 lần. Kết mạc có rất nhiều mạch máu và bản thân kết mạc là màng có tính thấm tốt với nhiều dược chất, nhưng sự thấm dược chất từ vùng trước giác mạc vào các phần bên trong của mắt qua đường kết mạc không đáng kể so với qua giác mạc. Dược chất được hấp thu qua kết mạc chủ yếu đi vào tuần hoàn máu gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, vì thế hấp thu qua kết mạc được xem như là một yếu tố làm giảm sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt đối với dược chất cần thấm sâu vào các tổ chức bên trong giác mạc, trừ trường hợp đích tác dụng của thuốc chính là kết mạc.

3.3. Giác mạc

Giác mạc là hàng rào chính gây trở ngại cho sự hấp thu dược chất từ thuốc nhỏ mắt. Giác mạc được cấu tạo bởi ba lớp mô khác nhau, ngoài cùng là lớp biểu mô, rồi đến lớp đệm và trong cùng là lớp nội mô.

Lớp biểu mô và nội mô có hàm lượng lipid cao (thân lipid), vì thế các dược chất dễ tan trong lipid, dược chất ở dạng không ion hoá, có hệ số phân bố D / N cao từ 10 đến 100, sẽ dễ dàng thấm qua hai lớp mô này. Ngược lại, lớp biểu mô và nội mô này lại là hàng rào ngăn cản sự thấm của các dược chất thân nước và dược chất ở dạng ion hoá.

Lớp đệm nằm giữa lớp biểu mô và nội mô có hàm lượng nước rất cao, nên chỉ có các dược chất thân nước hay dược chất ở dạng ion hoá là dễ dàng khuếch tán qua lớp đệm.

Như vậy, chỉ có các dược chất vừa thân nước vừa thân lipid và có mức độ ion hóa vừa phải, tức là có khả năng hòa tan trong cả hai pha mới dễ dàng thấm qua hàng rào lipid và hàng rào nước của các lớp mô giác mạc.

II. THÀNH PHẦN THUỐC NHỎ MẮT

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

1. Dược chất

Dược chất dùng để pha thuốc nhỏ mắt phải có độ tinh khiết cao và nếu có thể giống như dược chất dùng để pha thuốc tiêm. Các dược chất rất đa dạng, có tính chất lý, hoá học rất khác nhau, do vậy, cần căn cứ vào tính chất của dược chất có trong thành phần của thuốc nhỏ mắt, mục đích điều trị mà thêm các chất thích hợp có tác dụng hỗ trợ để chế phẩm thuốc nhỏ mắt bào chế ra có độ ổn định cao, có sinh khả dụng tốt và an toàn đối với mắt.

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

1.1. Các thuốc dùng để điều trị nhiễm khuẩn

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

- Các muối vô cơ và hữu cơ của các kim loại bạc, kẽm, thủy ngân như kẽm sulfat, argyrol, protargol và thimerosal.
- Các sulfamid như natri sulfacetamid và natri sulfamethoxypyridazin.
- Thuốc kháng khuẩn như cloramphenicol, tetracyclin, gentamycin, neomycin, polymycin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin...
- Thuốc chống nấm như nystatin, natamycin, ketoconazol, miconazol.

1.2. Các thuốc chống viêm tại chỗ

Thường dùng các corticosteroid, tùy theo vị trí viêm mà dùng các corticosteroid có hoạt lực khác nhau. Nếu bị viêm sâu trong niêm mạc thì nên dùng các chất có hoạt lực mạnh như dexamethason 0,1% hay prednisolon 1%, còn nếu bị viêm trên bề mặt thì nên dùng các chất có hoạt lực thấp như hydrocortison. Thường hay dùng phối hợp một corticosteroid với một kháng sinh. Khi dùng corticosteroid cần chú ý đến các tác dụng không mong muốn do thuốc gây ra như: tăng nhãn áp, giãn đồng tử, viêm màng mạch, sa mi mắt, chậm liền vết thương giác mạc, nhiễm khuẩn thứ phát.

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

1.3. Các thuốc gây tê bề mặt

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

1.4. Các thuốc điều trị bệnh glaucom

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

1.5. Các thuốc giãn đồng tử

Thường dùng atropin, homatropin và scopolamin.

1.6. Các vitamin

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

1.7. Các thuốc dùng chẩn đoán

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

2. Dung môi

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

Dầu thực vật cũng được dùng làm dung môi để pha thuốc nhỏ mắt. Dầu dùng làm dung môi phải có thể chất lỏng ở nhiệt độ phòng và phải không gây kích ứng đối với mắt. Trong số các dầu thực vật, dầu thầu dầu dùng tốt nhất để pha thuốc nhỏ mắt do bản thân dầu này có tác dụng làm dịu niêm mạc mắt.

3. Các chất thêm vào công thức thuốc nhỏ mắt

3.1. Chất sát khuẩn

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

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

Để đảm bảo an toàn trong sử dụng, các thuốc nhỏ mắt phải là các chế phẩm vô khuẩn, được pha chế trong điều kiện môi trường, thiết bị vô khuẩn và phải được tiệt khuẩn sau khi pha chế bằng một phương pháp tiệt khuẩn thích hợp. Cho dù đã được tiệt khuẩn nhưng thuốc nhỏ mắt thường được đóng gói với thể tích dùng nhiều lần mới hết một đơn vị đóng gói. Chính do cách sử dụng đặc biệt này nên nguy cơ thuốc nhỏ mắt bị nhiễm khuẩn từ môi trường sau mỗi lần nhỏ thuốc rất cao. Để giữ cho thuốc luôn vô khuẩn, trong thành phần của thuốc nhỏ mắt bao giờ cũng có thêm một hay nhiều chất sát khuẩn (trừ trường hợp có chống chỉ định), chất sát khuẩn có sẵn trong thuốc có tác dụng diệt ngay các vi sinh vật

ngẫu nhiên rơi vào thuốc sau mỗi lần nhỏ. Nhưng dù đã có thêm chất sát khuẩn thì cũng không nên dùng những lọ thuốc sau khi đã mở nắp quá một tuần kể từ lần mở nắp đầu tiên vì lượng chất sát khuẩn có trong lọ thuốc có giới hạn.

3.1.1. Yêu cầu đối với chất sát khuẩn dùng trong thuốc nhỏ mắt

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

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

3.1.2. Một số chất sát khuẩn thường dùng

Benzalkonium clorid:

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

Benzalkonium clorid bền vững trong một giới hạn pH khá rộng nhưng hiệu lực sát khuẩn giảm khi dung dịch có $pH < 5$. Benzalkonium clorid là một cation nên tương kỵ với các dược chất anion như salicylat, nitrat, natri fluorescein, natri sulfacetamid và natri sulfamethoxypiridazin, tạo ra các phức hợp ít tan và kết tủa trong dung dịch. Benzalkonium clorid có tính hoạt động bề mặt nên nó vừa có tác dụng sát khuẩn vừa có tác động làm tăng tính thấm của giác mạc đối với dược chất trong thuốc nhỏ mắt, tăng khả năng hấp thu dược chất qua giác mạc. Benzalkonium clorid thường được dùng làm chất sát khuẩn trong thuốc nhỏ mắt với nồng độ 0,01 - 0,02%.

Các hợp chất thủy ngân hữu cơ:

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

PMA và PMN có hoạt tính sát khuẩn tương đối yếu và tác dụng chậm, tác dụng tốt trong các dung dịch có pH trung tính hay kiềm, khá bền vững, không gây kích ứng cho mắt. Tương kỵ với các ion halogen tạo thành dạng muối không tan và bị giảm hiệu lực sát khuẩn. Dùng thuốc kéo dài nhiều ngày có thể để lại cặn thủy ngân kim loại ở mắt. PMA và PMN thường được dùng với nồng độ 0,002 - 0,004%

Thimerosal vừa được dùng riêng như là một dược chất vừa được dùng trong thuốc nhỏ mắt như là một chất sát khuẩn. Thimerosal tan tốt hơn, bền vững hơn các muối phenyl thủy ngân và không gây cặn thủy ngân ở mắt. Thimerosal dùng tốt cho các dung dịch có pH trung tính hay kiềm. Thimerosal tương kỵ với acid boric, dinatri edetat, muối kim loại nặng và nhiều alkaloid. Thimerosal thường được dùng với nồng độ 0,01 - 0,02%.

Clorobutanol:

Alcol này được dùng làm chất sát khuẩn cho một vài thuốc nhỏ mắt. Dùng tốt cho các thuốc nhỏ mắt có pH ≤ 5 , ở pH này clorobutanol bền vững ở nhiệt độ phòng, nhưng khi hấp trong nồi hấp (20 - 30 phút) khoảng 30% clorobutanol có trong thuốc bị thủy phân tạo ra acid hydrocloric làm giảm pH của dung dịch và như vậy có thể tác động đến độ ổn định của dược chất. Clorobutanol ít tan trong nước, độ tan tối đa khoảng 0,7% và tan chậm, đun nóng làm tăng tốc độ tan nhưng một phần clorobutanol sẽ bị phân huỷ. Clorobutanol thấm qua chất dẻo, do vậy không nên dùng bao bì bằng chất dẻo để đựng thuốc nhỏ mắt có clorobutanol. Thường dùng clorobutanol với nồng độ 0,5%.

Alcol phenyl etylic:

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

Clohexidin acetat:

Ít độc hơn benzalkonium clorid và thimerosal, không gây kích ứng mắt. Nó có tác dụng tốt đối với các vi khuẩn gram (+) nhưng không có tác dụng với nha bào, ít tác dụng với *pseudomonas* nhưng có thể làm tăng tác dụng bằng cách dùng phối hợp với dinatri edetat, tác dụng tốt trong môi trường trung tính hay kiềm. Thường dùng clohexidin acetat với nồng độ 0,01%,.

Các paraben:

Hay dùng là methyl và propyl ester của acid parahydroxybenzoic. Tác dụng chủ yếu của các paraben là diệt nấm, song tác dụng diệt nấm của chúng cũng không mạnh vì nhiều loại nấm vẫn sống trong dung dịch đậm đặc của 2 ester này, chỉ ở nồng độ cao chúng mới có tác dụng yếu với vi khuẩn. Nói chung, các paraben ít được dùng do chúng ít tan trong nước và gây cảm giác rất bỏng ở mắt khi nhỏ thuốc. Thường dùng kết hợp methyl ester 0,03 - 0,1% và propyl ester 0,01 - 0,02%.

3.2. Các chất điều chỉnh pH

3.2.1. Mục đích

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

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

– Làm tăng độ tan của dược chất:

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

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

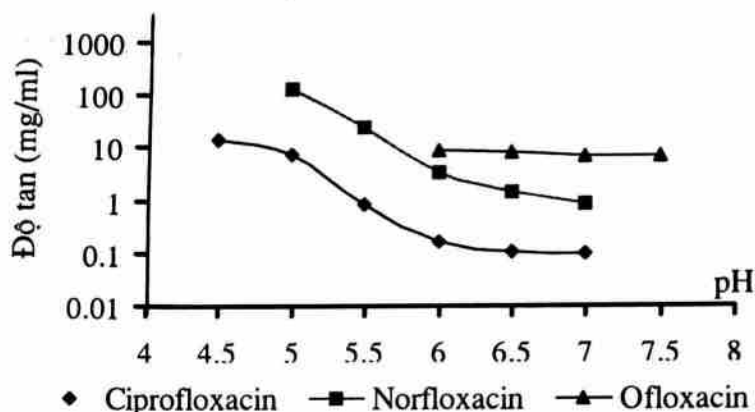
Ví dụ :

1. Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol 0,4% được pha theo công thức:

Cloramphenicol	4g
Acid boric	11g
Natri borat	2g
Natri clorid	2g
Thủy ngân phenyl nitrat	0,2g
Nước cất vô.	1000 ml

Độ tan của cloramphenicol trong nước là 1/400, như thế lượng dung môi có trong công thức không đủ để hòa tan hoàn toàn 4 g cloramphenicol. Tuy cloramphenicol tan tốt trong môi trường kiềm của natri borat (pH= 8,9), nhưng pH này cloramphenicol bị phân hủy và mất hoạt tính rất nhanh ngay ở nhiệt độ phòng, do đó không được lợi dụng tính chất này để hòa tan cloramphenicol trong dung dịch natri borat. Muốn pha dung dịch này, trước hết phải pha hệ đệm natri borat, hệ đệm này có pH khoảng 7,2 - 7,4, là pH thích hợp giúp cho cloramphenicol hòa tan hoàn toàn đồng thời giữ cho cloramphenicol ổn định trong dung dịch không xảy ra kích ứng mắt.

2. Một ví dụ khác về độ tan của dược chất phụ thuộc vào pH của môi trường hòa tan được trình bày bằng đồ thị hình 3.13.



Hình 3.13. Sự thay đổi độ tan của 3 dẫn chất fluoroquinolon theo pH của dung dịch đệm phosphat ở 34°C

Dựa trên đặc tính hòa tan này, để pha dung dịch thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin 0,3% người ta dùng hệ đệm có pH 4,5, để pha dung dịch thuốc nhỏ mắt norfloxacin 0,3% người ta dùng hệ đệm có pH 5,3 và để pha dung dịch thuốc nhỏ mắt ofloxacin 0,3% người ta dùng hệ đệm có pH 6,4.

- Ít gây kích ứng nhất đối với mắt: Xem mục sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt.
- Làm tăng khả năng hấp thu của dược chất qua màng giác mạc: Xem mục sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt.
- Làm tăng tác dụng diệt khuẩn của chất sát khuẩn: Mỗi chất sát khuẩn sẽ có tác dụng diệt khuẩn tốt nhất ở những khoảng pH nhất định, như vậy cần căn cứ vào pH của chế phẩm mà chọn chất sát khuẩn để đưa vào công thức cho thích hợp.

Nói chung, rất khó có thể điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt để đồng thời đáp ứng được cả 5 mục tiêu đã nêu, do vậy pH của một thuốc nhỏ mắt cần được điều chỉnh về một khoảng giá trị mà ở khoảng pH đó có thể đáp ứng được càng nhiều mục tiêu càng tốt. Sự lựa chọn pH của một dung dịch thuốc nhỏ mắt cần ưu tiên trước hết là độ tan, độ ổn định của dược chất trong chế phẩm, rồi đến sinh khả dụng của thuốc.

Ví dụ, dung dịch pilocarpin hydroclorid được điều chỉnh đến pH = 6,6 bằng một dung dịch đệm có khả năng đệm yếu, với pH này pilocarpin tồn tại ổn định trong dung dịch, thuốc không gây kích ứng mắt khi nhỏ và có đáp ứng tốt trong điều trị.

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

- Dung dịch acid boric 1,9% (kl/tt) là một dung dịch đẳng trương với dịch nước mắt và có pH xấp xỉ 5, là một dung môi thích hợp để pha các thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ tan và ổn định ở pH acid, ví dụ như dạng muối của: cocain,

procain, tetracain, phenylephrin và kẽm. Dung dịch acid boric 1,9% có thêm 0,1% natri sulfit có thể dùng làm dung môi tốt cho thuốc nhỏ mắt có được chất dễ bị oxy hoá như epinephrin, physostigmin.

- *Hệ đệm boric- borat* (7,2-7,4) là một hệ đệm được dùng khá phổ biến để điều chỉnh pH của nhiều thuốc nhỏ mắt. Ngoài tác dụng đệm, bản thân dung dịch đệm boric - borat còn có tác dụng sát khuẩn nhất định và khá thích ứng với niêm mạc mắt.

- *Hệ đệm phosphat* hay còn gọi là hệ đệm Sorensen được pha từ muối natri dihydro phosphat (NaH_2PO_4) và dinatri hydro phosphat (Na_2HPO_4) theo những tỷ lệ khác nhau để tạo ra các dung dịch đệm có pH khác nhau (pH có thể thay đổi từ 5,9 đến 8,0). Cũng có thể dùng dung dịch đệm phosphat pha từ muối natri dihydro phosphat và natri hydroxyd với những tỷ lệ khác nhau để tạo ra các dung dịch có pH mong muốn.

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

Muốn pha một dung dịch đệm có pH nào đó dùng làm dung môi pha thuốc nhỏ mắt, ta áp dụng phương trình Henderson-Hasselbalch để tính lượng muối và lượng acid cần dùng khi pha dung dịch đệm đó:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{C_M}{C_A}$$

Trong đó: C_M là nồng độ của muối và C_A là nồng độ acid cần dùng.

3.3. Các chất đẳng trương thuốc nhỏ mắt

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

Trong trường hợp nhất thiết phải pha một chế phẩm thuốc nhỏ mắt hay dung dịch rửa mắt đẳng trương với dịch nước mắt, thì khi xây dựng công thức thuốc nhỏ mắt bắt buộc phải tính được lượng chất cần thêm vào để đẳng trương hoá thuốc nhỏ mắt đó. Các phương pháp tính giống như tính một công thức thuốc tiêm đẳng trương (xem phần tính đẳng trương của thuốc tiêm).

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

3.4. Các chất chống oxy hoá

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

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

Người ta cũng thường phối hợp các chất chống oxy hoá với các chất có tác dụng hiệp đồng chống oxy hoá như muối dinatri edetat với nồng độ 0,01 - 0,3%. Dinatri edetat có tác dụng khoá các ion kim loại hoá trị 2 hay 3 dưới dạng phức chelat, làm mất tác dụng xúc tác của các ion này đối với quá trình oxy hoá dược chất. Ngoài ra, sự phối hợp edetat trong thuốc nhỏ mắt còn có tác dụng tăng cường hiệu quả sát khuẩn của các chất sát khuẩn như benzalkonium clorid, clohexidin acetat, polymyxin B sulfat.

Ví dụ, natri bisulfit và natri metabisulfit được dùng với nồng độ tới 0,3% trong dung dịch epinephrin hydroclorid và epinephrin bitartrat. Natri thiosulfat và antipyrin được dùng để chống oxy hoá cho dung dịch natri sulfacetamid.

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

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

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

3.5.1. Một số polyme thường dùng

Methylcellulose:

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

Hydroxypropylmethylcellulose:

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

Alcol polyvinic:

Dùng với nồng độ 1,4% cho một dung dịch có độ nhớt khoảng 4 - 6 cps. Alcol polyvinic có nhiều ưu điểm hơn methylcellulose, nó tương thích với nhiều dược chất thường gặp trong thuốc nhỏ mắt. Các thuốc nhỏ mắt có alcol polyvinic làm tăng độ nhớt vẫn có thể lọc được nên có thể tiệt khuẩn bằng cách lọc qua màng 0,22 μ m hoặc bằng nhiệt ẩm.

Một số chất khác:

Dextran 70 (0,1%), polyvinyl pyrrolidon (0,1-2%), polyethylen glycol 300 hoặc polyethylen glycol 400 (0,2 - 1%). Đối với một số dung dịch thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ bị thủy phân, người ta còn dùng propylen glycol hoặc polyethylen glycol 300 với nồng độ tới 30% lượng dung môi để ổn định dược chất, đồng thời làm tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt đem lại hiệu quả điều trị tốt mà không có biểu hiện kích ứng mắt.

3.5.2. Một số lưu ý khi sử dụng polyme

Một số dược chất như tetracain, dibutolin sulfat..., bị methylcellulose hấp phụ nên cản trở sự thẩm thấu của thuốc qua giác mạc. Các paraben cũng có thể tương kỵ với một số các hợp chất cao phân tử. Do vậy, phải nghiên cứu lựa chọn chất làm tăng độ nhớt một cách cẩn thận để tránh xảy ra tương kỵ.

Thuốc nhỏ mắt có thêm các chất làm tăng độ nhớt sẽ rất khó lọc qua màng lọc, hiệu suất lọc thấp, kéo dài thời gian lọc, nhất là khi phải lọc một lượng lớn dung dịch.

3.6. Các chất hoạt động bề mặt

Xét về mặt bào chế, khi pha một chế phẩm thuốc nhỏ mắt ở dạng hỗn dịch cần phải có chất gây thấm để phân tán các tiểu phân dược chất rắn đồng nhất trong môi trường phân tán, hoặc khi cần làm tăng độ tan của dược chất ít tan để pha dung dịch thuốc nhỏ mắt, người ta thường dùng các chất hoạt động bề mặt với nồng độ thích hợp. Thêm vào đó, chất hoạt động bề mặt có trong thuốc nhỏ mắt còn có tác dụng làm tăng sinh khả dụng của thuốc (xem mục sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt).

Tuy nhiên, các chất hoạt động bề mặt đều có độc tính nhất định đối với mắt như: có thể kích ứng mắt, gây chảy nước mắt và gây tổn thương giác mạc. Độc tính của các chất hoạt động bề mặt đối với mắt giảm dần từ chất hoạt động bề mặt anion > cation > không ion hoá. Chính vì vậy các chất hoạt động bề mặt không ion hoá như polysorbat 20 và 80, polyoxy 40 stearat, thường hay được dùng trong thuốc nhỏ mắt. Ngoài ra còn dùng benzalkonium clorid hoặc benzethonium clorid là những chất vừa có tính hoạt động bề mặt vừa là chất sát khuẩn trong thuốc nhỏ mắt.

Chỉ nên thêm chất hoạt động bề mặt vào thành phần của thuốc nhỏ mắt với nồng độ thấp đủ để thực hiện chức năng mong muốn.

Các chất hoạt động bề mặt đưa vào thuốc nhỏ mắt có thể tương tác với chất sát khuẩn có trong thành phần của thuốc làm giảm hiệu lực của chất sát khuẩn.

4. Bao bì đựng thuốc nhỏ mắt

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

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



Hình 3.14. Một số mẫu thuốc nhỏ mắt đóng trong các loại bao bì khác nhau

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

1. Nhà xưởng và thiết bị

Thuốc nhỏ mắt là những chế phẩm vô khuẩn. Do vậy, nhà xưởng và các thiết bị dùng trong pha chế - sản xuất thuốc nhỏ mắt về cơ bản giống như để pha chế - sản xuất thuốc tiêm (xem phần cơ sở, thiết bị dùng pha chế - sản xuất thuốc tiêm).

2. Quy trình pha chế

Quy trình pha chế - sản xuất một thuốc nhỏ mắt có các công đoạn tương tự như đã mô tả trong quy trình pha chế - sản xuất thuốc tiêm (xem sơ đồ hình 3.9 trang 147). Phải chú ý kiểm soát chặt chẽ ở tất cả các công đoạn trong quy trình sản xuất.

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

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

2.2. Tiến hành pha chế

2.2.1. Dung dịch thuốc nhỏ mắt

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

- **Hoà tan:**

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

- **Lọc dung dịch:**

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

- **Tiệt khuẩn:**

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

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

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

- Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ 121°C trong 20 phút nếu dược chất và các thành phần có trong thuốc bền với nhiệt.

- Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ 98-100°C trong 30 phút nếu thuốc nhỏ mắt đã có thêm chất sát khuẩn và các thành phần có trong thuốc là những

chất không chịu được nhiệt độ cao như cloramphenicol, cocain hydroclorid, neomycin sulfat, physostigmin sulfat.

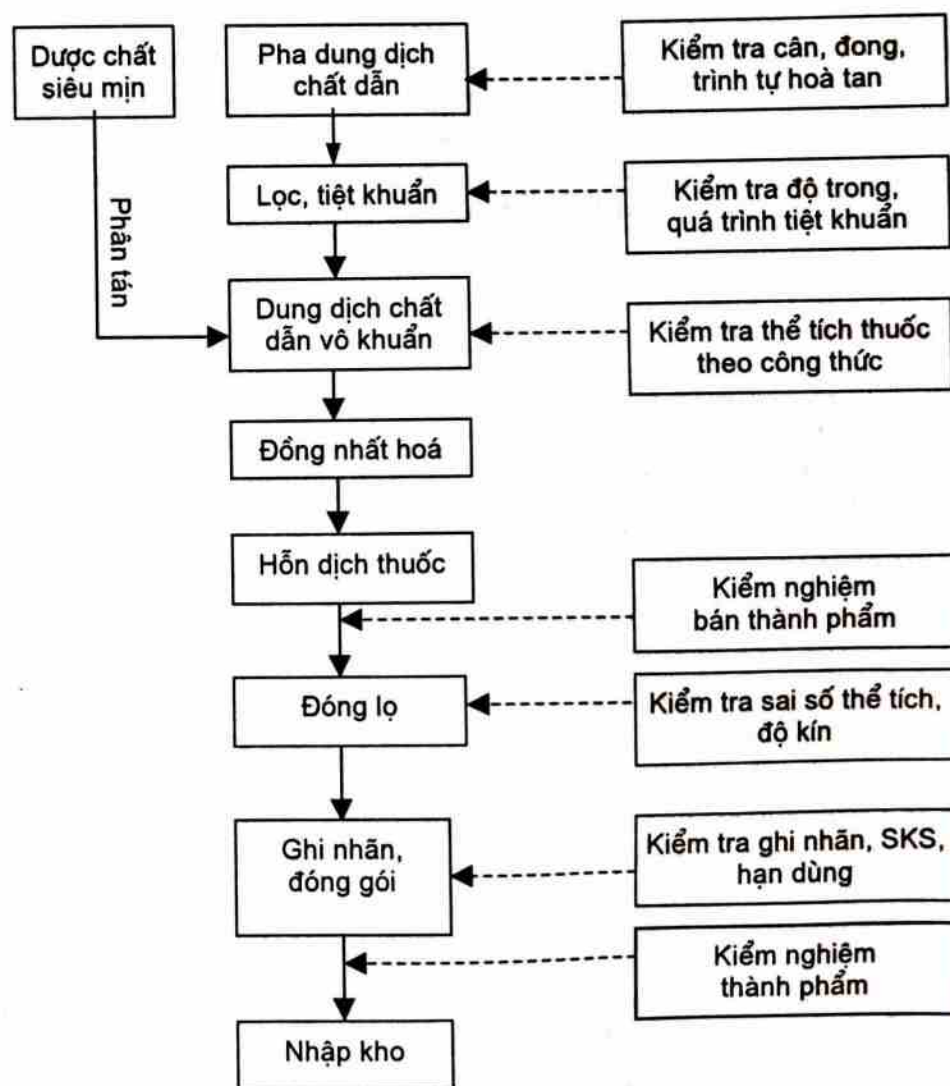
– Tệt khuẩn thuốc bằng cách lọc áp dụng cho các dung dịch thuốc nhỏ mắt có chứa các chất không bền với nhiệt. Dùng màng lọc có lỗ lọc 0,22 μm hoặc nhỏ hơn và dịch lọc vô khuẩn phải được đóng lể vào bao bì vô khuẩn, trong điều kiện môi trường vô khuẩn.

- **Các công đoạn tiếp theo:**

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

2.2.2. Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt

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



Hình 3.15. Sơ đồ trình tự pha chế một hỗn dịch thuốc nhỏ mắt

Trong hỗn dịch thuốc nhỏ mắt, dược chất rắn ít tan phải được phân chia thành các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 50 μm , vì vậy, phải dùng dược chất ở dạng bột siêu mịn (micronized powder) hoặc phải có thiết bị phân chia dược chất thích hợp. Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn nhưng để ổn định kích thước tiểu phân dược chất trong quá trình pha chế không được tiệt khuẩn sản phẩm bằng nhiệt mà phải tiến hành pha chế - sản xuất trong điều kiện vô khuẩn.

Sơ đồ hình 3.15 mô tả tóm tắt trình tự pha chế một hỗn dịch thuốc nhỏ mắt bằng phương pháp phân tán:

- Dùng dược chất ở dạng bột siêu mịn, vô khuẩn.
- Pha dung dịch chất dẫn (môi trường phân tán): hòa tan các thành phần có trong công thức thuốc vào dung môi để thu được dung dịch chất dẫn, lọc trong dung dịch (nếu cần) và tiệt khuẩn dung dịch này bằng phương pháp tiệt khuẩn thích hợp (lọc loại khuẩn hoặc tiệt khuẩn bằng nhiệt). Chú ý với thành phần polyme thì cần ngâm trước polyme với một lượng dung môi nhất định để cho polyme trương nở và hòa tan tốt hơn.
- Tạo khối bột nhão dược chất: để dễ dàng phân tán dược chất vào môi trường phân tán nên phối hợp bột dược chất với một lượng vừa đủ dung dịch chất gây thấm hoặc môi trường phân tán đã chuẩn bị trên thành bột nhão đồng nhất.
- Phân tán bột nhão dược chất vào dung dịch chất dẫn bằng dụng cụ hay thiết bị khuấy trộn thích hợp. Điều chỉnh thể tích vừa đủ theo công thức.
- Cho sản phẩm thu được đi qua thiết bị đồng nhất hoá để thu được hỗn dịch thuốc đồng nhất.
- Đóng lọ và hoàn thiện thành phẩm.

IV. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC NHỎ MẮT

Thuốc nhỏ mắt phải đạt các chỉ tiêu chất lượng sau:

1. Vô khuẩn

Thuốc nhỏ mắt là các chế phẩm vô khuẩn, do đó phải kiểm tra độ vô khuẩn của chế phẩm sau khi hoàn chỉnh thành phẩm, cũng như khả năng duy trì độ vô khuẩn của chế phẩm sau khi đã mở thuốc ra dùng.

Độ vô khuẩn của thuốc nhỏ mắt được xác định bằng cách nuôi cấy mẫu thuốc cần kiểm tra trong môi trường nuôi cấy thích hợp để xem có sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc, nấm men hay không. Có hai phương pháp thử là phương pháp màng lọc và phương pháp cấy trực tiếp. Tiến hành theo phụ lục 10.8 trong Dược điển Việt Nam III (trang PL- 189). Thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn.

2. Cảm quan

2.1. Với dung dịch thuốc nhỏ mắt

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong suốt, không có các tiểu phân không tan lơ lửng trong dung dịch, không màu hoặc có màu của dược chất (trong trường hợp dược chất có màu).

Mắt, đặc biệt là khi mắt bị viêm rất nhạy cảm với các tiểu phân lạ có trong dung dịch thuốc nhỏ mắt, các tiểu phân lạ này có thể làm tổn thương biểu mô giác mạc, tạo điều kiện cho các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập vào mô mắt. Vì thế, các dung dịch thuốc nhỏ mắt phải được lọc trong qua các màng lọc thích hợp để loại bỏ các tiểu phân lạ, các sợi có trong dung dịch thuốc và khi soi thuốc kiểm tra độ trong, dung dịch thuốc nhỏ mắt phải không có các tiểu phân phát hiện được bằng mắt thường.

2.2. Với hỗn dịch nhỏ mắt

Đối với các hỗn dịch nhỏ mắt, giới hạn kích thước của các tiểu phân được chất rắn nói chung phải $\leq 50 \mu\text{m}$ để thuốc không gây kích ứng niêm mạc mắt, không gây xước giác mạc và để được chất hòa tan tốt hơn trong dịch nước mắt tạo thuận lợi cho sự hấp thu được chất qua niêm mạc mắt, đảm bảo sinh khả dụng của thuốc.

Dược điển Việt Nam III qui định khi quan sát dưới kính hiển vi một diện tích tương ứng $10 \mu\text{g}$ pha rắn không được có quá 20 tiểu phân có kích thước $> 25 \mu\text{m}$, không được có quá 2 tiểu phân có kích thước $> 50 \mu\text{m}$ và không có tiểu phân nào có kích thước $> 90 \mu\text{m}$.

Hỗn dịch nhỏ mắt có thể lắng cặn nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất trở lại khi lắc nhẹ lọ thuốc.

3. Các chỉ tiêu khác

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

V. SINH KHẢ DỤNG VÀ CÁC BIỆN PHÁP TÁC ĐỘNG KHI XÂY DỰNG CÔNG THỨC THUỐC NHỎ MẮT

Các chế phẩm thuốc nhỏ mắt được dùng với mục đích hoặc gây tác dụng điều trị ngay trên bề mặt của mắt hoặc gây tác dụng điều trị ở các phần bên trong của mắt; trong trường hợp thứ hai, được chất từ liều thuốc nhỏ mắt phải được hấp thu qua giác mạc càng nhiều (nghĩa là sinh khả dụng càng cao) thì hiệu quả điều trị càng cao.

Nói chung, sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt rất thấp, điển hình chỉ khoảng 1% liều thuốc đã nhỏ vào mắt là thẩm qua được giác mạc và phân bố đến nơi tác dụng tại các khoang ở trong mắt. Sở dĩ như vậy là vì tác động của cơ chế bảo vệ sinh lý của hệ thống nước mắt, bản chất cấu tạo các lớp mô của giác mạc, như đã trình bày ở phần đại cương về thuốc nhỏ mắt.

Để bào chế được một chế phẩm thuốc nhỏ mắt có sinh khả dụng cao, công thức thuốc nhỏ mắt cần được xây dựng sao cho chế phẩm có các đặc tính:

1. Kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc

Nếu giọt thuốc nhỏ vào mắt được lưu giữ lâu ở vùng trước giác mạc, cũng có nghĩa là dược chất được tiếp xúc với giác mạc dài hơn, khả năng dược chất được hấp thu sẽ lớn hơn, sinh khả dụng sẽ cao hơn. Có thể làm tăng thời gian lưu của thuốc bằng cách:

Thêm vào thành phần thuốc nhỏ mắt các polyme tan trong nước để tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt.

Độ nhớt của thuốc nhỏ mắt tăng lên sẽ cản trở sự rút dịch thuốc đã nhỏ qua ống mũi - lệ, làm chậm tốc độ rút thuốc khỏi mắt, đồng thời thuốc cũng khó bị pha loãng hơn bởi dịch nước mắt. Độ nhớt tối ưu của thuốc nhỏ mắt khoảng 12 - 15 centipoise (cps). Nếu thuốc nhỏ mắt có độ nhớt cao quá mắt sẽ phản xạ tăng tiết nước mắt, tăng chớp mắt để thiết lập lại độ nhớt bình thường của dịch nước mắt và sẽ gây tác dụng ngược lại. Chrai và Robison nghiên cứu trên mắt thỏ đã cho thấy hằng số tốc độ rút thuốc giảm đi 3 lần khi độ nhớt của dung dịch trong khoảng từ 1- 12,5 cps và giảm đi khoảng 3 lần nữa khi độ nhớt của dung dịch trong khoảng 12,5 - 100 cps. Bach và cộng sự cũng cho thấy nồng độ neomycin sulfat cần thiết để đề phòng nhiễm khuẩn giác mạc trên mắt thỏ thí nghiệm giảm đi 2 lần (từ 0,84 - 1,27 mg/ml xuống còn 0,40 - 0,62 mg/ml) khi dung dịch thuốc có thêm 0,5% hydroxypropylmethyl cellulose. Lynn và Jones nghiên cứu tốc độ rút dịch qua ống mũi - lệ ở mắt người bằng cách nhỏ vào mắt dung dịch nhuộm màu có thêm methylcellulose với nồng độ từ 0,25 đến 2,5% thu được kết quả như ghi ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của độ nhớt đến thời gian tiếp xúc của thuốc với niêm mạc mắt

Nồng độ methylcellulose (%)	Thời gian xuất hiện chất màu qua ống mũi - lệ (giây)
0,0	60
0,25	90
0,5	140
1,0	210
2,5	255

Bào chế thuốc dưới dạng hỗn dịch nhỏ mắt:

Dược chất trong hỗn dịch thuốc nhỏ mắt được phân tán trong môi trường phân tán dưới dạng các tiểu phân có kích thước $< 50 \mu\text{m}$. Do vậy, khi nhỏ vào mắt, các tiểu phân dược chất khó bị rửa trôi bởi quá trình động học của nước mắt, hơn nữa dược chất sẽ được hấp thu qua giác mạc hoặc kết mạc từ phần dung dịch bão hoà bao quanh các tiểu phân dược chất rắn, nên các tiểu phân dược chất nằm trước vùng giác mạc có tác dụng giống như một "kho" dự trữ và bổ sung dung dịch bão hoà để quá trình khuếch tán xảy ra liên tục. Chính vì thế hỗn dịch nhỏ mắt thường có sinh khả dụng cao hơn và tác dụng kéo dài hơn so với dung dịch thuốc nhỏ mắt có cùng nồng độ dược chất. Tất nhiên tốc độ hòa tan dược chất từ các tiểu phân vào dịch nước mắt nhất thiết phải nhanh hơn tốc độ thải trừ dược chất từ mắt. Đặc tính trên đây của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt có thể vận dụng khi dược chất

có cả dạng dễ tan và dạng ít tan trong nước; chọn dạng ít tan và pha thuốc dưới dạng hỗn dịch. Ví dụ dùng dexamethason dạng alcol ít tan trong nước để pha thuốc nhỏ mắt hỗn dịch thay vì dùng dexamethason natri phosphat để pha dung dịch thuốc nhỏ mắt này.

2. Hạn chế gây kích ứng mắt

Khi nhỏ một giọt thuốc vào mắt, thuốc có thể gây khó chịu hoặc gây kích ứng mắt. Nguyên nhân có thể do đặc tính của bản thân dược chất hoặc có thể do thuốc có áp suất thẩm thấu và pH khác biệt quá lớn so với chỉ số sinh lý bình thường của dịch nước mắt. Ví dụ: dung dịch thuốc nhỏ mắt có pH 5,8 và 11,4 có tới 99% trường hợp mắt bị kích ứng khi nhỏ thuốc, trái lại dung dịch thuốc nhỏ mắt có pH 7,3 và 9,7 chỉ có 1% trường hợp mắt bị kích ứng.

Khi bị kích ứng, mắt sẽ phản xạ lại các điều kiện bất lợi đó bằng cách tăng chớp mắt và tăng tiết nước mắt để nhanh chóng thiết lập lại trạng thái sinh lý bình thường của mắt. Tăng chớp mắt và tăng tiết nước mắt làm cho liều thuốc đã nhỏ bị pha loãng và bị rửa trôi nhanh chóng khỏi mắt, làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Do vậy, công thức thuốc nhỏ mắt phải được xây dựng sao cho càng ít gây kích ứng niêm mạc mắt càng tốt. Có hai thông số có thể tác động được đó là pH và độ đẳng trương của thuốc nhỏ mắt :

- Nên điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt về giá trị trung tính hoặc gần trung tính và lý tưởng nhất là bằng pH của dịch nước mắt nếu pH đó không ảnh hưởng đến độ tan hay độ ổn định của dược chất trong thuốc nhỏ mắt. Trong trường hợp cần dùng hệ đệm để điều chỉnh và giữ cho pH của thuốc nhỏ mắt ổn định thì chỉ nên dùng hệ đệm có dung lượng đệm thấp, có như thế nước mắt mới có thể trung hoà được pH của thuốc nhanh chóng sau khi nhỏ.

- Mặc dù người ta đã chứng minh rằng các dung dịch natri clorid có nồng độ từ 0,6 đến 2% không gây khó chịu, không gây đau cho mắt, điều đó có nghĩa là mắt có thể dung nạp được các dung dịch có độ đẳng trương khác với dịch nước mắt. Mặc dù vậy, khi nhỏ mắt các dung dịch quá nhược trương có thể gây phù nề giác mạc, còn các dung dịch quá ưu trương có thể gây mất nước ở biểu mô giác mạc nhất là khi nhỏ thuốc nhiều lần. Ngoại trừ một số thuốc nhỏ mắt cần ưu trương nhằm làm tăng hấp thu và cung cấp nồng độ dược chất đủ lớn để có hiệu quả ngay tức thời, còn phần lớn các thuốc nhỏ mắt đều được điều chỉnh đẳng trương với dịch nước mắt để hạn chế đến mức thấp nhất khả năng gây kích ứng mắt khi nhỏ thuốc.

3. Làm tăng tính thấm của giác mạc đối với dược chất

Có thể nâng cao sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt khi làm tăng tính thấm của biểu mô giác mạc đối với dược chất:

- Làm mất tính nguyên vẹn của biểu mô giác mạc bằng cách thêm chất hoạt động bề mặt vào trong thuốc nhỏ mắt giúp cho các phân tử dược chất dễ khuếch tán qua biểu mô giác mạc hơn. Đồng thời chất hoạt động bề mặt còn có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt giúp cho thuốc phân tán nhanh hơn vào màng nước mắt, tiếp xúc tốt hơn với giác mạc và kết mạc, nên được hấp thu tốt hơn.

– Thêm vào thành phần của thuốc nhỏ mắt các chất có tác dụng khoá ion Ca^{++} như dinatri edetat cũng có tác dụng làm tăng khả năng khuếch tán của các phân tử dược chất qua giác mạc. Do các ion Ca^{++} trên màng tế bào biểu mô giác mạc bị khoá làm rộng khoảng kẽ giữa các tế bào biểu mô giác mạc nên các phân tử dược chất khuếch tán qua lớp biểu mô giác mạc dễ dàng hơn.

– Đối với các dược chất có khả năng ion hoá như muối của các acid yếu hay base yếu khi hòa tan thành dung dịch thuốc, các dược chất này vừa có tồn tại dưới dạng ion hoá (dạng muối) vừa tồn tại ở dạng không ion hoá (dạng acid hay base tự do). Dạng không ion hoá của dược chất dễ tan trong lipid do đó dễ thấm qua biểu mô giác mạc và được hấp thu tốt hơn so với dạng ion hoá. Mức độ ion hoá dược chất phụ thuộc vào pK_a của dược chất và pH của dung dịch thuốc. Chính vì vậy, trong chừng mực nào đó nhà bào chế có thể tác động để làm tăng tính thấm của các phân tử dược chất với biểu mô giác mạc bằng cách điều chỉnh pH của dung dịch thuốc đến một giá trị thích hợp mà tại pH đó dược chất có mức độ ion hoá đủ để hòa tan hoàn toàn trong nước, đồng thời dễ dàng thấm qua màng giác mạc.

Ví dụ: Pilocarpin là một dược chất có tính base yếu có pK_a 7,07. Qua nghiên cứu người ta nhận thấy khi nhỏ mắt dung dịch pilocarpin pH 6,5 cho hiệu quả điều trị cao hơn khi nhỏ dung dịch pH 5,0, là vì ở pH 6,5 tỷ lệ pilocarpin không ion hoá là 22%, còn ở pH 5,0 thì tỷ lệ pilocarpin không ion hoá chỉ có 1%.

VI. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC NHỎ MẮT

1. Thuốc nhỏ mắt Catarstat (Laboratoire CHAUVIN)

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

2. Thuốc nhỏ mắt Cebemyxine (Laboratoire CHAUVIN)

Neomycin sulfat	340.000 UI
Polymycin B sulfat	1.000.000 UI
Các thành phần khác: dextran, natri dihydrophosphat dihydrat, dinatri hydrophosphat dodecahydrat, dinatri edetat, natri clorid.	
Nước cất vđ.	100 ml

3. Thuốc nhỏ mắt timolol 0,1%

Timolol maleat	136,6 mg
(tương đương với 100,0 mg timolol)	
Benzalkonium clorid	100 mg

Natri dihydrophosphat dihydrat	24 mg
Dinatri hydrophosphat	100 mg
Dinatri edetat	10 mg
Natri clorid	46,4 mg
β -cyclodextrin	40 mg
Propylen glycol	1000 mg
Natri hydroxyd hoặc acid hydrocloric vđ pH 6,5 - 7,5	
Nước cất vđ.	100 ml

4. Thuốc nhỏ mắt prednisolon acetat

Prednisolon acetat (bột siêu mịn)	1,0 g
Benzalkonium clorid	0,01 g
Dinatri edetat	0,01 g
Hydroxypropylmethyl cellulose	0,5 g
Polysorbat 80	0,01 g
Natri clorid vđ.	đẳng trương
Natri hydroxyd hoặc acid hydrocloric vđ pH 6,8 - 7,2	
Nước cất vđ.	100 ml

5. Thuốc nhỏ mắt Maxidrol (Laboratoire ALACOL SA)

Dexamethason	100 mg
Neomycin sulfat	350.000 UI
Polymycin B sulfat	600.000 UI
Hydroxypropylmethyl cellulose	500 mg
Benzalkonium clorid	10 mg
Natri clorid vđ.	đẳng trương
Polysorbat 20	vừa đủ
Nước cất vđ.	100 ml

6. Thuốc nhỏ mắt pilocarpin hydroclorid

Pilocarpin hydroclorid	1,00 g
Benzalkonium clorid	0,01 g
Dinatri edetat	0,01g
Natri clorid vđ.	đẳng trương
Hydroxypropylmethyl cellulose	0,5 g
Natri hydroxyd hoặc acid hydrocloric	vừa đủ
Nước cất vđ.	100 ml

7. Thuốc nhỏ mắt Vita B (Laboratoire H. FAURE)

Thiamin hydroclorid	50 mg
Riboflavin	5 mg
Nicotinamid	400 mg

Các thành phần khác: natri laurylsulfat, natri borat, natri citrat, natri clorid, methylparahydroxy benzoat, propylparahydroxy benzoat, sorbitol, cystein,

Nước cất vđ.	100 ml
--------------	--------

8. Thuốc nhỏ mắt Vitaseptine (Laboratoire H. FAURE)

Natri sulfacetamid	10 g
--------------------	------

Các thành phần khác: natri thiosulfat, methylparahydroxy benzoat, propylparahydroxy benzoat, dinatri edetat

Acid hydrocloric vđ.	pH 7,5
----------------------	--------

Nước cất vđ.	100 ml
--------------	--------

9. Dung dịch rửa mắt Eye - Stream (Alcon)

Natri clorid	0,49%
Calci clorid	0,048%
Kali clorid	0,075%
Magnesi clorid	0,03%
Natri acetat	0,39%
Natri citrat	0,17%
Benzalkonium clorid	0,013%
Natri hydroxyd hoặc acid hydrocloric vđ.	pH 7,4
Nước cất vđ.	100 ml

10. Dung dịch nước mắt nhân tạo (Bausch and Lomb)

Hydroxypropylmethyl cellulose 2960	0,5%
Dextran 70	0,1%
Glycerin	0,2%
Benzalkonium clorid	0,01%

Các thành phần khác: Dinatri edetat, natri clorid, kali clorid, natri borat, acid boric

Nước cất vđ.	100 ml
--------------	--------

Chương 4

CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm của dược liệu, dung môi dùng để chiết xuất, bào chế dịch chiết, cao, cồn, rượu thuốc.
2. Phân tích được vai trò tác động của các đại lượng trong phương trình khuếch tán phân tử, khuếch tán đối lưu trong ba trường hợp chiết xuất: với tốc độ di chuyển dung môi bằng không, nhỏ và lớn.
3. So sánh được các phương pháp ngâm lạnh, ngâm nóng về dược liệu, dung môi, nhiệt độ và thời gian chiết xuất, các trường hợp được áp dụng và ưu nhược điểm.
4. Trình bày được nguyên tắc và các bước tiến hành chiết xuất bằng phương pháp: ngâm kiệt, ngâm kiệt cải tiến.
5. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng dịch chiết.
6. Trình bày được kỹ thuật điều chế cồn thuốc, rượu thuốc và cao thuốc.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

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

Phần dung môi đã hoà tan các chất tan được gọi là dịch chiết.

Phần không tan của dược liệu được gọi là bã dược liệu

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

Các chất không có tác dụng điều trị, các chất gây khó khăn trong quá trình bảo quản (đường, tinh bột, pectin, gôm, chất nhầy, nhựa...) được gọi là tạp chất.

Mục đích của chiết xuất không những chỉ tạo ra các chế phẩm toàn phần (chứa hỗn hợp các hoạt chất) mà còn chiết tách riêng các hoạt chất tinh khiết. Quá trình phân lập riêng các hoạt chất tinh khiết được trình bày trong kỹ thuật sản xuất nguyên liệu làm thuốc. Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc chỉ đề cập đến các phương pháp chiết xuất dùng để điều chế các chế phẩm toàn phần như: Cồn thuốc, rượu thuốc, cao thuốc, chè thuốc, các dịch chiết đậm đặc để pha siro thuốc, các chế phẩm mới...

2. Dược liệu và dung môi để điều chế dịch chiết

2.1. Dược liệu

Dược liệu thực vật là nguyên liệu chính, có thể dùng lá, hoa, rễ, hạt, vỏ... những bộ phận có chứa hoạt chất. Ngoài ra còn có dược liệu động vật như da, xương, sừng, gạc... là nguyên liệu để điều chế cao động vật.

Để đạt được mục đích của hoà tan chiết xuất cần chú ý đến thành phần phức tạp của dược liệu:

- **Màng tế bào** có tính chất của màng thấm tích, nó cho dung môi thấm vào bên trong tế bào và cho các chất tan phân tử nhỏ khuếch tán qua, giữ lại các phân tử lớn trong tế bào. Với các dược liệu có cấu trúc tế bào mỏng manh như hoa, lá,... dung môi dễ thấm vào dược liệu, quá trình chiết xuất xảy ra dễ dàng. Ngược lại với dược liệu là hạt, thân, rễ,... màng tế bào có cấu trúc rắn chắc có thể được bao bọc bởi chất sơ nước như nhựa, sáp nên khó thấm dung môi, khó chiết xuất hơn khi dùng dung môi nước, cồn.

- **Màng nguyên sinh chất** trong tế bào có tính bán thấm, chỉ cho dung môi đi vào trong tế bào, vì vậy khi nguyên liệu còn tươi không thể chiết xuất các chất tan trong tế bào. Do đó khi chiết xuất người ta thường sử dụng dược liệu đã sấy khô. Khi cần chiết dược liệu tươi cần phải nhúng cồn. Ở nhiệt độ cao hay độ cồn cao màng nguyên sinh chất bị phá vỡ, tạo điều kiện cho các chất tan đi qua màng tế bào.

- **Các chất chứa trong tế bào:**

- **Alcaloid** là nhóm hoạt chất quan trọng trong điều trị, có tính chất kiềm và thường tồn tại trong dược liệu dưới dạng muối của các acid hữu cơ (citric, malic, tartric, oxalic,...). Các muối alcaloid dễ tan trong nước và trong ethanol loãng.

- **Glycosid** là nhóm hoạt chất gồm glycosid trợ tim, saponosid, anthraglycosid, flavonoid. Trong dung dịch nước, ở môi trường kiềm hoặc acid, các glycosid bị thủy phân tạo thành đường (glucose, ramnose...) và aglycon không có tác dụng dược lý. Một số enzym cũng gây thủy phân glycosid.

- **Tanin:** Đặc biệt, tanin làm kết tủa albumin và alcaloid. Một số glycosid tan trong cồn, một số tan trong nước.

- **Các vitamin tan trong nước:** Vitamin C, vitamin B không bền vững ở nhiệt độ cao, môi trường kiềm và dễ bị oxy hoá. Các vitamin tan trong dầu: E, F, A, D không bền vững ở nhiệt độ cao và dễ bị oxy hoá.

- **Tinh dầu, nhựa, chất béo** là những chất dễ tan trong dầu, cồn cao độ, rất ít tan trong nước.

- **Pectin, chất nhầy, gôm** là các chất có khối lượng phân tử lớn, tạo dung dịch keo với nước và làm cho dịch chiết khó lọc, tạo môi trường cho vi khuẩn nấm mốc phát triển. Các chất này có tác dụng làm dịu niêm mạc. Nếu không vì mục đích này, thường người ta loại ra khỏi dịch chiết bằng cách kết tủa với cồn cao độ.

- **Tinh bột** là các polysaccharid có khối lượng phân tử cao, cấu tạo có hai phần amilose tan trong nước và amilopectin ít tan trong nước. Tinh bột tạo dung dịch keo với nước nóng, dung dịch keo ở pH acid, hoặc tác dụng của enzym

(amilase) dễ bị thủy phân cho các đường khử. Trong dịch chiết có chứa tinh bột dễ dàng nhiễm khuẩn và nấm mốc.

– *Các chất màu* trong dược liệu thực vật có bản chất hoá học khác nhau nên có thể tan trong nước, ethanol và ether. Các chất màu dưới tác dụng của nhiệt độ, ánh sáng, pH, có thể biến đổi làm cho màu sắc dịch chiết thay đổi.

– *Chất lượng của dược liệu* liên quan trực tiếp tới chất lượng dịch chiết và thành phẩm. Để có dược liệu đạt tiêu chuẩn, người ta phải chú ý tới việc lựa chọn loài, giống, cách nuôi trồng, thu hái, ổn định và bảo quản.

2.2. Dung môi

Dung môi cần chọn sao cho có khả năng hoà tan tối đa các chất có tác dụng điều trị và tối thiểu các tạp chất trong dược liệu.

Để lựa chọn dung môi người ta có thể dựa vào một số điểm sau:

2.2.1. Yêu cầu chất lượng của dung môi

- Dễ thấm vào dược liệu (thường là dung môi có độ nhớt thấp, sức căng bề mặt nhỏ).
- Hoà tan chọn lọc (hoà tan nhiều hoạt chất, ít tạp chất).
- Trơ về mặt hoá học: Không làm biến đổi hoạt chất, không gây khó khăn trong quá trình bảo quản, không bị phân hủy bởi nhiệt độ cao.
- Phải bay hơi được khi cần cô đặc dịch chiết.
- Không làm thành thành phẩm có mùi, vị đặc biệt.
- Không gây cháy nổ.
- Rẻ tiền, dễ kiếm.

2.2.2. Tính chất vật lý của một số dung môi

Bảng 4.1. Tính chất vật lý của một số dung môi

Dung môi	Độ nhớt ở 20°C (CPS)	Sức căng bề mặt dyn/m	Độ phân cực
Nước	1	72,75	Phân cực
Glycerin	11,9	62,47	-
Methanol	0,6	22,99	-
Ethanol	1,2	22,03	Bán phân cực
Aceton	0,32	23,70	-
Propanol	2,23	22,90	-
Dicloethan	0,89	32,20	Không phân cực
Cloroform	0,57	27,70	-
Benzen	0,65	28,87	-
Hexan	0,31	1,11	-

2.2.3. Các dung môi hay dùng để chiết xuất

a. Nước

Ưu điểm:

- Là dung môi thông dụng dễ kiếm, giá thành hạ
- Dễ thấm vào dược liệu, do có độ nhớt thấp và sức căng bề mặt nhỏ.
- Có khả năng hoà tan muối alcaloid, một số glycosid, đường, chất nhầy, pectin, chất màu, các acid, các muối vô cơ, enzym...

Nhược điểm:

- Có khả năng hoà tan rộng nên dịch chiết có nhiều tạp chất, tạo môi trường cho vi khuẩn, nấm mốc phát triển, dịch chiết khó bảo quản.
- Có thể gây thủy phân một số hoạt chất (glycosid, alcaloid).
- Có độ sôi cao nên khi cô đặc dịch chiết, nhiệt độ làm phân huỷ một số hoạt chất.
- Ít được dùng làm dung môi cho phương pháp ngâm nhỏ giọt vì dược liệu khô khi gặp nước sẽ trương nở làm kín các khe hở giữa các tiểu phân, do đó dung môi không đi qua được.

Tuỳ theo mục đích và phương pháp chiết xuất có thể dùng nước cất, nước khử khoáng, nước kiềm, nước acid, nước có chất bảo quản làm dung môi chiết xuất.

b. Ethanol

Ưu điểm: Có nhiều ưu điểm sau:

- Hoà tan được alcaloid, một số glycosid, tinh dầu, nhựa, ít hoà tan các tạp chất nên có khả năng hoà tan chọn lọc.
- Có thể pha loãng với nước ở bất kỳ tỉ lệ nào, nên có thể pha loãng ethanol thành những nồng độ khác nhau theo yêu cầu chiết xuất đối với từng loại dược liệu.
- Ethanol có nồng độ $\geq 20\%$ có khả năng bảo quản, ngăn cản vi khuẩn, nấm mốc phát triển.
- Nhiệt độ sôi thấp nên khi cô đặc dịch chiết, hoạt chất ít bị phân huỷ.
- Ethanol cao độ làm đông vón các chất nhầy, albumin, gôm, pectin... nên còn dùng để loại tạp chất.
- Là dung môi thích hợp với phương pháp ngâm nhỏ giọt vì không làm trương nở dược liệu như nước.

Nhược điểm:

Dễ cháy, có tác dụng dược lý riêng.

Người ta có thể dùng ethanol được acid hoá bằng các acid vô cơ hoặc hữu cơ để làm tăng khả năng chiết xuất.

c. Glycerin:

Có độ nhớt cao nên thường dùng phối hợp với nước và ethanol để chiết những dược liệu có tanin.

d. Dầu thực vật:

Dầu lạc, dầu vừng, dầu hướng dương, ... Có khả năng hoà tan tinh dầu, chất béo có trong dược liệu, do độ nhớt cao nên khó thấm vào dược liệu. Để điều chế dầu thuốc, dược liệu cần chia nhỏ và chiết xuất bằng phương pháp hầm ở nhiệt độ 50 - 60°C trong thời gian 3 - 6 giờ. Dầu dễ bị thủy phân và oxy hoá, do đó độ acid tăng và ôi khét sau một thời gian bảo quản.

e. Các dung môi khác:

Ether, cloroform, aceton, benzen, dicloethan hoà tan được nhiều chất như alkaloid, nhựa, tinh dầu. Các dung môi này có tác dụng dược lý riêng nên phải loại ra khỏi thành phẩm. Thường dùng để loại tạp chất hoặc phân lập hoạt chất dưới dạng tinh khiết.

3. Bản chất của quá trình chiết xuất

Quá trình chiết xuất hoạt chất trong dược liệu bằng dung môi là quá trình di chuyển vật chất trong hệ hai pha rắn - lỏng, trong đó dung môi là pha lỏng và dược liệu là pha rắn. Do có mặt của màng tế bào, màng nguyên sinh chất, cho nên quá trình chiết xuất rất phức tạp, trong đó xảy ra các hiện tượng hoà tan, khuếch tán, thẩm thấu và thẩm tích.

Khi cho dược liệu khô đã chia nhỏ tiếp xúc với dung môi, sẽ xảy ra các quá trình sau đây:

- Thấm nhập dung môi vào trong dược liệu.
- Hoà tan các chất trong dược liệu
- Khuếch tán các chất tan.

Về nguyên tắc khuếch tán chất tan trong quá trình chiết xuất có thể chia làm hai loại: Khuếch tán phân tử và khuếch tán đối lưu.

3.1. Khuếch tán phân tử

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

Quá trình khuếch tán phân tử tuân theo định luật Fick, được biểu thị bằng phương trình:

$$M = DA \frac{C - c}{x} t$$

Trong đó:

- M : Lượng chất tan khuếch tán
- C - c : Chênh lệch nồng độ chất tan trong các lớp khuếch tán
- A : Diện tích bề mặt phân cách giữa các lớp khuếch tán
- t : Thời gian khuếch tán
- x : Bề dày lớp khuếch tán
- D : Hệ số khuếch tán phân tử, là lượng chất khuếch tán (kg) trong thời gian 1 giây qua diện tích 1m^2 với bề dày của lớp khuếch tán 1m với chênh lệch nồng độ 1kg/m^3 .

Hệ số khuếch tán phân tử được tính theo biểu thức toán học của Einstein.

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6\eta\pi r}$$

Trong đó :

- R : Hằng số khí (0,0821 atm/mol, độ)
- R : Nhiệt độ tuyệt đối
- N : Số Avogadro ($6,06 \cdot 10^{23}$)
- η : Độ nhớt của chất lỏng
- r : Bán kính tiểu phân khuếch tán

Biểu thức trên cho thấy, các chất có phân tử lớn như albumin, chất nhầy có hệ số D nhỏ, khuếch tán chậm, ngược lại các ion, phân tử nhỏ sẽ khuếch tán nhanh.

3.2. Khuếch tán đối lưu

Xảy ra do sự khuấy trộn, thay đổi nhiệt độ tạo nên sự di chuyển của dịch chiết kéo theo chất tan vào dòng khuếch tán. Nói cách khác, khuếch tán đối lưu là sự chuyển dời chất dưới dạng chuyển đi một thể tích dung dịch, trong đó ở những thể tích nhỏ hơn có sự khuếch tán phân tử. Quá trình khuếch tán đối lưu được biểu thị bằng phương trình:

$$M = \beta A (C - c) t$$

Trong đó :

- S: Lượng chất khuếch tán từ pha lỏng này vào dòng chuyển động của pha lỏng khác.
- β : Hệ số khuếch tán đối lưu là lượng chất khuếch tán trong thời gian 1 giây qua diện tích 1m^2 với chênh lệch nồng độ 1kg/m^3 .

C - c: Chênh lệch nồng độ chất khuếch tán trên dòng chảy (C là nồng độ ở bề mặt phân cách pha, c là nồng độ ở trung tâm dòng chảy).

A: Diện tích bề mặt phân cách pha

t: Thời gian

Trong khuếch tán đối lưu, điều kiện thủy động (tốc độ chảy của dung môi, dịch chiết) là yếu tố quyết định. Các yếu tố khác như tốc độ khuếch tán, kích thước phân tử chất khuếch tán, độ nhớt dung môi, động năng phân tử trở nên thứ yếu.

Khuếch tán đối lưu có tốc độ lớn hơn nhiều lần so với khuếch tán phân tử (100 - 1000 lần).

3.3. Các giai đoạn trong quá trình chiết xuất

Quá trình chiết xuất được liệu bao gồm 3 giai đoạn:

– *Giai đoạn 1:* Khuếch tán nội là sự chuyển chất từ trong dược liệu ra lớp dịch chiết ở mặt ngoài dược liệu, chủ yếu là quá trình khuếch tán qua các lỗ xốp màng tế bào và sự khuếch tán phân tử. Quá trình khuếch tán được đánh giá một cách định lượng bằng hệ số khuếch tán nội tính theo biểu thức của Einstein có hệ số điều chỉnh.

– *Giai đoạn 2:* Khuếch tán các chất từ bề mặt dược liệu đến các lớp tiếp theo xa hơn, chủ yếu là khuếch tán phân tử nếu điều kiện thủy động của dịch chiết không lớn, quá trình được đánh giá bằng hệ số D.

– *Giai đoạn 3:* Khuếch tán đối lưu chuyển chất theo dòng chuyển động của dịch chiết, quá trình được đánh giá bằng hệ số β .

Tổng thể lượng chất chiết xuất được của cả quá trình với 3 giai đoạn nêu trên được tính theo phương trình:

$$M = KA (C - c) t$$

Trong đó:

K: Là hệ số chiết xuất (chuyển chất từ dược liệu vào dịch chiết)

A: Là bề mặt tiếp xúc giữa các pha.

(C - c): Sự chênh lệch nồng độ giữa các pha

t: Thời gian chiết xuất

Hệ số K trong trường hợp chung được biểu thị bằng biểu thức:

$$K = 1 : \left[\frac{2l}{nD_{\text{nội}}} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{\beta} \right]$$

Trong đó :

2l: Bề dày tiểu phân dược liệu

n: Một hệ số xác định

$D_{\text{nội}}$: Hệ số khuếch tán nội

D : Hệ số khuếch tán phân tử

δ : Bề dày lớp khuếch tán

β : Hệ số khuếch tán đối lưu

Với biểu thức mô tả hệ số chiết xuất nêu trên, có thể phân tích quá trình chiết xuất trong một số trường hợp điển hình như sau:

– *Khi dung môi di chuyển với tốc độ nhỏ*: Điển hình là quá trình chiết xuất bằng phương pháp ngâm nhỏ giọt, trong đó dịch chiết được rút ra với tốc độ nhỏ. Hiệu suất chiết chịu tác động của các yếu tố trong cả 3 giai đoạn (biểu thức K có mẫu số ba số hạng).

– *Khi dung môi di chuyển với tốc độ lớn*: Điển hình cho trường hợp này là quá trình chiết xuất có khuấy trộn tốc độ cao. Sự chuyển chất coi như tức thời, hệ số khuếch tán đối lưu β rất lớn, bề dày lớp khuếch tán ở trên bề mặt dược liệu rất nhỏ, hai số hạng sau của mẫu số trong biểu thức K coi như bỏ qua, hệ số K lúc này chỉ do các yếu tố thuộc về quá trình khuếch tán trong lỗ xốp dược liệu quyết định, có giá trị $K = 1; (2l/nD_{\text{nội}})$.

– *Khi dung môi không có sự di chuyển*: Điển hình cho trường hợp này là giai đoạn ngâm lạnh, dược liệu tiếp xúc với dung môi không có sự khuấy trộn. Hiệu suất chiết được quyết định bởi các yếu tố trong giai đoạn 1, bao gồm: khuếch tán phân tử và khuếch tán trong các lỗ xốp của dược liệu ... lúc đó hệ số $K = 1 : (2l/nD_{\text{nội}} + \delta/D)$. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất được xem xét cụ thể hơn trong các mục tiếp theo.

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

4.1. Phương pháp ngâm

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

Tuỳ theo nhiệt độ chiết xuất, ngâm được chia thành các phương pháp: Ngâm lạnh, hầm, hãm, sắc. Phương pháp ngâm được tiến hành một lần với toàn bộ lượng dung môi hoặc ngâm nhiều lần với từng phần đoạn dung môi.

4.1.1. Ngâm phân đoạn

Quá trình ngâm nhiều lần, mỗi lần dùng một phần của toàn lượng dung môi, cho hiệu suất chiết cao hơn. Áp dụng định luật phân bố của Nerst trong chiết xuất nhiều lần, rõ ràng nhận thấy mỗi phân đoạn dịch chiết đều đạt tới cân bằng với cùng một hệ số phân bố K, nhưng do dược liệu sau mỗi lần chiết được tiếp xúc với dung môi mới, lượng chất tan đi vào các phân đoạn tăng lên. Tổng thể tích các phân đoạn dịch chiết sẽ cho lượng chất tan chiết được lớn hơn nhiều so với quá trình chiết một lần bằng toàn bộ lượng dung môi.

Trong ngâm nhiều lần phân đoạn dung môi, lượng dung môi các lần sau dùng ít hơn các lần trước, số lần ngâm và thời gian ngâm tùy thuộc dược liệu và dung môi.

4.1.2. Ngâm lạnh

Là ngâm dược liệu trong dung môi ở nhiệt độ phòng, thường dùng dung môi ethanol - nước với các tỷ lệ thích hợp. Trong quá trình ngâm có thể khuấy trộn để tăng hiệu suất chiết, dụng cụ cần đầy kín tránh bay hơi dung môi, thời gian ngâm lạnh thường kéo dài nhiều ngày. Ngâm lạnh thường áp dụng với các dược liệu có hoạt chất dễ bị phân huỷ do nhiệt (cánh kiến trắng, vỏ cam, gừng...), dược liệu có chất nhựa, các chất cần chiết có đặc tính chậm hòa tan trong dung môi (lô hội, cánh kiến trắng...).

4.1.3. Hầm

Là ngâm dược liệu đã chia nhỏ với dung môi trong một bình kín, ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ sôi của dung môi. Nhưng cao hơn nhiệt độ phòng và giữ ở nhiệt độ đó trong một thời gian quy định, thỉnh thoảng có khuấy trộn.

Nhiệt độ hầm thường 50 - 60°C, thời gian kéo dài hàng giờ. Phương pháp hầm thường được dùng với các dược liệu có hoạt chất ít tan ở nhiệt độ thường, dễ phân huỷ ở nhiệt độ cao, cần áp dụng khi dung môi có độ nhớt cao như dầu thực vật.

Dụng cụ để hầm có thể dùng nồi nhiệt cách thủy hoặc các thiết bị nhiệt đảm bảo nhiệt độ hầm theo yêu cầu. Nếu dung môi bay hơi cần có bộ phận ngưng tụ.

4.1.4. Hãm

Là cho dung môi sôi vào dược liệu đã phân chia nhỏ trong một bình chịu nhiệt, để trong một thời gian xác định (thường từ 15 - 30 phút), có khuấy trộn hoặc lắc, sau đó gạn ép lấy dịch chiết.

Phương pháp hãm được áp dụng cho dược liệu có cấu tạo thực vật mỏng manh như hoa, lá..., có hoạt chất dễ tan trong thời gian ngắn ở nhiệt độ cao.

Dụng cụ hãm có thể được bọc cách nhiệt để tránh làm giảm nhanh nhiệt độ của dung môi trong quá trình chiết xuất.

Phương pháp hãm có ưu điểm là đơn giản, thời gian tiếp xúc với nhiệt ngắn, các dược liệu có hoạt chất dễ hoà tan... nên phần lớn hoạt chất được chiết xuất và dịch chiết ít tạp chất.

Phương pháp hãm thường dùng dung môi nước để điều chế thuốc nước uống, dịch chiết làm chất dẫn cho các dạng thuốc lỏng.

4.1.5. Sắc

Là đun sôi đều và nhẹ nhàng dược liệu với dung môi trong một thời gian quy định sau đó gạn lấy dịch chiết.

Thời gian sắc thường từ 30 phút đến hàng giờ. Phương pháp này thường dùng dung môi nước để chiết xuất các dược liệu rắn chắc như vỏ, rễ, gỗ, hạt... và

có hoạt chất không bị phân huỷ ở nhiệt độ cao, thường áp dụng điều chế thuốc uống và cao thuốc.

Nhiều công trình nghiên cứu đã cải tiến phương pháp ngâm như chiết với thiết bị khuấy tốc độ cao, dùng siêu âm để tăng cường tốc độ hoà tan, khuếch tán hoạt chất trong quá trình chiết xuất, nhằm nâng cao hiệu suất chiết.

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

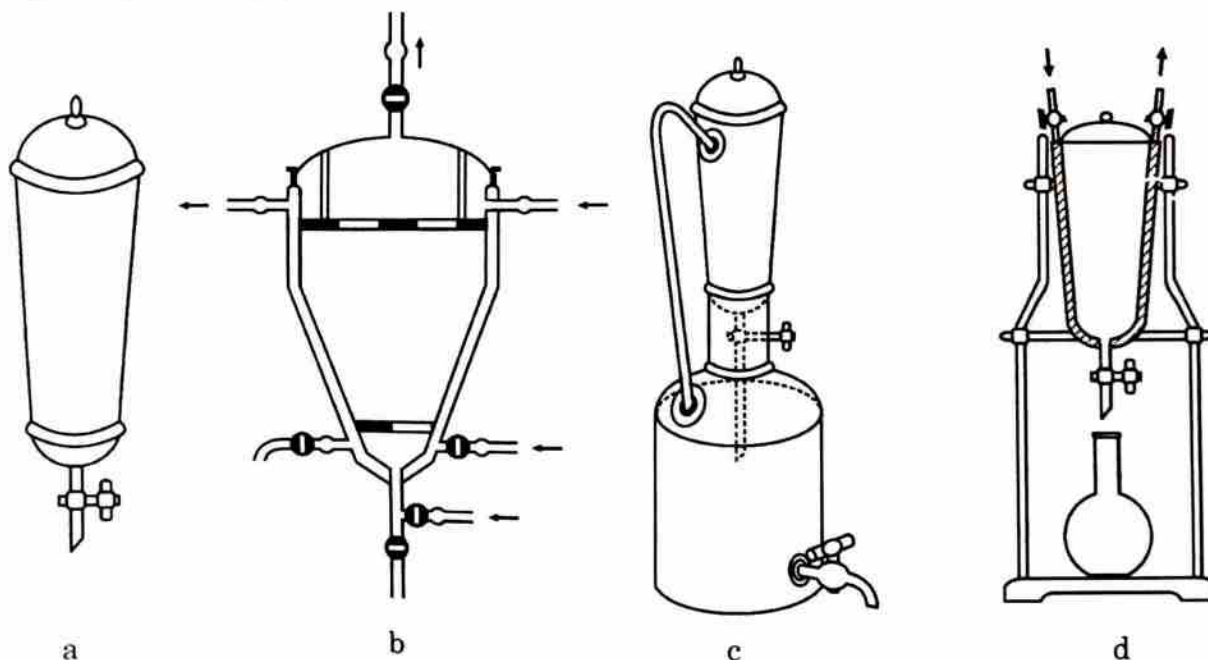
Ngâm nhỏ giọt (ngấm kiệt) là phương pháp chiết xuất hoạt chất bằng cách cho dung môi chảy rất chậm qua khối dược liệu đựng trong dụng cụ "bình ngấm kiệt" có hình dạng và kích thước quy định, trong quá trình chiết xuất không khuấy trộn. Nguyên tắc của phương pháp ngấm kiệt là dược liệu luôn được tiếp xúc với dung môi mới, luôn tạo sự chênh lệch nồng độ hoạt chất cao, do đó có thể chiết kiệt hoạt chất.

Bình ngấm kiệt làm bằng thép không gỉ, thủy tinh, sứ, kim loại mạ thiếc hoặc tráng men, tùy theo hình dạng có các loại như sau:

4.2.1. Bình ngấm kiệt hình trụ

Đặc điểm của bình hình trụ cho phép dung môi chảy không trộn lẫn các lớp dịch chiết. Tuy nhiên nếu bình có kích thước lớn, phần dược liệu nằm ở góc bình không được chiết kiệt, vì dung môi có xu hướng chảy vào giữa bình để theo ống thoát ra ngoài. Nếu bình kích thước nhỏ việc cho dược liệu vào và tháo bã khó khăn.

Để khắc phục nhược điểm trên người ta đưa ra loại bình hình nón cụt có góc nghiêng thích hợp (hình 4.1).



Hình 4.1. Các loại bình ngấm kiệt

4.2.2. Bình ngấm kiệt hình nón cụt

Năm 1905 hội nghị quốc tế về chiết xuất đã qui định bình ngấm kiệt có hình nón cụt lật ngược, có đáy hình phễu kéo dài bởi một ống thoát có khóa để điều chỉnh tốc độ chảy của dịch chiết (hình 4.1.a). Bình có tỉ lệ kích thước như sau: Chiều cao của thân hình nón cụt 36 cm, đường kính trên 10 cm, đường kính dưới 6,5 cm, chiều cao của phần đáy hình phễu 5 cm, đường kính ống thoát 1 cm. Góc vát tạo nên giữa trục và cạnh của hình nón cụt khoảng 5°; ống thoát dài 5 cm. Với kích thước bình có dung tích 2 lít, có thể dùng ngấm kiệt 500 g dược liệu.

I.A Muraviov và I.U.G.Psukov (1975) đã đưa ra một mẫu bình có hình dáng kết hợp hai phần hình trụ và nón cụt dùng trong quy mô công nghiệp (hình 4.1b). Bình có kích thước như sau: Phần nón cụt có chiều cao khoảng 60% so với chiều cao toàn bộ, góc nghiêng phần phễu đáy là 45°. Các tư liệu thực nghiệm đã chứng minh dược liệu ở lớp đáy và lớp trên cùng của bình được chiết kiệt ở mức độ như nhau.

Ưu điểm chiết kiệt đồng đều dược liệu ở các vị trí khác nhau trong toàn bộ khối dược liệu được giải thích như sau: Trong bình nón cụt đồng thời với thể tích dịch chiết rút ra khỏi bình, một thể tích tương đương được chảy qua mặt cắt các lớp dược liệu. Do mặt cắt lớp trên có diện tích lớn hơn lớp dưới nên tốc độ dung môi chảy qua lớp dược liệu phía trên chậm hơn. Như vậy về mặt thủy động học lớp dược liệu phía dưới được tiếp xúc với thể tích dung môi lớn hơn trong cùng thời gian chiết xuất. Ngược lại càng đi xuống lớp dưới, dung môi có nồng độ hoạt chất càng cao hơn, khả năng hòa tan chiết xuất càng kém đi. Hai yếu tố trên bù trừ, kết quả là hiệu suất chiết kiệt như nhau trong các lớp dược liệu.

Khi dùng các dung môi bay hơi như ether, cloroform, có thể dùng bình ngấm kiệt với hệ bình đựng dịch chiết khép kín kiểu Guibourt (hình 4.1c).

Khi cần ngâm nhỏ giọt ở nhiệt độ cao có thể dùng bình ngấm kiệt thành bình có hai lớp để nước nóng hoặc hơi nước lưu thông (hình 4.1d).

4.2.3. Kỹ thuật ngâm nhỏ giọt bao gồm các giai đoạn

Chuẩn bị dược liệu:

Dược liệu có độ ẩm không quá 5%, được phân chia ở mức độ thích hợp, không nên quá nhỏ vì bột mịn dược liệu khi thấm dung môi dễ bị nén chặt, dung môi khó đi qua, ngăn cản quá trình chiết xuất. Nếu dược liệu phân chia quá thô, kích thước tiểu phân lớn, làm giảm diện tích tiếp xúc với dung môi, làm giảm hiệu suất, không chiết kiệt hoạt chất. Thông thường dược liệu nằm trong cỡ rây số 180 - 355 hoặc 250 - 710 (tương ứng kích thước mắt rây tính theo micromet).

Làm ẩm dược liệu:

Dược liệu sau khi phân chia cần được làm ẩm bằng dung môi, đậy kín, để yên một thời gian cho dược liệu trương nở hoàn toàn, sau đó mới cho vào bình tiến hành ngấm kiệt. Nếu dược liệu không được làm ẩm trương nở hoàn toàn, khi tiếp xúc với dung môi trong quá trình ngấm kiệt, sẽ tiếp tục trương nở bịt kín các khe hở giữa các tiểu phân dược liệu, dung môi không chảy qua. Mặt khác, khi dược liệu không được làm ẩm trương nở, rất khó thấm ướt dung môi và khó đuổi hết không khí ra khỏi dược liệu, tạo ra các khoảng trống, trong đó dược liệu không

tiếp xúc với dung môi, làm giảm hiệu suất chiết. Thời gian để dược liệu trương nở từ 2 - 3 giờ, lượng dung môi thấm ẩm tùy theo khả năng thấm ẩm của dược liệu đối với dung môi cần dùng. Sau đó qua rây cỡ to hơn để bột tơi đều.

Cho dược liệu vào bình ngâm kiệt:

Cần lót một lớp bông thấm nước lên trên ống thoát dịch chiết, để bột dược liệu không gây tắc bình và lẫn vào dịch chiết. Sau đó đặt giấy lọc đã cắt vừa vặn đáy bình hoặc đặt vải gạc, tấm kim loại đục lỗ lên trên. Cho từ từ bột dược liệu đã được làm ẩm vào bình, vừa cho vừa san đều và nén nhẹ các lớp dược liệu. Cho dược liệu đến 2/3 thể tích của bình, đặt giấy lọc và các vật dè trên để tránh xáo trộn dược liệu khi đổ dung môi (như các viên bi thủy tinh, tấm sứ, thép không gỉ đục lỗ...).

Đổ dung môi vào bình và ngâm lạnh:

Mở khóa ống thoát dịch chiết và đổ dung môi lên khối dược liệu tới khi có vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa lại. Đổ tiếp dung môi cách mặt dược liệu 3 - 4 cm. Ngâm lạnh trong thời gian xác định thích hợp (thông thường khoảng 24 giờ) đảm bảo hoạt chất đã hoà tan vào dung môi tới bão hoà.

Rút dịch chiết:

Hết thời gian ngâm lạnh, mở khóa cho dịch chiết chảy từng giọt vào bình hứng. Chú ý thường xuyên thêm dung môi để ngập mặt dược liệu 2 - 3 cm. Tốc độ rút dịch chiết phụ thuộc vào lượng dược liệu dùng trong bình ngâm kiệt, thường áp dụng như bảng 4.2.

Bảng 4.2.

Khối lượng của dược liệu (gam)		Thể tích dịch chiết rút trong một phút (ml)
Dưới	1.000	0,5 - 1
Dưới	3.000	1 - 2
Dưới	10.0000	2 - 4

Có thể tính tốc độ rút dịch chiết theo công thức :

$$x = k\sqrt{C}$$

Trong đó:

x : Số giọt rút trong một phút

k : Hệ số phụ thuộc vào lượng dược liệu :

- Lượng nhỏ dưới 1kg k = 0,25
- Lượng trung bình k = 0,50
- Lượng lớn trên 10kg k = 0,75

C : Lượng dược liệu đem chiết xuất tính bằng gam

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

Phương pháp ngâm kiệt thường được áp dụng với các dược liệu có hoạt chất độc mạnh (như các alcaloid, glycosid...) với dung môi ethanol - nước. Với dược liệu chứa nhiều tinh bột, chất nhầy, không nên áp dụng phương pháp ngâm kiệt với dung môi có chứa nước, vì các chất này có thể trương nở làm cho dung môi không đi qua dược liệu.

4.3. Các phương pháp ngâm kiệt cải tiến

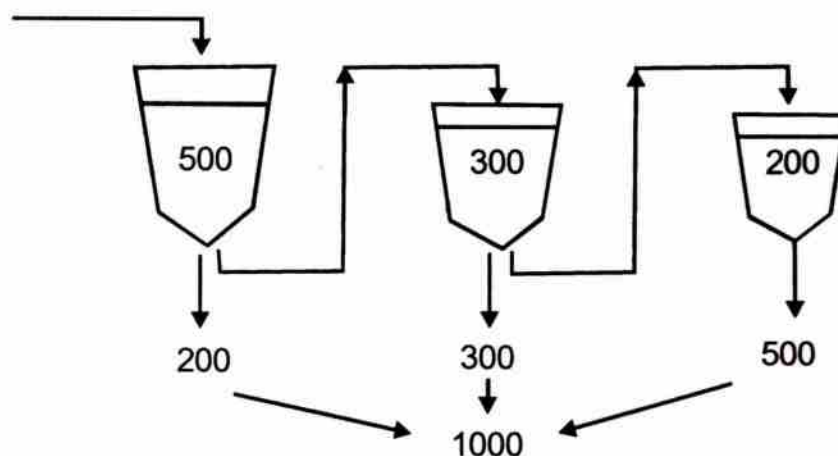
4.3.1. Ngâm kiệt phân đoạn (tái ngâm kiệt)

Nguyên tắc:

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

Cách tiến hành:

Chia dược liệu thành các phần không đều nhau và nhỏ dần. Ví dụ thường gặp là chia ba phần như sơ đồ trong (hình 4.2):



Hình 4.2. Sơ đồ ngâm kiệt phân đoạn

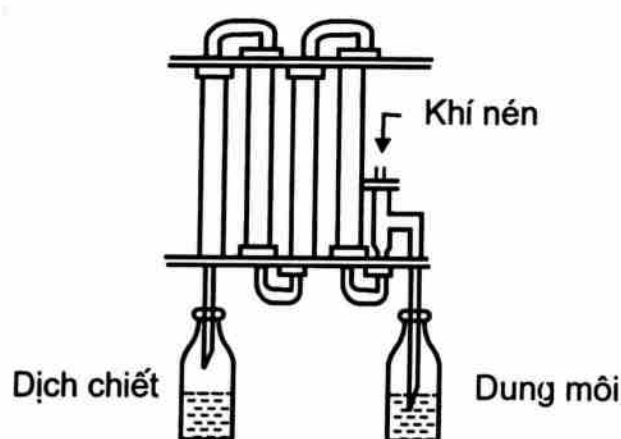
Trong sơ đồ 1000 g dược liệu được chia thành ba phần: 500 g, 300 g, 200 g. Phần 500 g được làm ẩm và chiết xuất bằng dung môi mới. Nếu hệ số giữa lượng dung môi cần để làm ẩm trương nở và hư hao so với lượng dược liệu là 1 : 1 thì lượng dung môi cần dùng để thu được cao lỏng 1 : 1 là 2000 g.

- Thu 200 ml dịch chiết đầu để riêng. Dịch chiết loãng thu được tiếp theo dùng để làm ẩm và chiết xuất phần 300 g dược liệu.

- Từ phần dược liệu 300 g thu lấy 300 g dịch chiết đầu để riêng. Dịch chiết loãng thu được tiếp theo dùng để làm ẩm, chiết xuất phần dược liệu 200g.
- Từ phần dược liệu 200 g thu được 500g dịch chiết.
- Gộp 3 phần dịch chiết thu được sau 3 phân đoạn là 1000 g.

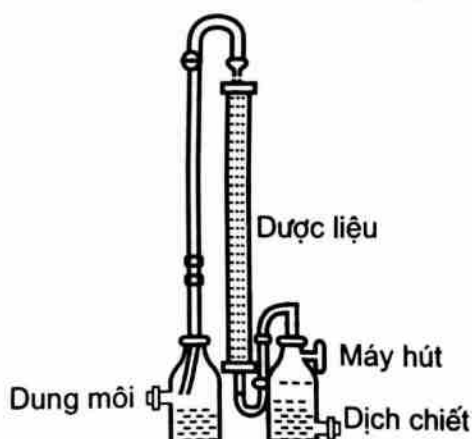
Phương pháp này có ưu điểm tốn ít dung môi và thu được dịch chiết đậm đặc là cao lỏng 1 : 1 không cần cô đặc, thích hợp khi điều chế cao lỏng với hoạt chất dễ hỏng do nhiệt. Nhược điểm của phương pháp là không chiết kiệt hoạt chất nên thường chỉ áp dụng cho dược liệu rẻ tiền.

4.3.2. Ngấm kiệt có tác động của áp suất



Hình 4.3a. Ngấm kiệt áp suất cao

- *Ngấm kiệt với áp suất cao* là dùng áp lực của khí nén để đẩy dung môi đi qua dược liệu chứa trong các bình ngấm kiệt hình trụ dài, có đường kính nhỏ (hình 4.3a).



Hình 4.3b. Ngấm kiệt áp suất giảm

- *Ngấm kiệt với áp suất giảm* là dung môi đi qua khối dược liệu nhờ lực hút của máy hút chân không (hình 4.3b).

Hai phương pháp này cho phép chiết kiệt được hoạt chất và thu được dịch chiết đậm đặc. Vì dung môi đi qua dược liệu trên một tiết diện nhỏ, bình có chiều dài lớn nên dược liệu được tiếp xúc với một thể tích rất lớn dung môi mới.

4.3.3. Chiết xuất ngược dòng

Nguyên tắc:

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

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

Chiết xuất ngược dòng được tiến hành trong một hệ thống thiết bị không liên tục hoặc liên tục.

– Chiết xuất ngược dòng không liên tục:

Bố trí một số bình cần thiết bằng số lần chiết cộng thêm một bình dự trữ để cho dược liệu mới.

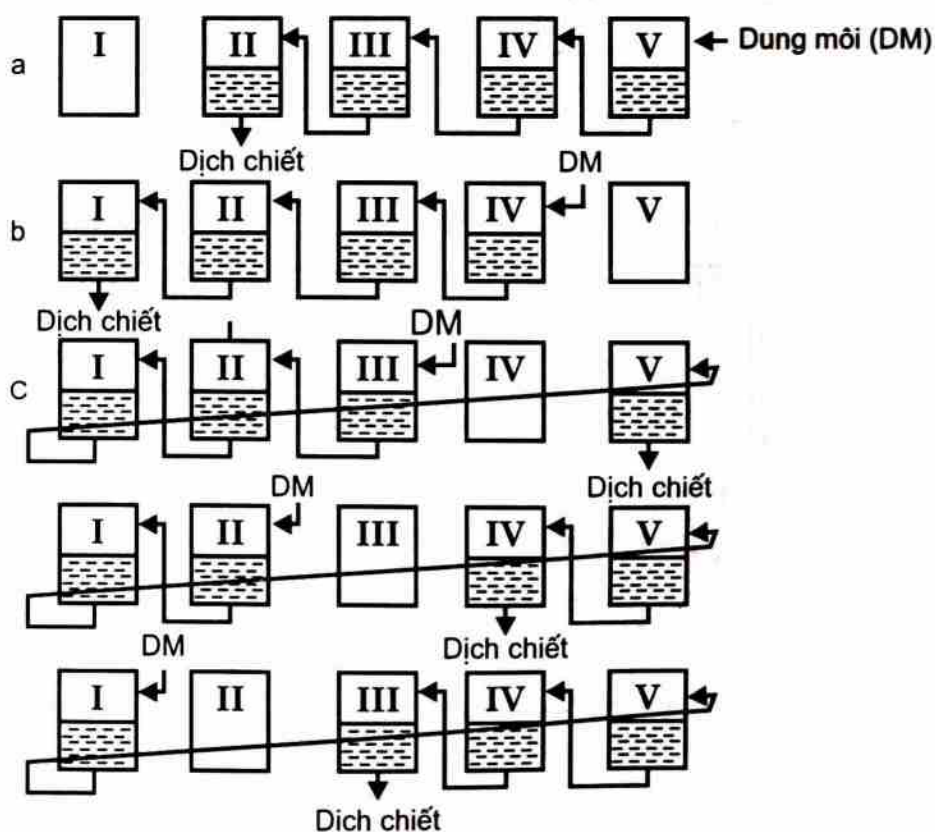
Ví dụ: Nếu chiết xuất dược liệu 4 lần thì sẽ dùng 5 bình (hình 4.4). Cần chuẩn bị một bình dự trữ (I).

Một bình đã chiết xuất lần thứ nhất (II)

Một bình đã chiết xuất lần thứ hai (III)

Một bình đã chiết xuất lần thứ ba (IV)

Một bình đã chiết xuất lần thứ tư (V)



Hình 4.4. Sơ đồ chiết xuất ngược dòng

Cho dung môi mới vào bình số V và dịch chiết của bình rút ra được làm dung môi cho bình sau (theo cách chỉ trong sơ đồ) lần lượt qua các bình số IV, số III, số II. Từ bình số II rút dịch chiết đậm đặc để riêng. Dược liệu trong bình số V đã kiệt hoạt chất được tháo khỏi bình. Cho dược liệu mới vào bình số I.

Cho dung môi mới vào bình số IV và lần lượt chuyển dịch chiết như trên qua các bình số III, số II, số I, rút dịch chiết đậm đặc ở bình số I để riêng. Tháo bã dược liệu của bình số IV cho dược liệu mới vào bình số V và đưa vào hệ thống. Hai lần đưa dung môi mới vào bình III, bình II được thực hiện tương tự mô tả như trong hình 4.4.

Cuối chu kỳ cho dung môi mới vào bình số I và lần lượt chuyển dịch chiết qua các bình số V, số IV, số III. Rút dịch chiết đậm đặc ở bình số III để riêng. Tháo bã dược liệu của bình số I. Từ đây lại tiếp tục cho chu kỳ mới.

– *Chiết xuất ngược dòng liên tục:*

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

Dung môi được đưa vào phía cuối thiết bị và đi ngược dòng với dược liệu. Nhờ tiếp xúc với dược liệu có hoạt chất cao ở đầu thiết bị nên dịch chiết thu được đậm đặc.

Chiết xuất ngược dòng thu được dịch chiết đậm đặc nên thường áp dụng trong điều chế cao thuốc.

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

5.1. Độ mịn của dược liệu

Các dược liệu được chia nhỏ sẽ làm tăng diện tiếp xúc giữa dược liệu và dung môi, làm tăng hệ số khuếch tán trong giai đoạn một của quá trình chiết xuất, từ đó làm tăng hiệu suất chiết. Tuy nhiên, nếu dược liệu quá nhỏ, màng tế bào có tính thấm tích bị phá vỡ do tế bào bị chia cắt gập nát, tạo điều kiện cho tạp chất dễ dàng hòa tan vào dung môi. Khi đó dung môi có thể chiết được ít hoạt chất và nhiều tạp chất hơn. Để tránh các tế bào bị vỡ nát, người ta thường phân chia dược liệu bằng cách thái lát mỏng hoặc xay thô.

Tùy theo tính chất dược liệu mà mức độ phân chia khác nhau:

- Hoa, lá, thân thảo thường làm thành bột thô (qua rây 2000/355)
- Rễ cây phân chia thành bột nửa thô (qua rây 710/250)
- Vỏ cứng, thân gỗ phân chia thành bột nửa mịn (qua rây 355/180)
- Dược liệu chứa alcaloid, glycosid làm thành bột mịn (qua rây 180)
- Dược liệu chứa nhiều gôm, chất nhầy, pectin... nếu dùng dung môi nước, ethanol loãng không nên phân chia nhỏ để hạn chế các tạp chất này đi vào dịch chiết.

Trong phương pháp ngâm, dược liệu thường được thái lát mỏng hoặc xay thô, nửa thô. Trong phương pháp ngâm kiệt, dược liệu thường được làm thành bột mịn hoặc nửa mịn.

5.2. Tỷ lệ dược liệu và dung môi

Trong chiết xuất nếu dùng ít dung môi có thể không chiết hết hoạt chất, nhưng nếu dùng nhiều dung môi có thể làm tăng tạp chất trong dịch chiết. Tùy theo tính chất dược liệu, mục đích và phương pháp chiết xuất, tỷ lệ dược liệu và dung môi được lựa chọn thích hợp trong từng qui trình sản xuất một chế phẩm cụ thể, thường được xem xét cùng các yếu tố khác trong kỹ thuật qui hoạch thực nghiệm tối ưu.

Thông thường đối với dược liệu không đắt tiền, không cần chiết kiệt hoạt chất, để điều chế cồn thuốc, lượng dịch chiết thu được gấp 5 lần dược liệu. Đối với dược liệu độc, quý hiếm, cần chiết kiệt hoặc để điều chế cao thuốc thường lượng dung môi cần dùng khoảng 10 lần dược liệu.

5.3. Độ pH

Khi chiết xuất các dược liệu chứa alkaloid, tỷ lệ hoạt chất trong dịch chiết tăng lên nếu dung môi được acid hóa với acid citric, tartric, hydrocloric. Dung môi dùng cho mỗi loại dược liệu cần được acid hóa bằng một loại acid thích hợp (tạo muối dễ tan nhất).

Ví dụ:

- Khi chiết xuất hoạt chất trong vỏ canh kina dùng nước acid hóa với HCl
- Khi chiết hoạt chất trong cựa lã mạch người ta dùng acid tartric.
- Khi chiết xuất saponosid trong dược liệu, người ta kiềm hóa nước với amoni hydroxyd, natri hydrocarbonat tỷ lệ 5 - 10%. Vì saponosid tồn tại trong tế bào thực vật ở dạng acid ít tan trong nước, khi chuyển sang saponosid trung tính dễ tan hơn.
- Khi chiết xuất hoạt chất flavonoid trong dược liệu cam thảo, người ta kiềm hóa nước bằng amoni hydroxyd vì sẽ tạo ra hoạt chất ở dạng muối amoni dễ tan hơn.

5.4. Chênh lệch nồng độ và điều kiện thủy động

Sự chênh lệch nồng độ là động lực chính của quá trình khuếch tán, do đó quá trình chiết xuất cần phải thường xuyên tạo ra sự chênh lệch nồng độ tối đa. Cần phải di chuyển các lớp chất lỏng để tạo ra sự chênh lệch nồng độ ở bề mặt phân cách các pha. Trong kỹ thuật chiết xuất người ta có thể thực hiện bằng các biện pháp :

- Thường xuyên khuấy trộn khối dược liệu trong dung môi đối với phương pháp ngâm. Phương pháp ngâm còn được cải tiến với các thiết bị có tốc độ khuấy trộn cao, sử dụng siêu âm để tăng cường khuếch tán đối lưu.

- Cho các lớp dung môi mới thay thế các lớp dịch chiết để luôn tạo ra sự chênh lệch nồng độ cao giữa dược liệu và dung môi như phương pháp ngấm kiệt. Trong phương pháp ngấm kiệt do dịch chiết được rút ra ở đáy bình, dung môi được bổ sung ở phía trên tạo dòng chảy với tốc độ thích hợp, từ đó tác động đến toàn bộ các yếu tố, tăng hệ số khuếch tán đối lưu, tăng hệ số khuếch tán nội (do thay lớp dịch chiết bão hòa trên bề mặt dược liệu bằng dung môi mới).

Các phương pháp ngấm kiệt cải tiến như đã nêu trên đều nhằm tác động vào các yếu tố làm tăng sự chênh lệch nồng độ trong dung môi và dược liệu.

5.5. Nhiệt độ

Tăng nhiệt độ trong quá trình hòa tan chiết xuất có những ưu điểm, nhược điểm sau:

Ưu điểm:

- Làm giảm độ nhớt của dung môi.
- Trong phương pháp sắc việc cung cấp nhiệt đun sôi tạo ra sự khuếch tán đối lưu liên tục.
- Làm tăng độ tan và tăng tốc độ khuếch tán của các chất tan vào dung môi.

Các ưu điểm nêu trên góp phần làm tăng hiệu suất của quá trình chiết xuất.

Nhược điểm:

- Phá hủy một số hoạt chất như tinh dầu, vitamin, các chất dễ bị thủy phân, oxy hóa do nhiệt.
- Tăng độ tan của một số tạp chất (gôm, chất nhầy, tinh bột), do đó dịch chiết có nhiều tạp chất sẽ khó lọc, khó bảo quản.
- Không an toàn đối với một số dung môi bay hơi dễ cháy, nổ (ethanol, ether).

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

5.6. Thời gian chiết xuất

Các hoạt chất trong dược liệu thường có khối lượng phân tử nhỏ hơn tạp chất nên quá trình khuếch tán nhanh chóng đến cân bằng. Nếu kéo dài thời gian chiết tỉ lệ hoạt chất trong dịch chiết không tăng, do đã hòa tan bão hòa nhưng tạp chất sẽ khuếch tán vào dịch chiết, làm tăng tạp chất trong dịch chiết.

Thời gian chiết xuất phụ thuộc vào dược liệu, dung môi, nhiệt độ và phương pháp chiết. Thông thường với dung môi ethanol có thể áp dụng phương pháp ngấm lạnh, kéo dài từ vài ngày đến hàng tháng, nhưng với dung môi nước, do dễ nhiễm khuẩn, nấm mốc, nên thời gian chiết xuất cần phải ngắn hơn.

5.7. Chất diện hoạt

Chất diện hoạt đóng vai trò chất tăng độ tan của một số hoạt chất trong dung môi, tăng khả năng thẩm ướt dung môi vào dược liệu. Do đó làm tăng hiệu

suất và tốc độ chiết xuất. Các chất diện hoạt thường dùng với lượng nhỏ (0,01 - 0,1%) có thể góp phần tăng hiệu quả kinh tế của quá trình chiết xuất.

6. Các giai đoạn sau khi chiết xuất

6.1. Ép bã

Sau khi rút dịch chiết, trong dược liệu vẫn còn một lượng dịch chiết đáng kể nên để thu được toàn bộ dịch chiết cần ép bã. Để ép bã dược liệu có thể gói bã dược liệu vào vải hoặc gạc, vắt lấy dịch chiết hoặc dùng máy ép.

6.2. Lắng và làm trong dịch chiết

Các tiểu phân dược liệu, các tạp chất không tan, tủa, vón hoặc vẩn đục lơ lửng trong dịch chiết, sẽ lắng xuống sau một thời gian. Thời gian để lắng tỷ lệ nghịch với kích thước của tiểu phân và hiệu số tỷ trọng của các tiểu phân chất rắn với dịch chiết, tỷ lệ thuận với độ nhớt của dịch chiết.

Các tạp chất tan trong dịch chiết cần phải loại bằng nhiều cách khác nhau (xem phần cao thuốc).

Dịch chiết sau khi để lắng, gạn lọc qua vải, giấy lọc... thu lấy dịch trong.

Nếu các tiểu phân rắn có kích thước rất nhỏ lơ lửng trong dịch chiết có thể sử dụng phương pháp ly tâm để làm trong dịch chiết.

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

1. Cồn thuốc

1.1. Định nghĩa, phân loại

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

Cồn thuốc được phân loại theo nhiều cách khác nhau:

– *Theo thành phần*: Cồn thuốc được điều chế từ một nguyên liệu được gọi là cồn thuốc đơn. Cồn thuốc được điều chế từ nhiều nguyên liệu khác nhau được gọi là cồn thuốc kép.

– *Theo phương pháp điều chế*: Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm, ngâm kiệt, hoà tan.

1.2. Dược liệu điều chế cồn thuốc

Dược liệu: Cần đạt các tiêu chuẩn quy định về hàm lượng hoạt chất, độ ẩm, tỉ lệ tạp chất. Độ ẩm cao sẽ làm loãng dung môi, giảm lượng dược liệu, làm giảm hiệu suất chiết.

Dược liệu đem sử dụng cần được chia nhỏ đến độ mịn thích hợp. Ví dụ: với dung môi ethanol loãng dược liệu phân chia thành bột mịn vừa, với ethanol cao độ dược liệu phân chia thành bột mịn. Thông thường phương pháp ngâm kiệt dùng dược liệu bột nửa mịn, phương pháp ngâm lạnh dùng dược liệu bột thô.

1.3. Dung môi điều chế cồn thuốc

Dung môi: để điều chế cồn thuốc người ta sử dụng dung môi ethanol. Ethanol phải đạt các tiêu chuẩn quy định trong Dược điển Việt Nam III. Khả năng hoà tan của ethanol thay đổi theo nồng độ nên tùy theo thành phần của dược liệu để chọn nồng độ thích hợp.

Ví dụ:

- Ethanol 30 - 60° dùng cho những dược liệu chứa hoạt chất dễ tan trong nước.
- Ethanol 70° thường dùng cho dược liệu chứa alcaloid, glycosid.
- Ethanol 80 - 90° dùng cho dược liệu chứa tinh dầu, nhựa thơm (cánh kiến trắng, quế).
- Ethanol 90 - 95° dùng cho dược liệu có hoạt chất dễ bị thủy phân.

Khi điều chế cồn thuốc cần sử dụng ethanol có nồng độ khác nhau nên cần phải xác định hàm lượng ethanol và pha ethanol có nồng độ cần thiết.

1.3.1. Xác định hàm lượng ethanol (độ cồn)

Hàm lượng ethanol là lượng ethanol tinh khiết có trong dung dịch ethanol biểu thị theo % thể tích hoặc % khối lượng ở nhiệt độ 15°C.

Biểu thị độ cồn theo % thể tích (tt/tt) là số ml ethanol tinh khiết có trong 100 ml dung dịch ethanol. Độ cồn theo % theo khối lượng (kl/kl) là số gam ethanol tinh khiết trong 100 g dung dịch ethanol.

Người ta có thể đổi từ % khối lượng sang % thể tích và ngược lại theo công thức:

$$g = \frac{V \cdot 0,79067}{d}$$

Trong đó: g : Độ cồn % theo khối lượng.

V: Độ cồn % theo thể tích.

0,79067: Tỷ trọng ethanol tinh khiết ở 15°C

d: Tỷ trọng của dung dịch ethanol

Ví dụ: Chuyển từ ethanol có nồng độ theo thể tích 50° sang độ cồn theo khối lượng:

$$g = \frac{50^{\circ} \cdot 0,79067}{0,9318} = 42,4$$

Để xác định hàm lượng ethanol có thể dùng nhiều phương pháp khác nhau:

- Phương pháp cân.
- Phương pháp sắc ký khí (DĐVN III).
- Phương pháp dùng tử kế bách phân.

Tử kế bách phân có thang chia độ từ 0 - 100, vạch 0 là vạch chỉ mặt phẳng chất lỏng khi nhúng tử kế trong nước cất ở 15°C và vạch 100 là trong ethanol tinh khiết ở 15°C. Mỗi vạch chia trong khoảng 0 - 100 biểu thị 1/100 thể tích ethanol tinh khiết trong dung dịch ethanol.

Khi trộn lẫn ethanol và nước cất có hiện tượng co thể tích của hỗn hợp. Sự co thể tích thay đổi tùy theo tỉ lệ nước và ethanol do đó khoảng cách giữa các vạch chia nhỏ dần từ 0 đến 20 và lớn dần từ 30 đến 100.

Khi dùng tử kế để xác định hàm lượng ethanol sẽ biết được hàm lượng phần trăm thể tích của ethanol tinh khiết có trong dung dịch ethanol. Độ cồn được xác định ở nhiệt độ 15°C là độ cồn thực, ở nhiệt độ khác là độ cồn biểu kiến. Độ cồn thực được tính từ độ cồn biểu kiến như sau:

Nếu độ cồn biểu kiến từ 25 - 56° phải dùng công thức:

$$x = C \pm 0,4t$$

Trong đó: x : Độ cồn thực.

C : Độ cồn biểu kiến.

t : Chênh lệch nhiệt độ lúc đo và 15°C.

Khi nhiệt độ thấp hơn 15°C trị số 0,4 mang dấu (+). Khi nhiệt độ cao hơn 15°C trị số 0,4 mang dấu (-).

Nếu độ cồn biểu kiến > 56° có thể tra bảng liên hệ giữa độ cồn biểu kiến với độ cồn thực ở 15°C.

1.3.2. Pha ethanol có độ cồn xác định

Có 2 trường hợp:

- Pha loãng ethanol cao độ với nước để thu được ethanol thấp độ. Có thể dùng công thức sau:

$$x = p \frac{b}{a}$$

Trong đó: x : Khối lượng hoặc thể tích của ethanol cao độ cần lấy

p: Khối lượng hoặc thể tích của ethanol cần pha

a: Độ cồn theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cao độ

b: Độ cồn theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cần pha

Lấy lượng ethanol cao độ đã tính, sau đó thêm nước cất vừa đủ thể tích hoặc khối lượng quy định.

Chú ý: Áp dụng công thức này cần thống nhất đơn vị cùng tính theo khối lượng hoặc theo thể tích.

• *Pha ethanol cao độ với ethanol thấp độ để được ethanol có độ cồn trung gian.*
Có thể áp dụng công thức sau:

$$x = p \frac{(b - c)}{(a - c)}$$

Trong đó:

x : Khối lượng hoặc thể tích ethanol cao độ cần lấy.

p : Khối lượng hoặc thể tích của ethanol có độ cồn trung gian

a : Độ cồn theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cao độ

b : Độ cồn theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol trung gian

c : Độ cồn theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol thấp độ.

Lấy khối lượng, thể tích đã tính được, thêm ethanol thấp độ để đạt khối lượng hoặc thể tích ethanol trung gian cần có.

Ngoài ra còn có thể sử dụng các bảng pha loãng ethanol theo khối lượng và thể tích.

1.4. Kỹ thuật điều chế

Cồn thuốc có thể điều chế theo ba phương pháp: Ngâm, ngâm nhỏ giọt và hoà tan.

1.4.1. Phương pháp ngâm lạnh

Cho dược liệu đã qui định vào một bình đầy kín để ở nhiệt độ phòng. Ngâm trong thời gian xác định; hàng ngày có khuấy trộn. Sau đó gạn lấy dịch ngâm, ép bã để thu dịch ép. Trộn dịch ngâm và dịch ép lắt đều để lắng, gạn, lọc lấy dịch trong.

Dụng cụ ngâm lạnh luôn đầy kín tránh bay hơi dung môi.

Phương pháp ngâm lạnh thường được dùng điều chế cồn thuốc không chứa hoạt chất độc mạnh. Ví dụ: cồn tỏi, cồn vỏ cam, vỏ quế, cồn gừng, cồn cánh kiến, cồn hồi...

1.4.2. Phương pháp ngâm kiệt

Quá trình ngâm kiệt được tiến hành như đã trình bày ở phần kỹ thuật chung. Khi rút dịch chiết có hai trường hợp:

– Nếu cồn thuốc quy định hàm lượng hoạt chất, khi thu được 3/4 tổng số lượng dịch chiết qui định thì ngừng rút dịch chiết, ép bã. Trộn dịch chiết với dịch ép, định lượng hoạt chất. Tuỳ theo kết quả định lượng, điều chỉnh hàm lượng hoạt chất đúng qui định của Dược điển.

– Nếu cồn thuốc không qui định hàm lượng hoạt chất, khi thu được 4/5 tổng số khối lượng dịch chiết quy định sẽ ép bã thu dịch ép. Trộn dịch chiết và dịch ép. Thêm dung môi vừa đủ khối lượng quy định.

Phương pháp ngâm kiệt thường được dùng điều chế cồn thuốc có hoạt chất độc mạnh. Ví dụ: cồn benladon, cồn ô đầu, cồn cà độc dược ...

1.4.3 Phương pháp hoà tan

Hoà tan cao thuốc, hoá chất, tinh dầu vào ethanol có nồng độ thích hợp, khi tan hoàn toàn lọc lấy dịch trong.

Ví dụ : cồn opi, cồn mã tiền, cồn opi kép, cồn opibenzoic, thành phần có cao thuốc, hoá chất và tinh dầu (xem phần dung dịch cồn).

Phương pháp hoà tan được áp dụng với những công thức đi từ dược liệu có chứa tạp chất (nhựa, chất béo, v.v...) nên phải dùng cao thuốc, vì cao thuốc đã loại tạp chất trong quá trình điều chế. Các cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp hoà tan bảo quản dễ dàng hơn. Tuy nhiên cồn thuốc điều chế bằng phương pháp này có thành phần không hoàn toàn giống như phương pháp ngâm kiệt.

Khi điều chế cồn thuốc kép do thành phần có những dược liệu khác nhau nên cần kết hợp các phương pháp nêu trên.

1.5. Kiểm tra chất lượng

Kiểm tra về các chỉ tiêu sau đây:

- *Cảm quan*: Màu sắc, mùi vị.
- *Tỉ trọng của cồn thuốc*: Để xác định người ta dùng tỉ trọng kế. Tỉ trọng của cồn thuốc thường trong khoảng 0,87 - 0,98.
- *Hệ số vẩn đục*: Là lượng nước cất thêm vào 10 ml cồn thuốc để tạo thành vẩn đục. Ví dụ hệ số 1 - 2 đối với cồn cánh kiến trắng; 2 - 3 với cồn valerian; 5 - 6 với cồn quế, cồn canh kina; 8 - 9 với cồn long não.
- *Hàm lượng ethanol* của cồn thuốc được xác định theo chuyên luận Dược điển.
- *Tỉ lệ cận khô* của cồn thuốc là chỉ số góp phần xác định chất lượng cồn thuốc. Khi kết hợp kiểm tra hàm lượng hoạt chất với tỉ lệ cận, người ta có thể đánh giá chất lượng của thành phẩm (biết được tỉ lệ của tạp chất).
- *Hàm lượng hoạt chất* trong cồn thuốc được xác định theo chuyên luận riêng. Cồn thuốc chứa alcaloid, nguyên tắc chung là chuyển thành alcaloid base, sau đó chiết bằng ether, cloroform và định lượng bằng acid. Cồn thuốc chứa glycosid thường được định lượng bằng phương pháp sinh vật.

1.6. Bảo quản cồn thuốc

Đa số các cồn thuốc sau một thời gian bảo quản thường xảy ra hiện tượng lắng cặn (albumin, tanin, gôm, nhựa, tinh bột, chất nhầy). Quá trình này có thể

kéo theo hoạt chất alcaloid, glycosid. Quá trình đông vón và lắng cặn còn là kết quả của sự biến đổi về hoá học. Ví dụ: acid chinotanic của cồn canhkina trong thời gian bảo quản có thể bị oxy hoá để tạo thành flobafen không tan lắng xuống đáy chai và hấp thu 9 - 13% alcaloid trong cồn thuốc.

Màu của cồn thuốc có thể biến đổi trong thời gian bảo quản. Quá trình biến màu thường là do hiện tượng oxy hoá diệp lục tố, nhựa, tinh dầu dưới tác dụng của ánh sáng.

Cồn thuốc được bảo quản trong chai lọ, đậy nút kín, tránh ánh sáng, để nơi mát. Trong quá trình bảo quản cồn thuốc có thể có tủa, cần lọc loại tủa và kiểm tra lại các tiêu chuẩn, nếu đạt vẫn có thể sử dụng. Một số trường hợp, tuy bên ngoài không thay đổi nhưng cồn thuốc đã bị giảm tác dụng điều trị, do đó phải kiểm tra lại hàm lượng hoạt chất.

1.7. Một số ví dụ cồn thuốc

1.7.1. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh

Ví dụ: Cồn cánh kiến trắng (ĐĐVN I):

Cánh kiến trắng tán mịn	200 g
Ethanol 90°	vd.

Dược liệu cánh kiến trắng có chứa acid benzoic, acid D-sinresinolic, acid cinamic ; các ester như coniferyl benzoat, benzyl cinamat ; tinh dầu ; vanilin. Tạp chất chính là nhựa.

Ethanol 90° là dung môi thích hợp để hoà tan hoạt chất.

Điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh: Ngâm cánh kiến trắng đã tán mịn với 1000 ml ethanol 90° trong bình nút kín trong thời gian 10 ngày, thỉnh thoảng lắc. Sau đó gạn lấy dịch chiết, để lắng 24 giờ, lọc, thêm ethanol 90° cho vừa đủ 1000 ml cồn thuốc.

Cồn cánh kiến trắng có màu vàng nâu, mùi thơm của vanilin, có phản ứng acid, có tủa trắng đục như sữa khi thêm nước. Tỷ trọng ở 25°C là 0,865 - 0,875 và tỷ lệ cặn 8 - 10%.

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

1.7.2. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm kiệt

Ví dụ: Cồn ô đầu (ĐĐVN I):

Ô đầu bột mịn vừa	100 g
Cồn 90°	vd.

Dược liệu ô đầu là dược liệu độc, có chứa hoạt chất chính là aconitin, rất dễ bị thủy phân thành benzoin, tác dụng điều trị giảm đi rất nhiều. Dung môi thích hợp là ethanol 90°C. Cồn thuốc được quy định hàm lượng hoạt chất.

Tiến hành: Ngâm nhỏ giọt ô đầu với ethanol 90° và rút khoảng 800 g dịch chiết. Định lượng alkaloid toàn phần và điều chỉnh để thu được cồn thuốc chứa 0,050% alkaloid toàn phần.

Cồn ô đầu có màu vàng nâu nhạt, vị đắng và có cảm giác kiến cắn đầu lưỡi. Nếu thêm đồng khối lượng nước sẽ đục lờ, tỉ trọng ở 25°C là 0,825 - 0,833.

Cồn ô đầu dùng phối hợp trong các đơn thuốc uống chữa ho và dùng ngoài giảm đau thần kinh.

1.7.3. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hoà tan

Ví dụ: Cồn mã tiền (ĐĐVN I):

Cao lỏng mã tiền	85 g
Ethanol 70° vđ	1000 ml

Cao lỏng mã tiền điều chế từ hạt mã tiền với ethanol 70° và đã loại chất béo, chứa 1,425 - 1,575% strychnin. Cồn mã tiền không có chất béo, khi phối hợp trong các đơn thuốc không bị tủa và cồn thuốc dễ bảo quản hơn.

Cồn mã tiền là chất lỏng trong, màu nâu, vị đắng có hàm lượng hoạt chất 0,12 - 0,13% strychnin.

Cồn mã tiền dùng phối hợp trong các thuốc uống, kích thích tiêu hoá và thuốc dùng ngoài xoa bóp khi nhức mỏi.

2. Rượu thuốc

2.1. Định nghĩa, thành phần và đặc điểm

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

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

– *Dược liệu thảo mộc*: Thường dùng các dược liệu đã được tiêu chuẩn hoá và ít dùng dược liệu độc.

– *Dược liệu động vật*: Rắn, tắc kè, cũng đã được tiêu chuẩn hoá theo Dược điển.

– *Dung môi*: Ethanol, rượu. Tùy từng loại dược liệu dùng rượu, ethanol có nồng độ thích hợp. Rượu điều chế từ ngũ cốc (có mùi thơm đặc trưng, ít tạp chất độc như các aldehyd, độ cồn 40 - 50°).

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

2.2. Kỹ thuật điều chế

2.2.1. Chuẩn bị nguyên liệu và dung môi

– *Dược liệu*: Sấy khô, chia nhỏ như phần kỹ thuật chung, hoặc sao tẩm theo yêu cầu của đơn.

– *Dung môi*: Pha ethanol, rượu có nồng độ thích hợp.

2.2.2. Các phương pháp chiết xuất điều chế dịch chiết

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

– *Phương pháp ngâm nóng* thường là sắc (dung môi nước) phương pháp này nhanh, hiệu suất cao nhưng rượu dễ bị tủa và sẫm màu.

– *Phương pháp ngâm kiệt* như kỹ thuật chung.

– *Phương pháp hoà tan* đi từ cao (ví dụ cao hổ cốt, cao ban long).

2.2.3. Phối hợp các dịch chiết

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

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

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

Thường dùng đường, mật ong, saccharin.

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

2.2.5. Hoàn chỉnh chế phẩm và đóng gói

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

2.3. Tiêu chuẩn chất lượng

- Màu sắc, mùi vị.
- Tỷ trọng.
- Độ lắng cặn.
- Độ cồn (rượu bổ dưỡng thường có độ cồn 20°, rượu có dược liệu động vật có độ cồn 30 - 35°).
- Thể tích.
- Định tính các dược liệu điển hình.
- Định lượng hoạt chất (nếu thấy cần thiết và có thể).

3. Cao thuốc

3.1. Định nghĩa, đặc điểm, phân loại

3.1.1. *Cao thuốc* là các chế phẩm được điều chế bằng cách cô đặc, sấy khô các dịch chiết thảo mộc tới thể chất nhất định (lỏng, đặc, khô).

3.1.2. Một số đặc điểm của cao thuốc

– Đã được loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn các tạp chất (chất nhầy, gôm, chất béo, nhựa...).

– Trong quá trình điều chế có thể hình thành một số chất là sản phẩm của quá trình oxy hoá, thủy phân, tác dụng của enzym. Tỷ lệ hoạt chất trong cao thuốc (đặc, khô) thường cao hơn tỷ lệ hoạt chất trong dược liệu. Riêng trong cao lỏng tỷ lệ hoạt chất có thể bằng tỷ lệ hoạt chất có trong dược liệu (cao lỏng 1:1)

Ví dụ: Tỷ lệ alkaloid toàn phần (%) trong dược liệu và trong cao, một số dược liệu tương ứng dưới đây:

	Benladon	Canhkina	Mã tiền	Opi
Dược liệu	0,3 - 0,5	6	1,2	10
Cao lỏng				1,5
Cao đặc	1,5	8		20
Cao khô	1,5			

– Cao thuốc ít khi được sử dụng trực tiếp, thường dùng để bào chế các dạng thuốc khác như siro, potio, viên tròn, thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc trứng, viên nén, thuốc bột.

3.1.3. Phân loại cao thuốc

Theo thể chất:

– Cao lỏng có thể chất lỏng sánh, thường 1ml cao lỏng có chứa lượng hoạt chất tương đương với lượng có trong 1 g dược liệu.

– Cao đặc có thể chất sánh chứa khoảng 15 - 20% nước, hoặc có thể chất dẻo sờ không dính tay, độ ẩm 10 - 15% nước.

– Cao khô có thể chất khô tơi, chứa dưới 5% nước.

Theo dung môi:

– Cao thuốc điều chế với dung môi nước như cao đặc cam thảo, cao đặc đại hoàng.

– Cao thuốc điều chế với dung môi ethanol như cao lỏng mã tiền, cao lỏng benladon.

3.2. Kỹ thuật điều chế

Quá trình điều chế cao thuốc thường bao gồm những giai đoạn sau:

- Điều chế dịch chiết
- Loại tạp chất trong dịch chiết.
- Cô đặc, sấy khô.
- Hoàn chỉnh chế phẩm.

3.2.1. Điều chế dịch chiết

- **Chọn nguyên liệu:**

- Dược liệu thường được sấy khô và chia mịn tới độ mịn thích hợp.
- Dung môi để điều chế cao thuốc tùy theo dược liệu có thể là nước, ethanol, ethanol loãng, ethanol - glycerin - nước, hoặc dùng dung môi ethanol trước, sau đó dùng nước cho dịch chiết sau rồi gộp các dịch chiết lại.

- **Chọn phương pháp chiết xuất:**

Tùy theo bản chất của dược liệu và dung môi mà người ta chọn phương pháp chiết xuất thích hợp.

- **Phương pháp ngâm lạnh:** Với dung môi là nước có thể áp dụng phương pháp ngâm lạnh, thường ngâm phân đoạn với lượng dung môi 8 - 12 lần so với lượng dược liệu.

- **Phương pháp hầm và sắc:** Dụng cụ để hầm và sắc cần có vỉ bằng kim loại để dược liệu không tiếp xúc với đáy, tránh bị cháy.

Ví dụ: cao bồ phề, cao hy thiêm, cao ích mẫu.

- **Phương pháp ngấm kiệt:** Là phương pháp hay được sử dụng để điều chế cao thuốc, vì dịch chiết đầu đậm đặc không cần bốc hơi hoặc bốc hơi ít nên hạn chế tác động của nhiệt tới hoạt chất. Thường dùng dung môi ethanol (điều chế cao lỏng canh kina theo ĐDVN I dùng nước acid làm dung môi). Lượng dịch chiết đầu thường bằng 80 - 100% lượng dược liệu đem dùng. Các dịch chiết sau cô đặc đến thể cao mềm, sau đó trộn với dịch chiết đầu. Người ta có thể dùng phương pháp ngấm kiệt cải tiến để điều chế cao lỏng, không cần qua giai đoạn cô đặc. Có thể dùng phương pháp chiết xuất ngược dòng, tái ngấm kiệt.

3.2.2. Loại tạp chất

Các tạp chất trong dịch chiết có thể chia làm hai loại:

a) Tạp chất tan trong nước: Thường là gồm, chất nhầy, pectin, tinh bột, tanin. Các tạp này có thể loại bằng các cách sau:

- **Dùng nhiệt:** Tiến hành cô nhỏ lửa dịch chiết còn 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, để lắng 2 - 3 ngày ở chỗ mát, sau đó gạn lọc.

- **Dùng ethanol 90⁰:** Cô dịch chiết còn lại 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, thêm đồng thể tích ethanol 90⁰, khuấy trộn đều, để lắng qua đêm sau đó gạn lọc.

- **Dùng sữa vôi:** Dịch chiết đã cô đặc cho sữa vôi vào để dịch chiết có pH 12 - 14, phần lớn các hoạt chất và tạp chất sẽ tủa, khi cho acid sulfuric vào để có pH 5 - 6, một số hoạt chất tan trở lại, còn hầu hết các tạp chất không tan, do đó có thể loại được tạp chất. Phương pháp này thường áp dụng đối với dịch chiết đi từ dược liệu chứa flavonoid, alcaloid.

- **Dùng chì acetat:** Chì kiềm để loại gồm, chất nhầy, tanin. Sau đó loại chì dư bằng natri sulfit. Ngoài ra người ta còn dùng phương pháp thẩm tích, điện thẩm tích, dùng chất hấp phụ nhôm oxyd...

b) Tụ chất tan trong ethanol: Gồm nhựa, chất béo. Để loại các tụ chất này người ta dùng các cách sau:

– *Dùng nước acid:* Cô dịch chiết đến thể cao mềm, sau đó thêm nước đã acid hoá để hoà tan hoạt chất là những alkaloid. Đun nóng đến 80° và để nguội. Tách riêng chất béo và chất không tan. Có thể làm 2 - 3 lần như vậy với nước acid hoá có 0,05% HCl hoặc 0,2% acid tartric.

– *Dùng parafin:* Dịch chiết được cô đặc còn lại 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, thêm parafin vào dịch chiết nóng, khuấy kỹ và để nguội. Parafin đông đặc kéo theo tụ chất tạo thành một màng cứng trên mặt dịch chiết.

– *Dùng bột talc:* Áp dụng cho loại tụ chất nhựa khó tan, khó tách lớp. Cho bột talc vào dịch chiết khuấy trộn kỹ, để yên lọc lấy dịch trong.

– *Dùng ether, cloroform:* Để loại chất béo và chất nhựa ra khỏi dịch chiết nước.

3.2.3. Cô đặc - Sấy khô

a) Cô đặc:

Mục đích để điều chế cao lỏng và cao đặc. Khi cô không được gây phân hủy hoạt chất có trong dịch chiết, do vậy cần chú ý các điều kiện sau: Cô ở nhiệt độ thấp, thời gian cô ngắn, cô dịch chiết loãng trước, dịch chiết đặc sau.

Các phương pháp cô đặc như sau:

– *Cô đặc ở áp suất thường:* Người ta thường cô cách thủy, dụng cụ cô cần có bề mặt bốc hơi lớn và nông. Trong quá trình cô cần tiến hành khuấy trộn đều để tránh tạo vầng trên bề mặt cản trở sự bốc hơi dung môi và tránh cháy ở đáy dụng cụ. Có thể dùng quạt hoặc phương tiện thông gió để lưu thông lớp không khí bao hoà dung môi ở bề mặt dịch chiết.

– *Cô đặc ở áp suất giảm:* Người ta dùng các thiết bị cô có bộ phận tạo chân không. Cần chú ý một số trường hợp dịch chiết sẽ sủi bọt mạnh khi áp suất nổi cô giảm. Để ngăn cản quá trình tạo bọt có thể thêm vào dịch chiết một lượng nhỏ chất chống tạo bọt như bơ ca cao, parafin.

b) Sấy khô:

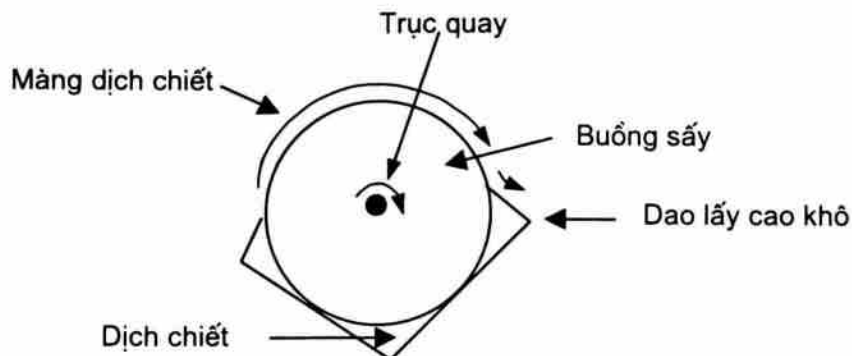
Để điều chế cao khô cần tiếp tục sấy khô dịch chiết đã cô thành cao lỏng hoặc cao mềm để hàm ẩm trong cao khô chỉ còn dưới 5%.

Các phương pháp sấy khô:

– *Sấy dưới áp suất giảm, nhiệt độ thường dưới 50°C .* Phương pháp này có ưu điểm là sấy nhanh và bảo toàn được lượng hoạt chất có trong cao thuốc. Khi sấy, dịch chiết cô đặc được trải thành những lớp mỏng trên các khay thép không gỉ hoặc sắt tráng men.

– *Sấy trên trống quay tạo màng mỏng:* Sử dụng máy sấy tạo màng mỏng trên trục quay gồm một hình trụ có đường kính 0,7 - 1,5 m, chiều dài 2 - 4 m, kín ở 2 đầu có bộ phận cung cấp nhiệt vào bên trong, thường là hơi nước, trống quay gắn với một trục quay. Một phần của hình trụ, được nhúng vào dịch chiết tạo

màng bám trên bề mặt của hình trụ dày khoảng 0,1 - 1 mm. Sau đó lớp dịch chiết và trống quay được làm nóng ở nhiệt độ cao. Cao đã khô được lấy ra bằng lưỡi dao đặt sát vào trống quay (hình 4.5). Phương pháp này có ưu điểm là thời gian làm khô nhanh, do diện tích bay hơi dung môi lớn.



Hình 4.5: Sơ đồ nguyên tắc máy sấy tạo màng mỏng trên trống quay

– *Sấy khô bằng phương pháp phun sấy:* Thiết bị phun sấy có bơm nhu động điều chỉnh tốc độ phun dịch, bơm nén khí tạo áp lực phun thích hợp, đầu phun có các kích thước lỗ phun khác nhau. Dịch chiết được phun vào buồng sấy thành các hạt nhỏ theo luồng xoáy trong dòng không khí nóng. Dung môi bay hơi thoát ra theo dòng khí. Bột khô rơi xuống bình đựng dưới đáy buồng sấy. Phương pháp này có ưu điểm là thời gian dịch chiết tiếp xúc với nhiệt ít, do dịch chiết được phun tạo hạt có diện tích bay hơi lớn, tốc độ khô rất nhanh.

– *Sấy khô bằng phương pháp đông khô:* Trong một số trường hợp đặc biệt, để nâng cao độ ổn định của hoạt chất trong cao thuốc, có thể áp dụng phương pháp đông khô. Nguyên tắc đông khô: Dịch chiết được để lạnh sâu ở - 30°C đến - 50°C trong vài giờ. Sau đó chuyển vào buồng sấy ở nhiệt độ thấp - 20°C có hút chân không. Dung môi thăng hoa từ khối băng tạo nhiều lỗ xốp mao quản. Sản phẩm đông khô là một khối xốp. Giai đoạn cuối cùng nhiệt độ được nâng cao (20 - 25°C) để giảm nhanh hàm lượng nước trong khối xốp.

3.2.4. Hoàn chỉnh chế phẩm

- Xác định tỉ lệ hoạt chất và điều chỉnh cho đúng qui định hoạt chất trong cao:
 - + Trường hợp chế phẩm có tỉ lệ hoạt chất thấp hơn qui định, người ta có thể cô tiếp, loại bớt dung môi, hoặc dùng cao có hoạt chất cao hơn để điều chỉnh.
 - + Trường hợp chế phẩm chứa tỉ lệ phần trăm hoạt chất cao hơn qui định của Dược điển, người ta phải pha loãng tới hàm lượng qui định. Các chất pha loãng có thể dùng như sau: Cao lỏng phải thêm dung môi chiết; cao mềm, cao đặc dùng cao dược liệu thích hợp hoặc glycerin; cao khô có thể dùng tinh bột, lactose, glucose, magnesi oxyd hay bã dược liệu nghiền mịn. Đối với cao lỏng để uống, có thể thêm các chất điều hương vị như siro đơn, menthol, tinh dầu bạc hà, vanilin...
- Thêm các chất bảo quản chống nấm mốc như: glycerin, acid boric, acid benzoic, natri benzoat, nipagin, nipasol.

3.3. Kiểm tra chất lượng

Cần kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng sau đây:

- *Cảm quan:*
 - + Thể chất: Lỏng, đặc, khô.
 - + Mùi vị: Có mùi của dược liệu tương ứng, v.v...
- *Độ tan:* 1g cao lỏng tan trong 20 ml dung môi được dùng để chiết xuất khi điều chế cao.
- *Cấn khô* : Sau khi bốc hơi (cao lỏng) hoặc khối lượng mất đi do sấy khô (cao đặc, cao khô) tiến hành theo Dược điển Việt Nam.
- *Định lượng hoạt chất:* Theo phương pháp ghi trong các chuyên luận riêng.

3.4. Bảo quản

Cao thuốc được đựng trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng. Để nơi khô ráo, mát, môi trường sạch.

3.5. Một số ví dụ

3.5.1. Cao lỏng canhkina (ĐĐVN I)

Thành phần:

Vỏ canhkina (bột mịn)	100 g
Acid hydrocloric loãng	200 ml
Ethanol 95 ⁰	120 ml
Nước cất	vđ

Nguyên liệu: Là bột vỏ canhkina có chứa hoạt chất là alcaloid, tồn tại dưới dạng muối acid hữu cơ ít tan trong nước.

Dung môi: Là nước acid hydrocloric vì nó chuyển alcaloid dạng muối hữu cơ sang dạng muối vô cơ dễ tan hơn.

Tiến hành: Lấy 130 ml acid có trong công thức hoà loãng với 4000 ml nước (dung môi 1). Dùng 600 ml dung môi 1 thấm ẩm dược liệu, để 2 giờ. Cho dược liệu vào bình ngâm kiệt (chú ý dùng bình không bị acid ăn mòn). Cho dung môi 1 ngập dược liệu để 48 giờ. Rút dịch chiết, để riêng 600 ml dịch chiết đầu. Tiếp tục nhỏ giọt với dung môi 1 và dung môi 2 (pha 20 ml acid hydrocloric loãng với 800 ml nước). Kết thúc lấy dịch chiết khi 1 thể tích dịch chiết với 2 thể tích dung dịch natri carbonat 20% không còn tủa. Cô dịch chiết còn 230 ml thêm 600 ml dịch chiết đầu vào, thêm 50 ml acid hydrocloric loãng còn lại, khuấy đều, để lắng, lọc bỏ cặn, thêm 120 ml cồn 95⁰ khuấy đều thu được 1000 ml cao lỏng.

Chế phẩm là chất lỏng trong màu đỏ nâu, vị đắng chát, có mùi thơm của canhkina. Không vẩn đục khi thêm ethanol và nước. Phải chứa ít nhất 3,5% alcaloid toàn phần.

Cao lỏng canhkina được phối hợp trong các đơn thuốc có tác dụng kích thích tiêu hoá.

3.5.2. Cao khô benladon (DĐVN I)

Thành phần:

Lá benladon bột khô vừa	1000 g
Lá benladon bột mịn sấy khô	vd.
Ethanol 70%	vd.

Lá benladon có chứa hoạt chất là các alcaloid: Atropin, hyoscyamin, scopolamin, tan được trong ethanol 70°.

Để chiết xuất hoạt chất trong lá benladon (1000g) người ta dùng phương pháp ngâm nhỏ giọt, thu lấy 3000 ml dịch chiết. Cô cách thủy còn lại 1000 ml; sau đó trộn với 2000 ml nước và để 18 giờ ở chỗ mát, lọc lấy dịch trong và rửa cặn bằng nước. Gộp dịch trong và dịch rửa, sau đó cô đặc ở áp suất giảm tới thể cao mềm. Xác định hoạt chất và tỉ lệ cặn khô. Nếu tỉ lệ hoạt chất cao hơn qui định có thể pha loãng với bột mịn lá benladon, lactose hoặc dextrin, sau đó sấy khô để đạt tới độ ẩm tối đa không quá 3%.

Cao khô benladon là bột màu vàng nâu, mùi đặc trưng của dược liệu, vị đắng, hoà vào nước tỉ lệ 1:10, dung dịch đục, chứa 1,4 - 1,5% alcaloid toàn phần tính theo hyoscyamin.

Cao beladon phối hợp trong các dạng thuốc có tác dụng giảm đau, giảm ho...

4. Cao động vật

Cao động vật được điều chế bằng cách cô đặc các dịch chiết thu được từ dược liệu động vật, dùng làm thuốc bổ hoặc chữa bệnh.

Cao động vật thường là cao đặc, cắt thành miếng để bảo quản và dùng.

Trong dược học cổ truyền có nhiều chế phẩm cao động vật có giá trị chữa bệnh và bổ dưỡng nổi tiếng như cao hổ cốt, cao ban long, cao gấu, cao rắn, cao trăn... Hiện nay do việc săn bắn nên một số động vật quý hiếm có nguy cơ diệt chủng. Để góp phần thiết lập lại cân bằng sinh thái môi trường, các quốc gia đều có chính sách bảo vệ động vật quý hiếm. Do đó cao động vật bị hạn chế sử dụng cả về số lượng và chủng loại.

4.1. Kỹ thuật điều chế

4.1.1. Xử lý nguyên liệu

Đi từ xương (cao hổ cốt, cao khỉ), sừng (cao ban long), toàn thân (cao khỉ, cao trăn). Nguyên liệu động vật có mùi tanh và dễ bị thối rữa nên cần được xử lý trước khi chiết xuất. Loại bỏ những phần không cần thiết: gân, mỡ, tử (đối với xương); rửa sạch, phơi khô, cưa thành những miếng nhỏ. Để hạn chế mùi của nguyên liệu, xương ủ với rượu hoặc nước gừng, nước rau cải, sau đó sao vàng.

4.1.2. Chiết xuất

Dùng phương pháp hầm, sắc 3 - 4 lần, mỗi lần 12 - 24 giờ. Quá trình chiết xuất còn là quá trình thủy phân protein thành các acid amin và thu được các muối vô cơ và hữu cơ của calci và phosphor.

4.1.3. Cô đặc

Cô dịch chiết tới thể cao đặc.

4.1.4. Đóng gói

Sau khi cô người ta đổ cao ra khay men đã bôi dầu thành khối dày, đều. Để nguội cắt thành từng miếng hình chữ nhật 100 g, gói giấy bóng kính cho vào hộp để nơi khô mát.

4.1.5. Ví dụ

Xương hổ	40 kg
Xương sơn dương	6 kg
Gừng tươi	0,9 kg
Phèn chua	0,14 kg
Rau cải	1,2 kg
Trầu không	0,2 kg
Ethanol 40 ^o	0,92 lít

Xương rửa sạch và chia nhỏ, đun sôi 30 phút với phèn để loại tuỷ, phơi khô. Ngâm xương đã xử lý trong nước luộc rau cải 48 giờ, rửa sạch phơi khô sau đó ngâm trong nước trầu không 48 giờ. Cuối cùng tẩm xương với nước gừng và tẩm rượu ủ 1 đêm; sao vàng; đổ nước ngập xương, đun sôi 24 giờ (chiết ba lần). Gộp dịch chiết cô đặc, đóng gói 100 g.

Thuốc bổ dưỡng gân cốt, chữa tê thấp. Ngày uống 6 - 12 g, có thể ngâm rượu để uống.

Chương 5

NHŨ TƯƠNG VÀ HỖN DỊCH THUỐC

NHŨ TƯƠNG THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những nguyên lý cơ bản nhất về cấu trúc của hệ phân tán nhũ tương.
2. Nêu được những yếu tố chính có ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định (chất lượng) của nhũ tương. Vận dụng chúng vào việc điều chế các nhũ tương thuốc đảm bảo chất lượng theo tiêu chuẩn.
3. Sử dụng được một số các chất nhũ hóa thông dụng nhất trong bào chế các dạng thuốc có cấu trúc nhũ tương.
4. Nêu được một số phương pháp nhũ hóa thông dụng hiện nay trong các lĩnh vực kỹ thuật khác nhau và được ứng dụng để bào chế các dạng thuốc có cấu trúc nhũ tương.
5. Điều chế được một số nhũ tương thuốc đơn giản.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Nhũ tương là một hệ phân tán cơ học vi dị thể được hình thành từ hai chất lỏng không đồng tan^{*}, trong đó một chất lỏng là pha phân tán (pha nội, pha không liên tục) được phân tán vào chất lỏng thứ hai là môi trường phân tán (pha ngoại, pha liên tục) dưới dạng các tiểu phân cơ học có kích thước từ 0,1 đến hàng chục micromet.

Qua định nghĩa về nhũ tương, chúng ta thấy đối với các nhũ tương thuốc: dược chất, chất phụ và các dung môi để hòa tan dược chất và chất phụ tham gia vào thành phần của pha nội hay pha ngoại phụ thuộc chủ yếu vào độ phân cực của chúng. Các dược chất và chất phụ (ngoại trừ chất phụ là chất rắn vô cơ không tan trong cả hai loại chất lỏng phân cực và không phân cực) tồn tại trong hai pha của nhũ tương dưới dạng dung dịch thật (trừ trường hợp dược chất của nhũ tương thuốc là một pha hoàn chỉnh của nhũ tương như các nhũ tương dầu thuốc).

* Hai chất lỏng thực tế không tan vào nhau và có rất ít dung môi để hòa tan cả hai chất lỏng ấy.

2. Thành phần của nhũ tương thuốc

Thành phần của tất cả các nhũ tương nói chung và nhũ tương thuốc nói riêng gồm hai pha:

- Pha phân tán
- Môi trường phân tán

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

3. Các kiểu nhũ tương

Tất cả các nhũ tương là một hệ phân tán được hình thành từ hai pha: pha phân tán và môi trường phân tán. Theo qui ước, pha “Dầu” trong nhũ tương bao gồm tất cả các chất lỏng không phân cực và các chất khác ở thể rắn, tan trong các chất lỏng không phân cực. Ngược lại, pha “Nước” bao gồm tất cả các chất lỏng phân cực và các chất khác ở thể rắn tan được trong các chất lỏng phân cực.

Như vậy trong thực tế chỉ có hai kiểu nhũ tương:

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

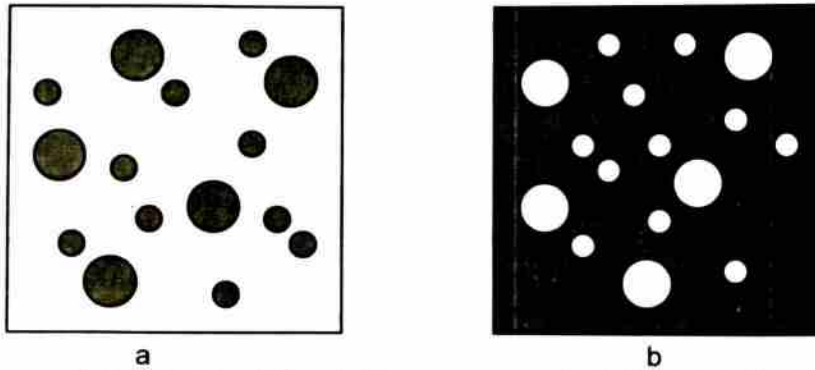
Ngoài ra trong thực hành bào chế người ta hay điều chế các nhũ tương “Kép” trong đó pha phân tán là một nhũ tương D/N hay N/D:

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

Về đặc tính thì nhũ tương N/D là chất không phân cực và nhũ tương D/N là chất phân cực, vì vậy nhũ tương kép thực chất cũng chỉ là một trong hai kiểu nhũ tương D/N hay N/D.

Bảng 5.1. Các kiểu nhũ tương

Kiểu nhũ tương	Pha phân tán	Môi trường phân tán
Dầu trong nước D/N	Không phân cực (D)	Phân cực (N)
Dầu trong nước kép N/D/N	Không phân cực (nhũ tương N/D)	Phân cực (N)
Nước trong dầu N/D	Phân cực (N)	Không phân cực (D)
Nước trong dầu kép D/N/D	Phân cực (nhũ tương D/N)	Không phân cực (D)



Hình 5.1. Các kiểu nhũ tương quan sát dưới kính hiển vi

a : Nhũ tương D/N b : Nhũ tương N/D
 ● : Dầu ○ : Nước
 □ : Nước ■ : Dầu

Có rất nhiều phương pháp để xác định kiểu nhũ tương. Dưới đây là một số phương pháp đơn giản nhất: -

Bảng 5.2. Các phương pháp xác định kiểu nhũ tương

Phương pháp thử	D/N	N/D
Pha loãng bằng dầu hoặc nước	Trộn lẫn được với nước Không trộn lẫn được với dầu	Ngược lại
Nhuộm màu bằng chất màu tan trong dầu hoặc trong nước	Nhận xét bằng cảm quan và soi dưới kính hiển vi	
Đo độ dẫn điện	Nước là pha liên tục cho dòng điện chạy qua	Dầu là pha liên tục không dẫn điện

4. Phân loại nhũ tương thuốc

4.1. Theo nguồn gốc

Có loại:

- *Nhũ tương thiên nhiên* gồm các sản phẩm có sẵn trong thiên nhiên dưới dạng nhũ tương như sữa động vật và các nhũ tương chế từ các loại hạt có dầu và không có tác dụng dược lý.

- *Nhũ tương nhân tạo* gồm các nhũ tương chế bằng cách dùng các chất nhũ hóa thích hợp và lực gây phân tán để phối hợp hai pha dầu và nước tạo thành nhũ tương.

4.2. Theo tỉ lệ pha phân tán và môi trường phân tán

Có loại

- *Nhũ tương loãng.*

- *Nhũ tương đặc*

Người ta nhận thấy rằng với tỉ lệ pha phân tán $<2\%$ có thể không cần dùng chất nhũ hoá mà vẫn thu được nhũ tương vững bền, với tỉ lệ pha phân tán từ $0.2 - 2\%$ có thể ổn định nhũ tương bằng cách làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán. Nhưng với pha phân tán $>2\%$ thường phải có chất nhũ hoá tốt mới dễ dàng thu được nhũ tương vững bền.

Đa số các nhũ tương thuốc là những nhũ tương đặc trong đó pha phân tán thường chiếm nồng độ từ $10 - 15\%$ và cá biệt có trường hợp $80 - 90\%$ (ví dụ thuốc xoa dầu amoniac). Vì vậy, để điều chế chúng cần dùng các chất nhũ hoá thích hợp và kiểu nhũ tương phụ thuộc vào tính hòa tan hoặc tính thấm của chất nhũ hoá, cũng như bản chất của các chất nhũ hoá trong hỗn hợp và tỷ lệ của chúng

4.3. Theo mức độ phân tán

Có loại: Vi nhũ tương, nhũ tương mịn, nhũ tương thô.

- Vi nhũ tương: kích thước các tiểu phân phân tán nhỏ gần bằng tiểu phân keo thuộc hệ vi dị thể.
- Nhũ tương mịn: các tiểu phân có kích thước nhỏ từ $0,5 - 1$ micromet.
- Nhũ tương thô: các tiểu phân có kích thước từ vài micromet trở lên.

4.4. Theo kiểu nhũ tương

Có loại:

- Nhũ tương thuốc kiểu D/N .
- Nhũ tương thuốc kiểu N/D .

✚ Kiểu nhũ tương phụ thuộc chủ yếu vào tính hòa tan hoặc tính thấm của chất nhũ hoá, cũng như tỉ lệ các chất nhũ hoá trong hỗn hợp. Nhìn chung thì các chất nhũ hoá dễ hòa tan trong nước hoặc dễ thấm nước hơn dầu sẽ tạo kiểu nhũ tương D/N ; các chất nhũ hoá dễ hòa tan hoặc dễ thấm dầu hơn nước sẽ tạo kiểu nhũ tương N/D . Nhưng hiện nay, trên thực tế có rất nhiều ngoại lệ.

7 Ngoài ra kiểu nhũ tương cũng phụ thuộc trong một chừng mực nhất định vào tỷ lệ thể tích giữa hai pha lỏng không đồng tan có trong hệ.

✚ Riêng đối với các vi nhũ tương, kiểu nhũ tương được hình thành phụ thuộc nhiều vào sức căng bề mặt của hai pha. Thông thường:

- Nếu sức căng bề mặt của dầu lớn hơn sức căng bề mặt của nước sẽ tạo vi nhũ tương kiểu D/N
- Ngược lại, nếu sức căng bề mặt của nước lớn hơn sức căng bề mặt của dầu sẽ tạo vi nhũ tương kiểu N/D

4.5. Theo đường sử dụng thuốc

Có loại:

- **Nhũ tương dùng trong:**

- Nhũ tương tiêm, truyền:

- + Tiêm bắp có thể dùng hai kiểu nhũ tương D/N và N/D.

- + Tiêm tĩnh mạch chỉ dùng kiểu nhũ tương D/N. Truyền tĩnh mạch với liều lượng lớn (các nhũ tương cung cấp chất dinh dưỡng) được điều chế kiểu D/N, các tiểu phân phải nhỏ hơn 0,5 micromet để tránh gây tắc mạch. Không được tiêm nhũ tương thuốc trực tiếp vào cột sống bất kể nhũ tương đó là D/N hay N/D.

- Nhũ tương uống: Chỉ uống các nhũ tương kiểu D/N. Thường là các potio nhũ tương, trong thành phần có mặt của các chất điều vị, điều hương.

- **Nhũ tương dùng ngoài:**

Các nhũ tương dùng ngoài (bôi, xoa đắp, đặt) lên da và niêm mạc nhằm mục đích bảo vệ, phòng và chữa bệnh được dùng cả hai kiểu D/N và N/D. Nhũ tương D/N dễ rửa sạch và không gây bẩn quần áo hơn.

5. Ưu nhược điểm của dạng thuốc nhũ tương

5.1. Ưu điểm chung

Nhũ tương cho phép phối hợp dễ dàng các dược chất lỏng không đồng tan hoặc các dược chất rắn chỉ tan trong một loại dung môi. Đây là trường hợp được coi là tương kỵ khi chưa biết ứng dụng cấu trúc nhũ tương trong kỹ thuật bào chế.

Nhũ tương còn làm cho dược chất phát huy tốt hơn tác dụng điều trị vì dưới dạng nhũ tương dược chất thường đạt độ phân tán cao và đồng nhất khi sử dụng sẽ có diện tiếp xúc lớn với các tổ chức của cơ thể.

Đối với thuốc uống chế dưới hình thức nhũ tương kiểu D/N không những có thể phối hợp các chất thân nước với các dược chất không tan trong nước (như các loại dầu và nhiều dược chất không phân cực khác) phát huy được tác dụng dược lý của các chất trên, làm chúng dễ dàng được hấp thụ và đồng thời còn giải quyết được vấn đề che giấu mùi vị khó uống, giảm tác dụng gây kích ứng của dược chất đối với niêm mạc đường tiêu hoá. Ví dụ: Dưới hình thức nhũ tương có thể chế dầu cá, dầu thầu dầu, và nhiều dược chất có mùi vị khó uống như bromoform, creozot,... dưới dạng thuốc lỏng dễ uống.

Ngoài ra cũng cần chú ý rằng, chính do muốn che giấu mùi vị khó uống và hạn chế tác dụng gây kích ứng đối với niêm mạc đường tiêu hoá mà người ta đã chế các dược chất dễ tan trong nước nhưng có các nhược điểm nói trên dưới dạng nhũ tương kép N/D/N (pha phân tán là một nhũ tương N/D).

Đối với thuốc tiêm dùng nhũ tương kiểu D/N có thể chế được các dược chất không tan hoặc rất ít tan trong nước dưới dạng thuốc tiêm tĩnh mạch. Các nhũ tương này mang tính chất của dạng thuốc nước nên không gây tắc mạch như các thuốc tiêm dầu và phát huy được tác dụng dược lý của dược chất. Ví dụ: Người ta đã chế nhiều loại vitamin tan trong dầu và một số chất béo có năng lượng nhằm tăng lực nhanh chóng cho các bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng.

Thuốc mỡ, thuốc xoa chế dưới dạng nhũ tương không những có thể dễ dàng phối hợp thành hỗn hợp đồng đều nhiều loại dược chất khác nhau với các tá dược cần thiết để thu được những chế phẩm có thể chất mềm mịn, có tác dụng dịu đối với da, niêm mạc, ít gây nhờn, bẩn da và quần áo, mà đồng thời còn có thể tùy theo yêu cầu điều trị làm cho thuốc chỉ tác dụng nông trên bề mặt da và niêm mạc hoặc tác dụng sâu vào các tổ chức nằm trong và dưới da, bằng cách lựa chọn chế dưới một kiểu nhũ tương thích hợp D/N hoặc N/D.

Đối với thuốc đạn, trứng chế dưới dạng nhũ tương ngoài việc có thể dễ dàng phối hợp đồng đều nhiều loại dược chất khác nhau với các tá dược cần thiết để làm thành viên có độ bền cơ học đảm bảo, còn làm cho thuốc viên dễ tan rã, đảm bảo sự giải phóng, hấp thu hoạt chất tốt khi thuốc được đặt vào các hốc của cơ thể. Riêng đối với thuốc đạn có thể làm cho thuốc chỉ tác dụng tại chỗ đặt hoặc gây tác dụng nhanh chóng trên toàn thân bằng cách chế dưới một kiểu nhũ tương thích hợp D/N hoặc N/D.

5.2. Nhược điểm

Nhũ tương là những hệ phân tán cơ học, không đồng thể, nên không bền và vì vậy, để điều chế đòi hỏi phải có một số phương tiện nhất định (chất nhũ hoá và các dụng cụ, thiết bị để tạo lực gây phân tán), đồng thời cũng đòi hỏi người pha chế phải nắm vững kỹ thuật.

II. CÁC CHẤT NHũ HOÁ THƯỜNG DÙNG TRONG BÀO CHẾ THUỐC NHũ TƯƠNG

Các chất nhũ hoá được dùng trong kỹ thuật bào chế nhũ tương thuốc ngày càng phong phú, gồm các loại khác nhau về nguồn gốc, cấu trúc và tính chất lý hoá cũng như khả năng nhũ hoá của chúng. Để hệ thống hoá khi nghiên cứu và sử dụng các chất nhũ hoá, có thể sắp xếp các hợp chất này vào ba nhóm lớn:

1. Các chất nhũ hoá có nguồn gốc thiên nhiên.
2. Các chất nhũ hoá tổng hợp hoặc bán tổng hợp.
3. Các chất rắn ở dạng hạt rất nhỏ.

Trong mỗi nhóm dựa vào cấu trúc hoá học và tính chất để chia thành các phân nhóm và chỉ xem xét cụ thể những chất hay gặp nhất trong thực hành bào chế.

1. Yêu cầu đối với chất nhũ hoá

Chất nhũ hoá lý tưởng đối với các nhũ tương thuốc không chỉ là những chất nhũ hoá mạnh mà đồng thời còn phải là tá dược tốt. Vì vậy phải đáp ứng được yêu cầu cụ thể sau đây:

1 - Có khả năng nhũ hoá mạnh đối với nhiều loại dược chất và chất phụ hay gặp trong các dạng thuốc để chỉ dùng với khối lượng rất nhỏ đã đủ gây tác dụng nhũ hoá mong muốn.

2 - Bền vững, ít bị tác động của các yếu tố như pH, nhiệt độ, chất điện giải, chất háo nước, vi khuẩn, nấm mốc... làm hỏng hoặc biến chất và do đó mất hoặc giảm tác dụng nhũ hoá.

3 - Không gây tương kỵ lý, hoá học với các dược chất và chất phụ hay gặp trong thuốc.

4 - Không có tác dụng dược lý riêng hoặc nếu có thì phải là có tác dụng dược lý hợp đồng với các dược chất có trong thuốc.

5 - Không có màu sắc hoặc mùi vị riêng hoặc có mùi dễ chịu (tiêu chuẩn này quan trọng đối với chất nhũ hoá dùng để điều chế các nhũ tương thuốc uống).

Trên thực tế rất hiếm có chất nhũ hoá lý tưởng đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn nói trên. Vì vậy, phải tùy theo yêu cầu cụ thể của thuốc nhũ tương cần điều chế mà lựa chọn chất nhũ hoá thích hợp và nhiều khi phải dùng phối hợp nhiều chất nhũ hoá mới thu được kết quả mong muốn.

2. Các chất nhũ hoá thường dùng

2.1. Các chất nhũ hoá thiên nhiên

Là các chất đầu tiên được sử dụng trong các nhũ tương thuốc. Ngày nay tuy đã có nhiều chất nhũ hoá tổng hợp tốt hơn, song một số chất này vẫn còn rất hay được dùng.

Xét về thành phần hoá học, các chất này gồm nhiều loại khác nhau:

2.1.1. Các carbohydrat

Hay được dùng làm các chất nhũ hoá gồm các loại gồm: Arabic, adragant, tragacant; pectin, tinh bột, thạch, các alginat, các loại chất nhầy... Là những chất có phân tử lớn và dễ hòa tan hoặc trương nở trong nước, tạo ra dịch keo có độ nhớt lớn. Các chất này thường được gọi là các chất keo thân nước, có tác dụng nhũ hoá cho nhũ tương D/N, đồng thời là những chất có tác dụng ổn định do dịch thể của chúng có độ nhớt khá cao.

Ưu điểm chung: Không màu, không vị và không có tác dụng dược lý riêng. Làm dịu niêm mạc bộ máy tiêu hoá và có khả năng che dấu mùi vị của một số dược chất nên rất hay được dùng làm chất nhũ hoá ổn định trong các nhũ tương và chất gây thẩm nhâm biến dược chất rắn sơ nước thành thân nước trong các hỗn dịch thuốc uống.

Nhược điểm: Dễ bị vi khuẩn, nấm mốc, cũng như của các chất điện giải và các chất háo nước (cồn, glycerin ...) ở nồng độ cao làm hỏng hoặc biến chất và do đó bị giảm hoặc mất tác dụng nhũ hoá hoặc gây thẩm.

• Gôm Arabic:

Là sản phẩm của nhiều loại acacia có thành phần phức tạp. Cấu tạo chủ yếu bởi một hỗn hợp các muối calci, magnesi và kali của acid arabinic, các đường pentose, methylpentose, hexose và một số enzym oxy-hóa (oxydase và peroxydase).

Ở nhiệt độ thường, tan hoàn toàn trong một lượng nước khoảng gấp hai lần lượng gôm. Dung dịch có pH hơi acid và trong dung dịch các micell của gôm tích điện âm (do sự có mặt của các nhóm carboxylic và sulfonic có trong thành phần).

Gôm Arabic rất hay được dùng làm chất nhũ hoá trong kỹ thuật điều chế các potio. Vì ngoài các ưu điểm chung (về màu sắc, mùi vị và tác dụng dược lý) như tất cả các chất khác trong nhóm, còn có ưu điểm riêng là dễ hòa tan trong nước ở nhiệt độ thường và có khả năng làm giảm sức căng bề mặt. Do đó có thể dùng dưới dạng bột hoặc dịch thể và gây được tác dụng nhũ hoá nhanh ngay cả trong điều kiện chỉ có phương tiện thủ công thô sơ như cối chày để chế nhũ tương.

Tỷ lệ gôm cần dùng để nhũ hoá các loại dầu lỏng thường vào khoảng 25 - 50% so với lượng dầu (thay đổi tùy theo loại gôm tốt hoặc xấu và tùy theo phương tiện gây phân tán mạnh hay yếu). Đối với các loại dược chất, tỷ lệ gôm cần dùng để nhũ hoá thay đổi theo tỷ trọng của các dược chất: với các dược chất có tỷ trọng trung bình (gaiacol, creozot...) cần dùng tỷ lệ gôm bằng 50%; với các dược chất có tỷ trọng nhỏ (tinh dầu) cần dùng tỷ lệ gôm bằng lượng dược chất; với các dược chất có tỷ trọng lớn (bromoform, carbon tetrachlorid ...) cần dùng tỷ lệ gôm gấp hai lần lượng dược chất.

Khi dùng gôm Arabic làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm trong các nhũ tương và hỗn dịch thuốc, để tránh các tương kỵ có thể xảy ra, cần lưu ý một số tính chất sau đây của nó:

- Bị kết tủa bởi các kim loại nặng, bởi cồn có nồng độ từ 35% trở lên và bởi các chất điện giải nồng độ cao.
- Có thể gây ra một số tương kỵ kết tủa do chứa ion calci.
- Dung dịch gôm có pH khá acid nên có thể gây phân huỷ muối carbonat và hydracarbonat.
- Có chứa một số enzym oxy hoá nên có thể làm oxy hoá biến chất một số dược chất dễ bị oxy hoá hay gặp trong các dạng thuốc như: antypyrin, pyramidon, gaiacol, tanin. Để loại trừ khả năng trên nên diệt các enzym oxy hoá trước bằng cách sấy gôm 100°C trong một giờ, hoặc đun sôi dung dịch gôm trong 30 phút hoặc đun cách thủy sôi trong một giờ.

• **Gôm Adragant:** *Adragant*

Là sản phẩm của cây Astragalus gumifera, họ Cánh bướm. Cấu tạo bởi một hỗn hợp gồm: khoảng 20 - 30% tragacantin là một polysaccharid acid và khoảng 70 - 80% basorin là polysaccharid trung tính có cấu tạo gần giống pectin.

Ở nhiệt độ thường gôm adragant hút nước và trương nở chậm, ở nhiệt độ cao trương nở nhanh hơn. Để hòa tan được dễ dàng nên làm ẩm gôm trước bằng một lượng nhỏ cồn glycerin rồi mới thêm nước vào khuấy trộn.

Dịch thể gôm adragant có độ nhớt khoảng 50 lần lớn hơn độ nhớt của dung dịch gôm Arabic có cùng nồng độ và với nồng độ > 2% khi để nguội sẽ biến thành dạng gel nên mất khả năng nhũ hoá.

Gôm adragant không có khả năng làm giảm sức căng bề mặt nhưng tạo với nước dung dịch keo có độ nhớt lớn, nên chỉ hay được dùng làm chất ổn định phối hợp với gôm arabic trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương.

Tỷ lệ gôm adragant dùng phối hợp với gôm Arabic không nên quá 1/10, vì với tỷ lệ cao hơn sẽ cản trở gôm Arabic gây tác dụng nhũ hoá.

Gôm adragant đặc biệt hay được dùng để chế các nhũ tương có các dược chất tỷ trọng nhỏ như các tinh dầu.

Cũng như gôm Arabic, gôm adragant còn được dùng làm chất gây thấm trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch. Gôm adragant không chứa các enzym oxy hoá, nhưng cũng như gôm Arabic nó dễ bị kết tủa bởi cồn, các chất điện giải và các chất háo nước ở nồng độ cao.

Ngoài hai loại gôm nói trên, nhiều nước trên thế giới đã nghiên cứu sử dụng các loại gôm khác lấy từ các loại thực vật có trong nước để làm chất nhũ hoá và gây thấm, như gôm tragacant, gôm mơ (*Armeniacae vulagaris...*). Hai loại gôm Arabic và tragacant được coi như chất nhũ hoá ion hoá; tan trong nước và phân ly thành ion dương Mg, Ca và K. Ion âm có tác dụng nhũ hoá là gốc của acid hữu cơ có bản chất polysaccharid.

Nước ta có nhiều loại cây cho gôm như mơ, đào, mận ... nên có thể nghiên cứu việc thu lượm và tiêu chuẩn hoá để sử dụng thay thế cho các loại gôm phải nhập nội nói trên.

- **Thạch:**

Thạch được chế biến từ một số loại rong biển gặp nhiều ở các vùng bờ biển châu Á. Cấu tạo chủ yếu bởi galactan, một polysaccharid phức tạp khi thủy phân hoàn toàn sẽ cho đường galactose.

Cũng như gôm adragant, thạch không có khả năng làm giảm sức căng bề mặt nhưng tạo với nước dịch keo có độ nhớt lớn, do đó thường hay được dùng làm chất nhũ hoá phối hợp với gôm Arabic khi chỉ có phương tiện thủ công thô sơ để chế nhũ tương.

Đặc biệt thạch hay được dùng để chế các nhũ tương nhuận tràng hoặc tẩy vị ngoài tác dụng nhũ hoá còn có tác dụng làm mềm, làm tăng khối phân và kích thích nhu động ruột nên có thể gây tác dụng dược lý hợp đồng với hoạt chất.

Ở nhiệt độ thường thạch hút nước phồng lên và hòa tan ở nhiệt độ sôi.

Với nồng độ lớn hơn 1% khi để nguội dịch thạch sẽ chuyển thành gel rắn mất khả năng nhũ hoá. Vì vậy để làm chất nhũ hoá thường dùng thạch dưới dạng dịch thể loãng. Thạch chỉ có tác dụng nhũ hoá trong môi trường kiềm nhẹ.

Cần lưu ý rằng dịch thạch chỉ bền ở môi trường trung tính hoặc hơi kiềm (pH=8) và dễ bị kết tủa bởi tanin, bởi cồn nồng độ từ 50% trở lên và bởi các chất điện giải ở nồng độ cao.

2.1.2. Các saponin

Các saponin là những heterosid phân tử gồm hai phần: aglycol không phân cực thân dầu và đường phân cực thân nước, nên saponin là các chất diện hoạt và do đó có khả năng nhũ hoá thực sự và gây thấm mạnh.

Saponin dễ hòa tan trong cồn và trong nước nên là chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N.

Saponin có nhược điểm gây phá huyết và kích ứng niêm mạc bộ máy tiêu hoá nên chỉ hay được dùng để điều chế các dạng thuốc hỗn dịch và nhũ tương dùng ngoài (bôi, xoa,...). Để làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm thường hay dùng dạng cồn thuốc chế từ các dược liệu thảo mộc chứa saponin (theo tỉ lệ 1/5 cồn 60°).

Mỗi nước tùy theo nguồn dược liệu chứa saponin của mình thường quy định một vài loại cồn thuốc chế từ các dược liệu thuộc loại này để làm chất nhũ hoá và gây thấm (ví dụ: Pháp quy định có thể sử dụng hai thứ cồn salsepareille và quillaya vào các mục đích trên. Cồn quillaya chỉ dùng để chế các hỗn dịch và nhũ tương thuốc dùng ngoài, cồn salsepareille có thể dùng cho cả thuốc uống vì ít độc hơn).

Chúng ta có thể chế cồn bồ hòn hoặc bồ kết để dùng làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm trong các nhũ tương và hỗn dịch thuốc dùng ngoài. Cứ một phần các loại cồn thuốc nói trên có thể nhũ hoá được một phần tinh dầu, 7 - 8 phần các loại dầu lỏng, 3 - 4 phần các dược chất không tan trong nước và có tỷ trọng trung bình như gaiacol, creozot.

Để làm chất gây thấm thường dùng các loại cồn thuốc nói trên đồng lượng với các dược chất rắn sơ nước.

2.1.3. Các protein

Các protein hay được dùng làm chất nhũ hoá gồm một số chất như gelatin, sữa, lòng đỏ trứng và dẫn chất.

Cũng như các carbohydrat, các chất này có phân tử lớn, dễ hòa tan hoặc phân tán trong nước tạo ra dịch keo có độ nhớt lớn, nên cũng thường được gọi là chất keo thân nước và cũng là những chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N.

Nhiều chất thuộc nhóm này có khả năng nhũ hoá khá mạnh nhưng nhìn chung đều có nhược điểm dễ bị thủy phân, biến chất và dễ bị chua, thối nên không bảo quản được lâu, dễ bị đông vón khi nhiệt độ tăng.

Các chất thuộc nhóm này hay được dùng gồm: gelatin, gelactose, sữa, casein và lòng đỏ trứng.

• Gelatin

Gelatin thu được bằng cách thủy phân không hoàn toàn chất collagen có trong da, gân, xương của động vật. Thường gặp dưới dạng tấm mỏng hoặc mảnh nhỏ dẻo dai màu vàng nhạt.

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

Tùy theo thủy phân collagen bằng acid hoặc kiềm sẽ thu được hai loại gelatin có điểm đẳng điện khác nhau:

- Loại A thu được bằng cách thủy phân collagen bằng acid có điểm đẳng điện trong khoảng pH 7 - 9.
- Loại B thu được bằng cách thủy phân collagen bằng kiềm có điểm đẳng điện trong khoảng pH 4,7 - 5.

Ta biết rằng nếu đưa dịch thể gelatin về pH thấp hơn điểm đẳng điện của nó, phân tử gelatin sẽ tích điện dương và tác dụng như một chất nhũ hoá cation, trái lại nếu đưa về pH cao hơn điểm đẳng điện, phân tử gelatin sẽ tích điện âm và tác dụng như một chất nhũ hoá anion. Dựa trên cơ sở này, khi điều chế gelatin để làm chất nhũ hoá người ta thường dùng acid tartric để thủy phân, rồi dùng natri hydrocarbonat để đưa pH của dung dịch gelatin về pH 7 - 8, ở pH này các loại gelatin nói trên sẽ có tác dụng nhũ hoá mạnh.

Khi sử dụng phối hợp gelatin với các chất khác, để tránh tương kỵ cần lưu ý đến vấn đề điện tích. Ví dụ nếu dùng phối hợp các loại chất keo có tích điện âm như gôm hoặc thạch phải dùng gelatin loại thủy phân bằng kiềm mang điện tích âm.

Gelatin hay được dùng làm chất nhũ hoá với tỷ lệ 1% và dưới dạng dịch thể trong các nhũ tương dầu cá nhưng đòi hỏi phải có phương tiện gây phân tán mạnh (như máy khuấy hoặc máy đồng nhất...) mới thu được kết quả tốt.

- **Gelactose:**

Gelatin có nhược điểm chỉ hòa tan ở nhiệt độ cao, dung dịch đặc khi để nguội sẽ biến thành thể gel rắn mất tác dụng nhũ hoá và đòi hỏi phải có phương tiện gây phân tán mạnh mới cho kết quả tốt, làm cho việc sử dụng cũng bị hạn chế.

Để sử dụng làm chất nhũ hoá và chất gây thấm được thuận tiện hơn, hay dùng gelactose là một sản phẩm thủy phân hoàn toàn của gelatin thu được bằng cách đem thủy phân trong nồi hấp ở 2 atm trong 2 giờ một hỗn hợp gồm 1 phần gelatin và 2 phần nước, đoạn lấy ra bốc hơi, sấy khô và tán thành bột mịn.

Gelactose thường được dùng làm chất nhũ hoá và chất gây thấm thay thế gôm Arabic với nồng độ và cách dùng tương tự như khi dùng gôm.

- **Sữa:**

Sữa là một nhũ tương thiên nhiên cấu tạo bởi khoảng 3 - 4% chất béo, được nhũ hoá trong nước nhờ tác dụng của các protein (chủ yếu là casein) có trong sữa.

Tuy đã là một nhũ tương, sữa vẫn còn khả năng nhũ hoá thêm pha dầu vì chứa một tỷ lệ casein tương đối lớn (khoảng 3%).

Để làm chất nhũ hoá thường dùng sữa bột hoặc sữa đặc. Một phần sữa bột có thể nhũ hoá được 2 phần pha dầu và 1 phần sữa đặc có thể nhũ hoá được 5 phần pha dầu. Đặc biệt sữa hay được dùng để chế các nhũ tương thuốc bổ dùng cho trẻ em có dầu cá hoặc các loại vitamin tan trong dầu hoặc để chế các loại nhũ tương dinh dưỡng.

Vì sữa rất dễ bị chua dưới tác dụng của nấm mốc nên chỉ có thể dùng để chế các nhũ tương dùng ngay trong một vài ngày.

- **Casein:**

Sữa có khả năng nhũ hoá chủ yếu do casein nên casein được chiết xuất ra từ sữa và được tinh chế để dùng làm chất nhũ hoá.

Thường dùng loại muối natri caseinat tan trong nước để chế các nhũ tương thuốc bổ. Một phần muối trên có thể nhũ hoá được 10 phần pha dầu.

- **Lòng đỏ trứng:**

Lòng đỏ trứng là một nhũ tương đậm đặc cấu tạo bởi 30% chất béo được nhũ hoá trong nước nhờ tác dụng của các protein (chiếm tỷ lệ khoảng 15%), lecithin (chiếm tỷ lệ khoảng 7%) và cholesterol.

Do có chứa một tỷ lệ rất lớn các chất nhũ hoá nên mặc dù đã là một nhũ tương, lòng đỏ trứng vẫn còn khả năng nhũ hoá mạnh. D/N

Một lòng đỏ trứng gà nặng khoảng 10 - 15g có thể nhũ hoá được 100 - 120 ml dầu lỏng và khoảng 50 - 60ml tinh dầu hoặc các dược chất lỏng khác không tan trong nước như creozot, gaiacol,...

Để làm chất nhũ hoá, thường dùng lòng đỏ trứng gà còn tươi, lọc qua gạc để loại các sợi albumin không tan, đoạn thêm từng lượng nhỏ pha dầu vào khuấy trộn để tạo ra nhũ tương và thêm nước cho đủ lượng nhũ tương yêu cầu.

Trước kia lòng đỏ trứng hay được dùng trong việc chế các nhũ tương thuốc dùng ngoài để bôi xoa. Ngày nay chỉ hay được dùng để chế các nhũ tương thuốc bổ hoặc nhũ tương dinh dưỡng.

2.1.4. Các sterol N/D

Diễn hình cho các chất nhũ hoá loại này là cholesterol và các dẫn chất isocholesterol, metacholesterol có nhiều trong lanolin (sáp lông cừu), trong mỡ lợn, dầu cá và lòng đỏ trứng,...

Phân tử cholesterol được cấu tạo gồm hai phần: thân dầu và thân nước, nên có tác dụng diện hoạt và do đó có khả năng nhũ hoá và gây thấm.

Phần thân dầu trội hơn phần thân nước (cấu tạo bởi một nhóm - OH thân nước độc nhất) nên cholesterol dễ hòa tan trong dầu và là chất nhũ hoá tạo nhũ tương kiểu N/D.

Chính do có chứa cholesterol với tỷ lệ khá cao (khoảng 3 - 4% ở dạng tự do và khoảng 20% ở dạng ester với acid béo) nên lanolin có khả năng nhũ hoá một lượng nước gấp hai lần khối lượng của bản thân và do đó hay được dùng làm tá dược nhũ hoá.

Ngày nay cholesterol đã được chiết riêng để làm chất nhũ hoá trong các dạng thuốc mỡ, thuốc xoa, thuốc đạn, trứng nhũ tương và làm chất gây thấm, trong các hỗn dịch thuốc tiêm dầu. Cholesterol thường được dùng trong các dạng thuốc nói trên với nồng độ từ 1 - 5%.

Cũng thuộc nhóm các sterol có khả năng nhũ hoá gặp ở trạng thái thiên nhiên, còn có thể kể đến các acid mật (như acid cholic, taurocholic, glycolic,...) ở dạng muối kiềm tan trong nước. Các chất này là chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N đóng vai trò hết sức quan trọng, giúp cho việc chuyển hoá các chất béo trong cơ thể người và động vật. Nhưng vì có vị rất đắng và đắt tiền nên rất ít được làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương và hỗn dịch thuốc uống.

2.1.5. Các phospholipid

Lecithin là điển hình cho loại chất này hay được dùng làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm trong các nhũ tương và hỗn dịch thuốc. Gặp nhiều ở trạng thái thiên nhiên trong lòng đỏ trứng, trong đồ tương, nhưng trong thực tế các lecithin lấy từ lòng đỏ trứng hay dùng nhất.

Lecithin là chất diện hoạt có khả năng nhũ hoá khá mạnh. Tuỳ theo sự thay đổi các acid béo và các base amin kết hợp trong phân tử sẽ có các chất lecithin khác nhau.

Ngoài ra còn có hai dạng đồng phân α và β . Nhưng ở trạng thái thiên nhiên chỉ gặp thể α

Không hòa tan nhưng dễ phân tán trong nước, lecithin là chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N.

Vì không độc, lecithin rất hay được dùng làm chất nhũ hoá hoặc gây thấm trong nhiều dạng nhũ tương hỗn dịch thuốc uống, tiêm và dùng ngoài.

Có nhược điểm là rất dễ bị oxy hoá bởi tác dụng của không khí, ánh sáng, môi trường kiềm nên để bảo quản cần cho thêm các chất chống oxy hoá thích hợp.

2.2. Các chất nhũ hoá tổng hợp và bán tổng hợp

Các chất nhũ hóa tổng hợp và bán tổng hợp ngày càng được sử dụng một cách rộng rãi hơn làm chất nhũ hoá, chất gây thấm, chất trung gian hòa tan, làm tá dược trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương, hỗn dịch, dung dịch và một số dạng thuốc khác.

Nhìn chung so với các chất nhũ hoá thiên nhiên, các chất này có ưu điểm nổi bật là thường có tác dụng nhũ hoá mạnh và vững bền, ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố bên ngoài như pH, nhiệt độ, vi khuẩn, nấm mốc hơn.

Xét về cơ chế tác dụng nhũ hoá, có thể sắp xếp thành hai nhóm lớn, gồm:

- Các chất diện hoạt (chất nhũ hoá thực sự).
- Các chất nhũ hoá ổn định.

Mỗi nhóm trên bao gồm nhiều loại chất khác nhau về cấu trúc và tính chất nên có thể sắp xếp thành nhiều phân nhóm.

2.2.1. Các chất diện hoạt

Các chất diện hoạt là một nhóm khá lớn của các hợp chất hoá học có thể thu được bằng các phương pháp tổng hợp hoá học hoặc chiết xuất từ nguyên liệu thực vật, động vật và khoáng vật.

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

Các chất diện hoạt điển hình là những hợp chất lưỡng thân, trong phân tử của chúng có chứa các nhóm thân nước và thân dầu:

– Phần thân nước của phân tử chất diện hoạt có momen lưỡng cực tĩnh điện và thông thường được tạo nên bởi các nhóm carboxyl ($-\text{COO}$), sulfat ($-\text{SO}_2$), mạch polyoxyethylen và các nhóm khác. Trong thành phần các nhóm này thường chứa nitơ, đôi khi chứa phosphor hoặc lưu huỳnh.

– Phần thân dầu của phân tử thường là gốc hydrocarbon không có momen lưỡng cực rõ rệt, vì vậy chúng có bản chất gần giống môi trường không hoặc ít phân cực. Gốc hydrocarbon có thể mạch thẳng hoặc mạch vòng (thường gặp nhất là dẫn chất của benzen và naphtalen).

Phần thân nước và thân dầu của phân tử có thể liên kết trực tiếp với nhau như trong trường hợp kali oleat; hoặc cũng có thể tách riêng nhau như trong phân tử ether polypropylen glycol oxyethylen hoá, hai nhóm phân cực nằm ở hai đầu, còn phần không phân cực nằm ở giữa.

Đối với distearat thì ngược lại, các nhóm thân dầu nằm ở hai phía của phân tử.

Chỉ có các chất diện hoạt mà trong phân tử hai phần này không cân bằng nhau mới có khả năng làm giảm sức căng bề mặt các chất lỏng, các pha và kết quả là làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha.

Các chất diện hoạt dùng trong dược phẩm gồm 4 phân nhóm:

- Chất diện hoạt cation.
- Chất diện hoạt anion.
- Chất diện hoạt lưỡng tính.
- Chất diện hoạt không ion hoá.

Giá trị cân bằng dầu - nước: HLB

Cân bằng dầu - nước (Hydrophyle Lipophyle Balance-HLB) là một con số cụ thể phản ánh mối tương quan giữa hai phần thân dầu và thân nước của một phân tử chất diện hoạt. Khi phân tử chất diện hoạt không bị thay đổi cấu trúc hoá học và hoàn toàn tinh khiết thì giá trị này là một hằng số. Điều đó giải thích tại sao trong các tài liệu khác nhau ghi phần thập phân của giá trị HLB của cùng một chất lại khác nhau. Do độ tinh khiết của mẫu thử không đồng nhất.

Theo hệ thống HLB của W.Griffin (1949) mỗi chất diện hoạt có một giá trị HLB nhất định. Acid oleic có giá trị HLB thấp nhất (1), còn natri laurylsulfat có giá trị HLB cao nhất (40). Tất cả các chất còn lại có giá trị HLB nằm trong giới hạn từ 1 - 40. Trên cơ sở HLB người ta có thể xác định được khả năng sử dụng các chất diện hoạt.

Ví dụ:

Giá trị HLB	Ứng dụng của các chất diện hoạt
3 - 6	Chất nhũ hoá cho nhũ tương N/D
7 - 9	Chất gây thấm
8 - 13	Chất nhũ hóa cho nhũ tương D/N
13 - 15	Chất tẩy rửa
15 - 18	Chất hỗ trợ hòa tan.

Cần chú ý rằng giá trị HLB đặc trưng không chỉ cho chất diện hoạt mà còn có ý nghĩa đối với pha dầu. Giá trị HLB có thể xác định được bằng thực nghiệm hoặc tính toán theo công thức. Các chất có giá trị HLB bằng 7 không có tác dụng nhũ hoá.

Giá trị HLB cho phép lựa chọn các chất nhũ hoá (hoặc hỗn hợp của chúng) thích hợp để điều chế nhũ tương D/N hoặc N/D. Dựa vào giá trị HLB của các chất nhũ hoá trong một hỗn hợp các chất nhũ hoá cùng loại và khác loại (cho nhũ tương cùng kiểu hoặc khác kiểu) cũng như kiểu nhũ tương muốn điều chế, người ta có thể xác định được tỷ lệ các hợp phần trong hỗn hợp khi biết tổng khối lượng cần thiết để nhũ hoá của chúng.

Cần chú ý rằng giá trị HLB của các chất diện hoạt không ion hoá không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của các chất điện ly trong môi trường và giá trị HLB tính toán được theo công thức toán học đã không đề cập đến một đặc tính quan trọng trong phân tử chất diện hoạt đó là cấu trúc không gian của phân tử. Cấu trúc không gian của phân tử chất diện hoạt có ảnh hưởng rất lớn đến khả năng tạo nhũ tương và độ vững bền của nhũ tương tạo thành. Vì vậy độ vững bền của một nhũ tương được điều chế nhờ chất nhũ hoá có thành phần hoá học như nhau, giá trị HLB được tính toán như nhau nhưng có cấu trúc không gian khác nhau thì độ vững bền của nhũ tương thu được rất khác nhau. Ví dụ độ vững bền của nhũ tương điều chế với glyceryl monooleat đồng phân cis thấp hơn nhiều so với nhũ tương điều chế với đồng phân trans, mặc dù cả hai loại đồng phân này có cùng giá trị HLB như nhau.

Giá trị HLB của một số hợp chất thông dụng	
Acid oleic	1,0
Span 85	1,8
Span 80	4,3
Span 60	4,7
Span 20	8,6
Tween 60	14,9
Tween 80	15,0
Tween 20	16,7
Natri oleat	20,0
Natri dodecyl (lauryl) sulfat	40,0

Các chất diện hoạt không ion hoá có độ bền vững cao dưới tác dụng của acid, kiềm và muối của chúng, có thể dễ dàng phối hợp với đa số các dược chất và dung môi hữu cơ.

Các chất diện hoạt không ion hoá thông dụng nhất hiện nay:

- Tween 20 (21,40,60,61,65,80,81)
- Span 20 (40,60,65,80,85)
- Các đường béo: sorbester S-12 (212,312,17,217,317,18,218)
- Các mirj: mirj45 (49,51,52,53,59).

Các ester của triglycerin với acid béo:

Từ 3 phân tử glycerin loại 2 phân tử nước thu được triglycerin. Ester hóa với các acid béo có mạch carbon chứa 16 - 18 nguyên tử carbon ở nhiệt độ 200°C. Ở nhiệt độ thường thể chất giống sáp. Tác dụng nhũ hóa khá mạnh. Ester hóa 1 - 2 nhóm -OH của triglycerin sẽ thu được chất nhũ hóa cho nhũ tương D/N. Ester hóa 3 nhóm -OH trở lên cho chất nhũ hóa tan trong dầu, cho nhũ tương N/D.

2.2.2. Các chất nhũ hoá ổn định

Các polyoxyethylen glycol:

Thường được gọi tắt và viết tắt là P.E.G, hoặc dưới nhiều tên quy ước như macrogol, carbowax,... Là những sản phẩm trùng hợp cao phân tử thu được bằng cách ngưng tụ oxyethylen với nước. Trọng lượng phân tử và lý tính của các sản phẩm thu được thay đổi tùy theo số lượng của nhóm oxyethylen.

Ở nhiệt độ thường, các sản phẩm có trọng lượng phân tử trung bình trong khoảng từ 200 - 700 có thể chất lỏng sũng sánh như dầu; các sản phẩm có trọng lượng trung bình >1000 có thể chất từ mềm như vaselin đến rắn như sáp.

Nhìn chung các P.E.G đều dễ hòa tan trong nước, nhưng có độ tan giảm khi khối lượng phân tử tăng, ngoài ra còn dễ hòa tan trong cồn, cloroform, aceton nhưng không tan trong ether, các dầu béo và dầu khoáng.

Có ưu điểm là vững bền về mặt lý hoá, không dễ bị tác dụng của vi khuẩn, nấm mốc, không có màu sắc, mùi vị và tác dụng riêng, không độc. Không phải là chất nhũ hoá thực sự nhưng là chất ổn định tốt đối với nhũ tương, có tính thân nước mạnh nên có khả năng gây thấm, biến được chất rắn sơ nước thành thân nước và có khả năng hòa tan đối với nhiều dược chất ít tan trong nước. Vì vậy hay được dùng làm chất gây thấm, làm chất nhũ hoá và làm dung môi trong kỹ thuật điều chế các dạng hỗn dịch, nhũ tương và dung dịch thuốc.

Ngoài ra còn được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ, thuốc đạn và thuốc viên.

Các alcol polyvinyl:

Là những sản phẩm trùng hợp cao phân tử của alcol vinylic thu được bằng cách thủy phân polyvinyl acetat.

Là bột màu trắng ngà, háo ẩm, vững bền ngoài ánh sáng.

Tan trong nước và glycerin. Độ tan giảm theo mức độ trùng hợp. Dung dịch trong nước có sức căng bề mặt thấp, pH gần trung tính và độ nhớt thay đổi, phụ thuộc vào nồng độ. Không tan trong cồn và các dung môi hữu cơ khác. Do đó, khả năng làm tăng độ nhớt, làm giảm sức căng bề mặt của nước và tác dụng như một chất keo bảo vệ. Không có tác dụng dược lý và mùi vị riêng đáng kể, các alcol polyvinyl hay được dùng làm chất gây thấm và chất nhũ hoá trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch và nhũ tương thuốc uống, tiêm và dùng ngoài.

Đặc biệt hay dùng trong kỹ thuật điều chế các dạng dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương, thuốc nhỏ mắt vì các chất này hoàn toàn trơ về mặt hoá học, có độ tinh khiết cao, có thể diệt khuẩn được và thích hợp với các niêm mạc mắt, giúp cho sự phục hồi nhanh chóng các tổn thương về mắt và làm cho thuốc tiếp xúc lâu hơn với niêm mạc mắt.

Để sử dụng vào các mục đích nói trên, thường dùng các loại alcol polyvinyl có độ nhớt lớn (chứa khoảng 10 - 15% gốc acetyl chưa bị thủy phân) chỉ cần dùng với nồng độ khoảng 2 - 5% là đã gây được tác dụng mong muốn.

Các dẫn chất của cellulose:

Cellulose là một polysaccharid trùng hợp cao phân tử, mỗi phân tử được cấu tạo bởi hàng ngàn đơn vị glucose ngưng tụ.

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

Do có các ưu điểm nói trên, các chất này hay được dùng làm chất gây thấm, nhũ hoá trong các dạng hỗn dịch và nhũ tương để uống, tiêm và dùng ngoài, làm tá dược trong thuốc viên, thuốc mỡ (kể cả thuốc mỡ tra mắt).

Hay dùng nhất là methylcellulose (MC, celacol), hydroxymethyl cellulose (Natrosol 250), carboxymethylcellulose (CMC), NaCMC (Edifas, Cellosize), carboxypolymethylcellulose (Carbopol), ...

Một số trong các dẫn chất này tan trong nước tạo ra dịch keo có pH gần trung tính và độ nhớt phụ thuộc vào loại dẫn chất, nồng độ của dẫn chất có trong dung dịch, pH và nhiệt độ.

Các dẫn chất có mức độ ether hoá khác nhau sẽ có độ hòa tan khác nhau trong nước và dung dịch sẽ có độ nhớt khác nhau. Nhìn chung độ hòa tan giảm khi tăng nhiệt độ. Nhưng để hòa tan nhanh có thể làm cho các chất này thấm nước và trương nở nhanh bằng cách đun nóng, sau đó làm lạnh ngay đồng thời khuấy trộn liên tục cho tới khi thu được một dịch thể đồng nhất. Các chất này không tan trong các dung môi hữu cơ như ether, cloroform, cồn cao độ, nhưng tan ngay trong các hỗn hợp cồn và nước. Bị kết tủa bởi tannin và muối của các acid vô cơ.

Các dẫn chất carboxymethyl của cellulose dễ hòa tan cả trong nước lạnh và nước nóng, tạo dung dịch rất vững bền và tích điện âm. Nhưng không có khả năng

làm giảm sức căng bề mặt của nước nên chỉ hay được dùng làm chất ổn định, tăng độ nhớt trong các hỗn dịch và nhũ tương thuốc.

Khi gặp tác dụng của các acid mạnh, các dẫn chất này sẽ kết tủa dưới dạng acid glycolic và tạo muối không tan với các ion kim loại nặng, nhưng không bị kết tủa bởi tannin.

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

Là những chất rắn không tan trong nước và dầu, dưới dạng bột rất mịn. Muốn có tác dụng nhũ hoá, kích thước của các tiểu phân bột phải bé hơn rất nhiều lần kích thước các tiểu phân pha phân tán của nhũ tương.

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

Những chất khả năng thấm nước và dầu như nhau thì nếu trộn chất nhũ hoá với pha nào trước thì pha đó sẽ là môi trường phân tán của nhũ tương. Hay dùng nhất là bentonit, magnesi alumini silicat (veegum), hectorit, cellulose bột siêu mịn.

Ngoài các chất nhũ hoá và hỗn hợp của chúng nói trên, hiện nay người ta còn điều chế sẵn một số sản phẩm dưới tên gọi là sáp nhũ hoá dùng làm tá dược cho một số dạng thuốc có cấu trúc nhũ tương và mỹ phẩm. Ví dụ:

Sản phẩm	Thành phần tan trong dầu	Thành phần tan trong nước
Sáp nhũ hoá (anionic)	Alcol cetostearyllic	Natri dodecyl (lauryl) sulfat
Sáp nhũ hoá cetrimid (cationic)	Alcol cetostearyllic	Cetrimid (hexadecyl trimethyl amoni bromid)
Sáp nhũ hoá cetomacrogol (non-ionic)	Alcol cetostearyllic	Cetomacrogol (polyoxyethylen monohexadecyl ether)

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

Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự hình thành, độ ổn định và sinh khả dụng của nhũ tương thuốc. Một số yếu tố thuộc về bản chất vốn có của hai pha (sức căng bề mặt của hai pha, độ nhớt của hai pha). Một số yếu tố có liên quan đến kỹ thuật điều chế và lựa chọn chất nhũ hóa (kích thước các tiểu phân, cường độ và thời gian tác dụng của lực gây phân tán, trang thiết bị...). Một số yếu tố khác có tính chất ngoại lai (nhiệt độ trong quá trình nhũ hóa và bảo quản thành phẩm...), thiết bị và phương pháp nhũ hóa v.v...

Chúng ta hãy xem xét một số yếu tố chính:

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

Sức căng bề mặt phân cách pha trong nhũ tương là một yếu tố hết sức quan trọng, nó quyết định sự hình thành, độ bền vững của nhũ tương và kích thước của các tiểu phân phân tán.

Sự tạo thành các nhũ tương luôn luôn kèm theo sự hấp thụ năng lượng cơ học. Bề mặt được tạo ra mang năng lượng tự do mà năng lượng này phụ thuộc chủ yếu vào tổng diện tích bề mặt tiếp xúc và sức căng bề mặt giữa hai pha :

$$\varepsilon = \sigma.S$$

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

σ : Sức căng bề mặt phân cách (N/m)

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

Từ hệ thức trên chúng ta thấy diện tích bề mặt càng lớn bao nhiêu thì năng lượng tự do càng lớn bấy nhiêu và năng lượng chủ yếu được tập trung trên bề mặt phân cách pha. Một hệ phân tán như vậy sẽ không bền về mặt nhiệt động học và trong đó sẽ tự xảy ra các quá trình có xu hướng làm giảm năng lượng bề mặt tự do mà chủ yếu là quá trình tập hợp của các tiểu phân phân tán có kích thước bé thành các tiểu phân có kích thước lớn hơn và, dần dần nhũ tương sẽ bị phá hủy - tách thành hai lớp.

Trong quá trình hình thành nhũ tương, diện tích bề mặt phân cách pha tăng lên rất lớn (đến hàng triệu lần), diện tích này càng lớn chứng tỏ sự phân tán càng cao (kích thước các tiểu phân phân tán càng bé). Năng lượng bề mặt tự do càng lớn thì nhũ tương càng khó hình thành và kém vững bền. Vì vậy, để giảm năng lượng tự do xuống mức thấp nhất, biện pháp duy nhất là làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha.

Để nhũ tương có độ bền vững cần thiết, giữ được mức độ phân tán đã đạt được, phải làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha, cũng có nghĩa là làm giảm năng lượng bề mặt tự do đến giá trị tối thiểu. Trong thực tế, để thực hiện được điều đó người ta sử dụng các chất diện hoạt. Vì vậy, việc lựa chọn các chất diện hoạt thích hợp cho nhũ tương cần điều chế là một việc rất quan trọng. Ngoài các yêu cầu đối với các chất nhũ hóa nói chung ra, các chất nhũ hóa diện hoạt cần phải đảm bảo đặc tính là trong cấu trúc phân tử của chúng có các nhóm phân cực và không phân cực có khả năng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha xuống đến 5 dyn/cm (trong trường hợp lực gây phân tán yếu) với một lượng tối thiểu thích hợp chất nhũ hóa.

2. Ảnh hưởng của chất nhũ hóa

*gây phân tán
quyết định kiểu N.Tương*

Chất nhũ hóa có một ảnh hưởng đặc biệt quan trọng vì không chỉ có khả năng gây phân tán mà còn quyết định kiểu nhũ tương sẽ hình thành.

Chất nhũ hóa là chất có cấu tạo phân tử và tính chất lý hóa đặc biệt thường có một phần thân dầu và một phần thân nước. Do đó khi được cho thêm với một nồng độ rất nhỏ vào hai pha lỏng không đồng tan dầu và nước và tác dụng lực gây phân tán để tạo ra nhũ tương, thì phân tử các chất này có khả năng định hướng và sẽ tập trung lên trên các bề mặt tiếp xúc được tạo ra giữa dầu và nước, làm giảm sức căng bề mặt này, đồng thời tạo ra một màng mỏng liên tục đơn, đa phân tử hoặc ion đứng trung gian giữa dầu và nước, và cong vòng cung về phía pha lỏng nào mà nó dễ hòa tan hoặc dễ thấm hơn, giống như một lớp áo bao lấy các tiểu

phân của pha phân tán, từ đó tạo thành nhũ tương. Lớp áo này thường có độ bền cơ học nhất định và trong nhiều trường hợp còn mang điện tích tạo ra giữa các tiểu phân một lực đẩy tĩnh điện có tác dụng cản trở sự tập hợp và kết tụ các tiểu phân thành giọt to hơn, dẫn đến sự tách lớp nhũ tương.

Ngoài ra một số chất nhũ hóa còn làm cho nhũ tương vững bền do có khả năng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán trong nhũ tương.

Hầu hết các chất nhũ hóa ổn định có khả năng hydrat hóa hoặc trực tiếp làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha và làm thay đổi độ nhớt của môi trường phân tán, điều đó không chỉ giúp cho nhũ tương hình thành và ổn định mà còn ở một chừng mực nhất định nó làm thay đổi đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm.

Quá trình hydrat hóa của mạng chất nhũ hóa bao quanh các tiểu phân phân tán có tác dụng làm tăng tốc độ hấp thụ được chất có mặt trong pha phân tán và làm tăng tỷ lệ được chất được hấp thụ trên tổng lượng được chất có trong chế phẩm.

Các chất diện hoạt làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha do đó chúng làm thay đổi hệ số phân bố và hệ số khuếch tán được chất trong cả hai pha vì vậy mà mức độ giải phóng được chất và tốc độ hấp thụ tăng lên.

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

Trong hầu hết các nhũ tương lỏng, xung quanh các tiểu phân pha phân tán đều mang một lớp điện tích cùng dấu. Lớp điện tích này được tạo ra bởi:

- Mạng chất nhũ hóa xung quanh các tiểu phân pha phân tán có khả năng hydrat hóa.
- Khi dùng các chất nhũ hóa ion hóa.
- Các tiểu phân pha phân tán có khả năng hấp phụ các ion tồn tại tự do trong môi trường phân tán. Các tiểu phân này có cùng bản chất nên chúng chỉ hấp phụ các ion cùng loại dương hoặc âm.

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

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

Hai loại lực này đồng thời xuất hiện khi các tiểu phân pha phân tán sát nhau, do kết quả của chuyển động Brown của các tiểu phân pha phân tán trong môi trường phân tán, chúng không phụ thuộc lẫn nhau và có nguồn gốc khác nhau.

Mức độ tương tác giữa các tiểu phân để dẫn đến sự tập hợp các tiểu phân bé thành các tiểu phân lớn hơn được xác định bởi tổng hợp của hai loại lực này và có tính đến khoảng cách giữa các tiểu phân.

Nếu lực Van der Waals lớn hơn lực đẩy trong mọi khoảng cách thì nhũ tương sẽ không bền và dễ dàng phân lớp. Ngược lại, hàng rào năng lượng chống lại sự va chạm giữa các tiểu phân làm chúng khó tập hợp lại với nhau.

Khi trị số hàng rào năng lượng cân bằng với sự thay đổi năng lượng động học của các tiểu phân keo (năng lượng nhiệt-kT) quá trình phân lớp nhũ tương xảy ra rất chậm nhưng không tránh khỏi.

Nếu hàng rào năng lượng lớn hơn kT quá trình phân lớp thực tế không xảy ra. Nhũ tương rất bền và ổn định lâu dài.

4. Ảnh hưởng của độ nhớt môi trường phân tán

Nhũ tương càng vững bền khi môi trường phân tán có độ nhớt càng lớn. Vì độ nhớt của môi trường phân tán càng lớn, sự chuyển động của các tiểu phân của pha phân tán càng giảm nên xác suất chúng va chạm, tiếp xúc nhau để kết hợp thành hạt lớn dần, rồi tách hẳn thành lớp riêng cũng giảm đi. Các thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc trứng chế dưới dạng nhũ tương kiểu N/D thường rất vững bền, chính do môi trường phân tán trong các nhũ tương này là những thể mềm (hoặc gần như rắn). Trong kỹ thuật điều chế, để tăng độ vững bền của các nhũ tương lỏng kiểu D/N thường cho thêm các chất có khả năng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán như siro, glycerin, sorbitol, polyoxyethylen glycol, propylen glycol, alcol polyvinyl, các chất keo thân nước như các loại gôm, các chất nhầy, pectin, thạch, gelatin, các dẫn chất của cellulose hoặc các chất rắn ở dạng hạt rất nhỏ như bentonit... Còn để tăng độ nhớt trong các nhũ tương lỏng kiểu N/D thường dùng các xà phòng kim loại hoá trị hai trở lên.

5. Ảnh hưởng của tỷ trọng hai pha

Nhũ tương càng dễ hình thành và vững bền khi hai pha có tỷ trọng gần bằng nhau (nói cách khác là hiệu số tỷ trọng giữa chúng càng gần bằng không).

Ngược lại nếu hai pha có tỷ trọng khác nhau, nhũ tương thu được sẽ không vững bền và tùy theo pha phân tán có tỷ trọng nhỏ hơn hay lớn hơn tỷ trọng của môi trường phân tán, các tiểu phân của pha phân tán sẽ nổi lên bề mặt hoặc lắng xuống đáy bình đựng nhũ tương. Điều này xảy ra càng nhanh khi sự khác nhau về tỷ trọng giữa hai pha càng lớn.

Ví dụ: Nhũ tương thu được bằng cách lắc dầu với nước hoặc bromoform với nước thường không vững bền. Ngay sau khi ngừng lắc, trong nhũ tương thứ nhất dầu tách ra nổi lên bề mặt, còn nhũ tương thứ hai bromoform lắng xuống đáy chai vì dầu có tỷ trọng nhỏ hơn nước, còn bromoform có tỷ trọng lớn hơn nước.

Nhưng nếu lắc dầu hướng dương với cồn 60° ta sẽ thu được một nhũ tương bền vì hai chất lỏng này có tỷ trọng gần như nhau.

Hiện tượng tách riêng hai pha trong nhũ tương có thể giải thích như sau: Mỗi tiểu phân của pha phân tán trong nhũ tương chịu tác dụng của hai lực ngược chiều nhau: trọng lực kéo xuống và lực đẩy Archimede. Biết tỷ trọng của pha phân tán (d_1), của môi trường phân tán (d_2) và thể tích của tiểu phân phân tán (V) sẽ có thể suy ra trọng lực của tiểu phân và lực đẩy Archimede.

$$G = Vd_1g \quad \text{và} \quad P = Vd_2g$$



Và lực hợp thành:

$$R = G - P = V(d_1 - d_2)g$$

Như vậy:

- Nếu $d_1 > d_2$ tiểu phân phân tán sẽ lắng xuống với một tốc độ càng nhanh khi hiệu số $d_1 - d_2$ càng lớn.
- Nếu $d_1 < d_2$ tiểu phân phân tán sẽ nổi lên bề mặt.
- Nếu $d_1 = d_2$ tiểu phân phân tán sẽ ở trạng thái cân bằng bất định và nhũ tương thu được trong trường hợp này sẽ vững bền.

Hệ thức sau đây của Stockes cũng phản ánh một cách tóm tắt một số yếu tố ảnh hưởng đến sự bền vững của nhũ tương (hệ phân tán cơ học) vừa được phân tích ở trên:

$$V = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta}$$

Trong đó:

V: vận tốc tách các tiểu phân pha phân tán khỏi môi trường phân tán

d_1 : tỷ trọng của pha phân tán

d_2 : tỷ trọng của môi trường phân tán

r: bán kính của tiểu phân pha phân tán

η : độ nhớt của môi trường phân tán

g: gia tốc trọng trường

Nhũ tương càng bền vững khi vận tốc tách của các tiểu phân pha phân tán càng nhỏ. Do đó từ hệ thức trên ta có thể rút ra rằng nhũ tương càng ổn định vững bền khi kích thước tiểu phân pha phân tán và hiệu số tỷ trọng giữa hai pha càng nhỏ, độ nhớt của môi trường phân tán càng lớn. Tuy nhiên hệ thức trên chỉ đúng khi các tiểu phân phân tán có kích thước rất đều nhau và có dạng hình cầu.

6. Ảnh hưởng của nồng độ pha phân tán

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

Điều này có thể giải thích là khi pha phân tán chiếm nồng độ nhỏ trong nhũ tương, số lượng các tiểu phân phân tán trong một thể tích nhũ tương sẽ ít hơn nên khoảng cách giữa chúng sẽ lớn hơn và do đó khả năng kết hợp giữa chúng dưới tác dụng của sức căng bề mặt để tách lớp riêng cũng giảm đi.

Làm thực nghiệm chế hai nhũ tương kiểu D/N với nồng độ dầu khác nhau: nhũ tương thứ nhất bằng cách lắc 0,2 ml dầu với 1 lít nước, nhũ tương thứ hai 2 ml dầu với 1 lít nước, kết quả cho thấy nhũ tương thứ nhất tương đối vững bền, còn nhũ tương thứ hai sự tách lớp xảy ra nhanh, chính là vì trong nhũ tương thứ hai dầu chiếm nồng độ tương đối lớn nên khoảng cách giữa các tiểu phân phân

tán nhỏ hơn trong nhũ tương thứ nhất. Phần lớn các nhũ tương thuốc là những nhũ tương đặc, pha phân tán thường chiếm nồng độ từ 2 - 50% (cá biệt có trường hợp tới 80 - 90%) nên khi điều chế thường cần có các chất nhũ hóa thích hợp mới dễ dàng thu được các nhũ tương đạt một độ bền vững nhất định.

7. Ảnh hưởng của phương pháp phối hợp chất nhũ hóa

Có 4 phương pháp thông dụng để phối hợp chất nhũ hóa vào nhũ tương:

- 1 - Hòa tan vào nước.
- 2 - Hòa tan vào dầu.
- 3 - Tạo chất nhũ hóa trên bề mặt phân cách pha trong quá trình phối hợp hai pha.
- 4 - Phối hợp từng phần chất nhũ hóa vào một trong hai pha.

Phương pháp thứ nhất: Chất nhũ hóa được hòa tan vào nước, sau đó trong quá trình khuấy trộn người ta thêm dần dầu. Thông thường phương pháp này cho nhũ tương D/N. Nếu muốn thu được nhũ tương N/D thì dầu được thêm vào dung dịch nước của chất nhũ hóa đến chừng nào xảy ra hiện tượng đảo pha hoặc thêm dần dung dịch chất nhũ hóa vào pha dầu.

Phương pháp thứ hai: Ngược lại, chất nhũ hóa được hòa tan trong dầu, nhũ tương N/D sẽ được tạo thành khi thêm dần nước đồng thời sử dụng lực gây phân tán. Nếu muốn thu được nhũ tương D/N thì quá trình thêm nước được tiến hành cho đến chừng nào xảy ra hiện tượng đảo pha hoặc thêm dần từng lượng nhỏ dung dịch dầu của chất nhũ hóa vào nước.

Tuy nhiên giá trị HLB (cân bằng dầu nước) của các chất nhũ hóa không đổi nên thông thường phương pháp thứ nhất cho nhũ tương D/N và phương pháp thứ hai cho nhũ tương kiểu N/D.

Kết quả thực nghiệm chứng tỏ khi áp dụng phương pháp thứ hai thường cho nhũ tương tốt hơn, kích thước các tiểu phân phân tán thường bé hơn và đồng đều hơn.

Phương pháp thứ ba: Tạo chất nhũ hóa trên bề mặt phân cách pha trong quá trình phối hợp hai pha là phương pháp thường rất hay dùng cho các nhũ tương được hình thành, ổn định bằng xà phòng. Xà phòng được tạo ra chủ yếu do các phản ứng hóa học xảy ra trên bề mặt phân cách pha do các acid béo tan trong dầu và kiềm tan trong pha nước. Khi phối hợp hai pha trên bề mặt phân cách pha, xà phòng được tạo ra làm cho nhũ tương ổn định. Tùy thuộc vào bản chất của xà phòng tạo ra mà có thể thu được nhũ tương D/N hoặc N/D.

Trong đa số các trường hợp, phương pháp này cho nhũ tương rất bền vững và kích thước của tiểu phân phân tán thường rất bé.

Thực nghiệm chứng tỏ rằng với nhũ tương dầu olive trong dung dịch nước natri oleat, khi nhũ tương được điều chế bằng cách hòa natri oleat vào pha nước thì chỉ khoảng 48% các giọt phân tán có kích thước <1 micromet và có giọt đạt tới kích thước 12 micromet (bán kính). Trong lúc đó bằng phương pháp tạo thành xà phòng, các tiểu phân có kích thước <1 micromet đạt tới 70% và không có một tiểu phân nào có kích thước đến 8 micromet.

Điều đó có thể giải thích được rằng trong phương pháp tạo thành xà phòng thì chất nhũ hóa tập trung nhiều ở bề mặt phân cách pha rất nhanh, còn các phương pháp hòa tan chất nhũ hóa trong pha dầu hoặc pha nước, chất nhũ hóa muốn tập trung ở bề mặt phân cách pha phải trải qua quá trình khuếch tán có nghĩa là chậm hơn. Cho nên phương pháp thứ ba tạo ra các tiểu phân phân tán có kích thước bé hơn và ổn định hơn.

Phương pháp thứ tư: Trong ngành dược ít dùng, chỉ thông dụng trong công nghiệp mỹ phẩm và thực phẩm.

8. Ảnh hưởng của phương pháp phối hợp các pha

Trong kỹ thuật, có nhiều phương pháp khác nhau để phối hợp các pha. Ví dụ cho pha dầu vào nước hoặc nước vào dầu, cũng có thể cho đồng thời hai pha một lúc vào thiết bị làm nhũ tương. Nhưng rõ ràng là nhũ tương D/N dễ hình thành hơn khi thêm pha dầu dần dần vào pha nước và ngược lại nhũ tương N/D dễ hình thành hơn khi thêm pha nước vào dầu. Tuy nhiên vấn đề này còn phụ thuộc vào thể tích các pha và bản chất chất nhũ hóa đã dùng.

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

Để tạo thành nhũ tương ngoài hai pha và chất nhũ hóa cần phải sử dụng lực gây phân tán có nguồn gốc và bản chất khác nhau. Ở đây chúng ta chỉ xem xét đến khía cạnh cường độ lực và thời gian tác dụng của lực hợp lý đảm bảo hình thành nhũ tương đủ chất lượng, đồng thời không lãng phí năng lượng.

Khi không thay đổi thành phần nhũ tương, phương pháp phối hợp chất nhũ hoá vào các pha với nhau trong thiết bị nhũ hoá thì cường độ lực gây phân tán là một thông số có ảnh hưởng rất lớn đến những đặc tính và độ vững bền của nhũ tương.

Cường độ lực gây phân tán càng lớn thì nhũ tương thu được càng có chất lượng cao. Tuy nhiên cần ở mức độ tối ưu.

Thời gian tác dụng của lực gây phân tán có ảnh hưởng rất nhiều đến kích thước của các tiểu phân phân tán. Thực nghiệm chứng tỏ rằng kéo dài sự khuấy trộn quá thời gian tối ưu thì chất lượng nhũ tương không tăng lên. Trong điều kiện bình thường của sự nhũ hoá, kích thước các tiểu phân phân tán giảm đi rất nhanh trong những giây ban đầu và dần dần đạt tới giá trị giới hạn sau 1 - 5 phút. Độ ổn định và độ nhớt của nhũ tương cũng thay đổi tương tự, vì vậy thời gian tác động của lực gây phân tán vượt quá thời gian tối ưu thì sự tiêu tốn năng lượng trở nên không cần thiết. Khi tạo thành nhũ tương đồng thời xảy ra hai quá trình phân tán và ngưng tụ. Trong những giây đầu tiên của quá trình nhũ hoá, sự phân tán chiếm ưu thế còn sự ngưng tụ chỉ xảy ra đối với một số lượng ít các giọt. Tác dụng của lực gây phân tán xảy ra càng dài thì lượng các tiểu phân càng tăng lên và khả năng ngưng tụ càng tăng. Sau ít phút quá trình ngưng tụ gần như cân bằng với quá trình phân tán, và chính ở thời điểm tối ưu đó nồng độ của nhũ tương, kích thước của các tiểu phân phân tán và đặc tính của nhũ tương được xác định.

Trong một số trường hợp cụ thể nếu kéo dài thời gian tác dụng lực gây phân tán có thể có sự thay đổi kích thước của tiểu phân pha nội, nồng độ của nhũ tương.

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

Thông thường nhiệt độ thay đổi có ảnh hưởng gián tiếp đến chất lượng nhũ tương: Làm thay đổi sức căng bề mặt phân cách pha, độ nhớt của môi trường phân tán, khả năng hấp phụ của chất nhũ hoá, tăng tốc độ chuyển động Brown...

Khi nhiệt độ tăng, sức căng của bề mặt phân cách pha và độ nhớt giảm tạo điều kiện cho quá trình nhũ hoá xảy ra nhanh hơn và dễ hơn. Trong nhiều trường hợp nhiệt độ hỗn hợp tăng lên là do tác dụng của lực gây phân tán.

Nhưng ở nhiệt độ cao hoặc thấp quá sẽ đưa đến sự ngưng tụ các tiểu phân, làm giảm chất lượng nhũ tương.

Sự thay đổi nhiệt độ có ảnh hưởng rất lớn đến khả năng hấp phụ của chất nhũ hoá lên bề mặt phân cách pha, cản trở tác dụng của chất nhũ hoá.

Vì vậy, trong quá trình điều chế nhũ tương cần thiết phải khống chế nhiệt độ của hỗn hợp để không gây ra ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định của nhũ tương.

Ngoài ra còn rất nhiều yếu tố ngoại lai khác ảnh hưởng đến độ bền vững của nhũ tương như pH của hệ (cả pha phân tán và môi trường phân tán) có ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên để đảm bảo độ bền vững của dược chất cũng như các thành phần khác trong chế phẩm, pH của một thuốc cụ thể phải ở giá trị tối ưu. Trong các nhũ tương nếu sử dụng chất nhũ hoá lưỡng tính bắt buộc chế phẩm phải có giá trị pH khác giá trị pH điểm đẳng điện của chất nhũ hoá, nếu không thế thì phải thay chất lưỡng tính bằng các chất nhũ hoá khác.

Cần chú ý rằng những yếu tố nêu trên đây không chỉ ảnh hưởng đến sự hình thành và độ bền vững của nhũ tương mà chúng có liên quan chặt chẽ đến sự biến đổi các đặc tính lưu biến (Rheology) của hệ và ở chừng mực nhất định làm thay đổi sinh khả dụng của chế phẩm theo hướng có lợi hoặc bất lợi. Vì vậy trong những trường hợp cụ thể phải được nghiên cứu chi tiết và xử lý thích hợp để nâng cao chất lượng thuốc.

IV. CÁC PHƯƠNG PHÁP NHũ HOÁ THÔNG DỤNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ NHũ TƯƠNG THUỐC

Trong các ngành kỹ thuật khác nhau, hiện nay người ta thường dùng các phương pháp nhũ hoá khác nhau, với các trang thiết bị ở quy mô khác nhau để điều chế nhũ tương nhằm đảm bảo mục đích sử dụng sản phẩm có độ ổn định như mong muốn. Dưới đây chỉ trình bày một số phương pháp chính được áp dụng để điều chế nhũ tương thuốc và nghiên cứu về nhũ tương.

1. Phương pháp kết tụ

Đối với hơi bão hoà của bất kỳ chất lỏng nào cũng có đặc tính ngưng tụ thành giọt chất lỏng, ở các trung tâm ngưng tụ có mặt trong hệ. Các trung tâm này có thể là có nguồn gốc tự nhiên như các tiểu phân cơ học hoặc các ion, hoặc nhân tạo. Khi không có các tiểu phân ngoại lai thì các trung tâm ngưng tụ hình thành (khi hơi quá bão hoà) bằng cách các phân tử trực tiếp liên kết với nhau thành các giọt rất nhỏ có đường kính trong khoảng $10^{-6} - 10^{-5}$ cm. Hơi quá bão hoà sẽ ngưng tụ trên các trung tâm này và kích thước các giọt tăng dần lên.

Phương pháp kết tụ hay được dùng để điều chế nhũ tương phun mù (aerosol) và các nhũ tương có độ mịn rất cao (kích thước tiểu phân pha phân tán rất bé). Nguyên tắc của phương pháp kết tụ được minh hoạ ở hình 5.2.

Hơi của một chất lỏng (pha phân tán) được phun vào trong lòng chất lỏng thứ hai (môi trường phân tán). Trong điều kiện như vậy, hơi chất lỏng sẽ trở nên quá bão hoà và sẽ được ngưng tụ thành các giọt có kích thước khoảng 1 micromet. Dưới tác dụng của cần khuấy của thiết bị, các giọt này được phân tán vào môi trường phân tán tạo thành nhũ tương và giữ cho nhũ tương bền vững nhờ sự có mặt của một chất nhũ hoá hoặc hỗn hợp của các chất nhũ hoá thích hợp đã lựa chọn và được phối hợp với môi trường phân tán trước.

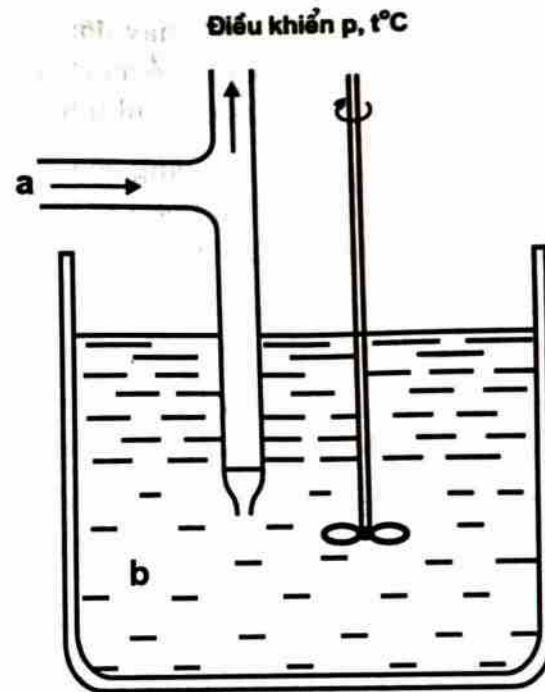
Trong quá trình nhũ hoá, nhiệt độ của chất lỏng được tăng lên, áp suất hơi cũng như tốc độ phun hơi phải luôn luôn hằng định. Những thông số này quyết định kích thước tiểu phân pha phân tán cũng như sự đồng đều về hình dạng và kích thước của chúng.

Phương pháp này rất ưu việt, cho phép thu được nhũ tương rất mịn ngay cả khi tỷ lệ pha phân tán rất cao.

2. Các phương pháp sử dụng lực gây phân tán

Dễ dàng điều chế được nhũ tương khi sử dụng lực gây phân tán.

Có 3 phương pháp chính: Khuấy trộn; Đồng nhất hoá; Sử dụng máy xay keo



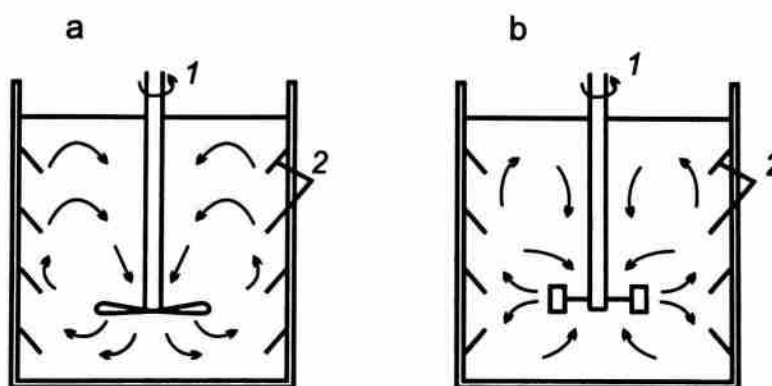
Hình 5.2. Sơ đồ nguyên tắc phương pháp kết tụ

- a. Hơi bão hoà của chất lỏng pha phân tán
- b. Chất lỏng là môi trường phân tán có chất nhũ hoá

Thông thường thiết bị để điều chế nhũ tương bằng các phương pháp này trong thực tế có nhiều quy mô rất khác nhau: từ nhỏ trong phòng thí nghiệm đến lớn ở quy mô sản xuất công nghiệp. Tuy nhiên cần phải xem xét việc dùng thiết bị to hay nhỏ, phức tạp hay đơn giản, có lợi hơn việc sử dụng các phương pháp đơn giản để nhũ hoá hay không mà lựa chọn cho thích hợp với mục đích của từng trường hợp cụ thể.

2.1. Nhũ hoá bằng thiết bị khuấy trộn

Sự khuấy trộn các chất lỏng rất hay được sử dụng trong ngành công nghiệp hoá học. Các loại máy khuấy trộn có kích thước rất khác nhau, dung tích hoạt động có thể từ 1 lít đến vài mét khối. Nguyên tắc tạo thành hỗn hợp có thể được giải trình theo sơ đồ hình 5.3.



Hình 5.3. Sơ đồ sự chuyển động của chất lỏng trong thiết bị với các tấm chắn bên thành

a- Với cần khuấy chân vịt
1- Cần khuấy

b- Với cần khuấy turbin
2- Các tấm chắn

Giả sử cần khuấy thường khi quay trong bình xi lanh lớn thì làm cho chất lỏng chuyển động, khi đó bề mặt của nó có dạng gần giống parabol. Các tiểu phân chất lỏng có chuyển động tròn theo phương ngang và sự xáo trộn theo phương thẳng đứng hầu như không đáng kể. Sự phân bố đồng đều của các tiểu phân trong toàn bộ dung tích của bình xảy ra chỉ khi có dòng chất lỏng bên thành bình theo phương thẳng đứng. Sự trộn lẫn đồng đều các chất lỏng có thể đạt được khi gắn vào thành bình các tấm chắn thẳng có tác dụng hướng dòng chất lỏng lên trên.

Khi dùng các cần khuấy kiểu chân vịt, các tiểu phân chất lỏng có xung lực không chỉ theo phương ngang mà cả phương thẳng đứng (hình 5.3a), điều đó làm tăng khả năng trộn lẫn các chất lỏng.

Dùng cần khuấy turbin (hình 5.3b) cho phép tăng tốc độ chuyển động tròn lên đáng kể. Lực ly tâm làm phân tán các tiểu phân chất lỏng vào toàn bộ thể tích của thiết bị, làm tăng hiệu lực của quá trình nhũ hoá.

Trong một số thiết bị cỡ lớn người ta gắn hai cần khuấy turbin, một ở phía trên và một ở phía dưới.

Trong quá trình nhũ hoá, thiết bị bị nóng lên và làm giảm độ nhớt của các chất lỏng giúp cho quá trình hình thành nhũ tương dễ dàng hơn, khi nhiệt độ trở lại bình thường thì hệ phân tán có độ nhớt như nó vốn có, giữ cho nhũ tương ổn định.

Các thiết bị khuấy trộn có cần khuấy chân vịt thường dùng để điều chế nhũ tương có độ nhớt thấp và trung bình, còn thiết bị có cần khuấy turbin để điều chế nhũ tương có độ nhớt cao. Kích thước các tiểu phân pha phân tán trong các nhũ tương này nằm trong giới hạn 5 - 6 micromet.

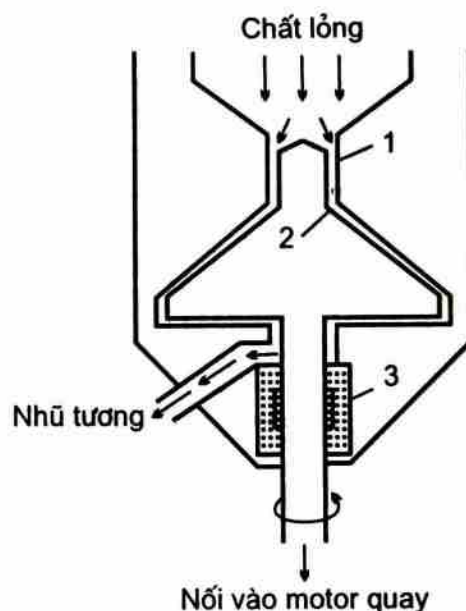
2.2. Nhũ hoá bằng máy xay keo

Trong cối xay keo quá trình nhũ hoá xảy ra khi cho chất lỏng chảy qua một khe rất hẹp giữa rotor đang quay với tốc độ cao và stator đứng yên (hình 5.4).

Hỗn hợp hai pha lỏng được cho từ từ, từ trên xuống dưới và chảy qua khe hẹp giữa stator và rotor rồi chảy ra khỏi máy. Rotor có bộ phận điều chỉnh có thể thay đổi tốc độ quay từ 1000 - 20.000 vòng/phút. Khe hẹp giữa bề mặt rotor và stator có thể đạt đến kích thước 0,0025 cm. Vì tốc độ lớn của rotor và khe hở rất hẹp đã tạo nên ứng suất tiếp xúc lớn, kết hợp với lực ly tâm làm cho các tia chất lỏng bị phân chia thành giọt ngay lập tức. Chất lỏng tự chảy qua khe hẹp do trọng lực hoặc dưới một áp suất không lớn.

Bề mặt của rotor và stator có thể phẳng cũng có thể không phẳng (có răng cưa và các rãnh). Các răng cưa và rãnh này làm tăng tính rối loạn của dòng chảy nên làm tăng tốc độ của quá trình hình thành nhũ tương. Tốc độ quay của rotor và kích thước của khe hở được điều chỉnh thích hợp khi dùng máy xay keo để điều chế các nhũ tương có độ nhớt và các đặc tính khác nhau.

Các máy xay keo trong công nghiệp điều chế nhũ tương có thể đạt công suất thành phẩm đến 20.000 lít / giờ, với kích thước tiểu phân pha phân tán không quá 2 μm . Trong quá trình hoạt động do ma sát lớn, máy bị nóng lên, nên phải đồng thời vận hành hệ thống làm mát máy xay.



Hình 5.4. Sơ đồ cối xay keo đứng

1- Stator 2- Rotor 3- Cuộn dây và bộ đỡ trục rotor

2.3. Nhũ hoá bằng máy đồng nhất hoá

Trong máy đồng nhất hoá, quá trình tạo thành nhũ tương xảy ra bằng cách cho hỗn hợp chất lỏng qua lỗ hẹp (khoảng 10^{-4}cm^2) dưới áp lực lớn (đến $3,5 \cdot 10^7 \text{ N/m}^2$). Sử dụng máy đồng nhất hoá để điều chế nhũ tương với kích thước tiểu phân phân tán dưới 1 micromet. Sơ đồ cấu trúc van của thiết bị được mô tả ở hình 5.5.

Chất lỏng dưới áp lực lớn được cho qua khoang giữa lỗ hẹp không chuyển động và cần phễu chuyển động. Cần phễu được chuyển dịch nhờ trục vít. Như vậy khi đưa cần phễu vào bên trong thì tiết diện của khoang hở sẽ giảm đi. Tiết diện càng giảm thì khả năng phối hợp các chất lỏng càng tăng.

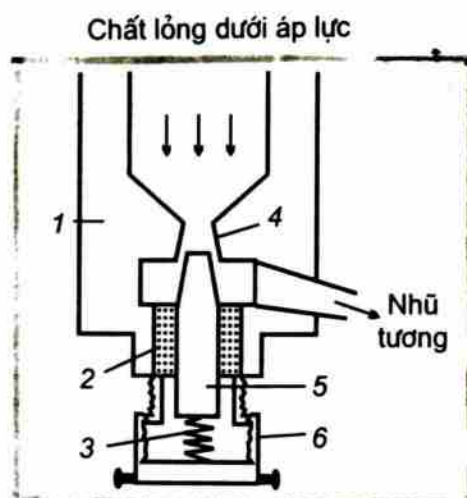
Thiết bị được chế tạo bằng vật liệu bền như thép không gỉ để chống bị ăn mòn dưới tác dụng của dòng chất lỏng có tốc độ cao.

Máy đồng nhất hoá có nhiều kiểu với dung tích khác nhau. Một số thiết bị có hai giai đoạn đồng nhất hoá, trong mỗi giai đoạn người ta sử dụng các chi tiết có lỗ hẹp khác nhau và áp suất khác nhau. Ví dụ: áp suất giai đoạn đầu là 300 atm và giai đoạn hai là 30 atm, các tiểu phân phân tán ở giai đoạn đầu có kích thước lớn tiếp tục được phân chia nhỏ ở giai đoạn hai.

Sử dụng máy đồng nhất hoá không chỉ thuận lợi khi điều chế nhũ tương ở thể lỏng, mà cả các nhũ tương thể mềm, với kích thước của các tiểu phân không quá 1 μm và rất đồng đều.

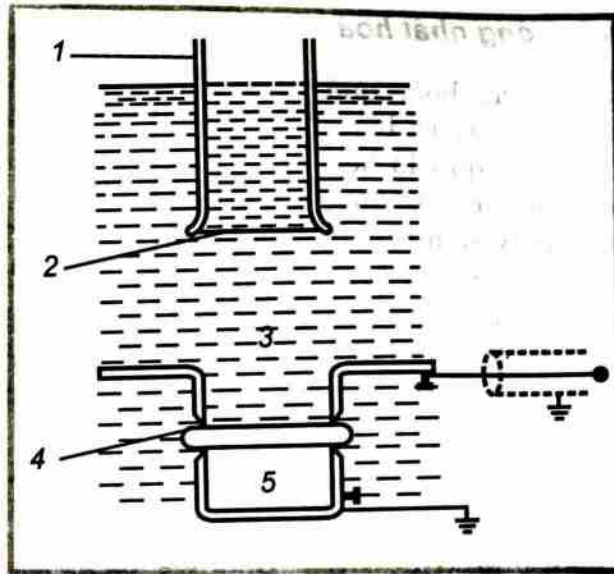
2.4. Nhũ hoá bằng âm và siêu âm

Siêu âm là những chấn động có tần số cao hơn ngưỡng nghe được của người (trên 15Khz). Để nhũ hoá cũng như các mục đích kỹ thuật khác phải dùng siêu âm có cường độ lớn mà điều đó chỉ có thể ở các tần số dưới 5 Mhz. Nhũ hoá bằng các thiết bị phát siêu âm cho nhũ tương có chất lượng cao (kích thước các tiểu phân phân tán rất bé, thời gian ổn định tương đối lâu dài). Tuy nhiên siêu âm có tác dụng làm thay đổi cấu trúc hoá học và tính chất của một số hợp chất hữu cơ. Thông thường để điều chế nhũ tương đòi hỏi năng lượng âm khoảng hàng chục W/cm^2 bề mặt. Chỉ số đó có thể đạt được bằng cách sử dụng bộ chuyển đổi chuẩn hoặc bộ chuyển đổi bằng sứ kèm theo thiết bị. Các thiết bị phát siêu âm để điều chế nhũ tương được cấu tạo dựa trên cùng nguyên tắc nhưng cấu trúc chi tiết, cũng như quy mô có thể khác nhau. Hình 5.6 mô tả sơ đồ thiết bị nhũ hoá bằng siêu âm ở quy mô phòng thí nghiệm.



Hình 5.5. Sơ đồ cấu trúc của thiết bị đồng nhất hoá

- 1- Đế máy 2- Gối đỡ thân máy 3- Lò xo ép
4- Van 5- Cần phễu 6- Trục vít quay tay

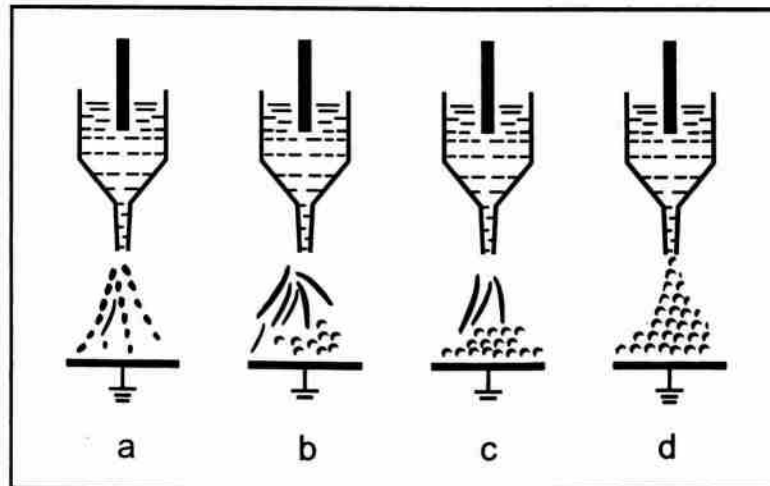


Hình 5.6. Sơ đồ thiết bị nhũ hoá bằng siêu âm

- 1- Bình để nhũ hoá 2- Cửa sổ âm
3- Môi trường dẫn truyền (dầu biến tính)
4- Tắm chuyển đổi 5- Đệm không khí

2.5. Nhũ hoá bằng điện

Một số phương pháp nhũ hoá trình bày ở trên có bản chất cơ học hoặc chấn động cao tần, dựa trên cơ sở sự phân chia một khối chất lỏng đồng nhất thành các giọt có kích thước nhỏ, nhờ các quá trình cơ học và thủy động học và phân tán nó vào môi trường chất lỏng thứ hai. Quá trình đó cũng có thể thu được nhờ tác dụng của lực điện trường.



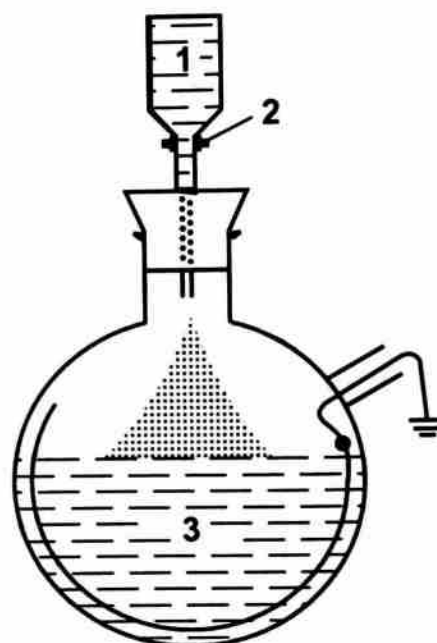
Hình 5.7. Các giai đoạn hình thành các tiểu phân chất lỏng dưới tác dụng của dòng điện có điện áp khác nhau. Điện áp tăng dần từ a đến d

Người ta nhận thấy, một chất lỏng cần phân tán được cho vào bình có cuống gắn với một mao quản nhỏ (đường kính bên trong mao quản khoảng 1mm) khi cho dòng điện chạy qua chất lỏng, nếu điện áp từ từ tăng lên thì chất lỏng chảy ra khỏi mao quản không còn theo từng giọt mà thành các sợi chỉ (hình 5.7a), khi tiếp tục tăng điện áp thì các sợi chỉ chất lỏng trở nên mảnh hơn (hình 5.7b) và sau đó các sợi chỉ bị cắt thành từng giọt rất nhỏ (hình 5.7c), cuối cùng khi điện áp rất cao chất lỏng thoát ra khỏi mao quản dưới dạng đám mây có kích thước tiểu phân rất bé, dưới 1 micromet (hình 5.7d).

Có thể giảm bớt điện áp khi sử dụng bằng cách thay mao quản thủy tinh bằng kim loại.

Phương pháp này rất hay dùng trong việc nghiên cứu nhũ tương có pha phân tán với tỷ lệ thấp, tỷ trọng nhỏ, độ nhớt của hai pha thấp, môi trường phân tán dẫn điện tốt. Các tiểu phân pha phân tán của nhũ tương trong trường hợp này luôn luôn tích điện cùng dấu, giúp cho nhũ tương vững bền ngay cả khi các tiểu phân pha phân tán không hề mang điện tích cùng dấu do các nguyên nhân khác.

Hình 5.8 là sơ đồ thiết bị điều chế nhũ tương bằng phương pháp phân tán nhờ tác dụng của dòng điện dùng trong phòng thí nghiệm.



Hình 5.8. Sơ đồ thiết bị nhũ hoá bằng điện dùng trong phòng thí nghiệm

1. Bình chứa pha phân tán
2. Ổ cắm vào mạch cao thế
3. Bình chứa môi trường phân tán và chất nhũ hoá.

V. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ NHỮ TƯƠNG THUỐC UỐNG

Nhũ tương thuốc được dùng để uống, tiêm và dùng ngoài. Để thu được nhũ tương đảm bảo yêu cầu về chất lượng cũng như mục đích sử dụng cần thiết phải:

- 1 - Chọn kiểu nhũ tương.
- 2 - Chọn hai pha và tỷ lệ các pha.
- 3 - Chọn chất nhũ hoá và nồng độ chất nhũ hoá thích hợp.
- 4 - Chọn thiết bị nhũ hoá phù hợp với mục đích và quy mô pha chế.

Trên cơ sở đó có thể áp dụng một trong các phương pháp nhũ hoá đã trình bày ở trên để điều chế nhũ tương thuốc.

Đối với thuốc tiêm, thuốc dùng ngoài có cấu trúc nhũ tương sẽ được trình bày ở các phần tương ứng trong sách.

Ở đây, chúng ta chỉ xét đến kỹ thuật điều chế các nhũ tương thuốc uống thể lỏng kiểu D/N ở quy mô bào chế nhỏ pha chế theo đơn, dụng cụ pha chế chủ yếu là cối chày, máy khuấy trộn, máy đồng hoá và thiết bị siêu âm loại nhỏ.

Nhũ tương thuốc uống gồm 3 loại:

- Nhũ tương thiên nhiên.
- Potio nhũ tương.
- Nhũ tương dầu thuốc.

1. Kỹ thuật điều chế nhũ tương thiên nhiên

Mặc dù mang tên là nhũ tương thiên nhiên nhưng không có sẵn trong tự nhiên mà phải điều chế từ các loại hạt có dầu và không có tác dụng dược lý (hạt lạc, vừng, hướng dương, hạnh nhân ngọt,...), vì vậy nhũ tương thiên nhiên chỉ là chất dẫn để điều chế một số thuốc uống.

Theo quy ước cứ một phần hạt, điều chế thành 10 phần nhũ tương. Một số Dược điển trước đây cho phép thay 1/2 lượng hạt bằng saccharose. Từ quy ước đó có thể viết bất kỳ công thức nhũ tương thiên nhiên nào từ hạt có dầu.

Ví dụ:

Hạt lạc	10g
Nước cất vđ.	100ml

Trong đó:

Pha dầu của nhũ tương là dầu có trong hạt

Pha nước của nhũ tương là nước có trong hạt và nước cất

Chất nhũ hoá là protein (albumin) có trong hạt

Kỹ thuật điều chế: Ngâm hạt lạc vào nước nóng, lấy ra, loại bỏ lớp vỏ lụa màu nâu (chứa nhiều tanin làm kết tủa albumin). Cho nhân lạc trắng vào cối, thêm đồng lượng nước cất, nghiền thật kỹ thành bột nhão, mịn. Tiếp tục thêm lượng nước còn lại, nghiền trộn đều. Lọc qua gạc, thu lấy nhũ tương thiên nhiên.

Thành phẩm không có tác dụng dược lý, được làm chất dẫn để điều chế thuốc chứa dược chất tan trong nước (thành phẩm là một dung dịch thật mà dung môi là nhũ tương D/N) hoặc các dược chất rắn không tan trong nước và trong dầu, thành phẩm có cấu trúc là một hỗn dịch - nhũ tương (môi trường phân tán của hỗn dịch là một nhũ tương D/N).

Trên thị trường sữa đậu nành là một nhũ tương thiên nhiên được sử dụng rất phổ biến.

2. Kỹ thuật điều chế potio nhũ tương

Potio có ba loại:

Potio chính tên (dung dịch thật)

Potio nhũ tương và

Potio hỗn dịch.

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

Ví dụ: Rp. Bromoform	2 g
Natri benzoat	4 g
Codein phosphat	0,2 g
Siro đơn	20 g
Nhũ tương dầu vđ.	100ml

M.f. Potio

Nhũ tương dầu làm chất dẫn theo quy ước: Dầu thực vật không có tác dụng dược lý 10 phần, chất nhũ hoá tan trong nước hoặc dễ thấm nước vừa đủ, nước cất vừa đủ 100 phần. Vậy tất cả các nhũ tương dầu làm chất dẫn đều có công thức: dầu không có tác dụng dược lý 10 g, chất nhũ hoá vừa đủ, nước cất vừa đủ 100ml.

Thành phần của potio:

- Pha dầu: Gồm dầu của nhũ tương dầu và bromoform
- Pha nước: Nước cất của nhũ tương dầu, siro đơn, codein phosphat, natri benzoat.
- Chất nhũ hoá: Dùng gôm Arabic (9 g trong đó 5 g để nhũ hoá 10g dầu, 4g để nhũ hoá 2 g bromoform).

Kỹ thuật điều chế:

- Cân và nghiền mịn 9 g gôm Arabic trong cối sạch và khô.
- Hòa tan 2 g bromoform vào 10ml dầu thực vật.
- Cho pha dầu vào gôm đảo nhẹ để gôm thấm đều dầu, thêm 18 ml nước, dùng chày đánh nhanh, liên tục để tạo thành nhũ tương đặc.
- Hòa tan natri benzoat vào khoảng 20 ml nước nóng, hòa tan tiếp codein phosphat.
- Dùng lượng nước còn lại pha loãng nhũ tương đặc.
- Phối hợp dung dịch natri benzoat, codein phosphat và siro đơn vào nhũ tương đã pha loãng.
- Bổ sung nước đủ 100ml.
- Đóng chai, dán nhãn đúng qui chế. Nhãn có thêm dòng chữ “lắc trước khi dùng”.

Yêu cầu chất lượng:

Thuốc lỏng, đồng nhất, có thể tách lớp khi để yên, lắc nhẹ phải phân tán đồng nhất trở lại.

3. Kỹ thuật điều chế nhũ tương dầu thuốc

Nhũ tương dầu thuốc được điều chế từ các loại dầu có tác dụng dược lý (dầu parafin, dầu cá, dầu thầu dầu...) có hoặc không hòa tan thêm các dược chất có tác dụng hợp đồng và các chất phụ khác. Tỷ lệ pha dầu rất cao nên ít khi sử dụng một chất nhũ hoá đơn độc mà thường dùng hỗn hợp các chất nhũ hoá cùng loại (cho cùng kiểu nhũ tương) như gồm Arabic - adragant - thạch hoặc khác loại (cho khác kiểu nhũ tương) như Tween - Span ...

Ví dụ:

Rp. Dầu paraffin	35 g
Tween 80 và Span 80	6,0 g
Nước cất vđ.	100ml
M.f.emul.	

Thành phần nhũ tương:

- Pha dầu: dầu parafin
- Pha nước: nước cất
- Hỗn hợp chất nhũ hoá: Tween 80 (HLB = 15, cho nhũ tương D/N) và Span 80 (HLB = 4,3, cho nhũ tương N/D).

Để nhũ hoá dầu parafin vào nước tạo nhũ tương D/N có thể dùng các chất nhũ hoá hoặc hỗn hợp các chất nhũ hoá có giá trị HLB từ 8 - 13. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thực nghiệm đã xác định giá trị HLB thích hợp nhất của tác nhân để nhũ hoá dầu parafin là 12. Trên cơ sở giá trị HLB của Span và Tween đã biết và giá trị HLB cần thiết của hỗn hợp Span và Tween có thể tính được tỷ lệ của các hợp phần trong hỗn hợp.

Kỹ thuật điều chế:

- Cân dầu parafin vào cốc thủy tinh, đun nóng đến khoảng 60°C, hòa tan Span 80 vào dầu nóng.
- Đun nóng nước đến khoảng 65°C, hòa tan Tween 80 vào nước nóng.
- Phối hợp hai pha, dùng lực gây phân tán để tạo thành nhũ tương, cho nhũ tương qua thiết bị đồng nhất hoá.
- Đóng chai, dán nhãn đúng qui chế. Nhãn có thêm dòng chữ "Lắc trước khi dùng".

VI. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG NHŨ TƯƠNG THUỐC, ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

1. Xác định kiểu nhũ tương

Phương pháp pha loãng:

Nhũ tương chỉ đồng nhất khi pha loãng bằng môi trường phân tán của nó. Có thể xác định kiểu của một nhũ tương bằng cách đem nhũ tương pha loãng bằng dầu hoặc nước. Nếu nhỏ 1 giọt nước cất vào một lượng nhỏ nhũ tương trên lam kính và thấy giọt nước khuếch tán nhanh chóng vào khối nhũ tương và nhũ tương vẫn giữ được nguyên tính đồng nhất, ta có thể kết luận nhũ tương đem thử là kiểu nhũ tương D/N. Ngược lại nhũ tương sẽ là kiểu N/D nếu giọt nước vẫn đọng thành khối riêng trên bề mặt của nhũ tương.

Phương pháp nhuộm màu:

Chất màu được sử dụng tan trong pha nào của nhũ tương pha đó sẽ có màu, pha thứ hai sẽ hoàn toàn không màu. Trên nguyên tắc này có thể dùng các chất màu tan trong nước hoặc trong dầu để xác định kiểu nhũ tương.

Phương pháp đo độ dẫn điện:

Dựa trên nguyên tắc pha nước của nhũ tương (đặc biệt khi pha nước có các chất điện ly) dẫn điện, còn pha dầu không dẫn điện. Nhũ tương cho dòng điện chạy qua thì môi trường phân tán của nhũ tương là nước.

2. Xác định các thông số của nhũ tương

- Hình dạng và kích thước tiểu phân pha phân tán.
- Tỷ lệ pha phân tán.
- Độ nhớt của môi trường phân tán và pha phân tán, độ nhớt của nhũ tương.
- Thời gian phân huỷ và bán huỷ của nhũ tương.

Bằng các thông số đã xác định này có thể theo dõi được sự thay đổi kích thước tiểu phân của pha phân tán trong quá trình bảo quản và từ đó bằng phương pháp tính toán, dự kiến được độ bền vững và tuổi thọ của thuốc.

Các thuốc mỡ nhũ tương có thể chất mềm, phải mịn màng và đồng nhất giống như kem, còn nhũ tương lỏng phải trắng đục và đồng nhất giống như sữa. Nếu ở bề mặt của nhũ tương đã có một lớp đặc hơn nổi lên là quá trình biến chất đã bắt đầu. Nhũ tương coi như đã hỏng nếu hai pha dầu và pha nước đã tách hẳn thành lớp riêng và bằng cách khuấy lắc cũng không khôi phục lại trạng thái phân tán đồng nhất.

3. Đóng gói và bảo quản nhũ tương thuốc

Các nhũ tương là dạng thuốc khó bảo quản. Bảo quản lâu, nhũ tương có thể bị tách lớp. Để bảo quản tốt, các nhũ tương thuốc phải được đựng trong chai lọ

thật sách và khô, có nút kín, để nơi khô và mát, nhiệt độ ít thay đổi. Nhiệt độ cao có thể làm cho các chất béo (các loại dầu, mỡ, sáp) có trong nhũ tương dễ bị oxy hóa, ôi khét; còn nhiệt độ quá thấp sẽ làm kết tinh các tiểu phân của pha phân tán và do đó làm cho nhũ tương dễ bị phá huỷ.

Các nhũ tương kiểu D/N thường dễ là môi trường phát triển của vi khuẩn, nấm mốc. Vì vậy, muốn bảo quản lâu, cần cho thêm các chất bảo quản có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm thích hợp. Đối với các nhũ tương thuốc uống thường dùng cồn hoặc glycerin với nồng độ từ 10 - 20% trở lên, nipagin nipasol với nồng độ từ 0,1 - 0,2 %. Đối với các nhũ tương thuốc dùng ngoài kiểu D/N thường dùng benzalkonium clorid với nồng độ 0,01% hoặc clorocresol 0,1 - 0,2%.

Cần lưu ý rằng có một số chất nhũ hoá có thể tạo phức với các chất bảo quản và cản trở các chất này phát huy tác dụng, nên trong việc sử dụng cần có sự lựa chọn cẩn thận để tránh hiện tượng tương kỵ nói trên.

Đối với các nhũ tương chế với các loại dầu dễ bị oxy hoá có thể cho thêm các chất chống oxy hoá thích hợp, hay dùng nhất là tocoferol với nồng độ 0,05 - 0,1%.

HỖN DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những cơ sở lý thuyết cơ bản nhất về cấu trúc của hệ phân tán hỗn dịch.
2. Nêu được bản chất của các chất rắn là pha phân tán của hệ.
3. Trình bày được các trường hợp cần thiết phải điều chế thuốc thành dạng hỗn dịch và các phương pháp điều chế.
4. Điều chế được một số hỗn dịch thuốc thông dụng.

NỘI DUNG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa, thành phần, đặc điểm của hỗn dịch thuốc

1.1. Định nghĩa

Hỗn dịch thuốc là các thuốc lỏng để uống, tiêm, dùng ngoài chứa các dược chất rắn không tan dưới dạng các hạt rất nhỏ (đường kính $\geq 0,1 \mu\text{m}$) được phân tán đồng đều trong chất lỏng là môi trường phân tán (chất dẫn).

1.2. Thành phần hỗn dịch thuốc

1.2.1. Dược chất

Dược chất chính của hỗn dịch thuốc là các chất rắn thực tế không tan hoặc rất ít tan trong chất dẫn. Ngoài ra trong chất dẫn có thể có mặt của các dược chất khác hòa tan, có tác dụng hợp đồng với dược chất rắn không tan. Các dược chất rắn không tan thường gặp có hai loại:

– Dược chất rắn không tan nhưng có bề mặt tiểu phân dễ thấm môi trường phân tán. Nếu môi trường phân tán là nước (và các chất lỏng phân cực khác) thì các loại chất này được gọi là chất dễ thấm nước (thân nước hay sơ dầu). Ví dụ: MgO , MgCO_3 , CaCO_3 , ZnO , bismutnitrat kiềm, một số kháng sinh, các sulfamid ...

– Một số hợp chất có bề mặt rất khó thấm nước được gọi là các chất sơ nước (thân dầu). Ví dụ: terpin hydrat, long não, menthol, salol....

Có rất nhiều phương pháp để xác định khả năng thấm ướt chất lỏng của bề mặt các tiểu phân chất rắn không tan nhưng thông dụng nhất là xác định góc thấm của chúng đối với chất lỏng khi tiếp xúc.

1.2.2. Môi trường phân tán

1 - Môi trường phân tán của hỗn dịch thuốc có thể là nước cất, các chất lỏng phân cực khác (ethanol, glycerin...) hoặc các loại dầu lỏng (không phân cực), không có tác dụng dược lý và các chất lỏng tổng hợp hoặc bán tổng hợp khác.

2 - Các chất bảo vệ dược chất (cả các dược chất rắn không tan và dược chất hòa tan trong môi trường phân tán) giúp cho các dược chất này không bị biến đổi về hoá học trong quá trình bào chế và bảo quản thuốc.

3 - Các chất điều hương, điều vị (cho thuốc uống).

4 - Các chất bảo quản chống sự xâm nhập và phát triển của vi khuẩn, nấm mốc.

1.3. Đặc điểm của hỗn dịch thuốc

Đặc điểm nổi bật nhất của dạng thuốc hỗn dịch là dạng thuốc có cấu trúc thuộc hệ phân tán cơ học nên rất không vững bền về mặt nhiệt động học. Pha phân tán dần dần sẽ tách ra khỏi môi trường phân tán. Về mặt hình thái cảm quan: hỗn dịch là chất lỏng đục hoặc thể lỏng trong đó chứa một lớp cặn đọng ở đáy chai và khi lắc nhẹ chai thuốc, cặn này sẽ phân tán trở lại trong chất lỏng tái tạo thể lỏng đục.

Ngoài ra còn gặp dạng bột hoặc cốm nhỏ được điều chế sẵn để trước khi dùng chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với một chất dẫn thích hợp.

Về cách gọi tên, cũng giống như đối với nhũ tương thuốc, trong thực tế hỗn dịch thuốc thường được gọi tên theo cách sử dụng. Ví dụ: potio (nếu là hỗn dịch nước được làm ngọt và pha chế theo đơn để bệnh nhân uống từng thìa), thuốc xoa (linimentum), thuốc bôi xức (lotio), thuốc súc miệng (gargarismata), thuốc nhỏ mắt (oculo-guttae), thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm tác dụng chậm. (vì thuốc tiêm dưới dạng hỗn dịch thường có tác dụng chậm và tác dụng kéo dài)

Về mặt lí hóa, hỗn dịch thuốc là những hệ phân tán dị thể, cấu tạo bởi một pha phân tán rắn và một môi trường phân tán lỏng. Nhìn chung tiểu phân rắn phân tán trong hỗn dịch thuốc thường có đường kính từ 1 đến hàng chục micromet, lớn hơn tiểu phân của pha phân tán trong dung dịch keo và nhũ tương. Trong đa số các hỗn dịch thuốc, tiểu phân dược chất rắn phân tán có đường kính lớn hơn 10 micromet là những hệ phân tán dị thể thô, nhưng cũng có trường hợp tiểu phân dược chất rắn phân tán có đường kính từ 0,1 - 1 micromet nên là những hệ phân tán vi dị thể.

Trong nhiều trường hợp, môi trường phân tán trong của hỗn dịch thuốc lại là dung dịch của các dược chất và các chất phụ hoặc là một nhũ tương nên là những hệ phân tán phức tạp: dung dịch - hỗn dịch hoặc hỗn dịch - nhũ tương.

Cũng cần lưu ý rằng trong các dạng thuốc mỡ, thuốc đặt hoặc thuốc phun mù (aerosol) ta cũng gặp một số chế phẩm có cấu trúc gần giống hỗn dịch, nói cách khác cũng là những hệ phân tán dị thể của các dược chất rắn trong một chất dẫn. Nhưng khác với hỗn dịch, chất dẫn trong các chế phẩm này là những chất thể mềm hoặc thể khí nên các chế phẩm này có nhiều đặc điểm khác và được sử dụng cũng khác với hỗn dịch, vì vậy chúng ta không xét trong phần này.

2. Phân loại

2.1. Theo nguồn gốc các chất dẫn

Hỗn dịch nước, hỗn dịch dầu, hỗn dịch glycerin...

2.2. Theo đường dùng

Hay gặp nhất là các hỗn dịch nước dưới cả ba dạng: uống; tiêm dưới da, tiêm bắp (không được tiêm hỗn dịch thuốc vào mạch và tuỷ sống) và dùng ngoài. Các hỗn dịch dầu chỉ gặp dưới dạng tiêm bắp và dùng ngoài. Hỗn dịch - nhũ tương có thể gặp ở hai dạng uống và dùng ngoài.

2.3. Theo kích thước các tiểu phân được chất rắn phân tán: Có thể chia làm 2 loại hỗn dịch:

– *Hỗn dịch thô* còn gọi là “*hỗn dịch phải lắc*” trong đó tiểu phân được chất rắn có kích thước từ 10 - 100 micromet nên chịu tác dụng chủ yếu của trọng lực và thường tách lớp, đóng cặn ở đáy chai trong quá trình bảo quản, nên trước khi dùng phải lắc chai thuốc để lập lại trạng thái phân tán đồng đều. Các hỗn dịch thuốc điều chế theo đơn trong phòng bào chế nhỏ bằng phương pháp phân tán cơ học và dùng các phương tiện thủ công thô sơ như lắc trong chai hoặc nghiền quấy bằng cối chày thuộc loại hỗn dịch thô.

– *Hỗn dịch mịn* còn gọi là “*hợp dịch đục*”, trong đó tiểu phân được chất rắn phân tán có kích thước trong khoảng 0,1 - 1 micromet, nhỏ gần như các hạt keo, các tiểu phân này tuân theo chuyển động Brown và các hiện tượng nhiệt động học khác nên chúng là các hệ phân tán khá vững bền và vì vậy thường thấy ở trạng thái chất lỏng đục. Về mặt cấu trúc lí hoá, các hỗn dịch này là những hệ phân tán vi dị thể.

3. Ưu, nhược điểm của dạng thuốc hỗn dịch

Ưu điểm:

– Có thể chế được các dược chất rắn không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong các chất dẫn thông thường dưới dạng thuốc lỏng để có thể đưa thuốc vào cơ thể bằng nhiều đường hơn so với khi điều chế thành dạng thuốc rắn (ví dụ: để tiêm, để nhỏ lên các niêm mạc... là những hình thức đòi hỏi thuốc phải ở thể lỏng) và để sử dụng dưới dạng thuốc uống dễ dàng hơn cho trẻ em.

– Hạn chế được nhược điểm của một số dược chất mà khi hòa tan sẽ không vững bền hoặc mùi vị khó uống hoặc có tác dụng gây kích ứng niêm mạc tiêu hoá. Ví dụ: cloramphenicol là kháng sinh được dùng cho trẻ em nhưng điều chế dưới dạng dung dịch sẽ có vị rất đắng, khó uống và không vững bền trong môi trường nước. vì vậy người ta không chế dưới dạng dung dịch mà dùng cloramphenicol stearat hoặc palmitat là các ester của cloramphenicol với các acid béo, không tan trong nước nên không có vị đắng, để điều chế dưới dạng hỗn dịch nước dùng cho trẻ em. Đối với nhiều kháng sinh khác như tetracyclin, penicilin nếu cần chế dưới dạng thuốc lỏng để uống cũng thường được chế dưới dạng hỗn dịch.

- Làm cho dược chất có tác dụng chậm hơn nhưng bền hơn hoặc chỉ hạn chế tác dụng của thuốc tại chỗ. Ví dụ: tiêm penicilin dưới dạng dung dịch nước sẽ có tác dụng dược lý nhanh, mạnh nhưng lại bị thải trừ rất nhanh nên phải tiêm nhiều lần trong ngày mới duy trì được nồng độ cần thiết trong máu. Nếu dùng dưới dạng hỗn dịch tiêm sẽ có tác dụng chậm hơn nhưng kéo dài hơn nên giảm được số lần tiêm trong ngày và một đợt điều trị. Vì vậy, người ta thường gặp dạng thuốc tiêm hỗn dịch penicilin trong dầu hoặc bột penicilin - procain... để trước khi dùng lắc với nước cất chuyển thành thuốc tiêm hỗn dịch.

- Các muối chì có tác dụng sát khuẩn, làm săn se nên có thể dùng làm thuốc sát khuẩn nhưng lại rất độc khi được hấp thụ vào máu. Vì vậy, để hạn chế tác dụng của chúng tại chỗ trên da hoặc trên niêm mạc nơi dùng thuốc, người ta không điều chế dạng dung dịch mà thường chế dưới dạng hỗn dịch. Điển hình cho loại này là nước trắng điều chế bằng cách lắc dung dịch acetat chì kiềm với nước thường theo tỉ lệ 0,2%.

Nhuộc điểm:

- Với bản chất là những hệ phân tán dị thể (cơ học) dạng thuốc này là những hệ phân tán không bền về mặt nhiệt động học nên thường khó điều chế và không ổn định

- Nếu không được điều chế và sử dụng một cách cẩn thận sẽ không đảm bảo liều lượng một cách chính xác của dược chất rắn phân tán và có thể gây tác hại cho bệnh nhân.

4. Yêu cầu chất lượng của thuốc hỗn dịch

Xuất phát từ đặc điểm kém vững bền của dạng thuốc hỗn dịch như đã phân tích ở trên và để đảm bảo khi sử dụng dược chất rắn không tan được phân bố đều trong các liều thuốc, Dược điển Việt Nam quy định phải đóng thuốc hỗn dịch vào chai có dung tích lớn hơn thể tích của thuốc cần dùng, trên chai phải dán nhãn phụ "lắc trước khi dùng" và yêu cầu thuốc hỗn dịch phải đảm bảo: "Khi để yên dược chất rắn phân tán có thể tách thành lớp riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng đều trong chất dẫn khi lắc nhẹ chai thuốc trong 1-2 phút và giữ nguyên được trạng thái phân tán đều đó trong vài phút". Chất lượng lý tưởng đối với hỗn dịch thuốc là phải luôn ở trạng thái ổn định, nói cách khác là các tiểu phân dược chất rắn không tan phải luôn ở trạng thái phân tán đồng đều trong chất dẫn, nhưng trên thực tế không thể thực hiện được điều này khi môi trường phân tán là một chất lỏng (chỉ có thể thực hiện được khi môi trường phân tán là một chất mềm như các thuốc mỡ, thuốc đặt...). Yêu cầu này chỉ là tối thiểu nhằm đảm bảo khi sử dụng thuốc, lượng dược chất được phân phối tương đối đều trong các liều. Một vài phút là khoảng thời gian đủ để phân liều. Do đó, nếu trước khi sử dụng ta lắc nhẹ chai thuốc mà các tiểu phân dược chất rắn dễ dàng và nhanh chóng trở lại trạng thái phân tán như ban đầu và giữ nguyên ở trạng thái đó trong khoảng thời gian vài phút sẽ đảm bảo việc phân chia liều lượng thuốc được tương đối chính xác.

Tuy vậy, thực tế đối với hỗn dịch thuốc, rất khó đảm bảo dược chất rắn được phân phối một cách hoàn toàn chính xác trong các liều dùng nên để đề phòng tai

biến ngộ độc có thể xảy ra, nhất là khi bệnh nhân không thực hiện đúng sự hướng dẫn, không lắc chai thuốc trước khi dùng. Hầu như tất cả các Dược điển còn quy định không được phép điều chế các dược chất độc bảng A, B dưới dạng hỗn dịch khi chúng không hòa tan trong môi trường phân tán.

II. CHẤT GÂY THẤM - ỔN ĐỊNH HỖN DỊCH THUỐC

Với dược chất rắn (pha phân tán) khó thấm môi trường phân tán, muốn thu được hỗn dịch có độ ổn định như mong muốn nhất thiết phải dùng chất gây thấm. Các loại chất này dù nguồn gốc, tính chất cũng như khả năng gây thấm và cơ chế gây thấm có khác nhau nhưng sự có mặt của chúng làm cho bề mặt các tiểu phân chất rắn trở nên dễ thấm môi trường phân tán hơn.

Nhìn chung, tất cả các chất nhũ hoá - ổn định được dùng khi điều chế nhũ tương thuốc đều được sử dụng làm chất gây thấm cho hỗn dịch (xem phần nhũ tương thuốc).

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

Ảnh hưởng tính thấm môi trường phân tán của chất rắn không tan: Muốn cho hỗn dịch dễ hình thành và có độ vững bền cao, các tiểu phân dược chất rắn phải dễ thấm môi trường lỏng (chất dẫn). Vì có như vậy, các tiểu phân này mới dễ phân tán đều vào chất dẫn, không dễ dàng tập hợp và kết dính lại với nhau để thúc đẩy quá trình tách lớp và dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi ta lắc chai thuốc.

Trong số các dược chất không hòa tan được đem chế hỗn dịch thuốc có loại có bản chất dễ thấm chất dẫn nhưng cũng có loại ít thấm hoặc không thấm. Các dược chất có tính chất nói trên được gọi quy ước là thân nước (sơ dầu) hoặc sơ nước (thân dầu).

Thân nước gồm các chất tuy không hòa tan nhưng có bề mặt dễ thấm nước. Điển hình về các loại chất này là: các muối bismuth (carbonat hoặc nitrat base), calci carbonat, magnesi oxyd hoặc magnesi carbonat, kẽm oxyd, các sulfamid và một số kháng sinh...

Sơ nước gồm những chất có bề mặt khó thấm nước nhưng lại dễ thấm dầu. Ví dụ: salol, benzonaptol, long não, menthol, lưu huỳnh, bột talc...

Xét về mặt kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc nước hay gặp nhất, trong thực hành thấy rằng:

Đối với các dược chất rắn thân nước, có thể dễ dàng thu được các hỗn dịch thuốc nước đạt yêu cầu chất lượng. Như đã phân tích ở trên, các tiểu phân các chất này có bề mặt dễ thấm nước nên dễ dàng phân tán vào nước và sẽ được bao phủ bởi một lớp áo nước (vỏ hydrat) do đó khó kết lại với nhau tạo thành hạt to. Như vậy, quá trình tách lớp (sa lắng hoặc nổi lên bề mặt) của các tiểu phân này sẽ không bị thúc đẩy nhanh và khi tách ra, các tiểu phân này vẫn còn có một lớp áo ngăn cách nên chỉ đứng cạnh nhau và khi tách riêng rẽ chỉ tạo thành một khối

xốp, vì vậy sẽ dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi lắc chai thuốc. Ngoài ra, do phân tán trong một môi trường lỏng phân cực mạnh như nước hoặc dung dịch của các được chất dễ phân ly trong nước, bề mặt của các tiểu phân này còn có thể ion hoá hoặc hấp phụ các ion có trong môi trường lỏng để tạo ra xung quanh mình một lớp điện tích đôi có dấu xác định. Như vậy các tiểu phân này sẽ tích điện cùng dấu và giữa chúng sẽ có lực đẩy tĩnh điện nên hạn chế khả năng chúng tập hợp để kết vón với nhau thành hạt to hơn, dễ dàng tách ra khỏi môi trường phân tán.

Đối với các được chất rắn sơ nước, có thể dễ dàng thu được các hỗn dịch dầu đạt chất lượng yêu cầu. Trái lại, nếu đem điều chế hỗn dịch nước thì hỗn dịch sẽ khó hình thành và không ổn định nếu như không có biện pháp đặc biệt để biến chúng thành thân nước. Do bề mặt của các tiểu phân này không thấm nước và thường được bao phủ bởi một lớp không khí, nên chúng có khuynh hướng kết vón lại và nổi lên bề mặt môi trường lỏng (chất dẫn nước) gây ra hiện tượng kết bông. Hiện tượng này thể hiện càng rõ rệt khi ta lắc chai thuốc để khôi phục lại trạng thái phân tán.

Để biến các được chất rắn sơ nước thành thân nước, thường dùng các chất diện hoạt. Như ta đã biết sự dễ thấm hay không của các tiểu phân của một chất rắn đối với một chất lỏng không chỉ phụ thuộc vào bản chất của chất rắn mà còn phụ thuộc vào sức căng bề mặt tiếp xúc giữa hai pha rắn lỏng. Sức căng bề mặt tiếp xúc này càng lớn, các tiểu phân chất rắn càng khó thấm chất lỏng nên bằng cách làm giảm sức căng bề mặt tiếp xúc này, sẽ làm cho các tiểu phân chất rắn dễ thấm môi trường phân tán hơn.

Các chất diện hoạt với phân tử cấu tạo gồm hai phần: phân cực thân nước và không phân cực thân dầu, nên khi được cho vào hai pha rắn lỏng của hỗn dịch, phân tử sẽ định hướng ở bề mặt tiếp xúc giữa hai pha tạo nên một màng đơn phân tử, đa phân tử hoặc ion bao bọc xung quanh các tiểu phân được chất rắn, đồng thời làm giảm sức căng bề mặt của các tiểu phân được chất rắn với chất dẫn mà thực chất là làm giảm sức căng bề mặt của chất dẫn. Và do đó làm cho các tiểu phân này dễ thấm chất dẫn hơn.

Ngoài ra do làm giảm sức căng bề mặt tiếp xúc giữa hai pha rắn lỏng trong hỗn dịch, các chất diện hoạt sẽ làm giảm năng lượng bề mặt tự do của hệ và làm cho hệ trở nên bền hơn về mặt nhiệt động học. Khi được sử dụng với các tác dụng trên đây, trong các hỗn dịch thuốc, các chất diện hoạt được gọi một cách quy ước là các chất gây phân tán hoặc chất gây thấm thực sự - ổn định.

Để biến được chất rắn sơ nước thành thân nước, ngoài các chất diện hoạt còn có thể dùng các chất keo thân nước hoặc một số chất rắn vô cơ thân nước ở dạng hạt rất nhỏ làm chất gây thấm. Cơ chế của quá trình nói trên được giải thích như sau: ở trạng thái hòa tan hoặc phân tán trong nước, các micell hoặc tiểu phân của các chất trên sẽ được hấp phụ lên bề mặt các tiểu phân được chất rắn sơ nước tạo thành một lớp áo thân nước, dễ thấm nước hơn nên làm cho các tiểu phân này cũng trở thành dễ thấm nước và dễ phân tán đều vào nước.

Lớp áo tạo ra trên bề mặt các tiểu phân được chất rắn bởi các chất keo thân nước hoặc các chất vô cơ thân nước, và các chất diện hoạt ion hoá cũng thường

tích diện nên làm cho giữa các tiểu phân được chất rắn được bao sẽ có lực đẩy tĩnh điện, có tác dụng hạn chế sự tập hợp kết vón giữa chúng, giống như trường hợp đối với các được chất rắn thân nước. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc, việc sử dụng các chất gây thấm còn phải đáp ứng kết hợp các yêu cầu khác của dạng thuốc. Vì vậy, phải tùy theo điều kiện cụ thể mà lựa chọn cho thích hợp.

Nhìn chung, để điều chế các hỗn dịch thuốc uống có các được chất rắn sơ nước, người ta hay dùng các chất keo thân nước hoặc các chất rắn thân nước ở dạng hạt nhỏ làm chất gây thấm. Vì các chất này có ưu điểm không có mùi, vị và không có tác dụng dược lý riêng đáng kể. Ngoài tác dụng gây thấm còn có tác dụng ổn định do chúng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán và có khả năng che dấu mùi, vị khó uống của được chất hoặc hạn chế tác dụng gây kích ứng của được chất đối với niêm mạc bộ máy tiêu hoá.

Trái lại, để chế hỗn dịch thuốc tiêm và dùng ngoài có các được chất rắn sơ nước ít khi dùng các chất trên làm chất gây thấm. Đối với thuốc tiêm các chất này không thích hợp vì không đạt độ tinh khiết, không vững bền theo yêu cầu và không có khả năng gây phân tán mạnh nên phải dùng với nồng độ khá lớn mới thu được tác dụng cần thiết. Như vậy sẽ làm cho thuốc có độ nhớt quá cao. Đối với thuốc dùng ngoài, các chất này cũng không thích hợp vì thường để lại một lớp màng khô cứng, gây kích ứng chỗ bôi thuốc khi nước trong thuốc bốc hơi đi.

Đối với hai dạng thuốc nói trên, thường dùng các chất diện hoạt làm chất gây phân tán hoặc gây thấm vì các chất này có khả năng gây phân tán mạnh, nên chỉ dùng một nồng độ nhỏ đã đủ gây tác dụng cần thiết và ít mắc các nhược điểm kể trên. Phần lớn các chất diện hoạt, chất keo thân nước hoặc các chất rắn vô cơ ở dạng hạt nhỏ hay được làm chất gây thấm hoặc ổn định trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc, cũng là những hợp chất hay được dùng làm chất nhũ hoá trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương thuốc nên đã được trình bày trong phần nhũ tương.

Các chất diện hoạt hay được dùng làm chất gây thấm để chế các hỗn dịch thuốc uống, thuốc tiêm gồm: polysorbat, lecithin hoặc cholesterol và các Span (nếu là hỗn dịch thuốc tiêm dầu). Để chế các hỗn dịch thuốc dùng ngoài hay dùng các xà phòng kim loại, hoặc xà phòng amin hữu cơ, các dẫn chất của amoni bậc 4, các cồn thuốc chế từ các được liệu chứa saponin.

Các chất keo thân nước hay được dùng nhất là các loại gôm, pectin và các dẫn chất của cellulose làm chất gây thấm và ổn định trong cả hai loại thuốc hỗn dịch uống và dùng ngoài, để nhỏ lên các niêm mạc, mắt, mũi... Các chất rắn vô cơ hay dùng nhất cho thuốc dùng ngoài là bentonit và magnesi hydroxyd.

Về các yếu tố khác ảnh hưởng đến độ ổn định của hỗn dịch (tỷ trọng của hai pha, kích thước của tiểu phân phân tán, độ nhớt của môi trường phân tán) có thể được minh họa bởi hệ thức Stokes:

$$V = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta}$$

Trong đó:

V: vận tốc tách của các tiểu phân pha phân tán khỏi môi trường phân tán

d_1 : tỷ trọng của pha phân tán

d_2 : tỷ trọng của môi trường phân tán

r : bán kính của tiểu phân pha phân tán

η : độ nhớt của môi trường phân tán

g: gia tốc trọng trường

Hỗn dịch càng ổn định vững bền khi vận tốc tách ra của các tiểu phân được chất rắn càng nhỏ; nói cách khác, độ vững bền của hỗn dịch là một đại lượng nghịch đảo của vận tốc phân lớp nói trên. Gọi U là độ vững bền của hỗn dịch ta có:

$$U = \frac{1}{V} = \frac{9\eta}{2r^2(d_1 - d_2)g}$$

Từ hệ thức trên ta thấy hỗn dịch càng ổn định vững bền khi:

- Hiệu số tỷ trọng giữa được chất rắn phân tán và chất lỏng môi trường phân tán càng nhỏ.
- Kích thước của các tiểu phân phân tán càng bé. Để làm giảm kích thước của các tiểu phân có thể dùng lực gây phân tán mạnh và các chất gây thấm có khả năng gây phân tán (chất diện hoạt).
- Độ nhớt của chất dẫn càng lớn. Tuy nhiên hỗn dịch là dạng thuốc lỏng nên không thể tăng độ nhớt của môi trường phân tán lên vô hạn.

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ HỖN DỊCH THUỐC

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

Ở quy mô công nghiệp, việc sản xuất thuốc hỗn dịch cũng như các dạng thuốc khác, người pha chế phải tuân thủ các công đoạn của quá trình sản xuất đã được ghi trong quy trình một cách nghiêm ngặt và chính xác. Tuy nhiên trong thực tế, nhất là ở quy mô sản xuất nhỏ hoặc pha chế theo đơn ở bệnh viện và hiệu thuốc, không phải lúc nào trong đơn cũng ghi rõ dạng thuốc cần pha nên người trực tiếp bào chế dựa trên cơ sở phân tích thành phần của thuốc mà quyết định dạng thuốc phải điều chế cho thích hợp. Thường gặp bốn trường hợp phải điều chế thuốc dạng hỗn dịch:

(1) Trong đơn có mặt các dược chất rắn thực tế không tan trong môi trường phân tán lỏng.

(2) Trong đơn có mặt các dược chất rắn thực tế không tan được trong dung môi đã kê nhưng độ tan của dược chất thấp mà khối lượng dung môi không đủ để

tạo thành dung dịch thật. Trường hợp này thực chất môi trường phân tán của hỗn dịch là dung dịch bão hoà của các dược chất rắn ít tan.

(3) Có sự kết tủa do thay đổi dung môi khi phối hợp các thành phần của chế phẩm. Kết tủa tạo ra không làm thay đổi bản chất hoá học của các dược chất mà chỉ làm thay đổi tính chất vật lý (độ tan) trong chất lỏng mới.

(4) Kết tủa do khi phối hợp các dung dịch chứa các chất có phản ứng hoá học với nhau để tạo thành các chất không hoặc ít tan trong dung môi của các dung dịch trên. Các chất kết tủa không cùng bản chất hoá học với các chất tham gia phản ứng, các chất kết tủa này phải có tác dụng dược lý mong muốn (dược chất). Nếu không thì được coi là hiện tượng tương kỵ sẽ được đề cập trong phần “Tương kỵ – Tương tác” trong bào chế.

Vì vậy, điều chế hỗn dịch thuốc có hai phương pháp:

- Phương pháp phân tán (áp dụng cho trường hợp thứ nhất và thứ hai)
- Phương pháp ngưng kết (áp dụng cho trường hợp thứ ba và thứ tư)

2. Kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc

2.1. Phương pháp phân tán

Dựa trên cơ sở các phương pháp cơ học (nghiên, xay, khuấy, trộn...) hoặc phương pháp dùng siêu âm để phân chia dược chất rắn thành các tiểu phân nhỏ và phân tán vào chất dẫn.

Trong thực tế, phương pháp phân tán cơ học là phương pháp chủ yếu được áp dụng trong việc điều chế các thuốc hỗn dịch có các dược chất rắn không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong chất dẫn của thuốc, đồng thời cũng không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong nước, không hòa tan trong các loại dầu thực vật và ethanol...

Cách tiến hành:

Ở quy mô sản xuất lớn có các thiết bị cơ khí hoá thường tiến hành nghiền dược chất rắn đến độ mịn xác định, sau đó rây qua hai cỡ rây thích hợp để được dạng hạt đồng đều. Cuối cùng cho hỗn hợp thu được chạy qua máy xay keo để làm mịn.

Ở quy mô bào chế nhỏ với các phương tiện thủ công thô sơ như cối chày thường tiến hành quá trình điều chế qua ba bước:

1. **Nghiên khô:** Nghiên các dược chất rắn trong cối đến độ mịn tối đa có thể được (bằng cách nghiền khô với cối chày). Nếu số lượng dược chất rắn tương đối lớn phải rây qua hai cỡ rây thích hợp để được các tiểu phân dược chất rắn đồng đều.

2. **Nghiên ướt:** Chia làm hai trường hợp

- Nếu dược chất rắn dễ thấm chất dẫn (ví dụ chất dẫn là nước mà dược chất là chất thân nước) thì thêm vào bột dược chất rắn một lượng chất dẫn vừa đủ tạo thành khối bột nhão đặc và tiếp tục nghiền kỹ cho tới khi thu được khối bột nhão thật mịn. Lượng chất dẫn cần dùng trong giai đoạn này thường chỉ bằng khoảng 1/2 lượng bột dược chất.

- Nếu được chất rắn khó thấm chất dẫn (ví dụ chất dẫn là nước mà được chất là chất sơ nước) thì thêm vào bột được chất một lượng dịch thể chất gây thấm hoặc một lượng bột chất gây thấm và một lượng chất dẫn vừa đủ tạo thành với bột một khối nhão đặc và cũng tiếp tục nghiền kỹ cho tới khi thu được khối bột nhão thật mịn.

3. *Phân tán khối bột mịn nhão được chất rắn vào chất dẫn*: Thêm dần từng lượng nhỏ chất dẫn vào khối bột mịn nhão nói trên vừa thêm vừa nghiền khuấy và lắng gạn.

Đóng hỗn dịch thu được vào chai.

Nếu chất dẫn có độ nhớt thấp và được chất là chất có tỷ trọng lớn, để đảm bảo thu được các tiểu phân được chất rắn có kích thước tương đối đồng đều, trong khâu phân tán được chất vào chất dẫn nên kết hợp nghiền và lắng gạn. Tiến hành cụ thể như sau: sau khi thu được khối bột nhão mịn, thêm một lượng nhỏ chất dẫn vào khuấy đều và để lắng hỗn hợp trong 1 - 2 phút rồi gạn cẩn thận lớp chất lỏng đục ở trên vào chai. Nghiền kỹ cặn còn lại trong cối, đoạn lại cho thêm một lượng chất lỏng nữa vào nghiền và lắng gạn như trên. Cứ tiếp tục như vậy cho tới khi đã dùng hết lượng chất dẫn để chuyển bột được chất thành hỗn dịch.

Cần lưu ý rằng khi điều chế hỗn dịch thuốc bằng phương tiện thủ công thô sơ nên tiến hành thật kỹ khâu nghiền ướt chất rắn vì đây là khâu quyết định độ mịn của hỗn dịch thu được. Lượng chất lỏng thêm vào bột được chất để nghiền ướt chỉ nên vừa đủ để tạo thành khối bột nhão đặc, tức là vừa đủ để làm mềm và nở được chất rắn. Không nên cho nhiều quá vì hỗn hợp sẽ lỏng, ít ma sát, khó nghiền và không đạt độ mịn cao.

Không được lọc hỗn dịch thuốc sau khi đã điều chế, vì vậy được chất rắn và chất dẫn đem điều chế hỗn dịch phải đảm bảo độ tinh khiết theo quy định. Các dung dịch được chất và chất dẫn đem chế hỗn dịch phải được lọc (nếu cần) trước khi phối hợp với các được chất rắn không tan để tạo thành hỗn dịch.

Khi gặp các công thức thuốc hỗn dịch phức tạp (là những hệ phân tán kết hợp như dung dịch - hỗn dịch hoặc hỗn dịch - nhũ tương...) cần dựa vào tính chất lí hoá của các chất có trong công thức mà vận dụng kết hợp các phương pháp hòa tan, nhũ hoá... để điều chế chế phẩm một cách hợp lí nhất.

Ví dụ: Hỗn dịch Bactrim

Công thức:

Sulfamethoxazol	2,4g
Trimethoprim	0,48g
Nipagin	0,136g
-NaCMC <i>hỗn dịch</i>	0,3g
Natri saccharin <i>NH₄</i>	0,06g
-Tween 80 <i>hỗn dịch</i>	0,12g
Propylenglycol	2,4g

Acid citric	0,064g
Chất thơm	vđ
Nước cất vđ.	60ml

Kỹ thuật bào chế:

- Cân sulfamethoxazol và trimethoprim, nghiền mịn, trộn thành bột kép.
- Ngâm NaCMC (natri carboxymethyl cellulose) trong khoảng 10ml nước ấm cho trương nở hoàn toàn, thêm Tween 80 trộn đều
- Cho hợp dịch này vào cối có bột kép, nghiền kỹ thành bột nhão
- Hòa tan nipagin vào propylen glycol, hòa tan natri saccharin và acid citric vào nước, phối hợp hai dung dịch này làm chất dẫn và kéo dần hỗn dịch vào chai.
- Thêm chất thơm
- Thêm nước cất vừa đủ, lắc đều.
- Dán nhãn đúng quy chế, có nhãn phụ "lắc trước khi dùng".

Thuốc uống điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (viêm khí quản, phế quản), đường tiêu hoá, đường tiết niệu-sinh dục

Chất lượng thành phẩm: Theo tiêu chuẩn cơ sở

2.2. Phương pháp ngưng kết

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

Trong thực hành, phương pháp này thường được áp dụng để điều chế các hỗn dịch thuốc mà chỉ trong quá trình điều chế được chất rắn ở dạng tiểu phân phân tán trong chất dẫn mới được tạo ra dưới dạng kết tủa.

Kết tủa này thường do khi pha chế phối hợp các dược chất với chất dẫn xảy ra các hiện tượng có một số dược chất bị thay đổi dung môi hoặc phản ứng trao đổi ion với nhau để tạo ra những chất mới không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong chất dẫn.

Ngoài ra có thể áp dụng phương pháp này để điều chế các thuốc hỗn dịch trong thành phần có các dược chất rắn không hòa tan trong chất dẫn của thuốc nhưng lại rất dễ tan trong các dung môi trợ khác.

Ví dụ:

Rp: Long não	0,2 g
Nước cất vđ	100 ml
D.S súc miệng	

Đơn thuốc này về nguyên tắc có thể điều chế bằng phương pháp phân tán nhưng hỗn dịch thu được sẽ rất thô. Hỗn dịch sẽ mịn hơn rất nhiều nếu điều chế bằng phương pháp ngưng kết.

Long não rất ít tan trong nước nhưng lại rất dễ tan trong ethanol cao độ nên có thể chế hỗn dịch trên bằng cách hòa tan long não trong một lượng ethanol thích hợp rồi ngưng kết long não vào nước để tạo thành hỗn dịch.

Khi áp dụng phương pháp ngưng kết cần lưu ý: Để thu được hỗn dịch có chất lượng cao và kết tủa rất mịn, nếu được chất kết tủa là những chất khó thấm môi trường phân tán, phải tiến hành kết tủa trong sự có mặt của các chất gây thấm. Tỷ lệ chất gây thấm được dùng tùy thuộc vào mức độ thấm của chất kết tủa (khó thấm hoặc hầu như không thấm môi trường phân tán).

2.2.1. Ngưng kết do thay đổi dung môi

Đối với trường hợp hỗn dịch được tạo ra do có một số dược chất bị thay đổi dung môi và kết tủa khi đem pha chế hỗn hợp với chất dẫn (ví dụ chế các potio hoặc lotio có kê phối hợp với các cồn thuốc hoặc cao lỏng điều chế từ các dược liệu chứa tinh dầu hoặc chất nhựa với chất dẫn là nước) phải trộn trước dung dịch dược chất sẽ kết tủa với dịch thể của một chất thân nước (như siro, dung dịch của một chất keo thân nước, glycerin, Tween 80...) rồi phối hợp từ từ từng ít một hỗn hợp này vào toàn bộ lượng chất dẫn, trong quá trình phối hợp phải luôn khuấy trộn.

Ví dụ:

Rp. Dung dịch natri bromid 6%	200ml
Cồn convallaria	8g
Cồn valerian	8g

Hai loại cồn thuốc có trong đơn được điều chế bằng phương pháp chiết xuất dùng cồn 70°. Các hợp chất tan trong cồn 70° có trong dược liệu, ít tan trong nước, khi phối hợp với dung dịch natri bromid sẽ kết tủa tạo thành hỗn dịch đục. Hiện tượng kết tủa càng rõ khi phối hợp các loại cao lỏng mà dung môi chiết xuất là cồn cao độ. Ngoài ra các cồn thuốc chứa tinh dầu (tiểu hồi, bạc hà...) phối hợp với nước cũng sẽ kết tủa các hợp chất không tan trong nước (anethol, menthol...)

2.2.2. Ngưng kết do phản ứng hoá học tạo tủa

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

Ví dụ:

Rp. Kẽm sulfat	0,25 g
Chì Acetat	0,25 g
Nước cất	180 ml
M.f. Susp	

Là chế phẩm có tác dụng sát khuẩn và làm sạch đường tiết niệu.

Khi phối hợp dung dịch hai muối trên, sẽ xảy ra phản ứng trao đổi tạo thành kẽm acetat tan trong nước và chì sulfat kết tủa rất mịn:



Hoặc hỗn dịch nước của $\text{Fe}(\text{OH})_3$ và MgO dùng để chống ngộ độc asen. Khi uống vào dạ dày $\text{Fe}(\text{OH})_3$ sẽ kết hợp với As_2O_3 tạo thành FeAsO_3 không tan và chất độc bị loại ra ngoài cơ thể qua đường tiêu hoá.

Cũng cần lưu ý thêm rằng trong kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc, có nhiều trường hợp phải áp dụng kết hợp cả hai phương pháp phân tán và ngưng kết nói trên để thu được chế phẩm.

Vi dụ:

Rp. Benzonaphtol	0,2 g
Cồn kép opi-benzoic	15 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vô	100 ml
M.f. potio	

Đối với benzonaphtol có thể áp dụng phương pháp phân tán cơ học để điều chế thành hỗn dịch trong nước, nhưng cồn kép opi-benzoic cũng tạo thành hỗn dịch khi được phối hợp với nước do trong cồn thuốc này có chứa acid benzoic, long não và tinh dầu tiểu hồi dễ tan trong cồn cao độ nên sẽ bị kết tủa (ngưng kết) do bị thay đổi dung môi khi đem phối hợp với nước.

Đối với các hỗn dịch thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt về mặt kỹ thuật điều chế có một số đặc điểm khác so với kỹ thuật điều chế chung đã nói trên đây nên sẽ được trình bày trong các chương về các dạng thuốc đó.

3. Bột và cốm để pha hỗn dịch

Đối với một số dược chất không vững bền trong chất dẫn (ví dụ một số kháng sinh không bền trong môi trường nước) thường không điều chế thẳng dưới dạng hỗn dịch mà điều chế dưới dạng bột hoặc cốm nhỏ (đường kính từ 0,5 - 1 mm). Trong thành phần đã có sẵn các chất gây phân tán và ổn định, để trước khi dùng mới chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với chất dẫn thích hợp.

Vi dụ:

Bột tetracyclin để pha hỗn dịch

Tetracyclin base	2 g
Acid ascorbic	0,5 g
Bột đường	35 g

Calci ciclamat	0,5 g
Tween 80	0,05 g
Tinh dầu để làm thơm	vd

Cốm kháng sinh sulfamid để pha hỗn dịch

Framicetin sulfat	5 g
Phtalyl sulfathiazol	50 g
Bentonit	10 g
Pertin	5 g
Acid sorbic	2,8 g
Tá dược ngọt và thơm vd.	100 g

V. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG HỖN DỊCH THUỐC

Dược điển Việt Nam chưa quy định cụ thể về phương pháp kiểm tra chất lượng chung của các hỗn dịch thuốc. Theo các tài liệu có thể áp dụng nhiều phương pháp để kiểm tra mức độ phân tán, sự đồng đều về hình dạng và kích thước của các tiểu phân được chất rắn phân tán, vận tốc lắng cặn, độ nhớt của hỗn dịch.

Có thể kiểm tra:

- Mức độ phân tán đồng đều của các dược chất rắn không tan: lắc chai thuốc, chia thành từng liều, ly tâm và lấy cặn đem cân. Sau khi lắc, lượng chất rắn có trong những liều được phân chia chênh lệch nhau không đáng kể.
- Áp dụng phương pháp soi kính hiển vi để quan sát hình dạng, đo độ lớn và đếm số lượng tiểu phân dược chất rắn có trong một thể tích xác định của hỗn dịch. dùng một loại dụng cụ giống như các buồng đếm hồng cầu.
- Xác định vận tốc lắng cặn: lắc đều hỗn dịch, cho một thể tích xác định vào một ống đong và đọc thể tích lớp cặn sa lắng sau từng khoảng thời gian xác định. Nhiều tài liệu đã thống nhất tiêu chuẩn hỗn dịch đạt chất lượng tốt nếu sau 24 giờ lớp cặn chiếm không quá 85% thể tích so với thể tích biểu kiến của chất rắn có trong lượng hỗn dịch đem xác định và dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đồng đều khi khuấy trộn hoặc lắc.

Cũng có thể áp dụng phương pháp cân để cân lượng cặn sa lắng sau từng khoảng thời gian, xác định và lập đồ thị về vận tốc lắng cặn.

Hiện nay, còn áp dụng nhiều phương pháp lí hoá hiện đại để xác định hình dạng, cấu trúc, kích thước của các tiểu phân dược chất rắn, vận tốc lắng cặn, cũng như những đặc tính lưu biến (rheology) của hệ và những thay đổi về các đặc điểm nói trên sau từng khoảng thời gian bảo quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng việt:

1. Dược điển Việt Nam I, II & III, NXB Y học, 1971, 1994 & 2002.
2. Bộ môn Bào chế – Trường Đại học Dược – Hà Nội. Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc, tập I, NXB Y học, 1991

Tiếng Anh:

3. Aulton E. M., (1998), *Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design*, Churchill Livingstone.
4. Banker G.S. and Rhodes C.J., (1996), *Modern Pharmaceutics*, Second Edition, Marcel Dekker, Inc.
5. Becher P, (1985), *Emulsions. Theory and Practice*. New York.
6. *British Pharmacopoeia*, 1993 & 1998.
7. Florence A.T., Attwood D., (1990), *Physicochemical principles of Pharmacy*, Macmillan press. London, Hong Kong.
8. *Handboook on injectable Drug*, Ninth edition, Lawrence A. Trissel, 1996.
9. Indra K.Reddy, (1996), *Ocular Therapeutics and Drug Delivery, A Multi-disciplinary Approach*, Lancaster - Base.
10. Kenneth E. Avis, et al., (1996), *The Theory and Pharmaceutical Dosage Forms*, volume 2, Marcel Dekker, Inc.
11. Lachman L., Lieberman. A.H., Kanig J.K. (1996) *the theory and Practice of Industrial Pharmany* Marcel Dekker Inc. New York.
12. Martin A., (1993), *Physical Pharmacy*, Fourth Edition, Lea & Febiger, London.
13. Philip S. (1997). *Emulsion Science*. Academic Press. London, New York.
14. Salvatore Turco and Robert E.King, (1987), *Sterile Dosage Forms Their Preparation and Clinical Application*, Third edition, Lea & Febiger.
15. *The United States Pharmarcopoeia*, 24, 2000.
16. Winfield A.J., Richards R.M.E. (1998), *Pharmacentical Practice*. Churchill Livingstone. New York.