

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC **CÁC DẠNG THUỐC**

TẬP II



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

YÊN
EU

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC CÁC DẠNG THUỐC

TẬP II

(Tái bản lần thứ nhất)

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2004**

CHỦ BIÊN:

VÕ XUÂN MINH
NGUYỄN VĂN LONG

THAM GIA BIÊN SOẠN:

PHẠM NGỌC BÌNH
PHẠM THỊ MINH HUỆ
NGUYỄN VĂN LONG
VÕ XUÂN MINH
VŨ VĂN THẢO

LỜI NÓI ĐẦU

Bào chế học là một trong những môn học nghiệp vụ cốt lõi trong chương trình đào tạo dược sĩ của Trường đại học dược Hà Nội. Để làm tài liệu học tập và tham khảo cho sinh viên, trước đây, Bộ môn bào chế đã biên soạn bộ giáo trình "*Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc*" gồm 2 tập. Sách đã được Nhà xuất bản y học phát hành và in lại lần thứ hai.

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 mới và 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, chúng tôi biên soạn lại tài liệu "*Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc*" với tiêu đề "***Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc***", bước đầu bổ sung những hiểu biết về sinh dược học bào chế, về một số kỹ thuật mới và dạng thuốc mới. Sách bao gồm 13 chương, được sắp xếp theo hệ phân tán của các dạng thuốc. 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, hy vọng cuốn sách cũng sẽ là tài liệu tham khảo bổ ích cho các bạn đồng nghiệp.

Do trình độ và thời gian biên soạn có hạn, chắc chắn quyển sách không tránh khỏi thiếu sót. Tập thể tác giả mong nhận được ý kiến đóng góp, phê bình của người đọc để rút kinh nghiệm cho những lần in sau.

Tập thể tác giả

Chương 6.

THUỐC PHUN MÙ

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa và vài nét về lịch sử phát triển

Thuốc phun mù là dạng thuốc khi sử dụng thuốc được phân tán thành những tiểu phân rất nhỏ thể rắn hoặc thể lỏng trong không khí. Dược chất có thể ở dạng bột, dung dịch, nhũ tương được đóng trong đồ bao gói kín và được đẩy tới nơi điều trị nhờ áp suất của khí nén, khí hoá lỏng hoặc nhờ lực cơ học do người dùng thuốc tạo ra. Thuốc phun mù được chỉ định dùng tại chỗ trên da, niêm mạc, dùng cho các hốc của cơ thể như tai, trực tràng, âm đạo hoặc dùng xông hít qua đường hô hấp để thuốc vào phổi, vào xoang mũi.

Do đặc điểm thuốc tạo ra hệ phân tán các tiểu phân rất mịn trong không khí nên thuốc phun mù có tên gọi chung là aerosol (có tài liệu dịch là thuốc khí dung).

Loại hình đóng gói các chất thuốc để sử dụng trong một hệ có áp suất cao có từ trước năm 1900. Cho đến năm 1942 loại thuốc phun mù đầu tiên dùng để diệt sâu bọ được ứng dụng trong nông nghiệp, công nghệ thuốc phun mù mới được coi là bắt đầu và từ năm 1950 được áp dụng trong Ngành dược. Thuốc phun mù để điều trị bỏng, vết thương nhiễm khuẩn hoặc các bệnh trên da đã được nghiên cứu sản xuất trong thời gian này. Cho đến năm 1955 mới có loại thuốc phun mù chỉ định dùng theo đường hô hấp với dược chất là epinephrin.

Do thuốc phun mù có nhiều ưu điểm, thuận lợi cho cả bệnh nhân và bác sĩ, nhu cầu sử dụng thuốc phun mù ngày càng cao. Dạng thuốc phun mù đã phát triển trở thành một dạng bào chế có giá trị chiếm vị trí ngang hàng với các dạng bào chế khác như viên nén, nang thuốc, dung dịch thuốc... Ngoài việc dùng để điều trị, thuốc phun mù còn được dùng trong chẩn đoán những bất thường về cấu tạo và chức năng trong đường hô hấp dựa trên nghiên cứu sự lắng đọng và di chuyển của các tiểu phân mịn có gắn các nguyên tố phóng xạ.

2. Ưu nhược điểm của dạng thuốc phun mù

Thuốc phun mù là dạng bào chế sử dụng rất thuận tiện dễ dàng và nhanh chóng tạo ra một liều thuốc không cần dùng một dụng cụ nào khác, đảm bảo vệ sinh, không có sự nhiễm bẩn do dụng cụ.

Thuốc được đóng trong bình kín, không có sự xâm nhập của độ ẩm, không khí và vi khuẩn, vì vậy thuốc phun mù có độ ổn định cao, tránh được sự phân huỷ do các tác nhân hoá học cũng như do sự phát triển của vi khuẩn nấm mốc.

Khi cần thiết thuốc phun mù có van định liều đảm bảo sự phân liều chính xác. Thuốc được phun ra phủ nhẹ trên nơi chỉ định, hạn chế tối đa các tác động gây kích ứng nơi dùng thuốc.

Thuốc phun mù có thể được dùng thay cho dạng thuốc tiêm đối với một số loại thuốc như hormon, thuốc chống virus... bằng cách xông hít hoặc phun xịt vào mũi rất thuận lợi cho bệnh nhân sử dụng.

Thuốc phun mù có hiệu lực tác dụng điều trị cao, tránh được sự phân huỷ dược chất ở đường tiêu hoá và ở vòng tuần hoàn qua gan vì thuốc không đi qua đường này. Khi dùng tại chỗ dược chất được tiếp xúc tốt trên da hay niêm mạc, thuốc có thể phát huy tác dụng toàn thân khi được sử dụng ở dạng xông hít qua miệng, mũi... dược chất được hấp thụ qua mao mạch phế nang hay mao mạch dưới lưỡi vào máu.

Nói chung thuốc phun mù sử dụng liều lượng thấp, có thể hạn chế được tác dụng phụ và tác dụng không mong muốn.

Một số thuốc cần phối hợp để hiệp đồng tác dụng nhưng có tương tác vật lý, hoá học khi có mặt trong cùng dạng bào chế, có thể được dùng riêng ở dạng thuốc phun mù xông hít qua mũi hoặc miệng để thuốc được hấp thụ qua đường hô hấp.

Khi dược chất ở dạng thuốc uống hoặc tiêm không có được những đặc tính dược động học thích hợp để có tác dụng mong muốn, dược chất có thể được dùng dưới dạng thuốc phun mù cho phép thuốc có tác dụng tốt.

Thuốc phun mù có nhiều ưu điểm như trên nhưng cũng có một số nhược điểm sau đây:

- Kỹ thuật sản xuất thuốc phun mù nói chung tương đối phức tạp. Thuốc phun mù đòi hỏi đồ bao gói bao gồm bình chứa, hệ van, đầu phun... Quá trình đóng nạp chất đầy đồng thời với quá trình đóng gói hoàn chỉnh tạo bình thuốc kín đòi hỏi thiết bị phức tạp.

- Thuốc phun mù sử dụng chất đẩy loại dẫn chất fluocarbon là chất phá huỷ tầng ozon của khí quyển trái đất. Loại chất đẩy là hydrocarbon không có nhược điểm này nhưng lại là các chất dễ gây cháy nổ khi tiếp xúc với nhiệt.

- Một số thuốc phun mù dùng tại chỗ khi dùng nhằm vào đường hô hấp có thể gây nguy hiểm chết người, các thuốc phun mù tuy ít gây tai biến nhưng đối với loại xông hít đường mũi hoặc miệng, thuốc cần phải không được kích ứng đường hô hấp cũng như niêm mạc mũi, phải tan được trong niêm mạc mũi, hấp thụ vận chuyển được qua đường hô hấp, được chất phải ổn định và kết hợp được với chất dẫn ở đường mũi và có pH từ 5,5 đến 7,5.

- Thuốc phun mù dùng xông hít vào phổi nếu không có sự phối hợp hít thở theo đúng yêu cầu, liều thuốc sẽ không được hấp thu đầy đủ.

3. Phân loại thuốc phun mù

- Thuốc phun mù có thể phân loại theo đường dùng: Thuốc phun mù dùng tại chỗ trên da, dùng cho tai, trực tràng, âm đạo, thuốc phun mù dùng để xông hít qua miệng, mũi vào phổi vào xoang mũi, dưới lưỡi...

- Thuốc phun mù có thể được phân loại theo trạng thái tập hợp của thuốc và chất đẩy trong bình chứa: Thuốc phun mù hai pha (pha lỏng gồm dung dịch thuốc tan trong chất đẩy lỏng và pha hơi của chất đẩy), thuốc phun mù ba pha bao gồm hỗn dịch hoặc nhũ tương thuốc và chất đẩy ở thể khí.

- Phân loại theo cấu trúc hoá lý của hệ thuốc có thể có các loại: Thuốc phun mù dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột xộp.

- Phân loại theo loại dụng cụ thiết bị tạo phun mù có thể có các loại: Thuốc phun mù có van định liều, có van phun liên tục, có bơm định liều không dùng chất đẩy, thuốc phun mù sản xuất hàng loạt quy mô công nghiệp, loại thuốc cần dụng cụ tạo phun mù dùng cho điều trị ở các khoa phòng bệnh viện, thuốc phun mù dùng khí nén, dùng khí hoá lỏng, loại có pitông tự do (tạo vách ngăn thuốc với chất đẩy) hoặc loại có túi chất dẻo (dung thuốc tách biệt khỏi chất đẩy)...

Cần lưu ý phân biệt thuốc phun mù (aerosol) cho các tiểu phân phun ra rất nhỏ (dưới 50 mcm), loại thuốc phun xịt (spray) còn gọi là thuốc phun mù thô đại, phun ra các tiểu phân lớn trên 100mcm, loại thuốc xông hít (inhaler) là thuốc phun mù dùng theo đường hô hấp vào phổi. Ngoài ra còn có loại bột hoặc nang (chứa bột thuốc siêu mịn) dùng để xông hít. Loại thuốc phun mù này thường dùng lực cơ học bật vỡ túi, chọc thủng nang để bột mịn được hít vào đường hô hấp (mỗi động tác bật lực cơ học giải phóng một liều thuốc xác định).

Mỗi loại thuốc phun mù có những đặc điểm riêng sẽ được nêu trong các phần dưới đây về thành phần cấu tạo và công thức của thuốc phun mù.

II. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC PHUN MÙ

Thuốc phun mù thông thường bao gồm 4 thành phần: Chất đẩy, bình chứa, van và nút bấm (đầu phun) và thuốc.

1. Chất đẩy

Chất đẩy trong thuốc phun mù là các khí nén hoặc khí hoá lỏng, tạo ra áp suất cao trong bình để phun thuốc ra khỏi bình khi bấm mở van. Khí hoá lỏng gồm 2 nhóm: Các dẫn xuất của fluorcarbon với các hydrocarbon, khí nén thường dùng cho thuốc phun mù là nitrogen, carbon dioxyd và nitơ oxyd.

1.1. Các khí hoá lỏng dùng làm chất đẩy cho thuốc phun mù:

Khí hoá lỏng có ưu điểm hơn khí nén về nhiều mặt nên thường được dùng trong các thuốc phun mù yêu cầu chất lượng cao. Bình thuốc phun mù chứa khí hoá lỏng có thể tích gọn nhỏ do khí lỏng chiếm thể tích bé. Mặt khác do có sự cân bằng giữa 2 pha lỏng-hơi nên bình thuốc giữ được áp suất hằng định trong quá trình sử dụng đảm bảo tốt cho độ chính xác phân liều và độ mịn của các tiểu phân. Ưu điểm về thể tích có thể thấy rõ khi so sánh: Để chuyển về thể hơi, giãn nở cân bằng với áp suất không khí, fluorcarbon hoá lỏng tăng 240 lần thể tích trong khi đó các khí nén chỉ tăng từ 3 đến 10 lần.

Khí hoá lỏng còn đóng vai trò tác nhân gây phân tán, là thành phần trong tiểu phân thuốc phun ra từ bình chứa, khí lỏng hoá hơi thoát ra khỏi tiểu phân làm cho các tiểu phân thuốc tiếp tục bị phân chia nhỏ hơn, trong một số trường hợp riêng có thể tạo bọt xốp.

1.1.1. Các fluorcarbon:

Các tính chất hoá lý như áp suất hơi, nhiệt độ sôi, tỷ trọng của khí hoá lỏng, độ tan trong nước của các chất đẩy fluorcarbon được ghi trong bảng:

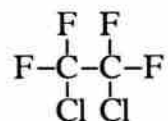
Bảng 6.1: Tính chất hoá lý của một số chất đẩy fluorcarbon (ở 21°C)

Chất đẩy (ký hiệu)	Tên hoá học	T° sôi (°C)	áp suất hơi (atm)	Tỷ trọng	Độ tan trong nước (%)
11	Triclor monofluor methan	23,8	0,91	1,485	0,009
12	Diclor difluor methan	-29,8	5,78	1,325	0,008
114	Diclor tetrafluor ethan	3,8	1,87	1,408	0,007
142	Monoclor difluor ethan	9,8	2,36	1,119	0,054
152	Difluor ethan	-30,1	5,19	0,911	0,17
22	Monoclor difluor methan	-57,5	9,25	1,209	0,11

Các chất đẩy nhóm fluorcarbon thường được gọi tắt là Freon hoặc propellant kèm số ký hiệu để có thể tìm ra công thức hoá học của chúng. Số ký hiệu được quy ước như sau: Số ở hàng đơn vị tương ứng với số nguyên tử fluor trong phân tử, số ở hàng chục tương ứng với số nguyên tử hydro cộng 1, số ở hàng trăm tương ứng với số nguyên tử carbon trừ 1, số nguyên tử clor được suy từ hiệu số có trị số trên đảm bảo bão hoà hoá trị của carbon, nếu hợp chất đóng vòng thì thêm chữ C trước các con số, nếu có nhiều đồng phân thì thêm chữ a,b,c đứng sau các con số. Ví dụ chất đẩy 11,12,114 được tính ra có công thức hoá học sau:

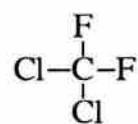
Chất đẩy 114

(Tetra fluor diclo ethan)



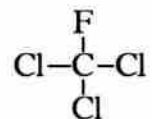
Chất đẩy 12

(Diclor difluor methan)



Chất đẩy 11

(Triclor monofluor methan)



Các dẫn chất fluorcarbon nói chung tương đối trơ về hoá học, ít độc hại và không dễ cháy. Do có những ưu điểm như đã nêu trên nên chúng được dùng cho các thuốc phun mù để xông hít qua mũi hoặc miệng tạo ra các tiểu phân có độ mịn cao để thuốc dễ hấp thu, phát huy hiệu lực điều trị tốt.

Cần chú ý rằng các nhà khoa học đã tìm ra tác hại của các dẫn chất fluorcarbon vào năm 1970: Chúng phá huỷ nhanh chóng tầng ozon của khí quyển trái đất, làm mất khả năng ngăn cản các tia bức xạ vũ trụ của khí quyển, tăng nguy cơ gây ung thư da cũng như các tác hại khác của các tia bức xạ mặt trời... Tổ chức bảo vệ môi trường thế giới ngày 15-12-1978 đã ra quy chế cấm sử dụng các dẫn chất fluorcarbon cho các thuốc phun mù thông thường, không cần có yêu cầu chất lượng cao như thuốc phun mù dùng tại chỗ trên da. Thuốc phun mù dùng để xông hít qua mũi, qua đường miệng, tạo bọt xốp dùng cho âm đạo chứa các chất sát khuẩn, thuốc phun mù chứa kháng sinh cho phép không áp dụng qui chế này.

Các dẫn chất fluorcarbon có thể xảy ra phản ứng thuỷ phân như chất đẩy 11. Sản phẩm thuỷ phân tạo ra HCl làm tăng tác hại ăn mòn bình chứa kim loại và có thể gây kích ứng da và niêm mạc khi dùng thuốc phun mù. Nếu trong công thức có nước cần tránh dùng chất đẩy 11, nên dùng chất đẩy 12 hoặc hỗn hợp 12 và 114.

Chất đẩy 142 và 152 dễ bắt cháy hơn các chất kể trên nhưng có khả năng hoà tan trộn lẫn với nước cao hơn, hoà tan được nhiều dược chất hơn.

Các chất fluorcarbon thực ra không hoàn toàn trơ về sinh lý, có tài liệu nêu chúng có thể làm chậm sự liền sẹo của các vết thương và gây kích ứng nhu mô phổi.

Các chất đẩy fluorcarbon thường được dùng phối hợp theo tỷ lệ sao cho đạt được một áp suất hơi thích hợp cho từng chế phẩm thuốc phun mù. Áp suất hơi của hỗn hợp các chất đẩy được tính theo định luật Dalton bằng tổng áp suất hơi riêng phần của các thành phần. Trong hệ thuốc phun mù còn có các chất hoà tan trong dung dịch dung môi và chất đẩy. Do đó để tính một cách chính xác phải áp dụng định luật Raoul có tính đến sự giảm áp suất hơi của dung môi khi có mặt chất tan.

Đối với dung dịch lý tưởng, áp suất hơi của hỗn hợp 2 chất đẩy có thể được tính theo biểu thức toán học sau đây:

$$P = P_A + P_B = N_A P_{A^0} + N_B P_{B^0}$$

$$\text{Trong đó } N_A = \frac{n_A}{n_A + n_B} \quad \text{và} \quad N_B = \frac{n_B}{n_B + n}$$

P là áp suất hơi của hệ hỗn hợp 2 chất đẩy A, B.

P_A, P_B là áp suất hơi riêng phần của từng chất A, B.

P_{A^0}, P_{B^0} là áp suất hơi của từng chất A, B tinh khiết.

N_A, N_B là nồng độ (tỉ số) mol riêng phần của A, B.

n_A, n_B là số mol của từng chất đẩy A, B (tính bằng số gam chia cho trọng lượng phân tử).

Các dung dịch loãng khi thành phần chất tan nhỏ hơn 5% được coi là các dung dịch lý tưởng. Cách tính toán áp suất hơi của hỗn hợp 2 chất đẩy có thể minh họa với hỗn hợp chất đẩy 12/11 với tỷ lệ thành phần 30:70 như sau:

$$n_A = \frac{\text{Số gam A}}{M_A} = \frac{30}{120,93} = 0,2481$$

$$n_B = \frac{\text{Số gam B}}{M_B} = \frac{70}{137,38} = 0,5095$$

Tra bảng tìm $P_{A^0} = 5,77$ $P_{B^0} = 0,91$ thay vào hệ thức của P_A, P_B ta có:

$$P_A = \frac{0,2481}{0,2481 + 0,5091} \times 5,77 = 1,89$$

$$P_B = \frac{0,5095}{0,2481 + 0,5095} \times 0,91 = 0,61$$

$$P = P_A + P_B = 2,42 \text{ atm}$$

Áp suất hơi của một số hỗn hợp chất đẩy thường dùng cho thuốc phun mù được ghi trong bảng 6.2.

Bảng 6.2: Hỗn hợp một số chất đẩy fluorcarbon dùng cho thuốc phun mù.

Hỗn hợp chất đẩy	Thành phần	Áp suất hơi ở 21°C (atm)	Tỉ trọng ở 21°C (g/ml)
12/11	50:50	3,54	1,412
12/11	60:40	3,99	1,396
12/114	70:30	4,81	1,368
12/114	40:60	3,70	1,412
12/114	45:55	3,91	1,405
12/114	55:45	4,29	1,390

Cần lưu ý giữa cách tính lý thuyết và cách đo thực nghiệm có sự sai lệch nhỏ do hỗn hợp không phải là dung dịch lý tưởng như đã nêu trên, nhưng là cơ sở để xây dựng lựa chọn công thức hỗn hợp chất đẩy cho từng chế phẩm.

Để dự đoán ảnh hưởng của nhiệt độ đến áp suất hơi các chất đẩy có thể dựa vào phương trình:

$$\log P = \frac{\Delta H_{\text{hơi}}}{2,303 RT}$$

Trong đó P là áp suất hơi, ΔH - nhiệt hoá hơi, R- hằng số khí (1,98 cal/độ.mol), T- nhiệt độ tuyệt đối.

1.1.2. Các chất đẩy là hydrocarbon:

Các hydrocarbon được dùng làm chất đẩy có ưu điểm so với các fluorcarbon là giá thành rẻ và không gây tác hại đến khí quyển; tuy nhiên chúng dễ cháy nổ. Các chất hay dùng là propan, butan và Isobutan. isobutan được dùng riêng hoặc kết hợp với propan. Các chất này thực tế không độc hại và trơ không tương tác hoá học. Vì không có nguyên tử halogen trong phân tử nên các hydrocarbon không bị thủy phân, có thể dùng cho thuốc phun mù có chứa dung dịch nước.

Tính chất hoá lý của một số chất đẩy hydrocarbon được ghi trong bảng 6.3, bảng 6.4.

Bảng 6.3. Tính chất hoá lý của chất đẩy hydrocarbon.

Tên chất đẩy	Ký hiệu	Nhiệt độ sôi (°C)	Áp suất hơi ở 21°C (atm)	Tỉ trọng ở 21°C
Propan	A_108	-43,3	7,34	0,509
Isobutan	A_31	-12,8	2,11	0,564
Butan	A_17	2,2	1,16	0,585
Propan/isobutan	A_46		3,12	0,556

Bảng 6.4: Áp suất hơi của một số hỗn hợp hydrocarbon.

Ký hiệu chất đẩy	Thành phần (mol %)			Áp suất hơi ở 21°C (atp)
	n- butan	propan	isobutan	
A-108	vết	99	1	8,34 ± 4
A-70	1	51	48	5,75 ± 2
A-32	2	28	70	4,53 ± 2
A-46	2	20	78	4,12 ± 2
A-40	2	12	86	3,71 ± 2
A-31	3	1	96	3,10 ± 2
A-24	49,2	0,6	50	2,63 ± 2
A-17	98	vết	2	2,15 ± 2

Các hydrocarbur có tỷ trọng nhẹ hơn nước, có thể được trộn với nhau hoặc với các fluorcarbon để thu được hỗn hợp chất đẩy có áp suất hơi và tỉ trọng thích hợp. Do hydrocarbon dễ cháy nên dễ hạn chế hoặc làm mất khả năng cháy có thể trộn lẫn với các fluorcarbon. Việc lựa chọn sử dụng các loại van thích hợp cũng có thể giải quyết được nhược điểm dễ cháy của hydrocarbon, khi đó bình thuốc phun mù có chứa chất đẩy hydrocarbon vẫn có thể xếp vào loại không cháy nổ.

Dimethyl ether cũng được sử dụng làm chất đẩy cho thuốc phun mù tại chỗ, tuy dễ cháy nhưng là một dung môi tốt có độ tan trong nước cao hơn các hydrocarbon.

Khả năng cháy của một số chất đẩy và hỗn hợp được ghi trong bảng 6.5, bảng 6.6.

Bảng 6.5: Khả năng cháy của chất đẩy và hỗn hợp.

Chất đẩy	Khả năng cháy
- Chất đẩy 22	Không
- Dimethylether và hỗn hợp với 22, 142, 152 và hydrocarbon	Có
- Chất đẩy 142 và hỗn hợp với 22, 152 và hydrocarbon	Có
- Chất đẩy 152 và hỗn hợp với 22, 142 và hydrocarbon	Có
- Hydrocarbon và hỗn hợp với 22, 142, 152 và hydrocarbon	Có
- Chất đẩy 11	Không
- Chất đẩy 12	Không
- Chất đẩy 114	Không

Bảng 6.6: Nồng độ chất đẩy không bắt lửa không có khả năng cháy

Chất bắt lửa	Dưới mức nồng độ sau đây không cháy (%)
Chất đẩy 142	70
Chất đẩy 152	24
Dimethylether	9
Hydrocarbon	5 - 6

1.2. Các khí nén dùng làm chất đẩy:

Các khí nitrogen, dinitro oxyd, carbon dioxyd được dùng làm chất đẩy trong thuốc phun mù. Tùy theo bản chất của công thức thuốc và cấu tạo của van, thuốc có thể được phân tán ra khỏi bình tạo phun mù, bột xốp hoặc thể mềm như thuốc mỡ, bột nhào...

Khác với khí hoá lỏng, các khí nén có nhược điểm là khi sử dụng áp lực trong bình sẽ yếu dần, không ổn định. Khí nén đòi hỏi dung tích bình chứa lớn hơn khí hoá lỏng. Áp suất ban đầu của khí nén trong bình thuốc phun mù thường vào khoảng 7,12atm chiếm một thể tích khoảng 15 - 25% dung tích bình chứa (có tài liệu nêu chiếm tới 50% dung tích và áp suất trong bình khoảng 3 - 6 KG/cm²).

Độ giảm áp suất có thể được tính theo định luật khí lý tưởng

$$pV = nRT$$

Trong đó P là áp suất(atm)

V là thể tích (lít),

n số mol khí (bằng số gam chia cho trọng lượng phân tử chất khí).

Tính chất của các khí nén được nêu trong bảng 6.7 .

Bảng 6.7 : Tính chất của các khí nén dùng làm chất đẩy

Tính chất	Tên khí nén		
	Carbon dioxyd	Dinitro oxyd	Nitrogen
Công thức phân tử	CO ₂	N ₂ O	N ₂
Trọng lượng phân tử	44	44	28
Điểm sôi (°C)	-73	- 88	- 244
Áp suất hơi ở 21°C (atm)	5,79	5,0	3,35
Độ tan trong nước ở 21°C	0,7	0,5	0,014
Tỷ trọng của khí (g/ml)	1,53	1,53	0,967

(Ghi chú: Độ tan được tính bằng số phần thể tích khí ở áp suất khí quyển tan trong một phần thể tích nước)

Các khí nén còn có ưu điểm là trơ về mặt hoá học không phản ứng tương tác với chất thuốc trong hệ. Khí nitrogen và CO₂ còn có vai trò đẩy loại không khí trong hệ bình thuốc phun mù, trong một số trường hợp các khí trơ này góp phần làm tăng độ ổn định của thuốc.

2. Bình chứa

Bình chứa thuốc phun mù được làm bằng các vật liệu có khả năng chịu áp suất cao(12,5 -13,5 atm ở 55°C)

Bình chứa thường được làm bằng kim loại hoặc bằng thủy tinh, ít khi làm bằng chất dẻo. Bình có miệng để lắp gắn van. Kim loại làm bình có thể là nhôm, thép không gỉ hoặc thép mạ thiếc 2 bề mặt bằng phương pháp điện hoá. Bề mặt thép có thể được phủ màng mỏng vecni hoặc chất dẻo. Thép không gỉ có độ chịu áp suất cao nhưng giá thành đắt, thường dùng cho loại thuốc phun mù dùng để xông hít có dung tích nhỏ không cần phải bịt kín bề mặt. Bình nhôm có độ dày từ 0,25 đến 0,4 mm. Các bình thép thường được làm đáy và vai bình riêng sau đó hàn gắn với thân bình. Bình nhôm có thể sản xuất bằng cách đúc liền khối nên có ưu điểm chịu được áp suất do không có mối hàn. Nói chung các bình kim loại chịu áp suất tốt nhưng có thể bị ăn mòn khi có mặt của nước, ethanol. Điển hình về tác hại này là

trường hợp khi có mặt chất đẩy 21 và ethanol, bình nhôm sẽ tạo ra khí hydrogen, acetyl clorid, nhôm clorid và một số sản phẩm phân huỷ khác.

Bình chứa bằng thuỷ tinh trơ về hoá học, không bị ăn mòn hoá học hoặc điện hoá như bình kim loại nhưng dễ vỡ và phải làm dày nặng hơn. Bình thuỷ tinh luôn được tráng bọc một lớp chất dẻo để bảo vệ tránh vỡ, khi vỡ không văng bắn mảnh thuỷ tinh gây nguy hiểm.

3. Van

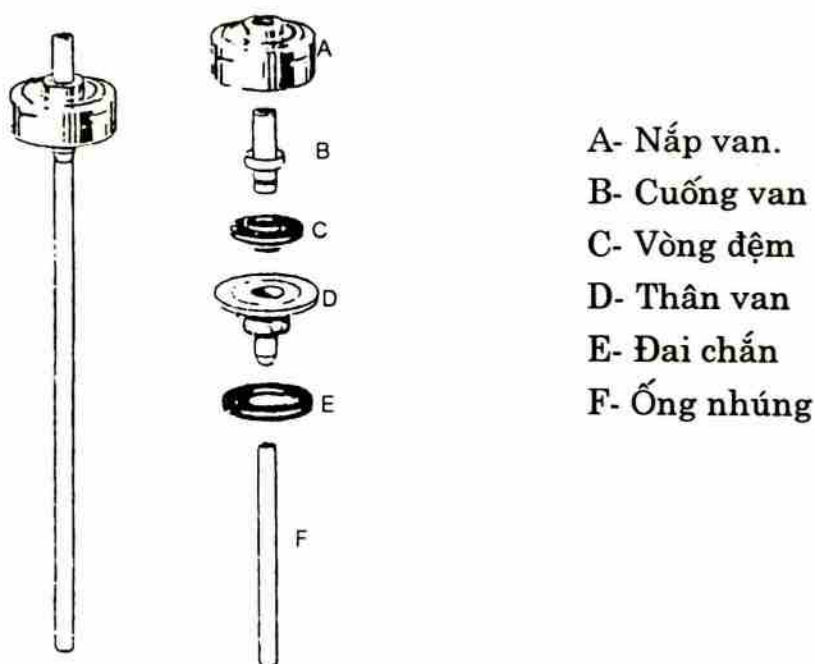
Các van làm nhiệm vụ bịt kín bình chứa và phân phối thuốc phun ra khỏi bình tới nơi điều trị nhờ áp suất cao trong bình.

Van dùng cho thuốc phun mù đòi hỏi phải có yêu cầu chất lượng cao. Kim loại và chất dẻo làm van phải đáp ứng các yêu cầu được dụng quy định, không gây tương kỵ với chế phẩm thuốc. Van được lựa chọn tùy thuộc vào các yếu tố: Khí đẩy, chế phẩm thuốc và cách sử dụng.

Có nhiều kiểu van, dựa trên đặc điểm tính năng phun đẩy thuốc của van có thể phân biệt 2 loại: Van phun liên tục và van định liều.

3.1. Van phun liên tục:

Van phun liên tục là loại khi bấm nút mở van thuốc được phun ra liên tục, chỉ ngừng khi bỏ tay, nút bấm trở về vị trí ban đầu đóng van lại. Cấu tạo của van được mô tả trên hình 6.1.



Hình 6.1: Các bộ phận của van phun liên tục dùng cho thuốc phun mù.

Van bao gồm các bộ phận sau đây:

- *Nắp van* (hoặc vành chắn): Nắp van gắn vào miệng bình, thường làm bằng nhôm hoặc sắt mạ thiếc. Do mặt dưới của nắp tiếp xúc với thuốc và không khí nên cần được phủ màng chất dẻo epoxy hoặc vinyl để tăng khả năng chống ăn mòn han gỉ. Các nắp van dùng cho bình thuỷ tinh hoặc ống nhôm nhỏ thường được làm từ kim loại mềm như nhôm hoặc đồng thau. Nắp van được lắp vào bình bằng cách xoay vào khớp mép lồi ở cổ bình hoặc tán dập khoá vào mép cổ bình.

- *Cuống van*: Làm bằng chất dẻo nylon hoặc kim loại mềm như đồng hoặc thép không gỉ. Cuống van có một hoặc nhiều lỗ (1 lỗ kích thước 0,33 - 0,73 mm loại 3 lỗ thường có kích thước 1mm).

- *Vòng đệm*: Làm bằng cao su Buna N hoặc isopren, hai loại vật liệu này được dùng làm vòng đệm cho các thuốc phun mù.

- *Thân van* (hay ống van) được làm bằng chất dẻo nylon có lỗ hở tại điểm tiếp xúc với ống nhúng (kích thước lỗ 0,3 - 2,03 mm). Thân van có thể có hoặc không có ống bật hơi, cấu tạo bật hơi này làm cho hơi chất đẩy được phun xịt ra cùng với chất lỏng thuốc, làm cho các tiểu phân phân tán mịn hơn tránh cho van không bị tắc do các tiểu phân rắn không tan trong hệ thuốc, cho phép thuốc được phun ra khi bình ở tư thế quay đầu xuống dưới. Có thêm cấu tạo bật hơi của van, thuốc phun mù hạn chế được tác động làm lạnh da của hơi chất đẩy cũng như khả năng bắt lửa cháy của khí đẩy.

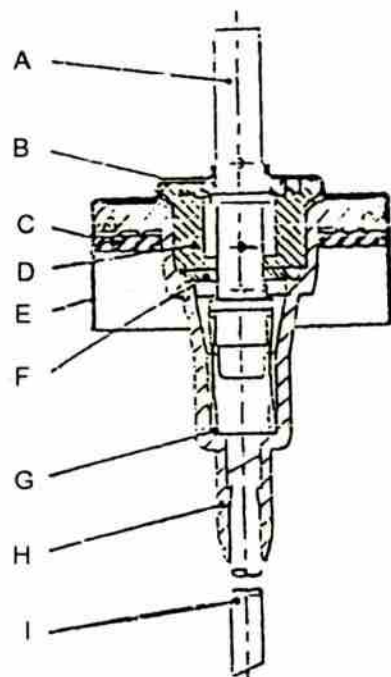
- *Lò xo* làm bằng thép không gỉ giữ cho vòng chặn được cố định và ép chặt, khi nút bấm ấn vào nhả ra van vẫn được đóng chặt khít kín, thuốc chỉ có thể đi qua lỗ hở khe phun khi van mở.

- *Ống nhúng* làm bằng polyethylen, polypropylen. Ống polypropylen thường cứng hơn. Đường kính trong của ống nhúng thường khoảng 3,0 - 3,2 mm. Có loại ống nhúng mao quản đường kính 1,25 mm. Ống nhúng cho chế phẩm có độ nhớt cao đường kính trong có thể tới 4,95 mm. Độ nhớt của thuốc và tốc độ tạo ra liều thuốc có ý nghĩa quan trọng khi lựa chọn đường kính trong của ống nhúng đảm bảo độ chính xác phân liều và độ mịn của tiểu phân phun ra.

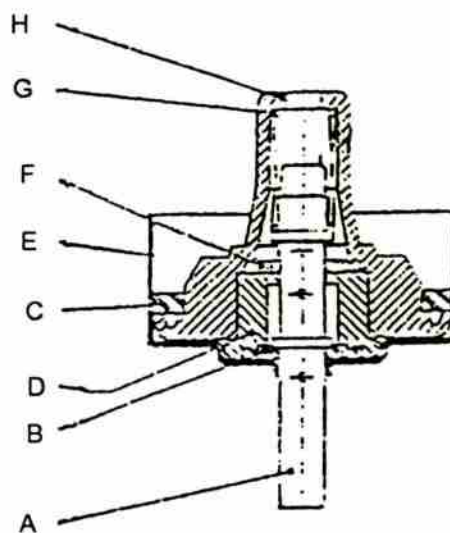
3.2. Van định liều

Van định liều là loại van khi bấm nút mở van, thuốc chỉ được phun đẩy ra một liều lượng xác định. Cơ sở của việc tạo ra một liều thuốc chính xác là nhờ nguyên tắc van có một khoang trống, kích thước của khoang trống này quyết định lượng thuốc đẩy ra.

Cấu tạo của van được mô tả trên hình 6.2:



Hình 6.2a. Sơ đồ van định liều sử dụng thẳng đứng



Hình 6.2b. Sơ đồ van định liều sử dụng quay xuống

- A- Cuống van
- B- Nắp đê vòng đệm đầu ra
- C- Vòng đệm nắp van
- D- Khoảng định liều
- E- Nắp van

- F- Vòng đệm đầu vào khoang
- G- Lò xo
- H- Thân van
- I- Ống nhúng

Van định liều được dùng cho các thuốc có hiệu lực mạnh, thuốc dùng để xông hít cần đảm bảo liều lượng chính xác. Các van thường cho liều thuốc một lần khoảng 50 - 150 mg $\pm$ 10% đối với thuốc lỏng. Một lọ thuốc phun mù nhỏ bỏ túi dung tích 20ml có thể chứa 100 - 200 liều thuốc.

Van định liều có 2 loại cơ bản: Loại van sử dụng ở thể thẳng đứng và loại quay đầu ngược xuống, loại van dùng đứng thẳng với ống nhúng nhỏ thường dùng cho thuốc hệ dung dịch. Loại van quay ngược thường không có ống nhúng dùng cho hệ thuốc phun mù chứa hỗn dịch, nhũ tương.

Cấu tạo của van định liều được mô tả trên hình 6.2. Về cơ bản có các chi tiết như van phun liên tục nhưng do có phần khoang định liều nên cuống van được cấu tạo 2 đoạn, cần thêm 2 vòng đệm bịt kín đầu ra và đầu vào của thuốc cho khoang định liều. Ở tư thế nút bấm hoạt động, vòng đệm đầu ra trên cuống van cho phép thuốc đã chứa sẵn trong khoang phân tán ra khỏi bình qua cuống van và miệng phun, sau đó khi không bấm nút vòng

đệm đầu vào khoang được nối ra để bổ sung thuốc vào khoang. Như vậy khoang định liều luôn luôn được nạp đầy thuốc và sẵn sàng cung cấp ra một liều lượng thuốc xác định khi bấm nút mở van lần tiếp theo.

Các van này sẽ giữ được chế độ làm việc định liều khi thời gian giữa 2 lần bấm nút mở van không quá ngắn. Tuy nhiên thuốc nạp trở lại vào khoang có thể chậm khi bình chứa (đối với loại thuốc có van cần sử dụng quay đầu xuống) để ở tư thế đứng. Mức độ chậm nạp thuốc vào khoang định liều xảy ra khác nhau tùy cấu tạo của van và khoảng thời gian giữa các lần bấm nút mở van. Khi sử dụng thuốc bình thường điều này không xảy ra.

Van định liều cần được lựa chọn sao cho không có tương tác với các thành phần trong công thức thuốc, để tránh sự biến dạng làm mất độ chính xác phân liều hoặc phân huỷ hoạt chất. Cũng có trường hợp hoạt chất bị hấp thụ vào trong chất dẻo làm vật liệu van, dẫn tới việc giảm hàm lượng hoạt chất trong một liều thuốc. Cách tiến hành lựa chọn đánh giá sẽ được nêu trong phần kiểm tra chất lượng.

4. Đầu phun

Nút bấm đồng thời là đầu phun, miệng phun làm nhiệm vụ thuận lợi và nhanh chóng giải phóng thuốc ra khỏi bình chứa, phun vào nơi cần điều trị. Đầu phun được gắn liền với hệ van để khi bấm, van sẽ mở ra và cũng nhanh chóng đóng lại khi thôi không bấm nút nhờ lò xo trong van.

Kích thước lỗ mở cũng như hình dạng đầu phun, miệng phun, bản chất vật lý của chất đẩy, cách thiết kế cấu tạo nắp phun sẽ quyết định đặc điểm thuốc phun mù tạo bột xộp hay phun mù phân tán các tiểu phân hơi, lỏng hoặc rắn... Có một số loại đầu phun cơ bản như sau:

4.1. Đầu phun mù:

Đầu phun mù được sử dụng rộng rãi, có khả năng tạo ra các tiểu phân tương đối nhỏ bằng cách cho hơi đẩy qua các lỗ hở. Đầu phun có thể có từ 1 đến 3 lỗ mở có đường kính từ 0,4 đến 1 mm. Thuốc phun mù dùng nút bấm loại này thường chứa chất đẩy có điểm sôi thấp với tỷ lệ thành phần cao như chất đẩy 12 hoặc propan. Việc kết hợp sự hoá hơi của chất đẩy với kích thước lỗ thoát và các khe dẫn trung gian có thể phun mù với các tiểu phân có kích thước nhỏ trong khoảng mong muốn. Các khe khúc khuỷu khác nhau trong nút bấm có thể tạo ra sự "đập vỡ cơ học" làm cho luồng hơi va đập cuốn xoáy, các hạt phân tán nhỏ hơn, mặt khác hạn chế được sự thoát hơi của chất đẩy. Loại đầu phun mù và cấu tạo khe dẫn được mô tả trên hình 6.3.

4.2. Đầu phun tạo bọt xốp:

Đầu phun loại này có lỗ thoát tương đối rộng, từ 1,78 đến 3,81mm và có thể rộng hơn. Các lỗ thoát cho thuốc đi vào một khoang khá rộng sau đó tiếp tục được đẩy ra ngoài qua một miệng phun.

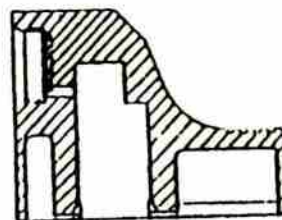
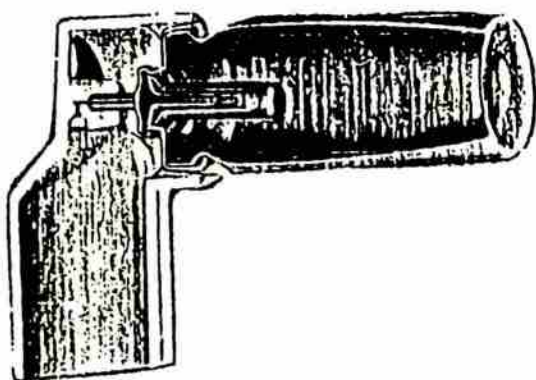
4.3. Đầu phun tạo các thuốc thể mềm:

Loại đầu phun này phân tán thuốc ra có thể chất mềm như thuốc mỡ, bột nhão, cấu tạo tương tự loại đầu phun tạo bọt xốp.

4.4. Các đầu phun đặc biệt:

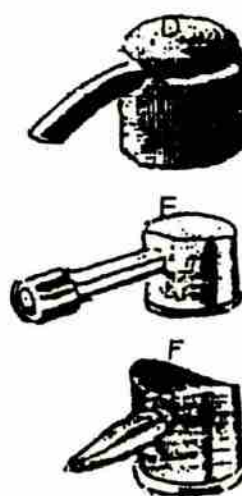
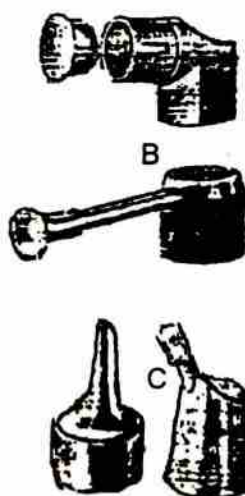
Nhiều thuốc phun mù có mục đích sử dụng riêng đòi hỏi các đầu phun có thiết kế hình dáng cấu tạo đặc biệt sao cho thuốc được đưa đến nơi điều trị cần thiết như ở miệng, ở vết hằn, ở mũi, mắt, âm đạo...

Các loại đầu phun được mô tả trên hình 6.4.



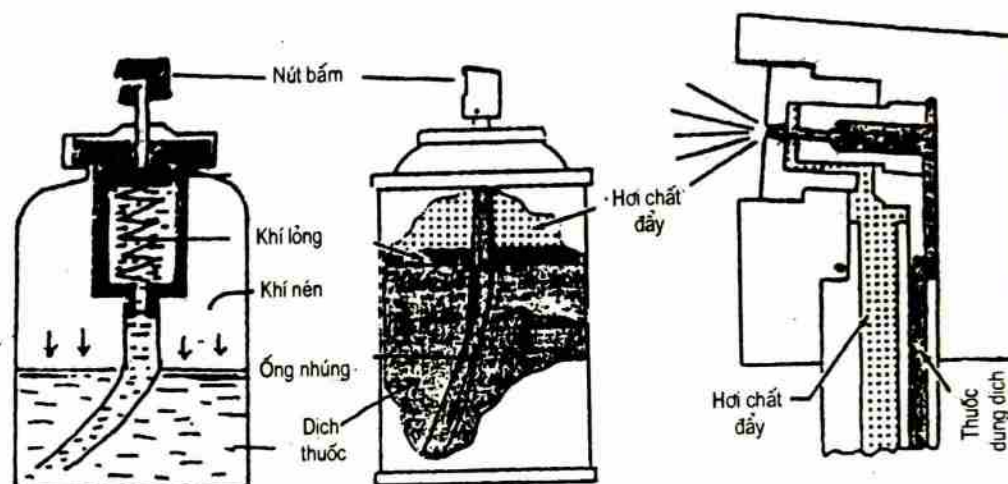
Hình 6.3. A. Đầu phun thuốc mù loại để xông hít

B - Khe dẫn tạo sự va đập phân chia cơ học

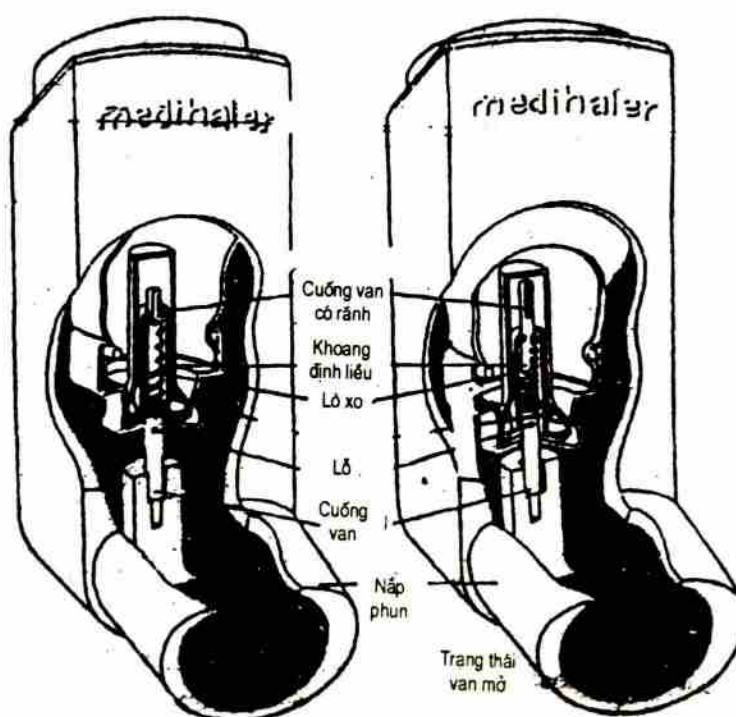


Hình 6.4. Các loại đầu phun
A. Dùng để xông hít; B. Cho vết hằn; C. Cho mũi; D. Tạo bọt xốp
E. Cho tai; F. Cho khoa răng

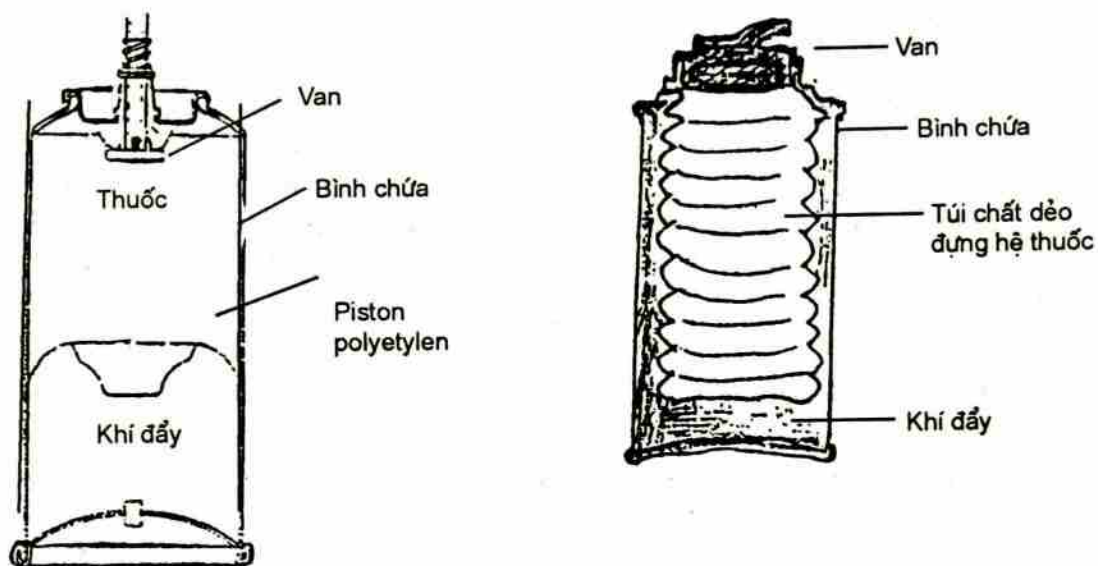
5. Minh hoạ cấu tạo một số loại bình thuốc phun mù



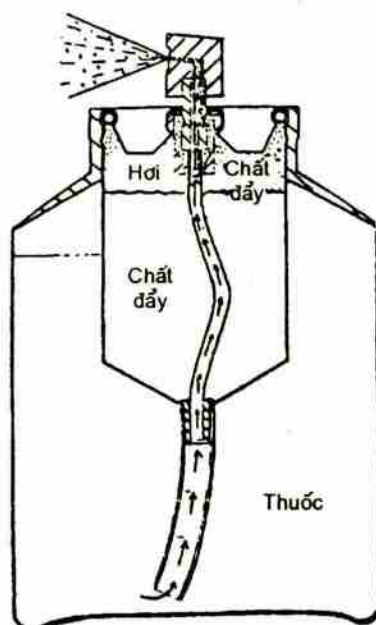
Hình 6.5: Minh hoạ thuốc phun mù hệ 2 pha (dùng khí nén) và 3 pha (dùng khí hoá lỏng)



Hình 6.6: Minh hoạ thuốc phun mù có nắp phun dùng theo đường miệng ở tư thế van quay xuống.



Hình 6.7. Thuốc phun mù pittông tự do ngăn riêng thuốc và chất đẩy Thuốc phun mù có túi chất dẻo đựng thuốc tách riêng khỏi chất đẩy



Hình 6.8. Thuốc phun mù có cấu tạo tách riêng chất đẩy khỏi thuốc ở tư thế van mở

III. THIẾT KẾ CÔNG THỨC THUỐC PHUN MÙ

Thiết kế công thức thuốc phun mù gồm 2 nội dung cơ bản là xây dựng công thức thuốc và lựa chọn chất đẩy, bình chứa, van, nút bấm.

1. Xây dựng công thức thuốc

Công thức thuốc gồm có dược chất hoặc hỗn hợp các dược chất và các chất phụ, tá dược, dung môi cần thiết như các chất diện hoạt, các chất ổn định chống oxy hoá... Trước hết cần lựa chọn hệ thuốc thuộc cấu trúc hệ phân tán loại nào: Dung dịch, hỗn dịch, hay nhũ tương. Việc lựa chọn kiểu hệ phân tán của thuốc phụ thuộc vào tính chất dược lý hoá học, vật lý của dược chất cũng như đường dùng thuốc, nơi cần điều trị. Sau đó là những vấn đề liên quan đến các dạng bào chế thông thường cần quan tâm như độ tan, kích thước tiểu phân, giá trị HLB (giá trị cân bằng thân dầu, thân nước)...

Trong thực tế việc xây dựng công thức thuốc liên quan chặt chẽ với việc lựa chọn chất đẩy vì trong hầu hết các thuốc phun mù chất đẩy tham gia vào thành phần cấu trúc hệ thuốc. Nội dung xây dựng công thức được xem xét cụ thể cho từng kiểu hệ phân tán thuốc như sau:

1.1. Công thức thuốc phun mù là dung dịch:

Dung môi được lựa chọn để hoà tan dược chất, ngoài ra còn có vai trò làm chậm sự hoá hơi của chất đẩy để áp suất trong bình không bị giảm nhanh trong quá trình sử dụng, đảm bảo điều kiện phân tán mịn các tiểu phân khi phun thuốc và độ chính xác phân liều. Dung môi cần phải có khả năng hoà tan chất đẩy. Các chất đẩy là chất không phân cực nên rất ít có dung môi thích hợp. Ethanol hay được sử dụng làm dung môi cho thuốc phun mù, ngoài ra còn dùng PEG, propyl glycol, ethyl acetat, hexylen glycol, aceton, glycol ether. Các chất này có độ độc cao hơn ethanol, cần lưu ý xem xét đặc biệt khi thử dùng cho miệng và mũi, dùng để xông hít... Hệ dung dịch thuốc được áp dụng cho thuốc phun mù các chế phẩm gây mê tại chỗ, tạo màng bảo vệ da, chống viêm, thuốc phun mù dùng cho miệng, mũi. Thuốc phun mù tại chỗ thường có tỷ lệ chất đẩy và thuốc từ 10:90 đến 50:50. Đối với thuốc phun mù dùng để xông hít cho miệng, mũi chất đẩy cần nhiều hơn có thể từ 90 - 95% (có khi tới 99,5%). Nói chung tỉ lệ chất đẩy càng cao, thuốc phun mù càng tạo hạt mịn nhỏ.

Khi mở van hỗn hợp thuốc, dung môi và chất đẩy được phun vào không khí. Các chất đẩy là khí hoá lỏng sẽ thu nhiệt và bay hơi làm cho các tiểu phân thuốc bị vỡ thành các hạt nhỏ hơn và treo lơ lửng trong không khí. Các tiểu phân này nhỏ từ 5 - 10 μm hoặc nhỏ hơn 5 μm đối với các thuốc phun mù xông hít, và có kích thước từ 30 - 50 μm đối với thuốc phun mù tại chỗ.

Công thức thử nghiệm cơ bản của thuốc phun mù hệ dung dịch dùng cho mũi, miệng và tại chỗ được ghi trong bảng 6.8, bảng 6.9.

**Bảng 6.8: Công thức cho thuốc phun mù xông hít,
cho miệng và mũi hệ dung dịch**

Tên thành phần	Các chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Tan được trong hệ
Dung môi	Ethanol Các glycol Nước Chất tăng độ tan (chất diện hoạt)
Chất chống oxy hoá	Acid ascorbic
Chất làm thơm	Tinh dầu thơm
Chất đẩy (hoặc hỗn hợp chất đẩy)	Chất đẩy 12 12/11 12/114 12/11/114 152/142

**Bảng 6.9: Công thức cho thuốc phun mù dùng tại chỗ
hệ dung dịch**

Tên thành phần	Các chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Tan được trong hệ
Dung môi	Ethanol và isopropanol Các glycol Isopropyl ester Các chất diện hoạt
Chất chống oxy hoá	Acid ascorbic
Chất bảo quản	Methyl và propyl paraben
Chất đẩy và hỗn hợp chất đẩy	Isobutan Propan/butan Propan/isobutan Chất đẩy 12 Dimethyl ether Chất đẩy 152/142 22/142.

Khi thiết kế công thức thuốc phun mù hệ dung dịch cần chú ý một số vấn đề sau:

- Ảnh hưởng của hỗn hợp dung môi, chất đẩy đến độ hoà tan và độ ổn định của dược chất.

- Kích thước tiểu phân thuốc phun mù và sức căng bề mặt chất lỏng.

- Khả năng gây kích ứng của các chất phụ (chất chống oxy hoá, chất bảo quản...) khi dùng tại chỗ và dùng cho miệng, mũi.

- Với thuốc phun mù dùng cho miệng và mũi, chất phụ tăng độ tan cần phải dễ dàng được chuyển hoá không bị lưu giữ ở màng nhầy của đường hô hấp.

Tỉ lệ thành phần có thể sử dụng như công thức sau đây khi có hydrocarbon hoạt chất từ 10 - 15 %, dung môi như ethanol hoặc propylen glycol từ 10 -15%, nước cất 10 - 15%, chất đẩy hydrocarbon. Ví dụ về công thức thuốc phun mù chỉ định hoạt chất chữa hen dùng cho đường hô hấp như sau:

Isoproterenol HCl	0,25 (% trọng lượng)
Acid ascorbic	0,10 (% trọng lượng)
Ethanol	35,75 (% trọng lượng)
Chất đẩy 12	63,90 (% trọng lượng)

1.2. Công thức thuốc phun mù hệ hỗn dịch:

Thuốc phun mù hệ hỗn dịch chứa các dược chất không tan trong chất đẩy hoặc trong hỗn hợp dung môi chất đẩy. Các dược chất được phân tán lơ lửng trong chất đẩy và dung môi. Khi thuốc được phun ra khỏi bình, chất đẩy bay hơi nhanh dược chất được tách thành các tiểu phân mịn nhỏ. Hệ hỗn dịch thường áp dụng cho các chế phẩm chống hen chứa các steroid, kháng sinh ...

Hệ hỗn dịch gây ra khó khăn như dễ tắc van do các tiểu phân tập hợp lại bịt lỗ van (có thể dùng loại van có cấu tạo nắp bật hơi như đã nêu ở phần van).

Một số yếu tố quan trọng đối với thuốc phun mù hệ hỗn dịch cần được xem xét như sau:

- *Hàm ẩm của các thành phần thuốc:* Hàm ẩm có thể ảnh hưởng đến độ phân tán của các tiểu phân. Dược chất, dung môi, chất đẩy cần được làm khan hoặc sấy khô bằng các phương pháp thích hợp trước khi pha chế. Chất đẩy có thể được làm khan bằng cách cho đi qua chất hút ẩm.

- *Kích thước tiểu phân:* Kích thước ban đầu của các tiểu phân cần nhỏ cỡ micromet, nói chung từ 1 - 5 mcm, không nên lớn hơn 10 mcm. Bột cần được nghiền với máy nghiền bi hoặc máy nghiền siêu mịn. Đối với thuốc phun mù tại chỗ kích thước tiểu phân chất rắn cần qua rây 40 - 50 mcm.

- Độ tan của dược chất:

Dược chất có các dẫn chất khác nhau hoặc có nhiều loại hình kết tinh khác nhau, cần lựa chọn loại có độ hoà tan thấp để tạo hỗn dịch nhưng cũng cần có khả năng hoà tan trong dịch cơ thể ở một tốc độ cần thiết để có tác dụng điều trị cũng như tránh gây kích ứng nơi dùng thuốc.

- Tỷ trọng của dược chất và chất đẩy:

Cần lưu ý lựa chọn điều chỉnh tỷ trọng của chất đẩy và chất rắn không tan để đảm bảo độ đồng nhất, tốc độ sa lắng thấp nhất. Có thể chọn hỗn hợp các chất đẩy với tỷ lệ thích hợp cũng như cho thêm bột trợ để tạo hỗn hợp rắn với dược chất. Cần lưu ý đảm bảo yêu cầu về tỷ trọng cần phải cân đối với việc đảm bảo áp suất hơi của hỗn hợp chất đẩy.

- Các chất diện hoạt và gây phân tán:

Các chất diện hoạt, gây phân tán cần đảm bảo không độc và không kích ứng đường hô hấp. Isopropyl miristat (không phải là chất diện hoạt) được dùng với đặc tính làm trơn trong thuốc phun mù, các dầu khoáng cũng được sử dụng với mục đích này.

- Các chất diện hoạt dùng riêng cho thuốc phun mù xông hít, cho miệng, mũi, yết hầu... gồm có các polisorbitat và sorbitan ester đặc biệt là sorbitan trioleat, một số khác gồm có các dẫn chất lecithin, oleyl alcol và ethanol.

Công thức thử nghiệm cho các thuốc phun mù hệ hỗn dịch được nêu trong các bảng sau (bảng 6.10, 6.11, 6.12).

Bảng 6.10: Công thức cho thuốc phun mù hệ hỗn dịch để xông hít

Tên thành phần	Các chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Dược nghiền siêu mịn.
Tác nhân gây phân tán hoặc diện hoạt	Sorbitan trioelat, lecithin và dẫn chất oleyl alcol, ethanol
Chất đẩy	Chất đẩy 12, 12/114, 12/11, 12/114/11.

Bảng 6.11: Công thức cho thuốc phun mù hệ hỗn dịch dùng tại chỗ

Tên thành phần	Chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Qua rây 40 - 50 mcm
Chất gây phân tán	Isopropyl myristat; dầu khoáng; các ester sorbitan; glycol và các dẫn chất.
Chất đẩy	12/11, 12/114, Hydrocarbon 142,152,22 Dimethyl ether.

Bảng 6.12: Công thức cho thuốc phun mù hệ hỗn dịch hoặc dung dịch dùng cho mũi

Tên thành phần	Chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Được tăng độ tan hoặc gây thấm, tạo treo
Chất chống oxy hoá	Acid ascorbic Các bisulfit
Chất bảo quản	Benzalkonium clorid.
Chất tạo hệ đệm và đẳng trương	Hệ đệm phosphat (pH = 6,5) Natri clorid (đẳng trương) Nước , Các chất gây thấm hoặc diện hoạt.
Chất đẩy	12, 12/11, (cho hệ không có nước) 12/114 Nitrogen.

Ví dụ minh họa:

- Thuốc phun mù epinephrin dùng để xông hít:

Epinephrin bitartrat

(Kích thước hạt 1 - 5 mcm) 0,5% trọng lượng.

Sorbitan trioleat 0,5% trọng lượng.

Chất đẩy 114 49,5% trọng lượng.

Chất đẩy 12 49,5% trọng lượng.

Epinephrin bitartrat có độ tan tối thiểu trong hệ chất đẩy nhưng tan được trong dịch phối để có tác dụng điều trị.

- Thuốc phun mù isoproterenol sulfat:

Isoproterenol sulfat 33,3 mg.

Oleyl alcol 33,3 mg.

Myristyl alcol 33,4 mg.

Chất đẩy 12 7,0 mg.

Chất đẩy 114 7,0 mg.

Hỗn dịch này có độ bền cao, isoproterenol được treo bền vững trong hệ chất dẫn, chất đẩy cho phép tạo ra các liều thuốc thích hợp. Công thức này đã tính toán lựa chọn đảm bảo độ treo của hỗn dịch trên các yếu tố: Điều chỉnh tỉ trọng, sử dụng chất gây phân tán, nghiền mịn dược chất (< 5 mcm), độ ẩm và sử dụng dẫn chất thích hợp là muối sulfat.

Thuốc phun mù xông hít chứa steroid chứa hen:

Dược chất	8,4 mg.
Acid oleic	0,8 mg.
Chất đẩy 11	4,7 mg.
Chất đẩy 12	12,2 mg.

Ở đây acid oleic đóng vai trò chất gây phân tán làm cho các tiểu phân được chất dễ nghiền nhỏ và không bị tập hợp vón kết, mặt khác nó làm trơn van, chống sự tắc van.

1.3. Công thức thuốc phun mù hệ nhũ tương:

Thuốc phun mù hệ nhũ tương bao gồm các dược chất, các chất dẫn thuộc pha dầu không phải nước và nước, các chất diện hoạt và chất đẩy. Tuy theo sự lựa chọn các thành phần trong công thức mà thuốc phun mù tạo ra là loại bột xộp bền vững hoặc bột xộp vỡ nhanh trở thành nhũ tương thông thường. Chất đẩy chiếm từ 7% đến 10% phối hợp với 93% đến 90% thuốc nhũ tương. Chất đẩy đóng vai trò là một thành phần nằm trong pha nội hoặc pha ngoại của nhũ tương. Nếu chất đẩy nằm trong pha nội, thuốc phun mù sẽ tạo thành bột xộp điển hình. Nếu chất đẩy nằm trong pha ngoại của nhũ tương, thuốc được phân tán ra khỏi bình ở dạng phun mù thông thường.

Thuốc phun tạo bột xộp có ưu điểm hơn dạng phun mù là vị trí nơi dùng chính xác với diện tích tiếp xúc có thể kiểm tra được theo ý muốn. Các chất diện hoạt thường ít tan trong cả pha dầu và pha nước có tác dụng làm thấm ướt dễ dàng cả 2 pha tạo ra sự phân tán đồng nhất. Thuốc phun mù tạo bột xộp thường dùng các xà phòng của acid béo với triethanolamin có thêm các chất phụ làm ẩm, thấm ướt, làm mềm, dịu da và niêm mạc.

Nói chung chất đẩy khí hoá lỏng thường được nhũ hoá một phần nào trong thuốc, khi phân tán thuốc ra khỏi bình, chất đẩy bay hơi tạo nên khung bột xộp tương đối bền vững.

Trong các nhóm chất diện hoạt, loại chất diện hoạt không ion hoá được sử dụng rộng rãi cho thuốc phun mù để tạo bột xộp vì chúng không tích điện, ít gây ra tương kỵ với thuốc. Các chất diện hoạt phổ biến được dùng là các ester béo của polyoxyethylen (POE), ester POE sorbitan, alkyl phenoxy ethanol, ester của các acid béo, và các alkanolamid.

Loại thuốc phun mù tạo bột xộp có thể ăn được chứa các chất chữa ho, cung cấp calci, vitamin, kháng acid và một số chế phẩm tương tự khác rất thích hợp với trẻ em, với người già khó nuốt các dạng thuốc khác.

Bảng 6.13: Công thức cho thuốc phun mù hệ nhũ tương dùng tại chỗ

Tên thành phần	Chất có thể dùng trong công thức
Hoạt chất	Được hoà tan trong acid béo, dầu thực vật trong glycol.
Chất nhũ hoá	Xà phòng hoá của acid béo (triethanolamin stearat), este polyoxy ethylen sorbitan. Sáp nhũ hoá. Các chất diện hoạt.
Các chất phụ trợ khác	Chất làm trơn. Chất bảo quản. Chất làm thơm.
Chất đẩy	Chất đẩy 12/114 (chỉ dùng khi được cho phép) Hydrocarbon Chất đẩy 22/152, 22/142, 152/142 Dimethyl ether.

Ví dụ minh hoạ thành phần thuốc phun mù hệ nhũ tương:

* Thuốc phun mù tạo bột xộp bên có nước:

Hoạt chất	2,0% trọng lượng
Nền tá dược nhũ tương	90 - 95% trọng lượng
Hydrocarbon A - 48	8 - 5% trọng lượng

Tá dược nhũ tương có thành phần như sau:

Acid myristic	1,33% trọng lượng
Acid stearic	5,33% trọng lượng
Alcol cetylic	0,50% trọng lượng
Lanolin	0,20% trọng lượng
Isopropyl myristat	1,33% trọng lượng
Triethanol amin	3,34% trọng lượng
Glycerin	4,70% trọng lượng
Polyvinyl pyrolidon	0,34% trọng lượng
Nước tinh khiết	82,93% trọng lượng

- Tá dược thuốc phun mù tạo bọt xốp bền trong nước:

Glycol (ví dụ PEG)	86% trọng lượng
Chất nhũ hóa	4% trọng lượng
Chất đẩy 12/114 (40:60)	10% trọng lượng

- Tá dược thuốc phun mù tạo bọt xốp không bền:

Ethanol	46 - 60% trọng lượng
Chất diện hoạt	0,5 - 5% trọng lượng
Nước tinh khiết	28 - 42% trọng lượng
Chất đẩy	3 - 15% trọng lượng

2. Lựa chọn chất đẩy, bình chứa, van, đầu phun

Trước năm 1978 các dẫn chất fluorcarbon với đặc tính trơ về hoá học, gần như không độc hại, không bắt lửa được coi là chất đẩy lý tưởng dùng cho hầu hết các thuốc phun mù.

Do có tác hại phá huỷ tầng ozon khí quyển nên ngày nay fluorcarbon chỉ được giới hạn dùng cho thuốc phun mù có yêu cầu chất lượng đặc biệt cao như để xông hít, dùng cho miệng, mũi, chứa các chất kháng sinh, chất sát khuẩn... Các fluorcarbon được đề nghị thay bằng các hydrocarbon, các khí nén N_2 , CO_2 , các hệ bơm đẩy cơ học cũng như máy nén khí tạo áp suất cao.

Các hydrocarbon thích hợp dùng cho thuốc phun mù thành phần có nước. Các khí nén có một số nhược điểm như đã nêu ở trên, tạo hệ phân tán tiểu phân thô đại nên thường dùng cho thuốc phun mù tại chỗ.

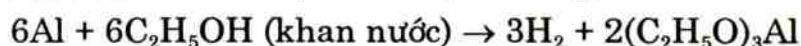
Một số nguyên tắc chọn chất đẩy và hỗn hợp của chúng như đã nêu trong các phần trên để đảm bảo tỉ trọng, áp suất hơi và hạn chế khả năng cháy nổ. Nói chung tùy từng yêu cầu của từng chế phẩm mà lựa chọn vật liệu, cấu tạo, kích thước lỗ van... Nút bấm nắp phun tùy theo đường dùng, nơi dùng thuốc mà chọn cấu tạo thích hợp về kích cỡ và hình dáng. Bình chứa thủy tinh an toàn ở áp suất trong bình thuốc nhỏ hơn 2,7atm và lượng chất đẩy nhỏ hơn 15%, ở áp suất cao hơn 3,24 atm cần được phủ 2 lớp chất dẻo. Bình thép mạ thiếc được dùng rộng rãi cho thuốc phun mù, an toàn với hệ thuốc có ethanol.

Vật liệu để tạo màng phủ bảo vệ bình chứa thường dùng là nhựa vinyl hoặc epoxy. Nhựa vinyl tạo màng bền về cơ học nhưng lại kém chịu sức nóng của khí nén và nhiệt khi tiết khuẩn. Nhựa epoxy có ưu điểm chịu nhiệt tốt được dùng khi có ảnh hưởng của nhiệt.

Bảng 6.14: Giới hạn áp suất đối với các loại bình chứa thuốc phun mù

Loại bình chứa	Áp suất tối đa (atm)	Nhiệt độ (°C)
Thép mạ thiếc		
- Loại dập ở áp suất thấp	< 10,5	48,9
- Loại ký hiệu 2P	10,5 - 11,8	48,9
- Loại ký hiệu 2Q	11,8 - 13,2	48,9
Thủy tinh không bao màng	< 2,2	21,1
Thủy tinh có bao màng	< 2,7	21,1
Nhôm	< 10,5	48,9
Chất dẻo	< 2,7	21,1
Thép không gỉ	< 13,2	48,9

Bình nhôm an toàn khi đựng hệ thuốc chứa dung môi không phân cực. Cần chú ý khi đựng thuốc có ethanol và các dung môi phân cực, ethanol khan nước ăn mòn nhôm rất mạnh theo phản ứng:



Hydrogen giải phóng ra từ từ làm tăng áp suất trong bình, cùng với việc hoà tan nhôm có thể làm nứt vỡ bình chứa. Có thể ngăn cản phản ứng xảy ra bằng cách thêm nước vào thành phần thuốc chứa trong bình. Tỷ lệ nước 2 - 3% có thể ức chế phản ứng trên. Nói chung cần kiểm tra kỹ sự ăn mòn bình nhôm và cho thêm các chất ức chế.

IV. KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC PHUN MÙ

Kỹ thuật sản xuất thuốc phun mù chủ yếu gồm hai giai đoạn: Điều chế thuốc để đóng nạp vào bình và đóng nạp chất đẩy vào bình thuốc (đồng thời hoàn chỉnh đóng kín bình thuốc).

Giai đoạn điều chế thuốc đòi hỏi kỹ thuật và dụng cụ thiết bị như đối với việc sản xuất các dạng bào chế thông thường thuộc hệ dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương...

Giai đoạn nạp chất đẩy có thể thực hiện bằng phương pháp đóng áp suất hoặc đóng lạnh với nguyên tắc cơ bản như sau:

* *Phương pháp đóng áp suất:* Thông dụng nhất trong công nghiệp với các thao tác:

- Nạp thuốc vào bình chứa chưa gắn van (chất lỏng, mềm hoặc bột).
- Đặt van và vòng đệm vào bờ miệng bình đóng kín hoàn toàn.
- Nạp khí đẩy qua van vào bình dưới áp suất cao (ngược chiều với sự vận hành bình thường của van).

- Đầu phun được đặt vào sau cùng.

Không khí trong bình được đuổi ra trước khi nạp ở giai đoạn đã đóng van nhờ khí nén hoặc trước khi đặt van người ta cho vài giọt khí hoá lỏng, khi bốc hơi sẽ đuổi không khí ra khỏi bình.

* *Phương pháp đóng lạnh:* Thao tác ở nhiệt độ thấp, khí hoá lỏng được nạp vào bình, sau đó đặt van đóng kín trước khi nhiệt độ trở lại bình thường.

Tuỳ theo quy mô sản xuất nhỏ ở phòng thí nghiệm hay quy mô lớn trong công nghiệp cần sử dụng các thiết bị máy móc thích hợp.

1. Thiết bị và kỹ thuật bảo chế ở quy mô nhỏ

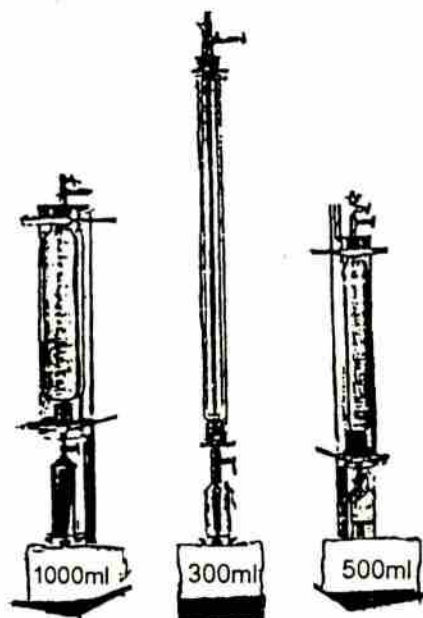
1.1. Dụng cụ đóng áp suất:

Ở quy mô nhỏ trong phòng thí nghiệm là một bơm buret có thể đo được thể tích nhỏ của khí lỏng nhờ áp suất khí nén đóng vào bình chứa. Chất đầy được nén vào bình qua lỗ van đặt ở đỉnh hoặc đáy buret. Không khí trong bình được đẩy qua van trên. Khi đạt tới cân bằng áp suất giữa bình chứa và bình khí nén chất đầy ngừng chảy vào bình. Khí nén nitrogen được dẫn vào bình đầy không khí ra van trên, sau đó dùng áp suất cao đưa chất đầy qua ống xylanh (buret định liều) qua van dưới vào bình.

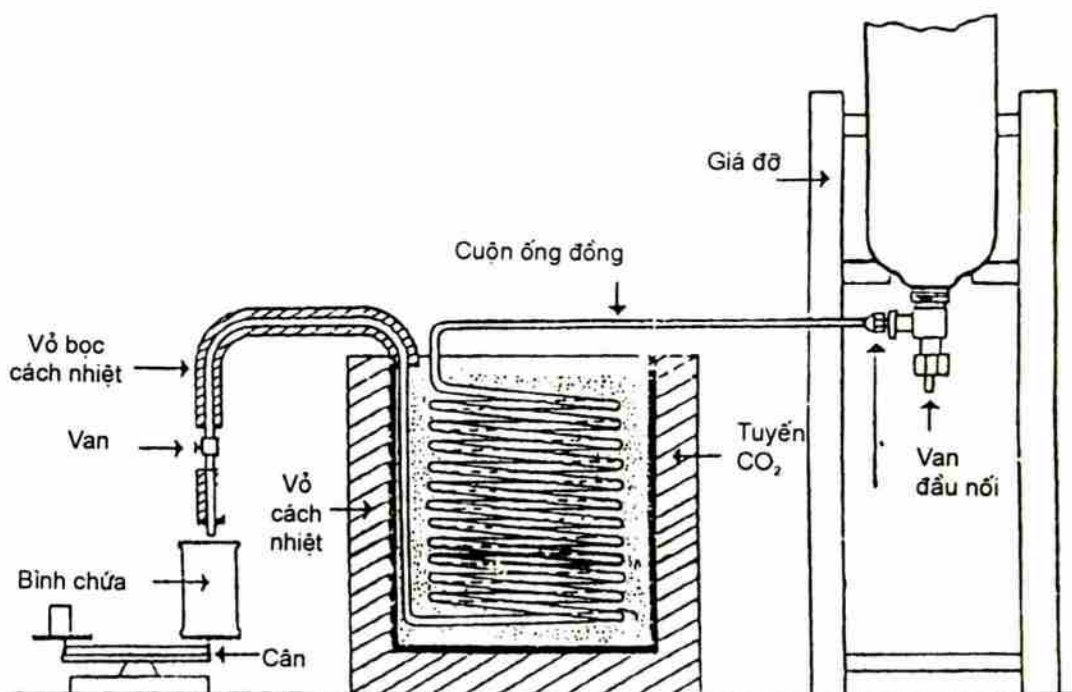
Buret bơm đóng thuốc phun mù được mô tả trên hình 6.9.

1.2. Thiết bị đóng lạnh:

Thiết bị đóng lạnh có sơ đồ cấu tạo mô tả trên hình 6.10. Khi mở van khí đẩy được đi qua hệ làm lạnh theo ống đồng xoắn có điều kiện tiếp xúc lâu với nguồn lạnh -40°C . Nguồn lạnh này là hỗn hợp tuyết carbonic (CO_2) và aceton, đủ để hoá lỏng hầu hết các chất đầy.



Hình 6.9: Các loại buret bơm đóng.



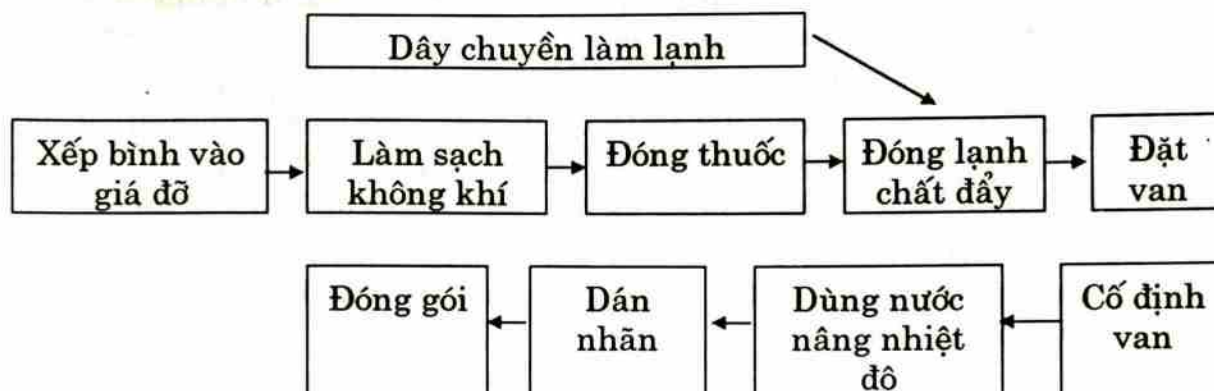
Hình 6.10: Sơ đồ thiết bị đóng lạnh để nạp chất đẩy vào bình thuốc phun mù.

Thiết bị đóng các khí nén: Chất đẩy là các khí nén dễ dàng có ở các phòng thí nghiệm. Khí nén CO_2 , N_2 đựng trong bình thép được tính theo trọng lượng. Bình khí có áp suất rất cao nên cần dùng van có khả năng điều chỉnh giảm áp suất khi dẫn khí ra.

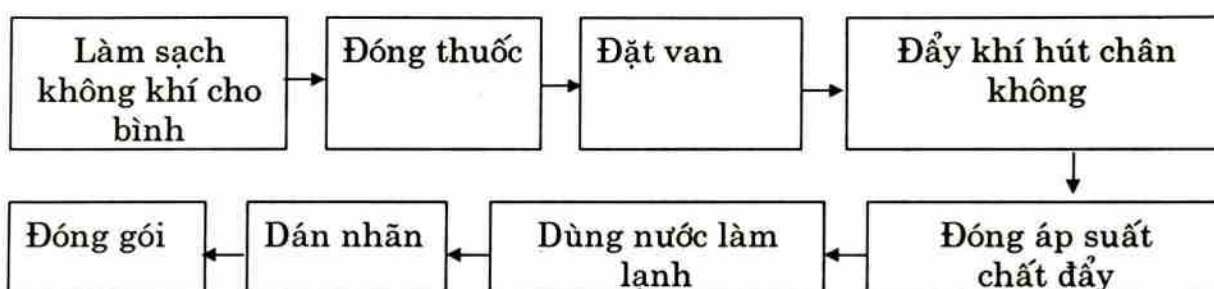
Khí nén được đóng vào bình thuốc phun mù đến khi đạt áp suất cần thiết trong bình chứa. Nhằm tăng lượng khí chứa trong bình thuốc cần thường xuyên lắc để hoà tan tối đa khí CO_2 hoặc N_2 vào trong hệ thuốc khi đóng nạp khí.

2. Sản xuất thuốc phun mù ở quy mô công nghiệp

Qui chế về thực hành sản xuất tốt (GMP) yêu cầu kỹ thuật đóng nạp thuốc phun mù phải thực hiện trong điều kiện vệ sinh cao, đảm bảo không có sự nhiễm tạp khuẩn. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất được trình bày trong hình 6.11.



A- Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc phun mù theo phương pháp đóng lạnh



B- Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc phun mù theo phương pháp đóng áp suất.

Hình 6.11: Sơ đồ dây chuyền sản xuất thuốc phun mù.

Trong công nghiệp phương pháp nạp chất đẩy bằng áp suất được áp dụng rộng rãi vì ưu điểm hơn phương pháp đóng lạnh: Ít nguy cơ nhiễm ẩm, không hao phí chất đẩy, tốc độ sản xuất nhanh.

3. Dụng cụ tạo thuốc phun mù ở các khoa phòng điều trị

Ở các khoa phòng điều trị người ta còn dùng các dụng cụ thiết bị có khả năng chuyển hoá các dạng thuốc lỏng thành thuốc phun mù, phân tán thuốc lỏng thành các hạt mịn nhỏ cỡ vài micromet. Loại này chủ yếu điều trị đường hô hấp tạo thuốc phun mù dùng để xông hít.

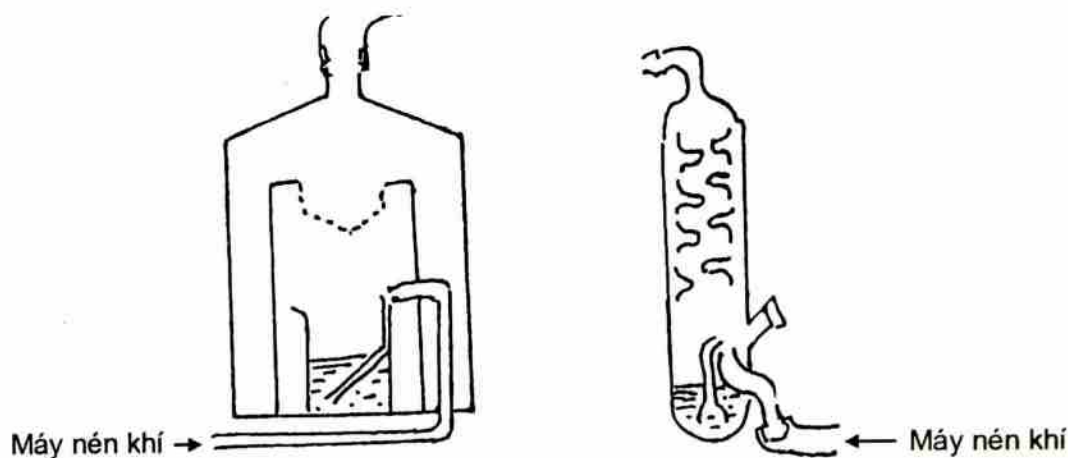
Dụng cụ tạo phun mù chủ yếu gồm một bộ phận để phun và một bộ phận lọc để giữ lại những hạt to. Nguồn không khí nén có thể là một máy nén không khí hoặc bình khí nén. Máy nén có lưu lượng khí 20lit/phút dưới áp suất nén 600 - 800G/cm².

Bộ phận phun chứa chất lỏng thuốc, chất lỏng sẽ được hút lên mao quản có đầu trên đặt trước luồng khí nén. Dòng khí mạnh tạo sự giảm áp ở

dầu ống mao quản, cuốn các chất lỏng và phân tán nó thành những hạt nhỏ mịn trong không khí (hình 6.12).

Bộ phận lọc có thể là một ống có nhiều bi thủy tinh hoặc mấu lồi có tạo khe khúc khuỷu làm cho các hạt to bị va đập cản lại trên đường đi, chỉ có hạt nhỏ được lôi cuốn ra ngoài ống lọc. Bộ phận lọc có hiệu quả hơn là dùng màng lọc chặn ngang, tùy theo lỗ lọc có các tiểu phân mịn cỡ khác nhau.

Sự làm lạnh do giãn nở khí nén ảnh hưởng không tốt đến phổi của bệnh nhân, cho nên dụng cụ tạo thuốc phun mù thường được trang bị thêm bộ phận làm nóng.



Hình 6.12: Sơ đồ dụng cụ tạo thuốc phun mù.

Hiện nay, các nhà sản xuất còn đưa ra loại dụng cụ tạo phun mù gọn nhỏ thuận tiện cho bệnh nhân dùng tại nhà

V. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC PHUN MÙ

Để đảm bảo chất lượng thuốc phun mù, công tác kiểm tra chất lượng được thực hiện ở từng công đoạn sản xuất: Kiểm nghiệm nguyên phụ liệu ở giai đoạn đầu, kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm thành phẩm.

1. Kiểm nghiệm nguyên phụ liệu

Chất đẩy: Một số chuyên luận chất đẩy fluorcarbon và hydrocarbon được ghi trong USP. Các chỉ tiêu chất lượng cần được kiểm nghiệm như định tính ((bằng sắc ký khí), định lượng tỉ lệ chất đẩy, áp suất hơi, tỉ trọng, độ tinh khiết (bao gồm hàm ẩm, halogen, cặn không bay hơi...).

Van, nút bấm, ống nhúng: Có quy cách riêng cho từng loại, cần kiểm tra về các đặc tính vật lý, hoá học, kiểm tra độ bền chịu áp suất của van. Đối với van định liều có chuyên luận riêng.

- Cách kiểm tra van định liều: Lấy mẫu 25 van bất kỳ, trong lô, lắp vào bình chứa, đóng dung dịch thử vào các bình với nút bấm có lỗ thoát chuẩn. Cho van hoạt động 10 lần. Nhiệt độ thử $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Cân chính xác hàng miligam để xác định lượng dung dịch thử đẩy ra qua van. Tính ra thể tích (ml) bằng cách chia cho tỉ trọng của dung dịch thử.

Dung dịch thử van được pha chế chọn công thức có tỷ trọng phù hợp với thuốc sẽ đóng vào bình. Có 3 công thức để pha dung dịch thử van với tỉ trọng khác nhau:

Dung dịch A:

Isopropyl myristat	0,1%	
Diclor difluor methan	49,95%	Tỉ trọng $25^{\circ}\text{C} = 1,384$
Diclo tetrafluor ethan	49,95%	

Dung dịch B:

Isopropyl myristat	0,1%	
Ethanol	49,9%	
Diclor difluor methan	25,0%	Tỉ trọng $25^{\circ}\text{C} = 1,092$
Diclo tetrafluor ethan	25,0%	

Dung dịch C:

Isopropyl myristat	0,1%	
Triclo monofluor methan	24,8%	
Diclor difluor methan	50,3%	Tỉ trọng $25^{\circ}\text{C} = 1,388$
Diclo tetrafluor ethan	24,7%	

- Các chỉ tiêu quy định cho van:

Van cho liều ra	≤ 54 mcl giới hạn sai số $\pm 15\%$
	$\leq 55 - 200$ mcl giới hạn sai số $\pm 10\%$

Nếu trong 50 lần thử có ≥ 4 lần không đạt giới hạn nêu trên, các van bị loại.

Nếu 3 lần thử không đạt, thì làm lại với 25 van khác (lấy mẫu lần thứ 2). Van bị loại nếu có ≥ 4 lần thử không đạt.

Sau 2 lần lấy mẫu thử trên cùng một lô van nếu không đạt thì lấy mẫu thứ 3 (25 van). Nếu lần này không đạt thì lô van bị loại.

Bình chứa: Có tiêu chuẩn qui cách riêng về kích thước và trọng lượng. Cần kiểm tra khuyết tật trên thành bình và ở nơi hàn nối (thân bình với vai, đáy).

2. Kiểm tra trong quá trình sản xuất

Trong từng công đoạn sản xuất cần kiểm tra những nội dung sau:

- Trọng lượng thuốc, trọng lượng chất đẩy.
- Độ kín của bình và van, kiểm tra bằng cách nhúng trong nước có không chế nhiệt độ.
- Sự lắp đặt của ống nhúng, cuống van kiểm tra bằng cách thử phun làm rõ vị trí lắp đặt của từng bộ phận có đúng không.

3. Kiểm nghiệm thành phẩm thuốc phun mù

Thuốc phun mù là chế phẩm đặc biệt đóng trong bình có áp suất cao nên có nhiều phép thử cần thiết để đảm bảo an toàn cho quá trình bảo quản và sử dụng. Có một loạt chỉ tiêu về vật lý, hoá học, sinh học như sau:

- Độ bắt lửa và độ cháy: Điểm nhiệt độ bắt lửa cháy và độ dài ngọn lửa.
- Các đặc tính vật lý: Áp suất hơi, tỉ trọng, hàm ẩm, định tính chất đẩy, tỉ lệ chất đẩy và thuốc.
- Các chỉ tiêu chính của chế phẩm bào chế: Độ chính xác phân liều, kích thước tiểu phân phun ra...

Tốc độ phun của van, diện tích phun, độ chính xác phân liều (với van định liều), trong lượng không kể bì của thuốc, độ bền của bột xộp, kích thước tiểu phân thuốc phun ra, độ kín của bình thuốc.

- Các đặc tính sinh học: Các phép thử sinh học, hoạt lực điều trị, độc tính.

Điểm bắt lửa (hay nhiệt độ bốc cháy): Được xác định bằng dụng cụ chuẩn. Thuốc phun mù đặt ở -25°C , sau đó đặt vào dụng cụ thử, chất lỏng trong dụng cụ được tăng từ từ nhiệt độ đến khi hơi phun ra bốc cháy, nhiệt độ lúc này là điểm bắt lửa. Chỉ tiêu này thực chất là điểm cháy của hầu hết các chất đẩy.

Áp suất hơi: Được đo bằng dụng cụ có áp kế.

Tỉ trọng: Được đo bằng picnomet hoặc hydromet.

Độ ẩm: Xác định bằng phương pháp Karl Fischer hoặc bằng sắc ký theo quy định Dược điển.

Định tính và định lượng tỉ lệ các chất đẩy bằng sắc ký khí.

Diện tích nền phun: Được kiểm tra nhằm đánh giá, so sánh sự phun thuốc có đồng nhất giữa các lô nguyên liệu khác nhau hoặc dùng van ở các lô mẻ khác nhau.

Thuốc phun ra trên băng giấy quay có tấm chất liệu màu để kiểm tra so sánh diện tích và độ đậm của khối lượng các tiểu phân phun ra. Độ chính xác phân liều:

Nguyên tắc là một liều thuốc được phun vào dung môi hoặc vật liệu có khả năng hoà tan hay hấp thụ được chất, sau đó đem định lượng.

Khối lượng trung bình của liều thuốc: Nguyên tắc cân bình thuốc trước và sau khi phun một số liều, hiệu số khối lượng 2 lần cân là khối lượng thuốc tương ứng với 2 liều thuốc, từ đó tính được khối lượng trung bình của liều thuốc.

Cách xác định như trên chỉ cho biết lượng thuốc mỗi lần mở van đẩy ra, lượng thuốc này có thể không được dẫn hoàn toàn vào nơi cần tác dụng. Người ta còn chế tạo các dụng cụ hô hấp nhân tạo để xác định liều thuốc được hấp thu đối với bệnh nhân.

Trọng lượng thuốc không kể bì: Được xác định trong quá trình đóng nang thuốc với các bình chứa đã cân bì sẵn. Đối với thành phẩm có thể kiểm tra bằng cách mở bình thuốc, loại bỏ hết thuốc và chất đẩy. Hiệu số trọng lượng cân bình lúc chưa mở và bao bì bình thuốc sau khi mở là trọng lượng thuốc không kể bì.

Độ bền của bột xộp: Xác định bằng nhót kế quay, hoặc bằng cách đo thời gian nhúng sâu của vật nặng vào khối bột, hoặc thời gian để que thử rơi ra khỏi khối bột.

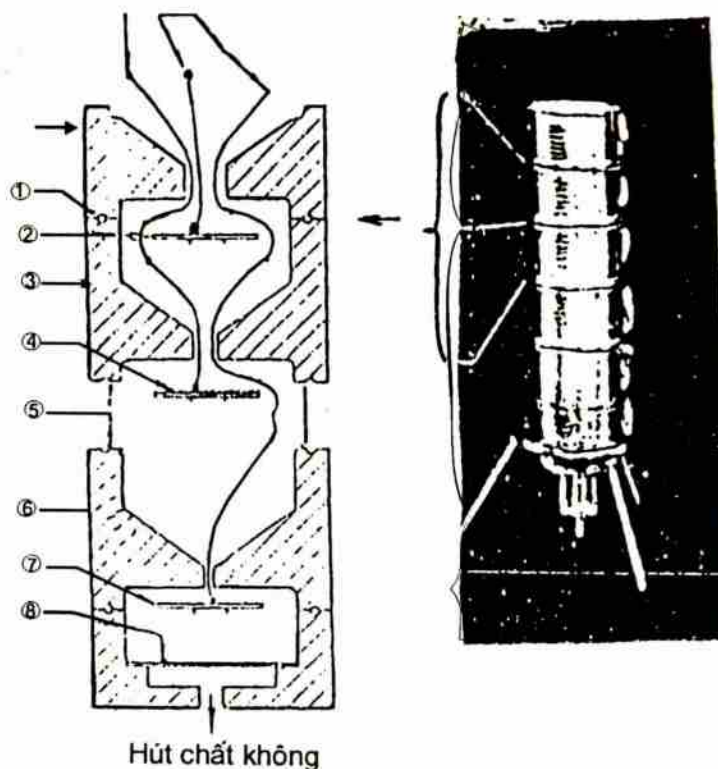
Kích thước tiểu phân: Có một số phương pháp xác định kích thước tiểu phân như dùng kính hiển vi, dùng máy đếm cho các dạng thuốc như thuốc bột, hỗn dịch... Tuy nhiên để áp dụng phân tích kích thước tiểu phân của thuốc phun mù, các phương pháp này có thể không xác định đúng được trạng thái phân tán ban đầu của các tiểu phân thuốc phun ra khỏi bình do có sự tập hợp lại của các tiểu phân khi phân tích ở trạng thái tĩnh. Dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân theo tầng va chạm (cascade impactor) thích hợp dùng cho việc đánh giá kích thước khí động học (aerodynamic size) của các tiểu phân thuốc phun mù.

Dụng cụ có cấu tạo mô tả trên hình 6.13, hoạt động theo nguyên tắc như sau: Thuốc phun mù được phun hướng vào miệng phễu của dụng cụ và được lôi cuốn qua các tầng phễu nhờ lực hút chân không với tốc độ thích hợp hằng định. Các phễu có đường kính cuống phễu nhỏ dần theo thứ tự từ tầng trên xuống tầng dưới. Giữa các tầng phễu có các đĩa trượt quay với tốc độ cao, để tránh sự văng rơi các tiểu phân khi va chạm, đĩa có thể được phủ một lớp dịch có độ nhớt thích hợp. Các tiểu phân kích thước lớn do có momen chuyển động rơi xuống lớn sẽ va chạm vào tầng đĩa đầu tiên và được gom giữ lại ở đây. Các tiểu phân kích thước nhỏ hơn sẽ theo luồng khí đi vòng qua đĩa thứ nhất và được gom lại ở đĩa tiếp theo có tốc độ quay lớn hơn. Cứ tiếp tục như vậy, các tiểu phân được phân tách ra trên các tầng đĩa với kích thước nhỏ dần.

- Tầng cuối cùng là màng lọc nhằm giữ lại phần còn lại của các tiểu phân có trong thuốc phun mù.

Các tiểu phân thuốc phun mù

1. Vòng đệm kín
2. Đĩa gom giữ tiểu phân
3. Tầng đầu tiên
4. Đĩa gom tầng 2
5. Các tầng tiếp theo
6. Tầng cuối cùng
7. Đĩa gom
8. Màng lọc



Hình 6.13: Sơ đồ dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân theo tầng (cascade impactor)

Lượng thuốc trên mỗi đĩa được định lượng bằng phương pháp quang phổ hoặc bằng phương pháp sắc ký thích hợp. Sự phân bố khối lượng thuốc là một hàm số của đường kính khí động học của tiểu phân, có thể được tính từ đường chuẩn cho các đĩa. Đường chuẩn cho từng đĩa được lập từ các thuốc phun mù đơn phân tán trong điều kiện chuẩn để biết cỡ kích thước tiểu phân được gom trên đĩa. Dụng cụ thường phân tích các tiểu phân thuốc mù từ 0,1 micromet đến 30 micromet.

Chuyên luận "Aerosols" trong USP 23 đã có qui định một loạt các chỉ tiêu kỹ thuật của thuốc phun mù cần đánh giá, dụng cụ và cách tiến hành, các tính toán và giới hạn cho phép. Dụng cụ phân tích kích thước tiểu phân có loại nhiều tầng và 2 loại đơn tầng với qui cách cấu tạo riêng. Đối với từng chế phẩm thuốc phun mù có qui định riêng loại dụng cụ và các chỉ tiêu phù hợp với yêu cầu chất lượng của loại thuốc cần sử dụng.

Các phép thử sinh học: Các phép định lượng sinh học, đánh giá hiệu lực điều trị, xác định độ độc được tiến hành như các chế phẩm thuốc thông thường.

VI. MỘT SỐ VÍ DỤ CÔNG THỨC THUỐC PHUN MÙ

1. Dung dịch dùng để xông hít Bricanyl: (dùng thiết bị tạo phun mù)

Thành phần: Terbutalin sulfat loại pha tiêm	100 mg.
Natri clorid	580mg
Clorobutol	500mg
Dung dịch HCl 2M vđ pH3	
Nước pha tiêm vđ	100ml

2. Thuốc phun mù Salbuvent (dùng để xông hít)

Thành phần: Salbutamol (siêu mịn)	20mg
(cho 200 liều) Soja lecithin	7mg
Sorbitan trioleat	5mg
Chất đẩy 11 (Tricloromonofluormethan)	4.140mg
Chất đẩy 12 (Diclorodifluormethan)	9.660mg

3. Thuốc phun mù Serobid (dùng để xông hít)

Thành phần : Salmeterol xinafoat (siêu mịn)	7mg
(cho 100 liều) Lecithin	0,7mg
Chất đẩy 11	3.700mg
Chất đẩy 12	10.000mg

4. Thuốc bột Salmeterol (dùng để xông hít hộp 60 liều, mỗi lần sử dụng tay bật lực cơ học tạo phun mù 1 liều thuốc bột).

Thành phần cho 1 liều:

Salmeterol xinafoat	72,5mcg
Fluticasion propionat	500 mcg
Lactose vđ	12,5mg

(3 thành phần đều là bột siêu mịn)

Chương 7.

THUỐC MỠ

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Theo Dược điển Việt Nam II tập 3: "Thuốc mỡ là dạng thuốc có thể chất mềm, dùng để bôi lên da hay niêm mạc, nhằm bảo vệ da hoặc đưa thuốc thấm qua da. Bột nhão bôi da là loại thuốc mỡ có chứa một tỉ lệ lớn được chất rắn không tan trong tá dược. Kem bôi da có thể chất mềm và mịn màng do sử dụng các tá dược nhũ tương chứa một lượng chất lỏng đáng kể".

Tuy nhiên, định nghĩa như trên chưa bao gồm hết các loại chế phẩm dùng qua da để điều trị và phòng bệnh như hiện nay.

2. Phân loại

2.1. Theo thể chất và thành phần cấu tạo:

Thuốc mỡ có thể được gọi bằng nhiều tên khác nhau như:

- *Thuốc mỡ mềm* (Unguentum, pomata): Là dạng chủ yếu trước đây, có thể chất mềm. Tá dược thường dùng thuộc nhóm thân dầu hoặc tá dược khan. Ví dụ: Mỡ benzosali (Whitfield), mỡ Flucina, mỡ tra mắt tetracyclin 1%, mỡ tra mắt chlorocid-H ...

- *Thuốc mỡ đặc hay bột nhão bôi da* (Pasta dermica): Là dạng thuốc mỡ có chứa một lượng lớn được chất rắn ở dạng bột không tan trong tá dược (trên 40%). Tá dược có thể là thân dầu như bột nhão Lassar (thành phần gồm tinh bột, kẽm oxyd, lanolin khan và vaselin), có thể là tá dược thân nước, chẳng hạn bột nhão Darier (thành phần gồm kẽm oxyd, calci carbonat, glycerin và nước tinh khiết).

- *Sáp* (Cera, unguentum cereum): Là dạng thuốc mỡ có thể chất dẻo do chứa một tỉ lệ lớn các sáp, các alcol béo cao, parafin hoặc các hỗn hợp dầu thực vật và sáp. Ngày nay, chế phẩm loại này ít dùng, nhưng lại phổ biến trong công nghệ mỹ phẩm- chế tạo son môi.

- *Kem bôi da* (Creama dermica): Là dạng thuốc mỡ có thể chất mềm và rất mịn màng do có chứa một lượng lớn tá dược lỏng như nước, glycerin, propylen glycol, các dầu thực vật, dầu khoáng, thường có cấu trúc nhũ tương

kiểu N/D hoặc D/N. Trong thực tế hiện nay, loại này được dùng nhiều hơn cả. Các loại kem thuốc có thể chất lỏng sánh được gọi là sữa bôi da.

Tuy nhiên, cách phân loại này không đáp ứng một cách đầy đủ các chế phẩm khác như gel, hệ điều trị qua da.

Một số tài liệu, Dược điển tách riêng các chế phẩm dùng qua da thành từng loại cụ thể, trong đó, thuốc mỡ chỉ là một dạng thuốc dùng theo đường qua da. Chẳng hạn như: Dược điển Mỹ 23 phân loại như sau:

- *Thuốc mỡ (Ointments)*: Là những chế phẩm có thể chất mềm, dùng bôi ngoài da hoặc niêm mạc.

- *Thuốc mỡ tra mắt (Ophthalmic ointments)*: Được xếp vào nhóm các chế phẩm dùng cho nhãn khoa (Ophthalmic preparations): Là thuốc mỡ dùng cho mắt, đáp ứng đủ yêu cầu của chế phẩm dùng cho nhãn khoa, được sản xuất trong điều kiện vô khuẩn và thành phẩm phải bất buộc thử độ vô khuẩn.

- *Kem (Creams)*: Là dạng thuốc bán rắn, có chứa một hoặc nhiều dược chất được hoà tan hay phân tán vào tá dược thích hợp. Ngoài cách dùng để bôi ngoài da, kem còn được dùng để bôi theo đường âm đạo.

- *Gel (Gels)*: Dạng thuốc có thể chất mềm, trong đó một hay nhiều dược chất được hoà tan hay phân tán trong tá dược polymer thiên nhiên hoặc tổng hợp.

- *Hệ trị liệu qua da (Transdermal Therapeutic Systems - TTS)* hay còn gọi là hệ giải phóng thuốc qua da: Là dạng thuốc đặc biệt, dùng dán ngoài da (da nguyên lành), được thiết kế sao cho dược chất có thể giải phóng, hấp thu qua da vào hệ mạch theo mức độ và tốc độ xác định.

2.2. Theo quan điểm lý hoá:

Có thể coi thuốc mỡ là những hệ phân tán đồng thể hoặc dị thể, trong đó chất phân tán là một hoặc hỗn hợp dược chất, còn môi trường phân tán là một hoặc hỗn hợp tá dược. Như vậy, có thể phân chia ra:

- *Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán đồng thể* (còn gọi là thuốc mỡ 1 pha hoặc dung dịch: Dung dịch thật hay dung dịch keo). Dược chất được hoà tan trong tá dược thân dầu hoặc thân nước. Ví dụ: Thuốc mỡ long não 10 %, cao xoa Sao vàng, gel lidocain 3%...

- *Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể* (còn gọi là thuốc mỡ 2 pha), bao gồm các thuốc mỡ có thành phần gồm dược chất và tá dược không hoà tan vào nhau. Có thể chia thành 3 nhóm:

- + *Thuốc mỡ kiểu hỗn dịch*: Dược chất rắn đã nghiền, xay mịn được phân tán đều trong tá dược, chẳng hạn: Các bột nhào, thuốc mỡ mềm (mỡ kẽm oxyd 10%, mỡ acid crizophanic 5%, mỡ tetracyclin 1%...)

- + *Thuốc mỡ kiểu nhũ tương*: Dược chất thể lỏng hoặc hoà tan trong một tá dược hoặc một dung môi trung gian, được nhũ hoá vào một tá dược không

đồng tan. Loại này chiếm tỷ lệ lớn hiện nay, cả lĩnh vực y học và mỹ phẩm. Chẳng hạn như:

- Thuốc mỡ thủy ngân với tá dược khan (lanolin + mỡ lợn hoặc hỗn hợp khác).

- Thuốc mỡ Dalibour.

- Nhiều kem thuốc: Sicorten, Flucinar, Halog, Halog- N, Dermoval...

- + Thuốc mỡ thuộc nhiều hệ phân tán còn gọi là thuốc mỡ nhiều pha.

Trong các thuốc mỡ này, bản thân tá dược có thể là một nhũ tương, và dược chất ở dạng tiểu phân rắn, mịn được phân tán trong tá dược hoặc cũng có thể dược chất gồm nhiều loại với độ tan trong tá dược, dung môi khác nhau hoặc do có thể xảy ra tương kỵ nếu cùng hoà tan trong dung môi...lúc đó sẽ hình thành dạng thuốc mỡ có cấu trúc phức tạp hơn, chẳng hạn: hỗn-nhũ tương, dung dịch- hỗn dịch, hoặc dung dịch- hỗn dịch- nhũ tương. Chẳng hạn như: Voltaren Emugel.

2.3. Theo mục đích sử dụng, điều trị:

- Thuốc mỡ dùng bảo vệ da và niêm mạc.

- Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ: Sát khuẩn, giảm đau...

- Thuốc mỡ hấp thu hoặc gây tác dụng điều trị toàn thân: Thuốc có tác dụng phòng bệnh, thuốc mỡ chứa dược chất là các nội tiết tố, dược chất chống sốt rét, chống phân bào, hạ huyết áp...

3. Hệ trị liệu qua da (TTS)

Do những ưu điểm, triển vọng và sự phát triển của dạng thuốc dùng ngoài da và hấp thu qua da, người ta đã nghiên cứu, tìm ra nhiều dược chất và tá dược để chế tạo các chế phẩm hấp thu qua da với mục tiêu điều trị và phòng bệnh rất phong phú. Các công trình nghiên cứu về sinh dược học, động dược học quá trình hấp thu thuốc qua da nhằm tạo ra nhiều chế phẩm có hiệu quả điều trị cao hay nói cách khác là có sinh khả dụng cao.

Đặc biệt, do kết quả của nghiên cứu sinh dược học bào chế các chế phẩm hấp thu qua da đã tạo ra được hệ trị liệu qua da, trong đó dược chất được giải phóng và hấp thu theo một tốc độ xác định.

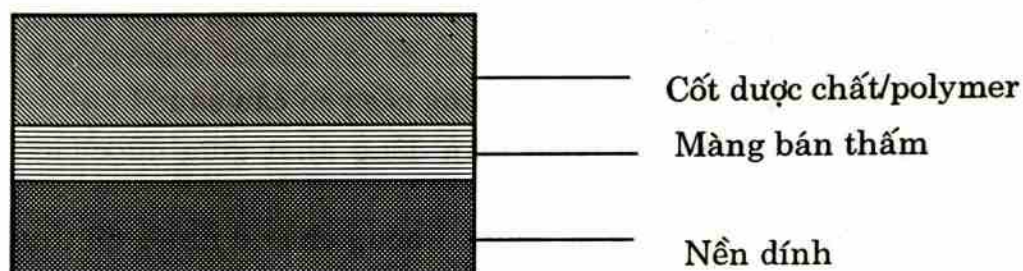
Cũng có thể định nghĩa như sau: Hệ trị liệu qua da (Transdermal Therapeutic System-TTS) là một dạng thuốc hấp thu qua da đặc biệt, dùng để dán lên những vùng da của cơ thể gây được tác dụng phòng và điều trị bệnh.

Về cấu tạo, thông thường có 4 loại:

- TTS, trong đó dược chất giải phóng thuốc qua màng

- TTS, trong đó dược chất được khuếch tán vào cốt trơ

- TTS, trong đó dược chất được phân tán trong nền dính
 - TTS, trong đó dược chất hoà tan trong các polymer thân nước.
- Có thể mô tả một loại TTS theo sơ đồ nguyên tắc như sau:



Hình 7.1: Sơ đồ nguyên tắc cấu tạo của một TTS.

Trong TTS, dược chất được hoà tan hoặc phân tán trong cốt polymer và được giải phóng theo chương trình qua một màng bán thấm vào nền dính. Nền dính này chứa một liều thuốc giải phóng ngay sau khi đặt hệ trị liệu để gây ra tác dụng ban đầu. Tốc độ giải phóng dược chất được khống chế bởi bề dày và đường kính lỗ xốp của màng bán thấm.

So với đường dùng thuốc qua hệ tiêu hoá, hệ trị liệu qua da có những ưu điểm sau:

- + Thuốc hấp thu qua da vì vậy tránh được những yếu tố ảnh hưởng như: pH của dịch tiêu hoá, thức ăn trong dạ dày...
- + Dược chất hấp thu thẳng vào hệ mạch, tránh được những chuyển hoá qua gan lần đầu có thể bị phân huỷ hoặc giảm hiệu lực điều trị.
- + Do thuốc được dự trữ và giải phóng theo mức độ và tốc độ xác định, cho nên những dược chất có thời gian bán huỷ ($t_{1/2}$) ngắn không còn đáng lo ngại do nồng độ trong máu không đảm bảo ngưỡng điều trị. Nồng độ thuốc luôn luôn được duy trì trong vùng có tác dụng điều trị. Cũng vì vậy, rất thích hợp cho những bệnh nhân cần dùng thuốc thường xuyên như: Bệnh tim mạch, huyết áp, hen suyễn

Bệnh nhân không cần phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày và thời gian ban đêm không còn phải lo ngại. Hệ điều trị qua da thường chỉ áp dụng đối với những dược chất có tác dụng mạnh, liều không quá 2 mg/ngày. Mặt khác, các hoạt chất này phải bền vững, không quá nhạy cảm và gây kích ứng da.

Các dược chất hay dùng trong các hệ trị liệu qua da thường gặp là:

- Các thuốc giảm đau, chống co thắt như: Scopolamin, hyocin...
- Các thuốc dùng cho bệnh tim mạch, huyết áp cao như nitroglycerin, clonidin.

- Các nội tiết tố: Estradiol và dẫn chất: E. diacetat, E. acetat, E. valerianat, E. heptanoat, E. cypionat.
- Các dược chất khác như: Clopheniramin, ephedrin...
- Nicotin: Dùng trong hệ trị liệu qua da có tác dụng cai nghiện thuốc lá.

4. Yêu cầu đối với thuốc mỡ

Nói chung thuốc mỡ cần phải đáp ứng các yêu cầu sau:

- Phải là những hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất giữa dược chất và tá dược; dược chất phải đạt độ phân tán cao.
- Phải có thể chất mềm, mịn màng, không chảy ở nhiệt độ thường và dễ bám thành lớp mỏng khi bôi lên da hoặc niêm mạc.
- Không gây kích ứng, dị ứng với da và niêm mạc.
- Bền vững (lý, hoá và vi sinh) trong quá trình bảo quản.
- Có hiệu quả điều trị cao, đúng với yêu cầu, mục tiêu khi thiết kế.

Ngoài ra, tùy theo mục đích và nơi sử dụng, còn có một số yêu cầu đặc biệt riêng. Chẳng hạn như:

+ Đối với thuốc mỡ chỉ dùng với mục đích bảo vệ da (chống nóng, chống tia tử ngoại, chống acid, kiềm, hoá chất...) thì chỉ yêu cầu tạo ra một lớp bao bọc, che chở da hoặc niêm mạc, vì vậy không dùng tá dược và chất phụ có khả năng thấm sâu dược chất, hay dùng nhất là tá dược silicon.

+ Đối với thuốc mỡ hấp thu, gây tác dụng điều trị toàn thân, đòi hỏi thiết kế công thức sao cho cả dược chất, tá dược, chất phụ, dạng thuốc có khả năng thấm sâu dược chất.

+ Đối với thuốc mỡ dùng với mong muốn tác dụng tại chỗ như giảm đau, chống nhiễm khuẩn, chống nấm, chống viêm... đòi hỏi thiết kế công thức sao cho dược chất giải phóng nhanh và có tính thấm tùy theo các yêu cầu riêng.

+ Đối với các hệ trị liệu, yêu cầu quan trọng nhất là thiết kế, sử dụng tá dược, chất phụ như thế nào để có thể kiểm soát chặt chẽ được mức độ và tốc độ giải phóng thuốc cũng như mức độ và tốc độ hấp thu dược chất.

+ Đối với thuốc mỡ dùng bôi vết thương, vết bỏng hay dùng tra mắt, đòi hỏi phải vô khuẩn và những yêu cầu riêng về hàm lượng nước, kích thước tiểu phân phân tán ...

5. Cấu trúc, nhiệm vụ và chức năng sinh lý của da

5.1. Cấu trúc, nhiệm vụ và chức năng sinh lý của da:

5.1.1. Cấu trúc da:

Người trưởng thành có diện tích da khoảng 2m^2 , tương ứng với 5% khối lượng toàn cơ thể và tiếp nhận chừng 1/3 lượng máu. Da là một trong

những cơ quan nhạy cảm nhất. Dưới kính hiển vi, da gồm có nhiều lớp, nhưng có thể chia làm 3 lớp chính:

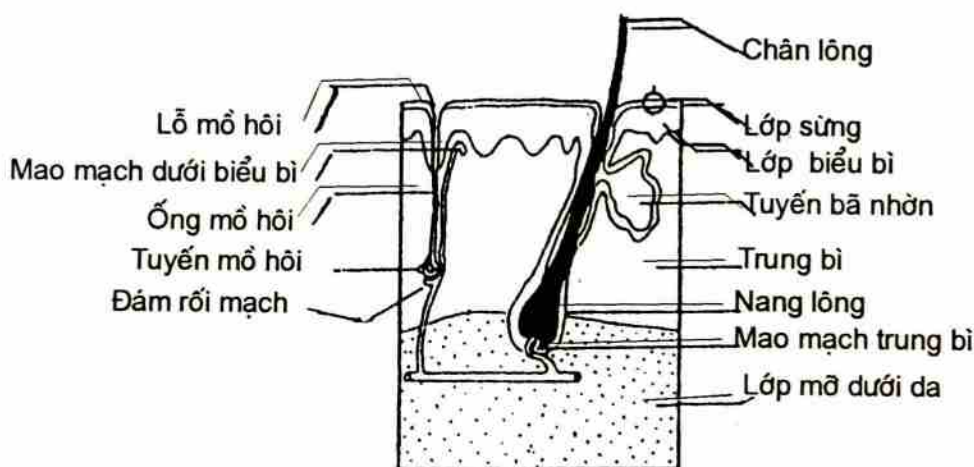
a. Lớp biểu bì (Epiderma) còn gọi là thượng bì, gồm các lớp nhỏ. Bề dày phụ thuộc vào vị trí trên cơ thể: từ 0,006 đến 0,8 mm. Lớp này lại bao gồm:

- Màng chất béo bảo vệ: Là sản phẩm tiết của tuyến bã nhờn. Bề dày 0,1 - 0,4 micromet, có cấu tạo không đều, tác dụng giữ cho da trơn và bảo vệ tránh những tác động của môi trường xung quanh. Lớp này hầu như không ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc vì bản chất là chất béo và chứa cholesterol có thể tan trong tá dược thân dầu và nhũ hoá được các chất lỏng phân cực, các dung dịch thuốc nước. Lớp này dễ bị rửa sạch bởi xà phòng và các dung môi hữu cơ.

- Lớp sừng (Stratum corneum) còn gọi là lớp đối kháng hay hàng rào bảo vệ. Lớp này được cấu tạo bởi 20 - 30 lớp tế bào chết. Bên ngoài là lớp tế bào bong lóc, bên trong là lớp sừng liên kết, bền chặt. Ở trạng thái bình thường lớp này chứa 10 - 20% nước, khi hút thêm nước sẽ trương nở và mềm ra.

Bề dày của lớp sừng không giống nhau trên cùng cơ thể. Nơi mỏng nhất khoảng 9 micromet. Chỗ dày nhất như mu bàn chân tới 800 micromet, trung bình từ 20 - 40 micromet.

Lớp sừng được gọi là hàng rào ngăn cản sự xâm nhập của các chất từ bên ngoài vào da. Khi loại bỏ lớp hàng rào này, mức độ và tốc độ hấp thu sẽ tăng lên đáng kể.



Hình 7.2. Sơ đồ đơn giản cấu trúc của da.

Lớp sừng có thể giữ lại một phần dược chất vì vậy người ta lợi dụng điều này chế các chế phẩm bảo vệ da, tác dụng tại chỗ, cũng như các chế phẩm có tác dụng kép (coi lớp sừng như một kho dự trữ và giải phóng thuốc dần dần).

Chẳng hạn như khi nghiên cứu sự hấp thu qua da của fluocinolon acetonid (biệt dược Flucinar, Sinalar), Visker nhận thấy: Sau khi sử dụng

thuốc 3 tuần, tác dụng co mạch do thuốc gây ra vẫn còn. Nhưng nếu loại bỏ lớp sừng thì cũng không còn hiện tượng co mạch nữa, chứng tỏ fluocinolon acetonid được giữ lại trong một thời gian dài ở trong lớp sừng.

Với acid salicylic và carbionaxamin, khi làm thực nghiệm trên chuột cống, người ta cũng thấy chúng tích lũy trong lớp sừng 13 ngày sau khi dùng thuốc qua da. Nếu loại bỏ lớp sừng thì lượng thuốc hấp thu qua da của cả hai được chất đều tăng lên.

Đặc biệt đáng chú ý là các hợp chất phospho hữu cơ có khả năng tích lũy rất nhiều trong lớp sừng. Ví dụ: Với parathion là 80 ngày, với dacthal tới 112 ngày. Đây cũng là một hình thức tự bảo vệ của cơ thể để tránh ngộ độc.

Các nhà nghiên cứu cũng nhận thấy nhiều hợp chất khác cũng tích lũy ở lớp sừng theo những mức độ khác nhau. Chẳng hạn như: Hydrocortison, betamethason, griseofulvin, natri fusidat...

Yamada và cộng sự khi nghiên cứu sự hấp thu qua da của Molsidomin (thuốc giãn mạch) đã nhận xét: Sự hấp thu thuốc qua da đã loại bỏ lớp sừng lớn hơn 900 lần so với da còn nguyên vẹn. Các tác giả cũng đã nghiên cứu sử dụng nhiều chất phụ nhằm mục đích hạn chế hoặc loại bỏ khả năng đối kháng của lớp sừng, tạo điều kiện cho được chất thấm với mức độ và tốc độ cao hơn. Vấn đề này sẽ còn được đề cập trong những chương sau.

b. Trung bì (Chân bì, derma, corium): Tổ chức liên kết cấu tạo bởi các sợi protein thân nước (collagen, elastin và reticulin). Lớp này có bề dày chừng 3 - 5mm, nối thượng bì với hạ bì, có hệ thống mạch máu nuôi dưỡng thượng bì và cho hoạt chất thân nước đi vào các lớp trong da.

c. Hạ bì (Hypoderma): Tổ chức mỡ nối liền da với cơ thể đồng thời luôn nối thông ra ngoài qua các bao lông và các tuyến mồ hôi, để cho các được chất thân dầu đi qua.

Ngoài ra, còn có các phần phụ của da:

- Nang lông: Lông đi qua các khe thượng bì rồi cắm sâu vào chân bì, xung quanh bao lông cấu tạo bởi các tế bào đồng tâm. Phần chân lông và nang lông gắn với tuyến chứa các chất giàu lipid đã được nhũ hoá. Được chất thân dầu có thể đi qua bao lông vào thẳng chân bì. Tuy nhiên, ở người do chỉ có khoảng 40 - 70 nang lông/cm² (chiếm 1 - 2% diện tích bề mặt da) vì vậy sự hấp thu thuốc qua đường này hầu như không đáng kể. Loài gặm nhấm (chuột) có tới 4000 nang lông /1cm² nên thuốc hấp thu qua đường nang lông tốt hơn da người.

- Tuyến mồ hôi: Cũng đi từ chân bì tới bề mặt da nhưng hình như không có ảnh hưởng đáng kể tới sự hấp thu thuốc qua da. Có khoảng 250 tuyến mồ hôi/1cm².

Nói chung, tổng số các phần phụ chỉ chiếm khoảng 0,1% tổng diện tích của da. Vì vậy, con đường hấp thu qua các bộ phận phụ của da chỉ là thứ yếu.

5.1.2. Nhiệm vụ, chức năng sinh lý của da:

Có thể nói là da đã giữ nhiều nhiệm vụ và chức năng khác nhau. Đúng về phương diện hấp thu thuốc qua da, chỉ chú ý tới chức năng dự trữ và bảo vệ của da.

- Chức năng cơ học: Chủ yếu do lớp chân bì (Derma) đảm nhận, nó làm cho da trở nên dẻo dai và linh động. Ở người già, da kém bền hơn.

- Chức năng bảo vệ.

- + Bảo vệ vi sinh vật: Lớp sừng được coi như hàng rào bảo vệ sự xâm nhập của vi sinh vật. Tuy nhiên, các vi cơ vẫn có thể xuyên qua và gây tổn thương lớp sừng và các lớp bên trong, gây nên các viêm nhiễm. Môi trường hơi acid (pH 4,2 - 5,6) của tuyến bã nhờn và chất bài tiết có khả năng giúp cho da ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn. Bản thân da cũng tiết ra các acid béo có mạch carbon ngắn có tác dụng ức chế sự phát triển của nấm mốc và vi khuẩn.

- Bảo vệ hoá học: Lớp sừng rất ít cho thấm qua các hoá chất.

- Bảo vệ các tia: Nếu da người phơi ra ánh nắng mặt trời, tia cực tím trong vùng 290 - 400 nm rất dễ bị tổn thương.

- Bảo vệ nhiệt và điều chỉnh nhiệt: Lớp sừng khá mỏng manh nên không có tác dụng chống lại một cách có hiệu quả nóng, lạnh bên ngoài. Tuy nhiên, do thân nhiệt 37°C và với hệ thống tuần hoàn trong da, hệ mao quản cũng có thể giúp cho cơ thể điều hoà một phần nhiệt. Quá trình toát mồ hôi, bay hơi nước... cũng làm mát da và hạ nhiệt.

II. THÀNH PHẦN CỦA THUỐC MỠ

1. Dược chất

Bao gồm các loại rắn, lỏng, tan hoặc không tan trong tá dược.

2. Tá dược

2.1. Vai trò của tá dược:

Dưới ánh sáng của sinh dược học, tá dược thuốc mỡ là môi trường phân tán, nó có tác dụng tiếp nhận, bảo quản, giải phóng dược chất và dẫn thuốc qua da và niêm mạc với mức độ và tốc độ thích hợp, đảm bảo hiệu quả điều trị mong muốn.

Cũng như tất cả tá dược sử dụng cho các dạng thuốc khác, tá dược thuốc mỡ không những chỉ là các chất mang của dược chất mà nó còn là yếu tố tích cực cho quá trình giải phóng, hấp thu và trị liệu.

2.2. Yêu cầu đối với tá dược:

- Phải có khả năng tạo với các dược chất thành hỗn hợp đồng đều, trong đó dược chất dễ đạt độ phân tán cao.

- Phải không có tác dụng dược lý riêng và không cản trở dược chất phát huy tác dụng.

- Phải có pH trung tính hoặc acid nhẹ, gần giống với pH của da.

- Không cản trở các hoạt động sinh lý bình thường của da, không làm khô và không gây kích ứng da.

- Phải giải phóng dược chất với mức độ và tốc độ mong muốn.

- Phải bền vững về mặt lý - hoá, không dễ bị hỏng bởi nấm mốc và vi khuẩn.

- Ít gây bẩn da và quần áo, dễ rửa sạch...

Ngoài ra, còn tùy theo mục đích sử dụng của thuốc mỡ (bảo vệ da, gây tác dụng tại chỗ, yêu cầu thẩm sâu...), tình trạng của da và niêm mạc nơi dùng thuốc, tá dược phải đáp ứng thêm những yêu cầu đặc biệt, chẳng hạn như:

- Nếu dùng để điều chế thuốc mỡ bảo vệ da, ngoài các yêu cầu chung, tá dược còn phải là những chất không có khả năng thẩm nhưng có khả năng che chở, bảo vệ cao và rất ít hoà tan hoặc thẩm đối với các dược chất độc hại hoặc có tác dụng gây kích ứng như các acid, kiềm, các dung môi hữu cơ...

- Để điều chế thuốc mỡ tác dụng điều trị tại các tổ chức tương đối sâu của da (nội bì, hạ bì...) hoặc có tác dụng toàn thân, tá dược phải có khả năng thẩm cao, giải phóng nhanh hoạt chất.

- Dùng cho thuốc mỡ vô khuẩn (mỡ kháng sinh, mỡ tra mắt), tá dược phải có khả năng diệt khuẩn ở nhiệt độ cao.

- Với các thuốc mỡ dùng bôi lên niêm mạc ướt hoặc để làm săn se (ví dụ dùng để chữa bệnh chàm chảy nước), tá dược phải có khả năng hút (nhũ hoá) mạnh.

Ngày nay, đã có trên 600 loại tá dược được sử dụng cho dạng thuốc dùng ngoài da, hấp thu qua da. Tuy nhiên, khó có thể tìm được một tá dược nào là lý tưởng và đáp ứng đầy đủ yêu cầu. Tùy theo tính chất hoá lý của dược chất, yêu cầu sử dụng và điều trị mà chọn lựa tá dược cho thích hợp, nhằm đáp ứng yêu cầu về thực tiễn, giải phóng hấp thu thuốc.

2.3. Phân loại tá dược:

Có nhiều cách phân loại, hay dùng hơn cả là phân loại theo thành phần cấu tạo.

Tóm tắt tá dược thuốc mỡ:

Thân dầu (Lipophile)	Thân nước (Hydrophile)	Khan (hấp phụ, nhũ hoá, hút)	Nhũ tương
. Chất béo: Dầu, mỡ, sáp và dẫn chất.	- Gel polysaccarid	. Lanolin khan . Các hỗn hợp khác:	N/D. D/N.
. Hydrocarbon no	- Gel khoáng vật	- Lanolin và vaselin	
. Silicon	- Các PEG	- Vaseline và cholesterol	
. Polyethylen và polypropylen	- Gel dẫn chất cellulose - Gel của các polymer khác	- Vaseline và alcol béo cao	

2.3.1. Nhóm tá dược thân dầu (Tá dược béo, kỵ nước - Lipophile):

- Dầu, mỡ, sáp:

Hầu hết dầu, mỡ động, thực vật có bản chất là các este của glycerin với các acid béo no hoặc không no (các triglycerid). Do có đặc tính cấu tạo như vậy, nhóm tá dược này có một số ưu, nhược điểm như sau:

- Ưu điểm: Dễ bắt dính da và hấp thu tốt lên da, dược chất dễ hấp thu. Một số trong nhóm này có khả năng hút nước nên thẩm sâu.

- Nhược điểm:

+ Trơn nhờn, kỵ nước, gây bẩn, khó rửa sạch, gây cản trở hoạt động sinh lý bình thường ở da.

+ Giải phóng hoạt chất chậm.

+ Dễ bị ôi khét do kết quả của phản ứng oxy hoá khử các acid béo không no dưới tác dụng của không khí, ẩm, men và các vết kim loại... Các sản phẩm của quá trình oxy hoá dầu mỡ (peroxyd, aldehyd, ceton) có mùi vị khó chịu, kích ứng da và niêm mạc, gây ra phản ứng với một số dược chất như các iodid, adrenalin, polyphenol... Vì vậy, khi sử dụng các tá dược này, thường cho thêm các chất chống oxy hoá như α -tocopherol, BHA, BHT, các alkyl galat.

a. Dầu :

Hầu hết các dầu thực vật có thể chất lỏng sánh ở nhiệt độ thường rất dễ bị ôi khét và không dùng riêng làm tá dược thuốc mỡ. Thường dùng phối hợp với các tá dược mềm hoặc rắn để điều chỉnh thể chất, tăng tính thấm, dễ nghiền mịn dược chất rắn và làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương.

- Dầu cá (Oleum jecoris): Là dầu béo động vật duy nhất hay được dùng làm tá dược trong các dạng thuốc bôi, xoa ngoài da. Do có chứa một lượng khá lớn các vitamin A, D, dầu cá đặc biệt hay được dùng để chế các thuốc mỡ

dùng bôi lên các vết bỏng, vết thương, vết loét nhằm tăng nhanh quá trình phát triển của tế bào, tái tạo tổ chức, làm cho vết bỏng, vết thương chóng lên da non.

- Dầu lạc (*Oleum arachidis*): Dầu lạc là dầu thực vật được sử dụng nhiều nhất ở nước ta và ở nhiều nước khác trên thế giới làm dung môi và tá dược.

- Dầu vừng: Hay được dùng trong dạng thuốc bôi xoa ngoài da của đông y vì dầu vừng có tác dụng làm dịu da và niêm mạc tốt hơn các dầu thực vật khác.

- Dầu thầu dầu (*Oleum ricini*): Thu được bằng cách ép nguội hạt thầu dầu. Khác với các dầu thực vật khác, dầu thầu dầu dễ hoà tan trong alcol ethylic 95° do có chứa một tỷ lệ lớn các glycerid của acid ricinoleic (một acid alcol). Mặt khác, do đồng tan với alcol và có khả năng hoà tan nhiều được chất có tính sát khuẩn, vì vậy dầu thầu dầu hay được dùng trong các dạng thuốc dùng ngoài và mỹ phẩm (thuốc đánh móng tay, thuốc chải tóc...). Do có độ nhớt cao, khả năng làm bóng tốt, dầu thầu dầu là một trong những thành phần không thể thiếu được trong son môi.

b. *Mỡ*: Thường chỉ dùng mỡ lợn làm tá dược.

Mỡ lợn (*Adep suillus*): Cấu tạo bởi khoảng 40% olein, 60% stearin và palmitin, khoảng 0,15% chất không xà phòng hoá (cấu tạo chủ yếu bởi cholesterol). Khi mới điều chế, mỡ lợn có pH khoảng gần trung tính, có tác dụng dịu đối với da và niêm mạc, có khả năng thẩm cao nên hay được dùng trong các thuốc mỡ có yêu cầu gây tác dụng ở nội bì, hạ bì hoặc trên toàn thân.

Mỡ lợn thích hợp với nhiều loại dược chất, trừ các kiềm mạnh. Nó có khả năng nhũ hoá khoảng 12 - 15% nước, 20% glycerin, 5 - 10% cồn. Khả năng hút tăng lên khi phối hợp mỡ lợn với các chất có khả năng nhũ hoá mạnh. Chẳng hạn như: Khi thêm 5 - 10% sáp ong, khả năng hút nước tăng lên gấp hai lần; với 5 - 15 % lanolin khan, tăng 3 - 10 lần; với 2% alcol cetylic hay 10% cholesterol hoặc 2% glycerin mono oleat, khả năng này tăng khoảng 30 lần.

Do mỡ lợn rất dễ bị ôi khét vì vậy người ta thường dùng mỡ lợn cánh kiến để bảo quản được lâu hơn. Mặc dù có một số ưu điểm như trên, nhưng ít khi dùng đơn độc mỡ lợn làm tá dược. Tùy theo điều kiện thời tiết và khí hậu, người ta điều chỉnh thể chất của mỡ lợn bằng cách cho thêm 3-5% sáp ong.

c. *Sáp*:

Sáp là những sản phẩm có nguồn gốc động, thực vật, thể chất dẻo hoặc rắn, cấu tạo chủ yếu bằng este phức tạp của các acid béo cao no và không no với các alcol béo cao và alcol thơm.

So với các dầu, mỡ: Sáp vững bền, ít bị biến chất, ôi khét hơn. Hay được phối hợp với các tá dược khác trong dạng thuốc mỡ nhằm mục đích điều chỉnh thể chất, tăng độ chảy, tăng khả năng hút nước và các chất lỏng phân cực khác.

- Sáp ong (Cera adipis): Sáp ong cấu tạo chủ yếu bởi các este của các acid béo cao với các alcol béo cao.

Sáp ong hay được dùng phối hợp với các tá dược khác như: dầu, mỡ, vaselin nhằm mục đích làm tăng độ cứng, độ chảy, khả năng hút nước... của tá dược trên. Ngoài ra, sáp ong còn được dùng nhiều làm chất nhũ hoá phối hợp để tăng khả năng nhũ hoá và độ cứng của các tá dược nhũ tương. Trong các son môi, sáp giữ vai trò làm tá dược chính. Ngoài ra, sáp ong còn được dùng phối hợp làm tá dược cho thuốc đặt như phối hợp với bơ ca cao, dầu thực vật...

Trên thực tế, có hai loại sáp ong: Sáp vàng và sáp trắng. Loại trắng do đã được tẩy màu.

- Spermaceti (Cetaceum, cetin): Là chất rắn màu trắng hoặc màu trắng ngà, óng ánh, sờ nhờn tay, được lấy từ hốc đầu của loài cá voi *Physeter macrocephalum* nên còn được gọi là chất trắng cá voi.

Hiện nay, ít dùng loại tá dược này.

- Lanolin (Adeps lanae): Còn gọi là sáp lông cừu vì có thành phần giống sáp và thu được bằng cách tinh chế các chất béo lấy từ nước giặt lông cừu. Lanolin được cấu tạo chủ yếu bởi các este của một số acid béo đặc biệt với các alcol béo cao và các alcol thơm có nhân steroid như cholesterol, dihydrocholesterol, lanosterol... Ngoài ra, lanolin còn chứa một tỷ lệ nhỏ các alcol béo cao và alcol thơm nói trên ở dạng tự do.

Thành phần cấu tạo của lanolin gần giống với bã nhờn vì vậy nó có tác dụng dịu với da và niêm mạc, có khả năng thẩm cao. Mặt khác, do có chứa các alcol sterolic (cholesterol và dẫn chất), lanolin có khả năng hút nước và các chất lỏng phân cực rất mạnh, tạo thành nhũ tương N/D. Chính vì vậy, có thể coi lanolin khan là một điển hình của nhóm tá dược khan (hay tá dược hút, nhũ hoá, hấp phụ).

Lanolin khan (lanolin anhydrous, lanolein) có khả năng hút từ 180 - 200% nước, 120 - 140% glycerin, 30 - 40% ethanol 70°.

Hỗn hợp gồm 95% vaselin và 5% lanolin khan có thể hút khoảng 80% nước; với 10% lanolin khan có thể hút 90% nước; với 50% lanolin khan có thể hút 220 - 230 % nước và 300% glycerin. Hỗn hợp gồm 90% mỡ lợn và 10% lanolin có thể hút 60 - 70% nước.

Các hỗn hợp trên được gọi là các tá dược hút hay tá dược nhũ hoá.

Tuy nhiên, lanolin cũng có một số nhược điểm sau:

- Thể chất quá dẻo, dính vì vậy không sử dụng riêng lanolin làm tá dược.

- Dễ bị ôi khét trong quá trình bảo quản, nhất là khi có nước. Các sản phẩm của quá trình oxy hoá có thể gây ra tương kỵ với một số dược chất, gây kích ứng da và niêm mạc nơi bôi thuốc.

Ngoài lanolin khan, còn có lanolin ngậm nước (lanolinum hydrous) chứa 25 - 30 % nước. Loại này thể chất mềm giống vaselin, có khả năng nhũ hoá khoảng 100% nước, 60% glycerin.

Để khắc phục nhược điểm dễ bị ôi khét của lanolin, người ta dùng biện pháp hydrogen hoá được dùng ở nhiều nước với các tên quy ước như: Hydrolan, Hydeps, Lanocerin...!

! Lanolin hydrogen hoá có ưu điểm là bền vững, không dễ bị biến chất, ôi khét như lanolin và có khả năng hút nước cao hơn lanolin. Vì vậy, hay được dùng thay cho lanolin trong các tá dược hút và tá dược nhũ tương kiểu N/D.

Dược điển Mỹ 24 có chuyên luận lanolin biến tính, tức lanolin đã được làm giảm lượng alcol tự do trong thành phần.

d. Các dẫn chất của dầu mỡ, sáp:

- Các dẫn chất thu được bằng cách làm biến đổi hoá học của dầu, mỡ, sáp:

+ Các dầu, mỡ, sáp hydrogen hoá:

Để khắc phục các nhược điểm dễ bị biến chất, ôi khét và khả năng nhũ hoá kém của các dầu, mỡ, sáp thiên nhiên, đồng thời chủ động tạo ra những chất có thể chất thích hợp để làm tá dược cho thuốc mỡ, thuốc đặt, người ta đã hydrogen hoá dầu, mỡ, sáp.

Tuỳ theo nguyên liệu sử dụng, và mức độ hydrogen hoá sẽ thu được các sản phẩm có thể chất mềm hoặc rắn và có các chỉ số đặc trưng cụ thể khác nhau. Nhưng nói chung, dầu, mỡ, sáp sau khi hydrogen hoá đều bền vững hơn, không bị biến chất, ôi khét trong quá trình bảo quản và có khả năng nhũ hoá mạnh hơn các chất béo thiên nhiên.

Quá trình hydrogen hoá có thể làm bão hoà một phần hoặc toàn bộ các dây nối đôi của các acid béo không no có trong phân tử của các glycerid tạo ra những sản phẩm mới có thể chất rắn hơn, độ chảy cao hơn và vững bền hơn, chẳng hạn như chuyển đổi acid linoleic không no thành acid oleic no... Cũng có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hoá do sự chuyển vị của các dây nối đôi hoặc sự chuyển vị không gian. Ví dụ: Chuyển acid oleic dạng lỏng thành acid elaidic thể rắn và là đồng phân trans của acid oleic. Cũng có thể tạo ra một lượng nhỏ các mono và diglycerid có khả năng nhũ hoá với các chất lỏng phân cực.

Để làm tá dược thuốc mỡ, hay dùng dầu lạc, dầu hướng dương, dầu đậu tương, dầu hạt bông và lanolin hydrogen hoá.

Có nhiều dầu hydrogen hoá đã được ghi trong các Dược điển.

+ Các dầu, mỡ, sáp polyoxyethylen glycol hoá:

- Các dầu, mỡ, sáp polyoxyethylen glycol (hay dẫn chất polyoxyethylen của glycerid thu được bằng cách alcol hoá các dầu thực vật bằng các

polyoxyethylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình trong khoảng 200 - 400. Tùy theo nguyên liệu sử dụng, sản phẩm thu được sẽ ở thể lỏng, mềm hoặc rắn, nhưng có các đặc tính chung là: Hoà tan với bất kỳ tỷ lệ nào với dung môi: dầu parafin, dầu thực vật, ether dầu hoả, ether, cloroform, aceton ở nhiệt độ thường. Tan được trong alcol ethylic ở nhiệt độ cao, không tan trong glycerin, ethylen glycol, propylen glycol. Không hoà tan nhưng có thể phân tán trong nước. Do có đặc tính thân nước, có khả năng thấm cao, thích hợp với tất cả các loại da và niêm mạc nên các chất này có thể dùng làm tá dược trong các chế phẩm dùng ngoài thay cho tất cả các loại tá dược thân dầu khi yêu cầu chế phẩm có tính thấm cao.

USP 24 có ghi chuyên luận "Dầu thầu dầu Polyoxyl 40 hydrogen hoá": là sản phẩm có chứa chủ yếu este tri-hydroxystearat của glycerin ethoxyl hoá với một lượng nhỏ polyethylen glycol tri-hydroxystearat và một phần glycerin tự do, được tạo thành do phản ứng của glycerin tri-hydroxystearat với khoảng 40-45 mol ethylen oxid.

- Lanolin polyoxyethylen glycol hoá:

Còn được gọi là lanolin tan trong nước hoặc một số tên quy ước như: Aqualose, solulan..., thu được bằng cách gắn các chuỗi polyoxyethylen vào lanolin hoặc alcol lanolin.

\ Do đặc tính là dễ tan trong nước, alcol và có tác dụng dịu, dẫn chất này được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D.\

- Các chất phân lập từ dầu, mỡ, sáp và các dẫn chất của chúng:

+ Các acid béo:

\ Acid stearic: Thường được phân lập từ mỡ bò và cấu tạo bởi một hỗn hợp của các acid stearic và palmitic.\

Trong thuốc mỡ, acid stearic hay được dùng để làm tương dầu trong các nhũ tương, tạo xà phòng kiềm với các hydroxyd kiềm hoặc kiềm amin (mono, di hoặc triethanolamin) có tác dụng nhũ hoá tạo nhũ tương D/N. Ngoài ra, còn có tác dụng điều chỉnh thể chất của dạng thuốc.

Acid oleic: Thường thu được bằng cách thuỷ phân mỡ hoặc dầu béo động hoặc thực vật và tách riêng các acid béo thể lỏng bằng cách ép. Acid oleic có thể chất sánh như dầu, màu vàng, có mùi vị đặc biệt, để ra không khí sẽ bị sẫm màu dần.

\ Acid oleic thường dùng làm tương dầu trong các nhũ tương và đặc biệt có tác dụng làm tăng tính thấm qua da của nhiều dược chất, nhất là khi phối hợp với propylen glycol.\

\ + Các dẫn chất của acid béo: Gồm một số các este của acid béo với alcol, hay được dùng làm tá dược thuốc mỡ và thuốc bôi xoa.\

Este với alcol isopropylic: Hay gặp nhất là isopropyl miristat và palmitat.

Isopropyl miristat ($C_{17}H_{34}O_2$): Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không tan trong nước, glycerin và propylen glycol, đồng tan với các dầu thực vật và dầu khoáng, với vaselin, lanolin và các alcol béo.

Este với glycerol: Là những chất cấu tạo bởi hỗn hợp các mono, di và tri glycerid của nhiều acid béo, trong đó monoglycerid của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên thường quy ước gọi hỗn hợp bằng tên của chất đó.

Tính chất chung của các chất này là không tan trong nước, dễ tan trong các dung môi hữu cơ, có khả năng nhũ hoá đối với các chất lỏng phân cực. Vì vậy, hay được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương hoặc dùng phối hợp với vaselin, mỡ lợn... nhằm tăng khả năng nhũ hoá của các tá dược này.

Khi dùng riêng, các chất này chỉ có khả năng nhũ hoá yếu và sẽ tạo nhũ tương kiểu N/D. Vì vậy, để làm tăng khả năng nhũ hoá và chuyển sang dạng nhũ tương D/N, thường dùng phối hợp với một tỷ lệ thích hợp (khoảng 10%) xà phòng hoặc alcolsulphat.

Một trong những chất hay gặp nhất trong nhóm này là glycerin mono stearat.

Tá dược này hay được dùng phối hợp với các chất diện hoạt khác nhằm tạo ra các tá dược nhũ hoá thích hợp, tạo nhũ tương D/N, ví dụ như:

- + Glycerin mono stearat phối hợp với xà phòng kali stearat (tên quy ước là Galabase).

- + Glycerin mono stearat với natri lauryl sulphat (Gelacid).

Hỗn hợp tá dược - nhũ hoá này thích hợp cho thuốc mỡ nhũ tương có pH dưới 7,8 nhưng tương kỵ với các dược chất cation.

- + Glycerin mono stearat với chất diện hoạt không ion hoá, chẳng hạn như: Tween 80 (Gelot 64). Tá dược này thích hợp với nhiều loại dược chất anion, cation và không ion hoá, đồng thời không phụ thuộc vào pH môi trường.

Este với glycol: Cấu tạo bởi một hỗn hợp mono và dieste của nhiều acid béo trong đó monoeste của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên thường quy ước gọi tên tá dược bằng tên của chất đó. Các tá dược nhóm này có 2 loại: Loại tan trong nước và loại không tan trong nước.

- + Các dẫn chất dễ tan trong nước: Gồm este của các acid béo với polyethylen glycol (PEG). Các tá dược này mang nhiều tên quy ước như: Cremophor, Myrj ...

Công thức chung:



Trong đó:

R: Gốc acid béo (acid lauric, palmitic, stearic ...).

n: Từ 8 đến 50.

Ví dụ: Polyoxyl 40 stearat (Polyethylen glycol 40 monostearat (Myrj 52): Chất rắn giống sáp, dễ phân tán trong nước.

Cremophor EL: Là hỗn hợp các hợp chất thân nước và thân dầu. Phần thân nước (khoảng 17%) chứa ether glycerinpolyglycol và phần thân dầu chứa chủ yếu este của acid ricinoleic với ether glyceril polyglycol (83%) và một ít dầu thầu dầu chưa phản ứng.

+ Các dẫn chất không tan trong nước: Được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D, bao gồm: Ethylen (diethylen, propylen) glycol stearat. Các tá dược này có thể chất giống như sáp, không mùi, vị và được đặc trưng bởi một số chỉ tiêu như độ chảy, chỉ số acid, chỉ số iod, monoeste và glycol tự do.

+ Các alcol béo: Thường được phân lập từ các sáp. Phần lớn ở thể rắn, khi đun chảy có thể đồng tan hoặc trộn đều với các dầu béo động, thực vật, dầu parafin, lanolin, mỡ lợn... Các alcol béo bền vững, không bị biến chất, ôi khét, có thể chất mịn màng khi làm tá dược, có tác dụng dịu đối với da và niêm mạc.

Tuy bản chất các alcol béo chỉ là những chất nhũ hoá rất yếu (tạo nhũ tương kiểu N/D) nhưng chúng có thể làm tăng mạnh khả năng nhũ hoá, hút nước của nhiều tá dược khác như vaselin, mỡ lợn... Vì vậy, hay được dùng làm hỗn hợp tá dược để điều chỉnh thể chất, tăng độ cứng, độ mịn màng, khả năng nhũ hoá và tác dụng làm dịu của các tá dược khác. Các alcol béo rất thường được dùng phối hợp với các chất nhũ hoá diện hoạt tạo nhũ tương D/N nhằm làm ổn định nhũ tương.

Một số điển hình: Alcol cetylic (1-Hexadecanol, $C_{16}H_{34}O$)

Tính chất: Dạng khối rắn hoặc mảnh óng ánh không màu, sờ nhờn tay. Không tan trong nước, tan trong alcol ethylic, cloroform, benzen... Không dễ bị ôi khét, làm mềm da nhưng không gây nhờn da. Khi phối hợp với mỡ lợn theo tỷ lệ 2% sẽ làm tăng khả năng hút nước của tá dược này từ 10% lên 24%. Nếu thêm 5% vào vaselin, hỗn hợp tá dược có khả năng hút tới 250% nước. Dùng phổ biến trong mỹ phẩm.

Alcol cetostearylic: Chứa không dưới 40% alcol stearic (octodecanol - $C_{18}H_{38}O$) và một phần nhỏ alcol cetylic, tổng 2 alcol này không dưới 90%, còn được gọi là sáp Lanet O.

+ Các chất phân lập từ lanolin:

Nhằm mục đích thay đổi thể chất, tính hoà tan, làm tăng khả năng bền vững, tăng tác dụng làm dịu, hạn chế nhược điểm gây dị ứng... của lanolin, người ta đã áp dụng nhiều phương pháp tinh chế như: Cất chân không, chiết xuất chọn lọc, kết tinh phân đoạn... và đã phân lập từ lanolin nhiều chất có thể chất khác nhau để dùng làm tá dược, thuốc mỡ. Ví dụ:

Viscolan (lanolin thể lỏng).

Waxolan (lanolin thể sáp).

Các alcol của lanolin: Cholesterol ...

- *Hydrocarbon*:

Nhóm hydrocarbon hay được dùng nhất để làm tá dược thuốc mỡ và trong mỹ phẩm. Các tá dược này thu được bằng cách tinh chế dư phẩm của quá trình chưng cất dầu mỏ. Các sản phẩm này có thể ở thể lỏng, như sáp hoặc rắn, không tan trong nước, ít tan trong alcol, dễ tan trong các dung môi hữu cơ, có thể trộn lẫn với bất cứ tỷ lệ nào với dầu, mỡ, sáp động thực vật, trừ dầu thầu dầu.

Ưu điểm:

Rất bền vững, không bị biến chất, ôi khét, không bị vi khuẩn, nấm mốc phá huỷ. Các tá dược này trở về mặt hoá học vì vậy không tương kị với dược chất, không bị tác dụng bởi các acid, kiềm, chất oxy hoá - khử. Các tá dược này dễ kiểm, giá thành rẻ.

Nhược điểm:

Khả năng thấm rất kém, giải phóng hoạt chất chậm và không hoàn toàn.

Không có khả năng hút các chất lỏng phân cực.

Cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da.

Kỵ nước vì vậy gây bẩn khó rửa sạch.

Một số tá dược điển hình:

a. Vaseline : Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no rắn và lỏng. Thể chất mềm và độ nhớt thay đổi theo nhiệt độ.

Có 2 loại: Vaseline trắng và vàng. Loại vàng thường trung tính hơn.

Vaseline trắng: Thể chất mềm, trong, màu trắng, điểm chảy: 38 - 56°

Vaseline vàng: Thể chất mềm, màu vàng xám hoặc vàng, trong, điểm chảy: 38 - 56°.

Ngoài những ưu nhược điểm chung của nhóm, vaselin còn có một vài ưu nhược điểm sau: Vaseline có khả năng hoà tan nhiều loại dược chất như: Tinh dầu, menthol, long não... và có thể trộn đều với nhiều loại dược chất khác nhau. Tuy nhiên, vaselin có chỉ số nước thấp (8 - 10) nên khó phối hợp với các dung dịch nước hoặc dược chất lỏng phân cực khác với tỷ lệ lớn hơn 5%. Để tăng khả năng nhũ hoá của vaselin, thường phối hợp vaselin với lanolin, alcol của lanolin, cholesterol, sáp ong, spermaceti, các alcol béo cao như alcol cetylic, alcol cetostearyllic ... hoặc các Span.

Các hỗn hợp trên là những tá dược khan, thích hợp cho thuốc mỡ kháng sinh hoặc mỡ tra mắt.

b. Dầu parafin (dầu vaselin, parafin lỏng, liquid paraffin): Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no thể lỏng.

Tính chất: Chất lỏng trong, không màu, sánh như dầu, hầu như không mùi, không vị, không có huỳnh quang dưới ánh nắng ban ngày. Thực tế không tan trong nước và ethanol 96°, tan trong ether và cloroform.

Tỷ trọng: 0,830 - 0,890

Dầu parafin hay được dùng phối hợp với một số tá dược khan nhằm mục đích điều chỉnh thể chất hoặc để dễ nghiền mịn các dược chất rắn trước khi phối hợp với tá dược trong phương pháp trộn đều đơn giản. Được dùng làm pha dầu trong các thuốc mỡ nhũ tương và mỹ phẩm.

c. Parafin rắn: Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no thể rắn, màu trắng, có cấu trúc tinh thể óng ánh, sờ nhờn tay, không mùi, vị, chảy ở 50 - 57°.

Parafin rắn không tan trong nước và trong alcol 96°, dễ tan trong ether, benzen, cloroform, dầu béo và tinh dầu, có thể trộn lẫn với các dầu, mỡ, sáp khi đun chảy.

Thường dùng parafin rắn để điều chỉnh thể chất thuốc mỡ với các tá dược cùng nhóm, tỷ lệ thay đổi từ 1 - 5%.

Ngoài các tá dược chính thuộc nhóm hydrocarbon no như trên, trong thực tế, nhất là trong lĩnh vực sản xuất cao xoa, mỹ phẩm, người ta còn dùng một số các tá dược khác như:

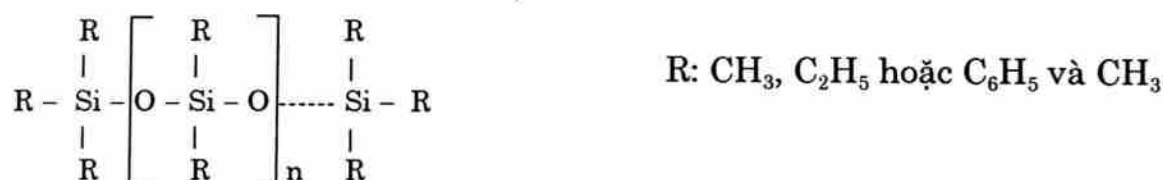
+ Ozokerit: Còn gọi là sáp mỏ hay sáp vô cơ, cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no có thành phần phức tạp. Ozokerit có thể chất rắn giống như sáp, màu vàng hoặc trắng tùy theo mức độ tinh khiết.

Loại thật tinh khiết có độ chảy 74 - 78°.

+ Cerezin: Là một chất có thể chất giống sáp, màu ngà vàng hoặc trắng tùy thuộc vào mức độ tinh khiết. Điểm chảy khoảng 61 - 78°.

- Silicon (polysiloxan, silicolemulsion, siliconpaste)

Công thức chung:



Khi R là CH₃, ta có dimethyl polysiloxan hay dimethicon.

Chất này ở dạng lỏng sánh như dầu nên còn được gọi là "dầu silicon" hầu như không màu, không mùi và không vị.

Tùy theo mức độ trùng hiệp (giá trị n), các sản phẩm thu được sẽ có độ nhớt khác nhau nên mỗi sản phẩm được đặc trưng bởi một chữ số biểu thị độ nhớt trung bình (Cps). Ví dụ: BPC 1973 quy định 5 loại dimethicon: 20, 200, 350, 500 và 1000.

Tỷ trọng: 0,940 - 0,965 (với dimethicon 20).

0,965 - 0,980 (với dimethicon từ 200 - 1000).

Các chất này không tan trong nước, alcol methylic và ethylic, tan trong ether và xylol (riêng các loại có độ nhớt thấp: 20, 200, 350 và 600 tan được trong benzen, amyl acetat, cyclohexan, ether dầu hoả. Tá dược silicon có một số ưu điểm sau:

- Rất bền vững về mặt lý hoá, chẳng hạn như: Độ nhớt không bị thay đổi theo nhiệt độ, không bị oxy hoá ngay cả ở nhiệt độ cao và bền vững đối với phần lớn các thuốc thử hoá học, trừ clo và acid đặc.

- Không bị vi khuẩn, nấm mốc phát triển.

- Không gây kích ứng, dị ứng đối với da và niêm mạc tạo thành một lớp bao bọc làm cho da và niêm mạc trở thành kỵ nước, không thấm nước nhưng không ảnh hưởng tới quá trình hô hấp của da.

- Không có khả năng thấm qua da.

- Có thể trộn đều với nhiều tá dược thân dầu như: Vaseline, lanolin, các sáp, alcol béo cao, nhưng không trộn đều với các dầu mỡ động thực vật và dầu parafin.

Do có đặc điểm như vậy, các silicon được dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ gây tác dụng ở bề mặt da. Đặc biệt hay được dùng để chế các thuốc mỡ bảo vệ da hoặc niêm mạc, chống tác dụng của hoá chất, tia tử ngoại và các tác nhân gây kích ứng và làm hại da. Để chế các thuốc mỡ này, thường dùng các silicon có độ nhớt trong khoảng từ 350 đến 1000 cps, tỉ lệ khoảng 30% phối hợp với vaselin.

Mặt khác, do có tính chất bền vững đặc biệt, các silicon được dùng phối hợp với các tá dược khan trong các công thức thuốc mỡ chứa dược chất không bền vững, dễ bị thủy phân, chẳng hạn như các kháng sinh. Ngoài ra, các silicon được dùng làm tương dầu trong các nhũ tương. Nhưng cần chú ý là không dùng silicon làm tá dược cho thuốc mỡ tra mắt vì có thể gây kích ứng niêm mạc mắt.

Một số ví dụ:

+ Tá dược thuốc mỡ bảo vệ da:

Silicon 350 cps	30%
Vaseline	60%
Alcol cetylic	10%

+ Tá dược nhũ tương D/N:

Silicon 350 cps	30g.
Acid stearic	11g.
Vaseline	10g.

Dầu parafin	24g.
Triethanolamin	4g.
Nipagin	0,2g.
Nước cất vđ	100g.

Hoặc:

Dimethicon 1000 cps	40g.
Alcol cetylic	15g.
Natri laurylsulfat	1g.
Nipagin	0,1g.
Nước tinh khiết vđ	100g.

2.3.2. Tá dược thân nước (Hydrophile):

- Ưu điểm:

- + Có thể hoà tan hoặc trộn đều với nước và nhiều chất lỏng phân cực.
- + Giải phóng hoạt chất nhanh, nhất là với các chất dễ tan trong nước.
- + Không cản trở các hoạt động bình thường của da.
- + Không trơn nhờn, dễ rửa sạch bằng nước.

- Nhược điểm:

+ Kém bền vững, dễ bị mấm mốc và vi khuẩn xâm nhập, vì vậy thường phải thêm các chất bảo quản như natri benzoat, paraben, dẫn chất thủy ngân hữu cơ... với nồng độ thích hợp.

+ Dễ bị khô cứng, nứt mặt trong quá trình bảo quản vì vậy trong thành phần thường đưa thêm các chất háo ẩm như glycerin, sorbitol, propylen glycol với nồng độ khoảng 10 - 20%.

- Gel polysaccarid:

Bao gồm các gel chế từ tinh bột, tinh bột biến tính, thạch, alginat. Hiện nay, sử dụng chủ yếu natri alginat, ít dùng tá dược tinh bột, thạch, pectin. Tuy nhiên tinh bột biến tính còn được dùng, Ví dụ:

Chế phẩm Daktarin 2% (gel) có thành phần như sau:

Miconazol	2g.
Tá dược gel vđ	100

Tá dược gel: Tinh bột biến tính, natri saccharin, tween 20, alcol ethylic, glycerin, nước tinh khiết, chất thơm.

+ Tá dược điều chế từ alginat: Thường dùng muối kiềm của acid alginic, được chiết từ rong biển vì vậy dễ kiếm, giá thành rẻ. Nồng độ dùng từ 5% đến 10%. Ví dụ:

Natri alginat	5g
Glycerin	10g
Natri benzoat	0,2g
Nước tinh khiết vđ	100g

Khi dùng gel alginat cần chú ý rằng độ nhớt bị thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như pH, các muối kim loại... do đó thể chất của gel cũng bị thay đổi. Các alginat bền vững trong khoảng pH từ 4 - 10.

- Gel dẫn chất cellulose:

Ngày nay các dẫn chất của cellulose được sử dụng làm tá dược trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc rất phong phú. Để làm tá dược thuốc mỡ, thường dùng các dẫn chất thân nước, trương nở trong nước tạo thành hệ keo như: Methyl cellulose (MC), carboxymethyl cellulose (CMC), natri carboxy methyl cellulose (Na CMC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), hydroxy propyl cellulose (HPC)...

Ngoài các ưu điểm chung của nhóm, các tá dược gel từ dẫn chất cellulose còn có ưu điểm là khá bền vững, có thể tiệt khuẩn mà không bị biến đổi thể chất và có thể điều chỉnh pH bằng các dung dịch đệm. Vì vậy, có thể dùng làm tá dược cho các thuốc mỡ tra mắt.

Tuy nhiên, các tá dược này dễ bị nhiễm khuẩn, vì vậy thường cho thêm các chất bảo quản trong thành phần. Mặt khác, cũng cần chú ý rằng dẫn chất cellulose có thể gây tương kỵ với một số dược chất như: Phenol, cloresol, resorcin, tanin, natri clorid, bạc nitrat, các muối kim loại nặng...

Dẫn chất cellulose có thể tạo phức với paraben, làm giảm hoạt tính của một số chất kháng khuẩn như natri sulphadimidin, nitrofurazon, mercurocrom, oxiquinolein sulphat, thimerosal.

Nồng độ methyl cellulose và CMC thường dùng từ 2 - 5%, Na CMC từ 2 - 7%. Còn HPMC (Hypromellose) do tạo gel có độ trong tốt vì vậy được sử dụng trong các chế phẩm dùng cho nhãn khoa.

Ví dụ:

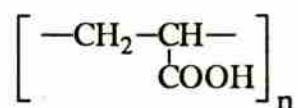
Methyl cellulose	5g
Glycerin	10g
Dung dịch thuỷ ngân phenylborat 2%	0,5g
Nước cất vđ	100ml

hoặc:

Natri carboxy methyl cellulose	6g
Sorbitol	12g
Cloreton	0,5g
Nước cất vđ	100g

- *Gel carbomer (carbopol, carboxypolymethylen, carboxyvinyl polymer).*

Tá dược này là sản phẩm trùng hiệp cao phân tử của acid acrylic, có công thức chung:



Tính chất: Bột trắng không tan hoặc rất ít tan trong nước nhưng trương phồng trong nước tạo gel, có pH acid (dịch keo 1% có pH khoảng 3) và độ nhớt không cao. Thường trung hoà gel với các kiềm, hay dùng hơn cả là mono, di và triethanolamin. Các gel này có độ nhớt cao hơn, đặc hơn, thích hợp cho tá dược thuốc mỡ. Nồng độ dùng carbopol làm tá dược gel thường từ 0,5 - 5%, tùy theo loại carbopol và thành phần cấu tạo công thức chế phẩm.

USP 23 ghi 6 loại carbopol khác nhau:

TT	Loại carbopol	Độ nhớt (cps)
1	910	Gel 1% trong nước đã trung hoà 3000 - 7000
2	934	Gel 0,5% : 30 500 - 39 400
3	940	Gel 0,5% : 40 000 - 60 000
4	934P	Gel 0,5% : 29 400 - 39 400
5	941	Gel 0,5% : 4 000 - 11 000
6	1342	Gel 0,5% : 9 500 - 26 500

Ví dụ một công thức tá dược carbopol như sau:

Carbopol	0,5 - 5%
Mono, di hoặc triethanolamin	vđ.
Glycerin hoặc propylen glycol	10 - 20%
Alcol ethylic hoặc isopropylic	10 - 20%
Chất làm thơm	vđ.
Nước cất vđ	100%.

- *Tá dược polyethylen glycol (PEG hoặc macrogol, carbowax):*

Polyethylen glycol là sản phẩm trùng hiệp cao phân tử của ethylen oxyd, có công thức chung:



Tùy theo mức độ trùng hiệp (n), có các PEG với phân tử lượng khác nhau, tính chất, thể chất khác nhau.

TT	PEG	n	TLPT	Tỷ trọng D ₂₅	LD ₅₀ chuột cống, uống
1	200	4	190 - 210	1,124	28,9 ml/kg
2	300		285 - 315	1,125	31,7 ml/kg
3	400	8,2 - 9,1	380 - 420	1,125	43,62 ml/kg
4	600	12,5 - 13,9	570 - 630	1,126	38,1 ml/kg
5	1000		950 - 1050	1,117	42,0 g/kg
6	1500	29 - 36	1400 - 1600	1,210	44,18 g/kg
7	4000	68 - 84	3500 - 4500	1,212	trên 50 g/kg
8	6000	158 - 204	6000 - 7500	1,212	trên 50 g/kg

Về thể chất: Các PEG 200, 300 và 400 thể lỏng, sánh.

PEG 600, 1000 và 1500 giống như sáp.

PEG từ 2000 trở lên thể chất rắn.

Các PEG có khả năng hoà tan nhiều dược chất ít tan do đó cải thiện được độ tan và tốc độ hoà tan cũng như khả năng giải phóng của nhiều dược chất ít tan. Vì vậy, PEG được sử dụng khá rộng rãi trong kỹ thuật các dạng thuốc. Để làm tá dược thuốc mỡ, thường phối hợp các PEG như sau:

Loại PEG	Tỷ lệ % phối hợp						
4000	50	40	-	-	-	35	-
1500	-	-	30	50	-	-	50
1000	-	-	-	-	100	-	-
400	50	60	70	-	-	65	50
300	-	-	-	50	-	-	-

* Thành phần thuốc mỡ PEG ghi trong Dược điển Mỹ 23 như sau:

PEG 3350 400g.

PEG 400 600g.

Khi cần hút một lượng nước lớn hoặc các chất lỏng phân cực, người ta phối hợp PEG với alcol béo cao hoặc với các chất nhũ hoá thích hợp. Chẳng hạn như:

* PEG 400
 PEG 4000 aa 47,5g
 Alcol cetylic 5,0g

PEG 400	40g
PEG 4000	50g
Span 40	1g
Nước tinh khiết	9g

* Cũng có thể phối hợp PEG làm tá dược nhũ tương D/N, ví dụ:

PEG 4000	20g
Alcol stearyllic	34g
Glycerin	30g
Natri laurylsulfat	1g
Nước tinh khiết vđ	100g

Khác với một số tá dược thân nước khác, các tá dược PEG bền vững, có thể bảo quản lâu, không bị thủy phân, oxy hoá, ôi khét. Bản thân các PEG cũng có tác dụng sát khuẩn vì vậy ít bị vi khuẩn và nấm mốc làm hỏng.

Tuy nhiên, PEG có thể gây tương kỵ với một số hoạt chất. Chẳng hạn như PEG làm giảm hoạt tính của một số chất kháng khuẩn như các phenol, các hợp chất amoni bậc bốn, paraben. Mặt khác, một số tạp chất có trong PEG, nhất là các ion kim loại có thể làm tăng quá trình oxy hoá khử một số dược chất dễ bị oxy hoá khử, làm giảm hoặc không còn tác dụng của các dược chất này.

Mặc dù PEG có khả năng giải phóng hoạt chất nhanh, nhưng không có khả năng thấm qua da lành nên ít dùng làm tá dược cho thuốc mỡ hấp thu, thấm sâu, mà chỉ dùng làm các tá dược thuốc mỡ có tác dụng tại chỗ. Ngoài ra, do có tính háo ẩm mạnh, tá dược PEG có thể làm cho da bị khô khi bôi thuốc trong thời gian dài. Vì vậy, không dùng thuốc mỡ chế với tá dược PEG cho những người da khô hoặc các bệnh chàm, vẩy nến... Tuy nhiên, để khắc phục nhược điểm này, người ta có thể phối hợp tá dược PEG với 10% lanolin, 10% nước hoặc 5% alcol cetylic.

2.3.3. Tá dược hấp phụ (tá dược khan, tá dược hút, tá dược nhũ hoá):

Nhóm tá dược này có khả năng hút nước, dung dịch nước hoặc các chất lỏng phân cực để tạo thành nhũ tương kiểu N/D.

Ưu điểm:

- Khá bền vững, có thể hút nước và các chất lỏng phân cực.
- Có thể phối hợp với nhiều loại dược chất kỵ nước cũng như các dung dịch dược chất.
- Giải phóng hoạt chất tương đối nhanh so với nhóm tá dược thân dầu.
- Có khả năng thấm sâu.

Nhược điểm:

- Trơn nhờn, khó rửa sạch,
- Có thể cản trở tới việc hoạt động sinh lý bình thường của da.

Một số loại điển hình:

+ Lanolin khan (xem phần tá dược thân dầu): Là một tá dược nhũ hoá thiên nhiên, khan, có khả năng hút nước mạnh cho nhũ tương N/D.

+ Hỗn hợp của lanolin và các dẫn chất của lanolin với vaselin.

Ví dụ: Tá dược khan dùng cho thuốc mỡ tra mắt được ghi trong nhiều Dược điển (chẳng hạn BP) , có thành phần như sau:

Dầu parafin	10%
Lanolin khan	10%
Vaselin trung tính	80%

Tuỳ theo điều kiện thời tiết, bản chất và nồng độ của dược chất, có thể giảm tỷ lệ dầu parafin, tăng lượng vaselin. Cũng có thể thay dầu parafin bằng một lượng parafin rắn ở những vùng khí hậu nhiệt đới.

+ Hỗn hợp vaselin với cholesterol và các sterol khác:

Ví dụ: Vaseline phối hợp với 1 - 5% cholesterol tạo thành hỗn hợp tá dược với tên gọi là Euserin, có thể hút được 200% nước và có thể dùng làm tá dược cho thuốc mỡ tra mắt.

Vaseline thân nước có thành phần như sau:

Cholesterol	30g
Alcol stearylic	30g
Sáp trắng	80g
Vaselin	860g

hoặc hỗn hợp tá dược thân nước ghi trong BP 93:

Sáp trắng	20g
Parafin rắn	30g
Alcol cetostearylic	50g
Vaselin	900g

Sáp nhũ hoá (BP93):

Alcol cetostearylic	90g
Natri laurylsulfat	10g
Nước tinh khiết	4ml

Từ sáp nhũ hoá có thể chế ra thuốc mỡ nhũ hoá có thể hút nước và các chất lỏng phân cực để tạo ra nhũ tương N/D:

Sáp nhũ hoá	30%
Dầu parafin	20%
Vaselin	50%

Cũng có thể tạo ra tá dược khan hút cả dầu lẫn nước, ví dụ:

Natri laurylsulfat	1,0g
PEG 1500	35,0g
PEG 4000	40,0g
Propylen glycol	24,0g

2.3.4. Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh:

Ưu điểm:

- + Giải phóng hoạt chất tương đối nhanh.
- + Dễ bám thành lớp mỏng trên da và niêm mạc, không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da (loại nhũ tương D/N).
- + Mịn màng về thể chất, hình thức đẹp.
- + Thẩm sâu.

Nhược điểm:

- + Độ bền nhiệt động kém, dễ bị tách lớp do ảnh hưởng của nhiều yếu tố như: Nhiệt độ môi trường, độ ẩm không khí, vi khuẩn và nấm mốc...
- + Cần phải có chất bảo quản vì dễ bị vi khuẩn và nấm mốc phát triển.
- + Loại nhũ tương D/N dễ rửa sạch bằng nước, nhưng loại N/D khó rửa sạch.

Để điều chế tá dược nhũ tương, cần dùng các tá dược đóng vai trò tương dầu, các tá dược, nước tinh khiết, dịch chiết nước, dung dịch nước... làm tương nước và các chất nhũ hoá. Tùy thuộc vào bản chất và số lượng các chất nhũ hoá, tá dược tạo thành có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D và D/N.

Tương dầu thường dùng là:

- Các dầu, mỡ, sáp và các dẫn chất dầu, mỡ, sáp.
- Các acid béo và các alcol béo cao.
- Hydrocarbon no.
- Silicon.

Tương nước:

- Nước tinh khiết.
- Propylen glycol.
- Glycerin.

- PEG 300, 400.
- Dịch chiết nước từ dược liệu.
- Dung dịch nước hặc chất lỏng phân cực.

Chất nhũ hoá:

+ Cho nhũ tương N/D:

- Lanolin và dẫn chất.
- Sáp ong, spermaceti.
- Alcol béo cao như alcol cetylic, alcol cetostearylic...
- Chất nhũ hoá tổng hợp với HLB từ 3-6.
- Xà phòng đa hoá trị.

+ Cho nhũ tương D/N:

- Các xà phòng kiềm như: Kali, natri, amin (thường kết hợp trong thành phần gồm các acid béo với kiềm hoá trị một hoặc kiềm amin như mono, di hoặc triethanolamin để tạo ra xà phòng kiềm).

- Các alcol sulfat (natri laurylsulfat, natri cetylsulfat...)
- Các chất diện hoạt cation như: Cetrimit, benzalkonium clorid.
- Diện hoạt không ion hoá: Tween 20, 40, 80...

Một số ví dụ:

- Lanolin ngâm nước là tá dược nhũ tương N/D.

- Cold cream USP XVI có thành phần như sau:

Sáp este cetyl (spermaceti tổng hợp)	125g
Sáp trắng	120g
Dầu parafin	560g
Natri borat	5g
Nước cất	180ml

Tá dược này cũng thuộc nhóm nhũ tương N/D.

- Một vài tá dược nhũ tương N/D khác:

Alcol cetylic	15g
Lanolin khan	35g
Vaselin	30g
Nước tinh khiết	20g
hoặc	
Acid oleic	5g
Dầu lạc	320g

Lanolin	80g
Dung dịch calci hydroxyd vđ	1000g
hoặc	
Sáp ong trắng	8g
Spermaceti	10g
Span 80	5g
Dầu lạc	52g
Dầu thầu dầu	5g
Nước tinh khiết	20g
<i>- Một số tá dược nhũ tương D/N:</i>	
+ Thuốc mỡ thân nước (USP XXIII):	
Methylparaben	0,25g
Propylparaben	0,15g
Natri laurylsulfat	10g
Propylen glycol	120g
Alcol stearylic	250g
Vaselin	250g
Nước tinh khiết	370ml
+ Cream nước (BP 93)	
Thuốc mỡ nhũ hoá	30%
Clorocresol	0,1 %
Nước tinh khiết	69,9%
+ Tá dược nhũ tương D/N dùng chất nhũ hoá là xà phòng kiềm:	
Acid stearic	140g
Dung dịch natri hydroxyd 30%	30g
Glycerin	280g
Nước tinh khiết	550ml
hoặc	
Acid stearic	24g
Triethanolamin	1g
Glycerin	13g
Nước tinh khiết	62g
+ Tá dược nhũ tương D/N dùng chất nhũ hoá diện hoạt:	

Alcol cetylic	17g
Vaselin	25g
Tween80	7g
Glycerin	15g
Nước tinh khiết vđ	100g.

hoặc

Alcol stearylic	15g.
Sáp ong	8g.
Tween 80	3,75g.
Span 80	1,25g.
Sorbitol	7,5g.
Nước tinh khiết vđ	100g.

hoặc

Cetomacrogol 700	3g.
Cetomacrogol 1000	2g.
Alcol cetostearylic	10g.
Vaselin	20g.
Dầu parafin	5g.
Nước tinh khiết	60g.

Điều chế tá dược nhũ tương D/N thường tiến hành trên nguyên tắc như sau: Đun chảy các tá dược tương dầu, hoà tan chất nhũ hoá tan trong dầu, đun nóng khoảng 65-70°C. Đun nóng tương nước lên cao hơn khoảng 3-5°C, hoà tan các chất nhũ hoá, chất bảo quản...Sau đó phối hợp, khuấy trộn cho tới khi nguội.

III. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ- SẢN XUẤT THUỐC MỠ

1. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp hoà tan

1.1. Điều kiện áp dụng:

- Dược chất: Hoà tan trong tá dược hoặc trong một dung môi trung gian, có thể trộn đều hoặc hoà tan với tá dược.

- Tá dược: Thân dầu, thân nước và tá dược khan.

Cấu trúc của chế phẩm tạo thành thường là kiểu dung dịch (đa phần ở dạng dung dịch keo) và hệ phân tán thuộc loại hệ đồng thể.

1.2. Các giai đoạn chính:

1.2.1. Chuẩn bị dược chất:

Trong một số trường hợp, dược chất rắn có tốc độ hoà tan chậm, có thể làm tăng tốc độ hoà tan bằng cách xay, nghiền.

1.2.2. Chuẩn bị tá dược:

Nếu là hỗn hợp tá dược, cần phải phối hợp và lọc, tiệt khuẩn nếu cần. Chẳng hạn: Tá dược có thể là hỗn hợp tá dược thân dầu nhóm hydrocarbon: vaselin, dầu parafin và parafin rắn...lúc đó cần đun chảy, lọc.

Nếu là tá dược thân nước như PEG cũng cần phối hợp, đun chảy trước.

Nếu là tá dược tạo gel, cần có thời gian ngâm nguyên liệu tạo gel trong môi trường phân tán để gel đồng nhất.

1.2.3. Phối hợp dược chất với tá dược:

Nói chung có thể hoà tan ở nhiệt độ thường hoặc đun nóng cho giảm thời gian thao tác. Cần chú ý rằng có một số dược chất dễ bị bay hơi, thăng hoa ở nhiệt độ cao, vì vậy, dụng cụ, thiết bị hoà tan cần phải có nắp đậy kín. Điển hình nhất là khi sản xuất cao xoa.



Sơ đồ tóm tắt điều chế sản xuất thuốc mỡ bằng phương pháp hoà tan

1.2.4. Một số ví dụ:

a. Tá dược thân dầu:

- Cao sao vàng

Công thức:

Mentol

12,5g

Long não	12,5g
Tinh dầu bạc hà	17,0ml
Tinh dầu long não	10,5ml
Tinh dầu khuynh diệp	5ml
Tinh dầu hương nhu	2,5ml
Tinh dầu quế vđ	
Tá dược vđ	100g

Tá dược gồm hỗn hợp:

Vaselin, lanolin, sáp ong, cerezin, ozokerit theo tỷ lệ thích hợp. Ngoài ra có thể thêm các chất ổn định màu, hương.

Tiến hành: Đun chảy hỗn hợp tá dược, lọc qua vật liệu thích hợp. Trộn menthol với long não thành hỗn hợp chảy lỏng, thêm các loại tinh dầu vào hoà tan. Phối hợp với tá dược, hãm trong dụng cụ (thiết bị) kín, ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian khoảng 2 giờ. Để nguội xuống khoảng 40-50°C, rót vào hộp, để nguội hẳn, đậy nắp.

Hiện nay, các cơ sở sản xuất đã cải tiến phương pháp sản xuất cao xoa như sau: Chuẩn bị sẵn tá dược theo phương pháp chung. Khi sản xuất, cân lượng tá dược theo công thức, đun nóng, hoà tan dược chất, để nguội xuống nhiệt độ thích hợp rồi đổ hộp.

. *Thuốc mỡ methyl salicylat 50% (BP 98)*

Công thức:

Methyl salicylat	500g
Sáp trắng	250g
Lanolin khan	250g

Tiến hành: Đun chảy trên cách thuỷ sáp và lanolin, lọc nếu cần thiết, khuấy cho tới khi gần nguội, thêm methyl salicylat vào trộn đều.

b. Tá dược thân nước:

Tá dược gel:

Gel Lidocain 3% (BP 98)

Thành phần:

Lidocain hydroclorid	3g
Tá dược gel vđ	100g

Có thể dùng công thức gel chế từ CMC, MC hoặc HPMC như đã ghi trong phần tá dược thân nước để điều chế gel lidocain.

Hoặc sử dụng tá dược có thành phần như sau:

Carboxymethyl cellulose 2-5g

Propylen glycol 25g

Nipagin 0,1g

Nước tinh khiết vđ 100g

Profenid gel 2,5%

Thành phần:

Ketoprofen 2,5g

Tá dược gel vđ 100g

Tá dược gel gồm: Carbopol, triethanolamin (TEA), alcol ethylic, tinh dầu lavande, nước tinh khiết.

Niflugel

Thành phần:

Acid niflumic 2,5g

Tá dược gel vđ 100g

Tá dược gel: Carbopol, di-isopropanolamin, alcol ethylic 95%, nước tinh khiết và chất thơm vừa đủ.

Tá dược PEG

Ví dụ:

Thuốc mỡ clotetracyclin 3%

Công thức:

Clotetracyclin hydroclorid 3g

PEG 400 40g

PEG 4000 57g

Tiến hành: Đun chảy PEG 4000, cho PEG 400 vào khuấy đều, thêm clotetracyclin hydrôclorid và khuấy cho tới khi tạo thành thuốc mỡ đồng nhất.

Có tài liệu ghi dùng tá dược PEG cho thuốc mỡ chứa levomycetin, lidocain, sulfamit...

2. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp trộn đều đơn giản

2.1. Điều kiện áp dụng:

- Dược chất:
- + Dược chất rắn, không tan hoặc ít tan trong tá dược.
- + Có thể xảy ra tương kỵ giữa các dược chất nếu trong công thức có nhiều dược chất.

- Tá dược: Có thể cả 4 nhóm (thân dầu, thân nước, tá dược khan và tá dược nhũ tương) .

2.2. Các giai đoạn chính:

2.2.1. Làm bột đơn hoặc bột kép dược chất rắn có trong công thức:

Để đảm bảo thuốc mỡ đồng nhất, dược chất dễ phân tán đều trong tá dược, nhất là khi nồng độ dược chất nhỏ, cần nghiền mịn dược chất.

Trong thực tế, nhiều dược chất được làm dưới dạng bột siêu mịn hoặc siêu siêu mịn. Nếu trong công thức có nhiều dược chất rắn, cần phải trộn bột kép các dược chất trước khi phối hợp với tá dược.

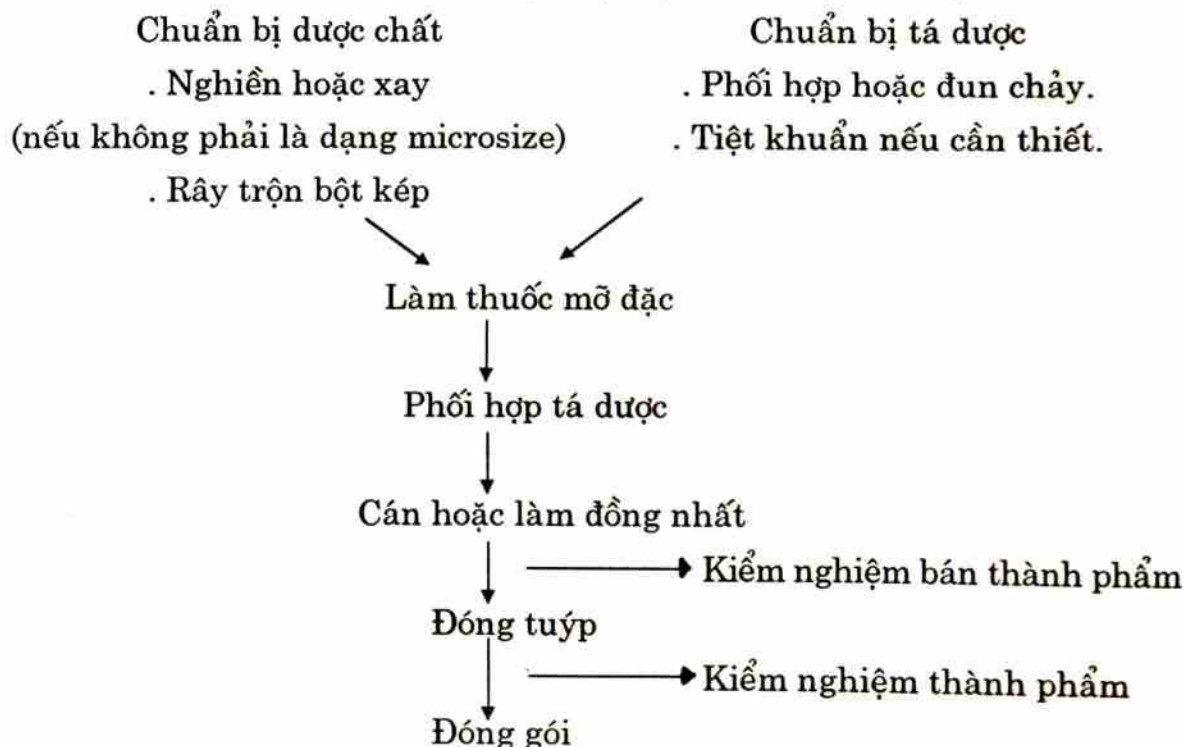
2.2.2. Chuẩn bị tá dược: Giống như đối với phương pháp hoà tan.

2.2.3. Làm mỡ đặc: Mục đích của giai đoạn này là:

+ Làm mịn thêm dược chất.

+ Dễ phối hợp và trộn đều với lượng tá dược còn lại.

Tiến hành: Cho dược chất đã mịn vào dụng cụ thích hợp (cối sứ hoặc máy) và đồng lượng tá dược đã xử lý, trộn kỹ làm thành mỡ đặc.



*Sơ đồ tóm tắt các giai đoạn sản xuất thuốc mỡ theo
phương pháp trộn đều đơn giản*

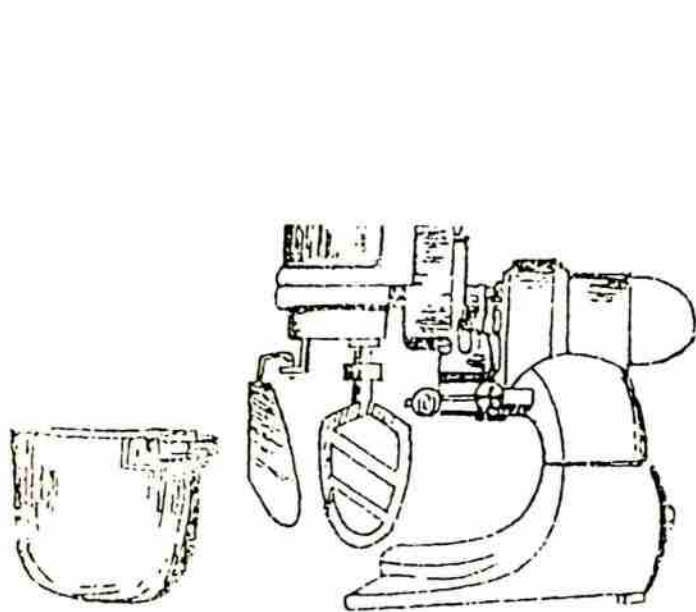
2.2.4. Phối hợp mỡ đặc với tá dược còn lại: Theo nguyên tắc đồng lượng, nếu điều chế với lượng nhỏ, cho vào cối, dùng chày đánh cho tới khi đồng nhất. Nếu sản xuất lớn, dùng các máy làm thuốc mỡ chuyên dụng, khuấy trong thời gian xác định.

2.2.5. Cán hoặc làm đồng nhất: Mục đích của giai đoạn này là làm cho chế phẩm đồng nhất hơn và mịn màng. Phương tiện sử dụng là máy cán 3 trục hoặc máy làm đồng nhất.

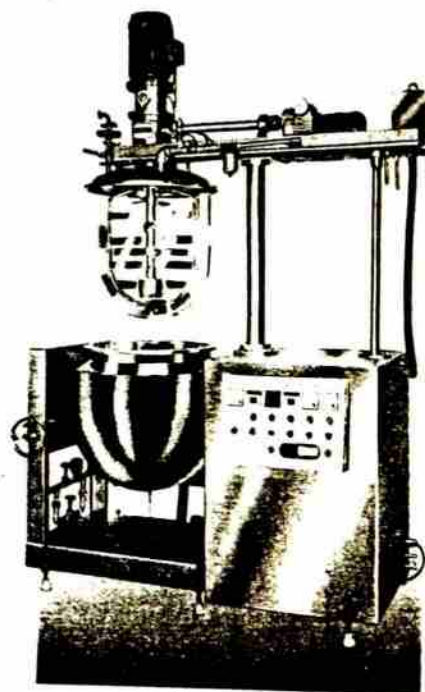
2.2.6. Đóng gói: Hiện nay, thuốc mỡ chủ yếu được đóng trong các tuýp kim loại hoặc các tuýp chất dẻo với các máy đóng riêng hoặc liên hoàn.

2.3. Phương tiện, thiết bị dùng trong sản xuất thuốc mỡ:

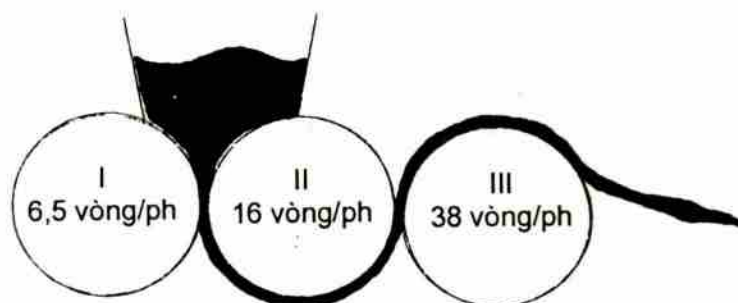
- Máy xay hoặc máy nghiền bi.
- Rây hoặc máy rây với cỡ rây thích hợp.
- Máy làm bột siêu mịn (Micropulverizer).
- Máy trộn thuốc mỡ chuyên dụng (H.8.4; H.8.5)
- Máy cán 3 trục hoặc máy làm đồng nhất (H.8.6; H.8.7)



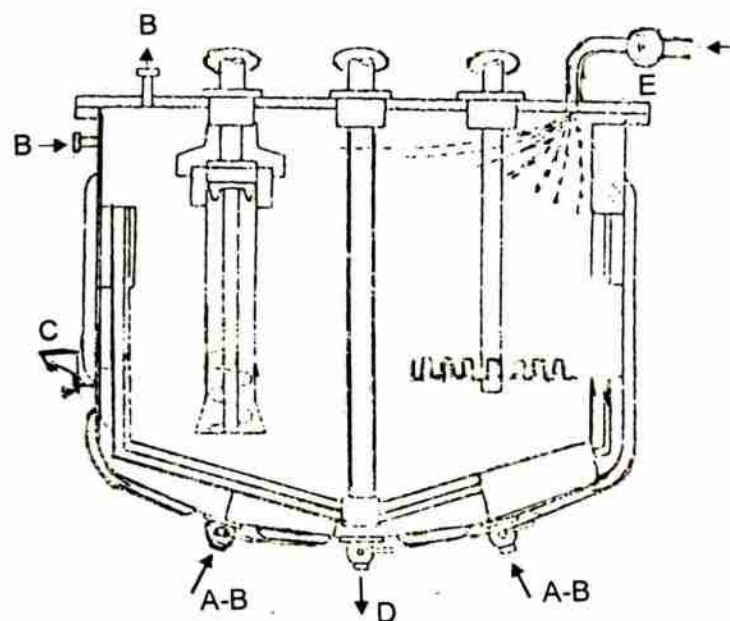
Hình 7.3. Máy trộn thuốc mỡ có gắn bộ phận nhào trộn và nạo vét, qui mô nhỏ.



Hình 7.4. Máy trộn thuốc mỡ có gắn bộ phận hút chân không



Hình 7.5. Sơ đồ nguyên tắc máy cân thuốc mỡ 3 trục.

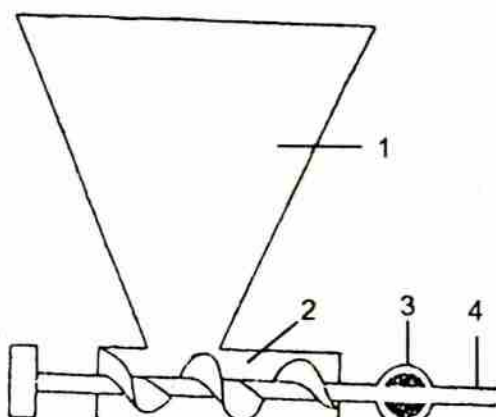


Hình 7.6. Sơ đồ nguyên tắc máy làm đồng nhất VME - Frima.

A. Cửa cho được chất rắn và tá được; B. Cửa cho được chất lỏng và tá được.

C. Cửa cho được chất rắn D. Sản phẩm hoàn chỉnh. E. Bơm chân không.

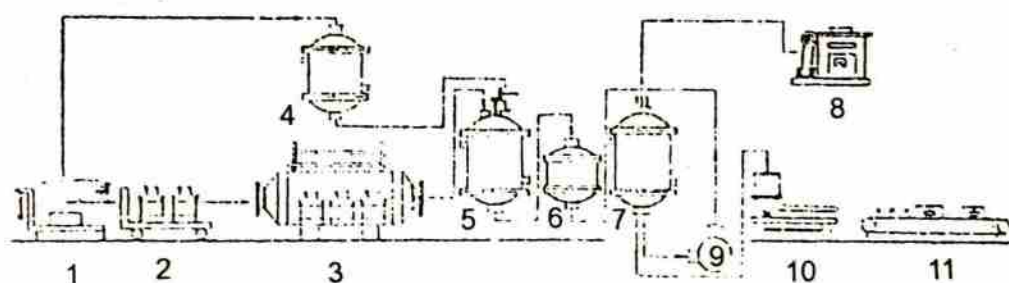
. Máy đóng tuýp với pittông chuyển động theo phương thẳng đứng hoặc theo phương nằm ngang (H.8.8)



Hình 7.7. Sơ đồ nguyên tắc máy đóng thuốc mỡ theo phương nằm ngang.

1. Phễu chứa thuốc; 2. Trục quay;
3. Van điều chỉnh; 4. Giá đặt tuýp.

. Nếu dùng máy liên hoàn có thể thực hiện được các giai đoạn từ trộn, đóng tuýp, in số kiểm soát. (H.8.9)



Hình 7.8: Sơ đồ một dây chuyền sản xuất thuốc mỡ kẽm oxyd quy mô công nghiệp

1. Cân 2. Xe vận chuyển 3. Nồi nung chảy vaselin.
4. Bình áp lực đun chảy tá dược khác 5. Máy trộn tá dược.
6. Lọc 7. Máy nhào trộn kẽm oxyd với tá dược.
8. Xay rây kẽm oxyd. 9. Bơm làm đồng nhất 10,11. Đóng gói.

2.4. Một số ví dụ:

Thuốc mỡ benzosali (Whitfield) - DĐVN II, T3.

Công thức:

Acid salicylic	30g
Acid benzoic	60g
Tá dược nhũ hoá	910g

Tá dược nhũ hoá theo BP93, đã ghi trong phần tá dược khan.

Tiến hành:

- Chuẩn bị dược chất: Nghiền hoặc xay riêng acid benzoic và acid salicylic, rây bột mịn, trộn bột kép.

- Chuẩn bị tá dược: Chế sáp nhũ hoá và thuốc mỡ nhũ hoá theo trình tự như sau:

Đun chảy alcol cetostearylic hoặc alcol cetylic ở nhiệt độ khoảng 95°C. Thêm natri laurylsulfat, trộn đều, thêm nước tinh khiết, tiếp tục đun tới nhiệt độ 115°C và duy trì ở nhiệt độ này, khuấy liên tục cho tới khi nguội hẳn (nên làm lạnh nhanh).

Đun chảy đồng thời sáp nhũ hoá, vaselin và dầu parafin, lọc nếu cần thiết, khuấy liên tục cho tới khi nguội.

- Làm thuốc mỡ đặc: Cho hỗn hợp acid benzoic và salicylic vào cối sứ hoặc máy tùy theo lượng yêu cầu, thêm đồng lượng hỗn hợp tá dược, khuấy, trộn, vét kỹ.

- Phối hợp tá dược còn lại với thuốc mỡ đặc: Tiếp tục cho tá dược, trộn với mỡ đặc theo nguyên tắc đồng lượng, cho tới khi đồng nhất hoặc theo thời gian đã ghi trong quy trình sản xuất. Với các máy chuyên dụng có hệ thống điều nhiệt thì quá trình trộn, đảo sẽ thuận lợi hơn. Nếu máy khuấy, trộn không có hệ thống điều nhiệt tự động, cần lắp thêm thiết bị này để thuốc có thể chất thích hợp trong quá trình sản xuất, nhất là vào mùa đông.

- Trước khi lấy mẫu kiểm nghiệm bán thành phẩm cần thiết phải cho thuốc mỡ qua máy cán 3 trục, nhằm mục đích làm đều và mịn thêm thuốc.

- Đóng tuýp: Mỡ benzosali thường được đóng trong tuýp nhôm tráng vecni hoặc silicon với khối lượng 10-20g.

Thuốc mỡ tra mắt chlorocid-H

Công thức:

Cloramphenicol	1g
Hydrocortison acetat bột siêu mịn	0,75g
Tá dược khan vđ	100g

Tá dược khan dùng cho thuốc mỡ tra mắt được ghi trong phần tá dược.

Tiến hành: Giống như thuốc mỡ benzosali, nhưng vì là thuốc mỡ tra mắt nên cần chú ý:

+ Dược chất cần phải làm mịn tới mức độ tối đa (theo quy định của DDVN II, T3 thì kích thước tiểu phân phải nhỏ hơn 75 micromet), tốt nhất là dùng loại bột microsize (siêu mịn).

+ Tá dược sau khi lọc cần phải tiệt khuẩn ở 160°C trong 1 giờ.

+ Tiến hành sản xuất trong điều kiện vô khuẩn (quy định đối với các chế phẩm vô khuẩn).

Thuốc mỡ Gentasone dùng tra mắt

Công thức:

Gentamycin sulfat

(tính theo gentamycin base)

0,3g

Betamethason natri phosphat

(ứng với betamethason khan)

0,1g

Tá dược khan dùng cho mỡ tra mắt vđ

100g

3. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp nhũ hoá

3.1. Với tá dược nhũ tương có sẵn:

3.1.1. Điều kiện áp dụng:

- Dược chất:

+ Lỏng phân cực hoặc bán phân cực, không đồng tan, khó trộn đều với tá dược, chẳng hạn như: Thuỷ ngân kim loại, ichtiol, hắc ín thảo mộc, bôm Peru, dầu cade, dung dịch chì acetat kiềm, dung dịch đồng, kẽm, sulfat...

+ Dược chất mềm hoặc rắn dễ hoà tan trong các dung môi trơ phân cực (nước, alcol, glycerin, propylen glycol...) chẳng hạn như các cao thuốc, kháng sinh dạng muối, muối ancaloid...

+ Dược chất rắn chỉ phát huy tác dụng dược lý tốt nhất khi được dùng dưới dạng dung dịch nước như iod, bạc keo (argiron, protacgon, colacgon).

- Tá dược: Thuộc nhóm tá dược khan.

- Thuốc mỡ điều chế theo phương pháp này có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D, thuộc hệ phân tán dị thể.

3.1.2. Các giai đoạn:

Với các dược chất lỏng: Thêm dần từng lượng nhỏ vào tá dược khan, vừa thêm vừa khuấy nhẹ nhàng trong dụng cụ thích hợp. Sau khi đã cho hết dược chất, tiếp tục khuấy trộn mạnh cho tới khi thu được thuốc mỡ đồng nhất.

Ví dụ: Thuốc mỡ Dalibour

Công thức:

Đồng sulfat	0,3g
Kẽm sulfat	0,5g
Nước cất	30ml
Lanolin khan	50g
Vaselin	100g

Tiến hành:

Hoà tan đồng và kẽm sulfat vào nước trong một dụng cụ thích hợp, lọc. Sau đó có thể tiếp tục theo 2 cách sau:

+ Cho từ từ dung dịch được chất vào lanolin, khuấy trộn cho hút hết, sau đó cho vaselin vào khuấy trộn tới khi đồng nhất.

+ Làm hỗn hợp tá dược khan bằng cách đun chảy lanolin và vaselin, lọc. Để nguội, cho từ từ dung dịch được chất vào tá dược, khuấy trộn trong dụng cụ, máy thích hợp cho tới khi tạo được thuốc mỡ nhũ tương bền, đồng nhất.

- Với các cao thuốc chế từ dược liệu thể chất mềm hoặc khô: Cần hoà tan nóng trước với glycerin hoặc hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm:

Alcol ethylic	1 phần
Glycerin	3 phần
Nước tinh khiết	6 phần

rồi phối hợp vào tá dược khan.

Ví dụ: Thuốc mỡ benladon

Công thức:

Cao (mềm hoặc khô) benladon	10
Glycerin	5g
Mỡ lợn cánh kiến vđ	100g

có thể thay mỡ lợn cánh kiến bằng hỗn hợp tá dược khan khác.

Tiến hành: Hoà tan cao benladon trong glycerin nóng, sau đó cho vào mỡ lợn hoặc tá dược khan khác, khuấy trộn cho tới khi đồng nhất. Lưu ý rằng nếu dùng mỡ lợn cánh kiến làm tá dược cần cho thêm một tỷ lệ sáp ong thích hợp (3-5%) để điều chỉnh thể chất và làm tăng khả năng hút nước của tá dược.

- Với các chất lỏng bán phân cực, khó trộn đều như bôm Peru, dầu Cade, cần cho từ từ, khuấy trộn nhẹ nhàng với tá dược hút, sau đó phối hợp với tá dược còn lại.

Ví dụ: Rp/

Bôm Peru 10g

Lanolin khan 20g

Vaselin 20g

M.f.Ung.

Tiến hành: Làm hỗn hợp tá dược lanolin khan và vaselin trước. Cho từ từ bôm Peru vào, khuấy trộn nhẹ nhàng trong dụng cụ thích hợp cho tới khi tạo thành hỗn hợp đồng nhất.

- Với các dược chất rắn chỉ phát huy tác dụng dưới dạng dung dịch:

Cần hoà tan trước trong một dung môi phân cực tối thiểu, sau đó phối hợp với tá dược khan giống như với trường hợp dược chất lỏng.

Ví dụ: *Thuốc mỡ bạc keo*

Công thức:

Bạc keo 15g

Nước cất 15g

Lanolin khan 35g

Vaselin 35g

Tiến hành: Ngâm bạc keo vào nước trong dụng cụ thích hợp, sau đó chế thuốc mỡ giống như đối với các trường hợp dung dịch dược chất.

- Cũng có thể gặp trường hợp dược chất vừa là chất lỏng bán phân cực, vừa là dược chất rắn...Tùy theo tính chất của dược chất, lựa chọn tá dược và phương pháp tiến hành cho phù hợp.

Ví dụ:

Rp/

Bạc nitrat 0,04g

Bôm Peru 1,2g

Vaselin 10g

M.f.Ung

Trong trường hợp này, phải hoà tan bạc nitrat vào một lượng nước tinh khiết tối thiểu bởi vì bạc nitrat chỉ có tác dụng tốt dưới dạng hoà tan. Như vậy, tá dược vaselin không dễ trộn đều với dung dịch bạc nitrat cũng như bôm Peru, vì vậy nhất thiết phải thay một phần vaselin bằng lanolin khan hoặc một hỗn hợp tá dược khan thích hợp.

Sau đó tiến hành tương tự như các trường hợp khác.

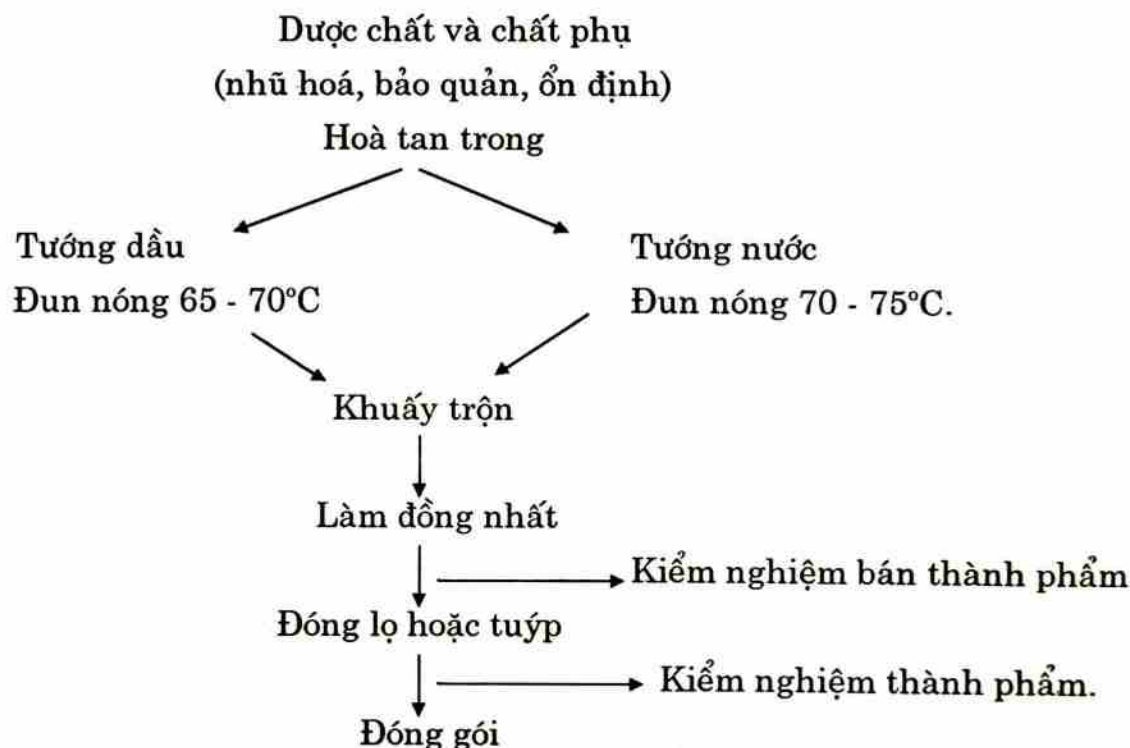
3.2. Trường hợp tá dược nhũ tương chưa có sẵn:

3.2.1. Điều kiện áp dụng:

- Dược chất: Có thể ở trạng thái lỏng hoặc rắn nhưng hoà tan được trong tương nước hoặc tương dầu trong thành phần nhũ tương.
- Tá dược: Các nhũ tương hoàn chỉnh
- Thuốc mỡ tạo thành được gọi là kem, có cấu trúc kiểu nhũ tương N/D hoặc D/N.

3.2.2. Các giai đoạn:

- Hoà tan các dược chất, chất nhũ hoá, chất phụ trong pha dầu hoặc pha nước, tùy theo tính chất của các chất.
- Sau đó, đun tương dầu khoảng 65-70°C, tương nước cao hơn vài độ, cho tương nước và tương dầu hoặc ngược lại tùy thuộc vào loại nhũ tương tạo thành là N/D hay D/N. Khuấy trộn trong thiết bị thích hợp cho tới khi nguội và thu được nhũ tương đồng nhất, đóng hộp hoặc tuýp.



Sơ đồ tóm tắt quy trình sản xuất thuốc mỡ nhũ tương

Một số ví dụ:

Rp/

Ephedrin hydroclorid

0,6g

Benzocain	1,2g
Dầu lạc thô	12g
Acid stearic	6g
Alcol cetylic	6g
Triethanolamin	6g
Nước tinh khiết vđ	60ml

M.f.Cream.

Tiến hành:

- Đun chảy acid stearic và alcol cetylic trên cách thuỷ, cho dầu lạc vào khuấy đều, hoà tan benzocain, giữ nhiệt độ 65 - 70°C.

- Hoà tan triethanolamin trong khoảng 30ml nước tinh khiết, đun nóng khoảng 70-75°C.

- Cho tướng dầu vào tướng nước, khuấy trộn cho tới khi nguội.

- Hoà tan epherin hydroclorid vào lượng nước còn lại, cho vào hỗn hợp trên, tiếp tục khuấy trộn cho tới khi đồng nhất.

Biệt dược Voltarene Emugel

Thành phần:

Diclofenac (muối diethylamoni)	1,16g
(tương ứng với 1g diclofenac)	

Tá dược nhũ tương vừa đủ	100g
--------------------------	------

Tá dược: Diethylamin (DEA), carbopol 934, cetomacrogol 1000, alcol isopropylic, dầu parafin, propylen glycol, nước tinh khiết, chất thơm.

Thành phần tá dược bao gồm gel carbopol trong hỗn hợp tá dược thân nước (propylen glycol, nước tinh khiết) được trung hoà bằng D.E.A. Pha dầu gồm: Dầu parafin

Chất nhũ hoá là cetomacrogol 1000 (PEG 1000 monocetyl ether) tan trong nước cho nhũ tương kiểu D/N.

Biệt dược Halog (hoặc Halog - N) cream.

Thành phần:

	HALOG cream	HALOG-N cream
Halcinonid	0,1g	0,1g
Neomycin sulfat	-	0,25g
Tá dược nhũ tương vđ	100g	100g

Tá dược: Glycerol stearat, alcol cetylic, myristil stearat, izopropyl palmitat, tween 60, propylen glycol, nước tinh khiết, chất thơm vừa đủ.

Biệt dược Synalar (Flucinar) và Synalar-N cream:

<i>Thành phần:</i>	Flucinar cream	Flucinar-N cream
Fluocinolone acetonid	0,025 g	0,025g
Neomycin sulfat		
(ứng với neomycin base)	-	0,30 g
Tá dược nhũ tương vđ	100g	100g

Tá dược: Acid stearic, sorbitan monostearat, sorbitan monooleat, tween 60, propylen glycol, nước tinh khiết, thủy ngân phenyl nitrat 0,002%.

IV. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC MỖ

1. Kiểm tra tính chất vật lý của thuốc mỡ và tá dược

1.1. Kiểm tra độ đồng nhất của thuốc mỡ:

Mục đích là kiểm tra sự phân tán đồng đều của dược chất trong tá dược, nhất là những chế phẩm có cấu trúc kiểu hỗn dịch.

Dược điển Việt Nam II, tập 3 quy định phương pháp thử như sau:

Lấy 4 đơn vị đóng gói, mỗi đơn vị khoảng 0,02 - 0,03g, trải chế phẩm lên 4 tiêu bản, đặt lên phiến kính. Dập mỗi phiến kính bằng một phiến kính thứ 2 và ép mạnh cho đến khi tạo thành một vết 2 cm. Quan sát vết thu được bằng mắt thường (ở cách mắt khoảng 30cm), ở 3 trong 4 tiêu bản không được nhận thấy các tiểu phân. Nếu các tiểu phân nhìn thấy ở trong phần lớn số các vết thì phải làm lại ở 8 đơn vị đóng gói. Trong số các tiêu bản này, các tiểu phân cho phép nhận thấy, không được vượt quá 2 tiêu bản.

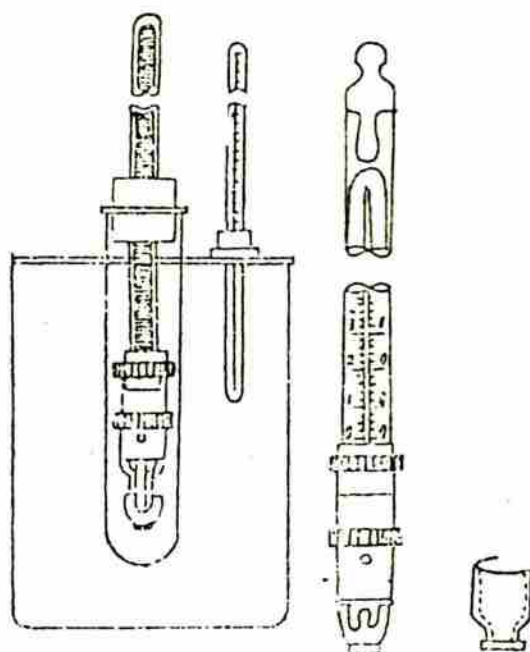
1.2. Xác định điểm nhỏ giọt:

ĐDVN quy định: Thuốc mỡ không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37°C. Vì vậy việc xác định điểm nhỏ giọt là cần thiết.

Gọi nhiệt độ mà ở đó nguyên liệu trở thành lỏng, chảy thành giọt (trong một điều kiện nhất định) là điểm nhỏ giọt. Xác định điểm nhỏ giọt bằng dụng cụ riêng (Hình 8.10).

Bộ phận chủ yếu của dụng cụ là một nhiệt kế có chia vạch từng độ một và có thể đo được nhiệt độ trong khoảng từ 0 đến 110°C. Phía dưới nhiệt kế có một bình kim loại nhỏ.

Tiến hành xác định: Đổ nguyên liệu cần kiểm tra vào trong bình kim loại. Gắn bình kim loại vào nhiệt kế, đặt nhiệt kế trong một ống nghiệm nhỏ, rồi nhúng tất cả vào trong một bình thủy tinh lớn. Đổ nước vào khoảng 3/4 bình. Tăng từ từ nhiệt độ của nước trong bình lên với tốc độ 1 độ/phút. Khi có giọt đầu tiên chảy xuống, ta đọc nhiệt độ. Nhiệt độ này là điểm nhỏ giọt của nguyên liệu. Phải tiến hành xác định ít nhất 2 lần rồi lấy giá trị trung bình.

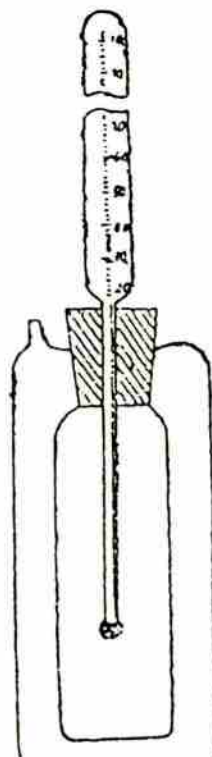


Hình 7.9. Dụng cụ xác định điểm nhỏ giọt

1.3. Xác định điểm đông đặc:

Dụng cụ dùng để xác định là một bình thủy tinh có 2 thành, giữa hai thành là khoảng trống.

Tiến hành xác định: Đun nóng chảy nguyên liệu cần kiểm tra ở nhiệt độ cao hơn điểm đông đặc của nó khoảng $15 - 20^{\circ}$, vừa đun vừa khuấy đều. Đổ nguyên liệu vào tới $3/4$ bình. Cắm nhiệt kế vào bình qua một nút lie: Chú ý để cho bầu thủy ngân của nhiệt kế nằm ở giữa khối nguyên liệu đã được đun chảy. Chờ cho nhiệt độ của khối nguyên liệu hạ xuống chỉ còn cao hơn điểm đông đặc $3 - 4^{\circ}$ thì bắt đầu lắc bình một cách đều đặn. Khi thấy có hiện tượng lơ lửng thì bắt đầu đọc nhiệt độ



Hình 7.10. Dụng cụ xác định điểm đông đặc

sau từng phút một. Khi sự giảm nhiệt độ ngừng hoặc mức độ giảm không quá $0,1^{\circ}$ trong một phút, ta ghi nhiệt độ, nhiệt độ này là điểm đông đặc của nguyên liệu.

Trong một số trường hợp nhiệt độ hạ thấp xuống dưới điểm đông đặc sau đó lại tăng lên một cách đột ngột. Giá trị cao nhất của sự tăng nhiệt độ là điểm đông đặc của nguyên liệu (Hình 7.10).

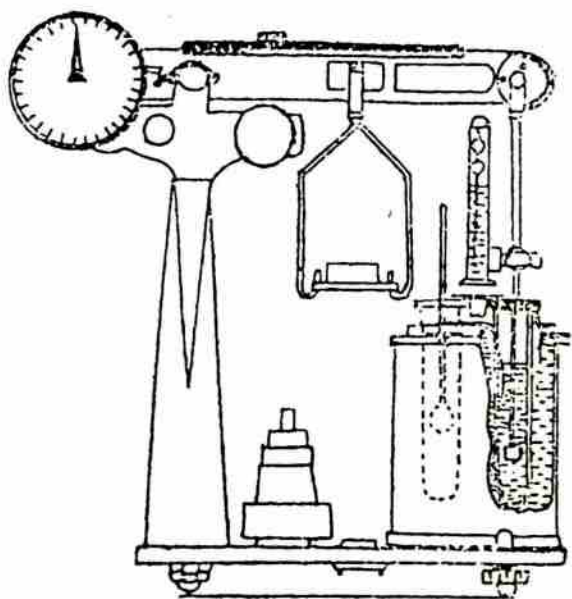
1.4. Xác định chỉ số nước:

Chỉ số nước là lượng nước tối đa biểu thị bằng gam mà 100 gam tá được khan nước ở nhiệt độ thường có khả năng hút được.

Tiến hành xác định: Cân một lượng tá được vào trong cối đã được cân bì trước cùng với cả chày và mica. Nếu tá được đặc quánh quá hoặc cứng ta đun chảy khối tá được trên cách thủy, sau đó quấy cho đến nguội ở nhiệt độ thường. Cho từng ít nước một vào, đánh kỹ. Cứ tiếp tục làm như vậy cho đến khi có những giọt nước thừa óng ánh tách ra. Chắt nước thừa đi, dùng giấy lọc thấm cẩn thận những giọt nước còn lại. Cân lại bì và tá được thuốc mỡ, từ đó tính ra chỉ số nước.

2. Kiểm tra tính chất lưu biến của thuốc mỡ

2.1. Xác định độ nhớt:



Hình 7.11. Nhớt kế Hôppler cải tiến

- Việc xác định độ nhớt của các chất lỏng không Niuton phải được tiến hành bằng các nhớt kế đặc biệt như nhớt kế quay, nhớt kế kiểu Hôppler cải tiến (H.7.11).

Nhớt kế kiểu Hôppler cải tiến cũng hoạt động theo nguyên tắc như nhớt kế Hôppler nhưng khác ở chỗ viên bi hay trái cầu không chỉ tự rơi vào trong chất kiểm tra do trọng lượng của nó mà còn phải cung cấp cho nó tốc độ rơi bằng các tải trọng khác nhau. Phần chính của dụng cụ giống như một cái cân, một bên cánh tay đòn vuông góc với trục của viên bi. Viên bi được nhúng trong một ống đựng chất cần kiểm tra và được đặt trong bộ phận điều hoà nhiệt. Đặt các tải trọng khác nhau lên cánh tay đòn này tải trọng có thể thay đổi từ 10 đến 200g/cm^2 . Đoạn chiều sâu viên bi rơi xuống được đọc trực tiếp trên một bộ phận gắn ở cánh tay đòn bên kia.

Xác định thời gian rơi của viên bi xuống một chiều sâu nhất định bằng đồng hồ bấm giây.

Độ nhớt được tính theo công thức:

$$\eta = k.p.t$$

$$p = g/cm^2$$

$$t = \text{thời gian}$$

$$k = \text{Hằng số của dụng cụ}$$

(đơn vị độ nhớt là cps)

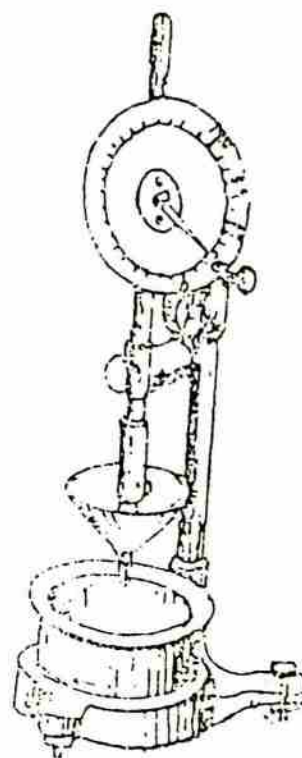
2.2. Xác định thể chất:

- Việc xác định độ nhớt của thuốc được tiến hành bằng các nhớt kế đặc biệt như đã nói ở trên.

- Việc xác định thể chất của thuốc mỡ là rất cần thiết. Trước kia người ta chỉ đánh giá thể chất bằng cảm quan. Ngày nay đã có nhiều phương pháp dụng cụ để kiểm tra thể chất của thuốc mỡ như đo độ xuyên sâu, đo độ đàn mỏng, đo độ dính, đo khả năng chảy ra khỏi ống tuýp... Ta sẽ lần lượt xét các phương pháp này.

+ Xác định thể chất bằng máy đo độ xuyên sâu (H.7.12).

Cơ sở của phép xác định là cho một vật rắn có trọng lượng nhất định xuyên thẳng góc vào khối nguyên liệu cần kiểm tra (thuốc mỡ, tá dược thuốc mỡ, trứng, đạn ...) vật đo thường có hình chóp nón. Độ xuyên sâu được biểu thị bằng 1/10mm, dụng cụ hoạt động một cách tự động ta chỉ việc đọc độ xuyên sâu ngay trên một bộ phận của máy.



Hình 7.12. Máy đo độ xuyên sâu.

Cho máy chạy liên tiếp và ta sẽ đọc được độ xuyên sâu của vật thể vào khối thuốc mỡ sau các khoảng thời gian kế tiếp bằng nhau. Vẽ đồ thị đường biểu diễn sự phụ thuộc giữa các kết quả đo được và thời gian ta được một đường cong. Đường này đặc trưng cho từng thuốc mỡ một và biểu thị thể chất của thuốc mỡ.

+ Xác định độ đàn mỏng của thuốc mỡ: Độ đàn mỏng của thuốc mỡ được biểu thị bằng diện tích tản ra của một lượng thuốc mỡ nhất định khi cho tác dụng lên nó những trọng lượng khác nhau.

Dụng cụ dùng là giàn kế. Cấu tạo của giàn kế gồm 2 tấm kính nhẵn, đường kính khoảng từ 6 đến 8 cm. Một trong hai tấm kính được chia ô sãn tới mm (Hình 7.13).

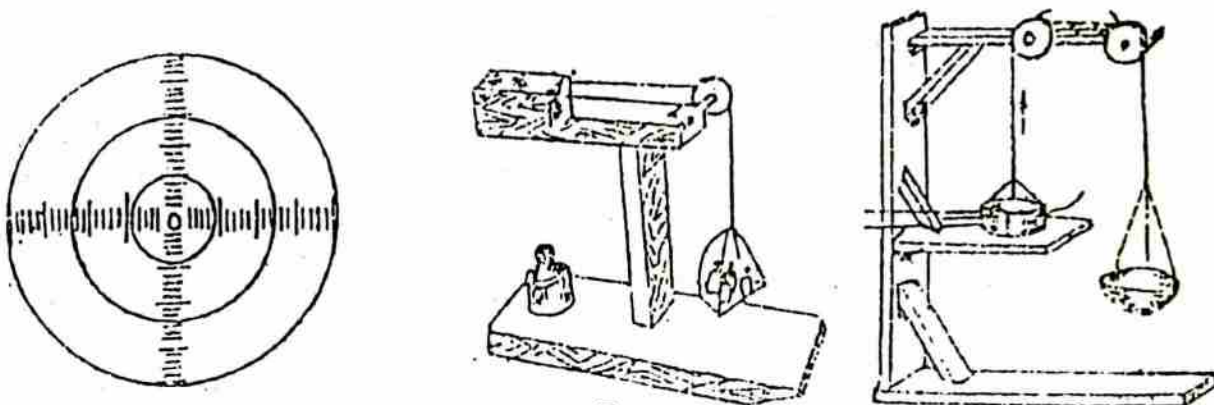
Tiến hành: đặt lên tấm kính dưới một lượng thuốc mỡ nhất định (khoảng 1 gam) với một đường kính nhất định, sau đó đặt tấm kính kia lên. Đọc đường kính ban đầu của khối thuốc mỡ đã tản ra. Lần lượt đặt lên tấm kính trên những quả cân theo thứ tự trọng lượng tăng dần và cứ sau một phút lại đọc đường kính tản ra của khối thuốc mỡ.

Diện tích tản ra của khối thuốc mỡ được tính theo công thức:

$$S = \frac{d^2 \pi}{4} \text{ mm}^2$$

d là đường kính tản ra của thuốc mỡ.

+ Xác định độ dính của thuốc mỡ: Độ dính được biểu thị bằng thời gian trượt trên khối thuốc mỡ của một tấm kính dưới tác dụng của một trọng lượng nhất định.



Hình 7.13. Giàn kế.

Bộ phận chủ yếu của dụng cụ là hai tấm kính: Tấm kính dưới để cố định, tấm kính trên được nối với một chiếc quang treo đĩa cân chuyển động qua một ròng rọc, đặt 1 g thuốc mỡ giữa hai tấm kính.

Đặt trên hai tấm kính một quả cân 1kg, để trong 5 phút, sau đó đặt lên đĩa cân một quả cân có trọng lượng nhất định. Đo thời gian trượt của tấm kính lên trên khối thuốc mỡ. Nếu thời gian càng ngắn thì độ dính của thuốc mỡ càng nhỏ (Hình 8.14).

3. Xác định khả năng giải phóng hoạt chất

Khả năng giải phóng của dược chất ra khỏi tá dược là một trong những yếu tố quyết định mức độ và tốc độ hấp thu thuốc qua da. Hiển nhiên là khả năng giải phóng dược chất phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đáng kể nhất là bản chất của dược chất, tá dược, các chất phụ và phương pháp chế tạo (quy trình sản xuất).

Để đánh giá khả năng giải phóng của dược chất ra khỏi các cốt tá dược khác nhau, người ta thường sử dụng phương pháp khuếch tán qua gel hoặc qua màng.

3.1. Phương pháp khuếch tán gel:

Cách làm này đơn giản, có thể tiến hành và đánh giá trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, biện pháp này chỉ áp dụng được với các dược chất tạo màu hoặc phức màu với các thuốc thử tan được trong môi trường khuếch tán. Chẳng hạn: Acid salicylic tạo màu xanh tím với sắt (III) clorid vì vậy có thể dùng phương pháp khuếch tán qua gel thạch để đánh giá mức độ và tốc độ giải phóng (một cách tương đối) của acid salicylic ra khỏi các chế phẩm chứa acid salicylic như thuốc mỡ benzosali... Các kháng sinh nhóm aminoglycosid tạo phức màu tím với ninhydrin vì vậy cũng có thể dùng chất này như một chỉ thị khi đánh giá khả năng khuếch tán của gentamicin, kanamicin, ... ra khỏi thuốc mỡ bằng phương pháp khuếch tán trên thạch.

3.2. Phương pháp khuếch tán qua màng:

Phương pháp này được áp dụng rộng rãi với nhiều dược chất và có thể sử dụng để đánh giá một cách khá định lượng mức độ và tốc độ giải phóng của dược chất ra khỏi các cốt tá dược khác nhau. Trên cơ sở đó có thể tiếp tục nghiên cứu ở in vivo và thiết kế được các công thức có tác dụng điều trị đúng với mục tiêu mong muốn.

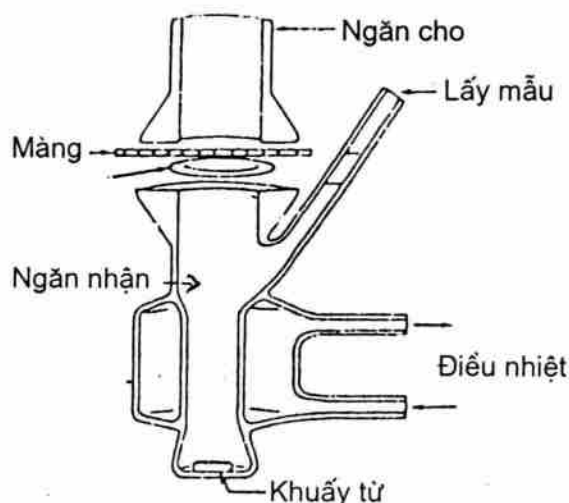
Màng dùng cho phương pháp này có thể là:

- Màng nhân tạo: Cellophan, dẫn chất cellulose, silicon...
- Màng tự nhiên: Da động vật để nguyên hoặc đã loại bớt sừng như: da chuột nhắt, chuột cống, da thỏ, da người chết...
- Môi trường khuếch tán thường là: Nước cất, dung dịch đệm, cũng có khi dùng hỗn hợp dung môi hoặc dung môi.
- Dụng cụ để tiến hành theo mô hình sau: (Hình 7.14)

Để xác định lượng dược chất giải phóng được trong từng khoảng thời gian, người ta thường dùng phương pháp quang phổ hoặc sắc ký lỏng hiệu

năng cao. Từ các kết quả thu được, vẽ đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa lượng dược chất giải phóng theo thời gian, đồng thời có thể tính được hằng số tốc độ giải phóng dược chất.

Chỉ tiêu giải phóng hoạt chất là một trong những chỉ tiêu rất quan trọng, đặc biệt là khi nghiên cứu, thiết kế, chế tạo các hệ trị liệu qua da.



Hình 7.14. Dụng cụ nghiên cứu khả năng giải phóng dược chất ra khỏi tá dược thuốc mỡ.

4. Các chỉ tiêu khác

Ngoài các chỉ tiêu nói trên, còn cần phải kiểm tra giới hạn chênh lệch khối lượng, hàm lượng dược chất... Đối với thuốc mỡ dùng cho nhãn khoa, nếu sử dụng tá dược khan còn quy định hàm lượng nước, kích thước tiểu phân, tìm mảnh kim loại...

V. SINH DƯỢC HỌC THUỐC MỠ

1. Đường hấp thu, cơ chế và các giai đoạn của sự hấp thu thuốc qua da

Dược chất được hấp thu qua da chủ yếu theo 2 đường:

- Qua biểu bì:

+ Qua khe của các tế bào.

+ Xuyên trực tiếp qua tế bào (lớp hàng rào rein).

- Qua trung gian của các bộ phận phụ như các lỗ chân lông, tuyến mồ hôi, tuyến bã nhờn. Tuy nhiên, đường hấp thu qua biểu bì là chính vì bề mặt của nó lớn hơn từ 100 - 1000 lần so với bề mặt của lỗ chân lông.

OLSON

1: Hấp thu thuốc qua lỗ chân lông.

Quá trình thuốc hấp thu qua da được thể hiện qua các giai đoạn:

- Dược chất giải phóng khỏi tá dược (cốt thuốc).
- Dược chất thấm qua lớp biểu bì (đặc biệt là lớp sừng).
- Dược chất xuyên thấm qua các lớp tiếp theo của da.
- Hấp thu vào hệ mạch (tại chỗ và phân phối tới các vùng xung quanh hoặc toàn bộ cơ thể).

Dược chất/tá dược (hệ)  Tại chỗ DC/các mô chọn lọc Tác dụng dược lý
 ↓
 Kr giải phóng HẤP THU tại chỗ qua da phân bố
 ⇌
 DC/các chất lỏng bài tiết → Toàn thân DC/hệ → Thải trừ
 qua da: Mồ hôi, bã nhờn.. Lớp sừng tuần hoàn
 pH 4,5-5,5

Sự hấp thu thuốc qua da là một quá trình rất phức tạp, nó phụ thuộc vào sự bảo vệ cơ học của da, hoạt tính đặc trưng của dược chất và tá dược sử dụng.

Tốc độ hấp thu thuốc qua da của dược chất được xác định bởi:

- Tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược (cốt thuốc).
- Tốc độ thấm của thuốc qua lớp sừng (qua biểu bì).
- Tốc độ xuyên thấm của thuốc qua các lớp của da.
- Tốc độ hấp thu vào hệ mạch của cơ thể.

Cơ chế chủ yếu của sự vận chuyển thuốc qua da là sự khuếch tán thụ động, tuân theo định luật Fick, nghĩa là số lượng thuốc thấm qua da (với diện tích và bề dày nhất định) là hàm số của gradient nồng độ và hệ số khuếch tán.

Có thể biểu diễn bởi phương trình:

$$V = \frac{D.S.K.\Delta c}{\Delta x}$$

Trong đó:

V: Tốc độ khuếch tán của dược chất.

D : Hệ số khuếch tán của các phân tử thuốc trong màng.

K: Hệ số phân bố của thuốc giữa màng và môi trường khuếch tán.

S : Diện tích màng (diện tích bề mặt lớp khuếch tán)

Δc : Chênh lệch nồng độ giữa hai lớp của màng.

Δx : Bề dày màng (bề dày của da).

Cũng có thể biểu diễn định luật thứ nhất của Fick như sau:

$$J_s = \frac{K_m \cdot D \cdot C_s}{\delta} \quad \text{và} \quad K_p = \frac{K_m \cdot D}{\delta}$$

Do đó: $J_m = K_p \cdot C_s$

Trong đó:

K_p : Hệ số thấm của dược chất.

J_s : Lượng dược chất khuếch tán trong môi trường (hoặc receptor) tại thời điểm nhất định (một đơn vị thời gian với một đơn vị diện tích).

C_s : Chênh lệch nồng độ thuốc giữa hai lớp màng.

D: Hệ số khuếch tán của dược chất.

K_m : Hệ số phân bố của dược chất.

δ : Bề dày màng.

2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự thẩm và hấp thu thuốc qua da

2.1. Các yếu tố sinh lý:

Các thí nghiệm cho thấy rằng các loại da có ảnh hưởng lớn tới tính thẩm và khả năng hấp thu thuốc qua da. Loại da khô, nghèo mỡ và nước thích hợp với dạng thuốc mỡ sử dụng tá dược thân dầu và nhũ tương. Loại da trơn nhờn (da "dầu") thường khó thẩm và hấp thu được chất hơn.

Người có lứa tuổi khác nhau cũng hấp thu được chất qua da khác nhau, trước tiên là do khác nhau về bề dày của lớp sừng. Da người trẻ tuổi hấp thu tốt hơn da người già. Đặc biệt là ở trẻ em, da tiếp nhận rất tốt các loại hoá chất và được chất độc mạnh do tỉ lệ diện tích bề mặt của da trên tổng trọng lượng cơ thể rất lớn. Mặt khác, lớp sừng rất mỏng, vì vậy có một số được chất, chẳng hạn như các corticosteroid dùng ngoài có tác dụng mạnh, chẳng hạn: Halcinonid, fluocinolon acetonid, halomethason monohydrat và các được chất khác như acid boric, hexaclarophen có thể gây tác dụng phụ và thậm chí dẫn tới tử vong ở trẻ em.

Mặc dù da nguyên vẹn được coi là hàng rào bảo vệ khá tốt, nhưng cũng có nhiều tác nhân có thể gây ra tổn thương da. Những người tiếp xúc và làm việc thường xuyên với hoá chất, các acid, kiềm... da đã gần như không còn lớp sừng, vì vậy thuốc dễ thẩm qua. Khi da bị tổn thương, mất lớp sừng, nhìn chung, tính thẩm của nhiều được chất tăng lên... Ngược lại, ở những vùng da đã bị sừng hoá, dày lên, sự hấp thu thuốc qua da sẽ giảm. Tuy nhiên, cũng còn phải kể tới các yếu tố khác như bản chất của được chất và tá dược sử dụng. Một số bệnh ngoài da cũng có thể làm tổn thương lớp sừng và sự hấp thu thuốc trong trường hợp này tăng lên đáng kể. Chẳng hạn như, lượng halomethason monohydrat trong kem Sicorten hấp thu tăng lên 3 lần khi da đã loại lớp sừng.

- Ảnh hưởng của nhiệt độ bề mặt da và khả năng giãn mạch:

Số lượng thuốc thẩm và hấp thu bởi một đơn vị diện tích trong một đơn vị thời gian là hàm số mũ của nhiệt độ da. Khi tăng nhiệt độ da (điều kiện bệnh lý, chà xát, băng bó...), sự hấp thu thuốc sẽ tăng lên. Lý do là khi nhiệt độ tăng (cả nhiệt độ da và nhiệt độ thuốc) sẽ làm giãn mạch, tăng hoạt động tuần hoàn làm cho sự chênh lệch nồng độ hoạt chất trên dưới da sẽ cao, vì vậy làm tăng tốc độ khuếch tán qua da. Cũng cần lưu ý rằng, một số tác nhân gây co mạch có thể làm tăng hấp thu qua da.

Điều này có ý nghĩa trong khi hướng dẫn sử dụng thuốc, nhiều chế phẩm, nhất là các gel hoặc kem chứa hoạt chất chống viêm, cần chú ý chà xát kỹ khi bôi thuốc, nhằm mục đích tăng khả năng khuếch tán và hấp thu được chất.

- Ảnh hưởng của mức độ hydrat hoá lớp sừng:

Mức độ hydrat hoá lớp sừng là một trong những yếu tố rất quan trọng đối với sự thẩm và hấp thu của thuốc. Da ẩm (mức độ hydrat hoá cao) làm

tăng khả năng hấp thu. **Chẳng hạn:** Bã bó sau khi bôi thuốc làm tăng lượng thuốc hấp thu tới 4 - 5 lần. Khi da được bão hoà nước, lớp sừng sẽ trương phồng, mềm ra và dễ dàng cho thuốc thấm qua.

Hiện nay, trong khi xây dựng các công thức cho các chế phẩm hấp thu qua da, người ta cho thêm vào thành phần các chất làm ẩm tự nhiên (Natural moisturizing factor - NMF), chẳng hạn như các acid béo, các acid carboxylic, pyrrolidon, ure, các muối natri, kali, calci lactat... hoặc một hỗn hợp các chất dưỡng ẩm tự nhiên. Đáng chú ý là ure. Ure rất hay được sử dụng trong dạng thuốc mỡ vì ngoài khả năng làm ẩm da, ure còn có tác dụng làm tiêu sừng. Cả hai ưu điểm này đều làm tăng tính thấm qua da của các chất. Trong thực tế, một số corticosteroid dùng ngoài thường phối hợp với ure trong thành phần. Ví dụ: Biệt dược Alphaderm và Calmurid HC...

2.2. Ảnh hưởng của các yếu tố công thức, kỹ thuật:

2.2.1. Ảnh hưởng của dược chất:

Tính chất lý hoá của dược chất: Là yếu tố có ý nghĩa căn bản đối với sự giải phóng của thuốc ra khỏi tá dược (cốt thuốc), cả mức độ và tốc độ. Do đó, ảnh hưởng tới mức độ và tốc độ hấp thu dược chất qua da. Bao gồm một số vấn đề như độ tan, tính đa hình, kích thước tiểu phân, pH, hệ số khuếch tán, hệ số phân bố, nồng độ, mức độ phân ly, bản chất hoá học (dẫn chất, đồng phân...).

+ Độ tan:

Độ tan của một dược chất quyết định mức độ và tốc độ giải phóng của nó ra khỏi tá dược. Do đó quyết định mức độ và tốc độ hấp thu thuốc qua da. Trong thực tế sử dụng, điều trị, nhiều chế phẩm như mỡ, kem, gel, chứa nhiều nhóm dược chất ít tan hoặc thực tế không tan như:

Các corticosteroid dùng ngoài: Hydrocortison acetat, dexamethason acetat, betamethason, fluocinolon acetonid, halomethason monohydrat, halcinonid, clobetason propionat...

Các chất chống viêm không steroid (NSAID): Phenylbutazon, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, acid niflumic, piroxicam...

Các kháng sinh chống nấm: Griseofulvin, nystatin.

Các hoạt chất chống nấm nhóm imidazol: Miconazol, econazol, clotrimazol, isoconazol, ketoconazol, sulconazol, omoconazol, oyconazol, fluconazol...

Để làm tăng độ tan và tốc độ tan của dược chất ít tan, nhằm cải thiện sinh khả dụng của thuốc, người ta áp dụng một số biện pháp. Chẳng hạn:

[- Giảm kích thước tiểu phân tới mức tối đa. Cụ thể là: Dùng nguyên liệu dưới dạng bột siêu mịn hoặc siêu siêu mịn. Ví dụ: Hydrocortison acetat, dexamethason acetat, fluocinolon acetonid, griseofulvin ...

- Dùng các chất diện hoạt: Có thể là diện hoạt ion hoá hoặc không ion hoá, nhằm mục đích làm tăng tính thấm, tăng độ tan của dược chất ít tan, ví dụ: Tween (polysorbat), cremophor, poloxamer...

- Dùng các dung môi trợ: Có thể hoà tan dược chất vào dung môi trợ, sau đó phối hợp với tá dược. Thường dùng là: Propylen glycol, dimethylsulfoxid (DMSO), dimethylformamid (DMF), dimethyl acetamid (DMA), transcitol, isopropylmiristat... [Các dung môi trợ này không những có tác dụng làm tăng độ tan và tốc độ hoà tan của dược chất ít tan mà còn làm giảm tính đối kháng của lớp sừng, vì vậy cải thiện được SKD của dược chất.]

- [Các chất tạo phức dễ tan: Hay dùng nhất là cyclodextrin.]

- Trong những năm gần đây, người ta chú ý nhiều tới một biện pháp kỹ thuật mới nhằm làm tăng độ tan và tốc độ hoà tan của dược chất ít tan, do vậy cải thiện được SKD của nhiều dược chất trong các dạng thuốc bán rắn (đạn, mỡ...), thuốc rắn (bột, cốm pha hỗn dịch, viên nén, viên nang...). Đó là việc nghiên cứu chế tạo và ứng dụng các hệ phân tán rắn (Solid Dispersion System). Có thể định nghĩa hệ phân tán rắn (HPTR) là hệ, trong đó các dược chất ít tan được hoà tan hay phân tán trong các chất mang trợ, thân nước (carier) hoặc cốt (matrix) trợ, có tính thân nước cao do chứa nhiều nhóm thân nước trong phân tử.

+ Ảnh hưởng của hệ số khuếch tán, pH và mức độ ion hoá:

Như trên đã nói, cơ chế chính của sự hấp thu thuốc qua da là sự khuếch tán thụ động, vì vậy trong đa số các trường hợp, hằng số tốc độ hấp thu thuốc qua da là hàm số của hệ số phân bố và hệ số khuếch tán. Hệ số khuếch tán thể hiện khả năng của các phân tử chuyển vận từ vùng có nồng độ cao sang vùng có nồng độ thấp, do đó xác định khả năng đâm xuyên qua lớp sừng của dược chất. Về mặt kỹ thuật bào chế, người ta có thể tác động để làm tăng hệ số khuếch tán khi sử dụng các dung môi trung gian, các tá dược khác nhau và biện pháp thích hợp để bào chế. Các dược chất khác nhau, các dẫn chất khác nhau của cùng một dược chất có hệ số khuếch tán khác nhau, phụ thuộc vào khả năng ion hoá của dược chất và pH của hệ.

Chẳng hạn như: Natri salicylat có hệ số khuếch tán nhỏ hơn acid salicylic trong tá dược khan vì độ tan của nó trong tá dược này nhỏ hơn, do đó khả năng hấp thu cũng kém hơn.

Với các dược chất có tính acid yếu hay kiềm yếu thì mức độ ion hoá phụ thuộc vào pH môi trường. Tính thấm qua da của một số dược chất rất khác nhau khi ở dạng ion hoá với dạng không ion hoá. Chẳng hạn như: Hệ số thấm qua da chuột nhắt của lidocain base lớn hơn lidocain hydroclorid 15 lần, còn với da người lớn hơn 52 lần khi pha dung dịch lidocain trong hỗn hợp dung môi gồm 40% propylen glycol và 60% nước.

+ Ảnh hưởng của hệ số phân bố (K):

Hệ số phân bố của dược chất trong hai pha khác nhau (dầu - nước) là tỷ số độ tan bão hoà của nó trong hai pha ở cùng điều kiện.

Trong thực tế, người ta thường sử dụng phương pháp thực nghiệm để xác định hệ số phân bố của một dược chất bằng cách dùng nước và n-octanol. Hệ số phân bố dầu - nước của dược chất có ý nghĩa quan trọng bởi vì nó liên quan trực tiếp tới năng lượng để dược chất đi từ pha này sang pha khác. Có thể sử dụng hệ số phân bố làm thước đo để lựa chọn tá dược cho dạng thuốc hấp thu qua da.

Da được cấu tạo bởi nhiều lớp thân dầu, thân nước xen kẽ nhau, cho nên nếu dược chất chỉ thân dầu hoặc chỉ thân nước ($K \geq 1$ hoặc ≤ 1) thì sẽ khó thấm qua da. Qua thực nghiệm, người ta nhận thấy, các dược chất có hệ số phân bố dầu - nước xấp xỉ bằng 1 sẽ dễ hấp thu qua da.

Hệ số phân bố có thể bị thay đổi theo các cách khác nhau, chẳng hạn như sự phân ly, tạo phức, tạo mixen... Trong thuốc mỡ, dược chất không những chỉ phân bố giữa hai pha dầu - nước mà còn giữa tá dược với các mixen của các chất diện hoạt nếu có, mặt khác, khi bôi thuốc lên da, còn có sự phân bố giữa tá dược và lớp sừng...

Loại dầu sử dụng có ý nghĩa nhất định đối với hệ số phân bố. Ngoài ra, nó còn có thể bị ảnh hưởng bởi các hợp phần khác trong công thức như: Các dược chất khác dùng phối hợp, bản chất tá dược sử dụng, các chất phụ (chất bảo quản, ổn định, tăng độ tan, tăng tính thấm...).

+ Ảnh hưởng của nồng độ thuốc:

Theo định luật Fick, tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với chênh lệch nồng độ giữa trên và dưới màng. Cũng vì vậy, trong thực tế, người ta thường sử dụng nồng độ dược chất khá cao để tạo ra sự chênh lệch nồng độ. Tuy nhiên, cần phải có sự nghiên cứu đầy đủ mới có thể chọn được nồng độ tối ưu.

+ Ảnh hưởng của dẫn chất:

Một dược chất có thể có nhiều dẫn chất khác nhau, và hiển nhiên là có sự khác nhau về tính chất lý học, hoá học và mức độ tác dụng. Điều này thể hiện rất rõ ở nhiều dược chất thường dùng trong dạng thuốc hấp thu qua da. Chẳng hạn như: Các corticoid dùng ngoài, các kháng sinh, các chất chống viêm không steroid.

Do có sự khác nhau về lý tính (độ tan, dạng kết tinh và thù hình, hệ số phân bố, hệ số khuếch tán...) cho nên, trong cùng một hệ tá dược như nhau nhưng mức độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược sẽ khác nhau do đó mức độ và tốc độ hấp thu qua da cũng khác nhau.

Ví dụ: So sánh mức độ hấp thu qua da của các dẫn chất: Estradiol diacetat, E.acetat, E.valerat, E. alcol, E.heptanoat và E.cypionat, Chien và cộng sự đã thu được kết quả như sau: Hấp thu tốt nhất là E.diacetat và kém nhất là E.cypionat. Mức độ hấp thu của estradiol tùy thuộc vào ở mạch alkyl của acid đã este hoá với estradiol.

2.2.2. Ảnh hưởng của tá dược:

Nhiều công trình nghiên cứu về SDH thuốc hấp thu qua da đã chứng minh rằng: [Đặc tính của tá dược có ý nghĩa rất lớn đối với mức độ và tốc độ giải phóng dược chất cũng như mức độ và tốc độ hấp thu dược chất qua da.] Rõ ràng là tùy thuộc vào bản chất của tá dược sử dụng, có thể làm thay đổi SKD của thuốc.

[Tá dược thuốc mỡ có ảnh hưởng tới quá trình hydrat hoá lớp sừng, nhiệt độ bề mặt da, độ bám dính của thuốc lên da.] Mặt khác, rất nhiều trường hợp độ tan, hệ số phân bố, hệ số khuếch tán của dược chất cũng chịu ảnh hưởng của tá dược. [Mức độ ion hoá của các dược chất mang tính acid yếu hoặc base yếu cũng như sự hấp thu của các chất không ion hoá phụ thuộc vào pH của tá dược. Những thuộc tính này dẫn tới làm thay đổi độ tan, tốc độ tan của dược chất, do đó trực tiếp ảnh hưởng tới mức độ giải phóng hoạt chất cũng như mức độ hấp thu thuốc qua da.]

Nói chung, [để làm tăng tốc độ thấm và hấp thu thuốc qua da, tá dược cần phải có thể nhiệt động cao.] Ví dụ: Các polyethylen glycol tạo phức với acid salicylic vì vậy ở nồng độ đã cho, hoạt độ nhiệt động nhỏ, do đó tốc độ giải phóng, tốc độ hấp thu cũng nhỏ.

Trong thực tế, khi thiết kế, xây dựng công thức, cần chú ý tới mục tiêu điều trị, yêu cầu về mức độ giải phóng và hấp thu, căn cứ vào bản chất của dược chất, các chất phụ sử dụng mà chọn tá dược và dạng thuốc cho phù hợp, chẳng hạn như: mỡ, gel, kem D/N hoặc N/D...

2.2.3. Ảnh hưởng của các chất làm tăng hấp thu:

Các chất làm tăng hấp thu sử dụng trong thành phần của các chế phẩm dùng theo đường qua da giữ vai trò quan trọng trong quá trình giải phóng cũng như hấp thu của dược chất ít thấm được gọi chung là các chất làm tăng hấp thu (enhancer, promotor).

Các chất được sử dụng làm tăng hấp thu qua da trong công thức của chế phẩm phải đảm bảo một số yêu cầu sau:

Không độc, không kích ứng da và niêm mạc.

Phải tương đối trơ về các mặt (lý, hoá, vi sinh vật), không có tác dụng dược lý riêng.

Làm tăng hấp thu với nồng độ tương đối thấp.

Không gây ra các tương kỵ hoặc tương tác với dược chất hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm.

Có thể sắp xếp các chất làm tăng hấp thu qua da thành 11 nhóm

TT	Nhóm chất	Ví dụ
1	Sulfoxid	Dimethyl sulfoxid (DMSO) Decylmethyl sulfoxid
2	Alcol	Các alcanol: Ethanol, propanol, butanol, alcol benzylic...
3	Acid béo	Các alcol béo: Caprylic, lauric, cetylic, ceto-stearyllic Mạch thẳng: oleic, stearic, caprylic, lauric, myristic, valeric, heptanoic... Mạch nhánh: Isovaleric, neodecanoic...
4	Ester của acid béo	Isopropyl myristat (IPM), isopropyl palmitat, ethyl acetat, ethyl oleat...
5	Polyol	Propylen glycol (PG), glycerol, polyethylen glycol (PEG).
6	Amid	Ure, dimethyl acetamid (DMA), dimethyl formamid (DMF), dimethyl octamid... Dẫn chất của pyrolidon Amid vòng: 1-doeclaza cycloheptan-2-one (Azon) Diethanolamin, triethanolamin (TEA)...
7	Các chất điện hoạt	Anion: Natri (laurat, laurylsulfat) Cation: Benzalkonium clorid, cetyltrimethyl amoni bromid Không ion hoá: Tween (20,40,60,80), Poloxamer (132, 182, 184), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Myrj (45, 51, 52), Miglyol 840 Muối mật: Natri cholat, natri taurocholat Lecithin
8	Terpen	Hydrocarbon: d-limonen, α -pinen... Alcol: α -terpineol, terpinen-4-ol... Ceton: menthol, piperiton, carvon Oxid: cyclohexen, limonen. Tinh dầu: hồi, khuynh diệp...
9	Hydrocarbon (alcan)	n-heptan, n-octan, n-decan...
10	Acid hữu cơ	Acid salicylic và các salicylat (methyl, ethyl, dẫn chất propyl glycol), acid succinic, citric.
11	Cyclodextrin & dẫn chất	α , β , γ cyclodextrin, HP - cyclodextrin

Một số chất làm tăng hấp thu thường dùng

+ Các chất diện hoạt:

Các chất diện hoạt ngày càng được sử dụng nhiều trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc nói chung, dạng thuốc hấp thu qua da nói riêng. Trong công thức thuốc mỡ, gel, kem... người ta dùng các chất diện hoạt với mục đích làm tăng độ tan của dược chất ít tan, làm chất nhũ hoá, gây thấm và làm tăng hấp thu.

Các chất diện hoạt ảnh hưởng tới tính thấm và hấp thu của dược chất vì nó làm giảm khả năng đối kháng của lớp sừng. Chúng tác động trực tiếp lên các màng sinh học, vì vậy làm thay đổi thành phần và tốc độ của quá trình tổng hợp một vài phospholipid, làm thay đổi quá trình hydrat hoá collagen, làm biến tính protein, tăng nhiệt độ bề mặt da, tăng tuần hoàn của hệ mạch. Tác dụng này thể hiện rõ nhất ở các span và tween.

Các chất diện hoạt ảnh hưởng tới tính thấm và hấp thu thuốc qua da do làm thay đổi mức độ và tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi tá dược, bởi vì:

- Chất diện hoạt làm thay đổi độ tan, thay đổi hệ số phân bố, hệ số khuếch tán của dược chất với tá dược cũng như giữa tá dược với các lớp của da.

- Làm thay đổi độ nhớt của thuốc (chủ yếu là giảm) do vậy làm tăng tốc độ khuếch tán dược chất.

- Làm giảm sức căng bề mặt ở giới hạn các pha vì thế dược chất có khả năng tăng tính thấm, thuốc mỡ được dàn đều trên bề mặt của da và tạo nên một lớp thuốc có bề dày đồng nhất. Tác dụng của chất diện hoạt phụ thuộc vào bản chất, số lượng và giá trị HLB của nó. Mức độ và tốc độ giải phóng dược chất đạt được cao nhất ở giá trị giới hạn của cân bằng dầu - nước.

Tuy nhiên, cũng có một số trường hợp, chất diện hoạt làm giảm hấp thu qua da, đôi khi gây ra kích ứng nơi bôi thuốc.

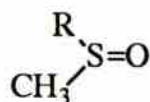
+ Dung môi:

Một số dung môi hữu cơ được sử dụng như các chất mang đối với các dược chất khác nhau bởi vì nó có thể mang thuốc qua da vào tới hệ tuần hoàn. Cơ chế có thể giải thích như sau: Dung môi làm giảm tính đối kháng của da vì nó hoà tan các lipid trong da, làm thay đổi cấu trúc của các lipoprotein, làm tăng quá trình hydrat hoá của da. Ngoài ra, dung môi cũng làm tăng độ tan của các dược chất ít tan, do đó làm tăng mức độ, tốc độ giải phóng cũng như mức độ và tốc độ hấp thu.

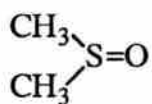
Các dung môi được coi là vạm vỡ hay dùng nhất hiện nay là:

- Nhóm các alkyl methyl sulfoxid.

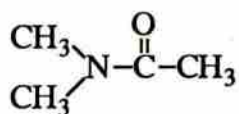
Công thức chung:



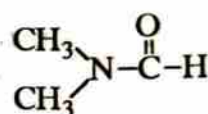
Một số dung môi điển hình:



Dimethylsulfoxid
(DMSO)



N,N- dimethyl
acetamid (DMA)



N,N-dimethylformamid
(DMF)

Những dung môi này háo nước, tác động lên hàng rào của da bằng cách làm trương nở tầng nền tế bào và thay thế nước trong tầng nền, tạo điều kiện cho được chất dễ thấm qua.

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng tỏ rằng DMSO, DMA, DMF làm tăng hấp thu qua da nhiều loại dược chất khác nhau như: Các barbituric, các steroid, griseofulvin, chống viêm không steroid như: Phenylbutazon, piroxicam, ibuprofen..., các chất gây tê tại chỗ, các kháng sinh và các amoni bậc 4. Nhiều công trình nghiên cứu sử dụng phối hợp DMSO với propylen glycol hoặc acid oleic và cho thấy rằng số lượng thuốc hấp thu qua da cao hơn hẳn so với dùng riêng lẻ từng dung môi. Đôi khi thấy hiện tượng kích ứng da khi sử dụng DMSO trong thành phần của chế phẩm bôi ngoài da.

Việc sử dụng các dung môi trợ trong thành phần của các thuốc hấp thu qua da theo tỷ lệ nào để đạt hiệu quả tối ưu cần phải được nghiên cứu một cách kỹ lưỡng, cụ thể đối với từng dược chất, từng hệ tá dược sử dụng cũng như các chất phụ khác. Đã có nhiều công trình nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ propylen glycol hoặc DMSO tới sự hấp thu thuốc qua da. Nhưng qui luật chung nhất thì gần như chưa được thống nhất. Chẳng hạn như: Một số tác giả cho rằng mức độ hấp thu thuốc qua da tăng theo số lượng propylen glycol trong công thức.

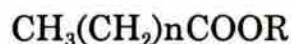
+ Một số chất làm tăng hấp thu khác:

Cũng như các chất diện hoạt, các dung môi trợ, các chất làm tăng hấp thu qua da ngày càng được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi, nhất là với các hợp chất ít thấm qua da như các corticosteroid, chống viêm không steroid (NSAID)...

Cơ chế làm tăng hấp thu qua da của các hợp chất này còn chưa rõ ràng. Nhưng nhìn chung, nhiều người giải thích là các chất này có tương tác với lipid của lớp sừng, làm giảm khả năng đối kháng của chúng, giúp được chất thấm qua dễ dàng hơn.

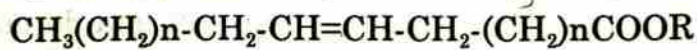
Ngoài các dung môi đã nói ở trên, các chất làm tăng hấp thu còn có thể kể tới:

- Các acid béo no và các este alkyl của chúng, công thức chung:



trong số đó, acid caprilic hay được dùng.

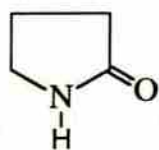
- Acid béo không no và các este alkyl của chúng, công thức chung:



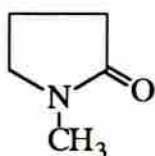
Acid oleic được sử dụng nhiều hơn cả để làm tăng tính thấm của nhiều hợp chất.

Ngoài các cơ chế giải thích trên, còn một số tác giả kết luận rằng các acid béo no hoặc không no, các este alkyl của chúng có khả năng làm tăng quá trình hydrat hoá lớp sừng, khiến nó mềm ra và được chất dễ đâm xuyên qua hàng rào bảo vệ này.

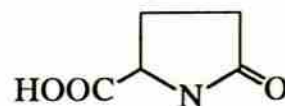
- Các dẫn chất của pyrrolidon:



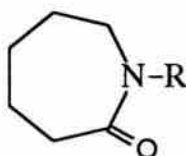
2 - pyrrolidon



N - methyl, pyrrolidon



Acid 2-pyrrolidon
5-carboxylic



1-alkyl azacyclo heptan -2- one, nếu $\text{R}=(\text{CH}_2)_{11}\text{-CH}_3$, có tên Azon.

Azon được dùng nhiều nhất trong số các chất làm tăng hấp thu qua da. Có thể dùng riêng hoặc đa phần các trường hợp hay phối hợp với các acid oleic, propylen glycol... để làm tăng tính thấm của các kháng sinh, các hoạt chất chống nấm, các corticosteroid dùng ngoài, các nội tiết tố, các hoạt chất chống phân bào như 5-fluorouracil...

Agwala và cộng sự đã nghiên cứu tính thấm của verapamin hydroclorid (hoạt chất có tác dụng chống co thắt phế quản) qua da chuột cống. Kết quả cho thấy: Khi nồng độ azon tăng dần từ 3% lên 7% và 12% thì số lượng thuốc hấp thu tăng tương ứng là 5,11 và 22 lần. Cũng các tác giả này đã chứng minh rằng: Khi sử dụng azon 3% trong công thức, sự hấp thu của verapamin HCl qua các loại da cũng khác nhau: Qua da chuột cống tăng 5 lần, da chuột nhắt tăng 70 lần, còn da người tăng 3 lần.

Một nhóm các nhà khoa học Nhật Bản và Tiệp Khắc đã chứng minh rằng sự hấp thu qua da của insulin tăng lên khoảng 30 lần nếu sử dụng 0,1% azon trong hỗn hợp tá dược có 40% propylen glycol.

Wotton và cộng sự đã chỉ ra rằng: Số lượng metronidazol hấp thu qua da tăng lên khoảng 25 lần khi có thêm 1% azon, phối hợp với 18% propylen glycol. Một số nhà nghiên cứu trường đại học tổng hợp Wale (Brain và CS)

đã sử dụng azon với nồng độ 3% trong gel với carbomer chứa 1% methotrexat nhằm mục đích làm tăng hấp thu qua da của dược chất có tác dụng chống phân bào này. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng: Nếu không có azon, methotrexat chỉ thấm qua da với tốc độ $0,26 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$, nếu có thêm 3% azon, tốc độ thấm của dược chất tăng lên $19 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{h}$, tức là mức tăng hấp thu qua da khoảng 73 lần...

2.2.4. Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế:

Phương pháp bào chế có ý nghĩa rất căn bản đối với mức độ và tốc độ giải phóng của hoạt chất ra khỏi tá dược. Do đó ảnh hưởng tới SKD của chế phẩm. Bởi vì biện pháp kỹ thuật xác định trạng thái lý, hoá của dược chất (phân tử, ion...).

Điều kiện sản xuất, máy móc và trang thiết bị cũng có ý nghĩa đối với quá trình phân tán, hoà tan dược chất vào trong hệ nói chung. Chẳng hạn như: Chế độ gia nhiệt, khuấy trộn, hút không khí...

Ngoài ra, còn phải kể tới chất lượng vật liệu dùng để chế tạo bao gói trực tiếp sản phẩm và chế độ bảo quản. Các yếu tố này ảnh hưởng trực tiếp tới độ ổn định, chất lượng của chế phẩm.

Chương 8.

CÁC DẠNG THUỐC ĐẶT

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Thuốc đặt là những dạng thuốc phân liều, có thể rắn ở nhiệt độ thường, khi đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể, thì chảy lỏng hoặc hoà tan trong niêm dịch để giải phóng được chất nhằm gây tác dụng điều trị tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

Thực ra thuốc đặt là tên gọi chung cho các dạng: Thuốc đạn, thuốc trứng và thuốc bút chì. Tuy có hình thù, kích thước và khối lượng khác nhau nhưng các dạng thuốc này thường được xếp chung là thuốc đặt vì giống nhau về cách dùng, thành phần và kỹ thuật bào chế.

2. Vài nét về lịch sử phát triển

Thuốc đặt là những dạng thuốc có lịch sử lâu đời. Từ 500 năm trước công nguyên Hypocrat đã viết về việc chữa hen bằng cách dùng thuốc dạng viên đặt vào trực tràng. Năm 200 sau công nguyên Galen đã áp dụng phương pháp tẩy bằng cách đặt vào trực tràng viên thuốc chế bằng xà phòng.

Trải qua nhiều thế kỷ việc sử dụng thuốc đặt hầu như không có tiến bộ gì đáng kể. Cuối thế kỷ 18 khi Antoine Baume sử dụng bơ cacao làm tá dược đã tạo cho các dạng thuốc đặt một bước phát triển mới, tuy nhiên dạng thuốc đặt vẫn ít được phát triển so với các dạng thuốc khác. Mãi đến những năm 1930, ở các nước châu Âu người ta mới chú ý đến những ưu điểm của dạng thuốc đạn và đã sử dụng dạng thuốc này thay thế dạng thuốc uống trong các trường hợp: Dược chất có mùi vị khó chịu, dễ gây nôn khi uống, dược chất dễ bị phá huỷ bởi dịch dạ dày, hoặc dược chất bị chuyển hoá nhanh ở gan. Sau những năm 1960 với sự ra đời của môn sinh dược học đã làm cho dạng thuốc đạn trở thành thuốc có tính thời sự và có nhiều triển vọng trong điều trị. Hiện nay ở các nước châu Âu dạng thuốc đặt chiếm từ 2 - 3% trong tổng số thuốc lưu hành trên thị trường và với xu thế ngày càng tăng.

Ở Việt Nam cho đến nay các dạng thuốc đặt vẫn chưa được chú ý phát triển có thể do nhiều nguyên nhân:

- Nước ta nằm ở vùng khí hậu nhiệt đới việc sản xuất và bảo quản thuốc đặt có nhiều khó khăn.

- Nhân dân ta chưa quen với việc sử dụng các dạng thuốc đặt.

- Một nguyên nhân không kém phần quan trọng là do điều kiện kinh tế có hạn, chúng ta chưa có được những tá dược thích hợp cũng như những trang thiết bị hiện đại để sản xuất các dạng thuốc đặt. Chắc chắn rằng trong tương lai cùng với sự phát triển kinh tế của đất nước, các dạng thuốc đặt sẽ ngày càng phát triển để đáp ứng nhu cầu phòng và chữa bệnh ngày càng cao của nhân dân.

3. Phân loại và đặc điểm của dạng thuốc đặt

3.1. Phân loại thuốc đặt:

Căn cứ vào nơi đặt các dạng thuốc đặt được phân thành 3 loại có tên gọi như sau:

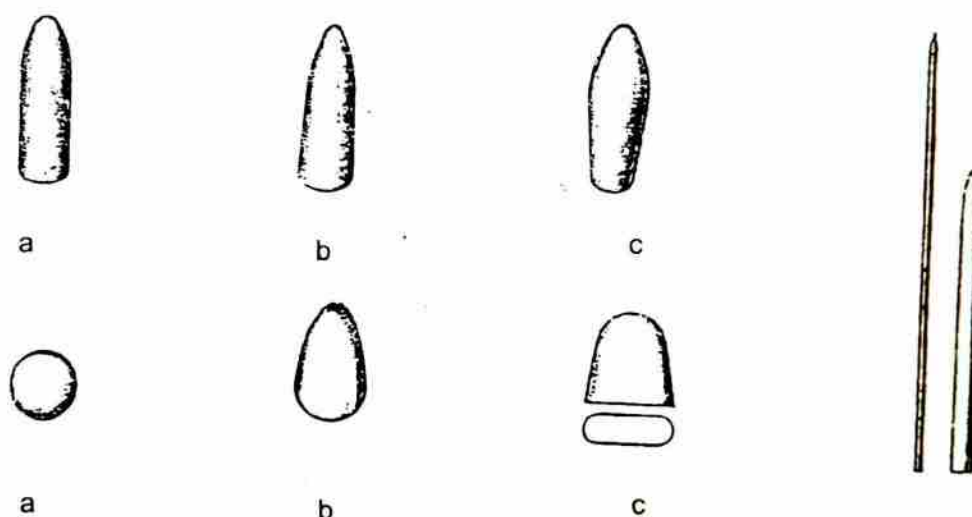
Đặt trực tràng: Có tên gọi là thuốc đạn (Suppositoria Rectalis)

Đặt âm đạo: Có tên gọi là thuốc trứng (Suppositoria Vaginalis)

Đặt niệu đạo hoặc các hốc nhỏ hơn hoặc các lỗ rò: Có tên gọi là thuốc bút chì (Styli medicamentosi)

3.2. Đặc điểm:

3.2.1. Về hình thù, kích thước và khối lượng (hình 1):



Hình 8.1. Hình dạng của các loại thuốc đặt

1.1. Thuốc đạn: a. Hình trụ; b. Hình nón; c. Hình thủy lôi

1.2. Thuốc trứng: a. Hình cầu; b. Hình trứng; c. Hình lưới

1.3. Thuốc bút chì

– Thuốc đạn: Thường có dạng hình trụ, hình nón và hình thủy lôi (hình 1.1) có đường kính từ 10-15mm, chiều dài 30-40mm, khối lượng từ 1-3gam, trung bình 2 gam, loại dùng cho trẻ em thường có khối lượng 1 gam.

– Thuốc trứng: Thường có dạng hình cầu (globula), hình trứng (ovula) và hình lưỡi (pessaria) (hình 1.2) có khối lượng từ 3-10 gam, trung bình 5gam.

– Thuốc bút chì: Có hình giống lõi bút chì một đầu nhọn (hình 1.3) có đường kính từ 1-4mm, chiều dài từ 6-20cm, khối lượng từ 0,5-4gam.

3.2.2. Về tác dụng:

Các dạng thuốc trứng, thuốc bút chì được dùng chủ yếu để gây tác dụng điều trị tại chỗ như: Sát trùng, giảm đau, cầm máu, làm dịu, làm săn se, chống nấm... Riêng dạng thuốc đạn ngoài các tác dụng điều trị tại chỗ giống như trên còn được dùng rất phổ biến để gây tác dụng điều trị toàn thân. Trong thực tế thường gặp các thuốc đạn hạ sốt giảm đau, an thần gây ngủ, chữa hen phế quản, thấp khớp, sốt rét, tim mạch...

4. Sự hấp thu được chất từ thuốc đạn và các yếu tố ảnh hưởng

4.1. Sự hấp thu được chất từ thuốc đạn:

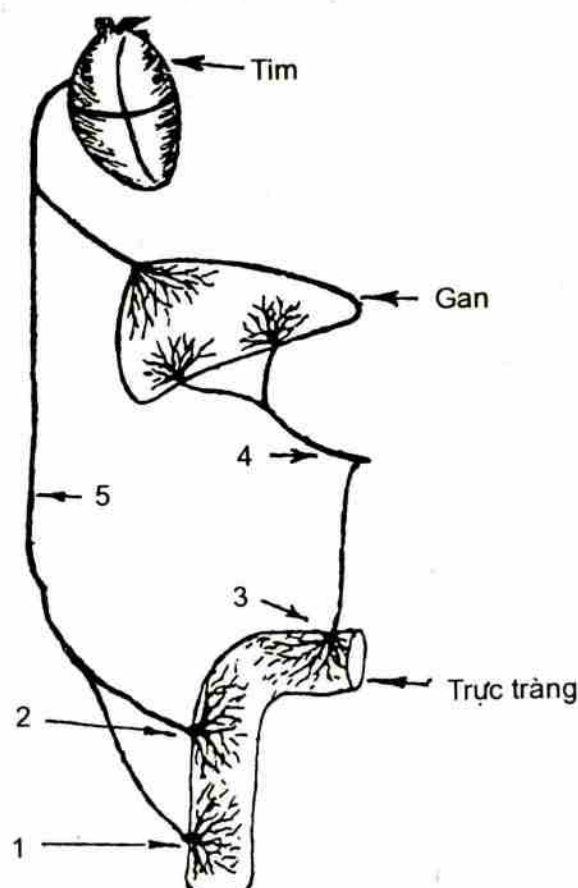
Do đặc điểm sinh lý riêng, trực tràng có hệ tĩnh mạch dày đặc được chia thành ba vùng: Tĩnh mạch trực tràng dưới, tĩnh mạch trực tràng giữa và tĩnh mạch trực tràng trên. Sau khi đặt vào trực tràng, viên thuốc được chảy lỏng hoặc hoà tan trong niêm dịch, được chất được giải phóng và hấp thu vào cơ thể theo các đường sau:

Đường thứ nhất: Theo tĩnh mạch trực tràng dưới (1) và tĩnh mạch trực tràng giữa (2) qua tĩnh mạch chủ dưới (5) rồi vào hệ tuần hoàn chung không phải qua gan.

Đường thứ hai: Theo tĩnh mạch trực tràng trên (3) vào tĩnh mạch cửa (4), qua gan rồi vào hệ tuần hoàn chung.

Đường thứ ba: Theo hệ lympho rồi vào hệ tuần hoàn. Trên thực tế lượng được chất được hấp thu theo hệ lympho là không đáng kể, có thể xem như từ dạng thuốc đạn được chất được hấp thu vào cơ thể theo 2 đường trên là chủ yếu.

Về tỷ lệ được chất được hấp thu theo mỗi đường nhiều công trình nghiên cứu bằng thực nghiệm đã chứng minh rằng: Tùy thuộc vào vị trí của viên thuốc đặt vào trực tràng, nếu như viên thuốc đặt ở vùng tĩnh mạch trực tràng dưới thì tỷ lệ được chất được hấp thu theo đường thứ nhất là 70% và theo đường thứ hai là 30%, còn nếu như viên thuốc đặt ở vùng tĩnh mạch trực tràng giữa thì tỷ lệ được chất được hấp thu theo mỗi đường là 50%.



Hình 8.2. Sơ đồ tuần hoàn tĩnh mạch trực tràng

- | | |
|------------------------------|-----------------------|
| 1. Tĩnh mạch trực tràng dưới | 4. Tĩnh mạch cửa |
| 2. Tĩnh mạch trực tràng giữa | 5. Tĩnh mạch chủ dưới |
| 3. Tĩnh mạch trực tràng trên | |

Qua đó cho thấy dạng thuốc đạn có nhiều ưu điểm:

- Có khoảng từ 50-70% lượng dược chất sau khi hấp thu được chuyển vào hệ tuần hoàn không phải qua gan không bị phân huỷ ở gan trước khi gây tác dụng.

- Dạng thuốc đạn còn thích hợp với các dược chất có mùi khó chịu, dễ gây nôn mửa khi uống, các dược chất dễ bị phân huỷ bởi dịch dạ dày, hoặc các dược chất bị chuyển hoá nhanh ở gan.

- Dạng thuốc đạn cũng thích hợp với người bệnh là phụ nữ có thai dễ bị nôn khi uống thuốc, trẻ em còn bé rất sợ uống thuốc trường hợp người bệnh ở trạng thái hôn mê không thể uống thuốc.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn:

Sự hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn là một quá trình phức tạp, phụ thuộc vào khá nhiều yếu tố. Các yếu tố sinh học liên quan tới cấu tạo trực tràng và các yếu tố dược học liên quan tới: Tính chất lý hoá học của dược chất, tá dược sử dụng, kỹ thuật bào chế và cách dùng.

4.2.1. Các yếu tố sinh học:

– Niêm dịch: Trực tràng của người chỉ có một lượng nước rất nhỏ chừng 3ml được gọi là niêm dịch trực tràng, niêm dịch có một vai trò quan trọng trong quá trình hấp thu dược chất từ thuốc đạn. Sau khi được giải phóng khỏi tá dược chỉ dưới dạng hoà tan trong niêm dịch dược chất mới được hấp thu qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn chung. Niêm dịch được coi là dung môi cần thiết để hoà tan dược chất. Vì vậy trong những trường hợp cơ thể bị mất nước do bệnh lý hoặc do táo bón... thì sự hấp thu dược chất từ thuốc đạn là khó khăn, ngược lại trường hợp trực tràng được thụt rửa trước khi đặt thuốc thì sự hấp thu dược chất được thuận lợi hơn.

– pH của niêm dịch trực tràng:

Niêm dịch trực tràng có pH từ 7,6-8, hơi kiềm so với máu và không có khả năng đệm. Chính vì vậy dược chất từ thuốc đạn có thể làm thay đổi pH của niêm dịch trực tràng. Những dược chất có tính acid hoặc base yếu ít phân ly không làm thay đổi pH của niêm dịch thì được hấp thu nhanh qua niêm mạc trực tràng. Ngược lại những dược chất có tính acid hoặc base mạnh làm thay đổi pH của niêm dịch đều chậm hấp thu qua niêm mạc.

– Sự co bóp của trực tràng:

Sự co bóp và nhu động của trực tràng giúp cho dược chất được hoà tan và khuếch tán nhanh qua niêm mạc, còn lớp chất nhầy phủ trên bề mặt trực tràng sẽ làm chậm sự khuếch tán và hấp thu qua niêm mạc.

– Hệ tĩnh mạch trực tràng:

Hệ tĩnh mạch trực tràng dày đặc tuần hoàn với lưu lượng 50ml/1phút là rất có ý nghĩa với sự hấp thu dược chất từ thuốc đạn, đặc biệt theo tĩnh mạch trực tràng dưới và giữa dược chất được chuyển vào hệ tuần hoàn chung không qua gan. Qua đó cho thấy nếu như dùng những tá dược chảy lỏng hoặc hoà tan nhanh vào niêm dịch để cố định dược viên thuốc ở vùng tĩnh mạch trực tràng dưới thì hoà toàn có thể tăng sinh khả dụng của thuốc vì tránh cho dược chất không phải qua gan lần đầu.

4.2.2. Các yếu tố dược học:

4.2.2.1. Dược chất:

– Độ tan của dược chất:

Để hấp thu qua niêm mạc trực tràng dược chất phải được hoà tan trong niêm dịch có sự tiếp xúc tối đa với bề mặt hấp thu. Độ tan của dược

chất có ảnh hưởng nhiều đến tốc độ và mức độ hấp thu qua niêm mạc. Từ dạng thuốc đạn: Ephedrin sulfat, quinin hydroclorid và natri barbitat có mức độ hấp thu qua niêm mạc trực tràng cao hơn hẳn so với dạng base hoặc acid khó tan trong nước của chúng

– Dẫn chất khác nhau của dược chất:

Dẫn chất khác nhau của cùng một dược chất cũng được hấp thu với mức độ khác nhau. Từ dạng thuốc đạn với tá dược Witepsol H15, hydrocortison được hấp thu khoảng 30% còn dẫn chất acetyl của nó được hấp thu khoảng 60%.

– Mức độ ion hoá:

Nhiều công trình nghiên cứu thực nghiệm cũng đã chứng minh được rằng sự hấp thu qua niêm mạc trực tràng còn phụ thuộc vào mức độ ion hóa của dược chất, những dược chất ở trạng thái ít phân ly thì được hấp thu nhanh qua niêm mạc trực tràng, ngược lại những dược chất phân ly hoàn toàn như những dẫn chất của acid sulfonic và các dẫn chất amoni bậc 4 thì ít được hấp thu qua niêm mạc. Khi cho thêm vào thuốc đạn những muối có khả năng đệm điều chỉnh pH của niêm dịch đến một giá trị thích hợp mà ở đó có dược chất ít chất phân ly thì sự hấp thu dược chất tăng lên rõ rệt.

– Kích thước của các tiểu phân phân tán:

Với các dược chất ít hoà tan trong nước thì kích thước của các tiểu phân phân tán ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hấp thu của niêm mạc trực tràng, vì rằng ở dạng càng mịn thì bề mặt tiếp xúc càng lớn, quá trình hoà tan và hấp thu sẽ càng nhanh. Thuốc đạn với kích thước tiểu phân testosterone 2-3 μ m phân tán trong tá dược Witepsol H15 có mức độ hấp thu khoảng 65%, trong khi đó với kích thước tiểu phân 120 μ m thì mức độ hấp thu là không đáng kể. Vì vậy để tăng mức độ hấp thu của các dược chất ít tan trong nước từ dạng thuốc đạn người ta thường sử dụng dược chất ở dạng siêu mịn.

4.2.2.2. Tá dược:

Sự giải phóng và hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn chỉ xảy ra sau khi viên thuốc đã biến dạng hoàn toàn. Các tá dược béo có nhiệt độ nóng chảy thấp có mức độ giải phóng và hấp thu dược chất tốt hơn các tá dược béo nhiệt độ nóng chảy cao hơn, những thuốc đạn chế với các tá dược béo có t° nóng chảy tăng theo thời gian bảo quản thì khả năng giải phóng và hấp thu dược chất từ chúng cũng sẽ giảm dần theo thời gian bảo quản.

Về ảnh hưởng của tá dược đến khả năng giải phóng và hấp thu dược chất có thể khái quát như sau:

Các dược chất dễ tan trong nước thì được giải phóng và hấp thu tốt từ các tá dược béo.

Các dược chất ít tan trong nước thì được giải phóng và hấp thu tốt hơn từ các dược thân nước.

4.2.2.3. Chất diện hoạt:

Chất diện hoạt có trong thành phần tá dược thuốc đạn ảnh hưởng đáng kể đến khả năng giải phóng và hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn. Người ta thường sử dụng các chất diện hoạt không ion hoá: Tween, Span, Mij. Brij vì những chất này chịu được nhiệt độ, bền vững về mặt hoá học và không độc.

Nhiều tác giả cho rằng chất diện hoạt làm tăng mức độ giải phóng và hấp thu dược chất theo các cơ chế sau:

- Tăng khả năng hoà tan của các dược chất ít tan.
- Thay đổi hệ số phân bố dầu/nước ($\frac{D}{N}$) của các dược chất.
- Làm giảm sức căng bề mặt và làm sạch màng nhầy phủ trên niêm mạc trực tràng.
- Tăng khả năng hấp thu của niêm mạc.

Cũng cần thấy rằng trong một vài trường hợp chất diện hoạt làm tăng độ độc của dược chất trong khi bản thân chất diện hoạt là không độc, chính vì vậy việc cho thêm chất diện hoạt vào thuốc đạn cần phải xem xét sau khi đã nghiên cứu một cách đầy đủ.

5. Yêu cầu chất lượng của các dạng thuốc đặt

Nhìn chung các dạng thuốc đặt phải đáp ứng các yêu cầu sau:

- Phải có hình thù, kích thước và khối lượng phù hợp với nơi đặt, sai số về khối lượng từng viên so với khối lượng trung bình không quá $\pm 5\%$.
- Mỗi viên thuốc phải chứa đựng lượng dược chất yêu cầu, dược chất phải được phân tán đồng đều trong toàn viên thuốc, mặt cắt của viên thuốc phải đồng nhất và hàm lượng dược chất trong một viên định lượng bằng phương pháp quy định sai lệch không quá 10% so với hàm lượng yêu cầu.
- Viên thuốc phải có độ bền cơ học đủ để giữ được hình thù trong quá trình bảo quản và khi sử dụng có thể dùng tay đặt vào các hốc cơ thể một cách dễ dàng.
- Phải nhanh chóng chuyển sang thể lỏng sau khi đặt để giải phóng dược chất. Theo nhiều tài liệu thời gian biến dạng hoàn toàn không quá 30 phút với tá dược béo và không quá 60 phút với tá dược thân nước.
- Phải dịu với niêm mạc nơi đặt và gây được tác dụng điều trị mong muốn.

II. TÁ DƯỢC THUỐC ĐẶT

1. Các yêu cầu đối với tá dược thuốc đặt

Trong thuốc đặt, tá dược có vai trò quan trọng:

- Quyết định độ bền cơ học, thời gian biến dạng hoàn toàn của viên thuốc và ảnh hưởng tới sự giải phóng và hấp thu dược chất, vì có vai trò quan trọng như vậy cho nên tá dược phải giải phóng dược chất nhanh tạo điều kiện cho dược chất hấp thu dễ dàng.

- Thích hợp với nhiều loại dược chất hay gặp trong dạng thuốc đặt, không gây tương kỵ với các dược chất đó, có khả năng tạo với các dược chất thành các hỗn hợp đồng đều.

- Thích hợp với nhiều phương pháp điều chế: Đổ khuôn, nặn hoặc ép khuôn.

- Vững bền, không bị biến chất trong quá trình bảo quản và không gây kích ứng niêm mạc nơi đặt.

Trên thực tế không có tá dược nào hoàn hảo, đáp ứng đầy đủ các yêu cầu trong mọi trường hợp, vì vậy phải tùy theo dạng thuốc cụ thể muốn điều chế, tính chất lý hoá học của dược chất mà lựa chọn tá dược thích hợp để thu được thuốc đặt đáp ứng yêu cầu

2. Phân loại tá dược

Dựa vào khả năng hoà tan và cơ chế giải phóng dược chất người ta chia tá dược thuốc đặt làm ba nhóm như sau:

- Nhóm 1: Các tá dược béo không tan trong nước nhưng chảy lỏng ở thân nhiệt để giải phóng dược chất.

Gồm 2 phân nhóm:

- a. Các dầu mỡ sáp (bơ cacao và các chất thay thế bơ cacao)

- b. Các dẫn chất của dầu mỡ sáp.

- Nhóm 2: Các tá dược thân nước hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất.

Gồm 2 phân nhóm:

- a. Các keo thân nước có nguồn gốc tự nhiên (tá dược gelatin, thạch)

- b. Các keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp (tá dược polyetylen glycol)

- Nhóm 3. Các tá dược nhũ hoá vừa có khả năng chảy lỏng vừa có khả năng nhũ hoá để giải phóng dược chất.

3. Một số tá dược thông dụng

3.1. Các tá dược béo chảy ở thân nhiệt để giải phóng dược chất:

3.1.1. Các dầu mỡ sáp:

– Bơ cacao (Butyrum cacao)

Bơ cacao thu được bằng cách chiết hoặc ép từ hạt của cây cacao (*Theobroma cacao sterculiaceae*)

Là chất rắn màu vàng nhạt, có mùi thơm dễ chịu của cacao, có tỷ trọng ở 20°C là $d = 0,94 - 0,96$, chảy ở 34-35°C, độ đông rắn 25°C, không tan trong nước, ít tan trong cồn, dễ tan trong ete, cloroform.

Cấu tạo bởi este glycerin với các acid béo cao no và chưa no như: Acid palmitic, stearic, oleic, linoleic...

+ Ưu điểm:

1. Có khả năng phối hợp với nhiều loại dược chất để điều chế thuốc đặt.
2. Thích hợp với nhiều phương pháp điều chế: Đổ khuôn, nặn và ép khuôn.
3. Chảy hoàn toàn ở thân nhiệt để giải phóng dược chất, dịu với niêm mạc nơi đặt.

+ Nhược điểm:

1. Nhiệt độ nóng chảy hơi thấp nên không thích hợp làm tá dược thuốc đặt cho các nước nhiệt đới nhất là về mùa hè.
2. Khả năng nhũ hoá kém nên khó phối hợp với các dược chất ở thể lỏng phân cực hoặc dung dịch dược chất trong nước.
3. Nhược điểm cơ bản của bơ cacao là hiện tượng đa hình. Do cấu tạo bởi triglycerid của các acid béo cao no và chưa no, cho nên bơ cacao tồn tại dưới 4 dạng kết tinh α , β , β' , γ có độ chảy và độ đông rắn khác nhau, trong đó chỉ có dạng β là ổn định có nhiệt độ nóng chảy 34-35°C. Khi đun nóng bơ cacao lên nhiệt độ $> 36^\circ\text{C}$ thì bơ cacao sẽ chuyển sang dạng α , β' và γ không ổn định có nhiệt độ nóng chảy từ 22-26°C và nhiệt độ đông đặc từ 16-19°C và gây nên hiện tượng chậm đông).

+ Cách sử dụng:

Khi sử dụng bơ cacao làm tá dược thuốc đặt người ta phải biết cách khắc phục những nhược điểm của bơ cacao.

Để tăng độ cứng và nhiệt độ nóng chảy của bơ cacao người ta thường phối hợp bơ cacao với một tỷ lệ thích hợp các tá dược béo có nhiệt độ nóng chảy cao hơn như:

Sáp ong với tỷ lệ từ 3-6%

Parafin với tỷ lệ từ 1-3%

Để tăng khả năng nhũ hoá của bơ cacao người ta thường phối hợp với một tỷ lệ nhất định các chất nhũ hoá thích hợp:

Lanolin khan nước với tỷ lệ 5 - 10%

Alcol cetylic với tỷ lệ 1-3%

Cholesterol với tỷ lệ 1-3%

Để tránh hiện tượng chậm đông người ta chỉ đun chảy cách thuỷ 2/3 lượng bơ cacao ở nhiệt độ $< 36^{\circ}\text{C}$, giữ lại 1/3 bơ cacao đã làm vụn trộn vào sau cùng, chờ cho khối thuốc chảy đều rồi đổ khuôn, nhằm làm mới cho bơ cacao đông rắn ở dạng β bền vững và ổn định.

Cây cacao có nhiều ở Nam Mỹ. Các nước trên thế giới đều phải nhập bơ cacao từ Nam Mỹ để làm tá dược thuốc đặt. Cây cacao cũng đã được di thực vào nước ta, ở các tỉnh miền Nam Việt Nam cây cacao đã phát triển rất tốt. Ở nước ta bơ cacao mới chỉ được khai thác trong kỹ nghệ bánh kẹo. Tuy chưa được sử dụng rộng rãi làm tá dược thuốc đặt, nhưng các công trình nghiên cứu đã cho thấy bơ cacao của Việt Nam cũng đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn quy định của Dược điển các nước để làm tá dược thuốc đặt.

– Các chất thay thế bơ cacao:

Vì bơ cacao là tá dược phải nhập, nên nhiều nước đã nghiên cứu để tìm những tá dược có thể thay thế bơ cacao, những tá dược thay thế bơ cacao có thể kể đến:

+ Copraol hay bơ dừa: Là phần đặc được tách ra từ dầu dừa, là chất rắn màu trắng, có cấu tạo là este của glycerin với các acid béo cao: Miristic, lauric, palmitic... có nhiệt độ nóng chảy $36,5^{\circ}\text{C}$, độ đông rắn 30°C , có khả năng nhũ hoá tốt hơn bơ cacao, có thể sử dụng làm tá dược thuốc đặt.

+ Tá dược Butyrol:

Để tăng khả năng nhũ hoá của bơ cacao nhiều nước đã phối hợp bơ cacao với các tá dược dầu mỡ sáp theo một tỷ lệ nhất định có tên gọi là tá dược butyrol. Ví dụ theo tỷ lệ sau:

Bơ cacao 27g, Mỡ lợn 63g, sáp ong 3,5g, parafin 6,0g, glycerin 0,5g

Hỗn hợp này có nhiệt độ nóng chảy $35-36^{\circ}\text{C}$, có khả năng nhũ hoá tốt hơn bơ cacao, nhưng không bền vững vì dễ bị ôi khét, chỉ điều chế khi dùng ngay.

3.1.2. Các dẫn chất của dầu mỡ sáp:

– Các dầu mỡ hydrogen hoá:

Các dầu mỡ hydrogen hoá được điều chế bằng cách làm phản ứng cộng hợp hydro vào các gốc acid béo chưa no có trong phân tử dầu mỡ, chúng có ưu điểm là có nhiệt độ nóng chảy cao hơn, ổn định và bền vững hơn, có thể chất thích hợp hơn để làm tá dược thuốc đặt.

Để làm tá dược thuốc đặt người ta thường dùng các chất sau:

- + Dầu lạc hydrogen hoá (Astrafat) có t° nóng chảy 35-36°C.
- + Dầu bông hydrogen hoá (Xalomat) có t° nóng chảy 33-35°C
- + Dầu dừa hydrogen (Suppositol) có t° nóng chảy 35-36°C.
- Các triglycerid bán tổng hợp:

Các triglycerid bán tổng hợp là những tá dược béo được điều chế bằng cách làm phản ứng este hoá giữa glycerin và các acid béo no phân tử có từ 10-18 cacbon. Những chất này đã được nhiều hãng hoá chất sản xuất và được gọi dưới nhiều tên thương mại khác nhau: Witepsol, Estarinum, Massupol... thực ra đây chỉ là một loại chất với tên thương mại thông dụng nhất là Witepsol.

Về thành phần cấu tạo chủ yếu là triglycerid của các acid béo no; ngoài ra còn có thêm một tỷ lệ nhỏ các mono và diglycerid để tăng khả năng nhũ hoá các chất lỏng phân cực, tuy nhiên tỷ lệ này cũng có khác nhau đôi chút làm cho các tá dược này có những chỉ số đặc trưng (độ chảy, độ đông rắn, độ nhớt và chỉ số nước...) hơi khác nhau.

Những tá dược này rất thích hợp để điều chế thuốc đặt trong những điều kiện khác nhau hoặc có yêu cầu khác nhau trong điều trị. Vì có nhiều ưu điểm cho nên những tá dược Witepsol đã được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới làm tá dược thuốc đặt. Những chất tiêu biểu trong các tá dược này có thể kể đến:

+ Witepsol H, loại này gồm: Witepsol H₁₂, Witepsol H₁₅, Witepsol H₁₉, có thể viết gọn lại là Witepsol H₍₁₂₋₁₅₋₁₉₎ có đặc điểm chung là nhiệt độ nóng chảy thấp, khoảng cách giữa nhiệt độ nóng chảy và độ đông đặc nhỏ, dùng để điều chế thuốc đặt có các dược chất có thể làm tăng nhiệt độ nóng chảy của tá dược.

+ Witepsol W₍₂₅₋₃₁₋₃₅₎ có đặc điểm chung là khoảng cách giữa độ chảy và độ đông đặc lớn, độ nhớt tương đối cao, thích hợp để điều chế thuốc đặt có các dược chất khó phân tán cần phải khuấy trộn lâu.

+ Witepsol S₍₅₂₋₅₅₋₅₈₎ có đặc điểm chung là độ chảy tương đối thấp, khi chảy có độ nhớt tương đối cao thích hợp để điều chế thuốc đặt có chứa dược chất có tỷ trọng lớn, dễ lắng khi đổ khuôn.

+ Witepsol E₍₇₅₋₇₆₋₇₉₋₈₅₎ có đặc điểm chung là có nhiệt độ nóng chảy cao, thích hợp để điều chế thuốc đặt về mùa nóng, thuốc đặt có chứa dược chất làm hạ nhiệt độ nóng chảy của tá dược và thuốc đặt cần hạn chế tác dụng tại chỗ.

3.2. Các tá dược thân nước hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất:

3.2.1. Các keo thân nước có nguồn gốc tự nhiên:

+ Tá dược gelatin glycerin: Theo Dược điển Việt Nam 1; tá dược gelatin glycerin có thành phần như sau:

- . Gelatin: 10g
- . Glycerin: 60g
- . Nước: 30g

Cách điều chế: Thái nhỏ gelatin ngâm vào nước cho trương nở. Đun nóng cách thuỷ glycerin lên 55-60°C, đổ gelatin đã ngâm ở trên vào khuấy cho tan hoàn toàn, lọc nhanh qua gạc.

Khi điều chế tá dược gelatin glycerin cần lưu ý:

- Không đun hỗn hợp quá 60°C vì ảnh hưởng tới khả năng tạo gel của gelatin.

- Chỉ điều chế tá dược này khi dùng ngay hoặc chỉ dùng trong một vài ngày, nếu để lâu hơn phải cho thêm chất bảo quản chống nấm mốc thích hợp như nipagin, nipasol với tỷ lệ 0,1-0,2%, hoặc clometaxileol 0,1%...

- Tỷ lệ gelatin glycerin và nước có thể thay đổi chút ít cho phù hợp với tính chất của dược chất và điều kiện khí hậu khác nhau.

- Để điều chế nhanh, giảm bớt thời gian ngâm trương nở với nước, đồng thời tránh một số tương kỵ có thể xảy ra, một số nước đã thay thế gelatin bằng sản phẩm thuỷ phân không hoàn toàn của nó Pharmagel A và Pharmagel B.

- Pharmagel A là sản phẩm thuỷ phân gelatin bằng acid, mang điện tích (+) dùng trong trường hợp thuốc đặt chứa dược chất có tính cation (acid boric, muối amoni)

- Pharmagel B là sản phẩm thuỷ phân gelatin bằng kiềm, mang điện tích (-) dùng trong trường hợp thuốc đặt chứa dược chất có tính anion (ichtyol, colacgol...).

+ Tá dược thạch:

Thạch thường dùng với nồng độ 2% trong hỗn hợp bằng phần glyerin và nước để làm tá dược thuốc trứng. Tá dược này chỉ bền ở môi trường trung tính hoặc hơi kiềm. So với tá dược gelatin tá dược thạch có độ bền cơ học kém hơn, chế với tá dược thạch viên thuốc dễ bị vỡ.

3.2.2. Các keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp:

Chất thông dụng nhất trong keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp là tá dược polyetylglycol (PEG). Để làm tá dược thuốc đặt người ta hay dùng hỗn hợp các PEG ở thể mềm và rắn để hỗn hợp thu được có độ chảy trong khoảng 45-55°C.

Các tá dược PEG có ưu điểm:

- Có nhiệt độ nóng chảy cao hơn thân nhiệt nên viên thuốc có độ bền cơ học cao hơn so với viên thuốc chế từ tá dược béo chảy lỏng ở thân nhiệt. Vì vậy PEG là tá dược thích hợp với điều kiện khí hậu nhiệt đới. †

- Thích hợp để điều chế thuốc đặt có chứa các dược chất ít tan trong nước.

Tuy nhiên tá dược PEG cũng có những nhược điểm:

- Do độ cứng của viên thuốc lớn nên thường gây đau nếu chỗ đặt bị tổn thương, cho nên không dùng để chế thuốc đạn chữa trĩ hậu môn, rò hậu môn.

- Có tính háo ẩm cho nên khi hút niêm dịch thường kích thích nhu động vì vậy nếu thời gian hoà tan quá dài thì viên thuốc có thể bị đẩy ra ngoài.

Có thể sử dụng một trong các hỗn hợp sau đây làm tá dược thuốc đặt:

Hỗn hợp 1:	Polyetylen glycol 1000	96%
	Polyetylen glycol 4000	4%

Hỗn hợp này có độ chảy tương đối thấp nên hoà tan tương đối nhanh trong niêm dịch để giải phóng dược chất, thích hợp để điều chế thuốc đạn nhằm gây tác dụng chung trên cơ thể hoặc thuốc đạn có lượng lớn các dược chất ở dạng bột.

Hỗn hợp 2:	Polyetylen glycol 1000	75%
	Polyetylen glycol 4000	25%

Hỗn hợp này có độ chảy và độ cứng cao hơn hỗn hợp 1, dùng thích hợp trong trường hợp thuốc đặt cần giải phóng dược chất từ từ, hoặc thuốc đặt có chứa dược chất ở thể lỏng.

Hỗn hợp 3:	Polyetylen glycol 1540	30%
	Polyetylen glycol 6000	50%
	Nước	20%

Hỗn hợp này thích hợp để điều chế thuốc đặt có các dược chất dễ tan trong nước.

3.3. Các tá dược nhũ hoá:

Các tá dược nhũ hoá thường là một chất hoặc hỗn hợp các chất có khả năng nhũ hoá mạnh, khi đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể thì vừa có khả năng hút niêm dịch vừa có khả năng chảy lỏng để giải phóng dược chất. Tuy nhiên để đảm bảo giải phóng dược chất một cách chắc chắn người ta chỉ sử dụng các chất nhũ hoá có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn thân nhiệt.

Nhìn chung các tá dược nhũ hoá có thể chất gần giống các tá dược béo. Để chế thuốc đặt nhằm gây tác dụng tại chỗ thường dùng tá dược nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương N/D. Để chế thuốc đặt gây tác dụng toàn thân dùng tá dược nhũ tương kiểu D/N. Với tá dược này sau khi được giải phóng dược chất sẽ khuếch tán dễ dàng vào niêm dịch thấm nhanh qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn chung.

Các tá dược nhũ hoá có ưu điểm:

- Giải phóng dược chất nhanh.

– Sau khi được giải phóng được chất tiếp xúc nhanh với niêm mạc để phát huy tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng chung trên toàn thân.

Một số tá dược nhũ hoá hay dùng để điều chế thuốc đặt.

+ Monolen (hay propylenglycol monostearat)

Là chất rắn, trơn mịn giống bơ cacao, nhưng có độ bền cơ học cao hơn, chảy ở 36°-37°C.

Ưu điểm:

– Thích hợp với nhiều loại dược chất hay được dùng để điều chế thuốc đặt.

– Không có tác dụng dược lý riêng và dịu với niêm mạc nơi đặt.

– Bền vững trong quá trình bảo quản

– Dễ đổ khuôn và dễ lóc khuôn

– Có thể dùng một mình hoặc phối hợp với nhiều tá dược khác để điều chỉnh thể chất

+ Tween 61 (Polyetylglycol 4-Sorbitan monostearat)

Là chất rắn, màu trắng hơi ngà giống bơ cacao nhưng không trơn nhờn như cacao. Chảy ở 35-37°C, có nhiều ưu điểm giống monolin nhưng là chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N.

Để làm tá dược thuốc đặt, tùy trường hợp có thể dùng một mình hoặc phối hợp với các chất nhũ hoá khác, ví dụ có thể dùng các hỗn hợp sau:

Tween 61	60 phần
----------	---------

Tween 60	40 phần
----------	---------

hoặc

Tween 61	90 phần
----------	---------

Glycerin monostearat	40 phần
----------------------	---------

hoặc

Tween 61	} aa
Dầu lạc hydrogen hoá	

Các thành phần tá dược trên có nhiệt độ nóng chảy 35-37°C, có thể phối hợp với nhiều loại dược chất, đảm bảo chảy hoặc rã nhanh, giải phóng dược chất tốt.

Ngoài các thành phần trên cũng có thể sử dụng các tá dược nhũ hoá sau:

Acid stearic 4 phần

Natri stearat 1 phần

Hoặc

Glycerin monostearat 9 phần

Polyetylenglycol 400 monostearat 1 phần

III. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Có 3 phương pháp dùng để điều chế thuốc đặt

- Phương pháp đun chảy đổ khuôn
- Phương pháp nặn
- Phương pháp ép khuôn

Trong 3 phương pháp trên phương pháp đun chảy đổ khuôn là thông dụng nhất, được áp dụng ở cả quy mô bào chế nhỏ và quy mô công nghiệp. Vì dễ cơ giới hoá và tự động hoá nên phương pháp này được sử dụng rộng rãi ở tất cả các nước trên thế giới. Phương pháp nặn và phương pháp ép khuôn ít phổ biến và chỉ được áp dụng ở quy mô bào chế nhỏ.

1. Phương pháp đun chảy đổ khuôn

Phương pháp đun chảy đổ khuôn được thực hiện theo hai giai đoạn

1. Chuẩn bị dụng cụ và nguyên phụ liệu
2. Phối hợp dược chất và tá dược và đổ khuôn

1.1. Chuẩn bị dụng cụ và nguyên phụ liệu:

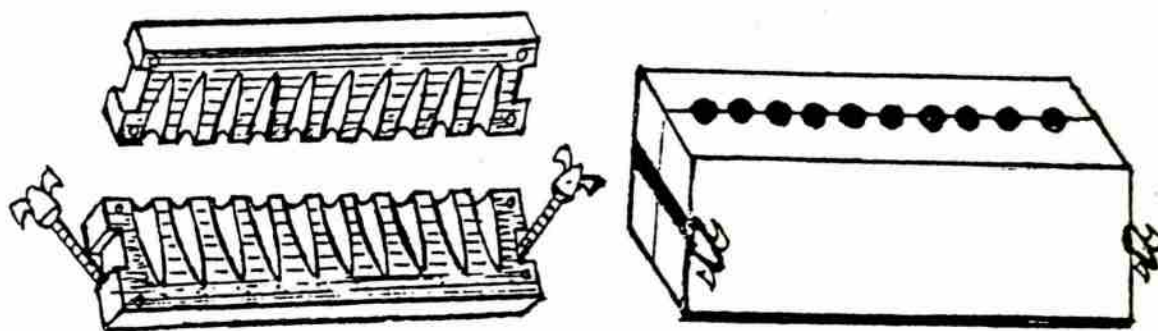
Dụng cụ: Ở quy mô bào chế nhỏ thường sử dụng các dụng cụ sau:

- Dao bằng thép không gỉ, bàn mài hoặc cối chày sứ để làm vụn tá dược và làm mịn dược chất.
- Bát sứ hoặc bát men để đun chảy cách thuỷ tá dược và phối hợp dược chất vào tá dược trước khi đổ khuôn.
- Các loại khuôn bằng kim loại: Đồng, nhôm hoặc thép không gỉ có hình viên thích hợp, có thể tháo lắp dễ dàng để lấy viên thuốc ra khỏi khuôn.

Ở quy mô công nghiệp người ta điều chế thuốc đặt bằng những máy tự động (Hình 4) dán và ép khuôn bằng chất dẻo hoặc giấy thiếc có tráng polypropylen, sau đó rót khối thuốc đã đun chảy vào khuôn bằng những bơm chính xác, hàn kín khuôn và làm lạnh, cuối cùng in nhãn trên viên thuốc và cắt thành từng vỉ chứa 4, 6, 8... viên thuốc.

Để đảm bảo vệ sinh vô khuẩn các dụng cụ trong bào chế phải sạch, khô và được tiệt khuẩn bằng các phương pháp thích hợp: Sấy ở 140 - 160°C

trong thời gian 2 giờ với các dụng cụ bằng kim loại, thuỷ tinh, sứ... hoặc lau bằng bông cotton với các dụng cụ bằng chất dẻo. Với khuôn thuốc thì sau khi rửa sạch và tiệt khuẩn, phải được bôi trơn trước khi đổ khuôn. Nếu thuốc đặt điều chế bằng tá dược béo thì phải bôi trơn khuôn bằng dung dịch xà phòng trong cồn, nếu điều chế bằng tá dược thân nước thì phải bôi trơn khuôn bằng dầu parafin.



Hình 8.3. Khuôn thuốc đạn

• Nguyên liệu

– Khi tính toán nguyên phụ liệu để đảm bảo thu được đúng số lượng viên thuốc cần điều chế thì phải tính dư 10% để trừ hao phần dính dụng cụ:

Ví dụ: Muốn điều chế 10 viên thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn phải tính lượng dược chất và tá dược cho 11 viên.

– Trường hợp dược chất và tá dược có tỷ trọng khác nhau và lượng dược chất trong một viên lớn hơn 0,05g để bảo đảm mỗi viên thuốc chứa đúng lượng chất yêu cầu thì phải dựa vào hệ số thay thế của dược chất với tá dược để tính chính xác lượng tá dược cần lấy.

Người ta qui ước gọi hệ số thay thế thuận (HSTT thuận) của dược chất với tá dược là E và hệ số thay thế nghịch (HSTT nghịch) là F.

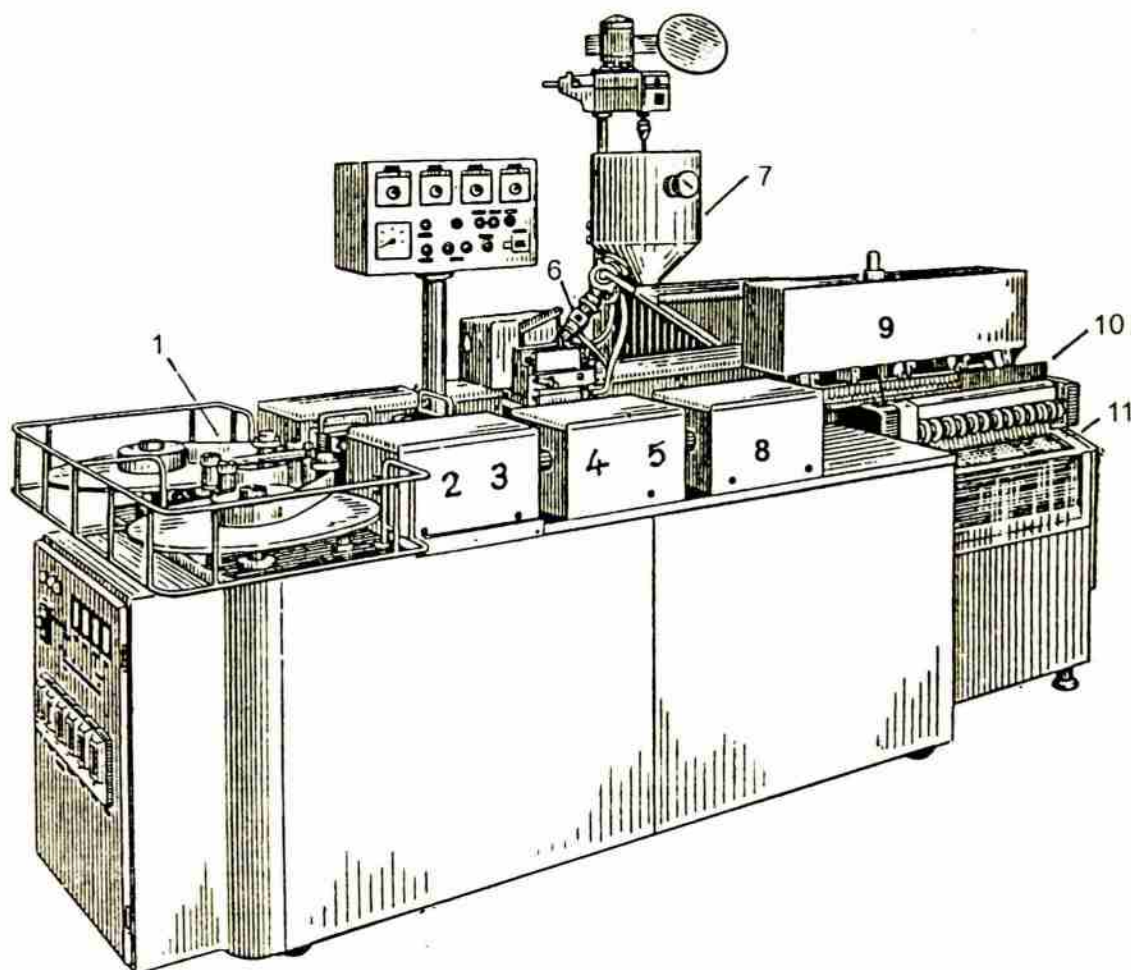
– HSTT thuận (E) của một dược chất với tá dược là lượng dược chất thay thế được 1 gam tá dược về mặt thể tích khi đổ khuôn. Hay nói một cách khác HSTT thuận của 1 dược chất với 1 tá dược là lượng dược chất có thể tích bằng thể tích của 1 gam tá dược đó.

– HSTT nghịch ($F=1/E$) là lượng tá dược có thể tích bằng thể tích của 1 gam dược chất.

HSTT của các dược chất đối với bơ cacao đã được tính sẵn và ghi thành bảng, chúng ta chỉ việc tra bảng và tính lượng tá dược cần lấy (bảng 1).

Ví dụ cách tính nguyên phụ liệu cho đơn thuốc sau:

Rp:	Decmatol	0,15g
	Ichtyol	0,15g
	Bơ cacao vđ	3,00g
	M.F. Sup D.t.d	N°10



Hình 8.4. Máy "Sevac 200S" tự động đổ khuôn và đóng gói thuốc đạn

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Giấy nhôm có trăn Polypropylen | 2-3. Bộ phận tạo khuôn |
| 4-5 Bộ phận dẫn khuôn | 6. Bơm rót thuốc vào khuôn |
| 7. Thùng chứa hỗn hợp dược chất và tá dược; | 8. Hàn kín khuôn |
| 9. Làm lạnh và in nhãn | 10-11. Cắt thành vỉ thuốc |

Đơn thuốc trên cho lượng dược chất và tá dược của một viên yêu cầu điều chế 10 viên như vậy:

Khuôn thuốc 3gam có nghĩa là khuôn chứa được 3 găm bơ cacao không có dược chất, nhưng ở đây khối lượng riêng của bơ cacao và dược chất khác nhau, bơ cacao có khối lượng riêng $d = 0,95$ còn decmatol có khối lượng riêng $d = 2,6$. Vấn đề đặt ra là phải tính xem lượng ichtyol và decmatol đã thay thế được bao nhiêu bơ cacao để tính chính xác lượng bơ cacao cần lấy.

Để thu được đủ 10 viên thuốc ta phải tính nguyên liệu dư 10% có nghĩa là tính nguyên phụ liệu cho 11 viên

Lượng decmatol cần lấy: $0,15 \times 11 = 1,65g$

Lượng ichtyol cần lấy: $0,15 \times 11 = 1,65g$

Chúng ta phải tính xem lượng bơ cacao cần lấy là bao nhiêu

Tra bảng chúng ta biết:

HSTT của decmatol với bơ cacao $E = 2,7$ và $F = 0,37$

HSTT của ichtyol với bơ cacao $E = 1,1$ và $F = 0,90$

Bảng 1. Hệ số thay thế của một số dược chất với tá dược bơ cacao hoặc các tá dược béo có $d = 0,95$

Số T T	Tên dược chất	Hệ số thay thế	
		E	F
1	Anlgin	1,27	0,79
2	Anestessin	1,33	0,75
3	Antipirin	1,25	0,80
4	Acid boric	1,50	0,66
5	Acid benzoic	1,50	0,66
6	Acid galic	2,00	0,50
7	Acid salicylic	1,30	0,77
8	Acid tanic	1,60	0,63
9	Bitmut carbonat	4,50	0,22
10	Bitmut salicylat	4,50	0,22
11	Bitmut galat basic	2,70	0,37
12	Bitmut nitrat basic	6,00	0,16
13	Bôm peru	1,10	0,91
14	Cao benladon	1,30	0,77
15	Cao opi	1,40	0,70
16	Chì acetat	2,50	0,40

17	Cloral hydrat	1,50	0,67
18	Cocain hydroclorid	1,30	0,77
19	Codein hydroclorid	1,50	0,67
20	Euphylin	1,10	0,91
21	Papaverin hydroclorid	1,59	0,63
22	Phenobarbital	1,20	0,83
23	Phenol	0,90	1,1
24	Iodoform	4,00	0,25
25	Kali clorid	4,50	0,22
26	Kali bromid	1,00	1,00
27	Kẽm oxid	4,00	0,25
28	Kẽm sulfat	2,80	0,35
29	Quinin sulfat	1,00	1,00
30	Lưu huỳnh kết tủa	1,60	0,62
31	Mentol	0,70	1,40
32	Morfin hidroclorid	1,60	0,62
33	Natri bromid	2,30	0,43
34	Procain hydroclorid	1,20	0,83
35	Resocxin	1,40	0,71
36	Santonin	1,30	0,77
37	Sulfanilamid	1,70	0,60
38	Sulfathiazon	1,60	0,62
39	Theobromin	1,40	0,71
40	Theophylin	1,23	0,81

Dựa vào HSTT của các dược chất với bơ cacao để tính chính xác lượng bơ cacao cần lấy để điều chế đơn thuốc trên.

Có hai cách tính như sau:

+ Cách thứ nhất dựa vào HSTT thuận E

Như đã tra bảng HSTT ở trên

Có nghĩa là 2,7gam decmatol thay thế được 1 gam bơ cacao khi đổ khuôn. Vậy 1,65 gam decmatol thay thế được x gam bơ cacao khi đổ khuôn.

$$x = \frac{1,65.1}{2,7} \approx 0,6g$$

Tương tự như vậy 1,1 gam ichtyol thay thế được 1 gam bơ cacao

1,65 gam ichtyol thay thế được y gam bơ cacao

$$y = \frac{1,65.1}{1,1} \approx 1,5g$$

Vậy lượng bơ cacao cần lấy là: $3,11 - (0,6 + 1,5) = 30,9$ gam

+ Cách thứ hai dựa vào HSTT nghịch F:

Như đã tra bảng HSTT ở trên

Có nghĩa là 1 gam decmatol thay thế được 0,36 gam bơ cacao khi đổ khuôn, vậy 1,65 gam decmatol thay thế được x gam bơ cacao khi đổ khuôn.

$$y = \frac{1,65 \cdot 0,36}{1} \approx 0,6g$$

Tương tự như vậy 1,1 gam ichtyol thay thế được 0,90 gam bơ cacao

1,65 gam ichtyol thay thế được y gam bơ cacao

$$y = \frac{1,65 \cdot 0,90}{1} \approx 1,5g$$

Vậy lượng bơ cacao cần lấy là:

$$3,11 - (0,6 + 1,5) = 30,9 \text{ gam.}$$

Người ta chỉ tính sẵn HSTT của các dược chất với bơ cacao. Khi đã biết HSTT của 1 dược chất của bơ cacao ta có thể tính được HSTT của dược chất đó với các tá dược khác theo biểu thức sau:

$$E_2 = E_1 \times \frac{d_1}{d_2}$$

E_2 là HSTT của dược chất với tá dược khác

E_1 là HSTT của dược chất đó với bơ cacao

d_1 là khối lượng riêng của bơ cacao

d_2 là khối lượng riêng của tá dược khác

Ví dụ: Biết HSTT của decmatol với bơ cacao là $E=2,7$ ta có thể tính được HSTT của decmatol với tá dược gelatin glycerin biết rằng khối lượng riêng của bơ cacao $d=0,95$ và khối lượng riêng của tá dược gelatin glycerin là $d=1,15$.

$$\text{Ta có} \quad E_2 = 2,7 \frac{0,95}{1,15} \approx 2,15$$

1.2 Phối hợp dược chất vào tá dược và đổ khuôn:

1.2.1. Phối hợp dược chất vào tá dược:

Để phối hợp dược chất vào tá dược cần phải dựa vào tính chất của dược chất và tá dược mà sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp các phương pháp hoà tan, trộn đều đơn giản hoặc trộn đều nhũ hoá.

+ Đối với tá dược béo và tá dược nhũ hoá thường gặp 4 trường hợp sau:

- Trường hợp trong thành phần thuốc đặt có các dược chất dễ tan trong tá dược (cloral hydrat, anesthesin...) hoà tan dược chất trong một phần tá dược đã đun chảy cách thuỷ, trộn với phần tá dược còn lại cho chảy đều.

- Trường hợp trong thành phần thuốc đặt có các dược chất ở thể lỏng phân cực hoặc dễ tan trong dung môi trơ phân cực (các loại bạc keo, novocain hydrochlorid...) Hoà tan dược chất trong một lượng tối thiểu dung môi trơ phân cực, sau đó nhũ hoá dung dịch đó vào tá dược đã được đun chảy cách thuỷ. Nếu như tá dược không có khả năng nhũ hoá thì phải thay một phần tá dược bằng chất nhũ hoá thích hợp (cholesterol, alcol cetylic hoặc lanolin khan nước...).

- Trường hợp thuốc đặt chứa các dược chất không tan trong tá dược, cũng không tan trong nước (sulfamid, paracetamol, indometacin...): Nghiền dược chất thành bột mịn, thêm một phần tá dược còn lại, cho hỗn hợp trên vào trộn đều.

- Trường hợp thuốc đặt có thành phần dược chất phức tạp, thì phải kết hợp một cách hợp lý các phương pháp hoà tan, nhũ hoá và trộn đều đơn giản để phối hợp dược chất vào tá dược rồi đổ khuôn.

+ Đối với tá dược thân nước (tá dược gelatin glycerin...) ta cũng gặp các trường hợp tương tự như trên.

- Trường hợp thuốc đặt trong thành phần có các dược chất dễ tan trong nước (cao benladon, penicillin...). Hoà tan dược chất trong một lượng tối thiểu nước hoặc glycerin rồi phối hợp vào tá dược mới điều chế ở gần nhiệt độ đông đặc.

- Trường hợp trong thành phần có các dược chất không tan trong dung môi trơ không phân cực (progesteron, vitamin D₂...): Hoà tan dược chất vào một lượng tối thiểu dầu thực vật sau đó trộn đều nhũ hoá vào hỗn hợp tá dược mới điều chế ở gần nhiệt độ đông đặc.

- Trường hợp trong thành phần có các dược chất không tan trong nước cũng không tan trong dầu (cloramphenicol, sulfatazon...): Nghiền nhỏ dược chất trong cối, thêm một phần glycerin hoặc nước nghiền thành bột nhào mịn, sau phối hợp vào tá dược mới điều chế ở gần nhiệt độ đông đặc trộn đều.

- Trường hợp thuốc đặt có thành phần được chất phức tạp ta phải phối hợp một cách hợp lý các phương pháp hoà tan, trộn đều đơn giản và nhũ hoá để phối hợp được chất vào tá dược rồi đổ khuôn.

1.2.2. Đổ khuôn:

Sau khi phối hợp được chất vào tá dược, phải chờ khối thuốc nguội đến gần nhiệt độ đông đặc mới đổ vào khuôn đã được tiệt khuẩn và bôi trơn. Với tá dược bơ cacao thường đổ khuôn ở khoảng 27-28°C, với tá dược gelatin glycerin thường đổ khuôn ở 37-38°C.

Phải đổ nhanh và liên tục để tránh hiện tượng tạo ngấn trên viên thuốc và phải đổ sao cho khối thuốc cao hơn bề mặt khuôn 1-2mm, để khi thuốc đông rắn, viên thuốc không bị lõm đáy.

Sau khi đổ, khuôn phải được để ở nơi mát 5-10°C chờ cho thuốc đông rắn hoàn toàn, dùng dao gạt phần thuốc thừa ở trên, tháo khuôn để lấy viên thuốc ra ngoài.

1.2.3. Một số ví dụ về thuốc đặt điều chế bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn:

a. Tá dược thân dầu

+ Dược chất tan trong tá dược

Rp: Cloral hydrat 0,5g
Bơ cacao vđ 2,00g
M.F. Sup. D.t.d N°10

HSTT của cloral hydrat E = 1,5

Cloral hydrat tan trong bơ cacao, ở nồng độ 25% sẽ có tương kỵ tạo hỗn hợp chảy lỏng làm cho viên thuốc mềm không đảm bảo độ bền cơ học, do vậy cần khắc phục:

- Thay khuôn đạn 3 gam để giảm tỷ lệ cloral hydrat

- Thay 3% bơ cacao bằng sáp ong để tăng độ cứng của viên thuốc.

Tính nguyên phụ liệu dư 10%.

Cloral hydrat cần: $0,5.11 = 5,5g$

1,5 cloral hydrat thay thế được 1 gam bơ cacao khi đổ khuôn

5,5g cloral hydrat thay thế được x gam bơ cacao

$$x = \frac{5,5.1}{1,5} \approx 3,6g$$

Lượng bơ cacao cần:

$$3.11 - 3,6 = 29,4gam$$

Thay 1 gam cacao bằng sáp ong

Điều chế:

- Đun chảy cách thuỷ sáp ong và 1/3 lượng bơ cacao.
- Cho cloral hydrat vào để hoà tan.
- Cho bơ cacao còn lại vào trộn cho chảy đều, để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn.

+ Dược chất tan trong nước:

Rp: Colacgon 0,2g
Bơ cacao vđ 2,00g
M.F. Sup. D.t.d No10

Colacgon là loại bạc keo dễ tan trong nước, do đó phải phối hợp dung dịch dược chất vào tá dược bằng phương pháp trộn đều nhũ hoá. Bơ cacao không có khả năng nhũ hoá vì thế phải thay 10% bơ cacao bằng lanolin khan nước để làm chất nhũ hoá.

Tính nguyên phụ liệu:

Thay 10% bơ cacao bằng lanolin khan nước

Thay 5% bơ cacao bằng sáp ong để tăng độ cứng của viên thuốc

Điều chế:

- Hoà tan colacgon vào nước
- Cho lanolin khan nước vào trộn đều để hút dung dịch trên.
- Cho một phần bơ cacao đã làm nhỏ vào trộn đều
- Đun chảy cách thuỷ sáp ong và bơ cacao còn lại, cho hỗn hợp trên vào trộn cho chảy đều, để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn

+ Dược chất không tan:

Rp: Paracetamol 0,25g
Bơ cacao vđ 2,00g
M.F.Sup. D.t.d N°10

Paracetamol không tan trong nước và cũng không tan trong cacao, vì thế phải phối hợp vào bơ cacao bằng phương pháp trộn đều đơn giản.

a. Tính dược chất và tá dược:

Điều chế:

- Nghiền mịn paracetamol trong cối.
 - Cho một phần bơ cacao còn lại ở $t^{\circ} < 36^{\circ}\text{C}$
 - Cho hỗn hợp trên vào trộn cho chảy đều.
 - Để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn.
- + Thành phần dược chất phức tạp

Rp:	Decmatol	0,20g
	Anestessin	0,01g
	Novocain hydrocloric	0,04g
	Dung dịch adrenalin 2‰	II giọt
	Bơ cacao vđ	2,00g
	M.F.Sup. D.t.d	N°10

Decmatol không tan trong nước và cũng không tan trong cacao; sử dụng phương pháp trộn đều đơn giản.

Anestessin tan trong bơ cacao; sử dụng phương pháp hoà tan

Novocain tan trong dung dịch adrenalin; sử dụng phương pháp nhũ hoá.

Vì cacao không có khả năng nhũ hoá các chất lỏng phân cực cho nên phải thay 10% bơ cacao bằng lanolin khan nước để làm chất nhũ hoá.

Thay 3% bơ cacao bằng sáp ong để tăng độ cứng của viên thuốc.

Điều chế:

- Nghiền nhỏ novocain trong cối.
- Cho dung dịch adrenalin vào để hoà tan novocain
- Cho lanolin khan nước vào trộn đều để hút dung dịch trên
- Thêm một phần bơ cacao đã làm nhỏ và decmatol vào trộn đều.
- Đun chảy cách thuỷ sáp ong và bơ cacao còn lại.
- Cho anestessin vào để hoà tan.
- Cho hỗn hợp trên vào trộn đều
- Để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn.

b. Tá dược thân nước:

+ Dược chất tan trong nước:

Rp:	Penicillin	10.000IU
	Tá dược gelatin glycerin vđ	1 viên
	M.F.ovul. D.t.d	N°10

Penicillin tan trong nước vì vậy phải phối hợp vào tá dược bằng phương pháp hoà tan.

Tính nguyên phụ liệu

Điều chế:

- Hoà tan penicillin vào khoảng 2ml nước cất.
- Điều chế tá dược gelatin glycerin để nguội đến khoảng 40°C.
- Cho dung dịch penicillin vào trộn đều rồi đổ khuôn

+ Dược chất tan trong dầu:

Rp:	Progesteron	0.002g
	Tá dược gelatin glycerin vđ	1 viên
	M.F.ovul. D.t.d	N°10

Progesteron tan trong dầu vì vậy phải hoà tan progesteron vào một lượng tối thiểu dầu thực vật sau đó nhũ hoá dầu vào tá dược mới điều chế.

Tính nguyên phụ liệu

Điều chế

- Hoà tan progesteron trong một lượng tối thiểu dầu thực vật.
- Điều chế tá dược gelatin glycerin để nguội đến khoảng 40°C.
- Cho dung dịch trên vào trộn đều rồi đổ khuôn.

+ Dược chất không tan:

Rp:	Cloramphenicol	0,25g
	Sulfatazon	0,25g
	Tá dược gelatin glycerin vđ	1 viên
	M.F.ovul. D.t.d	N°10

Cloramphenicol và sulfatazon không tan trong nước và cũng không tan trong dầu vì vậy phải phối hợp vào tá dược bằng cách trộn đều đơn giản. Tính lượng dược chất và tá dược.

Điều chế:

- Nghiền nhỏ cloramphenicol và sulfatazon trong cối, trộn thành bột kép.

- Cho đồng lượng glycerin vào trộn thành bột nhão mịn.
- Điều chế tá dược gelatin glycerin để nguội đến khoảng 40°C.
- Cho hỗn hợp trên vào trộn đều rồi đổ vào khuôn

+ Dược chất có tương kị với tá dược

Rp:	Tanin	3g
	Gelatin	10g
	Glycerin	60g
	Nước	30g
	M.F. ovul. D.t.d	N°10

Đơn thuốc cho dược chất và tá dược để chế thành 10 viên thuốc.

Đơn này có tương kị do tanin tạo tanat gelatin không tan trong nước ở nhiệt độ thường do vậy phải biết cách khắc phục.

- Cách thứ nhất: Cho acid tatric hoặc natri borat với tỷ lệ 0,1g cho 1 viên để ngăn phản ứng tạo tanat gelatin.

Điều chế:

- Hoà tan tanin vào nước.
- Cho gelatin đã làm nhỏ vào dung dịch trên ngâm cho tới khi gelatin trương nở hoàn toàn.
- Đun nóng glycerin lên 60°C, cho acid tatric hoặc natri borat vào hoà tan.
- Cho gelatin đã ngâm ở trên vào trộn đều, duy trì ở nhiệt độ 60°C, khuấy cho đến khi tan hoàn toàn.
- Để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc rồi đổ khuôn.

Cách này dùng môi trường acid để ngăn phản ứng tạo tanat gelatin, nhưng môi trường acid lại làm cho thuốc có nhược điểm kích ứng niêm mạc nơi đặt.

- Cách thứ hai: Dùng nhiệt độ cao để hoà tan tanat gelatin.

Điều chế như sau:

- Hoà tan tanin vào nước.
- Cho gelatin đã làm nhỏ vào ngâm cho tới khi gelatin trương nở hoàn toàn.
- Đun nóng glycerin lên khoảng 60°C, cho gelatin đã ngâm ở trên vào trộn đều, tiếp tục đun nóng đến 105°C khuấy trộn liên tục cho tới khi gelatin tan hoàn toàn.
- Để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn.

Cách điều chế này cần phải chú ý: Đun trực tiếp và khuấy trộn liên tục để hoà tan tanat gelatin một cách nhanh chóng.

Không đun quá lâu vì ở nhiệt độ cao gelatin bị thuỷ phân cắt mạch là cho viên thuốc bị mềm.

- Cách thứ ba: Thay tá dược gelatin bằng tá dược thạch

Rp:	Tanin	3g
	Thạch	2g
	Glycerin	50g
	Nước	48g
	M.F.ovul. D.t.d p.a.eq	N°10

Điều chế:

- Hoà tan tanin vào nước
- Ngâm thạch vào dung dịch trên cho tới khi trương nở hoàn toàn

- Đun nóng để hoà tan
- Cho glycerin vào trộn đều, để nguội đến gần nhiệt độ đông đặc thì đổ khuôn.

2. Phương pháp nặn

Phương pháp nặn là phương pháp rất đơn giản được sử dụng để điều chế thuốc đặt trong điều kiện không có trang thiết bị đầy đủ hoặc trong trường hợp được chất không bền ở nhiệt độ cao.

Cách tiến hành như sau:

- Nghiền dược chất thành bột mịn, trộn thành bột kếp.
- Thêm dần từng phần tá dược trộn đều.
- Tiếp tục nghiền và lèn kỹ cho đến khi được khối thuốc dẻo dai.
- Dùng thước bẹt, và bàn chia viên lăn thành đĩa viên hình trụ.
- Dùng dao chia thành các phần bằng nhau, sửa thành hình viên phù hợp vào nơi đặt.

Phương pháp nặn có ưu điểm:

- Kỹ thuật bào chế đơn giản
- Không cần dụng cụ phức tạp

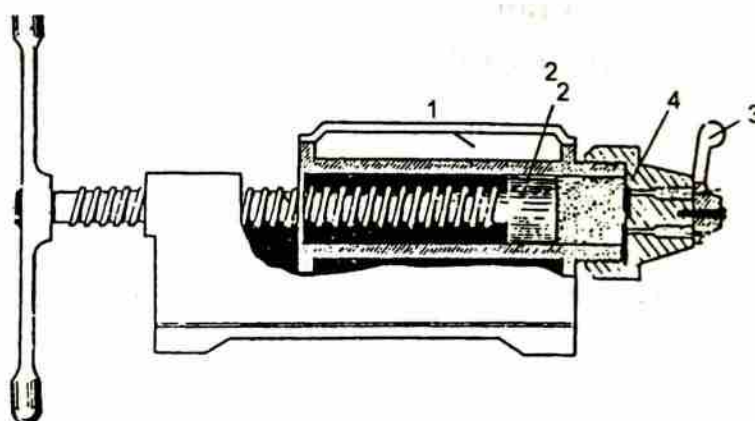
Nhưng có nhược điểm:

- Chỉ điều chế được với các tá dược béo.
- Viên thuốc không đẹp.
- Không đảm bảo vệ sinh vô khuẩn.
- Chỉ điều chế được một số lượng nhỏ viên thuốc.

3. Phương pháp ép khuôn

Về nguyên tắc phương pháp này phải chế khối thuốc giống như phương pháp nặn, sau cho khối thuốc vào những thiết bị kiểu pít tông ép khối thuốc vào các khuôn có hình thù và kích thước phù hợp với nơi đặt (Hình 5).

Phương pháp ép khuôn cho viên thuốc có hình thức đẹp hơn với phương pháp nặn nhưng cũng có nhược điểm như phương pháp nặn, cho nên phương pháp này cũng ít được sử dụng.



Hình 8.5. Thiết bị ép khuôn thuốc đặt

1. Thân máy
2. Pít tông
3. Nắp đậy
4. Khuôn thuốc

IV. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN THUỐC ĐẶT

Ở quy mô pha chế nhỏ (phòng bào chế bệnh viện, cửa hàng...) thuốc được đóng gói riêng từng viên bằng giấy chống ẩm (giấy bóng kính hoặc giấy thiếc...), đựng trong lọ rộng miệng nút kín hoặc trong hộp giấy cứng có ngăn riêng.

Ở quy mô công nghiệp thuốc được đựng trong những vỉ đồng thời là khuôn bằng chất dẻo có in tên thuốc, mỗi vỉ chứa 4,6 hoặc 8 viên thuốc. Các vỉ thuốc được đặt trong hộp giấy cứng.

Thuốc được bảo quản nơi khô, mát, nhiệt độ $< 30^{\circ}\text{C}$.

V. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG THUỐC ĐẶT

Người ta thường kiểm tra chất lượng thuốc đặt theo các tiêu chuẩn sau:

1. Cảm quan

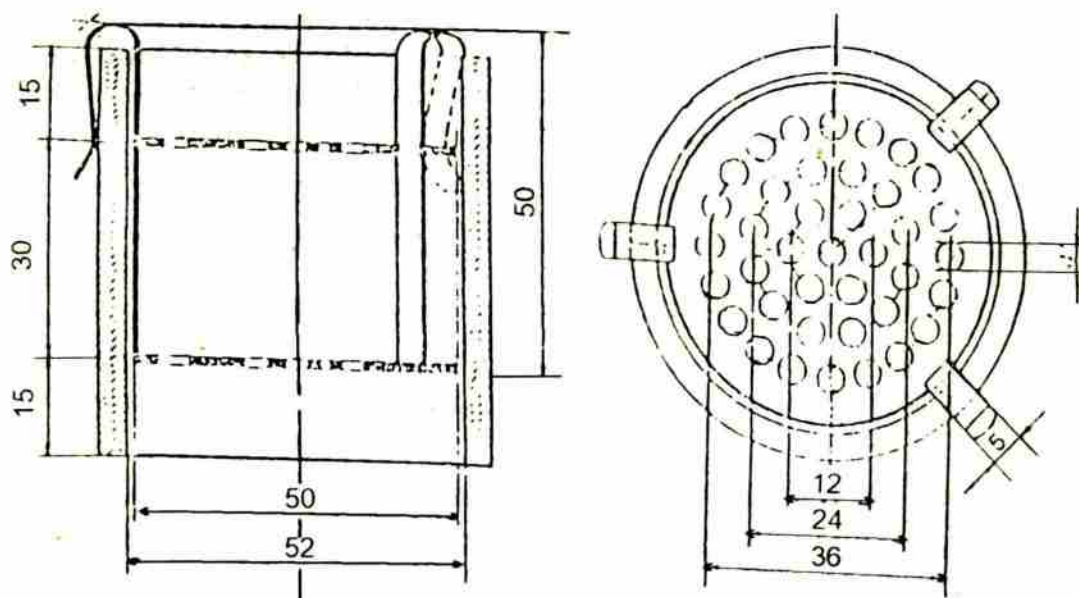
Hình thù, kích thước, độ đồng nhất.

2. Độ đồng đều khối lượng

Khối lượng của từng viên và sai số về khối lượng mỗi viên so với khối lượng trung bình.

3. Kiểm tra độ tan rã

Dược điển Việt Nam II quy định thử độ tan rã thuốc đặt như sau



Hình 8.6. Dụng cụ thử độ tan rã của thuốc

Dụng cụ thử là một ống bằng thủy tinh hoặc chất dẻo trong suốt có bề dày thích hợp đường kính trong 52mm, cao 60mm, bên trong có 2 tấm kim loại không gỉ, hình tròn đường kính 50mm, đặt cách nhau 30mm, mỗi tấm đục 39 lỗ, đường kính mỗi lỗ 4mm.

Thí nghiệm được tiến hành với 3 ống như vậy, mỗi ống chứa một viên thuốc và được gắn vào một que khuấy thẳng đứng có thể quay với tốc độ rất chậm. Tất cả 3 ống được đặt trong một cối thủy tinh đựng 4 lít nước ở 37°C sao cho ống thử ngập sâu trong nước 90mm, cứ 10 phút thì quay chuyển chỗ trong nước một lần một góc 180°C.

Đọc thời gian khi viên thuốc đã tan hoặc biến dạng hoàn toàn. Dược điển Việt Nam qui định độ tan rã của thuốc chế với tá dược béo phải nhỏ hơn 30 phút và với tá dược thân nước phải nhỏ hơn 60 phút.

4. Định lượng dược chất trong một viên

Chiết dược chất và định lượng bằng các phương pháp thích hợp, tỷ lệ dược chất trong từng viên phải đạt qui định theo từng chuyên luận cụ thể.

5. Xác định khả năng giải phóng dược chất

Trong nghiên cứu các dạng thuốc đặt, nhất là các thuốc đạn người ta thường chú ý nhiều đến khả năng giải phóng dược chất vì đó là những thông số quan trọng liên quan tới sinh khả dụng của thuốc.

Với mong muốn thu được những kết quả tương xứng với tác dụng của thuốc người ta đã xây dựng những mô hình thí nghiệm có các điều kiện thí nghiệm gần giống với điều kiện của cơ thể.

5.1. Phương pháp hoà tan trực tiếp:

Mỗi viên thuốc đặt trong bình thuỷ tinh nhỏ có sẵn 10ml nước cất ở $t^{\circ} 37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cứ sau khoảng cách 10 phút, lấy ra một bình làm lạnh bằng nước đá, lọc và xác định nồng độ dược chất trong nước.

Phương pháp này cho các kết quả có ý nghĩa định hướng sơ bộ.

5.2. Phương pháp khuếch tán qua màng bán thấm:

Thí nghiệm được thiết kế theo nguyên tắc sau:

Dược chất được khuếch tán từ một pha lỏng chứa viên thuốc ở 37°C qua một màng bán thấm sang một pha lỏng khác chưa có dược chất ở cùng nhiệt độ.

Pha lỏng thí nghiệm thường dùng nước cất hoặc hệ đệm có $\text{pH}=7$

Nhiệt độ thí nghiệm được duy trì ở $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Sự tuần hoàn của nước được thực hiện bởi một que khuấy, máy khuấy từ hoặc một bơm nước rất nhỏ có lưu lượng tuần hoàn 50ml trong 1 phút.

Khả năng giải phóng dược chất được xác định bằng lượng dược chất được khuếch tán qua màng ở các thời điểm cách nhau 30 phút và kéo dài 240 phút.

Phương pháp khuếch tán qua màng bán thấm xảy ra theo cơ chế khuếch tán thụ động giống như sự hấp thụ dược chất qua niêm mạc trực tràng, và kết quả thu được cũng gần giống với khả năng hấp thụ qua niêm mạc trực tràng.

6. Những nghiên cứu invivo

Những nghiên cứu về khả năng giải phóng dược chất dù có bố trí theo những điều kiện tối ưu gần giống điều kiện của cơ thể sống cũng không thể phản ánh đúng về sinh khả dụng của thuốc, vì vậy để đánh giá sinh khả dụng của thuốc đạn cần thiết phải tiến hành những nghiên cứu trên súc vật hoặc trên người tình nguyện.

Về nguyên tắc người ta đặt thuốc đạn với liều lượng cho trước, xác định trực tiếp sự biến thiên nồng độ dược chất trong máu sau những khoảng thời gian nhất định.

Những kết quả nghiên cứu invivo từ dạng thuốc đạn thường so sánh với đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch.

Chương 9.

THUỐC BỘT - CỐM

PHẦN I

THUỐC BỘT

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

DDVN II, tập 3 định nghĩa về thuốc bột như sau: "*Thuốc bột là dạng thuốc rắn khô tơi, để uống hoặc dùng ngoài, được bào chế từ một hoặc nhiều loại bột thuốc có kích thước xác định bằng cách trộn đều thành hỗn hợp đồng nhất*".

Như vậy, cấu trúc cơ bản của thuốc bột là tiểu phân dược chất rắn đã được phân chia đến kích thước xác định (tức là bột thuốc). Trong thuốc bột kếp, ngoài tiểu phân dược chất rắn, có thể có các dược chất lỏng hay mềm nhưng không được vượt quá tỷ lệ cho phép gây ảnh hưởng đến thể chất khô tơi của thuốc bột.

Trong y học cổ truyền, thuốc bột được gọi là "thuốc tán".

Thuốc bột là một trong những dạng thuốc được dùng sớm nhất trong bào chế. Nhưng gần đây, do sự ra đời của nhiều dạng thuốc mới đi từ thuốc bột như viên nén, nang cứng... nên việc sử dụng thuốc bột đã giảm đi đáng kể. Tuy nhiên, về thực chất, cấu trúc của các dạng thuốc rắn (như viên nén, nang thuốc...) đều đi từ tiểu phân dược chất rắn. Do đó, hiện nay người ta nghiên cứu khá nhiều về bột thuốc để nâng cao SKD của các dạng thuốc rắn.

2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại thuốc bột:

2.1. Dựa vào thành phần: Người ta chia thành 2 loại:

– Thuốc bột đơn (Pulveres simplices): Trong thành phần chỉ có 1 dược chất.

Thí dụ:

Rp. Kali permanganat 1g.

M.f.p.

– Thuốc bột kép (Pulveres compositi): Trong thành phần có từ 2 dược chất trở lên.

Thí dụ: Lục nhất tán:

Bột hoạt thạch 6 phần.

Bột cam thảo 1 phần.

Trộn thành bột kép đồng nhất.

Trong thành phần của thuốc bột, ngoài dược chất, còn có thể có tá dược. Trong thuốc bột thường gặp các loại tá dược sau:

– *Tá dược độn hay pha loãng*: Hay gặp trong bột nồng độ, dùng để pha loãng các dược chất độc hay tác dụng mạnh. Trong đó hay dùng nhất là lactose.

– *Tá dược hút*: Dùng cho các bột kép có chất lỏng, mềm, chất háo ẩm tham gia vào thành phần của thuốc bột. Hay dùng các loại như calci carbonat, magnesi carbonat, magnesi oxyd, ... Lượng dùng tùy theo tỷ lệ các chất lỏng, mềm có trong công thức thuốc bột.

– *Tá dược bao*: Dùng để cách ly các dược chất tương kỵ trong bột kép. Thường dùng các bột trơ như magnesi oxyd, magnesi carbonat, ... Lượng dùng bằng một nửa cho đến đồng lượng với các chất cần bao.

– *Tá dược màu*: Thường dùng cho bột kép chứa các dược chất độc hay tác dụng mạnh, chiếm tỷ lệ nhỏ trong hỗn hợp bột kép, để kiểm tra sự phân tán đồng nhất của các dược chất này trong khối bột. Hay dùng nhất là đỏ carmin với tỷ lệ từ 25% đến 100% so với dược chất cần kiểm tra sự phân tán.

– *Tá dược điều hương vị*: Thường dùng bột đường, đường hoá học, các loại tinh dầu hoặc các chất thơm tổng hợp như với các dạng thuốc khác.

2.2. Dựa vào cách phân liều, đóng gói: Có 2 loại

2.2.1. Bột phân liều (Pulveres divisi):

Là thuốc bột sau khi điều chế xong, được chia sẵn thành liều một lần dùng (thường là gói trong giấy gói thuốc bột) để cấp phát cho người dùng. Thuốc bột phân liều thường dùng để uống. Có 2 cách kê đơn thuốc bột phân liều pha chế theo đơn:

– Ghi tổng lượng dược chất cần lấy và số liều phải chia. Thí dụ:

Rp. Natri hydrocarbonat 20g.

M.f.p. D.in.p.acq.N°X

– Ghi liều dùng của dược chất và số liều phải điều chế. Ví dụ:

Rp. Natri hydrocarbonat 2g.

M.f.p. D.t.d.N°X

Cả 2 cách kê đơn đều bao hàm một nội dung bào chế như nhau.

2.2.2. Bột không phân liều (*Pulveres indivisi*):

Là thuốc bột sau khi bào chế xong, người bào chế đóng gói toàn bộ lượng thuốc bột vào một dụng cụ thích hợp rồi cấp phát cho bệnh nhân, để bệnh nhân tự phân liều lấy khi dùng. Bột không phân liều thường là bột dùng ngoài được đựng trong các lọ rộng miệng để người bệnh tiện dùng. Bột không phân liều bào chế theo đơn, trong đơn thuốc không có chỉ định phân liều mà thường ghi hướng dẫn cách dùng để người bệnh tự sử dụng.

Thí dụ:

Rp. Acid boric 50g.

M.f.p.

DS: Hoà một thìa cà phê bột vào một cốc nước đun sôi để nguội (khoảng 200 ml), súc miệng nhiều lần trong ngày.

2.3. Dựa vào kích thước tiểu phân (KTTP):

DDVN II, tập 3 chia thành 5 loại:

– *Bột thô* (2000/355) là bột mà tất cả các tiểu phân qua được rây số 2000 và nhiều nhất là 40% qua được rây số 355.

– *Bột nửa thô* (710/250): Tất cả các tiểu phân qua được rây 710 và nhiều nhất là 40% qua được rây số 250.

– *Bột nửa mịn* (355/180): Tất cả các tiểu phân qua được rây 355 và nhiều nhất là 40% qua được rây 180.

– *Bột mịn* (180): Tất cả các tiểu phân qua được rây 180.

– *Bột rất mịn* (125): Tất cả các tiểu phân qua được rây 125.

2.4. Dựa theo cách dùng:

DDVN II chia ra thuốc bột để uống, thuốc bột để đắp.

Trên thực tế, thuốc bột được dùng theo nhiều con đường khác nhau:

– *Thuốc bột để uống*: Là loại thuốc bột hay gặp nhất, thường được phân liều dùng (nếu đóng nhiều lần dùng thì thường đóng kèm theo dụng cụ phân liều theo thể tích).

Thuốc bột để uống có nhiều loại: Để uống trực tiếp; để pha thành dung dịch (thường chế dưới dạng sủi bột), thành hỗn dịch. Với trẻ em hay dùng loại bột để pha sirô (dưới dạng hoà tan hay dạng hỗn dịch).

Loại dễ uống trực tiếp thường được chiêu với nước hay một chất lỏng thích hợp (nước đường, nước hoa quả, nước cháo...). Loại dễ pha dung dịch hay hỗn dịch phải hoà tan hay phân tán trước khi uống.

– *Thuốc bột dễ dùng ngoài*: Có thể dùng để xoa, để rắc, để đắp trên da lành hoặc da bị tổn thương (thuốc bột dùng cho vết thương phải vô khuẩn). Thuốc bột dùng ngoài thường phải là bột mịn hoặc rất mịn để tránh kích ứng.

Ngoài ra còn có các loại thuốc bột dùng trên niêm mạc (như thuốc bột dùng để hít, để phun mù, để thổi vào mũi, vào tai,...) hoặc để pha tiêm, pha thuốc nhỏ mắt... Các loại thuốc bột này sẽ được xem xét tại các dạng thuốc tương ứng.

3. Ưu, nhược điểm

– *Thuốc bột có một số ưu điểm như sau*:

Kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, dễ đóng gói và vận chuyển.

Thuốc bột chủ yếu đi từ dược chất rắn nên ổn định về mặt hoá học, tương đối bền trong quá trình bảo quản, tuổi thọ kéo dài, thích hợp với các dược chất dễ bị thủy phân, dễ bị oxy hoá, dễ biến chất trong quá trình sản xuất và bảo quản. Do đó, hiện nay nhiều loại dược chất không bền về mặt hoá học thường được bào chế dưới dạng bột pha dung dịch, bột pha hỗn dịch, dùng để uống hay tiêm (bột penicilin pha tiêm, bột erythromycin pha hỗn dịch,...). Cũng do đi từ dược chất rắn, ít xảy ra tương tác, tương kỵ giữa các dược chất với nhau hơn trong dạng thuốc lỏng, nên trong thuốc bột dễ phối hợp nhiều loại dược chất khác nhau trong cùng một đơn thuốc. Với thuốc bột dùng ngoài, do có khả năng hút dịch tiết, làm khô sạch vết thương, tạo ra được màng che chở cho vết thương nên thuốc bột làm cho vết thương chóng lành.

Nhìn chung, do có diện tích bề mặt tiếp xúc (BMTX) với môi trường hoà tan lớn lại ít bị tác động của các yếu tố thuộc về kỹ thuật trong quá trình bào chế như đối với viên nén, nang thuốc (tá dược dính, lực nén, nhiệt độ sấy ...), cho nên thuốc bột dễ giải phóng dược chất và do đó có SKD cao hơn các dạng thuốc rắn khác.

– *Nhược điểm của thuốc bột* là dễ hút ẩm, không thích hợp với các dược chất có mùi vị khó chịu và kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá.

II. KỸ THUẬT NGHIÊN - RÂY

1. Nghiên bột

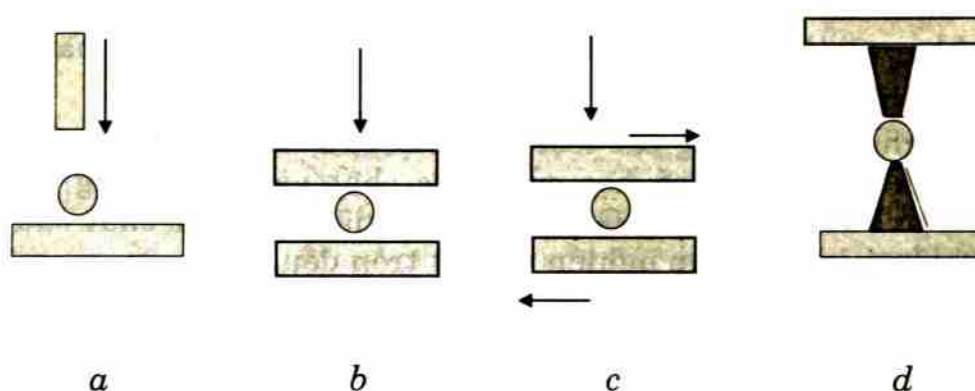
Nghiên là quá trình phân chia nguyên liệu thành các tiểu phân có kích thước xác định (bột thuốc).

Nguyên liệu dùng để chế bột thuốc rất phong phú; có thể có nguồn gốc hoá chất, thảo mộc hay động vật. Trước khi nghiền bột, nguyên liệu phải được làm khô bằng các phương pháp thích hợp.

Tuỳ theo bản chất nguyên liệu mà người ta chọn các phương pháp phân chia khác nhau:

1.1. Phân chia cơ học :

Là quá trình dùng lực cơ học để phá vỡ cấu trúc nguyên liệu. Trong quá trình phân chia, lực cơ học tác động lên nguyên liệu dưới các hình thức như sau:



Hình 9.1. Mô hình tác động của lực phân chia nguyên liệu

+ *Va đập*: Tác dụng đột ngột từ trên xuống bề mặt nguyên liệu nhằm phá vỡ các nguyên liệu có cấu trúc rắn (Hình 9.1.a)

Thí dụ: Khi giã nguyên liệu trong cối, khi xay bằng máy xay búa hay máy nghiền bi.

+ *Nén ép*: Tác dụng sát bề mặt nguyên liệu từ trên xuống nhằm phá vỡ các nguyên liệu khô giòn (Hình 9.1.b).

Thí dụ: Khi giã dược chất rắn trong cối hoặc nghiền bằng máy nghiền trục.

+ *Nghiền mài*: Tác dụng sát bề mặt nguyên liệu từ mọi phía nhằm nghiền mịn chất rắn (Hình 9.1.c).

Thí dụ: Khi nghiền dược chất trong cối sứ hoặc khi dùng máy xay có rãnh.

+ *Cắt chẻ*: Tác dụng sâu vào nguyên liệu bởi những vật sắc nhọn nhằm phân chia các nguyên liệu dẻo dai, có xơ sợi (Hình 9.1.d).

Thí dụ: Khi xay bằng máy xay đinh.

Dụng cụ phân chia nguyên liệu khá phong phú. Trong phòng bào chế nhỏ thường dùng các loại sau đây:

+ *Các loại cối*: Là dụng cụ đã được dùng từ lâu và là phương tiện chính để nghiền mịn dược chất trong các phòng bào chế hiện nay (Hình 9.2.a).

Về chất liệu có các loại:

Cối sứ: Để nghiền phần lớn các dược chất khô giòn.

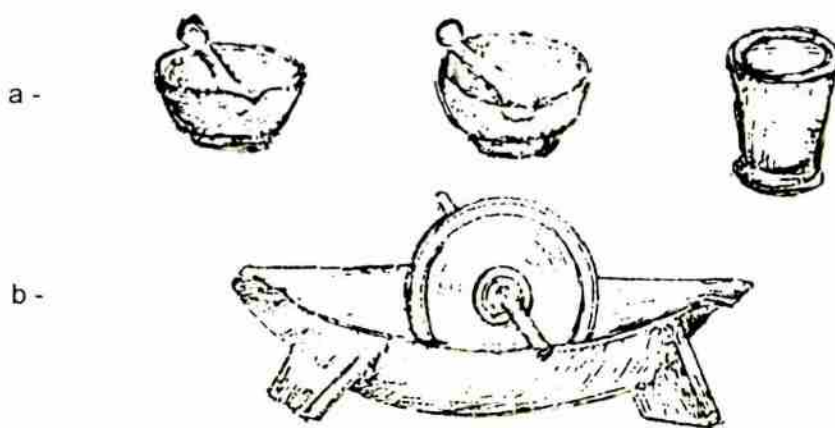
Cối thuỷ tinh: Để nghiền các dược chất có màu, dược chất dễ bị oxy hoá.

Cối đá mã não: Để nghiền các dược chất rắn cần có độ mịn cao.

Cối sắt, đồng: Hay được dùng trong y học cổ truyền để giã các dược liệu là quả hạt cứng hay để luyện khối dẻo.

Về hình dáng: Phần lớn có hình bát để dễ nghiền, xúc và vét dược chất ra khỏi cối. Một số có hình vại để giã, tránh dược chất bắn ra ngoài (như các loại cối kim loại).

Khi nghiền bột bằng các loại cối chày cần chú ý: Chọn cối chày cho phù hợp với bản chất hoá học của dược chất và khối lượng dược chất. Nghiền trộn đúng động tác: Giã vỡ hoặc giã nhỏ dược chất sau đó tiến hành nghiền mịn. Kết hợp nghiền với vét trộn đều.



Hình 9.2: a) Các loại cối.

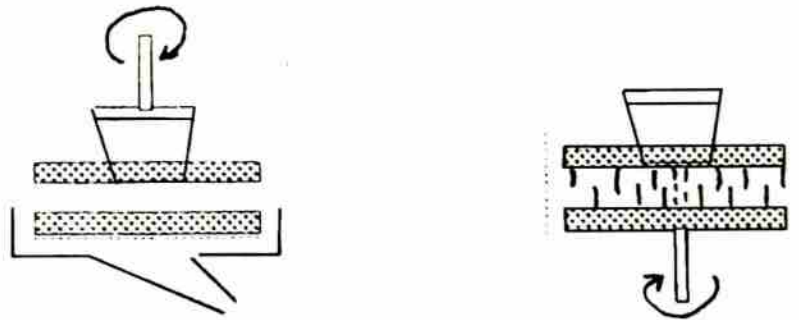
b) Thuyền tán.

+ *Thuyền tán (Hình 9.2.b)*: Được đúc bằng gang, thường dùng trong y học cổ truyền để nghiền mịn các dược liệu có nguồn gốc thảo mộc hay khoáng vật. Nghiền bằng thuyền tán kết hợp được nhiều cơ chế phân chia nguyên liệu (như nén ép, nghiền mài, cắt chẻ, va đập), nhưng không thật hợp vệ sinh và năng suất không cao. Hiện nay thường dùng thuyền tán cải tiến kéo bằng tay hay bằng động cơ điện.

Trong các phòng bào chế, người ta cũng trang bị các máy xay loại nhỏ.

Trong sản xuất lớn, người ta dùng các loại máy xay có cơ chế phân chia nguyên liệu khác nhau:

+ *Máy xay mâm*: Nguyên liệu được phân chia giữa hai mâm, trong đó một mâm đứng yên và một mâm chuyển động. Có loại mâm có rãnh (hình 9.3.a) và loại mâm có đinh (Hình 9.3.b).

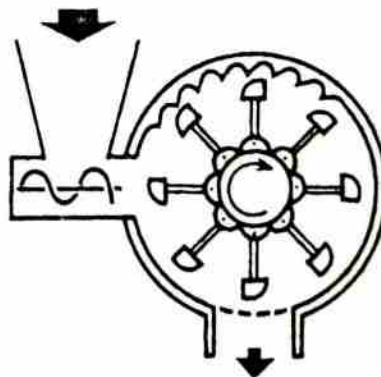


Hình 9.3: Sơ đồ cấu tạo máy xay mâm

Máy xay mâm là loại máy xay liên tục, cơ chế phân chia nguyên liệu chính là nghiền mài hay cắt xẻ, kết hợp được xay và rây, nhưng khi xay hay bay bụi.

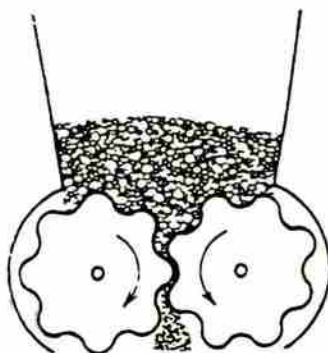
+ *Máy xay búa*:

Nguyên liệu được phân chia bởi sự va đập khá mạnh của các búa kim loại. Loại này có thể xay gián đoạn (Hình 9.3.a) hay liên tục ít bay bụi khi xay. (Hình 9.4)



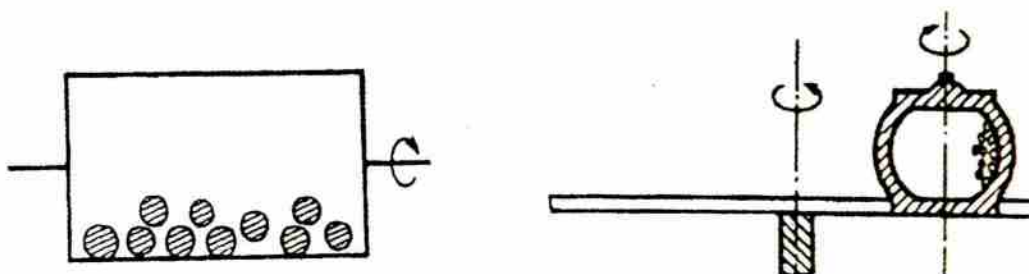
Hình 9.4: Sơ đồ cấu tạo máy xay búa

+ *Máy xay trực*: Nguyên liệu được phân chia bằng lực nén ép là chính. Đây là loại máy xay liên tục, kết hợp được xay và rây (Hình 9.5).



Hình 9.5: Sơ đồ cấu tạo máy xay trực

+ *Máy nghiền bi* (Hình 9.6): Nguyên liệu được phân chia bằng lực va đập là chính. Đây là loại máy xay gián đoạn, không kết hợp được nghiền và rây, nhưng kín, trong quá trình xay không bay bụi ra ngoài. Có loại máy nghiền bi quay theo kiểu hành tinh (hình 9.6.b).



Hình 9.6: Sơ đồ cấu tạo máy nghiền bi

+ Hiện nay có máy nghiền siêu mịn tạo ra bột siêu mịn có KTCP cỡ micromet.

1.2. Phân chia đặc biệt:

- *Lợi dụng dung môi*: Khi nghiền một số dược chất rắn dai bền, trơn khó nghiền mịn, người ta cho thêm một ít dung môi dễ bay hơi để phá vỡ cấu trúc tinh thể giúp cho quá trình phân chia được dễ dàng.

Thí dụ: Nghiền long não với mấy giọt ether, tecpin hydrat với một ít ethanol ...

– *Lợi dụng môi trường nước*: Trong y học cổ truyền, người ta thường nghiền một số thuốc khoáng vật trong nước để được bột mịn hơn, tinh khiết hơn và tránh phân huỷ hoạt chất (thuỷ phi): Cho nước vào dược chất nghiền nhỏ, vớt bỏ tạp bẩn nổi trên mặt nước, gạn lấy các tiểu phân nhỏ phân tán lơ lửng trong nước. Các tiểu phân to lắng xuống tiếp tục nghiền mịn và lắng gạn cho đến hết. Gộp dịch gạn, lọc qua vải thu lấy phần bột mịn rồi phơi hay sấy khô.

Thí dụ: Thuỷ phi chu sa, thân sa là những dược liệu khoáng vật chứa thủy ngân sulfur (HgS), dùng trong y học cổ truyền, có tác dụng an thần, trấn kinh (nếu nghiền khô, quặng bị nóng lên, có thể giải phóng ra thủy ngân gây độc).

– *Lợi dụng nhiệt độ*: Dùng các phương pháp thăng hoa, phun sương,... để chế bột thuốc. Bột phun sương thường có hình cầu, dễ trơn chảy.

2. Rây

Là biện pháp để lựa chọn các tiểu phân có kích thước mong muốn và đảm bảo độ đồng nhất của bột.

Dụng cụ dùng để rây gồm có: Lưới rây, thân rây, đáy rây và nắp rây. Quan trọng nhất là lưới rây được lắp giữa thân rây và đáy rây. Tùy theo đường kính mắt rây hoặc cạnh mắt rây mà có các cỡ rây khác nhau. Các cỡ rây quy định trong Dược điển các nước không giống nhau. ĐĐVNII, tập 3 quy định cỡ rây theo Tổ chức tiêu chuẩn quốc tế ISO (Bảng 9.1).

Bảng 9.1. Cỡ rây (kim loại)

Số rây (mcm)	Cỡ mắt rây (mm)	Đường kính sợi rây (mm)
2000	2,000	0,900
710	0,710	0,450
500	0,500	0,315
355	0,355	0,224
250	0,250	0,160
212	0,212	0,140
180	0,180	0,125
150	0,150	0,100
125	0,125	0,090
90	0,090	0,063
75	0,075	0,050
45	0,045	0,032

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất rây gồm:

– *Hình dạng tiểu phân*: Càng gần giống với lỗ mắt rây, tiểu phân càng dễ lọt qua rây.

– *Đường đi của tiểu phân* càng dài thì khả năng lọt qua lỗ rây càng lớn. Do đó, khi rây không nên đổ vào rây nhiều bột quá và nên đảo đều bột trên rây để tăng khả năng tiếp xúc của tiểu phân với lỗ mắt rây.

– *Độ ẩm bột* nên vừa phải, ẩm quá bột kém linh động, khó lọt qua rây.

Khi rây, nên rây nhẹ nhàng, không chà xát nhiều trên rây để làm mòn lưới mắt rây. Rây được chất độc cần phải đậy nắp.

3. Một số đặc tính của tiểu phân dược chất rắn vận dụng trong bào chế

Như trên đã trình bày, tiểu phân là cơ sở cấu tạo của tất cả các dạng thuốc rắn (bột, viên, nang,...). Các dạng thuốc này chỉ là khâu trung gian để đưa tiểu phân vào cơ thể. Khi vào đường tiêu hoá các dạng thuốc đó sẽ giải phóng trở lại tiểu phân ban đầu để gây tác dụng. Do vậy, tính chất của tiểu phân có ảnh hưởng rất lớn đến SKD của các dạng thuốc rắn. Đặc biệt là một số đặc tính sau:

3.1. Kích thước tiểu phân (KTTP):

KTTP thể hiện ở mức độ nghiền mịn và cỡ rây dùng để rây. Khi KTTP giảm, diện tích bề mặt (DTBM) tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan tăng, do đó tốc độ hoà tan tăng theo phương trình Noyes-Withney.

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

(trong đó S là DTBM; C_s là nồng độ bão hoà của dược chất, C là nồng độ chất tan tại thời điểm t).

Khi tốc độ hoà tan của dược chất tăng thì tốc độ hấp thu cũng tăng, do đó tác dụng dược lý của thuốc sẽ tăng. (Xem chương I, tập I).

Thí dụ: Griséofulvin dạng bột siêu mịn SKD tăng gấp đôi so với bột mịn và do đó liều dùng được giảm đi một nửa.

Hiện nay trên thị trường xuất hiện ngày càng nhiều dược chất dùng ở bột siêu mịn, nhất là các corticoid và kháng sinh ít tan như: Hydrocortison acetat, dexamethason, prednisolon, sulfamid, cloramphenicol, novobiocin,...

Tuy nhiên, khi KTTP giảm, một số tác dụng không mong muốn của thuốc cũng tăng, dược chất dễ hút ẩm hơn,... Do đó cần nghiên cứu mức độ nghiền mịn thích hợp cho từng dược chất.

3.2. Hình dạng tiểu phân:

Hình dạng tiểu phân ảnh hưởng đến khả năng trơn chảy và liên kết của khối bột.

Bột có kích thước giống nhau nhưng nếu là tiểu phân hình cầu thì sẽ trơn chảy tốt hơn hình khối, vì tiểu phân hình cầu có bề mặt tiếp xúc liên tiểu phân nhỏ nhất. Do đó, một trong những biện pháp để cải thiện độ trơn chảy của bột là phun sương để tạo ra các tiểu phân hình cầu: Thí dụ: Lactose phun sấy trơn chảy tốt hơn lactose tinh thể.

Các tiểu phân hình cầu làm cho khối bột xốp, tỉ trọng biểu kiến thấp, khó nén chặt. Bởi vì các tiểu phân hình cầu tạo nên khoảng trống liên tiểu phân lớn hơn tiểu phân hình khối (tiểu phân hình cầu dù có sắp xếp chặt chẽ nhất thì độ xốp vẫn chiếm 26% thể tích, còn sắp xếp lỏng lẻo thì độ xốp có thể lên đến 48%). Trong khi đó, các tiểu phân hình khối lập phương đều đặn nếu xếp chặt thì gần như không còn khoảng trống liên tiểu phân. Do đó, lực liên kết liên tiểu phân của các tiểu phân hình lập phương rất lớn, có thể đập thẳng thành viên mà không cần tá dược dính.

3.3. Lực liên kết tiểu phân:

- *Lực kết dính:* Kết dính (cohesion) là lực liên kết xảy ra giữa hai bề mặt giống nhau. Thí dụ: Tiểu phân - tiểu phân. Bản chất của liên kết này là lực Wan der Wall, lực này tăng khi KTTP giảm và độ ẩm tương đối của không khí tăng. KTTP giảm làm tăng ma sát liên tiểu phân, còn độ ẩm không khí cao sẽ tạo ra một màng mỏng chất lỏng bao quanh tiểu phân có sức căng bề mặt lớn làm bột khó chảy.

- *Lực bám dính:* Bám dính (Adhesion) là lực liên kết xảy ra giữa hai bề mặt khác nhau: Thí dụ: Tiểu phân - thành phễu. Bản chất lực này cũng như lực kết dính. Hiện tượng bám dính hay xảy ra khi bột chảy qua phễu, khi đập viên (viên dính cối, chày) và phải dùng các tá dược chống dính để khắc phục.

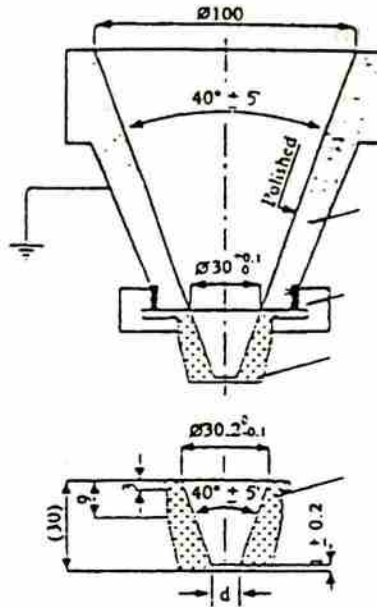
- *Lực tĩnh điện:* Trong quá trình chảy, bề mặt tiểu phân có thể tích điện, nhất là với các dược chất ion hoá. Lực tĩnh điện này sẽ làm cho bột khó chảy.

3.4. Độ trơn chảy của khối bột:

Độ trơn chảy của khối bột ảnh hưởng đến khả năng phân phối bột vào nang cứng khi đóng nang hoặc vào buồng nén khi đập viên. Do đó mà ảnh hưởng đến sự biến thiên về hàm lượng dược chất, biến thiên về khối lượng, sự thay đổi lực nén của các dạng thuốc này, dẫn đến làm thay đổi SKD của chúng.

Độ trơn chảy của bột được xác định bằng cách đo thời gian chảy của bột qua một phễu đo tiêu chuẩn.

Phễu đo cấu tạo bằng thép không rỉ, có đường kính trong của chuôi phễu là 10, 15 và 25 mm (Hình 9.7), gắn thẳng đứng với thiết bị rung.



Hình 9.7. Sơ đồ phễu đo độ trơn chảy

Khi đo, cho vào phễu một lượng bột (thường là 100g, cân chính xác đến 0,5%). Mở lá chắn chuỗi phễu cho bột chảy tự do xuống cốc hứng. Ghi thời gian chảy của bột (chính xác đến phần mười giây). Đo 3 lần, lấy kết quả trung bình.

Như trên đã nói, tốc độ chảy của khối bột phụ thuộc chủ yếu vào tính chất của tiểu phân (KTTP, hình dạng tiểu phân, cấu trúc tiểu phân, lực liên kết liên tiểu phân,...) và điều kiện ngoại cảnh (độ ẩm không khí, lực rung tác động lên phễu,...).

Trong thực tế, người ta có thể cải thiện độ chảy của khối bột bằng nhiều cách:

- *Thay đổi KTTP:* Thí dụ: Rây bột mịn, thêm bột thô vào khối bột, tạo hạt.
- *Thay đổi hình dạng tiểu phân:* Tạo ra nhiều tiểu phân có dạng hình cầu.
- *Giảm liên kết tiểu phân:* Sấy khô bột, cho thêm các chất chống ẩm (như magnesi oxyd), cho thêm tá dược trơn.
- *Tăng cường tác động cơ học:* Rung, lắc phễu.
- *Dùng các chất làm tăng độ chảy:* Các tá dược chống dính, điều hoà sự chảy như talc, magnesi stearat, silicon, Aerosil,... với tỷ lệ thích hợp.

III. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC BỘT

1. Nguyên tắc bào chế bột kép

Với thuốc bột kép, kỹ thuật bào chế phải qua 2 giai đoạn theo nguyên tắc sau:

1.1. Nghiền bột đơn:

Trong một đơn bột kép, các thành phần (bột đơn) được nghiền theo nguyên tắc khi trộn với nhau, chúng phải đảm bảo được sự phân tán đồng nhất của hỗn hợp bột kép. Cụ thể là:

– *Về khối lượng*: Dược chất có khối lượng lớn thì nghiền trước, sau đó xúc ra khỏi cối rồi nghiền tiếp dược chất có khối lượng ít hơn.

Như vậy, dược chất có khối lượng nhỏ nhất sau khi nghiền xong sẽ để lại luôn trong cối để bắt đầu trộn bột kép, tránh phải xúc đi xúc lại nhiều lần.

– *Về tỉ trọng*: Nếu trong thành phần bột kép có các dược chất có tỉ trọng chênh lệch nhau thì dược chất có tỉ trọng lớn, cần phải nghiền mịn hơn để giảm bớt khối lượng của tiểu phân dược chất, làm cho bột kép dễ trộn thành khối đồng nhất, tránh hiện tượng phân lớp.

1.2. Trộn bột kép:

Để đảm bảo yêu cầu đồng nhất của bột kép, người ta tiến hành trộn bột theo nguyên tắc trộn đồng lượng: Bắt đầu từ bột đơn có khối lượng nhỏ nhất rồi thêm dần bột có khối lượng lớn hơn, mỗi lần thêm một lượng tương đương với lượng đã có trong cối.

Để đảm bảo được nguyên tắc trên, người ta phải bắt đầu trộn từ bột có khối lượng nhỏ nhất, sau đó thêm dần các dược chất có khối lượng lớn hơn. Riêng với các bột nhẹ, người ta trộn sau cùng để tránh bay bụi gây ô nhiễm không khí và hư hao bột dược chất.

Quá trình trộn bột kép là quá trình phân tán tiểu phân giữa hai pha rắn, do đó, tốc độ khuếch tán có thể biểu thị bằng định luật Fick:

$$\frac{dW}{dt} = K(F - f).$$

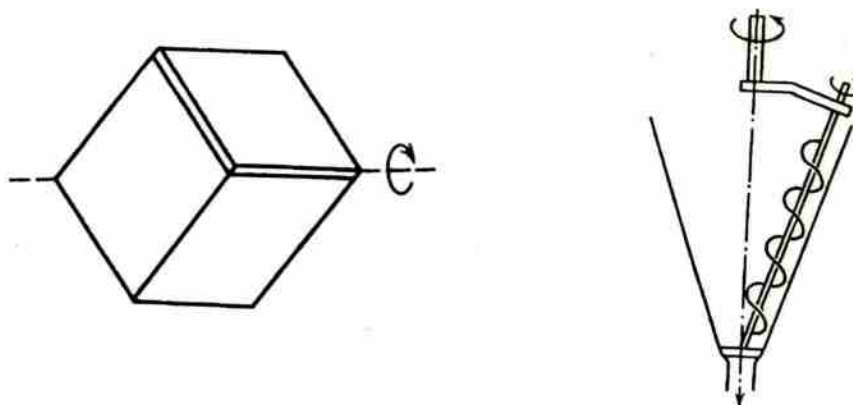
Trong đó K là hệ số khuếch tán, F là bề mặt tiếp xúc tối đa giữa hai pha rắn, f là bề mặt tiếp xúc tại thời điểm t.

Để tăng tốc độ khuếch tán, phải tăng cường độ khuấy trộn.

Trong sản xuất lô mẻ lớn, thời gian trộn là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự đồng nhất của bột. Thời gian này phụ thuộc vào tính chất của từng loại bột. Nhiều kết quả nghiên cứu cho thấy, sau khi bột đã phân tán đồng nhất, nếu kéo dài thời gian trộn, bột lại bị phân lớp trở lại.

Rây là biện pháp trộn bột tốt. DĐVN I quy định với lượng bột kếp trên 20g, khi trộn xong phải rây lại để bột kếp đồng nhất hơn.

Thiết bị và cách trộn có ảnh hưởng đến sự đồng nhất của bột. Trong sản xuất lớn, người ta dùng nhiều loại máy trộn khác nhau



Hình 9.8: Sơ đồ thiết bị trộn

a- Hộp trộn.

b- Máy trộn hành tinh.

2. Bào chế một số bột kếp đặc biệt

2.1. Bột kếp chứa các chất lỏng

Các chất lỏng tham gia vào thành phần của bột kếp nếu khối lượng vượt quá tỉ lệ 10% so với các dược chất rắn thì sẽ làm cho hỗn hợp bột không đảm bảo được yêu cầu khô tới.

Tham gia vào thành phần của bột kếp thường gặp các chất lỏng sau:

2.1.1. Tinh dầu:

Tinh dầu tham gia vào bột kếp chủ yếu để làm thơm thuốc. Đôi khi là phối hợp tác dụng sát khuẩn (với bột dùng ngoài) hay kích thích tiêu hoá (với bột dùng trong).

Nếu trong đơn ghi số lượng tinh dầu vượt quá 10% thì giảm bớt xuống dưới giới hạn này. Với bột dùng trong có thể chế thành hỗn hợp tinh dầu - đường, với tỷ lệ 2g bột đường hấp thụ 1 giọt tinh dầu.

Vì tinh dầu bay hơi nhanh, nên khi pha chế thường cho vào sau cùng, trộn nhanh và đóng gói kín.

Thí dụ:

Rp.	Mentol	0,1g.
	Bột talc	10,0g.
	Tinh dầu bạc hà	vd.
	M.f.p.	

Đây là đơn thuốc bột dùng ngoài, bột talc không có khả năng hút, cho nên sau khi trộn bột kép chỉ cho khoảng X giọt tinh dầu (< 2 giọt/1g bột) để vừa đủ làm thơm, trộn đều, đóng lọ kín.

Rp.	Calci carbonat	30g.
	Than thảo mộc	5g.
	Magnesi carbonat	15g.
	Magnesi oxyd	5g.
	Tinh dầu tiểu hồi - đường	10g.
	M.f.p. D.in p. aeq. N° 10.	

Chế hỗn hợp tinh dầu - đường bằng cách nghiền mịn bột đường trong cối, cho thêm từ từ tinh dầu, trộn đều và vét ra khỏi cối. Trộn bột kép các dược chất còn lại (trừ magnesi carbonat) sau đó thêm dần lượng hỗn hợp tinh dầu - đường rồi magnesi carbonat vào trộn thành hỗn hợp đồng nhất.

2.1.2. Dầu khoáng, glycerin:

Dầu khoáng, glycerin tham gia vào đơn thuốc bột kép với vai trò như một tá dược nhằm làm cho thuốc bắt dính da và dịu da, cho nên, nếu thấy thuốc kê với lượng nhiều quá làm cho bột ẩm thì người pha chế có thể giảm bớt lượng xuống dưới 10% và nên phối hợp với dược chất có khả năng hút hay cho vào sau cùng. Thí dụ:

Rp.	Lưu huỳnh kết tủa	1g.
	Kẽm oxyd	1g.
	Magnesi carbonat	2g.
	Bột talc	5g.
	Dầu parafin	1,5g.
	M. f. p.	

Đây là đơn thuốc bột dùng ngoài, dầu parafin đóng vai trò như đã phân tích ở trên và chiếm tỷ lệ 15% so với toàn đơn, nên giảm lượng xuống 1g và pha chế bình thường.

2.1.3. Côn thuốc, cao lỏng và dung dịch dược chất:

Đây là những thành phần có tác dụng dược lý mạnh; cho nên phải cố gắng tìm biện pháp khắc phục.

– Nếu hoạt chất chịu nhiệt và dung môi dễ bay hơi (như côn thuốc) thì bay hơi bớt dung môi rồi phối hợp vào bột kếp.

– Nếu hoạt chất không chịu nhiệt và dung môi khó bay hơi thì có thể: Phối hợp thêm các bột hút chưa ghi trong đơn (như magnesi carbonat, magnesi oxyd ...), thay bằng dược chất rắn hay chế phẩm tương đương (thay côn thuốc bằng cao thuốc...) hoặc đề nghị chuyển dạng.

Thí dụ:

Rp.	Bismuth nitrat kiềm	0,3g.
	Benzonaphtol	0,1g.
	Côn thuốc phiện	IV giọt.
	M.f.p. D.t. d	N° 10.

Trong đơn côn thuốc chiếm tỷ lệ rất lớn so với hai dược chất rắn (1 giọt/0,1g), do đó không thể pha chế bình thường được. Muốn có được dạng bột ta phải bốc hơi hết côn rồi phối hợp cần thu được với bột kếp của hai dược chất rắn.

Rp.	Côn benladon	0,6ml.
	Aspirin	0,3g.
	M.f. Caps, D.t.d	N°10.

Cũng tương tự đơn trên, trong trường hợp này ta có thể thay côn benladon bằng cao benladon tính theo lượng hoạt chất tương ứng.

2.2. Bột kếp chứa các chất mềm :

Các chất mềm tham gia vào thành phần của bột kếp nếu với tỷ lệ trên 30% thì có thể làm ẩm bột. Ngoài ra chúng còn gây bẩn cối chày, khó trộn đều với khối bột. Các chất thường gặp là:

2.2.1. Cao mềm dược liệu:

– Nếu có sẵn cao khô một nửa tương ứng thì thay bằng cao khô (cao khô được chế bằng cách phối hợp cao mềm với đồng lượng lactose, trộn đều rồi sấy khô) và pha chế bình thường.

– Nếu không có sẵn cao khô một nửa thì thêm lactose vào cao mềm rồi sấy khô, nghiền mịn và tiếp tục trộn bột kếp hoặc sấy trực tiếp cao mềm thành cao khô.

Đồng thời phối hợp thêm các biện pháp hơ nóng cối chày, lót cối và dùng chất hút.

Thí dụ:

Rp.	Cao mềm benladon	Một centigam.
	Natri hydro carbonat	0,5g.
	Bismut carbonat	1,0g
	M.f.p. D.t.d	Nº 10.

Thay cao mềm bằng cao khô rồi pha chế bình thường (dùng một ít bột bismut carbonat lót cối).

2.2.2. Các chất khác:

Thường gặp các chất mềm trong các bột dùng ngoài như hắc ín thảo mộc, ichthyol, bôm Peru, dầu Cade... đây là các chất có tác dụng sát khuẩn chống nấm. Biện pháp khắc phục chính với những đơn có các chất trên là phối hợp với bột hút, hơi nóng cối chày và nghiền trộn nhẹ nhàng.

Thí dụ:

Rp.	Hắc ín thảo mộc	5g.
	Tinh bột	10g.
	Kẽm oxyd	10g.
	Talc	5g.
	M.f.p.	

Phối hợp 3 dược chất rắn thành hỗn hợp bột kép ở trong cối sau đó xúc ra khoảng 2/3, (để lại 1/3 lót cối). Cho hắc ín thảo mộc vào cối dùng mica trộn nhẹ nhàng. Sau đó cho dần 2/3 bột kép còn lại và trộn cho đến thể đồng nhất.

2.3. Bột kép chứa các chất trở thành ẩm ướt chảy lỏng khi bào chế:

2.3.1. Bột kép chứa các chất háo ẩm (hygroscopique):

Một số dược chất rắn khi để ra không khí ẩm thì hấp phụ nước lên bề mặt tiểu phân và trở thành ẩm ướt hay hoá lỏng. Khả năng hấp phụ phụ thuộc vào độ ẩm tương đối của không khí. Ở điều kiện khí hậu nóng ẩm của nước ta, các chất háo ẩm thường gặp khá nhiều. Các chất vô cơ như: Các muối bromid (kali bromid, amoni bromid...); các muối clorid (calci clorid, amoni clorid...); các muối iodid (kali iodid, natri iodid, amoni iodid...). Các chất hữu cơ như: Amoni acetat, calci glycerophosphat, urotropin, kali natri tactrat, đường, cao mềm...

Cách khắc phục là sấy khô dược chất, hơi nóng cối chày, thêm chất hút và thao tác pha chế nhanh, đóng gói kín để tránh dược chất tiếp xúc với không khí ẩm.

Thí dụ:

Rp.	Natri phenobacital	Mười lăm miligam.
	Natri iodid	0,1g.
	Pyramidon	0,2g.
	M.f.p. D.t.d.	Nº4.

Trong đơn, natri phenobacital và natri iodid đều là hai dược chất háo ẩm. Do đó người ta thêm đồng lượng magnesi oxyd vào để bao và pha chế theo kỹ thuật chung.

2.3.2. Bột kép chứa các chất tạo thành hỗn hợp chảy (eutectique):

Một số hợp chất hữu cơ ở dạng kết tinh có nhiệt độ chảy thấp, có các nhóm chức aldehyd, phenol, ceton... khi phối hợp với nhau ở một tỷ lệ nhất định sẽ tạo thành hỗn hợp có nhiệt độ chảy thấp hơn nhiệt độ chảy của từng hợp phần. Nếu nhiệt độ chảy của hỗn hợp thấp hơn nhiệt độ không khí thì hỗn hợp sẽ bị chảy lỏng.

Đây là những tương kỵ vật lý:

Thí dụ:

- Long não tạo hỗn hợp chảy với: Mentol, phenol, cloral hydrat, resorcin.
- Phenol tạo hỗn hợp chảy với: Mentol, thymol, cloral hydrat, long não...
- Cloral hydrat tương kỵ với: Phenol, long não, mentol, thymol, pyramidon...

Cách khắc phục là phải cách ly các chất tương kỵ bằng cách gói riêng, bao bằng bột trơ, hay đóng vào vỏ nang có lớp bột trơ ngăn cách...

2.3.3. Bột kép chứa các muối ngậm nước:

Trong bào chế ta thường gặp nhiều dược chất chứa nước kết tinh, thí dụ: Phèn chua $[\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}]$, băng sa $(\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$, đồng sulfat được dụng $(\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O})$, kẽm sulfat được dụng $(\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$, magnesi sulfat được dụng $(\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$, v.v... Khi nghiền nhỏ, cấu trúc tinh thể bị phá vỡ và nước kết tinh giải phóng làm cho bột ẩm ướt. Ngoài ra, khi áp suất hơi của muối lớn hơn áp suất hơi không khí, nước kết tinh cũng sẽ giải phóng.

Biện pháp khắc phục chính là thay muối ngậm nước bằng muối khan hay đưa sấy hoặc phi (phèn phi).

2.4. Bột kép nồng độ:

Bột kép chứa các thành phần có khối lượng chênh lệch nhau quá nhiều sẽ khó phân tán đều các chất có khối lượng nhỏ trong toàn khối bột. Vì vậy, ĐDVN I quy định, đối với các chất độc bảng A, bảng B nếu lượng

trong đơn nhỏ hơn 50mg thì phải dùng bột pha loãng (bột nồng độ). Thông thường với dược chất độc liều dùng ở hàng miligam người ta dùng bột pha loãng 1%, chất độc dùng ở liều hàng centigam, dùng bột pha loãng 10%. Tá dược pha loãng thường dùng là lactose vì lactose có ưu điểm là tương đối trơ về mặt hoá học và dược lí, ít hút ẩm, vị ngọt dễ chịu, dễ phối hợp đồng đều với dược chất độc. Để kiểm tra sự đồng nhất của khối thuốc bột, người ta cho thêm vào thành phần bột pha loãng 0,25 - 1% chất màu (thường dùng đỏ cacmin). Khi pha chế, chất màu được nghiền cùng với dược chất độc.

Thí dụ: Bột pha loãng atropin sulfat có thành phần như sau:

Atropin sulfat	một gam.
Đỏ cacmin	0,5g.
Lactose vđ.	100,0g.

Nghiền mịn lactose, xúc ra giấy (để lại khoảng 1 gam để lót cối). Cho atropin sulfat và đỏ cacmin vào nghiền mịn. Sau đó cho thêm dần lactose vào nghiền trộn theo nguyên tắc đồng lượng. Cuối cùng rây lại qua rây. Đóng lọ thuỷ tinh rộng miệng, đậy kín. Bảo quản như dược chất độc nguyên chất. Trên nhãn có ghi nồng độ pha loãng, tá dược pha loãng đã dùng.

Bột pha loãng dùng làm chế phẩm trung gian để pha chế các bột kếp có dược chất độc, giúp cho việc lấy dược chất độc được chính xác, thuận tiện hơn, giúp cho việc phân tán dược chất độc được đồng đều, dễ kiểm soát hơn.

2.5. Bột pha dung dịch - hỗn dịch :

Với các dược chất ít bền, khó bảo quản ở dạng lỏng, người ta có thể chế thành dạng bột pha dung dịch hay hỗn dịch. Khi dùng, người dùng thêm dung môi hay chất dẫn, chuyển thành dạng lỏng dùng ngay. Trên thị trường hiện có các dạng bột để pha dung dịch, hỗn dịch hay siro. Nếu là bột pha hỗn dịch thì trong thành phần phải cho thêm chất gây thấm, chất ổn định. Bột pha siro thường chứa lượng lớn bột đường để làm ngọt, khi thêm nước, dược chất có thể tồn tại dưới dạng dung dịch hay hỗn dịch. Bột pha hỗn dịch hay pha siro thường được đóng trong chai, lọ có chứa dung tích để thêm nước vừa đủ khi dùng. Khi đóng gói, thường kèm theo dụng cụ phân liều (thìa, cốc chia vạch).

Bột pha dung dịch hay hỗn dịch có thể được chế dưới dạng sủi bọt để giảm bớt mùi vị khó chịu của dược chất và tăng cường hấp thu thuốc. Thành phần tá dược sủi bọt thường có acid hữu cơ (acid citric, tartaric,...) và muối kiềm (natri carbonat, magnesi hydro carbonat...) để khi pha vào nước giải phóng CO_2 tạo bọt. Khi bào chế bột sủi bọt phải tránh ẩm để phản ứng sủi bọt không xảy ra (trong pha chế nhỏ có thể gói riêng bột acid và bột kiềm). Bột sủi bọt có thể pha thành dung dịch hay hỗn dịch.

Thí dụ: Amodex 250 mg ; 500 mg: Dạng bột pha siro của hãng Bouchara (Pháp).

Amoxicilin trihydrat 250 (hoặc 500) mg

Bột đường

vđ

Chất thơm

Đóng 12 liều như trên trong chai 60 ml. Khi dùng thêm nước vừa đủ (60 ml), lắc đều. Phân liều 5 ml (chứa 250 hoặc 500 mg dược chất).

IV - ĐÓNG GÓI BẢO QUẢN THUỐC BỘT

Thuốc bột tuy là thuốc rắn, tương đối ổn định, nhưng như trên đã trình bày, do DTBM lớn nên dễ hút ẩm đi đến biến chất, nhất là với bột có nguồn gốc động vật hay thảo mộc. Do đó, thuốc bột phải được bảo quản kín, tránh ẩm.

1. Với bột không phân liều

Bột không phân liều thường là bột dùng ngoài, có thể đựng trong lọ rộng miệng hoặc túi polietylen hàn kín. Với loại bột để xoa, rắc, để ngửi, có thể đựng trong lọ 2 nắp có đục lỗ để tiện dùng (như phấn rôm).

2. Với bột phân liều

Thuốc bột có thể được phân liều theo 3 cách:

2.1. Ước lượng bằng mắt:

Áp dụng trong bào chế nhỏ, pha chế theo đơn. Người ta cân một liều mẫu rồi dựa vào liều mẫu chia số bột còn lại thành các phần bằng nhau giống với liều mẫu. Mỗi lần chia không nên quá 20 liều. Sau khi chia xong nên cân kiểm tra lại một vài liều bất kỳ.

Phương pháp ước lượng bằng mắt này có độ chính xác không cao lắm nhưng nhanh nên được áp dụng rộng rãi trên thực tế với các thuốc bột không chứa dược chất độc.

2.2. Dựa theo thể tích:

Người ta dùng các dụng cụ để đong như thìa, chén hoặc dụng cụ phân liều điều chỉnh được dung tích.

Cân một vài liều mẫu để ấn định dung tích dụng cụ phân chia rồi sau đó đong hàng loạt.

Phân liều theo thể tích không chính xác bằng phương pháp cân nhưng chính xác hơn phương pháp ước lượng bằng mắt.

2.3. Dựa theo khối lượng:

Trong bào chế nhỏ người ta dùng các cân tay để phân liều, phương pháp này chính xác, nhưng tốn nhiều thời gian cho nên thường áp dụng với các thuốc bột có chứa dược chất độc.

Thuốc bột sau khi phân liều thường được gói từng liều vào các loại giấy gói. Tùy bản chất và lượng bột mà chọn các loại giấy gói cho thích hợp. Các gói bột riêng rẽ có thể được đóng tiếp vào túi giấy lớn hơn hoặc được bó thành bó có ghi nhãn.

Một số bột tương kỵ, bột có tác dụng mạnh dùng ở liều nhỏ có thể được đựng trong các loại vỏ nang thích hợp.

Trong sản xuất lớn, hiện nay người ta dùng máy đóng gói tự động. Thuốc bột phân liều được đóng trong túi nhôm hàn kín.

V. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG

Dựa theo yêu cầu chất lượng của dạng thuốc, có thể đánh giá thuốc bột theo các tiêu chuẩn sau:

1. Về cảm quan

– *Đánh giá sự khô rời:*

Quan sát mức độ khô rời, linh động, trơn chảy của khối bột để sơ bộ nhận định về sự khô rời hay vón cục của khối bột.

– *Đánh giá sự đồng nhất* (đồng đều về màu sắc): Với thuốc bột kếp có màu, lấy một lượng bột vừa đủ, tải đều lên một tờ giấy trắng quan sát bằng mắt thường ở ánh sáng tự nhiên, màu sắc của khối bột phải đồng nhất, không có chỗ đậm chỗ nhạt.

2. Tiêu chuẩn Dược điển

ĐDVN quy định đánh giá độ đồng đều hàm lượng và độ đồng đều khối lượng với thuốc bột để uống và thuốc bột để đắp.

Độ đồng đều hàm lượng áp dụng cho bột đóng gói 1 liều có chứa dưới 2 mg dược chất mỗi liều hoặc chứa dưới 2% dược chất (thử với 10 đơn vị đóng gói). Phép thử này không yêu cầu với thuốc bột để uống có chứa nhiều vitamin và nguyên tố vi lượng.

PHẦN II

THUỐC CỐM VÀ PELLET

I. THUỐC CỐM

1. Thuốc cốm

Thuốc cốm (granules) là dạng thuốc rắn, được điều chế từ bột thuốc và tá dược dính tạo thành các hạt nhỏ xộp (đường kính từ 1-2mm) hay sợi ngắn xộp, thường dùng để uống.

Thuốc cốm là dạng thuốc dùng thích hợp cho trẻ em. Một số dược chất ít bền ở dạng lỏng, có thể bào chế thành dạng cốm pha dung dịch hay hỗn dịch (kháng sinh, men...). Dược chất có mùi vị khó uống có thể chế thành cốm pha sirô, cốm sủi bọt.

Tá dược độn hay dùng trong thuốc cốm thường là các loại bột đường (saccharose, lactose...) để kết hợp điều vị cho chế phẩm.

Tá dược dính hay dùng nhất là sirô, dung dịch PVP, dung dịch CMC...

Nếu là cốm pha hỗn dịch, trong thành phần thường có thêm tá dược rã, tá dược gây thấm, ổn định...

Ngoài các loại tá dược nói trên, thuốc cốm còn cần có những tá dược điều hương vị thích hợp.

Thuốc cốm được bào chế bằng 2 phương pháp chính: xát qua rây hoặc phun sấy.

Phương pháp xát qua rây tương đối đơn giản, dễ thực hiện, qua các bước:

- **Trộn bột kép:** Tiến hành trộn bột kép dược chất hoặc dược chất với tá dược rắn theo nguyên tắc chung.

- **Tạo khối ẩm - xát hạt:** Trộn bột kép với tá dược dính lỏng trong thiết bị nhào trộn thích hợp để liên kết các tiểu phân bột. Tỷ lệ và loại tá dược dính, thiết bị và thời gian nhào trộn cần được xác định cho từng công thức cụ thể. Nếu muốn xát thành sợi cốm thì mức độ liên kết giữa các tiểu phân bột phải cao hơn xát thành hạt (tạo thành khối dẻo). Với tá dược dính có độ nhớt cao và thời tiết lạnh, nên đun nóng tá dược dính trước khi trộn để dễ trộn đều. Sau khi trộn xong nên để khối ẩm ổn định trong khoảng thời gian thích hợp (30 - 45 phút), rồi xát hạt (hoặc sợi) qua cỡ rây thích hợp (1 - 2 mm).

– **Sấy hạt - sữa hạt:** Tãi hạt ra khay thành lớp mỏng, sấy ở nhiệt độ thích hợp (40 - 70°C) đến làm ẩm dưới 5%. Sữa hạt qua cỡ rây quy định để loại bỏ bột mịn và cục vón, làm cho kích thước hạt đồng nhất hơn.

Phương pháp phun sấy thường dùng bào chế cốm tan, cốm thuốc từ các dịch chiết dược liệu. Kỹ thuật phun sấy đã được giới thiệu trong phần chiết xuất.

Thuốc cốm thường được đóng gói trong túi giấy thiếc kín theo liều 1 lần dùng. Cốm pha hỗn dịch, pha siro có thể đóng nhiều liều trong chai lọ nhựa hay thủy tinh chia vạch có chứa lại dung tích để thêm nước khi dùng (như với thuốc bột).

Theo DDVN, thuốc cốm cần phải được kiểm soát chất lượng về các chỉ tiêu sau:

- Hàm lượng nước không quá 5%.
- Độ đồng đều khối lượng: Sai lệch 5%.
- Độ hoà tan (với cốm tan): Thêm 20 phần nước nóng vào 1 phần thuốc cốm, khuấy trong 5 phút, cốm phải tan hoàn toàn.

Với cốm sủi bọt, Dược điển Anh (BP 1998) quy định phải rã trong vòng 5 phút khi cho vào cốc có chứa 200ml nước ở 15 - 25°C.

Một số thí dụ về cốm thuốc:

1. Cốm pha siro erythromycin 125 - 250 và 500 mg

Erythromycin ethyl succinat

Tương ứng với E.base 125 - 250 hoặc 500 mg.

Nhôm - magnesi trisilicat keo.

Aerosil

Na CMC

Poloxamer 188

vđ

Natri citrat

Mùi cam

Màu vàng cam

Bột đường

vđ 5g

Trộn bột kép được chất và tá dược, xát hạt 1 mm với dung dịch NaCMC. Sấy hạt, sữa hạt, đóng gói trong túi giấy nhôm hàn kín (sachet). Cốm pha siro dạng hỗn dịch.

2. Cốm tan (chè tan) dinh lỏng

Cao mềm dinh lỏng: 0,25 g

Lactose 300 g

Lycatab | vd
Ethanol 60

Saccharose vd 5,00 g

Tạo khối ẩm, xát hạt qua rây 1 mm. Đóng trong túi chống ẩm.

II. PELLET

Pellet là những hạt nhỏ hình cầu (đường kính từ 0,25 - 1,5 mm), được điều chế bằng cách liên kết các tiểu phân được chất rắn bởi các tá được dính thích hợp.

Pellet thường là bán thành phẩm, dùng đóng nang cứng hay dập thành viên nén. Trong một số trường hợp, pellet là những hạt trợ chế sẵn (non-pareil seed) để làm giá mang những dược chất dùng ở liều nhỏ trước khi đóng nang hay dập viên.

Để bào chế pellet thường cần dùng đến các loại tá được độn, dính, rã, trơn và tá được bao như đối với viên nén, viên tròn.

Pellet được bào chế bằng nhiều phương pháp khác nhau:

– Đùn và làm tròn (*Extrusion - spheronization*):

Được tiến hành sản xuất lớn trên bộ thiết bị đùn và làm tròn qua các bước:

* *Tạo khối dẻo - đùn thành sợi*: Tiến hành như bào chế thuốc cốm hình sợi trên máy đùn chuyên dụng. Mức độ liên kết của khối dẻo phải cao hơn khi làm cốm (như với viên tròn bào chế theo phương pháp chia viên). Khối dẻo được đùn thành sợi hình trụ có kích thước quy định qua rây đục lỗ (thường là 1mm).

* *Cắt đoạn - làm tròn*: Sợi hình trụ được cắt thành những đoạn ngắn (chiều dài bằng đường kính sợi) và làm tròn trong máy tạo cầu.

* *Làm khô*: Pellet được làm khô đến độ ẩm quy định bằng các phương pháp thích hợp.

Pellet bào chế bằng phương pháp này có độ bền cơ học cao, kích thước đồng nhất, tròn đều, năng suất cao, tiện cho bước bao màng về sau. Tuy nhiên đòi hỏi phải có thiết bị chuyên dụng.

– Bồi dần từng lớp (*layering*):

Tiến hành bào chế pellet trong nồi bao truyền thống từ hỗn hợp bột kếp và tá được dính lỏng như phương pháp gây nhân trong bào chế viên tròn.

Phương pháp này tạo được pellet tròn đều, độ bền cơ học cao, đơn giản, dễ thực hiện nhưng năng suất và hiệu suất thấp, thời gian kéo dài.

Phương pháp bồi dần có thể được thực hiện trong thiết bị tăng sôi cải tiến (Rotary processor) cho năng suất cao, nhưng thiết bị khá đắt tiền, pellet có độ xốp cao.

– **Phun sấy:**

Pellet có thể được bào chế bằng cách phun sấy trong thiết bị phun sấy hoặc thiết bị tăng sôi như phương pháp bào chế cốm hay tạo hạt trong viên nén. Pellet chế bằng phương pháp này thường có kích thước nhỏ, không đồng nhất và độ xốp cao.

Một số thí dụ về pellet:

1. Pellet Omeprazole:

Omeprazole: 8,5 mg

Tá dược (Avicel, lactose) vđ

Cồn PVP vđ

Chế pellet bằng phương pháp đùn . Bao tan ở ruột rồi đóng nang cứng.

2. Pellet salbutamol tác dụng kéo dài:

Salbutamol sulfat 9,64 mg

Pellet trơ 200 mg

Cồn PVP vđ

Bao salbutamol lên pallet, trơ. Sau đó bao kéo dài giải phóng với ethyl cellulose. Đóng nang tác dụng kéo dài.

Chương 10.

THUỐC VIÊN

PHẦN I

VIÊN NÉN

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm và quá trình phát triển của viên nén

Viên nén (tabellae) là dạng thuốc rắn, được điều chế bằng cách nén một hay nhiều loại dược chất (có thêm hoặc không thêm tá dược), thường có hình trụ dẹt, mỗi viên là một đơn vị liều.

Quy trình sản xuất viên nén được mô tả chính thức vào năm 1843 trong bằng phát minh của Thomas Brockedon. Đến 1874 máy dập viên nén ra đời. Tuy vậy, việc sản xuất viên nén vẫn phát triển rất chậm. Cho đến 1932 trong Dược điển Anh (B.P) mới chỉ có một chuyên luận viên nén. Nguyên nhân của sự phát triển chậm của viên nén là do thiếu phương pháp đánh giá chất lượng dạng thuốc.

Đầu những năm 50, Higuchi và cộng sự đã nghiên cứu phương pháp đo lực dập viên, làm cơ sở để đi sâu nghiên cứu về viên nén. Tiếp đó là sự phát triển của SDH bào chế. Hàng loạt công trình nghiên cứu về viên nén ra đời, đã thúc đẩy mạnh mẽ sự phát triển của dạng thuốc. Cùng với quá trình hiện đại hoá máy dập viên, cải tiến đóng viên vào vỉ, nhiều loại tá dược mới ra đời, đã làm cho viên nén trở thành một dạng thuốc phát triển rộng rãi nhất, phổ biến nhất hiện nay.

2. Ưu - nhược điểm của viên nén

Sở dĩ viên nén được sử dụng rộng rãi là do dạng thuốc này có nhiều ưu điểm như:

- Đã được chia liều 1 lần tương đối chính xác.
- Thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển, mang theo người.
- Dễ che dấu mùi vị khó chịu của dược chất.

- Dược chất ổn định, tuổi thọ dài hơn dạng thuốc lỏng.
- Dễ đầu tư sản xuất lớn, do đó giá thành giảm.
- Diện sử dụng rộng: Có thể để nuốt, nhai, ngậm, cấy, đặt, pha thành dung dịch hay hỗn dịch.
- Người bệnh dễ sử dụng: Phần lớn viên nén dùng để uống, trên viên thường có chữ để nhận biết tên thuốc.

Tuy nhiên viên nén cũng có nhiều nhược điểm, cần phải chú ý khắc phục thì mới đảm bảo chất lượng, nhất là về mặt SKD.

- Không phải tất cả các dược chất đều chế được thành viên nén.
- Sau khi dập thành viên, diện tích BMTX của dược chất với môi trường hoà tan bị giảm rất nhiều, do đó với dược chất ít tan nếu bào chế viên nén không tốt, SKD của thuốc có thể bị giảm khá nhiều.
- SKD viên nén thay đổi thất thường do trong quá trình bào chế, có rất nhiều yếu tố tác động đến độ ổn định của dược chất và khả năng giải phóng dược chất của viên như: Độ ẩm, nhiệt độ, tá dược, lực nén,...

II. KỸ THUẬT BÀO CHẾ VIÊN NÉN

1. Lựa chọn tá dược xây dựng công thức dập viên

Có một số dược chất có cấu trúc tinh thể đều đặn có thể dập thành viên mà không cần cho thêm tá dược; tuy nhiên, số dược chất này không nhiều. Với đa số dược chất còn lại, muốn dập thành viên nén, người ta phải cho thêm tá dược. Việc lựa chọn tá dược để xây dựng công thức dập viên là một khâu quan trọng trong quá trình sản xuất viên nén, vì theo quan điểm SDH, tá dược ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của viên.

Khi lựa chọn tá dược, cần xem xét cụ thể các yếu tố:

- Mục đích sử dụng của viên: Để uống, để ngậm, để đặt, để pha thành dung dịch,... Các loại viên khác nhau, cách lựa chọn tá dược rất khác nhau.
- Tính chất của dược chất: Độ tan, độ ổn định hoá học, độ trơn chảy, khả năng chịu nén, kích thước tiểu phân,...
- Tính chất của tá dược: Độ trơn chảy, khả năng chịu nén, những tương tác với dược chất có thể xảy ra,...
- Phương pháp dập viên: Mỗi phương pháp dập viên có cách dùng tá dược khác nhau.

Yêu cầu chung của tá dược viên nén là: Đảm bảo độ bền cơ học của viên, độ ổn định hoá học của dược chất, giải phóng tối đa dược chất tại vùng hấp thu, không có tác dụng dược lý riêng, không độc, dễ dập viên và giá cả hợp lý.

Sau đây là một số nhóm tá dược hay dùng:

1.1. Tá dược độn (fillers):

Còn gọi là tá dược pha loãng (diluent), được thêm vào viên để đảm bảo khối lượng cần thiết của viên hoặc để cải thiện tính chất cơ lý của dược chất (tăng độ trơn chảy, độ chịu nén,...), làm cho quá trình dập viên được dễ dàng hơn.

Hiện nay, các dược chất dùng ở liều nhỏ (hàng miligam) ngày càng nhiều. Trong viên nén chứa các dược chất này, tá dược độn chiếm tỷ lệ lớn và quyết định tính chất cơ lý và cơ chế giải phóng dược chất của viên.

1.1.1. Nhóm tan trong nước:

– Lactose:

Là tá dược độn được dùng khá phổ biến trong viên nén. Lactose dễ tan trong nước, vị dễ chịu, trung tính, ít hút ẩm, dễ phối hợp được với nhiều loại dược chất. Lactose tồn tại dưới 2 dạng: Khan và ngậm nước (tùy theo điều kiện kết tinh).

Dạng ngậm nước (α - lactose.H₂O) trên thị trường ở dưới dạng bột mịn, có nhiều loại KTTP khác nhau (từ 60 - 600 μ m), thường dùng cho viên xát hạt ướt. Khi xát hạt ướt, lactose dễ tạo hạt, hạt dễ sấy khô, viên dễ đảm bảo độ bền cơ học và khả năng giải phóng dược chất ít bị ảnh hưởng bởi lực nén.

Dạng khan (chủ yếu là β - lactose) dễ tan trong nước hơn dạng ngậm nước. Trơn chảy và chịu nén tốt hơn α - lactose do đó có thể dùng cho viên nén dập thẳng.

Lactose phun sấy được chế từ lactose ngậm nước nhưng do trơn chảy và chịu nén tốt hơn lactose nên được dùng để dập thẳng. Trên thị trường có nhiều loại lactose phun sấy của các nhà sản xuất khác nhau có KTTP khác nhau, do đó có mức độ trơn chảy và chịu nén không giống nhau (Tablactose, Foremost...).

Lactose là đường khử, do đó tương kỵ với các dược chất có nhóm amin như acid amin, pyrilamin maleat, phenylephrin HCl, salycylamid,... làm cho viên bị sẫm màu.

– Bột đường (saccharose):

Dễ tan và ngọt, do đó thường dùng làm tá dược độn và dính khô cho viên hoà tan, viên nhai, viên ngậm. Khi dùng làm tá dược độn, có thể tạo hạt ẩm với hỗn hợp nước - cồn. Bột đường làm cho viên dễ đảm bảo độ bền cơ học nhưng khó rã, khi dập viên dễ gây dính chày, do đó thường kết hợp với tá dược độn không tan để tăng độ cứng cho viên.

Hiện nay trên thị trường có một số loại tá dược bột đường dùng dập thẳng như:

* Di-Pac: Là sản phẩm đồng kết tinh của 97% đường và 3% dextrin dưới dạng hạt nhỏ, trơn chảy tốt. Khi dập viên, viên không bị biến màu nhưng cứng dần trong quá trình bảo quản.

* Nutab: Là đường tinh chế, kết hợp với 4% đường khử, 0,1 - 0,2% tinh bột ngô và làm trơn bằng magnesi stearat, có KTTP phân bố tương đối rộng, trơn chảy tốt.

– *Glucose:*

Dễ tan trong nước, vị ngọt hơn lactose, do đó hay được dùng cho viên hoà tan như với bột đường. Glucose trơn chảy kém, dễ hút ẩm, dễ đảm bảo độ bền cơ học cho viên nhưng có xu hướng làm cho viên cứng dần trong quá trình bảo quản, nhất là glucose khan. Glucose cũng có thể làm biến màu các dược chất kiềm và amin hữu cơ trong quá trình bảo quản giống như lactose.

Để cải thiện độ trơn chảy của glucose dùng cho viên nén dập thẳng, người ta đã chế ra tá dược Emdex. Emdex là sản phẩm phun sấy của glucose với 3 - 5% maltose, trơn chảy và chịu nén tốt, nhưng vẫn rất háo ẩm.

– *Manitol:*

Rất dễ tan trong nước, vị hơi ngọt, để lại cảm giác mát dễ chịu trong miệng khi ngậm, do đó rất hay được dùng cho viên ngậm, viên nhai. Manitol ít hút ẩm, hạt tạo ra không chắc như bột đường và glucose.

Manitol ở dạng tinh thể đều đặn có thể dùng để dập thẳng, nhất là với viên pha dung dịch.

– *Sorbitol:*

Là đồng phân quang học của manitol, dễ tan và vị dễ chịu như manitol, cho nên hay dùng trong viên ngậm, viên nhai phối hợp với manitol. Cũng như manitol, sorbitol có nhiều dạng kết tinh và vô định hình khác nhau. Cho nên nhiều khi các loại tá dược sorbitol do các nhà sản xuất khác nhau cung cấp, có sự khác nhau về độ trơn chảy, khả năng chịu nén, độ ổn định... (Trong 3 dạng đa hình α , β , γ thì dạng γ bền hơn cả, do đó phần lớn các tá dược có trên thị trường như Neosorb 60, Sorbitol 834... đều ở dạng γ).

Sorbitol có thể dùng dập thẳng, tuy nhiên do háo ẩm hơn manitol nên tỉ lệ tá dược trơn phải dùng nhiều hơn và độ ẩm trong phòng dập viên phải $< 50\%$.

1.1.2. Nhóm không tan trong nước:

Hay dùng các loại tinh bột, dẫn chất cellulose và bột mịn vô cơ.

– *Tinh bột:*

Là tá dược rẻ tiền, dễ kiếm, do đó hay được dùng ở nước ta hiện nay. Tuy nhiên tinh bột trơn chảy và chịu nén kém, hút ẩm, làm cho viên nở dần ra và dễ bị nấm mốc trong quá trình bảo quản. Khi dùng tinh bột, thường phải phối hợp với khoảng 30% bột đường để đảm bảo độ chắc của viên.

– *Tinh bột biến tính (modified starch):*

Là tinh bột đã qua xử lý bằng các phương pháp lý - hoá thích hợp nhằm thủy phân và thay thế từng phần rồi tạo hạt. Tinh bột biến tính chịu nén và trơn chảy tốt hơn tinh bột, hoà tan từng phần trong nước tùy theo mức độ thủy phân.

Trên thị trường có nhiều loại tinh bột biến tính với các tên thương mại khác nhau: Starch 1500; Lycatab, Primojel, Eragel...

– *Cellulose vi tinh thể (Microcrystalline cellulose):*

Là tá dược dùng ngày càng nhiều, nhất là trong viên nén dập thẳng, do có nhiều ưu điểm: Chịu nén tốt, trơn chảy tốt, làm cho viên dễ rã. Trên thị trường có nhiều loại cellulose vi tinh thể dùng làm tá dược với tên gọi thương mại khác nhau như Avicel, Emcocell, Paronen..., trong đó hay dùng nhất là Avicel.

Viên dập với Avicel dễ đảm bảo độ bền cơ học, độ mài mòn thấp, không cần dùng lực nén cao. Avicel dễ tạo hạt, hạt dễ sấy khô, được chất dùng ở liều thấp và chất màu dễ phân bố đều trong khối hạt và trong viên.

Avicel là tá dược dập thẳng được dùng nhiều nhất. Tuy nhiên viên chứa nhiều Avicel khi bảo quản ở độ ẩm cao có thể bị mềm đi do hút ẩm. Có thể khắc phục bằng cách kết hợp với các tá dược trơn chảy ít hút ẩm hơn như Fast - Flo lactose. Không nên dùng cho các dược chất sợ ẩm như aspirin, penicilin, vitamin. Trên thị trường hiện nay thường dùng 2 loại Avicel: PH 101 có kích thước hạt trung bình 50 μm và PH 102 có kích thước hạt 90 μm .

Avicel giá thành cao nên hiện nay vẫn chưa được dùng nhiều ở nước ta.

– *Calci dibasic phosphat (dicalci phosphat):*

Là tá dược vô cơ, bền về lí - hoá, không hút ẩm, trơn chảy tốt. Trên thị trường, tá dược dập thẳng chứa dicalci phosphat được bán dưới tên thương mại là Emcompress hoặc Ditab (trong đó dicalci phosphat được phối hợp với 5 - 20% các tá dược khác như tinh bột, Avicel, magnesi stearat). Viên dập với dicalci phosphat có độ bền cơ học cao, rã chậm, vì vậy không nên dùng ở tỉ lệ cao với dược chất ít tan.

Dicalci phosphat có tính kiềm nhẹ (pH 7 - 7,3), do đó không dùng cho các dược chất không bền trong môi trường kiềm. Ở trong đường tiêu hoá, tá dược này có thể tạo phức làm giảm hấp thụ một số dược chất (như tetracyclin, phenytoin...).

– *Calci carbonat, magnesi carbonat:*

Là những tá dược có khả năng hút, cho nên có thể dùng cho viên nén chứa cao mền dược liệu, chứa dược chất háo ẩm, dầu và tinh dầu. Trong một số viên, các tá dược này còn đóng vai trò antacid hoặc cung cấp ion vô cơ cho cơ thể.

Tuy nhiên, đây là những tá dược có tính kiềm, cho nên không dùng cho các dược chất có tính acid, các muối acid...

1.2. Tá dược dính (Binder):

Là tác nhân liên kết các tiểu phân để tạo hình viên, đảm bảo độ chắc của viên.

1.2.1. Nhóm tá dược dính lỏng:

Tá dược dính lỏng dùng trong phương pháp xát hạt ướt. Có nhiều loại tá dược dính lỏng có mức độ kết dính khác nhau:

- *Cồn*: Dùng trong trường hợp thành phần viên có các chất tan được trong cồn tạo nên khả năng dính: Cao mềm dược liệu, bột đường,... Với cao mềm, cồn còn giúp cho việc phân tán cao vào khối bột được dễ dàng hơn, làm cho hạt dễ sấy khô hơn.

- *Hồ tinh bột*: Là tá dược dính thông dụng hiện nay. Hồ tinh bột dễ kiểm, giá rẻ, dễ trộn đều với bột dược chất, ít có xu hướng kéo dài thời gian rã của viên. Thường dùng loại hồ từ 5 - 15%, trộn với bột dược chất khi hồ còn nóng. Nên điều chế dùng ngay để tránh bị nấm mốc. Có thể cho thêm vào hồ các chất bảo quản thích hợp (như nipazil, nipazol,...).

- *Dịch thể gelatin*: Gelatin trương nở và hoà tan trong nước, tạo nên dịch thể có khả năng dính mạnh, thường dùng cho viên ngậm để kéo dài thời gian rã, hoặc dùng cho dược chất ít chịu nén. Hay dùng dịch thể 5 - 10%, trộn với bột dược chất khi tá dược còn nóng. Có thể kết hợp với hồ tinh bột để tăng khả năng dính cho hồ.

Dịch nước gelatin có độ nhớt lớn, khó trộn đều với bột dược chất, hạt khó sấy khô. Vì vậy, hiện nay, người ta hay dùng dịch thể gelatin trong cồn. Ngoài ra, so với dịch nước, dịch cồn còn hạn chế được sự thủy phân của một số dược chất và làm cho hạt dễ sấy khô. Dịch cồn gelatin có thể thủy phân bằng acid hay kiềm.

- *Dịch gôm arabic*: Dùng dịch thể trong nước chứa 5 - 15% gôm. Khả năng dính mạnh, kéo dài thời gian rã của viên, thường dùng trong viên ngậm. Tuy nhiên, dịch gôm dễ bị nấm mốc, nên chế dùng ngay.

- *Dịch thể PVP*: Dính tốt, ít ảnh hưởng đến thời gian rã của viên, hạt dễ sấy khô. Với dược chất sơ nước, ít tan trong nước, PVP có khả năng cải thiện tính thấm và độ tan của dược chất (barbituric, acid salicylic...).

Tuy nhiên PVP háo ẩm, viên chứa nhiều PVP dễ thay đổi thể chất trong quá trình bảo quản.

- *Siro*: Dễ trộn đều với bột dược chất, làm cho viên dễ đảm bảo độ bền cơ học. Nếu viên có màu thì siro giúp cho việc phân tán chất màu trong viên đồng nhất hơn. Ngoài ra siro có tác dụng ổn định dược chất trong một số viên như viên sắt sulphat.

Ngoài siro đường, có thể dùng sirô glucose hoặc dung dịch đường ở các tỉ lệ khác nhau.

– *Dẫn chất cellulose*: Có nhiều loại khác nhau:

* Methyl cellulose: Dùng dịch thể 1 - 5% trong nước, khả năng kết dính tốt (dịch thể 5% tạo ra hạt có độ bền cơ học tương đương với hồ tinh bột 10%). Trên thị trường có nhiều loại có độ nhớt khác nhau.

* Natri carboxymethyl cellulose (NaCMC): Thường dùng dịch thể 5 - 15% trong nước. Hạt tạo ra không chắc bằng PVP và có xu hướng kéo dài thời gian rã. Tương kỵ với muối calci, nhôm và magnesi.

* Ethyl cellulose: Thường dùng loại có độ nhớt thấp với nồng độ 2 - 10% trong cồn. Khả năng kết dính mạnh, cho nên thường dùng cho các dược chất ít chịu nén như paracetamol, cafein, meproamat, sắt fumarat và các dược chất sợ ẩm.

1.2.2. Nhóm tá dược dính thể rắn:

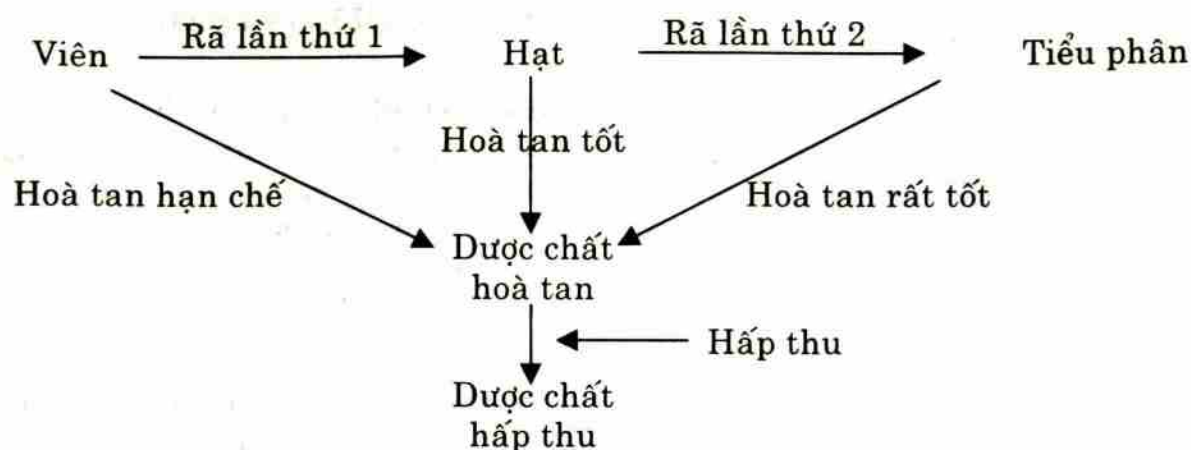
Thường dùng cho viên xát hạt khô và dập thẳng. Dùng các loại bột đường, tinh bột biến tính, dẫn chất cellulose, Avicel... Các tá dược dính rắn tan được trong nước và cồn có thể xát hạt ướt với hỗn hợp nước - cồn ở các tỉ lệ khác nhau.

Tá dược dính ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng rã, giải phóng dược chất của viên nén. Do đó nên thận trọng khi lựa chọn tá dược dính, đảm bảo đúng loại tá dược và lượng tá dược cho từng công thức, tránh lạm dụng tá dược dính.

1.3. Tá dược rã (Disintegrants) :

Rã là giai đoạn khởi đầu cho quá trình SDH học của viên nén sau khi uống. Tá dược rã làm cho viên rã nhanh và rã mịn, giải phóng tối đa bề mặt tiếp xúc ban đầu của tiểu phân dược chất với môi trường hoà tan, tạo điều kiện cho quá trình hấp thu dược chất về sau. Trong SDH bào chế, hiện nay người ta rất quan tâm đến động học của quá trình giải phóng của dược chất trong cơ thể, trong đó tá dược rã đóng một vai trò quan trọng. Theo Wagner, quá trình giải phóng dược chất của viên nén được biểu thị như sau:

Khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá, viên hút nước và rã lần thứ 1, giải phóng ra hạt dập viên (rã ngoài).



Tiếp đó, hạt rã lần thứ 2, giải phóng trở lại các tiểu phân ban đầu (rã trong). Cách rã của viên có liên quan đến tốc độ hoà tan của dược chất về sau. Dược chất trong viên có thể hoà tan vào dịch tiêu hoá ngay khi viên chưa rã, nhưng sự hoà tan như vậy hầu như không đáng kể. Như vậy, vai trò của tá dược rã là làm cho viên giải phóng trở lại bề mặt tiếp xúc với môi trường hoà tan của dược chất càng nhiều càng tốt.

Về cơ chế rã của viên, từ trước người ta thiên về giải thích do sự trương nở của tá dược trong viên. Gần đây, theo quan điểm SDH, người ta nhấn mạnh cơ chế vi mao quản: Các tá dược rã có cấu trúc xốp, sau khi đập viên để lại hệ thống vi mao quản phân bố đồng đều trong viên. Khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá, hệ thống vi mao quản có tác dụng kéo nước vào lòng viên nhờ lực mao dẫn. Nước sẽ hoà tan và làm trương nở các thành phần của viên và phá vỡ cấu trúc của viên. Như vậy, sự rã của viên phụ thuộc vào độ xốp và vào sự phân bố hệ thống vi mao quản trong viên.

Riêng viên nén sủi bọt thì rã theo cơ chế sinh khí: Người ta đưa vào trong viên đồng thời một acid hữu cơ (citric, tartaric,...) và một muối kiềm (natri carbonat, natri hydrocarbonat, magnesi carbonat,...). Khi gặp nước hai thành phần này tác dụng với nhau giải phóng ra CO_2 làm cho viên rã ra nhanh chóng. Khi đập viên sủi bọt, người ta thường xát riêng hạt acid và hạt kiềm và đập viên trong điều kiện độ ẩm không khí thấp.

Các loại tá dược rã hay dùng như:

– *Tinh bột*: Có cấu trúc xốp, sau khi đập viên tạo ra được hệ thống vi mao quản phân bố khá đồng đều trong viên, làm rã viên theo cơ chế vi mao quản.

Thường dùng tinh bột ngô, khoai tây, hoàng tinh,... với tỷ lệ từ 5 - 20% so với viên. Bình thường tinh bột hấp phụ khá nhiều nước, do đó dễ tăng khả năng làm rã, trước khi dùng phải sấy khô. Cách rã của viên phụ thuộc một phần vào cách phối hợp tinh bột. Thông thường người ta chia

tinh bột thành 2 phần: Phần rã trong (khoảng 50 - 75%) và phần rã ngoài (25 - 50%).

- *Tinh bột biến tính*: Hay dùng natri starch glycolat (tên thương mại là Primogel, Explotab). Đây là tá dược gây rã viên rất nhanh do khả năng trương nở mạnh trong nước (tăng thể tích 2 - 3 lần so với khi chưa hút nước), khả năng rã ít bị ảnh hưởng bởi lực nén. Các loại tinh bột biến tính khác như starch 1500, pregelatinized starch... cũng đều là những tá dược rã tốt. Tỷ lệ thường dùng 2 - 6%.

- *Avicel*: Làm cho viên rã nhanh do khả năng hút nước và trương nở mạnh, ở tỷ lệ 10% trong viên đã thể hiện tính chất rã tốt; kết hợp được vừa rã vừa dính. Nếu xát hạt ướt thì khả năng rã bị giảm. Không nên dùng nhiều cho các dược chất dễ bị hỏng khi ẩm như đã nêu trong phần tá dược độn.

- *Bột cellulose*: Dùng loại tinh chế, trắng, trung tính. Dùng một mình hay phối hợp với các tá dược rã khác như tinh bột, Veegum, thích hợp cho các dược chất nhạy cảm với ẩm.

Các dẫn chất khác của cellulose như methyl cellulose, Na CMC, natri croscarmellose... đều được dùng làm tá dược rã tùy thuộc vào khả năng trương nở trong nước.

- *Acid alginic*: Không tan trong nước nhưng hút nước và trương nở mạnh, do đó làm cho viên dễ rã. Môi trường acid nhẹ cho nên dễ phối hợp với các dược chất trắng tinh hay acid nhẹ, như aspirin, vitamin C, multivitamin, ... Tỷ lệ dùng khoảng 4 - 5% trong viên.

Ngoài ra, một số tá dược rã khác cũng được dùng như Veegum (nhôm magnesi silicat), Amberlit (nhựa trao đổi ion).. Riêng các tá dược rã sinh khí sẽ được đề cập đến ở phần viên sủi bọt.

1.4. Tá dược trơn (Lubricants):

Tá dược trơn là nhóm tá dược gần như luôn phải dùng đến trong công thức viên nén, bởi vì tá dược trơn có nhiều tác dụng trong quá trình dập viên:

- *Chống ma sát (antifricition)*: Chủ yếu là ma sát giữa viên và thành cối sinh ra khi dập viên. Trong quá trình dập viên, dưới tác dụng của lực nén, các tiểu phân dược chất và tá dược trong viên bị ép sát vào thành cối, lớp tiểu phân bề mặt bị biến dạng, tạo thành lực liên kết giữa viên và lớp bề mặt kim loại của thành cối, làm cho viên dính vào thành cối. Nếu lực liên kết viên - thành cối quá lớn, khi đẩy viên ra khỏi cối viên dễ bị vỡ, nứt cạnh. Tá dược trơn làm cho lực nén phân bố đều trong viên, giảm ma sát liên bề mặt, giúp cho việc đẩy viên ra khỏi cối được dễ dàng hơn.

- *Chống dính (anti-adherence)*: Khi dập viên, dưới tác động của lực nén, viên có thể dính vào bề mặt chày trên. Hiện tượng dính chày thường xảy ra khi viên chứa dược chất háo ẩm (cao thực vật, urotropin...), khi hạt sấy chưa khô, khi độ ẩm trong phòng dập viên quá cao hoặc khi chày có

khắc chữ, logo,... Tá dược trơn bao bề ngoài hạt, làm giảm tiếp xúc của dược chất với đầu chày, do đó làm giảm hiện tượng dính chày trên.

- Điều hoà sự chảy (glidants): Khi dập viên, bột hay hạt dập viên phải chảy qua phễu, phân phối vào buồng nén. Nếu nguyên liệu dập viên khó trơn chảy, viên sẽ khó đồng nhất về khối lượng và hàm lượng dược chất. Trên thực tế, rất nhiều dược chất dùng dập viên khả năng trơn chảy không tốt, nhất là trong điều kiện độ ẩm cao. Do vậy, vai trò của tá dược điều hoà sự chảy ngày càng quan trọng và nhiều giáo trình bào chế xếp các tá dược này thành một nhóm riêng, độc lập với nhóm tá dược trơn.

- Làm cho mặt viên bóng đẹp.

Do mịn và nhẹ, tá dược trơn bám dính vào bề mặt hạt, tạo thành màng mỏng ngoài hạt làm cho hạt trơn, giảm tích điện bề mặt, dễ chảy và ít bị dính.

Tuy nhiên, do phần lớn tá dược trơn là những chất sơ nước, làm cho viên khó thấm nước, do đó có xu hướng kéo dài thời gian rã của viên. Mặt khác, do làm giảm liên kết liên hạt, một lượng quá thừa tá dược trơn sẽ làm cho viên khó đảm bảo độ bền cơ học (ngược lại với tác dụng của tá dược dính). Do vậy, khi lựa chọn tá dược trơn cho viên nén, cần chọn đúng loại tá dược với tỉ lệ thích hợp.

Sau đây là các loại tá dược trơn hay dùng:

- *Acid stearic và muối*: Là những tá dược trơn thông dụng, có tác dụng giảm ma sát và chống dính. Các muối calci stearat và magnesi stearat có khả năng bám dính tốt, thường dùng ở tỷ lệ khoảng 1% so với hạt khô. Đây là những chất sơ nước, do đó có xu hướng kéo dài rõ rệt thời gian rã của viên. Dùng thích hợp cho viên ngậm, viên tác dụng kéo dài.

- *Talc*: Có tác dụng làm trơn và điều hoà sự chảy. Khả năng bám dính hạt kém hơn magnesi stearat do đó tỷ lệ dùng cao hơn (1 - 3%). Tuy nhiên do ít sơ nước nên bột talc không ảnh hưởng nhiều đến thời gian rã của viên. Bột talc nếu tinh chế không tốt sẽ có nhiều tạp kim loại và carbonat kiềm, có thể ảnh hưởng không tốt đến độ ổn định của các dược chất dễ bị oxy hoá.

- *Aerosil* (fumed silicon dioxide, colloidal silica,...)

Bột rất mịn và nhẹ nên khả năng bám dính bề mặt hạt rất tốt, do đó tỷ lệ dùng thấp (0,1 - 0,5%). Tác dụng chính là điều hoà sự chảy của bột hoặc hạt, ít ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất của viên. Đây là tá dược trơn hay dùng nhất hiện nay ở các nước.

- *Tinh bột*: Có tác dụng điều hoà sự chảy, đồng thời làm cho viên dễ rã. Thường dùng trong phương pháp xát hạt khô và dập thẳng, với tỷ lệ từ 5 - 10% và phải sấy khô trước khi dùng.

Ngoài ra còn nhiều loại tá dược trơn khác như Avicel, PEG 4000 và 6000, PEG monostearat, natri lauryl sulfat, natri benzoat, Veegum,... Với

viên nén cần hoà tan (viên pha dung dịch, viên sủi bọt,...) nên chọn loại tá dược trơn dễ tan trong nước. Nhiều khi trong một viên nén người ta phối hợp nhiều loại tá dược trơn để tạo nên tác dụng toàn diện hơn cho hỗn hợp (chống dính, chống ma sát, điều hoà sự chảy,...).

1.5. Tá dược bao:

Tuỳ mục đích bao mà chọn tá dược bao thích hợp.

Sau đây là các tá dược bao hay dùng trong bao màng mỏng.

– Dẫn chất cellulose: Hiện nay được sử dụng khá rộng rãi:

*HPMC (Hydroxy propyl methyl cellulose): Là tá dược bao sử dụng nhiều trong bao bảo vệ do có nhiều ưu điểm: Bền với các yếu tố ngoại môi (nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm, va chạm cơ học...), không có mùi vị riêng, dễ phối hợp với chất nhuộm màu. Trên thị trường có loại độ nhớt thấp và loại độ nhớt cao, khi bao cần chú ý để lựa chọn dung môi và tỉ lệ thích hợp. Có loại hỗn dịch bao pha sẵn với tên thương mại là Pharmacoat (hãng Shin - EtSu, Nhật Bản).

* HPC (Hydroxypropyl Cellulose): Tan trong nước và dung môi hữu cơ phân cực, thường phối hợp với chất bao khác để tăng độ bền của màng.

* EC (Ethyl Cellulose): Không tan trong nước, tan trong dung môi hữu cơ, bền với ngoại môi. Thường dùng làm tá dược bao cho viên tác dụng kéo dài (hay phối hợp với chất làm dẻo sợ nước như diethyl phthalat, alcol cetylic, dầu thầu dầu....) Có thể phối hợp ở tỉ lệ nhất định vào màng bao HPMC để giảm độ tan trong nước của màng bao. Trên thị trường có chế phẩm thương mại Aquacoat (hãng FMC, Mỹ) là hỗn dịch bao trong nước.

* CAP (Cellulose Acetat Phthalat): Là este kép của cellulose, dễ tan trong dịch ruột, do đó dùng bao tan ở ruột. Màng bao kháng dịch vị (chỉ tan ở pH > 6), nhưng dễ bị thấm dịch vị. Khi bao, thường phải cho thêm chất làm dẻo.

* HPMCP: Là este của HPMC với acid phthalic, dùng bao tan ở ruột. Thường dùng dưới dạng hỗn dịch nước.

– Shellac: Là nhựa cánh kiến tinh chế. Trên thị trường có nhiều loại có cấp độ tinh khiết khác nhau. Shellac tan được trong môi trường kiềm, do đó có thể dùng bao tan ở ruột. Tuy nhiên do vỏ bao chỉ tan ở phần cuối đường tiêu hoá và lão hoá khá nhanh khi bảo quản nên hiện nay ít dùng.

– Nhựa methacrylat: Là sản phẩm trùng hợp của acid methacrylic. Sản phẩm thương mại là Eudragit - có nhiều loại Eudragit có độ tan và cách dùng khác nhau.

* Eudragit E tan trong dịch vị (pH < 5), dùng bao bảo vệ. Trên thị trường có dạng bột, dạng dung dịch 12,5% trong hỗn hợp isopropanol - aceton và hỗn dịch 30% trong nước.

* Eudragit L và S không tan trong dịch vị, dùng bao tan ở ruột: Eudragit L tan ở pH $\approx$ 6, trên thị trường có dạng dung dịch trong isopropilic hoặc hỗn dịch nước. Eudragit S tan ở pH $\approx$ 7, trên thị trường có dạng bột và dung dịch.

– Ngoài ra còn nhiều tá dược khác phối hợp trong thành phần màng bao như PEG, PVP, chất diện hoạt...

1.6. Tá dược màu:

Được thêm vào viên để nhận biết, phân biệt một số loại viên, làm cho viên đẹp hoặc để kiểm soát sự phân tán của một số dược chất dùng ở liều thấp trong viên.

Việc cho thêm chất màu vào viên làm cho quá trình bào chế và bảo quản viên thêm phức tạp: Một số chất màu tương kỵ với dược chất, làm thay đổi độ tan của dược chất. Một số chất màu gây phản ứng phụ (như dị ứng,...) hay độc tính. Phần lớn chất màu không bền, làm cho viên bị biến màu trong quá trình bảo quản.

Chất màu dùng cho viên phải là chất màu thực phẩm, không độc, chỉ cần dùng ở tỷ lệ nhỏ và có màu ổn định. Phần lớn chất màu được dùng trong bao viên:

– Erythrosine (Red 3): Màu đỏ, tan trong nước, glycerin, hơi tan trong cồn, không tan trong dầu. Dễ hút ẩm, tương đối bền với nhiệt và tác nhân oxy hoá, ít bền với ánh sáng.

– Ponceau 4R (Brilliant Scarlet): Màu đỏ tươi, tan trong nước, tương đối bền và ít độc.

– Carmin (Naturel red 4): Màu đỏ, chứa 50% acid carminic được hấp phụ trên cơ chất không tan, tương đối bền với ánh sáng và tác nhân oxy hoá.

– Allura red AC (Red 40): Là chất màu được dùng khá rộng rãi trong thực phẩm, thuốc và mỹ phẩm, màu tương đối bền, tan trong khoảng pH rộng.

– Tartrazin (Yellow 5): Tan trong nước, glycerin, cho màu vàng tươi, tương đối bền, có thể gây dị ứng khi uống, do đó hiện nay một số nước không dùng.

– Sunset Yellow (Yellow 6): Tan trong nước cho màu vàng, ít bền với ánh sáng và tác nhân oxy hoá.

– Riboflavin: Màu vàng nguồn gốc thiên nhiên, tan trong nước, không bền với ánh sáng, ít độc.

– Brilliant blue (Blue 1): Tan trong nước cho màu xanh tương đối bền với nhiệt nhưng ít bền với ánh sáng và tác nhân oxy hoá.

– Indigotine (Blue 2): Dễ tan trong nước, cho màu xanh, ít bền với ánh sáng và tác nhân oxy hoá.

– Fast Green (Green 3): Màu xanh, tan trong nước, bền với nhiệt độ nhưng dễ bị oxy hoá.

Các chất màu trên thị trường có thể ở dạng đơn chất hoặc được hấp phụ trên một chất mang trơ không tan (thường là nhôm hydroxyt). Loại hấp phụ trên chất mang thường dùng nhuộm màu bột kép, khi dùng có thể pha loãng dần với tá dược trơ như tinh bột, bột đường,... để được hỗn hợp màu đồng nhất.

2. Lựa chọn phương pháp tạo hạt - dập viên

Có 3 phương pháp bào chế viên nén: Tạo hạt ướt, tạo hạt khô và dập thẳng. Mỗi phương pháp có những ưu nhược điểm và phạm vi ứng dụng khác nhau.

2.1. Phương pháp tạo hạt ướt:

Là phương pháp thông dụng nhất hiện nay do có nhiều ưu điểm như: Để đảm bảo độ bền cơ học của viên, dược chất dễ phân phối vào từng viên (do đó dễ đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng viên và về hàm lượng dược chất). Quy trình và thiết bị đơn giản, dễ thực hiện.

Tuy nhiên, phương pháp tạo hạt ướt cũng có những nhược điểm như: Chịu tác động của ẩm và nhiệt (khi sấy hạt), có thể làm giảm độ ổn định của dược chất. Quy trình kéo dài trải qua nhiều công đoạn, tốn mặt bằng và thời gian sản xuất (nếu là xát hạt qua rây). Khi dập viên bằng phương pháp tạo hạt ướt, để đảm bảo chất lượng của viên nén, cần thực hiện tốt việc kiểm soát quá trình sản xuất (in-process control): Đề ra đúng yêu cầu chất lượng và các thông số kỹ thuật cần đánh giá cho từng công đoạn:

2.1.1. Trộn bột kép:

Viên nén thường là hỗn hợp của nhiều bột đơn. KTTTP bột ảnh hưởng đến độ trơn chảy, đến tỷ trọng biểu kiến, đến khả năng chịu nén, đến mức độ trộn đều của khối bột. Với dược chất ít tan, KTTTP còn ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của viên. Do đó trước khi trộn bột kép cần chú ý đến việc phân chia nguyên liệu đến mức độ quy định. Khi trộn bột kép cần áp dụng kỹ thuật trộn đồng lượng để đảm bảo dược chất được phân phối đồng đều trong viên, đặc biệt với các viên nén chứa hàm lượng dược chất thấp. Khi lượng dược chất trong viên nhỏ có thể người ta không trộn bột kép mà hoà dược chất vào tá dược dính lỏng để xát hạt (nếu dược chất tan được) hoặc bao từng lớp lên hạt trước khi dập viên.

Thời gian trộn bột kép ảnh hưởng đến độ đồng nhất của khối bột, do đó ảnh hưởng đến SKD của viên. Vì vậy cần được nghiên cứu xác định cụ thể cho từng công thức dập viên. Có trường hợp thời gian trộn kéo dài quá, dược chất lại có xu hướng tách lớp.

Loại máy nghiền trộn và lực trộn có ảnh hưởng đến tính chất của viên nén về sau. Thí dụ: Nghiền mạnh có thể làm chuyển dạng kết tinh và thay đổi độ tan của cafein, mebendazol,...

2.1.2. Tạo hạt:

Mục đích của việc tạo hạt là tránh hiện tượng phân lớp của khối bột trong quá trình dập viên, cải thiện độ chảy của bột dập viên, tăng cường khả năng liên kết của bột làm cho viên dễ đảm bảo độ chắc và giảm hiện tượng dính cối chày khi dập viên.

Để dễ dập viên, hạt phải dễ chảy và chịu nén tốt. Muốn vậy, hạt phải đáp ứng một số yêu cầu sau:

- Có hình dạng thích hợp: Tốt nhất là hình cầu. Hạt hình cầu có ma sát nhỏ, dễ chảy, khi nén dễ liên kết thành viên.

- Có kích thước thích hợp: Kích thước hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy và tỷ trọng hạt. Hạt có kích thước phân bố đều đặn thì dễ chảy và do đó dễ đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng viên. Thông thường kích thước hạt thay đổi từ 0,5 - 2mm theo đường kính viên (viên càng bé thì nên xát hạt càng nhỏ và ngược lại).

Tạo hạt ướt có thể thực hiện bằng cách xát hạt qua rây hoặc bằng thiết bị tầng sôi.

Xát hạt qua rây được thực hiện qua các bước sau:

- Tạo khối ẩm: Thêm tá dược dính lỏng vào khối bột, trộn cho đến lúc tá dược thấm đều vào khối bột, tạo ra sự liên kết các tiểu phân bột vừa đủ để tạo hạt. Để tá dược dễ thấm vào khối bột, nên dùng tá dược nóng, nhất là với những tá dược có độ nhớt cao như dịch thể gelatin, hồ tinh bột. Lượng tá dược và thời gian trộn quyết định đến khả năng liên kết của hạt. Thông thường phải qua thực nghiệm để xác định các thông số cụ thể cho từng công thức.

- Xát hạt: Khối ẩm sau khi trộn đều, để ổn định trong một khoảng thời gian nhất định rồi xát qua cỡ rây quy định. Kiểu rây xát hạt và cách xát ảnh hưởng đến hình dạng và mức độ liên kết của hạt. Nếu khối ẩm quá ẩm mà lực xát hạt lại lớn thì khi xát dễ tạo thành các sợi dài. Để thu được hạt có hình dạng gần với hình cầu, tốt nhất là xát hạt qua rây đục lỗ với lực xát hạt vừa phải.

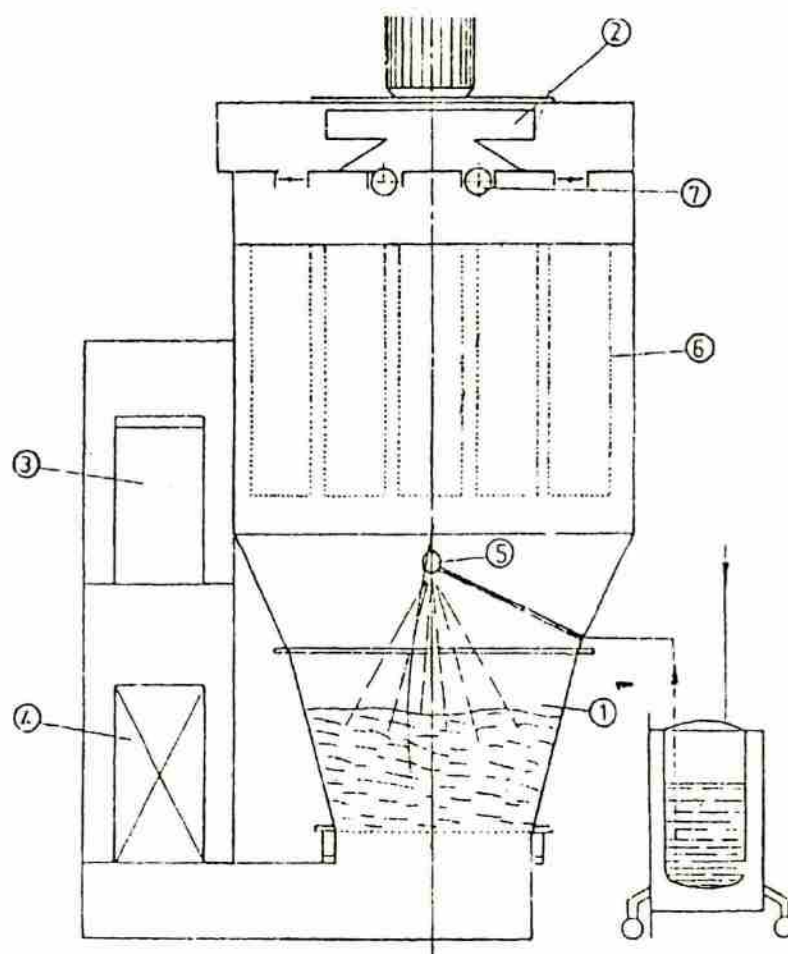
Với dược chất khó tạo hạt hoặc hạt có màu, có thể xát hạt hai lần để thu được hạt đạt yêu cầu và có màu sắc đồng nhất.

- Sấy hạt: Hạt sau khi xát, tải thành lớp mỏng và sấy ở nhiệt độ quy định. Trước khi sấy, có thể để thoáng gió cho hạt se mặt, sau đó đưa vào buồng sấy và nâng nhiệt độ từ từ cho hạt dễ khô đều. Trong quá trình sấy, thỉnh thoảng đảo hạt, tách các cục vón và kiểm tra nhiệt độ sấy.

Hạt thường được sấy cho đến độ ẩm từ 1 - 7% tùy từng loại dược chất. Độ ẩm hạt ảnh hưởng đến độ trơn chảy của hạt và mức độ liên kết tiểu phân khi dập viên, còn nhiệt độ sấy hạt ảnh hưởng đến độ ổn định hoá học của dược chất.

– Sửa hạt: Hạt sau khi sấy xong, phải xát lại nhẹ nhàng qua cỡ rây quy định để phá vỡ các cục vón, tạo ra được khối hạt có kích thước đồng nhất hơn.

Để hạn chế tác động của ẩm và nhiệt, tiết kiệm mặt bằng sản xuất, hiện nay trong sản xuất công nghiệp, người ta thường tạo hạt bằng thiết bị tầng sôi (Hình 10.1).



Hình 10.1: Sơ đồ cấu tạo thiết bị tạo hạt tầng sôi

- | | | |
|------------------|--------------|-----------------------|
| 1. Bình chứa | 2. Quạt gió. | 3. Lọc không khí. |
| 4. Đốt nóng khí. | 5. Vòi phun. | 6. Túi lọc. |
| | | 7. Van điều tiết khí. |

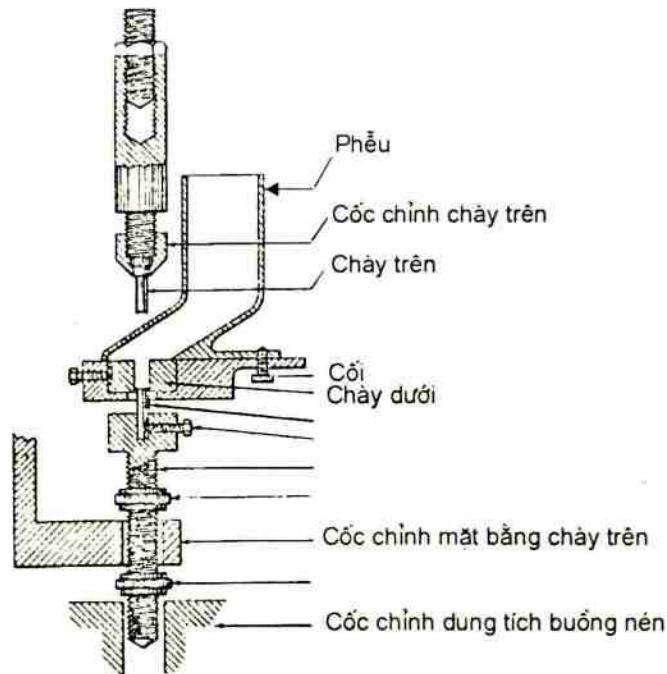
Nguyên tắc hoạt động của thiết bị tạo hạt tầng sôi (Fluidized - bed granulator) là: Hỗn hợp bột được "treo" lơ lửng trong dòng không khí nóng nhờ áp suất khí. Người ta phun tá dược dính lỏng thành giọt nhỏ vào bột.

Các tiểu phân bột đã thấm ẩm sẽ dính với nhau tạo thành hạt. Hạt được sấy khô và lấy khỏi máy. Hạt thu được theo phương pháp này có hình dạng gần với hình cầu, trơn chảy tốt hơn hạt xát qua rây. Tuy nhiên, nhược điểm của tạo hạt tầng sôi là dược chất khó phân tán đều trong hạt và phức tạp khi phải vệ sinh máy.

2.1.3 Dập viên:

Hạt sau khi sấy đến độ ẩm quy định, đưa trộn thêm tá dược trơn, tá dược rã ngoài rồi dập thành viên. Có nhiều loại máy dập viên khác nhau hoạt động theo nguyên tắc: Nén hỗn hợp bột hoặc hạt giữa hai chày trong một cối (buồng nén) cố định.

Trong nghiên cứu và sản xuất nhỏ, người ta dùng máy dập viên tam sai, có cấu tạo như hình 10.2.



Hình 10.2: Sơ đồ cấu tạo máy dập viên tam sai

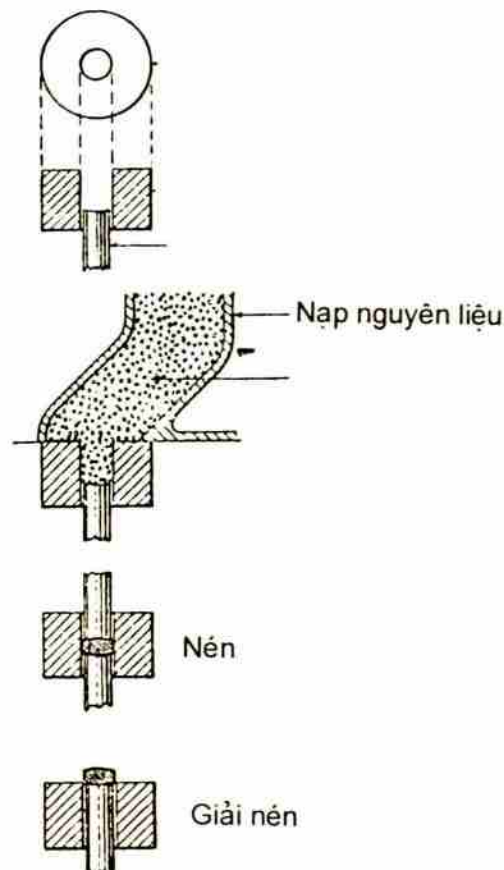
Chu kỳ dập viên trong máy tam sai có thể chia thành 3 bước (Hình 10.3):

– Nạp nguyên liệu: Khi nạp nguyên liệu, dung tích buồng nén phải ở mức lớn nhất. Do đó, chày dưới phải ở vị trí thấp nhất, chày trên phải ở vị trí cao nhất phù hợp với dung tích buồng nén đã chọn. Phễu ở vị trí trung tâm và nạp đầy nguyên liệu vào buồng nén.

– Nén (dập viên):

Phễu dịch xa khỏi trung tâm, chày dưới đứng yên, chày trên tiến dần xuống vị trí thấp nhất để đạt lực nén tối đa. Các tiểu phân được nén sát lại với nhau hình thành viên nén.

– Giải nén (đẩy viên ra khỏi cối): Sau khi nén xong, chày trên giải nén tiến về vị trí trước khi nén. Đồng thời chày dưới tiến dần lên vị trí cao nhất (ngang với mặt bằng cối) để đẩy viên ra khỏi cối. Phễu tiến về vị trí trung tâm để gạt viên ra khỏi mâm máy và tiếp tục nạp nguyên liệu cho chu kỳ sau.



Hình 10.3: Các bước dập viên

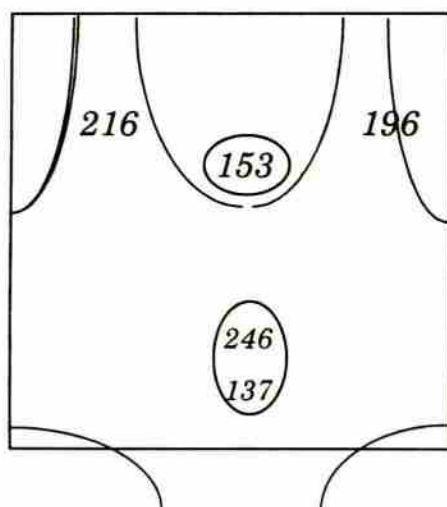
Khi chưa nén, các tiểu phân xếp xa nhau, giữa chúng là các khoảng trống chứa đầy không khí. Dưới tác động của lực nén, các tiểu phân dịch lại gần nhau, khoảng trống liên tiểu phân thu hẹp, không khí thoát ra ngoài.

Khi nén đến một lực nén tới hạn, các tiểu phân xếp xít nhau đến một mức độ nhất định và giữa chúng sinh ra lực liên kết như: Lực hút Van der Waal, lực liên kết hoá trị, liên kết hydro,... Lực liên kết này giúp cho viên nén hình thành. Khoảng trống liên tiểu phân biến thành các vi mao quản, giúp cho việc kéo nước vào lòng viên làm cho viên rã ra khi dùng.

Khi giải nén, các tiểu phân sinh ra phản lực đàn hồi. Với tiểu phân biến dạng dẻo, phản lực đàn hồi nhỏ hơn lực liên kết và viên vẫn giữ được độ bền cơ học sau khi nén. Với tiểu phân biến dạng đàn hồi, phản lực đàn hồi lớn có thể phá vỡ từng phần cấu trúc của viên. Lớp tiểu phân ở bề mặt viên bị nén nhiều nhất, khi giải nén sẽ có phản lực đàn hồi lớn nhất, làm cho viên dễ bị bong mặt.

Khi dập viên, nếu lực nén lớn quá có thể làm cho tiểu phân bị biến dạng, gây vỡ ảnh hưởng đến độ tan và tốc độ hoà tan ban đầu của dược chất, do đó mà ảnh hưởng đến SKD của viên. Hơn nữa, hiện tượng quá nén sẽ làm giảm hệ thống vi mao quản trong viên, làm cho viên khó rã giải phóng dược chất. Vì vậy, khi dập viên cần xác định lực nén tối ưu cho từng loại dược chất và từng công thức dập viên.

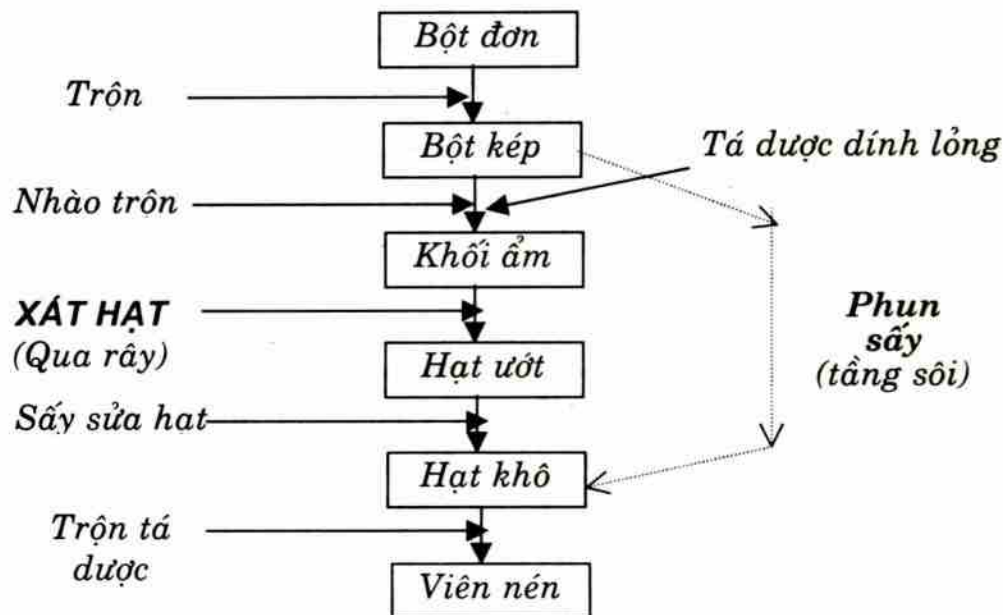
Trong quá trình dập viên, lực nén phân bố không đồng đều trong lòng viên nén (Hình 10.4). Việc phân bố này phụ thuộc nhiều vào tá dược trơn và kiểu máy dập viên.



Hình 10.4: Phân bố lực nén trong lòng viên nén (N/mm^2)

Trong sản xuất lớn, người ta dùng máy quay tròn nhiều chày để dập viên. Ở máy quay tròn viên được nén từ từ nhiều lần, lực nén được phân bố trong lòng viên đồng đều hơn ở máy tằm sai, do đó viên ít bị bong mặt, sút cạnh hơn.

Tóm lại, quy trình bào chế viên nén theo phương pháp tạo hạt ướt có thể tóm tắt theo sơ đồ sau đây:



Sơ đồ dập viên theo phương pháp tạo hạt ướt

2.2. Phương pháp tạo hạt khô:

Phương pháp tạo hạt khô có ưu điểm là tránh được tác động của ẩm và nhiệt đối với viên, do đó được dùng cho các viên chứa dược chất không bền với ẩm và nhiệt (aspirin, vitamin C, ampicilin...). Tạo hạt khô cũng tiết kiệm được mặt bằng và thời gian hơn tạo hạt ẩm. Hạn chế của phương pháp tạo hạt khô là: Dược chất phải có khả năng trơn chảy và liên kết nhất định và khó phân phối đồng đều vào từng viên (do hiện tượng phân lớp có thể xảy ra khi trộn bột kép và dập viên). Ngoài ra, hiệu suất tạo hạt không cao và viên khó đảm bảo độ bền cơ học.

Phương pháp tạo hạt khô được tiến hành qua các công đoạn sau:

- Trộn bột kép: Chủ yếu là trộn bột dược chất với bột tá dược dính khô, tá dược rã. Tiến hành trộn và kiểm tra như với phương pháp xát hạt ướt.

- Dập viên to - tạo hạt: Bột được dập thành viên to (có đường kính khoảng 1,5 - 2 cm). Sau đó phá vỡ viên to để tạo hạt. Rây chọn lấy hạt có

kích thước quy định. Loại hạt bé chưa đạt kích thước quy định tiếp tục đưa dập viên to để tạo hạt lại. Như vậy, hiệu suất tạo hạt không cao và việc dập viên to có thể phải lặp đi lặp lại nhiều lần.

Để khắc phục nhược điểm này, hiện nay người ta tạo hạt khô bằng phương pháp cán ép: Bột kép được cán ép thành tấm mỏng (dày khoảng 1mm) giữa hai trục lăn. Sau đó xát vỡ tấm mỏng qua rây để tạo hạt. Hạt thu được theo phương pháp này gọi là hạt compact.

– Dập viên: Sau khi có hạt khô, tiến hành dập viên có khối lượng quy định như với phương pháp tạo hạt ướt.

2.3. Phương pháp dập thẳng:

Dập thẳng (direct compression) là phương pháp dập viên không qua công đoạn tạo hạt. Do đó tiết kiệm được mặt bằng sản xuất và thời gian, đồng thời tránh được tác động của ẩm và nhiệt tới dược chất. Viên dập thẳng thường dễ vỡ, vỡ nhanh nhưng độ bền cơ học không cao và chênh lệch hàm lượng dược chất giữa các viên trong một lô mẻ sản xuất nhiều khi là khá lớn.

Trên thực tế, có một số dược chất có cấu trúc tinh thể đều đặn, trơn chảy và liên kết tốt, có thể dập thẳng thành viên mà không cần thêm tá dược (như natri clorid, urotropin...). Tuy nhiên số dược chất đó không nhiều. Trong đa số trường hợp, muốn dập thẳng, người ta phải thêm tá dược dập thẳng để cải thiện độ trơn chảy và chịu nén của dược chất. Tùy theo tính chất của dược chất mà lượng tá dược dập thẳng thêm vào nhiều hay ít. Nếu dược chất ít trơn chảy và chịu nén, tá dược dập thẳng có thể chiếm tới 70 - 75% khối lượng của viên. Những năm gần đây, các nhà sản xuất đang cố gắng tìm các tá dược dập thẳng lý tưởng để tăng cường áp dụng phương pháp dập thẳng. Các tá dược dập thẳng hay dùng hiện nay là: Cellulose vi tinh thể (Avicel), lactose phun sấy (L_{SD}), dicalci phosphat (Emcompress), tinh bột biến tính... Trong đó, Avicel được coi là tá dược có nhiều ưu điểm hơn cả.

3. Bao viên

Một số loại viên nén sau khi dập xong phải tiến hành bao viên với những mục đích khác nhau:

- Che dấu mùi vị khó chịu của dược chất.
- Tránh kích ứng của dược chất với niêm mạc dạ dày.
- Bảo vệ dược chất tránh tác động của các yếu tố ngoại môi như độ ẩm, ánh sáng, dịch vị,...
- Khu trú tác dụng của thuốc ở ruột.
- Kéo dài tác dụng của thuốc.
- Dễ nhận biết, phân biệt các loại viên.

- Làm tăng vẻ đẹp của viên.

Trên thực tế có hai cách bao viên: Bao đường và bao màng mỏng.

3.1. Bao đường:

Là cách bao truyền thống, áp dụng từ lâu trong viên nén với nồi bao quay tròn. Bao đường trải qua các giai đoạn sau:

- *Bao nền*: Nhằm làm tròn góc cạnh của viên và giảm bớt độ dày lớp bao. Để bao nền được nhanh, tốt nhất là viên bao phải có mặt lồi (dập bằng chày lõm).

Trước khi bao, phải cho viên vào nồi quay trong một khoảng thời gian nhất định để loại những viên không đảm bảo độ bền cơ học. Sàng loại bỏ bột và viên vỡ (viên đưa bao phải dập chắc hơn viên thông thường).

Bột bao nền thường là các tá dược trơ như tinh bột, calci carbonat, bột talc, bột đường,...

Tá dược dính là dịch thể có độ nhớt cao như sirô đơn, sirô gôm, dịch thể gelatin, dịch thể PVP,...

Cho viên vào nồi bao, sấy nóng viên, cho tá dược dính vào cho thấm đều viên và tiến hành bao từng lớp một, vừa bao viên vừa sấy cho đến lúc phủ nhẵn hết các góc cạnh của viên (khoảng 8 - 10 lớp bao).

Với các dược chất dễ bị hỏng bởi ẩm và nhiệt, trước khi bao nền, cần bao một lớp cách li để hạn chế nước từ tá dược dính lỏng thấm vào viên. Lớp bao cách li thường là các polyme khó thấm nước như shellac, eudragit, polyvinyl acetat phthalat,...

- *Bao nhẵn*: Làm nhẵn mặt viên để chuẩn bị cho bao màu. Giai đoạn này chỉ bao bằng siro nóng (khoảng 60 - 70°C). Cho từng ít một siro vào viên, cho viên quay cho thấm đều vào viên rồi sấy khô. Cứ tiếp tục bao như vậy cho đến lúc mặt viên nhẵn.

- *Bao màu*: Bao viên bằng các lớp siro màu có cường độ màu tăng dần. Từ trước, người ta dùng các chất màu tan được trong siro. Bao bằng các chất màu này hay bị loang và khó đảm bảo đồng nhất giữa các lô mẻ. Hiện nay người ta dùng các chất màu không tan bao dưới dạng hỗn dịch, màu dễ đồng nhất và bền hơn.

- *Đánh bóng*: Cho viên vào nồi đánh bóng, làm nóng viên rồi thêm các tá dược làm bóng như parafin, sáp ong, sáp Carnauba, zein, PEG,... ở dạng rắn hay dạng dung dịch, quay cho đến lúc mặt viên nhẵn bóng. Việc đánh bóng có thể thực hiện trong nồi bao hoặc nồi đánh bóng. Nồi đánh bóng có cấu tạo hình trụ, thành nồi được khoan thủng và phía trong lót nỉ.

3.2. Bao màng mỏng (bao film):

Bao đường tốn thời gian, vỏ bao chiếm khối lượng lớn so với viên (từ 30 - 50%), kỹ thuật bao phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm. Do vậy, những năm

gần đây người ta thường bao màng mỏng: Nguyên liệu tạo màng là các polyme, được hoà tan hay phân tán vào một dung môi hay môi trường phân tán thích hợp rồi phun vào viên. Sau khi sấy cho dung môi hay môi trường phân tán bay hơi hết, polyme sẽ bám thành màng mỏng xung quanh viên.

Tuỳ theo mục đích bao mà sử dụng các loại polyme khác nhau:

Nếu bao màng bảo vệ thì dùng các polyme có khả năng chống ẩm, dễ tan trong dịch vị như HPMC, Eudragit E, PEG 6000, zein,...

Nếu bao màng tan ở ruột thì dùng các polyme kháng dịch vị và tan ở ruột như: Eudragit L,S, CAP, HPMCP, polyvinyl acetat phthalat, shellac...

Ngoài các polyme tạo màng, người ta còn thêm các chất làm dẻo để tăng độ dẻo dai, đàn hồi của màng như PEG, glycerin, propylen glycol, dietyl phthalat,...

Tá dược bao có thể được hoà tan vào dung môi hữu cơ rồi đưa bao. Tuy nhiên dung môi hữu cơ dễ gây độc, ô nhiễm môi trường và có thể gây cháy (phải có thiết bị hút để loại dung môi). Do đó, hiện nay người ta có hướng bao hỗn dịch. Phân tán tá dược bao vào chất dẫn phân cực (như nước, cồn...) dưới dạng hỗn dịch rồi đưa bao. Các chất dẫn này bay hơi chậm hơn do đó quá trình bao kéo dài nhưng an toàn và dễ thực hiện hơn.

Hiện nay trên thị trường có loại tá dược bao film bán sẵn ở dạng bột để pha hỗn dịch bao khi cần, hoặc đã được pha sẵn thành hỗn dịch (Aquacoat, Pharmacoat...)

Bao viên là kỹ thuật phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người thao tác. Trong công nghiệp có những thiết bị bao film tự động hoá, các thông số kỹ thuật như nhiệt độ, không khí, tốc độ phun tá dược,... được khống chế chặt chẽ để đảm bảo sự đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất.

III - TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VIÊN NÉN

1. Tiêu chuẩn Dược điển

Theo DDVN, yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén bao gồm:

1.1. Độ rã:

DDVN quy định dùng thiết bị ERWEKA hoặc các thiết bị tương tự. Mỗi lần thử 6 viên: Không được còn cặn trên mặt lưới của đĩa đáy, nếu còn cặn thì chỉ là một khối mềm không có nhân khô rắn sờ thấy được. Nếu viên bị dính vào các đĩa, thì làm lại thử nghiệm trên 6 viên khác nhưng không cho đĩa vào ống. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu 6 viên rã hết.

Môi trường thử là nước cất $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ (nếu không có chỉ dẫn trong chuyên luận riêng).

Viên nén không bao phải rã trong vòng 15 phút.

Viên bao bảo vệ rã trong vòng 30 phút.

Viên bao tan trong ruột phải chịu được môi trường HCl 0,1M trong 2h và phải rã trong hệ đệm phosphat pH 6,8 trong vòng 60 phút.

Viên tan trong nước phải rã trong vòng 3 phút.

Viên sủi bọt rã trong vòng 5 phút (thử trong cốc có mỏ chứa 200ml nước cất ở 15 - 25°C).

1.2. - Độ đồng đều khối lượng:

Thử với 20 viên. Độ lệch cho phép theo bảng sau:

<i>Khối lượng trung bình của viên</i>	<i>Chênh lệch so với khối lượng trung bình</i>
<i>Tới 80 mg.</i>	<i>10</i>
<i>80 - 250 mg.</i>	<i>7,5</i>
<i>> 250 mg.</i>	<i>5.</i>

(Riêng với viên bao đường cho phép chênh lệch 10% so với khối lượng trung bình)

Không được quá hai viên có độ lệch vượt quá giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn đó.

Viên bao tan trong ruột không thử chỉ tiêu này.

1.3. Độ đồng đều hàm lượng:

Áp dụng cho viên có hàm lượng dược chất ít hơn 2mg hoặc ít hơn 2% khối lượng viên. Thử với 10 viên, không được có viên nào nằm ngoài giới hạn 85 - 115% hàm lượng trung bình. Nếu có một viên nằm ngoài giới hạn trên nhưng nằm trong giới hạn 75 - 125% hàm lượng trung bình thì thử lại với 20 viên khác. Thuốc đạt yêu cầu nếu trong 30 viên không có quá 1 viên nằm ngoài 85 - 115% và không có viên nào nằm ngoài 75 - 125% hàm lượng trung bình.

Viên tan trong nước không thử độ đồng đều hàm lượng.

1.4. Định lượng:

Thử với 10 - 20 viên theo chuyên luận riêng, tính hàm lượng hoạt chất trong mỗi viên theo khối lượng trung bình của viên.

1.5. Trắc nghiệm hoà tan (Disolution test):

Thiết bị đánh giá là máy hoà tan (Dissolution tester), theo USP gồm thiết bị kiểu giỏ quay, kiểu cánh khuấy và kiểu dòng chảy (xem chương 1).

Trắc nghiệm hoà tan áp dụng cho viên nén chứa dược chất ít tan. Viên đã thử độ tan không cần thử độ rã.

Ngoài các chỉ tiêu kỹ thuật trên, một số Dược điển còn quy định đánh giá đồng nhất về đường kính viên.

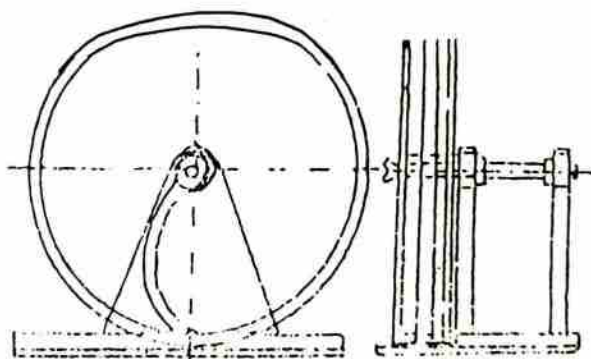
2- Tiêu chuẩn nhà sản xuất

Để nâng cao chất lượng viên nén, đảm bảo đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất, các nhà sản xuất còn đưa ra một số chỉ tiêu chất lượng khác cho viên nén như:

2.1. Độ mài mòn:

Thử theo thiết bị ERWEKA hoặc các dụng cụ tương tự (Hình 10.5).

Thiết bị bao gồm một trống quay được gắn với một motor quay ở tốc độ nhất định. Cho viên đã cân chính xác tới mg vào trống quay (10 - 20 viên) và quay trong khoảng thời gian nhất định (100 vòng). Lấy viên ra, sàng sạch bột và cân lại khối lượng. Tính độ mài mòn (% khối lượng viên bị mất).



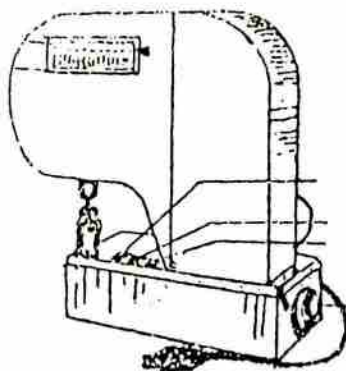
Hình 10. 5. Sơ đồ dụng cụ xác định độ mài mòn của viên.

Nếu không có quy định riêng, độ mài mòn không được quá 3%.

2.2. Độ cứng:

Xác định bằng thiết bị đo độ cứng (Tablet hardness tester, Hình 10.6).

Nguyên tắc: Tác động 1 lực qua đường kính viên cho đến lúc viên bị vỡ. Xác định lực gây vỡ viên. Lực này phụ thuộc vào tốc độ tác động, vào đường kính viên. Giới hạn lực gây vỡ viên tùy thuộc vào từng loại viên.



Hình 10. 6. Sơ đồ thiết bị ERWEKA đo độ cứng của viên

IV. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SKD VIÊN NÉN

Viên nén là dạng thuốc có SKD ít ổn định nhất trong các dạng thuốc uống, vì có rất nhiều yếu tố về sinh học (đường dùng, cách dùng) và dược học (dược chất, tá dược, kỹ thuật dập viên) ảnh hưởng đến SKD của viên.

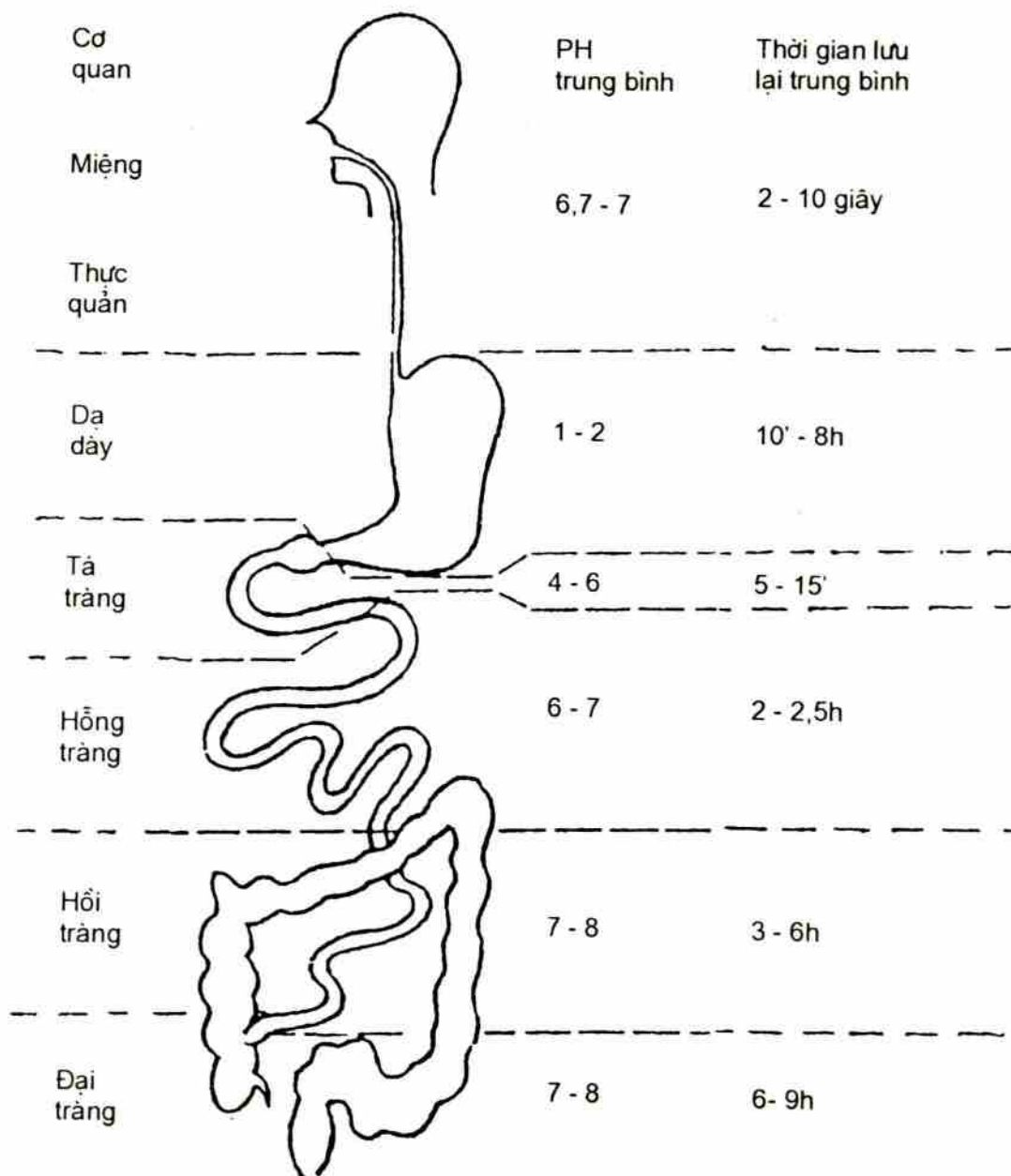
1. Ảnh hưởng của đường dùng - cách dùng

Phần lớn viên nén được dùng để uống, do đó ở đây chúng ta sẽ xem xét ảnh hưởng của đường tiêu hoá đến SKD của viên. Đường dùng theo quan niệm sinh dược học, chính là môi trường giải phóng, hoà tan và hấp thụ dược chất từ viên nén. Môi trường này thay đổi rất nhiều trong đường tiêu hoá tùy theo từng vùng khác nhau: Khoang miệng, dạ dày, ruột...

1.1. Khoang miệng:

Với các viên nén dùng để uống vì thời gian lưu lại tại khoang miệng quá ngắn (2 - 10 giây), viên đi qua khoang miệng một cách nguyên vẹn để xuống phía dưới đường tiêu hoá nên không xảy ra quá trình hoà tan, hấp thu dược chất ở đây.

Việc hấp thu thuốc tại khoang miệng có nhiều ưu điểm, có khả năng làm tăng SKD cho một số nhóm thuốc: Môi trường hấp thu (nước bọt) có acid nhẹ (pH khoảng 6,7 - 7,0). Niêm mạc dưới lưỡi là màng hấp thu rất mỏng, được chất dễ đi qua. Dược chất sau khi hấp thu đi qua tĩnh mạch cổ và đưa thẳng về tim, do đó tránh được chuyển hoá qua gan lần đầu và tránh được tác động phá hủy dưới đường tiêu hoá (dịch vị, men, thức ăn...) Như vậy, viên nén chứa dược chất điều trị tim mạch (nitroglycerin, nifedipin...), dược chất chuyển hoá nhiều qua gan (naloxon, morphin...), .. khi dùng tại khoang miệng sẽ có SKD cao hơn khi uống.



Hình 10.7. Thời gian vận chuyển thuốc và pH trong đường tiêu hoá.

Tuy nhiên, việc dùng viên nén tại khoang miệng cũng gặp một số khó khăn như: Phần lớn dược chất đều có mùi vị riêng (chua, đắng..) không thích hợp cho việc dùng tại khoang miệng. Việc tiết nước bọt của người dùng gây phản xạ nuốt, khó giữ thuốc tại khoang miệng. Ngoài ra viên dùng tại khoang miệng trong thời gian dài (viên ngậm) gây cản trở sinh hoạt tự nhiên hàng ngày của người dùng (ăn uống, nói chuyện...).

Các loại viên nén dùng tại khoang miệng gồm có: Viên ngậm, viên đặt dưới lưỡi, viên nhai.

Để tăng SKD cho viên nén dùng tại khoang miệng, cần chú ý giải quyết một số vấn đề sau trong bào chế và hướng dẫn sử dụng viên nén:

- Giải quyết tốt vấn đề che dấu mùi vị khó chịu của dược chất và điều hương vị cho viên (nhất là viên ngậm, viên nhai).

- Hạn chế sử dụng các tá dược không tan (nhất là tá dược độn) để giảm tiết nước bọt khi dùng.

- Cải tiến dạng viên ngậm theo hướng dùng viên nén kết dính tại niêm mạc thành miệng.

1.2. Thực quản:

Cũng như với khoang miệng, thời gian viên nén đi qua thực quản rất ngắn (5-10 giây), do đó viên không rã và giải phóng dược chất tại thực quản. Tuy nhiên, khi sử dụng có thể xảy ra tình trạng viên nén dính vào thực quản gây nên hiện tượng sặc thuốc, nhất là với người cao tuổi (do chức năng tiết và nuốt bị giảm). Trong các loại viên nén, viên bao dễ gây dính hơn viên trần.

Hiện nay một số viên nén được chế thành viên pha dung dịch, viên pha hỗn dịch để tiện dùng cho người cao tuổi.

1.3. Dạ dày:

Ở dạ dày có nhiều yếu tố tác động tiêu cực đến SKD của viên:

- *Dịch vị:* Môi trường quá acid và men làm thay đổi, biến chất một số dược chất: Penicilin, oxytixin, nitroglycerin...

- *Thời gian lưu lại của viên:* Sau khi uống, thời gian viên thuốc nằm lại trong dạ dày biến động rất nhiều (từ 10 phút đến 8 giờ), tùy thuộc vào rất nhiều yếu tố như:

- * Chế độ ăn, thời điểm uống thuốc của người bệnh: Khi đói, nếu uống viên thuốc với một cốc nước, chỉ khoảng 10 phút viên đã ra khỏi dạ dày. Ngược lại, uống khi no với một ngụm nước, viên lẫn vào giữa khối thức ăn giàu đạm hoặc rơi vào hang môn vị, khoảng 8 giờ sau mới được đưa ra khỏi dạ dày.

- * Trạng thái vận động của người bệnh: Người bệnh đi lại được, thuốc sẽ rời dạ dày nhanh hơn nằm yên.

Thời gian viên lưu lại dạ dày thất thường như vậy, sẽ ảnh hưởng đến quá trình giải phóng, hấp thu được chất tiếp theo. Thí dụ: Với viên bao tan ở ruột nếu tiếp xúc với dịch vị quá 2 giờ, vỏ bao có thể bị hoà tan và mất tác dụng. Với viên cần uống cách nhau 4 giờ, nếu 8 giờ chưa ra khỏi dạ dày, có thể xảy ra hiện tượng chống liều.

Vì vậy, trong bào chế và hướng dẫn sử dụng viên nén, cần chú ý các biện pháp khắc phục các tác động tiêu cực nói trên để cải thiện SKD của viên như:

– *Hạn chế tác động của dịch vị:*

* Đưa hệ đệm vào viên chứa được chất kích ứng dạ dày. Thí dụ: Viên aspirin đệm, trong thành phần có các tá dược kiềm như magnesi carbonat, magnesi hydrocarbonat (chú ý tránh tương kỵ khi bào chế).

* Dùng muối acid yếu tạo ra vùng micropH đệm để tăng hấp thu. Thí dụ: Aspirin nhôm, penicilin V natri... (xem chương 1)

– *Bao kháng dịch vị:* Với các dược chất không bền trong dịch vị, dược chất kích ứng dạ dày, dược chất hấp thu tốt ở ruột. Hiện nay người ta đang có xu hướng chuyển từ bao cả viên sang bao hạt (pellet). Hạt có đường kính nhỏ (khoảng 1 mm) dễ dàng đi qua môn vị rồi dạ dày xuống ruột non và phân bố suốt chiều dài ruột non làm cho dược chất được giải phóng và hấp thu đồng nhất hơn viên nén, do đó cải thiện được SKD so với viên nén. Để đảm bảo quá trình ra giải phóng dược chất trong bao tan ở ruột nên chọn tá dược bao rã theo bậc thang pH.

– *Tăng cường tháo rỗng dạ dày:*

Dạ dày không phải là cơ quan hấp thu, do đó để hạn chế tác động bất lợi của dịch vị và tăng tốc độ hấp thu, phải đưa nhanh viên nén ra khỏi dạ dày. Để đảm bảo SKD của thuốc cần hướng dẫn người bệnh dùng viên nén một cách hợp lý như:

* Uống lúc hơi đói (trừ thuốc kích ứng dạ dày, thuốc tăng hấp thu khi có thức ăn, thuốc hấp thu tốt ở phần đầu ruột non).

* Uống với lượng nước vừa đủ: Nên uống viên nén với một cốc nước (khoảng 150ml) để làm giảm độ nhớt dịch vị, tăng cường tháo rỗng dạ dày (trừ thuốc có vùng hấp thu tối ưu ở đầu ruột non).

1.4. Ruột non:

Ruột non là cơ quan hấp thu chính của cơ thể do niêm mạc hấp thu có bề mặt tiếp xúc rất lớn, luôn nhu động và lưu lượng tuần hoàn phong phú. Tuy nhiên, thuốc hấp thu ở ruột non bị tác động của men và bị chuyển hoá qua gan lần đầu. Ruột non có nhiều vùng hấp thu trong đó pH và thời gian lưu lại của thuốc rất khác nhau.

– *Tá tràng:* Là phần không nhu động ở đầu ruột non. Tại đây, dịch ruột còn khá acid (pH 4 - 6), và có mật dịch mật, dịch tụy, do đó là vùng hấp thu

tối ưu của phần lớn các dược chất có bản chất là acid yếu và chất béo: Riboflavin, acid amin, penicilin, griseofulvin, muối sắt, chất điện giải...

Tuy nhiên do thời gian thuốc đi qua tá tràng ngắn (khoảng 5 - 15 phút), nên với dược chất hấp thu tối ưu ở đây cần chú ý:

- * Không nên chế dưới dạng viên bao tan ở ruột, vì vỏ bao có thể không kịp rã để giải phóng dược chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy, với vitamin B₂, dạng viên bao làm giảm hấp thu thuốc.

- * Với viên nén chứa các dược chất nói trên không nên uống khi đói, không nên uống nhiều nước. Nên uống lẫn với thức ăn (nếu không có tương kỵ thuốc - thức ăn) để thuốc đi qua tá tràng chậm và đều đặn hơn.

- * Với riboflavin và muối sắt, người ta đã nghiên cứu bào chế viên nổi trên dịch vị (có tỉ trọng thấp hơn dịch vị), giải phóng từ từ dược chất trong nhiều ngày, làm cho chúng được hấp thu tối đa khi đi qua tá tràng.

- *Phần còn lại của ruột non là hồi tràng - hồi tràng*: Là phần ruột nhu động, khá dài, có pH từ khoảng 6 - 8, viên nén vận chuyển qua ruột non mất khoảng 5 - 9 giờ. Phần lớn dược chất đều được hấp thu ở ruột non.

Kết quả xác định pH dịch ruột đã làm thay đổi cách đánh giá vỏ bao tan ở ruột. Trước kia người ta quy định dịch ruột nhân tạo có pH 7,5 - 8,0. Những năm gần đây các Dược điển đã sửa lại là 6,8. Ngày trước, viên bao tan ở ruột - giải phóng dược chất khá thất thường. Hiện nay, do đã có nhiều tá dược bao mới nên việc giải phóng dược chất trong đường tiêu hoá đã ổn định và chắc chắn hơn.

1.5. Đại tràng:

Chức năng chính của đại tràng là tái hấp thu nước để cô đặc chất thải. Ở đại tràng có hệ vi cơ rất phong phú, trong đó có nhiều loài vi cơ có khả năng tiết ra các men phân huỷ thuốc. Việc đưa thuốc đến đại tràng để điều trị các bệnh tại chỗ là rất khó khăn (do phần lớn thuốc đã được hấp thu khi đi qua ruột non). Một trong những cách khắc phục là bao viên nén với tá dược bị men đại tràng phân huỷ (thí dụ men khử nitơ). Như vậy, viên chỉ giải phóng dược chất ở đại tràng.

Tóm lại, đường tiêu hoá có những vùng có đặc điểm hoà tan, hấp thu rất khác nhau. Mỗi một loại dược chất có một vùng hấp thu tối ưu trong đường tiêu hoá. Người bào chế cần nắm được đặc điểm của từng loại dược chất để vận dụng linh hoạt trong bào chế và hướng dẫn sử dụng viên nén, nhằm nâng cao SKD của thuốc.

2. Ảnh hưởng của việc xây dựng công thức

2.1. Ảnh hưởng của dược chất:

Đã được trình bày khá kỹ trong chương 1. Vận dụng đối với viên nén cần chú ý đến độ tan của dược chất, vì các dược chất rắn ít tan khi dập

viên thường có vấn đề về SKD. Với dược chất ít tan, khi nghiền bột đơn nên xem xét KTTTP (mức độ nghiền mịn). Đây là yếu tố nhà bào chế hoàn toàn có thể chủ động tác động, kiểm soát.

Ngoài ra, khi nghiên cứu tiền công thức (preformulation) nên đánh giá khả năng trơn chảy và chịu nén của bột dược chất để tìm biện pháp cải thiện chúng khi cần thiết.

2.2. Ảnh hưởng của tá dược:

Có thể nói, viên nén là dạng thuốc dùng nhiều tá dược nhất. Mỗi loại tá dược trong viên nén đều có ảnh hưởng nhất định đến khả năng giải phóng, hấp thu dược chất của viên như đã phân tích ở phần tá dược.

– Tá dược độn:

Khi chiếm tỉ lệ lớn trong viên, tá dược độn quyết định tính chất cơ lý của hỗn hợp bột dập viên và của viên nén, đồng thời ảnh hưởng đến cơ chế giải phóng dược chất của viên. Dược chất dễ tan, khi dập viên với tá dược độn không tan, quá trình hoà tan khuếch tán sẽ diễn ra từ từ, do đó tốc độ hấp thu có thể sẽ xảy ra chậm hơn. Ngược lại, dập viên với tá dược dễ tan, quá trình giải phóng hoà tan dược chất có thể sẽ xảy ra nhanh hơn, làm tăng tốc độ hấp thu.

Thí dụ: Viên nén phenytoin khi thay tá dược độn dicalci phosphat bằng lactose đã gây ngộ độc cho bệnh nhân do tăng tốc độ hấp thu.

Mặt khác, tá dược độn dễ gây tương tác, tương kỵ với dược chất, làm giảm SKD của viên như: hấp phụ (bentonit, kaolin, dẫn chất cellulose...), tạo môi trường kiềm (calci carbonat, magnesi hydrocarbonat,...), thúc đẩy phản ứng oxy hoá dược chất do đưa ion kim loại vào viên (talc, tinh bột...).

– Tá dược dính:

Với bản chất là những chất keo thân nước, tá dược dính làm tăng liên kết tiểu phân, tạo độ bền cơ học cho viên, do đó có xu hướng kéo dài thời gian rã của viên. Nhất là với những tá dược có khả năng kết dính mạnh như gôm arabic, dịch thể gelatin... Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong số các tá dược dính lỏng thì hồ tinh bột, dịch thể PVP ít ảnh hưởng nhất đến khả năng rã, giải phóng dược chất của viên. Với dược chất sơ nước, PVP còn có khả năng tạo ra vỏ thân nước, cải thiện tính thấm của dược chất, do đó làm tăng SKD của viên.

Ngoài ra, tá dược dính lỏng còn đưa ẩm và nhiệt vào viên, làm giảm SKD của viên chứa dược chất nhạy cảm với ẩm và nhiệt. Có thể khắc phục bằng cách: Dùng tá dược dính lỏng khan nước, tạo hạt tầng sôi, tạo hạt khô hay dập phẳng.

– Tá dược rã:

Theo quan điểm SDH, rã và hoà tan là 2 quá trình liên quan chặt chẽ với nhau, nhất là với viên nén chứa dược chất ít tan. Rã được coi là

bước giải phóng, tiền đề cho bước hoà tan tiếp theo của dược chất. Từ lâu, trong bào chế quy ước, thời gian rã được xem là tiêu chuẩn bắt buộc của viên nén, quy định trong Dược điển.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy có những viên rã nhanh, chưa chắc dược chất đã được hoà tan và hấp thụ nhanh. Thực ra, khi tiếp xúc với môi trường hoà tan, quá trình hoà tan dược chất đã xảy ra trên bề mặt viên ngay khi viên chưa rã và tăng lên sau đó khi viên rã thành hạt. Nhưng phải đến lúc hạt rã thành tiểu phân thì tốc độ hoà tan dược chất mới tăng lên đáng kể. Như vậy, không phải thời gian rã mà chính là mức độ rã mới là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tốc độ hoà tan dược chất. Vì mức độ rã liên quan đến diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan.

Dựa theo mức độ rã, người ta chia cách rã của viên thành 3 loại: Rã hạt to, rã hạt nhỏ và rã keo. Rã keo là rã đạt đến mức tiểu phân dược chất ban đầu. Trên thực tế, khó lòng đạt được cách rã như vậy. Trong bào chế viên nén, người ta thường phấn đấu để viên rã được thành các hạt nhỏ mịn, dễ dàng phân tán đồng nhất trong môi trường hoà tan tạo thành hỗn dịch đều khi lắc.

Cách rã liên quan đến độ xốp của viên. Tá dược rã ngoài có vai trò nhất định trong việc giúp cho hệ thống vi mao quản phân bố đồng đều trong viên.

Theo quan điểm SDH không phải bất cứ viên nén nào cũng đòi hỏi phải rã nhanh. Việc quy định thời gian rã cần thay đổi linh hoạt tùy theo từng loại viên. Với viên nén chứa dược chất dễ tan, dễ hấp thu thì việc rã và giải phóng dược chất từ từ có khi sẽ giảm bớt được tác dụng không mong muốn của thuốc.

– *Tá dược trơn:*

Phần lớn tá dược trơn có bản chất sơ nước, làm cho bề mặt viên khó thấm nước, do đó có xu hướng kéo dài quá trình giải phóng, hoà tan của dược chất, tác động bất lợi tới SKD của viên.

Có thể hạn chế bớt ảnh hưởng tiêu cực của tá dược trơn tới SKD của viên bằng cách cho vào viên một tỉ lệ nhỏ chất diện hoạt (thường dùng 1% natri lauryl sulfat) để cải thiện tính thấm của viên và hạt.

3. Ảnh hưởng của phương pháp - quy trình dập viên

– *Phương pháp tạo hạt* ảnh hưởng đến độ bền cơ học của hạt, khả năng liên kết và độ rã của viên, độ ổn định hoá học của dược chất.

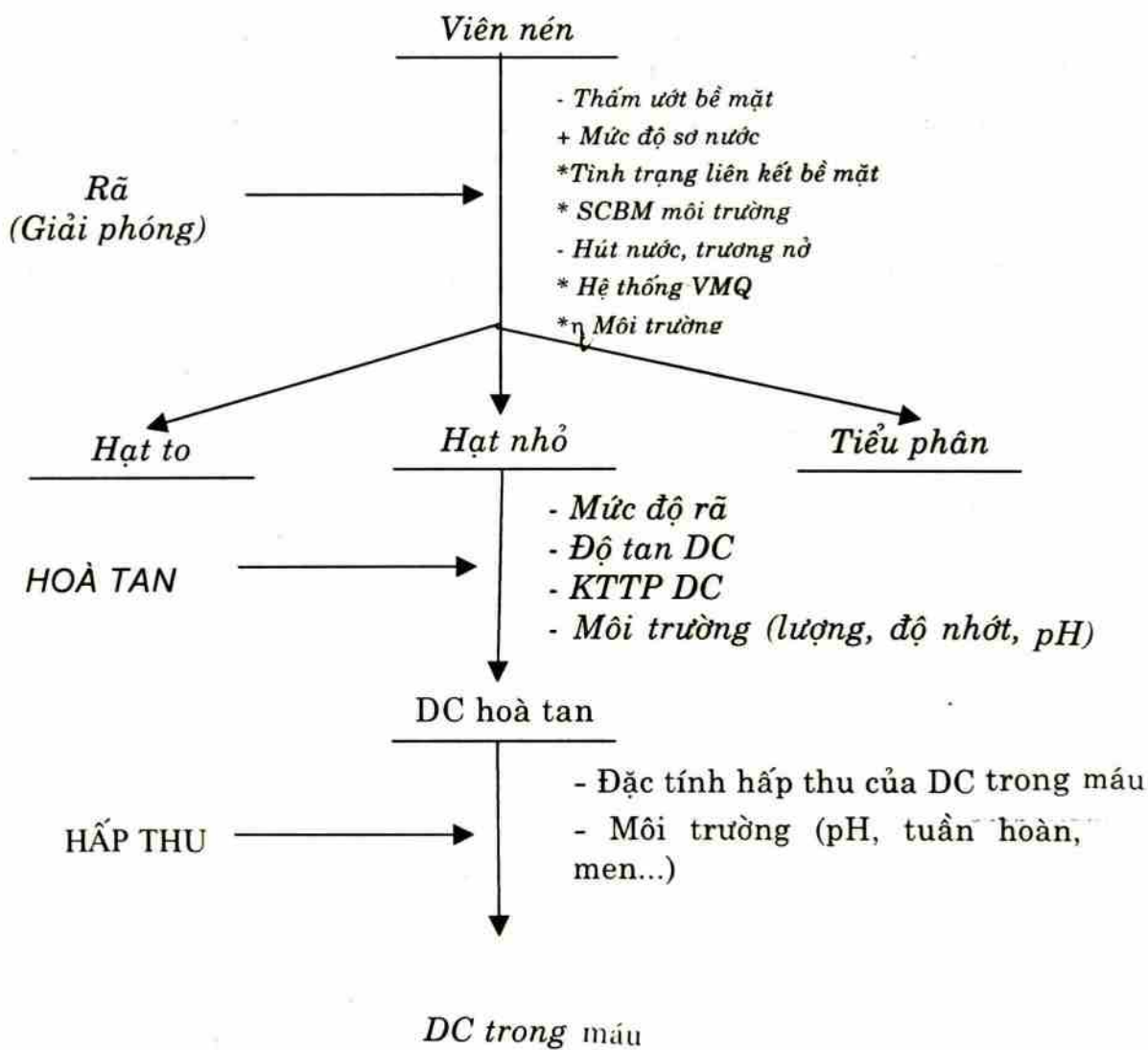
– *Kích thước hạt, độ trơn chảy và độ ẩm của hạt* ảnh hưởng đến khả năng liên kết của viên, đến sự đồng nhất về khối lượng viên và hàm lượng dược chất trong viên.

- *Lực nén* liên quan đến độ xốp của viên, do đó ảnh hưởng trực tiếp đến độ rã và khả năng giải phóng dược chất của viên. Trong sản xuất viên nén hay gặp hiện tượng quá nén làm cho viên khó thấm nước, kéo dài thời gian rã. Đồng thời gây ra việc biến dạng, gây vỡ tiểu phân, có thể làm thay đổi tốc độ hoà tan của dược chất, do đó mà ảnh hưởng tới SKD của viên.

- *Các loại thiết bị nghiền, trộn, máy dập viên* đều có ảnh hưởng ở mức độ nhất định đến khả năng giải phóng dược chất của viên.

Tóm lại, viên nén là dạng thuốc chịu nhiều tác động đến SKD. Sơ đồ SKD viên nén được tóm tắt như sơ đồ SKD dưới đây. Trong nghiên cứu bào chế viên nén cần vận dụng mô hình quy hoạch thực nghiệm nhằm tìm ra công thức và điều kiện sản xuất tối ưu cho từng loại viên.

Sơ đồ SKD viên nén trong đường tiêu hoá



V. MỘT SỐ THÍ DỤ VỀ VIÊN NÉN

1. Viên nén Vitamin B₁ (ĐĐVN II, tập 3, trang 315)

Thiamin hydroclorid	10mg
Tá dược vđ	1 viên (0,1g)

Viên nén vitamin B₁ thường được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt. Có thể dùng hỗn hợp lactose tinh bột làm tá dược độn và rã, hồ tinh bột làm tá dược dính.

Khi có điều kiện, có thể dập thẳng viên vitamin B₁ với các tá dược dập thẳng như Avicel, L_{SD}, tinh bột biến tính,...

Tính chất: Viên màu trắng hay hơi vàng nhạt, mùi vitamin B₁ đặc trưng.

Định lượng: Phương pháp cân. Viên nén Vitamin B₁ phải chứa từ 90 - 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Trong lọ nút kín tránh ánh sáng trực tiếp.

Hàm lượng thường dùng: 10 mg.

Ghi chú:

- Theo BP 1990, hàm lượng thường dùng của viên nén Vitamin B₁ là: 1 - 3 - 5 - 10 - 25 - 50 và 100 mg.

- Theo USP23, thời gian rã của viên nén Vitamin B₁ là 30 phút.

2. Viên nén Vitamin C

(Viên nén Acid Ascorbic, ĐĐVN II, tập 3, tr 39).

Acid ascorbic	50mg.
Tá dược vđ	1 viên.

Vitamin C dễ bị oxy hoá dưới tác động của ẩm, nhiệt, ánh sáng và ion kim loại.

Nếu tạo hạt ướt, nên dùng các tá dược dính lỏng khan nước như cồn PVP, cồn gelatin, cồn ethyl cellulose,... Tốt nhất là tạo hạt tăng sôi để giảm thời gian tiếp xúc của vitamin với ẩm và nhiệt.

Vitamin C có cấu trúc tinh thể đều đặn, có thể dập thẳng thành viên hoặc bao tinh thể dưới dạng vi nang rồi dập viên. Có khi người ta dùng dạng muối để dập viên.

Tính chất: Viên màu trắng hay ngà vàng, gần như không mùi.

Định lượng: Phương pháp đo iod. Viên nén vitamin C phải chứa 95 - 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

Hàm lượng thường dùng: 50 - 100 - 200 và 500 mg.

Ghi chú: Theo USP23, thời gian rã của viên nén vitamin C là 30 phút.

3. Viên nén Ampicilin (ĐĐVN II, tập 3, tr. 52).

Ampicilin trihydrat

(tương đương với) 250 mg ampicilin khan

Tá dược vừa đủ 1 viên.

Ampicilin là kháng sinh không bền với ẩm và nhiệt. Khi xát hạt ướt, nên dùng tá dược dính lỏng khan nước.

Trên thị trường có bán sẵn loại hạt compact (chế tạo theo phương pháp cán ép) để đóng nang hay dập viên.

Hiện nay viên ampicilin thường được bao áo bảo vệ.

Tính chất: Viên màu trắng hay trắng ngà, gần như không mùi.

Định lượng: Phương pháp đo Iod. Viên nén Ampicilin phải chứa từ 95 - 105% hàm lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản: Đặt trong lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hàm lượng thường dùng: 250 - 500 mg.

Ghi chú: USP23 quy định thử độ hoà tan trong môi trường nước cất với máy 1, tốc độ 100 vòng / phút: Sau 45 phút phải có không ít hơn 75% được chất hoà tan.

4. Viên nén Paracetamol (ĐĐVN II, tập 3, tr. 2)

Paracetamol

Tá dược vừa đủ 1 viên.

Paracetamol là dược chất ít tan, hơi xốp, khó liên kết. Khi dập viên hay bị bong mặt, nứt cạnh. Khi xây dựng công thức dập viên, cần cho thêm một tỷ lệ các tá dược ít đàn hồi để cải thiện độ chịu nén của paracetamol như Avicel, lactose, tinh bột biến tính. Đồng thời phải kết hợp với tá dược rã làm cho viên rã mịn để tạo điều kiện hoà tan dược chất.

Tính chất: Viên màu trắng, không mùi

Định lượng: Đo quang ở bước sóng 257nm.

Hàm lượng thường dùng: 100 - 300 - 500mg

Ghi chú: - USP23 quy định thử độ hoà tan trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 với máy 2 quay ở tốc độ 50 vòng/ phút. Sau 30 phút phải có trên 80% được chất hoà tan.

- Trên thị trường có rất nhiều biệt dược viên nén chứa paracetamol, kể cả viên sủi bọt như Efferalgan, Efferalgan- codein, Efferalgan-vitamin C,...

5. Viên pha hỗn dịch Co - trimoxazol

(Dispersible Co - trimoxazole tablets, BP 1980, tr. 753).

Viên Co - trimoxazol chứa Sulphamethoxazol và trimethoprim theo tỷ lệ 5/1.

Để chế viên pha hỗn dịch, phải dùng các tá dược có khả năng gây thấm, tăng độ nhớt môi trường đồng thời làm cho viên rã mịn như Avicel, CMC, tinh bột biến tính, Tween,... Có thể chế dưới dạng sủi bọt làm cho viên rã nhanh.

Thời gian rã: 2 phút trong nước cất ở 20°C.

Định lượng: Sulphamethoxazol theo phương pháp đo điện thế. Trimethoprim: Đo quang ở 271 nm.

Hàm lượng mỗi dược chất phải nằm trong giới hạn 92,5 - 107,5% lượng ghi trong công thức.

Hàm lượng thường dùng: 400 mg sulphamethoxazol và 80 mg trimethoprim.

6. Viên nén phụ khoa Nystatin

Nystatin 100 000 UI (22,7 mg).

Tá dược vđ 1 viên.

Nystatin là dược chất chống nấm có tác dụng mạnh với candida. Với viên đặt, tá dược độn có thể chọn lactose, dẫn chất cellulose. Viên thường được chế dưới dạng hình elip để dễ đặt. Có thể chế dưới dạng sủi bọt để tăng tác dụng của thuốc.

Đặt một viên trước khi đi ngủ, dùng 10 ngày liên tục.

Ghi chú: BP 1990 có dạng viên nén bọc đường chứa 500000 UI dùng để uống.

VI . MỘT SỐ VIÊN NÉN ĐẶC BIỆT

1. Viên ngậm (Lozenge)

Viên ngậm là dạng viên dùng tại khoang miệng, thường được giữ lâu giữa má và lợi cho đến lúc viên tan hoàn toàn, nhằm gây tác dụng tại chỗ hay toàn thân.

Viên ngậm có thể được điều chế bằng phương pháp dập viên thông thường hoặc bằng phương pháp đổ khuôn giống như chế kẹo. Trên thực tế, kẹo ngậm chứa thuốc có hai loại: "kẹo cứng" chế với đường và "kẹo mềm" chế với tá dược gelatin.

Ngoài những yêu cầu chung của viên nén, viên ngậm cần đáp ứng hai yêu cầu đặc trưng sau:

– *Giải phóng dược chất từ từ, kéo dài:*

Viên ngậm khi dùng thường được giữ trong miệng từ 30 - 60 phút, giải phóng dược chất từ từ bằng cách "mài mòn dần" (hòa tan dần từ ngoài vào trong). Một số Dược điển quy định thời gian rã của viên ngậm là 4h.

– *Có mùi vị dễ chịu:*

Do thời gian lưu lại ở khoang miệng khá lâu, lại cản trở sinh hoạt tự nhiên của người dùng, nên viên ngậm phải có mùi vị dễ chịu để được người dùng chấp nhận. Mặt khác, với viên ngậm, người ta cũng hạn chế dùng các tá dược không tan để tránh tạo ra cảm giác "sạn" khi ngậm, gây khó chịu cho người dùng. Các tá dược không tan cũng gây tăng tiết nước bọt, tạo ra phản xạ nuốt làm giảm tác dụng của thuốc.

Việc lựa chọn tá dược xây dựng công thức dập viên phải dựa trên đặc trưng của viên ngậm. Ba nhóm tá dược quan trọng nhất cho viên ngậm là: Tá dược độn, dính và điều hương vị.

Với tá dược độn: Trong viên ngậm, lượng tá dược thường chiếm 60 - 90% khối lượng của viên để che dấu mùi vị riêng của dược chất, do đó, tá dược độn phải là những chất tạo ra được mùi vị tốt cho viên, thường dùng nhất là bột đường như Dipac, Emdex, manitol, sorbitol.

Với tá dược dính, thường dùng những tá dược dính mạnh để kéo dài thời gian rã của viên như: Gôm arabic, gelatin, sirô...

Dược lựa chọn tùy theo từng công thức cho phù hợp với tính chất và mùi vị của dược chất, với thói quen của người dùng. Trên thị trường, nhóm tá dược này được bán dưới hai dạng: dạng lỏng hoặc bột phun sấy.

Dạng lỏng có thể phun vào bột hoặc hạt dập viên. Tuy nhiên dùng như vậy sẽ bị hao hụt nhiều, khó phân phối đều vào các viên và làm giảm khả năng liên kết của viên khi dập. Để khắc phục, người ta có thể cho hấp phụ lên một tá dược hút thích hợp rồi phối hợp trước khi dập viên

Dạng bột phun sấy, dễ trộn đều với bột hoặc hạt trước khi dập viên, giữ được hương vị lâu trong quá trình bảo quản viên.

Viên ngậm được bào chế theo 2 phương pháp:

– *Phương pháp dập viên:* Tiến hành dập thẳng hay tạo hạt như với viên nén thông thường. Viên ngậm thường có khối lượng lớn (1 - 4g) nên theo kinh nghiệm, thường phải khống chế tỷ lệ bột mịn (< 15%) để dễ đảm bảo biến thiên khối lượng của viên. Để kéo dài thời gian rã, viên ngậm được dập ở lực nén cao hơn viên nén thông thường (15 - 20kg), đồng thời hay được dập với các bộ cối chày đặc biệt tạo ra các hình dáng khác nhau (bán nguyệt, bát giác...) đặc trưng cho viên ngậm và hấp dẫn người dùng.

– *Phương pháp đổ khuôn:* Áp dụng để chế dạng kẹo ngậm.

Việc đổ khuôn, đầu tiên được tiến hành thủ công theo các bước: Tạo khối dẻo, đổ khuôn, để nguội rồi tháo viên. Hiện nay có những máy chế viên

tự động công suất hàng trăm nghìn viên trong một giờ, hoạt động theo nguyên tắc: Tạo khối dẻo, đùn sợi viên, tạo hình viên. Trên các thiết bị này có thể tạo ra viên hai lớp: nhân và vỏ có thành phần, mùi vị khác nhau để tăng hiệu quả điều trị và hấp dẫn người dùng.

Phương pháp đổ khuôn tạo ra được loại kẹo thuốc có mùi vị thơm ngon, thích hợp với người bệnh, đặc biệt là trẻ em. Tuy nhiên chỉ áp dụng được với các dược chất có mùi vị dễ chịu, khối lượng nhỏ và chịu được nhiệt.

Thí dụ về viên ngậm:

① Viên ngậm *metyltestosteron*

Metyl testosteron	10 mg
Saccarose	87 mg
Lactose	86 mg
Gôm arabic	10 mg
Tá dược trơn	vđ

Trộn bột kếp, làm ẩm với lượng nước cất vừa đủ, tạo hạt và dập viên

② Kẹo ngậm *aspirin*

Aspirin kết tinh (150 μ m)	165 mg
Mentol	5 mg
Tá dược kẹo cứng (sirô cô đặc)	vđ
Tá dược điều hương vị	vđ

Điều chế bằng phương pháp đổ khuôn.

③ Kẹo ngậm *Strepsils* (Pastille)

Amyl metacresol	0,6 mg
Dicloro-benzylic	1,2 mg
Dung dịch glucose	vđ
Sirô	vđ
Tá dược khác	vđ

Viên điều chế theo phương pháp đổ khuôn, mỗi viên chứa 1,7g saccarose (dùng thận trọng với bệnh nhân đái đường, không dùng cho trẻ em < 5 tuổi).

2. Viên đặt dưới lưỡi

Viên đặt dưới lưỡi (Sublingual tablet) đã được dùng từ rất sớm. Ngay từ 1879, Brunton đã mô tả việc dùng viên nitroglycerin đặt dưới lưỡi dùng điều trị đau thắt ngực. Tuy nhiên, trong một thời gian dài, rất ít viên nén được chế dưới dạng đặt dưới lưỡi. Gần đây, chủng loại viên đặt dưới lưỡi

đã được phát triển nhiều hơn, nhất là các dược chất điều trị bệnh tim mạch và các hormon như: Isosorbid, nifedipin, isoproterenol, ergotamin, progesteron...

Viên đặt dưới lưỡi có ưu điểm là dược chất sau khi hấp thu, được đưa nhanh tới tĩnh mạch cổ rồi về tim, do đó tránh được tác động bất lợi phía dưới đường tiêu hóa và phát huy nhanh tác dụng trong bệnh tim mạch, nâng cao được SKD của thuốc so với đường uống. Thí dụ:

Naltrexon nếu uống thì bị chuyển hóa qua gan lần đầu và SKD chỉ đạt 1% nhưng đặt dưới lưỡi thì SKD đạt 63%. Cũng tương tự, naloxon dùng đặt dưới lưỡi SKD tăng 71 lần so với khi uống.

Để dược chất được hấp thu nhanh, viên đặt dưới lưỡi phải rã rất nhanh (trong 1 -2 phút) và dược chất phải là loại dễ tan.

Để tránh gây cảm giác cộm dưới lưỡi khi đặt và làm cho viên rã nhanh, viên đặt dưới lưỡi thường được chế với khối lượng nhỏ (< 150mg) và mỏng. Do vậy, dược chất phải là loại dùng ở liều thấp (1 - 15mg), không kích ứng niêm mạc và ở dạng bột rất mịn.

Do dược chất dùng ở lượng nhỏ nên tá dược chính trong viên đặt dưới lưỡi là tá dược độn. Để tránh gây cảm giác sạn cho bệnh nhân khi dùng, người ta hạn chế dùng các tá dược độn không tan. Tá dược độn trong viên đặt dưới lưỡi chủ yếu là các loại bột đường như lactose, saccarose, glucose, manitol, sorbitol... như trong viên ngậm.

Về kỹ thuật bào chế, từ trước, viên đặt dưới lưỡi thường được chế theo phương pháp đổ khuôn. Việc đổ khuôn có thể được tiến hành bằng tay hay bằng máy theo nguyên tắc: Tạo khối bánh viên, sau đó lèn vào khuôn, lấy viên ra khỏi khuôn và sấy khô. Khi trong công thức làm viên chứa một lượng lớn bột đường, người ta thường dùng cồn 50 - 70⁰ làm tá dược tạo khối ẩm. Trong sản xuất công nghiệp, có loại máy chế viên theo phương pháp đổ khuôn có công suất 100.000 - 150.000 viên/giờ. Phương pháp đổ khuôn tạo ra được các viên rã nhanh nhưng khó đảm bảo được biến thiên khối lượng và hàm lượng dược chất của viên.

Hiện nay, viên đặt dưới lưỡi hay được chế theo phương pháp dập viên thông thường. Để đảm bảo độ mài mòn của viên, ngoài bột đường, người ta thêm các tá dược có độ dính cao hơn như gôm arabic, PVP... Tuy nhiên, phải nghiên cứu thận trọng để tránh làm chậm sự rã của viên.

Thí dụ: Viên đặt dưới lưỡi Nitroglycerin

Nitroglycerin (10% trong lactose)	0,40 mg
Lactose	32,25 mg
PEG 4000	0,35 mg
Ethanol 60%	vd

Trộn bột kép bột nồng độ nitroglycerin với lactose. Hòa PEG vào cồn rồi trộn đều với bột kép, lèn khối ẩm vào khuôn. Lấy viên ra và làm khô.

Viên nitroglycerin bị giảm hàm lượng khá nhanh trong quá trình bảo quản. PEG (hoặc PVP) ở tỷ lệ thích hợp có tác dụng làm giảm áp suất hơi của nitroglycerin, từ đó làm chậm quá trình bay hơi và khuếch tán, có tác dụng ổn định cho viên nén nitroglycerin, kéo dài tuổi thọ của viên.

Hiện nay, trong bào chế hiện đại, người ta chế viên nitroglycerin tác dụng kéo dài dựa trên tá dược kết dính niêm mạc (HPMC, carbopol...). Viên được cài giữa má và lợi để tránh ảnh hưởng đến sinh hoạt tự nhiên của bệnh nhân, giải phóng dược chất trong 8 giờ.

3. Viên nhai

Viên nhai (Chewable tablet) được nhai vỡ trong miệng trước khi nuốt, chứa các dược chất tác dụng tại chỗ ở dạ dày (các antacid) hoặc các dược chất hấp thu để gây tác dụng toàn thân (vitamin, aspirin...).

Viên nhai được áp dụng cho một số nhóm dược chất như: Các antacid (gel nhôm - magnesi hydroxyd, magnesi trisilicat...), các loại vitamin (viên polyvitamin được chế như kẹo để dùng cho trẻ em), một số thuốc hạ nhiệt giảm đau (paracetamol, aspirin...).

Muốn điều chế viên nhai, phải giải quyết tốt vấn đề điều hương vị cho viên.

Để lựa chọn chất điều hương vị thích hợp cho viên nhai, người ta phải đánh giá mùi vị của dược chất và của công thức dập viên. Chất điều hương cần phải được lựa chọn sao cho phù hợp với vị của viên. Thí dụ: Nếu viên có vị ngọt thì nên chọn mùi mật ong, cam thảo... Viên có vị chua thì chọn mùi chanh, dâu tây; vị đắng thì chọn mùi socola...

Đồng thời, việc chọn chất điều hương vị còn phải lưu ý đến sở thích của từng đối tượng dùng thuốc. Thí dụ: Trẻ em thường thích vị ngọt, thích mùi hoa quả. Người già thường thích mùi mạnh như bạc hà, quế. Trong khi đó, đa số người lớn thích mùi vani, dâu tây.

Chất thơm dùng cho viên nhai tốt nhất là chọn dạng bột, vừa dễ phối hợp, vừa giữ được mùi lâu. Trên thị trường có hai dạng bột: Bột phun sấy và bột hấp phụ.

Bột phun sấy là dạng nhũ tương dầu / nước của chất thơm được phun sấy khô, thường chứa 20% chất thơm. Bột hấp phụ thường chứa tới 70% chất thơm được hấp phụ trên các chất mang như silicagel, giải phóng chất thơm chậm hơn bột phun sấy, giữ được mùi lâu. Các loại bột này thường được trộn với hạt trước khi dập viên.

Ngoài ra, chất thơm cũng cần được lựa chọn phù hợp với màu sắc của viên. Thí dụ: Viên màu đỏ thì nên chọn mùi anh đào, dâu tây, mâm xôi

Hiện nay, ngoài việc dùng các chất điều hương vị, người ta còn dùng các kỹ thuật bào chế hiện đại để che dấu mùi vị khó chịu của dược chất (vi nang hoá, vi cầu hoá...).

Viên nhai cũng như viên nén nói chung, có thể bào chế bằng cả ba phương pháp: Tạo hạt ướt, tạo hạt khô hay dập thẳng. Tuy nhiên, viên nhai thường được dập với lực nén cao hơn viên thông thường để tạo ra viên có độ bền cơ học cao hơn (viên nhai không phải thử độ rã). Như đã trình bày ở trên, nếu dập viên từ vi nang thì phải tính toán lực dập viên để tránh làm rách quá nhiều vỏ vi nang, sẽ làm mất tác dụng che dấu mùi vị khó chịu của viên. (Loại viên này khi dùng cũng phải hướng dẫn người dùng không được nhai quá kỹ).

Một số thí dụ về viên nhai:

3.1. Viên nhai kháng dịch vị:

Magnesi trisilicat	450 mg
Nhôm hydroxyd (gel khô)	200 mg
Manitol	300 mg
Tá dược khác	vđ

Trộn dược chất với manitol, xát hạt ướt với hồ tinh bột, sấy 60°C đến khô, sữa hạt, thêm chất thơm (thường dùng mùi bạc hà), tá dược điều hoà sự chảy (tinh bột và magnesi stearat), trộn 10 phút, để 24 giờ rồi dập viên.

Viên kháng dịch vị, thường chứa một liều dược chất tương đối lớn (600 - 900mg) nên nếu dập viên thông thường thì bệnh nhân khó nuốt. Chế dưới dạng viên nhai, dược chất vỡ thành hạt nhỏ trộn với nước bọt thành khối nhão, khi vào dịch vị nhanh chóng tạo thành hỗn dịch phát huy nhanh khả năng trung hòa acid, do đó SKD cao hơn viên để uống thông thường. Nhược điểm của viên nhai kháng dịch vị là dược chất không tan, để lại cảm giác sạn và nhờn trong miệng, lượng dược chất lớn nên khó cho thêm nhiều tá dược điều vị.

3.2. Viên nhai paracetamol:

Paracetamol	120 mg
Mannitol	720 mg
Natri saccharin	6 mg
Tá dược điều hương vị	vđ
Tá dược dính	vđ

Chọn loại paracetamol có cấu trúc tinh thể đều đặn hoặc hạt, bao ethyl cellulose hoặc HPMC để tạo vi nang (chọn loại vi nang có kích thước 125 - 150mm). Trộn vi nang với các tá dược khác trong viên, tạo hạt và dập viên

3.3. Viên nhai multivitamin :

Vitamin A acetat	5000	IU
Vitamin D ₂	400	IU
Vitamin C	60,0	mg
Vitamin B ₁	1,2	-
Vitamin B ₂	1,5	-
Vitamin B ₆	1,2	-
Niacinamid	10,0	mg
Calci pentotenat	10,0	-
Vitamin B ₁₂	3	mcg
Vitamin E	2,4	mcg
Vitamin H	0,04	mg
Tá dược khác	vd	
Manitol	vd	500 mg

- Vitamin A,D: dùng dạng vi nang gelatin (beadlet) trơn chảy tốt
- Vitamin B₁, B₂, B₃, B₆: Dùng dạng vi hạt phun động tụ có 1/3 vitamin phân tán trong dầu hydro-gen hoá (Rocoat).
- Vitamin B₁₂: Dùng hạt trao đổi ion chứa 1% vitamin (Stablets)
- Vitamin E: dùng bột hấp phụ

Trộn các thành phần (trừ vitamin A và D), dập thành viên to, tạo hạt lại qua rây 1,5 mm. Thêm vi nang vitamin A, D và các tá dược điều hương vị khác, dập thành viên 0,5g.

4. Viên sủi bọt

Một trong những hạn chế của viên nén là người bệnh khó nuốt, nhất là với trẻ em và người cao tuổi và khi viên nén có khối lượng lớn. Để khắc phục nhược điểm này, hiện nay một số loại viên nén được bào chế để khi dùng chuyển thành dạng lỏng. Viên sủi bọt (effevercent tablet) là một trong những dạng viên pha dung dịch hay hỗn dịch để uống hoặc để dùng ngoài.

So với viên nén thông thường, viên sủi bọt có một số ưu nhược điểm sau:

- Dùng thích hợp cho những người khó nuốt viên nén
- Giảm kích ứng niêm mạc cho một số dược chất (thí dụ như aspirin), do dược chất đã được pha loãng trước khi uống
- Tăng SKD cho một số viên nén, do dược chất đã được giải phóng, hoà tan sẵn trước khi uống, lại được uống cùng với một lượng nước khá lớn nên đi qua dạ dày nhanh. Mặt khác, CO₂ tạo ra có tác dụng che dấu mùi vị không

thích hợp của dược chất và làm tăng nhu động ruột, do đó làm tăng hấp thụ thuốc. So sánh viên cimetidin người ta thấy viên cimetidin sủi bọt trung hòa dịch vị nhanh gấp 10 lần viên cimetidin thông thường.

- Viên sủi bọt phải được bào chế và bảo quản trong điều kiện tránh ẩm. Đây là một khó khăn không nhỏ trong điều kiện khí hậu của nước ta.

- Do chứa một lượng khá lớn muối kiềm (natri carbonat, natri hydro carbonat, kalicarbonat,...) nên viên sủi bọt không dùng được cho người kiêng muối, cho bệnh nhân suy thận. Người ta quy định phải ghi rõ trên bao bì lượng natri (mEq hoặc mmol) trong viên. Trong một số trường hợp, viên sủi bọt gây kiềm hóa máu, làm thay đổi hấp thu một số dược chất dùng kèm, do đó nên dùng thận trọng

Việc lựa chọn tá dược, trước hết phải dựa vào cách dùng của viên sủi bọt: Để pha dung dịch hay hỗn dịch, để uống hay dùng ngoài.

Trong thành phần của viên sủi bọt có acid hữu cơ và muối kiềm là những chất tạo ra ma sát rất lớn giữa viên và thành cối khi dập viên, gây ra hiện tượng "rít" cối chày, rất khó đẩy viên ra khỏi cối. Vì vậy, khi bào chế viên sủi bọt, phải giải quyết tốt vấn đề chống ma sát. Có nhiều biện pháp làm giảm ma sát khi dập viên sủi bọt, đặc biệt là cối chày dập viên phải được mạ và đánh bóng rất kỹ để đạt độ bóng cao. Đồng thời, tá dược trơn cũng đóng vai trò rất quan trọng.

Việc lựa chọn tá dược trơn cho viên sủi bọt có khó khăn hơn viên nén nói chung vì vừa phải chống ma sát tốt, vừa phải đảm bảo cho viên rã nhanh và nhất là với viên pha dung dịch thì tá dược trơn phải là loại tan được trong nước. Trên thực tế, phần lớn các loại tá dược trơn chống ma sát có hiệu quả thì lại là loại không tan trong nước (như acid stearic và muối calci, magnesi stearat).

- Với viên pha hỗn dịch: Có thể dùng các tá dược trơn thông thường không tan trong nước nhưng tỷ lệ không nên vượt quá 1% để tránh ảnh hưởng đến thời gian rã của viên

- Với viên pha dung dịch: Phải dùng các loại tá dược trơn tan được trong nước.

Lượng tá dược sủi bọt đưa vào viên phải đáp ứng 2 yêu cầu cơ bản: Đảm bảo năng lực sủi bọt của viên và tạo ra pH thích hợp cho dung dịch hoặc hỗn dịch sau khi viên hòa tan hoặc phân tán hoàn toàn. Về tỷ lệ giữa acid và muối kiềm, người ta thường cho thừa acid sau phản ứng sủi bọt để đảm bảo vị chua cho thuốc dễ uống. Để đảm bảo khả năng sủi bọt mạnh, lượng tá dược sủi bọt đưa vào viên chiếm một tỷ lệ khá lớn (thường chiếm 2/3 khối lượng của viên). Cần dựa vào yêu cầu cụ thể của từng chế phẩm để xác định lượng tá dược sủi bọt thích hợp.

Để đảm bảo tuổi thọ, viên sủi bọt phải được bào chế trong điều kiện khí hậu có kiểm soát, đặc biệt là độ ẩm tương đối phải $< 40\%$ (lý tưởng nhất là khoảng 25%), nhiệt độ khoảng 25°C . Nếu độ ẩm cao, phản ứng sủi bọt có thể xảy ra ngay trong quá trình bào chế.

Viên sủi bọt có thể được bào chế theo các phương pháp sau:

Tạo hạt ướt với nước:

– Trong bào chế nhỏ, nếu dùng acid citric ngâm nước, người ta trộn các thành phần, sấy trong tủ sấy khoảng $94 - 104^{\circ}\text{C}$ để giải phóng nước kết tinh. Xát hạt sơ bộ, đưa sấy tiếp $< 55^{\circ}\text{C}$ rồi xát hạt lần thứ hai và dập viên theo kỹ thuật chung.

– Trong sản xuất lớn, hiện nay người ta thường dùng acid citric khan. Trộn bột kép các thành phần trong công thức. Thêm một lượng nước cất tối thiểu để làm ẩm, tạo hạt nhanh và sấy nhanh để hạn chế phản ứng sủi bọt xảy ra. Dập viên theo kỹ thuật chung.

Tạo hạt ướt với dung dịch tá dược dính khan nước:

Thường dùng cồn PVP, xát hạt theo kỹ thuật chung.

Tạo hạt khô và dập thẳng:

Khi dược chất và tá dược là loại trơn chảy tốt, có thể tạo hạt khô hoặc dập thẳng theo kỹ thuật chung.

Khi tạo hạt, người ta có thể tạo hạt chung cho cả công thức hoặc tạo hạt acid riêng, hạt kiềm riêng sau đó mới trộn chung và dập viên để hạn chế phản ứng sủi bọt xảy ra trong quá trình bào chế.

Phần lớn các tiêu chuẩn chất lượng của viên sủi bọt được đánh giá theo các tiêu chuẩn chung của viên nén không bao. Chỉ có một số chỉ tiêu đặc trưng như sau:

– Độ rã: Theo ĐVN II, tập 3: Cho một viên vào cốc có mỏ (thể tích 250ml) chứa 200ml nước cất ở $15 - 25^{\circ}\text{C}$, có xuất hiện nhiều bọt khí bay ra. Viên được coi là rã hết nếu không còn các tiểu phân chồng chất lên nhau. Làm lại thử nghiệm với 5 viên khác. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu mỗi viên rã trong 5 phút

– Xác định lượng CO_2 giải phóng: Tiến hành trong một dụng cụ riêng theo nguyên tắc: Cho CO_2 giải phóng từ viên tác dụng với dung dịch bari hydroxyd $0,05\text{M}$. Sau đó định lượng bari hydroxyd bằng dung dịch acid oxalic. Từ đó tích ra lượng CO_2 tham gia phản ứng.

Viên sủi bọt dễ hút ẩm. Khi có nước, phản ứng sủi bọt xảy ra tức thời, làm tuổi thọ của viên giảm nhanh. Do đó, viên sủi bọt phải được đóng gói kín, bảo quản tránh ẩm. Hiện nay người ta thường đóng từng viên trong vỉ nhôm hàn kín hoặc đóng tuýp nhựa có chứa chất hút ẩm ở nút.

Một số thí dụ về viên sủi bọt

4.1. Viên antacid:

Acid citric khan (hạt)	1180 mg
Natri hydrocarbonat (hạt)	1700 mg
Natri hydrocarbonat (bột)	175 mg
Chất thơm (mùi chanh)	50 mg
Nước cất	

Trộn acid citric với natri hydrocarbonat (dạng bột) và mùi chanh (bột phun sấy). Thêm lượng nước tối thiểu ($\approx 30\text{g}$) trộn nhanh cho đồng nhất. Tạo hạt qua rây 2 mm. Sấy 70°C trong 2 giờ. Sửa hạt qua rây 1,25 mm. Trộn thêm bột natri hydrocarbonat và dập viên.

4.2. Viên cảm trẻ em:

Aspirin	81 mg
Phenylpropanolamin HCL	6 mg
Mùi hoa quả	20 mg
Chất màu	2 mg
Natri hydrocarbonat (hạt)	550 mg
Acid citric khan (hạt)	325 mg
Acid citric khan (bột)	325 mg
Nước	

Sấy natri hydrocarbonat ở 100°C trong 45 phút (đảo 2 lần trong khi sấy). Để nguội rồi trộn với acid citric hạt trong 10 phút. Cho nhanh nước vào trộn đều rồi sấy ở 70°C trong 20 phút. Xát hạt qua rây 1,25 mm; sấy 70°C trong 2 giờ. Trộn đều phenylpropanolamin với các chất điều hương vị rồi trộn với hạt đã sấy khô. Cuối cùng cho thêm aspirin trộn đều và dập viên. Sấy viên ở 60°C trong 1 giờ rồi đóng gói kín.

4.3. Viên rửa phụ khoa:

Natri lauryl sulfat	70 mg
Simethincon	15 mg
Natri hydrocarbonat (hạt)	345 mg
Natri dihydrophotphat khan (hạt)	440 mg
Acid citric khan	665 mg
Natri clorid	865 mg
Nước cất	vđ

Trộn simethicon với 143g natri hydrocarbonat. Trộn acid citric với natri clorid trong 1 phút. Cho thêm nước và trộn 1 phút nữa. Thêm hỗn

hợp simethicon, natri dihydrophotphat, natri lauryl sulfat, trộn 3 phút rồi dập viên. Sấy viên ở 90°C trong 30 phút trước khi đóng gói.

Mỗi viên hoà vào 1 lít nước ấm trước khi dùng.

5. Viên tác dụng kéo dài

Viên tác dụng kéo dài (TDKD) là một loại viên nén đặc biệt, thường chứa một lượng dược chất cao hơn liều thông thường trong viên quy ước. Khi dùng, dược chất được giải phóng từ từ để kéo dài sự hấp thu do đó kéo dài thời gian điều trị và duy trì được nồng độ dược chất trong vùng điều trị nhằm giảm số lần dùng thuốc cho bệnh nhân, giảm tác dụng phụ của thuốc và tăng hiệu quả điều trị.

Viên TDKD hay gặp trong các nhóm dược chất điều trị bệnh mãn tính, bệnh nhân phải dùng thuốc dài ngày như: Bệnh tim mạch - huyết áp (nitroglycerin, nifedipin, isosorbid...), hen phế quản (theophylin, diphylin...), bệnh tâm thần (haloperidol, phenytoin, viloxazin...), chống viêm giảm đau (aspirin, diclofenac, indomethacin...).

Viên TDKD thường dùng để uống. Khi dùng qua đường tiêu hoá, người ta chế viên kéo dài trong 12 giờ (ngày dùng 2 lần) hoặc trong 24 giờ (ngày dùng 1 lần). Nếu kéo dài nhiều hơn, thuốc có thể bị đào thải theo phân. Tuy nhiên, do tiến bộ kỹ thuật, hiện nay người ta đã chế ra các hệ điều trị dùng qua đường tiêu hóa (gọi tắt là GITS: Gastro Intertinal Therapeutic Systems) có thể kéo dài tác dụng tới 5 - 7 ngày.

Về kỹ thuật bào chế, viên TDKD cũng được chế theo phương pháp tạo hạt hay dập thẳng như với viên quy ước. Dựa vào cấu trúc, người ta chia viên TDKD thành các hệ chính sau:

5.1. Hệ cốt (Matrix):

Cốt là những giá mang dược chất, trong đó dược chất thường là những chất dễ tan được phân tán đều trong cốt. Tùy theo cơ chế giải phóng dược chất trong đường tiêu hóa, người ta chia hệ cốt thành 3 loại:

- *Cốt trương nở hoà tan*: Nguyên liệu tạo cốt là các polyme trương nở, hoà tan chậm trong nước như: Gôm, thạch, gelatin, PVP, PEG, dẫn chất cellulose (CMC, NaCMC, HPMC...)... Khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá, các polyme này trương nở tạo thành lớp gel xung quanh tiểu phân dược chất, đóng vai trò là hàng rào kiểm soát sự giải phóng, hoà tan dược chất. Trong trường hợp này, viên thường được bào chế theo phương pháp dập thẳng hay tạo hạt ướt.

- *Cốt ăn mòn*: Nguyên liệu tạo cốt là các loại sáp (sáp ong, sáp Carnauba, spermaceti...), dầu thực vật hydrogen hóa, các acid béo (acid stearic), các alcol béo cao (alcol cetilic, stearilic...), Eudragit,... Ở trong

đường tiêu hóa, các tá dược này bị phân giải dần do men hoặc phân ly theo bậc thang fit, viên được "ăn mòn" từ ngoài vào trong và giải phóng dược chất từ từ. Viên được bào chế theo phương pháp tạo hạt bằng cách đun chảy tá dược, thêm bột dược chất trộn đều rồi xát qua rây hoặc bằng cách phun sấy lạnh (congealing spraying, hoặc xát hạt ướt hay dập thẳng với Eudragit).

– *Cốt trợ khuếch tán*: Nguyên liệu tạo cốt là các tá dược không tan trong đường tiêu hoá như: Dicalci hydrophosphat, ethyl cellulose... Viên thường được chế theo phương pháp dập thẳng. Khi uống, dịch tiêu hoá thấm vào viên qua hệ vi mao quản, hoà tan dược chất rồi khuếch tán dần ra ngoài. Sau đó cốt được đào thải nguyên vẹn ra khỏi đường tiêu hoá.

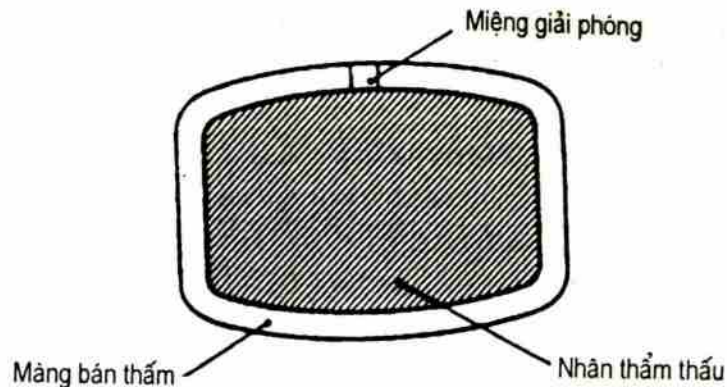
5.2. Hệ màng bao:

Dược chất được bao bằng một màng mỏng đóng vai trò là hàng rào kiểm soát quá trình giải phóng. Người ta có thể bao từ tiểu phân dược chất, từ hạt hoặc từ viên bằng các phương pháp như: Bao trong nổi bao, bao bằng thiết bị tăng sôi, bằng thiết bị phun sấy, bằng các kỹ thuật tạo vi nang... Nhìn chung, kỹ thuật bao màng khó thực hiện hơn kỹ thuật tạo cốt, chúng ta sẽ không tìm hiểu kỹ ở đây. Hiện nay nhiều viên nén TDKD được bào chế trên cơ sở kết hợp cả kỹ thuật tạo cốt lẫn bao màng.

5.3. Hệ thẩm thấu:

Viên nén thẩm thấu dùng để uống (được gọi tắt là OROS: Oral Osmotic Systems) có cấu trúc gần giống với hệ màng bao: Sự giải phóng dược chất được kiểm soát qua màng bán thấm. Kỹ thuật bào chế viên nén thẩm thấu gần với viên bao quy ước: Nhân bên trong là một viên nén chứa dược chất và tá dược thẩm thấu (là những chất dễ tan như natri clorid, kali clorid, sorbitol...), được bao ngoài bằng một màng bán thấm (như cellulose acetat) bằng kỹ thuật bao thông thường, sau đó khoan một lỗ giải phóng dược chất trên một mặt viên bằng một chùm tia laser.

Khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá, nước đi qua màng bán thấm hoà tan tá dược thẩm thấu và dược chất, tạo ra một áp suất thẩm thấu trong viên cao hơn áp suất bên ngoài, đẩy dung dịch dược chất đi qua lỗ khoan. Tốc độ giải phóng dược chất phụ thuộc vào áp suất thẩm thấu và đường kính lỗ khoan. Hiện nay người ta đã chế tạo viên nén thẩm thấu thế hệ hai theo cơ chế đẩy kéo, thí dụ: Viên Adalat® LA 30 của hãng Bayer.



Hình 10.8. Sơ đồ cấu tạo viên nén thẩm thấu

Thí dụ về viên nén TDKD:

1. Viên diclofenac

Natridiclofenac	10 mg
Acid stearic	
Alcol cetostearilic	vđ
Lactose	
Talc	

Đun chảy acid stearic, alcol cetostearilic, thêm lactose và diclofenac trộn đều, xát hạt qua rây 1 mm. Thêm tá dược trơn và dập viên.

2. Viên theophylin TDKD

Theophylin (hạt)	300 mg
Eudragit RS 300	120 mg
Avicel pH 102	80 mg
Explotab	10 mg
Magnesi stearat - talc	vđ

Chọn loại theophylin có kích thước tiểu phân từ 300 - 800 μm . Bao tăng sôi với hỗn dịch 30% Eudragit RS 300 trong nước có chất làm dẻo. Vi nang thu được đưa trộn với Avicel, Explotab, thêm tá dược trơn và dập thẳng thành viên.

PHẦN II

VIÊN TRÒN

I- ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Viên tròn là dạng thuốc rắn, hình cầu, được bào chế từ bột thuốc và tá dược dính theo khối lượng quy định, thường dùng để uống. Viên tròn đông y được gọi là "thuốc hoàn".

Viên tròn là dạng thuốc đã được dùng từ lâu. Cách đây khoảng 3000 năm đã có tài liệu ghi chép về thuốc hoàn ở Trung Quốc. Trước thế kỷ 19, viên tròn đã được dùng rộng rãi. Nhưng từ khi viên nén và nang thuốc ra đời, viên tròn đã được thay thế dần bởi các dạng thuốc này. Tuy nhiên, ở nước ta ngày nay, một số viên tròn vẫn được sản xuất ở quy mô bệnh viện và xí nghiệp, nhất là thuốc hoàn.

2. Phân loại

2.1. Theo nguồn gốc: Viên tròn được chia thành hai loại:

– Viên tròn tây y (Pilulae): Chủ yếu bào chế từ các hoá dược, thường có khối lượng từ 0,1 - 0,5g.

– Thuốc hoàn: Chủ yếu bào chế từ các loại nguyên liệu thảo mộc, khoáng vật dùng theo quan điểm y học cổ truyền. Thuốc hoàn lại chia ra nhiều loại tùy theo tá dược dính (hồ hoàn, mật hoàn, thủy hoàn, lạp hoàn) hoặc tùy theo thể chất (hoàn cứng, hoàn mềm).

2.2. Theo phương pháp bào chế:

Người ta chia ra:

– Viên chia: Được bào chế theo phương pháp chia viên như viên tròn tây y, hoàn mềm, hoàn sáp.

– Viên bồi: Được bào chế theo phương pháp bồi viên như các loại thủy hoàn, hồ hoàn.

Ngoài ra còn có viên nhỏ giọt, bào chế theo phương pháp nhỏ giọt.

3. Ưu nhược điểm

Viên tròn có một số ưu điểm như:

– Kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, do đó dễ áp dụng ở tuyến y tế cơ sở.

– Là dạng thuốc rắn nên tương đối ổn định về mặt hoá học, ít bị biến chất, dễ phối hợp nhiều loại dược chất trong viên, thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển, bảo quản.

– Có thể bao ngoài để bảo vệ dược chất, che dấu mùi vị khó chịu hay khu trú tác dụng của thuốc ở ruột.

Tuy nhiên, viên tròn cũng có nhiều nhược điểm:

– Khó tiêu chuẩn hoá về mặt chất lượng: Thí dụ như: Biến thiên khối lượng của viên tròn khá lớn. Đặc biệt là với thuốc hoàn bào chế từ các loại dược liệu chưa biết rõ hoạt chất thì việc đánh giá chất lượng là rất khó khăn.

– Viên tròn bào chế theo phương pháp chia viên khi bào chế ở quy mô nhỏ, khó đảm bảo vệ sinh.

II- KỸ THUẬT BÀO CHẾ

1. Các loại tá dược và cách lựa chọn

Trong thành phần của viên tròn có dược chất và tá dược. Tá dược dùng trong viên tròn có nhiều nhóm giống với tá dược trong viên nén như tá dược độn, tá dược hút, tá dược màu. Tuy vậy, với viên tròn, quan trọng nhất là nhóm tá dược dính, vì đây là yếu tố tạo hình chính của viên. Việc lựa chọn tá dược trong viên tròn cũng có vai trò quan trọng như viên nén, vì tá dược ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất của viên trong đường tiêu hoá.

Các nhóm tá dược chính dùng trong viên tròn là:

1.1- Tá dược dính: Thường dùng các loại sau:

– *Nước:* Dùng trong trường hợp dược chất có thể hoà tan hay trương nở trong nước tạo ra khả năng dính nhất định. Thường dùng trong thuốc hoàn bào chế theo phương pháp bồi viên để gây nhân hay chế loại hoàn nhỏ (thuỷ hoàn). Trong một số trường hợp, nước được phối hợp với các tá dược dính lỏng khác như glycerin, siro, mật ong, ... để điều chỉnh độ dính.

– *Mật ong:* Khả năng dính tốt, điều vị và kết hợp được với tác dụng của dược chất. Thường dùng cho hoàn mềm có tác dụng bổ khí, nhuận phế, giải độc... Dùng làm tá dược dính cho hoàn mềm, mật ong dễ đảm bảo được thể chất nhuận dẻo của viên.

Để tinh chế và tăng khả năng dính, người ta thường tiến hành "luyện mật": Cho thêm vào mật ong khoảng 20% nước, đun sôi, lọc qua gạc để loại bớt tạp chất cơ học. Sau đó cô cách thủy cho đến lúc thành "châu" (nhỏ giọt mật vào cốc nước lạnh, giọt mật không tan trong nước). Tùy theo mức độ luyện mà người ta chia ra 2 loại mật: Mật non, luyện ở khoảng 105°C, còn chứa khoảng 20% nước và mật già luyện ở khoảng 110°C cho đến hàm lượng nước dưới 10%.

–*Siro đơn*: Độ dính vừa phải, dễ phối hợp với dược chất, không ảnh hưởng nhiều đến khả năng tan rã, giải phóng dược chất của viên, có khả năng điều vị.

–*Cao dược liệu*: Là thành phần có tác dụng dược lý, do đó thường kết hợp vai trò dược chất và tá dược trong các công thức thuốc hoàn bào chế theo phương pháp bồi viên. Thông thường, người ta chọn các dược liệu khó nghiền bột (dược liệu nhiều xơ sợi, dược liệu dẻo dính) chế thành cao lỏng để làm tá dược bồi viên. Như vậy sẽ đơn giản hoá được công thức bào chế, nâng cao được hàm lượng hoạt chất trong viên và giảm được lượng viên trong một lần dùng.

Với viên chia, người ta có thể dùng một số cao mềm không có tác dụng dược lý riêng (như cao mềm cam thảo) làm tá dược dính.

–*Hồ tinh bột*: Dùng làm tá dược dính trong viên tròn tây y bào chế theo phương pháp chia viên và chế hồ hoàn theo phương pháp chia viên hoặc bồi viên. Hồ tinh bột có thể phối hợp với các loại tá dược dính khác như dịch thể gelatin, siro gôm, ... Hồ tinh bột phải chế dùng ngay để tránh vi cơ xâm nhập.

–*Dịch thể gelatin*: Thường dùng loại dịch thể 5 - 20% trong nước, thích hợp cho các loại dược chất khô, rời, khó kết dính hoặc những viên cần tan rã giải phóng dược chất chậm. Tuy nhiên, dịch nước có nhược điểm là làm cho viên khó sấy khô, do đó có thể dùng dịch thể gelatin trong cồn như trong viên nén.

–*Dịch gôm*: Thường dùng dịch gôm arabic 5 - 10% trong nước cho những viên có dược chất khó kết dính hoặc cho những viên có chất lỏng khó phân tán trong khối bột. Dịch gôm hay được phối hợp để làm tăng độ dính của một số tá dược khác như glycerin, hồ tinh bột...

–*Tá dược dính tổng hợp*: Dùng các loại tá dược hay dùng trong viên nén như dịch thể CMC, NaCMC, PVP,... Các loại tá dược này dễ giải phóng dược chất, nhưng trong một số trường hợp có những tương kỵ nhất định với dược chất. Thí dụ: Metyl cellulose tương kỵ với phenol, tanin, dung dịch kiềm đặc,...

Trong một số trường hợp, trong công thức viên tròn chứa các dược chất lỏng, mềm, ít khả năng dính, người ta có thể dùng một số tá dược dính thể rắn để tạo khối dẻo như bột đường, bột gôm, bột PVP,...

1.2. Tá dược dẻo:

Dùng trong trường hợp dược chất trong viên không đủ khối lượng quy định của viên, nhất là viên chứa dược chất độc, tác dụng mạnh, dùng ở liều thấp. Thường dùng các loại:

– *Tinh bột*: Tương đối trơ về mặt hoá học và dược lý, dễ kiểm, làm cho viên dễ rã. Có thể phối hợp với bột đường để đảm bảo độ chắc của viên.

– *Bột đường*: Tương đối trơ về mặt dược lý, làm cho viên dễ đảm bảo độ chắc, có tác dụng điều vị cho viên.

– *Bột mịn vô cơ*: Hay dùng các loại bột magnesi oxyd, magnesi carbonat, calci carbonat, kaolin,... Các tá dược này có khả năng hút tốt, dùng cho viên chứa dược chất lỏng, mềm, háo ẩm.

Ngoài ra, có thể dùng bột dược liệu ở trong đơn hay bột bã dược liệu.

1.3. Tá dược rã :

Có thể dùng các loại tá dược rã hoà tan như bột đường, lactose,... hoặc tá dược rã trương nở như tinh bột, bentonit, dẫn chất cellulose,...

Ngoài ra, trong viên tròn còn cần dùng các loại tá dược khác như tá dược hút, tá dược đệm, tá dược màu,...

Trong cùng một viên tròn, các loại tá dược đều có liên quan, tác động lẫn nhau. Nhiều khi cùng một chất, có thể đóng vai trò của nhiều loại tá dược. Do đó, khi lựa chọn tá dược, cần xem xét cụ thể tính chất của dược chất, yêu cầu của viên để lựa chọn tá dược cho phù hợp, tiếp cận được với công thức tối ưu của viên.

2. Kỹ thuật bào chế

Tuỳ theo yêu cầu cụ thể mà chọn các phương pháp làm viên thích hợp sau đây:

2.1. Phương pháp chia viên :

Là phương pháp được dùng sớm nhất trong kỹ thuật bào chế viên tròn, vì kỹ thuật bào chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp.

Nguyên tắc của phương pháp này là tạo khối dẻo từ bột dược chất và tá dược rồi chia tiếp thành viên tròn có khối lượng quy định.

Phương pháp chia viên áp dụng khi điều chế viên tròn tây y, khi điều chế hoàn mật, hoàn hồ, hoàn sáp.

Quy trình bào chế qua các bước sau:

2.1.1. Tạo khối dẻo :

Thường là phối hợp bột dược chất và bột tá dược với tá dược dính lỏng để tạo thành khối dẻo.

Yêu cầu của khối dẻo (còn gọi là khối bánh viên) là: Có thể chất dẻo dai, sờ không dính tay và không dính vào dụng cụ, đồng nhất và có độ ẩm thích hợp. Đây là giai đoạn quan trọng nhất, quyết định thể chất của viên. Nếu khối bánh viên mềm quá, viên sẽ bị biến dạng trong quá trình bảo quản, dễ bị dính với nhau và dính vào đồ bao gói. Ngược lại, nếu khối bánh viên cứng quá, viên dễ bị nứt vỡ khi chia viên, viên khó hoàn chỉnh tròn đều, bề mặt không bóng.

Để đảm bảo chất lượng của viên, trong quá trình chế khối dẻo cần chú ý đảm bảo một số điều kiện và thông số kỹ thuật như sau:

– Phối hợp được chất và tá được một cách hợp lý:

Nếu được chất là chất rắn thì nghiền mịn, trộn bột kếp với tá được rắn (tá được độn, rã, bột màu,...) rồi thêm dần tá được dính thể lỏng hay mềm nhào trộn kỹ cho đến lúc thu được khối dẻo đồng nhất.

Nếu được chất là các chất mềm, lỏng thì thêm tá được dính thể rắn (tá được hút, độn, dính, rã,...) và nhào trộn để tạo khối dẻo.

Tá được dính dùng tạo khối dẻo thường là loại đặc sánh (hồ tinh bột, dịch thể gelatin, mật luyện,...), khó trộn đều với bột được chất, nhất là về mùa lạnh. Để khắc phục khó khăn này, người ta thường đun nóng tá được trước khi trộn với được chất, làm cho tá được dễ thấm vào bột được chất, tăng độ đồng nhất của khối dẻo.

Mức độ "vừa phải" của khối dẻo phụ thuộc chủ yếu vào tỷ lệ giữa khối bột và lượng tá được dính lỏng. Do đó, phải xác định được lượng tá được thích hợp cho từng công thức.

– Tăng cường nghiền trộn cơ học: Nghiền trộn là yếu tố chính giúp cho khối dẻo đồng nhất. Trong bào chế nhỏ, người ta nghiền trộn khối dẻo trong cối sứ hay cối đồng. Trong sản xuất lớn, người ta dùng các máy nhào trộn, trộn trong khoảng 30 - 45 phút.

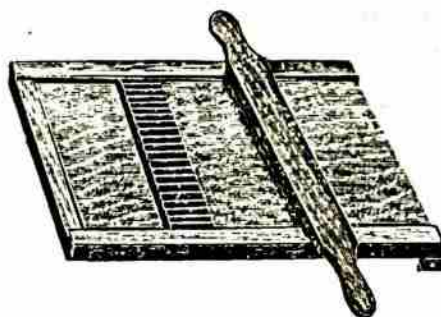
Khi nghiền trộn xong, người ta thường để cho khối dẻo ổn định trong khoảng 15 - 30 phút.

2.1.2. Chia viên và hoàn chỉnh viên:

Sau khi khối dẻo ổn định, người ta tiến hành chia viên trên bàn chia viên (nếu số lượng ít) hoặc trên máy chia viên (nếu số lượng nhiều).

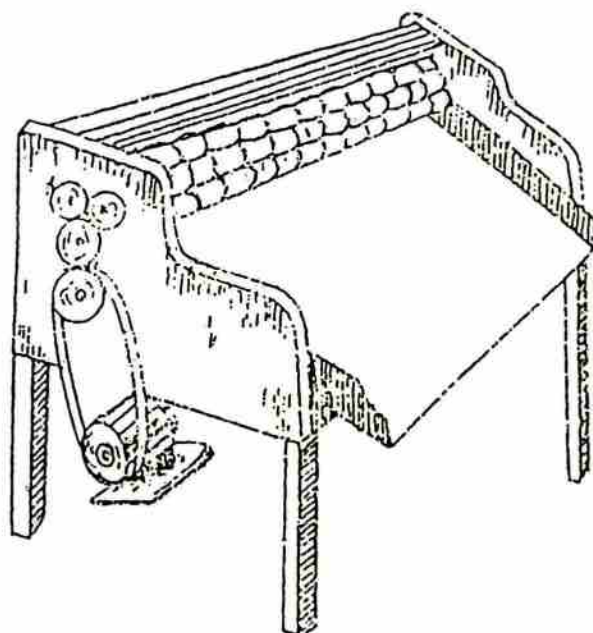
Bàn chia viên (hình 10.9). cấu tạo chủ yếu gồm bàn lăn (1), thanh lăn (2), dao cắt bằng kim loại hay gỗ cứng (3), bàn hứng viên (4).

Khi chia viên người ta cho khối dẻo lên bàn lăn đã rắc bột trơn để chống dính. Sau đó dùng mặt trên của dao cắt hay thanh lăn, lăn khối bánh viên thành thỏi hình trụ (thường gọi là lăn đũa) có độ dài bằng số viên cần chia. Đặt đũa lên dao cắt cắt rồi thành từng viên và làm tròn viên trên dao cắt. Sau đó tiếp tục hoàn chỉnh viên bằng bàn xoa hoặc tiếp tục áo viên bằng một lớp bột mỏng.



Hình 10.9: Cấu tạo bàn chia viên thủ công

Khi sản xuất một lượng viên tương đối lớn, người ta dùng các loại máy chia viên. Hoạt động của máy chia viên, về nguyên tắc cũng giống như bàn chia viên, trong đó dao cắt được thay bằng trục cắt. Hiện nay một số cơ sở sản xuất dùng các loại máy hoàn mềm (hình 10.10), trong đó viên được chia và làm tròn hoàn chỉnh.



Hình 10.10: Cấu tạo máy sản xuất hoàn mềm.

2.2. Phương pháp bồi viên:

Phương pháp bồi viên được tiến hành như cách bao đường viên nén. Nguyên tắc của phương pháp bồi viên trong viên tròn là đi từ một "nhân" cơ bản rồi bồi dần từng lớp được chất nhờ các tá dược dính lỏng cho đến lúc viên đạt kích thước quy định. Trước đây, trong đông y người ta bồi viên bằng dụng cụ thủ công là thùng lắc. Hiện nay dùng nổi bao viên. Quy trình bào chế qua các bước sau:

2.2.1. Gây nhân :

Nhân là các hạt nhỏ có đường kính khoảng 0,5 - 1 mm để làm cơ sở bồi các viên to. Để làm viên nhanh hoặc thuận tiện, người ta thường gây nhân sẵn để dùng dần: Trong viên tròn tây y, người ta thường chọn các hạt đường kính có kích thước thích hợp để làm nhân. Với viên hoàn, người ta gây nhân từ bột dược liệu bằng cách xát hạt, chải hạt hoặc phun tá dược lỏng vào khối bột. Sau đó chọn hạt rồi bồi hạt cho thành nhân.

Đây là giai đoạn khó thực hiện, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng viên về sau, do đó phải tính toán đúng lượng nhân cần phải làm và dùng tá dược dính có độ dính thấp để tránh gây bột dính. Nhân làm xong đưa sấy khô, để dùng dần.

2.2.2. Bồi viên :

Lấy lượng nhân đã tính toán, tiến hành bồi viên với bột dược chất và tá dược dính lỏng đến kích thước hay khối lượng quy định theo nguyên tắc bồi dần từng lớp một. Cứ mỗi lớp tá dược dính lại bồi một lớp bột dược chất.

Lượng tá dược dính và bột thuốc dùng cho mỗi lần bồi phải vừa đủ. Nếu thừa tá dược thì viên dễ bột dính thành khối. Nếu thừa bột thì dễ tạo thành các nhân mới. Lượng bột và tá dược cho mỗi lần bồi tăng dần theo khối lượng của viên.

Để đảm bảo thu được viên có kích thước đồng đều, trong quá trình bồi viên, thỉnh thoảng người ta phải sàng chọn viên qua các cỡ sàng quy định. Những viên to trên sàng được để riêng, những viên nhỏ dưới sàng đưa bồi tiếp cho bằng viên to. Sau đó lại gộp chung và tiếp tục bồi cho đến lúc đạt kích thước quy định.

Để đảm bảo độ chắc và tròn đều của viên, người ta tiến hành sấy viên trong quá trình bồi.

2.3. Phương pháp nhỏ giọt :

Là phương pháp được dùng trong những năm gần đây ở nước ngoài. Nguyên tắc của phương pháp này là hoà tan hay phân tán dược chất vào một tá dược có thể chất rắn ở nhiệt độ thường đã được đun chảy, sau đó nhỏ giọt và làm đông rắn trở lại thành viên tròn. Phương pháp này chỉ áp dụng được trong một số trường hợp nhất định. Thí dụ:

- Viên tròn vitamin A-D: Đun chảy dầu hydrogel hoá có nhiệt độ chảy 38 - 42°C, hoà tan vitamin. Sau đó nhỏ giọt xuống cồn ethylic đã được làm lạnh ở khoảng 12 - 14°C. Vớt viên ra, lựa chọn và làm khô.

- Viên tròn natri phenobarbital: Đun chảy PEG 4000, hoà tan natri phenobarbital, nhỏ giọt xuống dầu parafin đã được làm lạnh trước. Vớt viên ra, rửa dầu và làm khô.

2.4. Bao viên:

Viên tròn bào chế bằng các phương pháp khác nhau, sau khi có viên hoàn chỉnh, có thể đưa bao lớp áo ngoài nhằm các mục đích khác nhau:

- Tránh viên dính vào nhau và dính vào đồ bao gói.
- Che dấu mùi vị khó chịu của thuốc.
- Bảo vệ hoạt chất tránh tác động của ngoại môi.
- Hạn chế kích ứng của thuốc với niêm mạc đường tiêu hoá.
- Khu trú tác dụng của thuốc ở ruột.
- Làm cho viên hấp dẫn hơn với người dùng.

Tuỳ mục đích bao mà áp dụng các cách bao khác nhau:

2.4.1 Bao bột mịn:

Mục đích chính là tránh dính viên. Thường áp dụng cho viên chia ở quy mô nhỏ. Các bột bao thường dùng:

- Bột talc: Bột mịn, trơn, làm bóng viên, chống dính tốt.
- Bột lycopot: Bột mịn, trơn, dùng cho viên có màu.
- Bột than thảo mộc: Bột mịn, bắt dính tốt, thường dùng cho viên hoàn.

Ngoài ra có thể dùng các loại bột dược liệu khác như bột cam thảo, bột quế, bột cà phê,...

Khi bao, người ta rắc một ít bột lên khối viên trong một dụng cụ thích hợp rồi lắc cho bột bám đều lên mặt viên.

2.4.2. Bao màng mỏng:

Mục đích chính là bảo vệ viên, hạn chế mùi vị khó chịu của thuốc hoặc bao tan ở ruột. Nguyên liệu và cách bao giống như trong phần viên nén.

III- TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG - BAO GÓI VÀ BẢO QUẢN

1. Tiêu chuẩn chất lượng

1.1. Đối với viên tròn nói chung, DDVN quy định một số chỉ tiêu chất lượng sau:

- Hình dạng bên ngoài: Viên phải tròn đều, giữ nguyên hình dạng khi bảo quản, mặt viên phải khô nhẵn. Viên cắt đôi ra phải thấy được cấu trúc bên trong đồng nhất.

- Khối lượng trung bình: Lấy 10 viên trong mỗi lô sản xuất, tính khối lượng trung bình. Khối lượng trung bình này không vượt quá hoặc thấp hơn 10% khối lượng ghi trong công thức. Điểm này không áp dụng cho viên có bao ngoài.

- Thời gian rã: Tiến hành như với viên nén, viên phải tan rã trong vòng một giờ.

1.2. Đối với thuốc hoàn:

DDVN I, tập 2 quy định:

Với hoàn mềm:

- *Cảm quan:* Hoàn hình cầu, giữ nguyên hình dáng khi bảo quản, thể chất mềm, có mùi vị của dược liệu pha chế, màu đen nhánh.

- *Độ đồng nhất:* Dùng dao cắt đôi hoàn, quan sát mặt cắt bằng kính lúp hoặc mắt thường, mặt cắt của hoàn phải đồng màu, nhẵn, mịn.

- *Độ ẩm:* 11 - 15%.

Với hoàn cứng:

- *Cảm quan:* Hoàn hình cầu, giữ nguyên hình dáng khi bảo quản, có mùi vị của dược liệu pha chế.

- *Độ đồng nhất:* Dùng dao cắt đôi hoàn, quan sát bằng mắt thường hay kính lúp: Mặt cắt của hoàn phải đồng màu, không được chỗ đậm, chỗ nhạt.

- *Độ ẩm:* 6 - 10%.

2. Đóng gói - Bảo quản

Viên tròn sau khi bào chế xong, được sấy khô, đóng gói kín, bảo quản ở chỗ khô mát, tránh ẩm.

Thuốc hoàn được bào chế từ bột dược liệu, cao dược liệu, dễ hút ẩm và bị nấm mốc, nhất là với hoàn mềm vì hoàn mềm hàm lượng nước còn lại trong viên tương đối cao. Ngày xưa, hoàn mềm thường được đựng trong vỏ sáp hàn kín, cách ly với môi trường bên ngoài do đó bảo quản được khá lâu. Nếu không đựng vỏ sáp thì bọc từng viên trong giấy bóng kính rồi đóng vào lọ hay ống thủy tinh hình trụ, xi sáp kín. Hiện nay, người ta hay dùng vỏ nhựa thay cho vỏ sáp.

IV- MỘT SỐ THÍ DỤ

1. Viên tròn Terpin - Codein

Terpin hydrat	0,05
Codein	Một centigam.
Tá dược vđ	1 viên.

Trong viên có codein là dược chất độc, có thể cho thêm tá dược màu (như đỏ carmin) để kiểm tra sự phân tán của dược chất. Terpin hydrat là dược chất sơ nước, trơn, khó nghiền mịn và khó kết dính, viên khó thấm nước, do đó phải dùng lượng tá dược dính và rã thích hợp. Lượng tá dược độ dùng tùy thuộc vào khối lượng của viên (nếu không có quy định cụ thể thì có thể chế viên từ 0,1 - 0,3g).

Sau khi lựa chọn được tá dược, xây dựng xong công thức làm viên thì tiến hành trộn bột kép, tạo khối ẩm và chia viên theo kỹ thuật chung và áo viên với một ít bột talc.

Hiện nay viên terpin - codein thường được chế dưới dạng viên nén (viên Terpicod).

2. Rp.	Stricnin sulfat	Một miligam.
	Natri cacodylat	0,02g.
	Gaiacol	0,05.
	Tá dược vđ	1 viên
	M.f.pil. D.t.d N°X	

Trong viên có stricnin sulfat là dược chất độc A, để tiện pha chế, người ta thường dùng bột nồng độ, trong đó đã có lactose làm tá dược độ. Gaiacol là chất lỏng sơ nước, dễ bay hơi, khó trộn đều vào khối bột. Do đó phải dùng tá dược hút và giúp phân tán gaiacol (calci carbonat, gôm arabic).

Sau khi lựa chọn được tá dược thì trộn bột kép, tạo khối dẻo và chia viên theo kỹ thuật chung. Áo viên với một ít bột talc.

3. Hoàn điều kinh

Hương phụ	240g.
Ích mẫu	160g.
Ngải cứu	160g.
Bạch đồng nữ	120g.
Trần bì	180g.
Mai mục	80g.
Tá dược	vđ.

Ích mẫu, ngải cứu rửa sạch, cắt đoạn, cho vào nồi chiết, nén chặt, thêm nước cho ngập dược liệu, chiết trong 2 giờ, gạn dịch chiết, cô thành cao lỏng 1/1 để bồi viên.

Các dược liệu khác, sao tẩm chế biến theo quy định, nghiền thành bột mịn, trộn đều.

Gây nhân từ bột thuốc rồi bồi viên với cao lỏng theo kỹ thuật chung (chế viên có đường kính khoảng 4mm). Áo viên bằng than hoạt và đánh bóng với parafin.

4. Hoàn lục vị (ĐĐVN II)

Hoài sơn	96g.
Đơn bì	71g.
Phục linh	71g.
Sơn thù	96g.
Thục địa	115g.
Trạch tả	71g.
Mật luyện vđ	1000g.

Thục địa thái mỏng, tẩm rượu cho mềm rồi giã thật nhuyễn. Các dược liệu khác loại bỏ tạp chất, chế biến, sấy khô, nghiền thành bột mịn. Trộn thục địa với bột thuốc cho thật đều, sấy khô, nghiền mịn. Thêm mật luyện và nhào trộn kỹ thành khối dẻo đồng nhất. Chia viên tễ 12g theo kỹ thuật chung. Đựng viên trong vỏ sáp, sau đó đóng vào lọ thủy tinh hàn kín.

THUỐC NANG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Khái niệm

Thuốc nang là một dạng thuốc liều bao gồm:

- Một vỏ rỗng để đựng thuốc (bằng tinh bột hoặc gelatin), gắn liền với thuốc và đưa vào cơ thể cùng với thuốc. Sau khi tan rã giải phóng thuốc, vỏ đựng được tiêu hoá trong cơ thể.

- Một đơn vị phân liều của dược chất đã được bào chế dưới các dạng thích hợp để đóng vào vỏ (bột, hạt, dung dịch, viên nén...).

Có thể quan niệm thuốc nang là hình thức trình bày đặc biệt của nhiều dạng bào chế khác nhau như: Dung dịch, viên nén, cốm thuốc...

Thuốc nang chủ yếu dùng để uống, ngoài ra còn dùng để đặt (nang đặt trực tràng, nang đặt âm đạo), hoặc để cấy dưới da.

2. Phân loại

Dựa theo thành phần của vỏ nang, thuốc nang được chia thành hai loại:

2.1. Nang tinh bột (viên nhện):

Thành phần chủ yếu của vỏ nang là tinh bột. Có loại gồm 2 nửa vỏ nang hình đĩa giống nhau, gắn với nhau bởi mép nang (Hình 11.1.a) trông như trứng con nhện nên gọi là viên nhện. Có loại nắp to hơn đáy lồng khít vào nhau như một hộp kín (Hình 11.1.b). Nang tinh bột chủ yếu đựng bột thuốc. Do vỏ nang dễ hút ẩm, bảo vệ dược chất không tốt, nang lại to, khó nuốt nên hiện nay ít dùng.



a



b

Hình 11.1. Cấu tạo nang tinh bột

2.2. Nang gelatin:

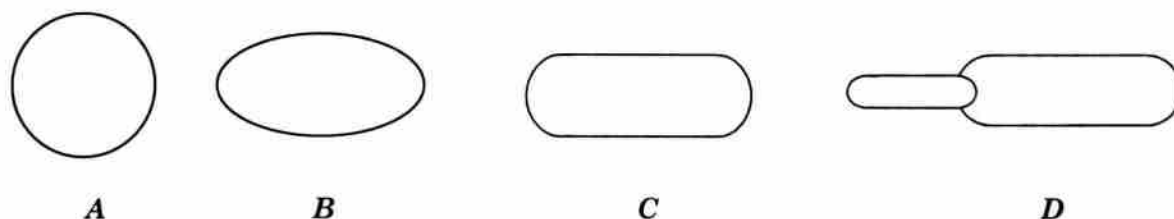
Do tính chất cơ học của vỏ nang, nang thuốc được chia thành hai loại: Nang cứng và nang mềm.

2.2.1. Nang mềm: Vỏ nang mềm, dẻo dai do ngoài gelatin còn có một tỷ lệ lớn chất hoá dẻo.

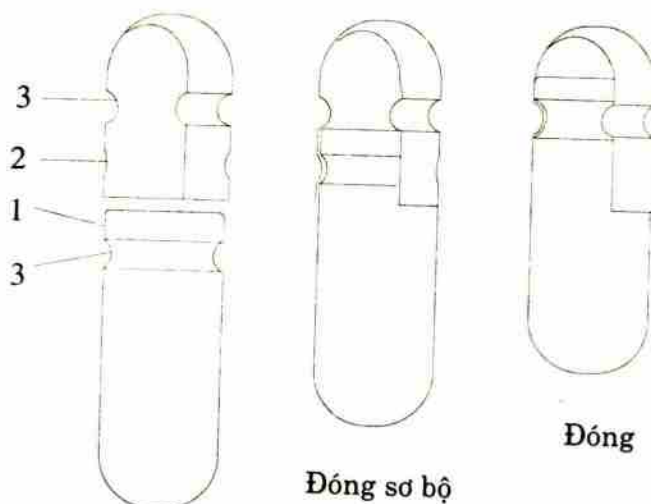
Nang mềm do Mothes, một sinh viên người Pháp sáng chế vào năm 1834 bằng phương pháp nhúng khuôn. Sáu năm sau đó (1840) phương pháp ép khuôn giữa hai tấm kim loại được phát minh, và đến năm 1932 phương pháp này được cải tiến thành phương pháp ép giữa hai trục quay.

Nang mềm có nhiều hình dạng và dung tích khác nhau tùy theo phương pháp điều chế (Hình 11.2).

2.2.2. Nang cứng: Vỏ nang cứng, gồm hai nửa đáy và nắp lồng khít vào nhau (Hình 11.3). Nang cứng có 8 cỡ, có dung tích từ 0,13-0,36 ml (Bảng 11.1).



Hình 11.2. Hình dạng của nang mềm. (A: Hình tròn, kích thước: 0,05 - 6ml; B: Hình oval, kích thước: 0,05-6,5ml; C: Hình thuôn, kích thước: 0,15-25ml; D: Hình ống, kích thước: 0,15-30ml).



Hình 11.3. Cấu tạo của vỏ nang cứng gelatin
(1-Miệng nang được vuốt thon lại, 2. Khớp sơ bộ, 3. Khớp chính)

Bảng 11.1. Các cỡ và dung tích của nang cứng

Cỡ nang	5	4	3	2	1	0	00	000
Dung tích nang (ml)	0,13	0,20	0,27	0,37	0,48	0,67	0,95	1,36

Nang cứng do một dược sĩ người Pháp Lehuby phát minh vào năm 1846. Hiện nay nang cứng được sản xuất rộng rãi bởi nhiều hãng sản xuất vỏ nang nổi tiếng như Eli Lilly và Parke Davis (Mỹ). Các hãng này chỉ sản xuất vỏ nang, còn bào chế thuốc đóng vào nang là nhiệm vụ của các nhà bào chế.

3. Mục đích đóng thuốc vào nang

- Che dấu mùi, vị khó chịu của dược chất, ví dụ nang dầu giun, dầu cá, chloramphenicol, nang tetracyclin...
- Bảo vệ dược chất tránh tác động bất lợi của ngoại môi như ẩm, ánh sáng.
- Hạn chế tương kỵ của dược chất
- Khu trú tác dụng của thuốc ở ruột, tránh phân huỷ thuốc bởi dịch vị (nang bao tan ở ruột).
- Kéo dài tác dụng của thuốc: Nang tác dụng kéo dài (Spansules).

4. Ưu nhược điểm của nang thuốc

Ưu điểm

- Dễ nuốt do hình dạng trơn, mềm (nang mềm), bề mặt trơn bóng (nang cứng).
- Điều này rất có ý nghĩa với trẻ em và người cao tuổi.
- Tiện dùng: Vì đây là dạng thuốc phân liều, đóng gói gọn, dễ bảo quản và vận chuyển nên tiện dùng như viên nén.
- Dễ sản xuất lớn: Hiện nay có những máy đóng nang hiện đại, năng suất cao.
- Tính sinh khả dụng cao: Do công thức bào chế đơn giản, ít sử dụng tá dược, ít tác động của kỹ thuật bào chế (so với viên nén, vỏ nang lại dễ tan rã giải phóng dược chất trong đường tiêu hoá nên thuốc nang là dạng thuốc có sinh khả dụng cao).

Nhược điểm: Các dược chất kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá thì không nên đóng nang vì sau khi vỏ nang rã sẽ tập trung nồng độ thuốc cao tại nơi giải phóng thuốc (thí dụ: Natri nitrofurantoin).

II. KỸ THUẬT BẢO CHẾ THUỐC NANG

1. Nang tinh bột

Thành phần vỏ nang

Tinh bột 20-25%

Nước 70-75%

Glycerin 5-10%

Tinh bột dùng để chế vỏ nang thường là hỗn hợp gồm 9 phần tinh bột mì, 1 phần tinh bột ngô. Tinh bột được nhào với nước để trương nở tạo gel. Glycerin giữ độ bóng và dai cho vỏ nang. Nước được phối hợp với glycerin, thêm từ từ tinh bột vào hỗn hợp trên, nhào trộn để tạo khối dẻo đồng nhất. Cho khối dẻo vào cán giữa hai trục nóng (khoảng 70-80°C) thành tấm mỏng, làm chín tinh bột và sấy khô tấm mỏng. Trải tấm tinh bột trên khuôn, dùng áp lực ép tấm tinh bột vào khuôn để tạo màng. Đột vỏ nang, loại bỏ phần tinh bột thừa, chọn bỏ những nang hỏng.

Nang tinh bột đã dùng từ lâu trong Ngành dược, chủ yếu đựng bột thuốc, nhất là những bột kếp có tương kỵ. Khi đóng bột thuốc vào nang có thể đóng thủ công hoặc dùng thiết bị. Nang tinh bột cỡ to nhất có thể đóng được từ 2-3g thuốc bột.

Nang tinh bột to, khó nuốt, khi dùng phải ngâm trong miệng cho nang thấm ướt nước bọt rồi mới nuốt. Do có nhiều nhược điểm nên nang tinh bột hiện nay ít dùng.

2. Nang mềm gelatin

2.1. Chế dung dịch vỏ nang:

Thành phần chính của vỏ nang mềm là:

Gelatin 35-45phần

Chất hoá dẻo 15-20 phần

Nước

Chất bảo quản

Chất màu

- Gelatin để làm nang mềm phải là loại dược dụng, đạt các chỉ tiêu về giới hạn kim loại nặng, asen, mức độ nhiễm vi cơ. Ngoài ra phải lưu ý đến độ bền gel là hai yếu tố quyết định khả năng tạo màng của gelatin. Yêu cầu về độ bền gel tùy thuộc vào phương pháp điều chế. Thí dụ: Với phương pháp nhỏ giọt độ bền gel của gelatin không cần cao như phương pháp ép khuôn. Nếu độ bền gel cao quá nang sẽ khó "cắt giọt", làm cho chất lỏng có thể nhỏ hai lần vào vỏ nang làm vỡ vỏ nang. Nếu độ bền gel

thấp quá, nang "cắt giọt" sớm quá, được chất chưa kịp nhỏ vào vỏ nang. Độ nhớt của dung dịch gelatin chế vỏ nang cũng ảnh hưởng đến độ cứng của vỏ và các thông số trong quá trình bào chế (chủ yếu đối với phương pháp ép khuôn). Nếu độ nhớt thấp, vỏ nang thường mỏng, thời gian sấy khô lâu. Nếu độ nhớt cao quá vỏ nang dày và cứng, nhiệt độ đóng nang cao.

- Chất hoá dẻo dùng cho nang mềm có tỷ lệ cao hơn trong công thức của vỏ nang cứng và màng bao phim. Chất hoá dẻo thường dùng là glycerin, ngoài ra có thể thêm chất khác để làm tăng độ dẻo dai của màng như: Propylen glycol, sorbitol, methylcellulose... Tỷ lệ chất hoá dẻo phụ thuộc vào thành phần và bản chất đóng nang. Chất đóng nang thân nước, tỷ lệ hoá dẻo cao hơn chất đóng nang thân dầu.

- Nước trong công thức chế vỏ nang chiếm tỷ lệ 0,7-1,3 phần so với lượng gelatin, tùy thuộc vào độ nhớt của gelatin.

Để chế dung dịch vỏ nang, người ta hoà tan chất màu, chất bảo quản và các chất phụ khác vào nước. Ngâm gelatin vào dung dịch này cho trương nở hoàn toàn. Đun nóng glycerin, cho gelatin đã trương nở vào đun cách thuỷ để hoà tan. Lọc giữ nóng để chế nang.

2.2. Công thức đóng nang mềm:

Thuốc đóng nang mềm thường là các chất lỏng, dung dịch dầu, hỗn dịch hoặc các bột nhão, đôi khi có thể đóng cả dạng nhũ tương. Dung môi để bào chế thuốc đóng nang thường là dầu thực vật, dầu khoáng, các chất lỏng thân nước như: PEG 400-600, triacetin, polyglyceryl ester, ... Propylen glycol và glycerin có thể được dùng nhưng với nồng độ thấp (5-10%) để tránh hoà tan làm mềm vỏ nang. PH của dung dịch đóng nang cho phép chỉ từ 2,5-7,5 vì pH thấp quá sẽ làm thuỷ phân gelatin, còn pH cao quá sẽ làm vỏ nang cứng lại.

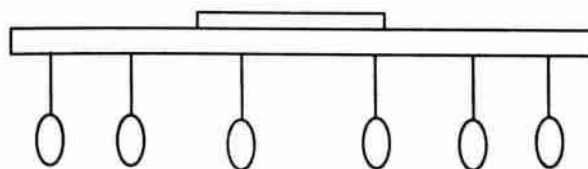
2.3. Các phương pháp bào chế nang mềm:

2.3.1. Phương pháp nhúng khuôn:

Là phương pháp đầu tiên được áp dụng để chế nang mềm ở qui mô nhỏ.

Khuôn là những giá kim loại hình trái xoan được gắn trên một chuỗi để cầm.

Nhiều quả xoan được gắn trên một tấm kim loại để tăng hiệu suất chế nang (Hình 11.4).



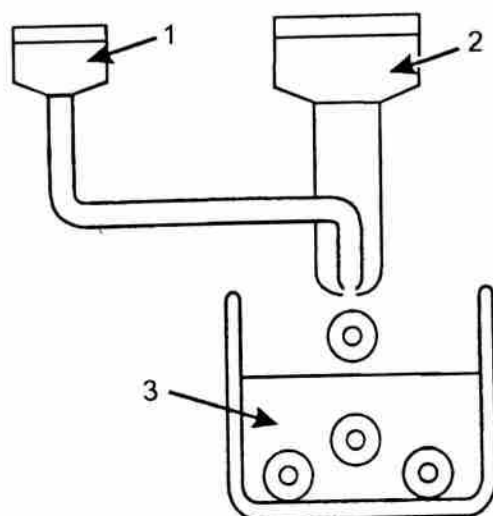
Hình 11.4. Khuôn nhúng tạo vỏ nang mềm

Dung dịch vỏ nang được duy trì ở trạng thái lỏng, (khoảng 40-50°C). Khuôn được nhúng vào vỏ nang trong vài giây, sau đó được nhấc lên và quay tròn nhẹ nhàng cho vỏ nang bám đều vào khuôn. Có thể nhúng vài ba lần cho đến lúc vỏ nang đạt độ dày yêu cầu. Sau khi nhúng xong, để nguội cho vỏ nang ổn định rồi đưa cắt đầu nang (phía tiếp xúc với cán) và kéo nhẹ nhàng vỏ ra khỏi khuôn (tránh làm rách miệng nang). Quạt gió để làm khô vỏ nang. Vỏ nang đã khô được xếp vào giá và đóng dung dịch thuốc vào vỏ bằng bơm tiêm, buret hoặc thiết bị thích hợp. Sau khi đóng thuốc, nang được hàn kín bằng dung dịch gelatin nóng.

Quá trình điều chế nang thuốc bằng phương pháp nhúng khuôn là quá trình tạo vỏ và đóng thuốc riêng. Sai số khối lượng nang tương đối nhỏ (khoảng 10-15%), do đó có thể đóng được các loại dược chất có tác dụng mạnh như tinh dầu giun, vitamin A, D...

2.3.2. Phương pháp nhỏ giọt:

Phương pháp này thực hiện nhờ các máy tạo nang nhỏ giọt ở qui mô nhỏ hoặc qui mô công nghiệp (Hình 11.5). Quá trình tạo vỏ và đóng thuốc xảy ra đồng thời.



Hình 11.5. Sơ đồ thiết bị tạo nang nhỏ giọt

Khi chế nang, trước hết dung dịch vỏ nang (2) duy trì 60°C được dẫn qua đầu nhỏ giọt để tạo ra một vỏ rỗng, do cửa ra của đầu nhỏ giọt dung dịch vỏ nang được chặn ở giữa bởi đầu nhỏ giọt dung dịch dược chất (1). Ngay lúc đó, người ta điều khiển van để cho dung dịch dược chất nhỏ vào vỏ nang, làm cho nang "cắt giọt" và vỏ nang được đóng kín. Nang được đón bằng dầu parafin lạnh (3) (khoảng 10°C) sẽ đông rắn lại.

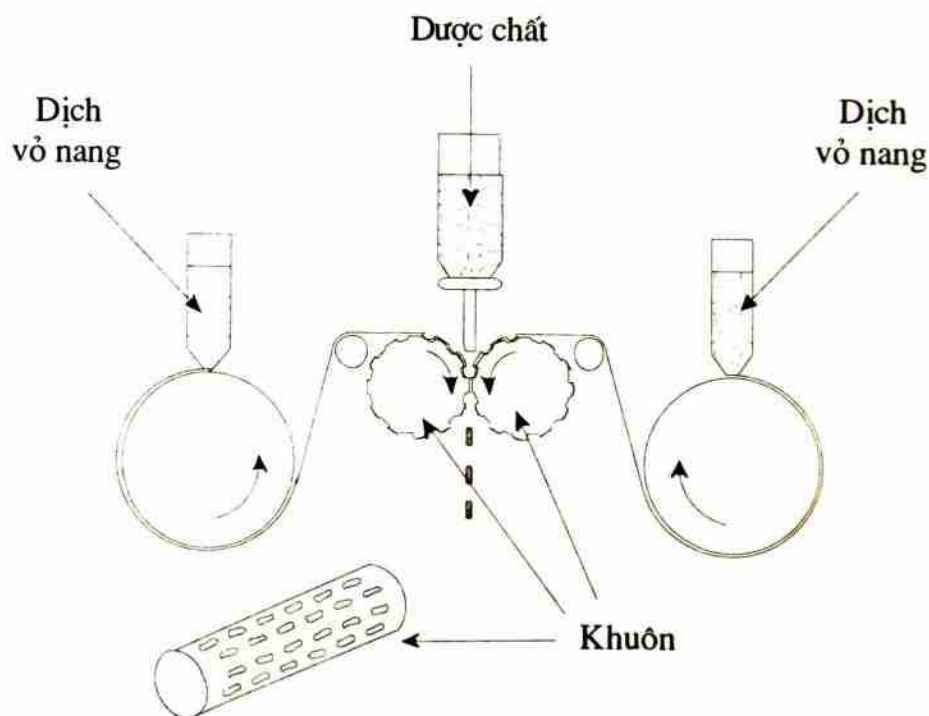
Chọn những nang đạt yêu cầu, tản đều ra, thổi gió lạnh (thấp hơn 10°C). Rửa sạch dầu parafin bằng hỗn hợp dung môi hữu cơ (cồn-aceton), rồi sấy ở 40-45°C cho bay hết dung môi. Kiểm tra để loại hết những nang không đạt yêu cầu (nang bị dính, nang có thành dày quá...).

Trong sản xuất lớn, người ta dùng các máy có nhiều dòng nhỏ giọt. Nang chế theo phương pháp nhỏ giọt thường đựng các dung dịch dầu như dầu cá, vitamin tan trong dầu. Phương pháp thường mắc sai số khối lượng lớn do đó không áp dụng cho các dược chất có tác dụng mạnh. Hơn nữa hiệu suất tạo nang không cao nên hiện nay ít dùng.

2.3.3. Phương pháp ép khuôn:

Đầu tiên người ta chế nang thủ công bằng cách ép giữa hai tấm kim loại đã được tạo khuôn. Hiện nay, dùng các máy ép nang có năng suất cao, tạo ra được nhiều loại nang có hình dạng, màu sắc khác nhau (Hình 11.6).

Khi chế nang, dung dịch vỏ nang chứa trong bình (1) được rót thành một lớp mỏng sang trống quay đã được làm lạnh trước. Gặp lạnh, gelatin đông cứng thành màng mỏng. Màng chuyển lên ống có bôi dầu (4) và đưa vào trục tạo nang (3) đã được làm nóng. Trục tạo nang là hai ống hình trụ quay ngược chiều, trên mỗi trục có khuôn một nửa vỏ nang, đối xứng nhau. Khi hai nửa vỏ nang tiếp xúc nhau, đáy nang được hàn kín trước, cùng lúc đó dược chất (2) được đóng vào nang nhờ một piston phân phối. Hai trục khuôn tiếp tục quay, nang được hàn kín và cắt rời khỏi màng gelatin.



Hình 11.6. Sơ đồ thiết bị tạo nang ép khuôn

Phương pháp ép khuôn cho hiệu suất cao, phân liều chính xác nhờ piston phân liều tự động (sai số khối lượng nang khoảng 1-5%). Phương pháp này có thể tạo ra nhiều nang có hình dạng khác nhau, có thể có hai màu khác nhau trên một nang (do hai giải geletin được nhuộm màu).

Nang ép khuôn có thể dễ dàng phân biệt với nang nhỏ giọt hay nhúng khuôn do trên thân nang có một gờ nhỏ. Nang ép khuôn đựng được nhiều loại dược chất: Dung dịch dầu, bột nhào thân dầu, bột nhào thân nước... dó đó hiện nay phát triển khá mạnh.

3. Nang cứng gelatin

Cùng với viên nén nang cứng là dạng thuốc được phát triển nhiều nhất trong những năm gần đây ở qui mô công nghiệp, do kỹ thuật bào chế không phức tạp như viên nén.

3.1. Chế tạo vỏ nang:

Thành phần của vỏ nang cứng bao gồm:

- Gelatin: Gelatin dùng bào chế vỏ nang cứng là loại có độ bền gel tương đối cao: 150-280g (dung dịch 6,66% với 10°C); độ nhớt 30-60 mps (dung dịch 6,66% ở 60°C).

- Chất màu, chất cản quang (titan dioxid)

- Chất bảo quản: Các paraben

- Nước: Dung dịch chế vỏ nang có hàm lượng nước 30-40%.

Khi điều chế, đầu tiên gelatin được ngâm nước cho trương nở, đun cách thủy để hoà tan, đồng thời hoà tan các chất phụ. Lọc, duy trì 50°C để nhúng khuôn. Khuôn là những que bằng thép không gỉ hình trụ có đường kính thay đổi theo cỡ nang. Bôi trơn khuôn bằng dầu thực vật hay dầu parafin, giữ ở nhiệt độ khoảng 22°C trước khi nhúng vào dung dịch gelatin. Thời gian nhúng khuôn khoảng 10 giây, nhấc khuôn lên theo cách quay từ từ để gelatin bám đều trên khuôn. Đưa khuôn sấy gió nóng 30-35°C, tháo vỏ nang ra khỏi khuôn, cắt theo kích thước qui định, có thể in chữ, lắp nắp với đáy, đóng gói. Thường quá trình chế tạo vỏ nang được làm tự động trên một thiết bị liên hoàn.

3.2. Đóng thuốc vào nang:

Nang cứng dùng để đựng bột thuốc, cốm thuốc, pellet, bột nhào, viên nén...

Để đóng thuốc vào nang, trước hết phải chọn cỡ nang cho phù hợp với lượng dược chất cần đóng. Xác định cỡ nang có thể sử dụng công thức:

Khối lượng thuốc đóng nang = Tỷ trọng biểu kiến x Dung dịch nang

Cách xác định tỷ trọng biểu kiến đơn giản nhất là cân một lượng bột nhất định, chuyển vào ống đóng, gõ nhẹ nhàng cho đến thể tích không thay đổi rồi tính theo công thức $dbk = m/v$. Sau khi biết tỷ trọng biểu kiến

có thể chọn cỡ nang theo biểu đồ tính sẵn hoặc tính tiếp dung tích biểu kiến của chất đóng nang: $V_{bk} = M/dbk$, rồi chọn cỡ nang thích hợp.

Thí dụ: Chọn cỡ nang để đóng 500mg bột thuốc có tỷ trọng 0,8g/ml.

500mg bột thuốc này chiếm dung tích là:

$$V_{bk} = \frac{0,5}{0,8} = 0,63 \text{ (ml)}$$

Dung tích này gần với nang số 0 (có dung tích 0,67ml). Vậy chọn nang số 0. Lượng tá dược cần thêm vào để đóng đầy nang là $0,67 - 0,63 = 0,04$ ml. Chọn tá dược độn đưa vào, xác định tỷ trọng của tá dược độn, từ đó suy ra khối lượng tá dược độn.

Đối với bột thuốc đóng vào nang cần cho thêm các tá dược sau:

- Tá dược trơn: Để điều hoà sự chảy, giúp cho bột hoặc hạt chảy đều vào nang nhằm đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng và hàm lượng dược chất. Tá dược trơn hay dùng như: Magnesi stearat, calci stearat, Aerosil... với tỷ lệ 0,5 - 1%. Thời gian trộn tá dược trơn với bột thuốc cũng cần phải xác định cụ thể cho từng loại bột thuốc để phát huy hiệu quả của tá dược.

- Tá dược độn: Dùng trong trường hợp liều hoạt chất thấp không chiếm hết dung tích nang. Cũng có những trường hợp bột dược chất trơn chảy kém, phải cho thêm tá dược pha loãng trơn chảy tốt như tinh bột biến tính, lactose phun sấy...

- Đôi khi để tăng khả năng thấm ướt khối bột trong dịch tiêu hoá người ta có thể cho thêm vào công thức một tỷ lệ chất diện hoạt ví dụ: Natri lauryl sunfat.

Một số bột thuốc khó trơn chảy khi đóng nang phải tạo hạt. Hiện nay nhiều loại hạt bao tan ở ruột cũng được đóng vào nang cứng. Sau khi uống, vỏ nang rã ra tại dạ dày giải phóng hạt. Các hạt này đi qua ruột giải phóng dược chất đồng đều và chắc chắn hơn khi bao từ viên nén, nhất là với những dược chất chỉ hấp thu ở một vùng tối ưu nhất định trong ruột non. Ngoài ra, nhiều loại hạt, vi nang, pellet, viên nén mini (đường kính 3mm) bào chế tác dụng kéo dài cũng được đóng vào nang. Khi tạo hạt hay viên nén đóng nang, cần chú ý đến tá dược rã để đảm bảo sự giải phóng dược chất.

Quy trình đóng thuốc vào nang có 3 giai đoạn:

- Mở vỏ nang
- Đóng thuốc vào thân nang
- Đóng nắp nang

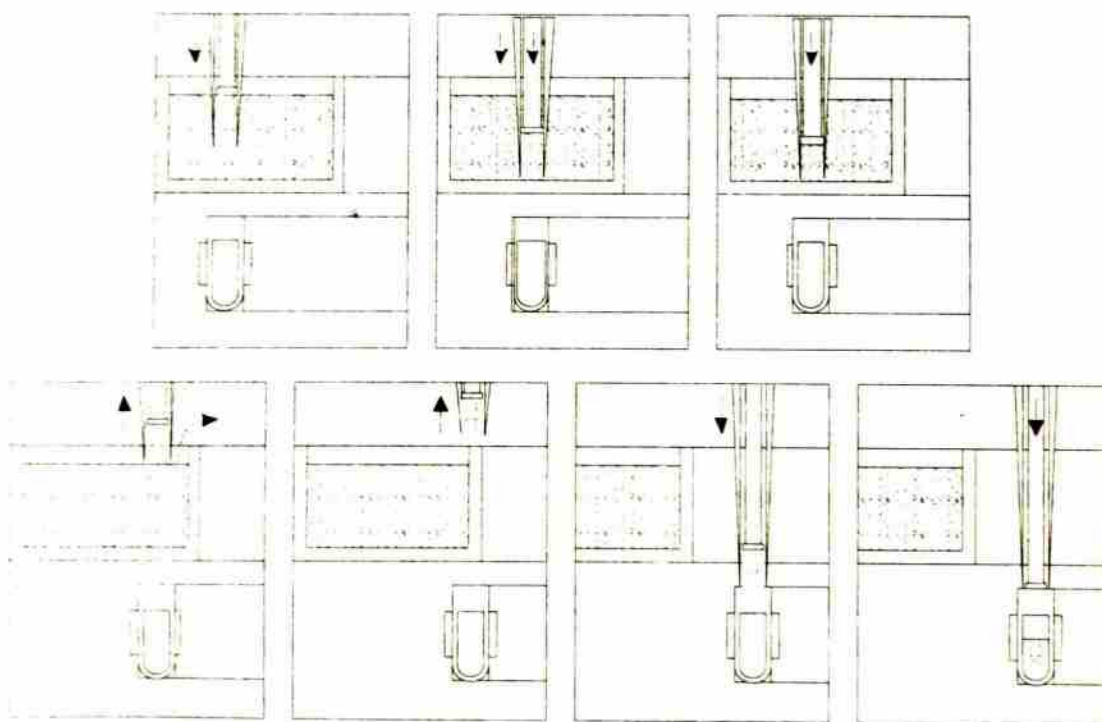
Việc mở vỏ nang có thể thực hiện bằng tay ở các thiết bị thủ công hoặc mở bằng chân không đối với các thiết bị tự động hoặc bán tự động. Do hai nửa vỏ nang được lắp với nhau bằng khớp sơ bộ nên dùng chân không có thể mở ra được. Sau khi mở, hai phần nắp và thân được phân riêng. Phần thân

nang nằm trên bàn đóng nang hay mâm quay của thiết bị để đóng thuốc vào. Nếu đóng thủ công thì bột thuốc được đổ lên bàn đóng nang, dùng dụng cụ gạt đẩy vào thân nang. Trong công nghiệp có nhiều phương pháp đóng thuốc vào nang phụ thuộc vào loại thiết bị đóng nang. Có thể chia thành hai phương pháp chính: Phương pháp đóng theo thể tích và phương pháp phân liều bằng piston.

+ Phương pháp đóng theo thể tích: Bột thuốc được phân phối qua phễu, trong khi mâm đựng thân nang quay. Bột chảy qua phễu với tốc độ không đổi, lượng bột đóng vào nang nhiều hay ít phụ thuộc vào tốc độ quay của mâm. Mâm quay nhanh khối lượng bột đóng giảm và ngược lại. Trong phương pháp này bột đóng nang phải trơn chảy tốt để đảm bảo đồng đều về khối lượng.

+ Phương pháp đóng bằng piston: Việc phân phối thuốc vào các nang nhờ một piston phân liều (Hình 11.7). Khi piston cắm vào thùng bột, nén sơ bộ khối bột thành "thỏi" rồi thả vào thân nang. Lượng bột đóng vào mỗi nang được tính toán không giống như phương pháp đóng theo thể tích mà phải tính dựa vào áp lực nén của piston, thể tích buồng piston, khả năng chịu nén của khối bột. Ngoài ra, cũng phải đưa thêm tá dược trơn để "thỏi" bột có thể đẩy ra khỏi piston, rơi vào nang một cách dễ dàng.

Sau khi đóng thuốc, nắp nang được lắp vào thân nang bằng khớp chính. Có thể dùng áp lực không khí để đóng nắp nang. Nang sau đó được làm sạch bột, đánh bóng và đóng gói.



Hình 11.7. Nguyên tắc đóng nang bằng piston

4. Sinh khả dụng của nang thuốc

SKD của nang thuốc trước hết phụ thuộc vào việc rã của vỏ nang trong đường tiêu hoá. Do cấu tạo chủ yếu là gelatin nên vỏ nang rã rất nhanh trong dịch vị. Chỉ sau khi uống 1-5 phút vỏ nang gelatin cứng hoặc mềm đều rã trong dạ dày, thường là thủng ở hai đầu nang. pH dịch vị càng thấp, vỏ nang rã càng nhanh. Nang bảo quản lâu, vỏ nang lão hoá thời gian rã kéo dài hơn nang mới điều chế.

4.1. Sinh khả dụng của nang cứng:

- Nang cứng chủ yếu chứa bột hoặc hạt do đó SKD phụ thuộc kích thước tiểu phân dược chất nhất là các dược chất ít tan trong nước. Giảm kích thước tiểu phân thường làm tăng tốc độ hoà tan do tăng diện tích bề mặt tiếp xúc giữa dược chất với môi trường hoà tan. Tuy nhiên nếu bột dược chất phân chia quá mịn thường có xu hướng kết tụ lại làm cho khối bột khó thấm nước.

- Các tá dược độn với khối lượng lớn có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng thấm của khối bột trong môi trường hoà tan. Thường với dược chất sơ nước các tá dược độn thân nước như tinh bột biến tính, lactose... có thể cải thiện tính thấm của dược chất. Ngược lại với các dược chất dễ tan, các tá dược ít tan như calci phosphat có tác dụng điều hoà sự hoà tan và hấp thu dược chất. Ví dụ: Phenytoin đóng nang với tá dược độn lactose có thể đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn 4-5 lần so với dùng tá dược độn calci phosphat.

Các tá dược trơn đưa vào công thức để làm tăng khả năng trơn chảy của khối bột cũng có ảnh hưởng đến khả năng thấm nước của khối bột vì đa số các tá dược trơn đều sơ nước.

- Ngoài ra, độ xốp của khối bột do sử dụng các máy đóng nang có mức độ lèn chặt khối bột khác nhau cũng ảnh hưởng đến SKD của nang thuốc. Người ta thường khắc phục bằng cách đưa thêm vào công thức các chất gây thấm, chất diện hoạt với tỷ lệ 0,1-0,5%.

Với hạt hay viên nén đóng nang SKD phụ thuộc vào tá dược rã, tá dược độn, tá dược dính dùng khi xát hạt (xem SKD viên nén).

4.2. SKD của nang mềm:

- Nang mềm chứa các dược chất thân nước hoà tan hay phân tán trong chất dẫn thân nước như PEG, dược chất dễ trộn đều với dịch vị, dễ giải phóng và hoà tan. Nếu dược chất tan trong acid thì SKD đạt cao do dược chất hoà tan ngay tại môi trường acid của dịch vị. Nếu dược chất không tan trong acid thì đầu tiên sẽ tủa lại trong dạ dày dưới dạng hỗn dịch mịn, nhưng sau đó do bề mặt tiếp xúc giữa tiểu phân và môi trường hoà tan lớn nên cũng nhanh chóng được hoà tan và hấp thu.

– Nếu dược chất là dầu, hoà tan hay phân tán trong dầu dưới dạng nhũ tương, việc hấp thu một phần có thể xảy ra trực tiếp trong ống tiêu hoá qua hệ bạch huyết. Còn đa phần thì phải có thời gian chuyển từ pha dầu sang pha nước của dịch tiêu hoá. Thời gian này phụ thuộc độ nhớt của dầu, chất nhũ hoá hay gây thấm trong dạng bào chế, men và muối mật trong dịch vị và dịch ruột. Nói chung bề mặt tiếp xúc giữa hai pha là lớn nên quá trình hoà tan nhanh, do đó nang mềm thường có sinh khả dụng cao.

III. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC NANG

Theo tiêu chuẩn DĐVN II tập 3, thuốc nang được đánh giá về các chỉ tiêu sau:

1. Độ đồng đều về hàm lượng

Áp dụng với nang có hàm lượng dược chất nhỏ hơn 2mg hoặc nhỏ hơn 2% trong một nang.

Cách thử như sau: Lấy 10 nang bất kỳ, định lượng hoạt chất. Thuốc đạt yêu cầu nếu không quá một nang nằm ngoài giới hạn 85-115%. Không có nang nào nằm ngoài giới hạn 75-125%. Nếu có 2-3 nang nằm ngoài giới hạn 85-115% và không có nang nào ở ngoài giới hạn 75-125% thì thử lại với 20 nang khác. Nếu không có quá 3 nang trong 30 nang ở ngoài giới hạn 85-115% và không có nang nào ngoài giới hạn 75-125% thì mẫu thử đạt yêu cầu.

2. Độ đồng đều về khối lượng

Thử với 20 nang. Cân từng nang. Đối với nang cứng, tháo nắp nang đổ hết thuốc ra, lau sạch vỏ nang. Đối với nang mềm, cắt mở nang, rửa vỏ nang bằng dung môi thích hợp, bay hơi dung môi. Cân từng vỏ nang. Tính ra khối lượng thuốc trong mỗi nang. Không được quá hai nang vượt giới hạn sau:

Khối lượng trung bình viên giới hạn

$<300\text{mg} \pm 10\%$

$>300\text{mg} \pm 7\%$

3. Độ rã

Thử như đối với viên nén

Nang cứng và nang mềm phải rã trong vòng 30 phút.

Nang tan trong ruột sau khi kháng dịch vị 2 giờ phải rã trong dịch ruột trong vòng 60 phút.

4. Trắc nghiệm hoà tan

Với các nang thuốc chứa dược chất ít tan, Dược điển một số nước còn qui định thử độ hoà tan như đối với viên nén.

IV. MỘT SỐ THÍ DỤ VỀ THUỐC NANG

1. Nang tetracyclin hydroclorid 250mg (ĐĐVNII tập 3, Tr 199) (250000UI), 500mg (500000UI)

Tetracyclin hydroclorid

Tá dược vừa đủ

Bột tetracyclin có tỷ trọng tương đối lớn và trơn chảy tốt nên có thể đóng vào nang cứng bằng phương pháp đóng theo thể tích.

Tá dược độn có thể dùng là: Tinh bột mì, Avicel, lactose,...

Tá dược trơn: Magnesi stearat.

2. Nang Polygynax

Thành phần:

Neomycin sunfat 350000 UI

Polymycin sunfat 35000 UI

Nystatin 100000 UI

Tá dược vừa đủ

Đây là dạng thuốc nang mềm dùng để đặt phụ khoa. Dược chất được bào chế dạng hỗn dịch trong dầu thực vật hydrogen hoá, sau đó đóng vào nang theo phương pháp ép khuôn.

3. Nang Vitamin A

Vitamin A 25000UI

Tá dược vừa đủ

Vitamin A có thể đóng trực tiếp hoặc được hoà tan trong dầu thực vật hoặc dầu thực vật hydrogen hoá. Đóng nang mềm theo phương pháp nhỏ giọt hoặc ép khuôn.

Chương 12

HỆ TIỂU PHÂN VÀ LIPOSOME

Hệ tiểu phân là những chế phẩm bào chế trung gian hình cầu (hoặc gần như hình cầu) có kích thước từ hàng chục nanomet đến hàng nghìn micromet với cấu trúc dạng cốt (matrix) hoặc màng bao (recevoir). Khi dùng, hệ tiểu phân được đưa vào các dạng bào chế khác nhau như bột, nang cứng, viên nén, hỗn dịch... để uống, tiêm hoặc dùng ngoài.

Tuỳ theo kích thước tiểu phân, người ta chia ra hệ micro và hệ nano

I. HỆ TIỂU PHÂN MICRO (MICROPARTICLE)

Là những tiểu phân có kích thước tính bằng micromet, bao gồm microcapsule (vi nang) và microsphere (vi cầu).

Vi nang và vi cầu khác nhau về cấu trúc: Vi cầu có cấu trúc dạng cốt đồng nhất, còn vi nang là hệ màng bao có nhân và vỏ riêng biệt.

Mục đích chế tạo hệ tiểu phân micro trong Ngành dược là:

- Hạn chế sự bay hơi của dược chất: Như chất thơm, tinh dầu...
- Bảo vệ dược chất tránh tác động của ngoại môi: Như các loại vitamin, enzym.
- Hạn chế tương kỵ
- Kiểm soát sự giải phóng của dược chất: Bao tan ở ruột, bao tác dụng kéo dài...
- Tăng tính thấm, tăng hấp thu dược chất

1. Microcapsule (vi nang)

Vi nang là hệ tiểu phân có cấu trúc dạng màng bao, kích thước từ hàng chục đến hàng nghìn micromet, bao gồm một vỏ bao quanh nhân được chất rắn hay lỏng.

Vi nang được ứng dụng rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp như giấy, hương liệu, thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu, mỹ phẩm...

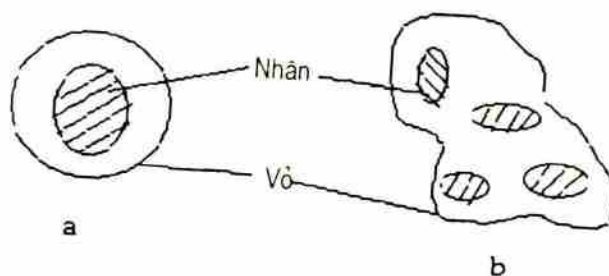
Trong Ngành dược thường dùng loại vi nang có kích thước từ 50 - 800mcm.

Dược chất được bào chế dưới dạng vi nang rất phong phú (có thể là tiểu phân rắn không tan, là chất lỏng, là dung dịch trong nước hay trong dầu...), thường chiếm từ 10 - 90% khối lượng vi nang.

Nguyên liệu làm vỏ vi nang cũng rất đa dạng: Thường là các polyme như: Gôm arabic, PVP, dẫn chất cellulose, Eudragit,... hoặc sáp, chất béo (sáp ong, sáp Carnauba, acid stearic, alcol béo cao...).

Về cấu trúc, hình dạng, vi nang có thể có 2 loại:

- Loại hình cầu gồm 1 nhân được bao bằng 1 vỏ bao liên tục (Hình 12.1a).
- Loại hình dạng không xác định có nhiều nhân (H. 12.1b).



Hình 12.1. Sơ đồ cấu tạo vi nang

a. Loại nhân - vỏ liên tục

b. Loại nhiều nhân

Vi nang lần đầu tiên được bào chế bằng phương pháp phun sấy vào năm 1930. Cho đến nay đã có nhiều phương pháp bào chế vi nang khác nhau dựa trên nguyên lý cơ học (bồi dẫn), lý - hoá (phun sấy, bốc hơi dung môi, đông tụ,...) hoặc hoá học (polyme hoá, kết tủa...)

Sau đây là một số phương pháp hay dùng:

1.1. Phương pháp bao:

Là phương pháp bào chế vi nang gắn với phương pháp bao thông thường. Có thể bao từ tiểu phân được chất rắn (bột, tinh thể), từ hạt hay từ pellet có kích thước thích hợp. Kỹ thuật bao là kỹ thuật bao màng mỏng, được tiến hành trong nồi bao thông thường hoặc trong thiết bị tầng sôi.

Vi nang điều chế bằng phương pháp bao thường có hình cầu với vỏ liên tục, kích thước khá lớn (500 - 2000mcm). Vỏ bao do được bao lặp đi lặp lại nhiều lần nên khá hoàn thiện... Do đó, vi nang bào chế theo phương pháp này thường được dùng với mục đích kiểm soát giải phóng (bao tan ở ruột, bao kéo dài tác dụng).

1.2. Phương pháp phun sấy:

Với được chất rắn không tan trong dung dịch vỏ bao, có thể tiến hành phun sấy tạo vi nang qua các bước:

- Phân tán tiểu phân được chất vào dung dịch vỏ bao (có thể cho thêm chất chống dính).

- Phun hỗn dịch trong thiết bị phun sấy.

Khi dung môi bay hơi, chất bao sẽ bám lên bề mặt tiểu phân tạo thành lớp vỏ bao.

Phương pháp này tiến hành tương đối nhanh, tạo ra nhiều vi nang (một nhân và nhiều nhân), vỏ bao không hoàn thiện. Kích thước vi nang phụ thuộc vào kích thước tiểu phân được chất ban đầu, nhưng cũng thay đổi trong phạm vi khá rộng do sự kết dính nhân và vi nang. Nếu tiểu phân được chất to và dung dịch vỏ nang có độ nhớt cao thì hay gây tắc vòi phun.

Với được chất dễ tan trong dầu (tinh dầu, chất thơm, chất màu, vitamin tan trong dầu...) có thể tạo vi nang qua các bước:

- Hoà tan nhân trong dầu thực vật (hay dung môi hữu cơ)

- Nhũ hoá dầu vào dung dịch vỏ bao thân nước tạo nhũ tương D/N. Nguyên liệu bao đồng thời đóng vai trò là chất nhũ hoá như: Gôm arabic, gelatin, tinh bột biến tính...

- Phun sấy nhũ tương tạo vi nang.

Vi nang phun sấy theo phương pháp này thường có kích thước từ 10 - 30mm, trong đó nhân chỉ chiếm từ 20 - 30% khối lượng vi nang, vỏ dễ tan trong nước để giải phóng nhân, nhưng ít ổn định trong quá trình bảo quản.

1.3. Phương pháp phun đông tụ (spray congealing):

Áp dụng trong trường hợp nhân là các tiểu phân được chất rắn không tan trong vỏ bao là sáp hay chất béo. Tiến hành tạo vi nang qua các bước:

- Đun chảy sáp hay chất béo

- Phân tán được chất vào hỗn hợp chảy, khuấy đều.

- Phun hỗn hợp vào buồng khí lạnh.

Nguyên liệu làm vỏ khi gặp lạnh sẽ đông rắn bao lấy tiểu phân được chất.

Vi nang điều chế theo phương pháp này tỉ lệ được chất không cao, khi bảo quản gặp nhiệt độ cao có thể bị chảy.

1.4. Phương pháp tách pha đông tụ (Coacervation - phase separation):

Là phương pháp bào chế vi nang dựa trên các nguyên lý hoá - lý, thường được thực hiện trong các nồi phản ứng. Phương pháp tách pha đông tụ có phạm vi áp dụng khá rộng: Với cả được chất không tan ở dạng tiểu phân và các được chất lỏng ở dạng vi nhũ tương. Vỏ bao thường là các dung dịch polyme có khả năng đông tụ do nhiều nguyên nhân: Do giảm nhiệt độ, do tương kỵ, do hoá muối, do thay đổi dung môi.

Điều chế vi nang theo phương pháp tách đông tụ thường diễn ra qua 3 bước:

- Tạo 3 thành phần không trộn lẫn gồm nhân, vỏ bao và môi trường phân tán.
- Đông tụ chất bao tạo thành lớp vỏ bao quanh nhân.
- Làm cứng vỏ bao, thu hồi vi nang.

1.5. Polyme hoá liên pha:

Là phương pháp điều chế vi nang bằng phản ứng hoá học giữa 2 monome tạo thành vỏ polyme trên bề mặt nhân trong môi trường phản ứng.

Với được chất lỏng thân dầu, quá trình vi nang hoá qua các bước:

- Hoà tan monome thân dầu (như isocyanat) vào được chất lỏng
 - Nhũ hoá dung dịch trên vào pha nước nhờ chất diện hoạt.
 - Hoà tan monome thân nước (như methylen diamin) vào pha ngoại.
- Hai monome sẽ phản ứng với nhau tạo thành polyme (polyure) trên bề mặt giọt nhũ tương hình thành vi nang.

Trên thực tế còn có nhiều phương pháp bào chế vi nang khác như phương pháp li tâm, phương pháp tĩnh điện... Mỗi một phương pháp tạo ra 1 loại vi nang nhất định và sẽ được trình bày kỹ trong các tài liệu chuyên sâu.

2. Microsphere (vi cầu)

Vi cầu là hệ tiểu phân có kích thước giống với vi nang, nhưng có cấu trúc một khối đồng nhất dạng cốt.

Trên thực tế sự phân biệt giữa vi nang và vi cầu chỉ là tương đối, nhất là với vi nang có nhiều nhân. Về cấu trúc vi cầu giống với pellet, cho nên đôi khi còn được gọi là micropellet.

Phương pháp bào chế vi cầu tùy thuộc vào chất mang, chủ yếu dựa vào kỹ thuật vi nhũ tương.

Chất mang là các loại sáp (Carnauba, alcol cetylic, dầu hydrogen hoá...)

Quá trình điều chế trải qua 3 bước:

- Đun chảy chất mang: Hoà tan hay phân tán được chất vào chất mang
- Nhũ hoá hỗn hợp chất mang - được chất vào pha nước (nước cất, PEG lỏng...)
- Đông rắn vi cầu bằng cách cho thêm pha ngoại ở nhiệt độ thấp, lọc, rửa, làm khô vi cầu và chọn loại vi cầu có kích thước thích hợp.
- *Chất mang là polyeste (acid polylactic, acid poly glycolic...):* Tiến hành điều chế vi cầu bằng phương pháp bốc hơi dung môi:

- Hoà tan dược chất và chất mang vào một dung môi hữu cơ thích hợp.
- Nhũ hoá pha dầu vào pha nước nhờ các chất nhũ hoá (thường dùng chất diện hoạt).
- Bốc hơi dung môi hữu cơ bằng cách khuấy trộn liên tục trong thời gian dài, vì cầu sẽ hình thành và được lọc rửa làm khô như trên.
- *Chất mang là albumin*: Albumin có ưu điểm là có thể mang được hàm lượng dược chất khá lớn, nhất là với dược chất tan trong nước. Vì cầu được điều chế bằng cách biến tính albumin (do nhiệt hoặc do tác nhân hoá học) qua các bước:
 - + Hoà tan albumin và dược chất vào nước
 - + Nhũ hoá pha nước vào dầu thực vật tạo nhũ tương N/D
 - + Đông vón albumin bằng cách đun nóng (100 - 170°C) hoặc cho thêm glutaraldehyt hay butadion, lọc để thu lấy vi cầu.

II. HỆ TIỂU PHÂN NANO (NANOPARTICLE)

Là những tiểu phân có kích thước siêu nhỏ, được tính bằng nanomet, bao gồm nanocapsules (siêu vi nang) và nanosphere (siêu vi cầu).

Hệ tiểu phân nano là hệ siêu nhỏ thường được dùng với mục đích đưa thuốc tới đích.

1. Nanocapsule

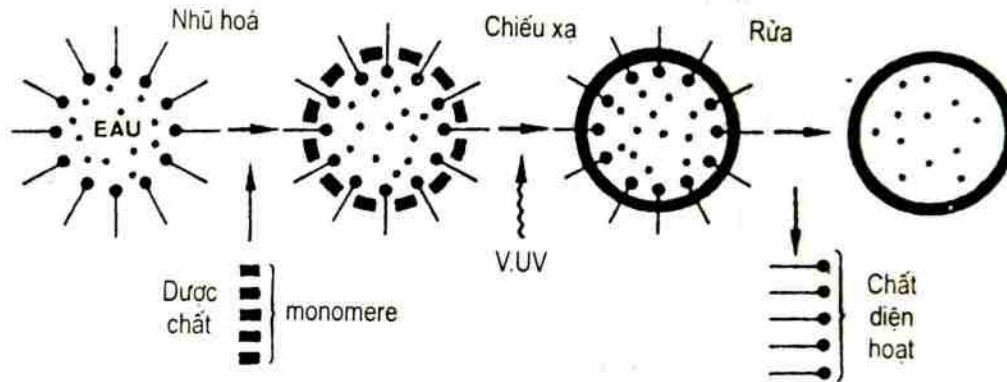
Siêu vi nang có cấu tạo nhân - vỏ như vi nang, thường có kích thước từ 50 - 300nm.

Nguyên liệu tạo vỏ dùng trong siêu vi nang thường là các polyme thân nước như acrylamid, natri alginat, methyl methacrylat...

Nhiều phương pháp bào chế vi nang cũng được dùng điều chế siêu vi nang: Tách pha đông tụ, phun sấy, bốc hơi dung môi... Ngoài ra Birrenbach

- Speiser còn mô tả phương pháp polyme hoá mixel, qua các bước:

- Hoà tan dược chất trong nước
- Nhũ hoá dung dịch dược chất vào một dung môi hữu cơ thích hợp nhờ chất diện hoạt ở nồng độ mixel tối hạn, thêm polyme tạo vỏ vào nhũ tương.
- Polyme hoá nhờ tác nhân vật lý (chiếu xạ, chiếu tia tử ngoại) hoặc hoá học (xúc tác, điều chỉnh pH môi trường...) để tạo vỏ siêu vi nang. Tách siêu vi nang bằng siêu lọc, siêu ly tâm hoặc thẩm tích, rửa bằng dung môi thích hợp và làm khô (H.12.2).

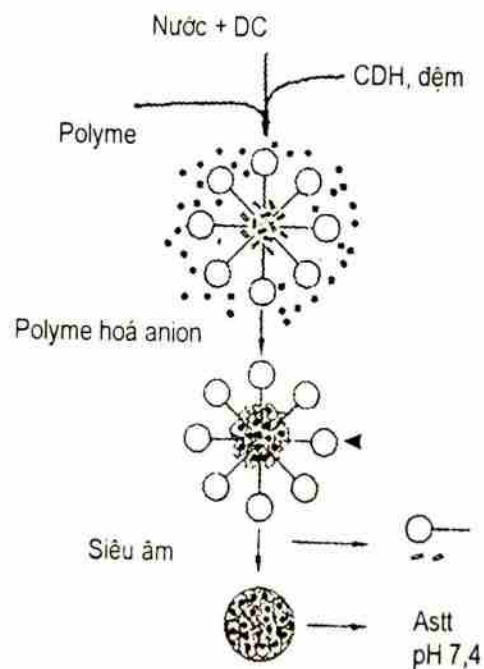


Hình 12.2. Điều chế siêu vi nang bằng phương pháp Birrenbach - Speiser

2. Nanosphere

Siêu vi cầu có cấu trúc như vi cầu, trên thực tế thường gặp loại có kích thước từ 200 - 500nm

Chất mang hay dùng nhất để chế siêu vi cầu là polyalkyl - cyano - acrylat (PACA), một polyme được dùng nhiều trong y học. Siêu vi cầu được chế bằng phương pháp polyme hoá từ dung dịch polyme (H.2.3) với tác nhân polyme hoá thường là pH môi trường:



Hình 12.3. Sơ đồ điều chế siêu vi cầu bằng phương pháp polyme hoá (theo Couvier)

- Hoà tan được chất vào nước đã có chất diện hoạt (thường dùng chất diện hoạt không ion hoá).

+ Hoà tan từ từ polyme vào dung dịch nước

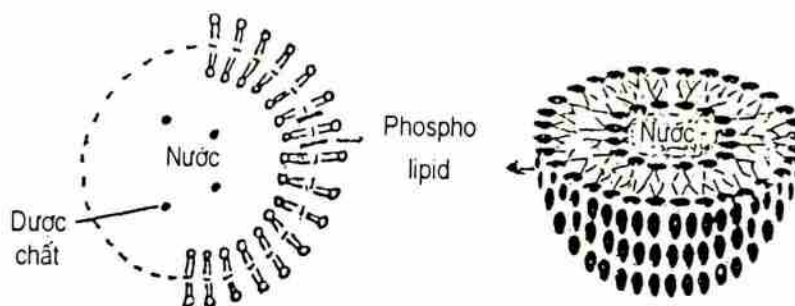
+ Điều chỉnh pH dung dịch về khoảng 2 - 3, polyme sẽ polyme hoá từ từ ở nhiệt độ thường tạo thành siêu vi cầu, trong đó được chất được gắn vào chất mang bằng cách bị hấp phụ vào cấu trúc mạng lưới polyme. Do có điện tích bề mặt tiếp xúc lớn nên có những trường hợp siêu vi cầu có thể hấp phụ tới > 90% được chất có trong dung dịch nước.

Siêu vi cầu điều chế theo phương pháp này không dùng đến các tác nhân polyme hoá mạnh (như bức xạ, tử ngoại) nên tránh được nguy cơ phân huỷ được chất và không dùng đến đến dung môi hữu cơ nên an toàn, dễ thực hiện.

Ngoài ra cũng có thể dùng albumin điều chế siêu vi cầu bằng cách biến tính nhiệt như với siêu vi nang.

III. LIPOSOME

Liposome là dạng đặc biệt của vi nang và siêu vi nang gồm một nhân nước ở giữa được bao bọc bởi một vỏ phospholipid gồm một hay nhiều lớp đồng tâm có kích thước thay đổi từ hàng chục nanomet đến hàng chục micromet.



Hình 12.4. Sơ đồ cấu tạo liposome

- Thuật ngữ liposome xuất phát từ tiếng Hy Lạp: Lipo có nghĩa là lipid, soma có nghĩa là cấu trúc. Tùy theo kích thước, số lớp phospholipid và phương pháp điều chế, người ta chia liposome thành các loại.

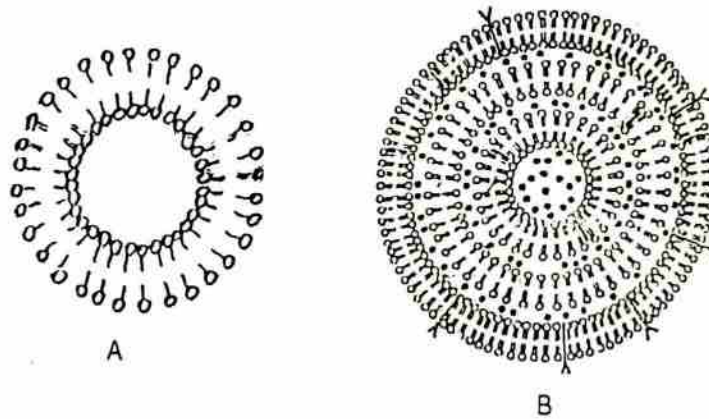
- Liposome 1 lớp (unilamellar vesicles): Vỏ chỉ có một lớp phospholipid (H. 12.4). Tùy theo kích thước mà có 2 loại:

+ Loại nhỏ: SUV (Small Unilamellar Vesicle): Có đường kính từ khoảng 20 - 50nm.

+ Loại to: LUV (Large Unimellar Vesicle): Có đường kính từ khoảng 200 - 1000nm

- Liposome nhiều lớp: MLV (Multilamellar Vesicle). Cấu tạo gồm nhiều lớp lipid và nhiều ngăn nước đồng trục đường kính từ 0,4 - 3,5mcm (Hình 12.5).

- Liposome thu được do bốc hơi pha đảo: REV (Reverse phase Evaporation Vesicle): Cấu tạo như LUV thu được khi bốc hơi dưới áp suất giảm nhũ tương N/D (Bảng 12.1).



Hình 12.5. Liposome 1 lớp (A) và Liposome nhiều lớp (B)

Bảng 12.1. Phân loại liposome

	MLV	SUV	LUV/REV
Đường kính (nm)	400 - 3500	20 - 50	200 - 1000
Dung tích nước (mcl/mg)	4,1	0,5	13,7
% DC liên kết	5 - 15	0,5 - 1	35 - 65

Liposome đã được đưa vào một số kem mỹ phẩm bảo vệ da, thuốc phun mù, thuốc tiêm chữa ung thư theo hướng đưa thuốc tới đích.

Nguyên liệu chính để điều chế liposome là phosphatydyl, bao gồm các loại:

- Phospholipid tự nhiên như phosphatydyl cholin, phosphatydyl serin L, γ - 1 phosphatydyl cholin dilauryl...

Phospholipid tổng hợp như phosphatydyl (inositol, dipalmoyl phosphatydyl cholin, distearoyl phosphatidyl cholin...)

- Các loại phospholipid khác như sphigomyelin...

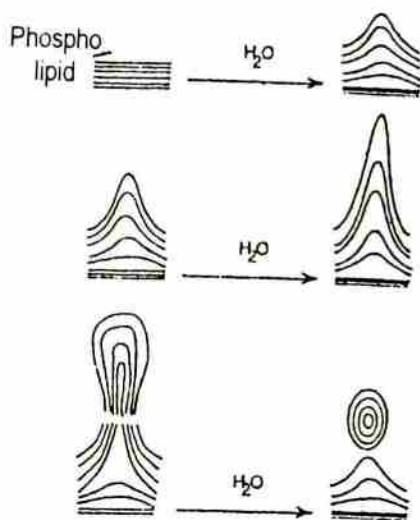
- Cholesterol và dẫn chất được thêm vào phospholipid để làm tăng độ cứng và tính thấm của liposome, thường phối hợp ở tỷ lệ 20 - 30% trong thành phần của màng liposome.

Ngoài ra còn dung dịch các chất tích điện, tạo ra lực đẩy tĩnh điện giữa các lớp vỏ của liposome để làm tăng dung tích của khoang nước, do đó làm cho liposome tích điện âm như acid phosphatidic, dicetyl phosphat,... chất tích điện dương như stearylamin.

Liposome được điều chế bằng các phương pháp sau:

1. Điều chế liposome bằng phương pháp Bangham

Do Bangham đưa ra từ năm 1965: Hoà phospholipid và các thành phần tạo vỏ liposome vào dung môi hữu cơ (chloroform, methanol...). Bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm trong bình cất quay, phospholipid sẽ tạo thành màng mỏng bám lên thành bình cất. Thêm dung dịch nước có hệ đệm (như hệ đệm phosphat pH 7.0 - 7.4), vừa cho vừa lắc để phospholipid hydrat hoá tạo thành liposome (H 12.6).



Hình 12.6. Cơ chế hình thành liposome theo phương pháp Bangham

Dược chất được phối hợp vào liposome trong quá trình điều chế: Dược chất thân nước thì hoà vào dung dịch nước, dược chất thân dầu cho vào dung dịch phospholipid. Như vậy, trong liposome, dược chất tan trong nước sẽ nằm trong các khoang nước, còn dược chất tan trong dầu thì nằm trong các lớp vỏ.

Phương pháp này thu được liposome nhiều lớp, có kích thước không đồng nhất (từ khoảng 50 - 1000nm). Nếu tiếp tục xử lý với siêu âm (ở tần số 20KHz trong 3 - 5 phút) có thể thu được các liposome có kích thước đồng nhất hơn.

Còn xử lý như vậy trong nhiều giờ thì thu được liposome nhỏ một lớp. Tuy nhiên siêu âm có thể làm biến tính một phần được chất và phospholipid.

Ngoài ra khi tiến hành sắc ký trên gel sephadex hoặc siêu li tâm để tách liposome nhiều lớp, người ta cũng thu được liposome nhỏ 1 lớp.

2. Điều chế liposome bằng phương pháp Batzri và Korn

Hoà tan phospholipid và các thành phần tạo màng vào ethanol. Bơm nhanh dung dịch ethanol vào dung dịch kali clorid 0,1 - 0,2M. Do thay đổi dung môi, sẽ tạo thành các SUV có kích thước khoảng 25nm. Siêu lọc để loại ethanol và tinh chế liposome.

Phương pháp này đơn giản, dễ thực hiện, tránh được tác động của siêu âm, liposome thu được có kích thước tương đối đồng nhất. Tuy nhiên, hiệu suất tạo liposome thấp.

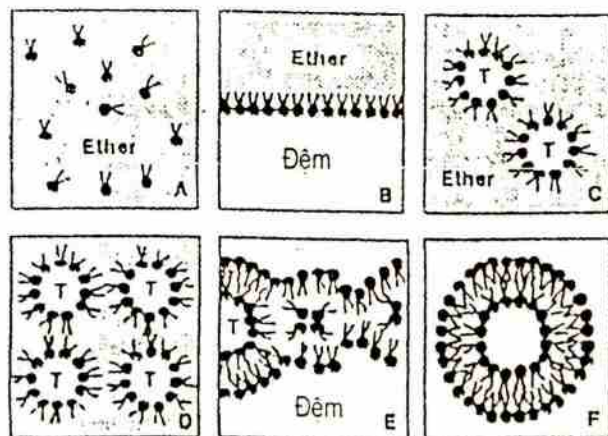
3. Điều chế liposome bằng phương pháp Deamer và Bangham

Hoà tan được chất, đun cách thủy để duy trì nhiệt độ ở khoảng 55 - 65°C. Hoà tan các thành phần tạo màng liposome vào ether. Bơm từ từ dung dịch ether vào dung dịch nước từ phía đáy. Khi tiếp xúc với pha nước, ether sẽ bốc hơi tạo thành liposome to 1 lớp, có kích thước từ 200 - 1000nm.

Phương pháp này tiến hành nhanh, nhưng hiệu suất tạo liposome thấp, được chất phải tiếp xúc với nhiệt và dung môi, có thể ảnh hưởng đến độ bền.

4. Điều chế liposome bằng phương pháp bốc hơi pha đảo

Hoà tan phospholipid trong dung môi hữu cơ (ether). Cho thêm dung dịch nước rồi tác động bằng siêu âm để tạo nhũ tương mịn N/D. Bốc hơi ether dưới áp suất giảm để thu được các liposome to 1 lớp hay nhiều lớp (H.12.7).



Hình 12.7. Cơ chế tạo thành liposome theo phương pháp bốc hơi pha đảo

Phương pháp này hiệu suất tạo liposome cao, áp dụng được với nhiều loại phospholipid, nhưng dược chất bị tác động của nhiệt và siêu âm, có ảnh hưởng tới độ bền, khó áp dụng khi chế tạo lớn.

5. Đánh giá hiệu suất chế tạo liposome

Để đánh giá hiệu suất chế tạo liposome, người ta dùng một số cách biểu thị sau:

- % dược chất gắn vào liposome: Là tỷ lệ dược chất liên kết với chất mang so với lượng dược chất đem dùng trước khi điều chế. Tỷ lệ này thay đổi rất nhiều theo bản chất chất mang và loại liposome (Bảng 12.1).

- Lượng dược chất gắn vào liposome trên một đơn vị khối lượng phospholipid, thường biểu thị bằng mcl/mcmol. Cách biểu thị này giúp ta thấy rõ hơn được hàm lượng dược chất trong chế phẩm bào chế.

- Dung tích nước của liposome: Là dung tích pha nước trên một đơn vị khối lượng lipid, biểu thị bằng mcl/mcmol. Cách biểu thị này giúp hình dung được kích thước và loại liposome.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất chế tạo liposome trước hết phụ thuộc vào bản chất dược chất.

Với dược chất tan trong nước, lượng dược chất đưa vào liposome thay đổi theo:

- Kiểu liposome: liposome to 1 lớp có dung tích nước lớn nhất, tiếp đó là liposome bốc hơi pha đảo, liposome nhiều lớp và cuối cùng là liposome nhỏ 1 lớp.

- Khả năng tích điện của liposome: Bề dày khoang ngăn cách các lớp vỏ trong MLV thường không vượt quá 10nm. Việc đưa các lipid tích điện vào thành phần vỏ liposome tạo nên lực đẩy tĩnh điện giữa các lớp gần nhau, có thể làm tăng dung tích khoảng nước đến 50%. Các chất ion hoá (như chất đẳng trương, chất điện hoạt...) ảnh hưởng đến sự tích điện của vỏ liposome, sẽ ảnh hưởng đến dung tích nước, do đó đến khả năng mang dược chất tan trong nước của liposome.

- Bản chất của phospholipid: Các phospholipid có nhiệt độ chảy cao (acid béo cao và no) cho hiệu suất tạo liposome cao và vỏ ít thấm. Cholesterol làm tăng độ cứng và tăng tính thấm của vỏ liposome, do đó làm giảm khả năng rò rỉ dược chất ra khỏi liposome.

Với dược chất tan trong dầu: Hiệu suất gắn vào liposome phụ thuộc vào tỷ lệ phospholipid, vào hệ số D/N của dược chất, vào nhiệt độ khi điều chế liposome...

Sau khi điều chế phần được chất không được gắn vào liposome có thể thu hồi được bằng các phương pháp siêu lọc, li tâm, sắc ký trên gel sephadex hoặc thẩm tích. Kích thước liposome được xác định dưới kính hiển vi điện tử, sắc ký gel hoặc siêu li tâm.

IV. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG HỆ TIỂU PHÂN

Hệ tiểu phân micro đã được đưa vào Dược điển một số nước và đã có tiêu chuẩn đánh giá rõ ràng. Riêng hệ nano là những chế phẩm bào chế siêu nhỏ, do đó việc đánh giá chất lượng tương đối khó, đòi hỏi phải có những thiết bị nhất định. Nhìn chung, có thể đánh giá chất lượng hệ tiểu phân nano và liposome qua các chỉ tiêu chất lượng như sau:

- Cảm quan: Mô tả hình dáng kết hợp với quan sát tính chất bề mặt và đo kích thước của tiểu phân. Với hệ nano và liposome thường phải dùng kính hiển vi hoặc kính hiển vi điện tử quét.

- Xác định phân bố kích thước tiểu phân: Dùng bộ rây như với phân tích kích thước hạt trong thuốc bột.

- Xác định tỷ trọng biểu kiến: Dùng phương pháp gõ đến thể tích không đổi theo quy định chung.

- Xác định độ xốp (với vi cầu, siêu vi cầu): Dùng máy đo độ xốp thủy ngân hoặc thiết bị tương ứng, tiến hành theo kỹ thuật chung.

- Xác định hàm lượng dược chất: Tùy theo tính chất dược chất và cấu trúc tiểu phân để chọn phương pháp thích hợp định lượng dược chất trong chế phẩm.

- Xác định tốc độ và mức độ hoà tan: Dựa theo phương pháp "Thử nghiệm hoà tan" của Dược điển để tìm điều kiện đánh giá tốc độ và mức độ giải phóng dược chất của chế phẩm.

V. MỘT SỐ THÍ DỤ VỀ HỆ TIỂU PHÂN

1. Microcapsule theophylin

Theophylin	14g
Ethyl cellulose	7g
Aerosil	7g
Cyclohexan	700ml

Hoà tan ethyl cellulose trong cyclohexan ở 70°C trong bình hồi lưu. Phân tán theophylin (kích thước tiểu phân < 74mcm) và aerosil vào dung dịch trên.

Nâng nhiệt độ lên 80°C và khuấy liên tục trong 1 giờ. Sau đó hạ nhiệt độ từ từ xuống 37°C rồi làm lạnh đến 20°C để làm cứng vỏ vi nang.

Gạn và lọc thu vi nang, rửa với cất và làm khô vi nang.

2. Microsphere diazepam

Diazepam	1g
Polilactic acid	20g
Dicloromethan	100ml

Hoà tan dược chất và chất mang trong dichloromethan. Phun sấy trên máy phun sấy với các thông số: Nhiệt độ khí vào từ 47 - 48°C, nhiệt độ khí ra từ 31 - 32°C, tốc độ phun 7ml/phút.

Thu vi cầu và làm khô (kích thước vi cầu thu được nằm trong khoảng 2 - 15mm).

3. Microsphere 5 fluorouracil

5 - fluorouracil	1,5g
Acid poly lacto - glycolic	3g
Alcol polyvinyl	10g
Methylen clorid - aceton 8/2	vd
Nước tinh khiết	

Hoà tan acid polylacto - glycolic trong hỗn hợp dung môi methylen clorid - aceton (để được dung dịch 8,3%). Phân tán 5 - fluorouracil vào dung dịch polyme.

Hoà alcol polyvinyl trong nước (để được dung dịch 10%)

Nhũ hoá pha dầu vào pha nước và bốc hơi dung môi hữu cơ bằng cách khuấy liên tục trong khoảng thời gian xác định 8 - 10 phút. Sau đó pha loãng với nước để tách vi cầu. Gạn, lọc rồi rửa với nước và làm khô vi cầu (vi cầu thu được có kích thước từ 15 - 35mm).

Chương 13.

TƯƠNG KÝ TRONG BẢO CHẾ

I. KHÁI NIỆM

1. Tương tác, tương ký

Trong một dạng thuốc, nếu phối hợp hai hoặc nhiều dược chất với một hoặc nhiều tá dược, ở những điều kiện nhất định, nếu có sự thay đổi ít nhiều hoặc hoàn toàn về tính chất vật lý, hoá học hoặc dược lý làm cho chế phẩm không đạt chất lượng về các mặt: Tính đồng nhất, tính vững bền, giảm hoặc không có hiệu lực điều trị được coi là tương ký.

Tương ký thường xảy ra trong một thời gian ngắn, có khi tức thì. Tương tác thường xảy ra chậm hơn, kết quả của tương tác có thể trở thành tương ký.

2. Nguyên nhân

- Người có ý tưởng về công thức cho một dạng thuốc chỉ chú ý tới việc phối hợp nhiều dược chất, nhằm mục tiêu điều trị mà không chú ý tới tính chất lý học, hoá học của dược chất, tá dược một cách đầy đủ vì vậy có thể dẫn tới tương tác giữa dược chất với tá dược, giữa các dược chất hoặc giữa các tá dược với nhau.

- Người pha chế không theo đúng quy trình sản xuất gốc và các quy trình thao tác chuẩn.

- Sử dụng thuốc không theo đúng hướng dẫn.

3. Kết quả của tương tác, tương ký

Sản phẩm không đảm bảo chất lượng, cụ thể là không đạt các chỉ tiêu: *Tinh khiết, an toàn và hiệu quả.*

4. Các loại tương ký thường gặp

- Vật lý
- Hoá học
- Dược lý

II. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC VÀ BIỆN PHÁP HAY ĐƯỢC ÁP DỤNG ĐỂ KHẮC PHỤC TƯƠNG KÝ TRONG BẢO CHẾ

Nguyên tắc chung:

Các biện pháp khắc phục phải không làm thay đổi tác dụng dược lý của chế phẩm, trái lại, phải đảm bảo hiệu quả điều trị như mong muốn của người kê đơn hoặc thiết kế công thức.

Tuỳ theo từng trường hợp cụ thể, có thể vận dụng các phương pháp chung sau đây:

- Lựa chọn trình tự pha chế, phối hợp các dược chất cũng như tá dược một cách hợp lý nhất.

- Thay đổi dược chất hoặc chất phụ, tá dược, dung môi trong đơn thuốc hoặc công thức mà các thành phần này là nguyên nhân dẫn đến tương ký.

- Bỏ bớt một số thành phần trong đơn thuốc hoặc công thức không có vai trò gì đặc biệt, lại có thể gây ra tương ký, hoặc khó khăn trong khi pha chế, sản xuất.

- Sử dụng thêm các chất phụ, dung môi, tá dược không ghi trong đơn thuốc, công thức, nhằm tránh các tương ký có thể xảy ra.

- Sử dụng các chất trung gian hoà tan hoặc chất làm tăng độ tan trong các dung dịch thuốc khi không thể hoà tan bình thường được.

- Thêm các chất làm tăng tính thấm trong trường hợp cần chuyển dạng thuốc sang dạng hỗn dịch hoặc trong thành phần hỗn dịch không có chất gây thấm.

- Thêm các chất nhũ hoá trong trường hợp cần chuyển dạng thuốc từ dung dịch sang nhũ tương hoặc trong thành phần của nhũ tương không có hoặc thiếu các chất nhũ hoá.

- Thêm các chất trợ để bao bọc, ngăn cách các dược chất rắn có thể xảy ra tương ký trong các dạng thuốc bột.

- Thêm acid hoặc kiềm để điều chỉnh pH của các dung dịch thuốc nhằm ổn định, hạn chế các phản ứng thuỷ phân, oxy hoá khử có thể xảy ra tương ký. Vấn đề này thường được đề cập ngay từ khi thiết kế công thức. Tuy nhiên, trong quá trình sản xuất vẫn cần thiết phải lưu ý vì nguồn gốc dược chất, chất phụ và dung môi sử dụng không hẳn đã có cùng nguồn gốc và được kiểm soát chặt chẽ. Một thay đổi nhỏ về pH có thể dẫn đến nhiều tương tác bất lợi. Có thể thấy rõ điều này khi pha chế các thuốc tiêm như: Strichnin sulfat, procain, các vitamin,... các thuốc nhỏ mắt như: Atropin, homatropin, kẽm sulfat,...

- Thêm các chất chống oxy hoá nhằm hạn chế phản ứng oxy hoá khử có thể xảy ra làm cho dược chất bị biến chất, chế phẩm giảm hoặc mất tác dụng. Chẳng hạn như với các thuốc tiêm adrenalin, apomorphin, vitamin C, các thuốc nhỏ mắt như sulfacetamid, sulfamethoxypyridazin, dexamethason natri phosphat...

- Thêm các chất sát khuẩn và chống nấm mốc, nhằm ngăn chặn quá trình phát triển của các vi cơ, hạn chế tương kỵ do những nhân tố mới phát sinh trong quá trình sản xuất, bảo quản. Đặc biệt cần chú ý tới các dạng thuốc như dung dịch uống, siro, dung dịch tiêm, thuốc nhỏ mũi, nhỏ mắt, kem, gel,...

- Nếu trong trường hợp không thể áp dụng được 4 trường hợp khắc phục như trên, có thể dùng biện pháp pha chế, hoặc đóng gói riêng từng dược chất gây tương kỵ, hướng dẫn cách dùng cho đúng.

- Cuối cùng, nếu như mọi biện pháp đều không khắc phục được, hoặc điều kiện sản xuất, bảo quản không đảm bảo rằng tương kỵ đã được giải quyết thì cần sửa chữa đơn thuốc với sự đồng ý của người kê đơn hoặc thay đổi công thức, thành phần dạng thuốc với sự thoả thuận của người, đơn vị thiết kế công thức.

III. MỘT SỐ TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ THƯỜNG GẶP TRONG BẢO CHẾ

1. Tương kỵ vật lý

1.1. Dạng thuốc lỏng:

Biểu hiện chung của dạng tương kỵ này là hiện tượng dược chất không hoà tan hết hoặc kết tủa. Có thể gặp một số trường hợp với các nguyên nhân khác nhau như sau:

1.1.1. Do phối hợp dược chất với dung môi, tá dược không phù hợp:

+ Phối hợp các dược chất ít tan hoặc thực tế không tan với dung môi là nước, ví dụ: Tinh dầu, menthol, long não, bromoform, các sulfamid dạng acid, các chất kháng khuẩn như trimethoprim, các chất chống viêm không steroid như phenylbutazol, ketoprofen, ibuprofen, diclofenac, piroxicam...

+ Phối hợp các dược chất tan trong dung môi phân cực với dung môi không phân cực, ví dụ như các muối alcaloid với dung môi dầu...

+ Dược chất tan được trong dung môi nhưng nồng độ dược chất quá cao vượt quá độ tan, chẳng hạn như thuốc tiêm natri diclofenac, elixir paracetamol...

+ Trong thành phần có nhiều dược chất tan được trong dung môi nhưng tổng lượng chất tan vượt quá nồng độ bão hoà, thường gặp trong các đơn potio.

Biện pháp khắc phục:

Về nguyên tắc, có thể khắc phục tương tự như đã nói tới ở phần các biện pháp chung, tuy nhiên, tùy từng trường hợp cụ thể, dựa trên cơ sở lý thuyết và thực tế để giải quyết.

- Sử dụng hỗn hợp dung môi

Ví dụ:

Dung dịch tiêm phenobarbital:

Công thức:

Natri phenobarbital	10 hoặc 20g
Nước cất pha tiêm vđ	1000 ml

Độ tan của natri phenobarbital trong nước là 1:3. Như vậy, về mặt độ tan không có gì trở ngại. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng do bản chất hoá học, natri phenobarbital dễ bị thủy phân. Mức độ thủy phân tùy thuộc vào nồng độ dược chất, nhiệt độ và thời gian tiệt khuẩn. Có tác giả ghi nhận rằng: Dung dịch tiêm natri phenobarbital 10% sau 4 tuần bảo quản ở 20°C đã bị thủy phân 7% dược chất. Do đó, nếu dùng nước cất làm dung môi, sẽ gặp tương tự do phản ứng thủy phân, làm giảm hiệu lực điều trị của chế phẩm. Để khắc phục tương tự này, người ta đưa thêm vào trong thành phần của dung môi một tỷ lệ thích hợp propylen glycol hoặc hỗn hợp propylen glycol và alcol ethylic. Với các hỗn hợp dung môi như trên, quá trình thủy phân dược chất xảy ra chậm hơn, chế phẩm giữ được hiệu quả điều trị trong thời gian bảo quản.

Ví dụ:

Thuốc tiêm natri phenobarbital:

Công thức:

Natri phenobarbital	13%
Alcol ethylic	10%
Nước cất pha tiêm	10%
Propylen glycol vđ	100%
pH 8,5 - 10,5	

Thuốc nhỏ tai cloramphenicol - dexamethason:

Thành phần:

Cloramphenicol	5g
Dexamethason acetat	0,1g
Dung môi vđ	100ml

Tương kỵ vật lý do không thể hoà tan hết được chất nếu như chỉ dùng dung môi là nước tinh khiết, thậm chí ngay cả việc sử dụng thêm chất diện hoạt với nồng độ thấp. Bởi vì độ tan của cloramphenicol trong nước là 1:400 và dexamethason acetat gần như không tan trong nước. Để có thể khắc phục được tương kỵ này và phù hợp với dạng thuốc dùng để nhỏ tai, người ta dùng hỗn hợp dung môi như sau:

Propylen glycol	35ml
Nước tinh khiết vđ	100ml

Thuốc tiêm sulfamethoxazol - trimethoprim:

Thành phần:

Sulfamethoxazol	20g
Trimethoprim	4g
Chất phụ và dung môi vđ	100ml

Cả hai dược chất trong thành phần của thuốc tiêm đều rất ít tan trong nước, nồng độ cao, vì vậy, phải có biện pháp khắc phục thích hợp mới có thể pha được dung dịch tiêm chất lượng ổn định.

Về tính chất, nhận thấy: Sulfamethoxazol tan trong 3400 phần nước, 50 phần alcol ethylic, tan tốt trong hydroxyd kiềm.

Trimethoprim: Rất ít tan trong nước (0,04%), ít tan trong alcol ethylic, tan tốt trong alcol benzylic (7,29%), tan ít trong propylen glycol (2,57%) và trong glycofurool.

Để khắc phục khó khăn như trên và để phù hợp với dạng thuốc tiêm, có thể giải quyết như sau:

Để hoà tan sulfamethoxazol, người ta dùng dung dịch kiềm (natri hydroxyd) hoặc các kiềm amin như mono, di hoặc tri ethanolamin. Còn với trimethoprim, có thể dùng hỗn hợp các dung môi như: Nước cất pha tiêm - propylen glycol - alcol benzylic hoặc nước cất pha tiêm - glycofurool alcol benzylic... với tỷ lệ thích hợp.

- Sử dụng chất diện hoạt làm tăng độ tan

Ví dụ:

Dung dịch polyvitamin

Thành phần dung dịch uống và tiêm:

Retinol (Vit.A)	5 000 UI
Thiamin (Vit.B ₁)	2 mg
Riboflavin (Vit.B ₂)	1,5mg
Dexpanthenol (Vit.B ₅)	4 mg
Pyridoxin (Vit.B ₆)	2 mg

Nicotinamid (Vit.PP)	10 mg
Acid ascorbic (Vit.C)	50 mg
Ergocalciferol (Vit.D ₂)	1 000 UI
DL - anpha tocoferol (Vit.E)	2 mg
Chất phụ và dung môi vđ	2 ml

Có thể thấy rằng sẽ gặp khó khăn khi pha chế, sản xuất các chế phẩm tương tự như trên, bởi vì trong thành phần bao gồm cả các vitamin tan trong nước và vitamin tan trong dầu, với nồng độ khá cao.

Để giải quyết tương kỵ vật lý này, người ta có thể áp dụng các biện pháp sau đây:

- Dung môi cho vitamin A, D, E: Thường dùng dầu vừng, dầu lạc hoặc dầu olive.

- Dung môi cho vitamin B, C, PP: Hỗn hợp nước tinh khiết, glycerin và propylen glycol.

- Để có thể thu được dung dịch tan trong nước, cần dùng các chất làm tăng độ tan của vitamin tan trong dầu và bản thân dầu trong dung môi phân cực. Các chất tăng độ tan hay sử dụng là tween 20, tween 80, cremophor,... với nồng độ thích hợp.

Ngoài ra, còn phải điều chỉnh pH bằng dung dịch kiềm hoặc acid vô cơ loãng, thêm các chất bảo quản nhằm bảo đảm tính bền vững và ổn định của chế phẩm.

- Sử dụng các chất làm tăng độ tan khác

Trong các chương trước đây đã có nhiều ví dụ về vấn đề này, chẳng hạn như dùng kali iodid làm tăng độ tan của iod trong dung dịch Lugol, natri benzoat hoặc natri salicylat làm tăng độ tan của cafein trong thuốc tiêm cafein... Có thể lấy thêm một vài ví dụ thực tiễn khác:

Dung dịch tiêm calci gluconat 10%:

Thành phần:

Calci gluconat	1000 g
Nước cất pha tiêm vđ	10 lit

Calci gluconat ít tan trong nước (độ tan khoảng 1/30). Vì vậy, để pha được dung dịch tiêm 10%, cần phải cho thêm vào thành phần chất làm tăng độ tan, hay dùng nhất là acid boric, cũng có thể dùng acid lactic

Dung dịch tiêm haloperidol 0,5%:

Thành phần:

Haloperidol	50 g
Nước cất pha tiêm vđ	10 lit

Haloperidol rất ít tan trong nước (độ tan nhỏ hơn 1/10.000). Vì vậy, để pha được dung dịch tiêm 0,5%, cần phải cho thêm vào thành phần chất làm tăng độ tan, tốt nhất là acid lactic.

- Thêm các chất làm tăng tính thấm trong trường hợp cần chuyển dạng thuốc sang dạng hỗn dịch hoặc trong thành phần hỗn dịch không có chất gây thấm.

Ví dụ:

Thuốc tiêm hỗn dịch hydrocortison acetat 125 mg/ml

Thành phần:

Hydrocortison acetat bột siêu mịn	1,25g
Nước cất để pha tiêm vđ	100ml

Với thành phần như trên sẽ không thể điều chế được hỗn dịch tiêm đạt yêu cầu chất lượng, bởi vì hydrocortison acetat sơ nước. Để khắc phục khó khăn này, người ta thêm vào công thức các chất phụ sau đây:

- Chất gây thấm: Thông thường hay dùng các chất diện hoạt không ion hoá như tween 20, tween 80,... với nồng độ thích hợp.

- Chất ổn định: Chủ yếu là các chất keo thân nước nhằm làm tăng độ nhớt, làm cho hỗn dịch bền, thường dùng các dẫn chất của cellulose như: Methyl cellulose, carboxymethyl cellulose,... với nồng độ thích hợp.

- Thay thế một phần nước cất pha tiêm bằng propylen glycol.

- Thêm các chất bảo quản thích hợp với nồng độ nhất định, nhưng không gây ra tương kỵ với hydrocortison và các thành phần khác, thường dùng dẫn chất của acid p-amino benzoic như nipagin, nipazol.

- Điều chỉnh pH của các dung dịch thuốc nhằm ổn định, hạn chế các phản ứng thủy phân, oxy hoá khử có thể xảy ra tương kỵ. Vấn đề này thường được đề cập ngay từ khi thiết kế công thức, tuy nhiên trong quá trình sản xuất vẫn cần thiết phải lưu ý vì nguồn gốc dược chất, chất phụ và dung môi sử dụng không hẳn đã có cùng nguồn gốc và được kiểm soát chặt chẽ. Một thay đổi nhỏ về pH có thể dẫn đến nhiều tương tác bất lợi. Có thể thấy rõ điều này khi pha chế các thuốc tiêm như: Strichnin sulfat, procain, các vitamin,... các thuốc nhỏ mắt như: Atropin, homatropin, kẽm sulfat,...

- Sử dụng các chất chống oxy hoá nhằm hạn chế phản ứng oxy hoá khử có thể xảy ra làm cho dược chất bị biến chất, chế phẩm giảm hoặc mất tác dụng. Chẳng hạn như với các thuốc tiêm adrenalin, apomorphin, vitamin C, các thuốc nhỏ mắt như sulfacetamid, sulfamethoxypyridazin, dexamethason natri phosphat...

- Sử dụng các chất sát khuẩn và chống nấm mốc, nhằm ngăn chặn quá trình phát triển của các vi cơ, hạn chế tương kỵ do những nhân tố mới phát sinh trong quá trình sản xuất, bảo quản. Đặc biệt cần chú ý tới các dạng thuốc như dung dịch uống, siro, dung dịch tiêm, thuốc nhỏ mũi, nhỏ mắt, kem, gel,...

- Chuyển dạng dung dịch sang dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương thuốc

Biện pháp này được áp dụng để khắc phục các tương kỵ vật lý do có được chất rắn ít hoặc không hoà tan trong dung môi đã ghi trong đơn thuốc hoặc công thức, không thể khắc phục bằng biện pháp như trên. Ngoài ra, còn lưu ý rằng được chất dùng trong đơn hoặc công thức phải không thuộc bảng A hoặc B, không tan trong các dung môi thông dụng.

1.1.2. Do có các chất keo bị ngưng kết, đông vón:

Trong đơn thuốc hoặc công thức chứa được chất thể keo hoặc tá được keo, nếu có các chất điện giải với nồng độ khá cao sẽ gây tương kỵ, làm đông vón được chất hoặc tá được có bản chất là chất keo. Trong trường hợp này cần thay thế chất điện giải mạnh bằng một chất phụ hoặc tá được thích hợp.

Ví dụ:

Dung dịch nhỏ mắt protacgol 3%

Công thức:

Protacgol	3g
Dung dịch natri clorid 0,9% vđ	100ml

Nếu dùng dung dịch natri clorid 0,9% làm dung môi như trên sẽ làm kết tủa protacgol. Có thể khắc phục bằng cách dùng nước cất làm dung môi. Trong trường hợp cần đẳng trương, nên sử dụng một chất khác không điện ly.

1.2. Dạng thuốc rắn (bột, cốm, viên nén, viên nang cứng):

Chủ yếu là tương kỵ vật lý.

Khi có hiện tượng tương kỵ vật lý trong dạng thuốc bột, thường biểu hiện rõ rệt nhất là thuốc từ thể rắn, khô tới trở nên ẩm ướt, nhão hoặc đóng bánh, chảy lỏng. Có thể chia ra 3 loại nguyên nhân chính dẫn tới các tương kỵ này:

1.2.1. Do trong thành phần của đơn thuốc hoặc công thức có các được chất háo ẩm mạnh:

Khi gặp thời tiết không thuận lợi, nhất là độ ẩm cao (quá 60%), trong quá trình sản xuất (xay, rây, nghiền, trộn,...), các được chất này sẽ hút nước từ môi trường xung quanh, làm cho cả khối bột trở nên ẩm ướt, chảy lỏng.

Các dược chất háo ẩm mạnh hay gặp trong thực tế bao gồm:

Các halogenid kiềm hoặc kiềm thổ như amoni clorid, amoni bromid, calci clorid và calci bromid.

- Các acid hữu cơ gặp trong các bột sủi bọt như acid citric khan, acid tartric khan.

- Một số muối như ephedrin sulfat, hioscyamin hydroclorid, physostigmin (hydrobromid, hydroclorid và sulfat).

- Các chế phẩm men.

- Các loại cao khô.

- Các chế phẩm đông khô.

- Nhiều kháng sinh như: kali penicilin, streptomycin sulfat, gentamycin sulfat, neomycin sulfat,...

+ Biện pháp khắc phục:

Nguyên tắc chung là cần tránh hoặc hạn chế sự tiếp xúc giữa các dược chất háo ẩm. Trên cơ sở đó, tùy thuộc vào điều kiện cụ thể mà lựa chọn phương pháp khắc phục thích hợp.

Chẳng hạn như:

- Dùng dược chất hoặc tá dược có sẵn trong đơn hoặc công thức có đặc tính ít hút ẩm để bao các dược chất dễ hút ẩm.

- Dùng các tá dược trơ, không tương kỵ với các thành phần trong đơn hoặc công thức để bao các dược chất dễ hút ẩm. Ví dụ: tinh bột khô, lactose, magnesi oxyd, magnesi carbonat, kaolin, talc,... Tuy nhiên cần chú ý rằng lượng tá dược trơ dùng để bao không nên vượt quá lượng dược chất cần bao.

- Thay thế một phần hoặc toàn bộ thành phần có trong đơn hoặc công thức có tính hút ẩm mạnh bằng các chất khác có vai trò tương tự nhưng ít hút ẩm hoặc không hút ẩm.

Ví dụ: Trong các thuốc bột sủi bọt thường dùng cặp tá dược tạo khí CO₂ là acid citric và natri hydrocarbonat. Acid citric khan hút ẩm rất mạnh, người ta có thể thay thế một phần acid citric bằng acid tartric hoặc acid succinic ít hút ẩm hơn.

Viên nén vitamin B₁ 0,01g

Thành phần:

Thiamin hydrobromid 10kg.

Tá dược vđ 1.000.000 viên.

Khối lượng trung bình viên: 0,098 - 0,1g.

Tá dược:

Calci carbonat

Tinh bột.

Talc

Magnesi stearat

Xát hạt ướt bằng hồ tinh bột 10%.

Nhận xét: Vitamin B₁ bền vững trong môi trường acid vì vậy nếu dùng các tá dược có tính kiềm như calci carbonat làm tá dược độn, magnesi stearat làm tá dược trơn thì trong quá trình xát hạt hoặc dập viên, bảo quản, dưới tác dụng của nước, hơi ẩm trong không khí, nhiệt,... vitamin B₁ sẽ giảm tác dụng nhanh chóng.

Mặt khác, cũng còn nhận thấy rằng thiamin hydrobromid là một chất rất dễ hút ẩm vì vậy gặp khó khăn trong quá trình dập viên cũng như khi bảo quản, đặc biệt là những ngày thời tiết ẩm ướt và những địa phương có độ ẩm cao.

Để khắc phục các tương kỵ có thể xảy ra như trên, ta có thể khắc phục bằng cách thay cả dược chất lẫn tá dược. Cụ thể là thay thiamin hydrobromid bằng thiamin hydroclorid hoặc tốt hơn cả là thiamin mononitrat (chú ý tới hệ số quy đổi). Thay tá dược độn calci carbonat bằng lactose hoặc dicalci phosphat... và thay magnesi stearat bằng acid stearic hoặc aerosil...

- Trong trường hợp không thể khắc phục được, cần chuyển dạng thuốc bột sang dạng thuốc khác thích hợp hơn như dung dịch, potio,...

- Trong sản xuất công nghiệp, gặp khá nhiều trường hợp cần có biện pháp khắc phục, ví dụ như các bột, cốm sủi bọt, bột hỗn hợp chất điện giải như oresol... Ngoài các biện pháp nói trên, cần thiết phải tạo môi trường thích hợp, quan trọng nhất là khống chế độ ẩm (dưới 25%) và nhiệt độ (thường là 15-20°C) trong quá trình sản xuất và đóng gói trong các lọ, vỉ chống ẩm, kèm theo chất hút ẩm như silicagel.

1.2.2. Do có các dược chất kết tinh, ngậm nhiều phân tử nước:

Một số dược chất kết tinh, ngậm nhiều phân tử nước, khi phối hợp với nhau trong dạng thuốc bột sẽ có khả năng tách các phân tử nước kết tinh do quá trình cơ học như: Nghiền, trộn,... và khối thuốc sẽ trở nên ẩm ướt. Các chất hay gặp như $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$; $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$...

Khắc phục bằng cách thay thế các muối ngậm nước kết tinh bằng các muối khan, với số lượng tương đương.

1.2.3. Do có các dược chất tạo hỗn hợp otecti ẩm nhão hoặc lỏng ở nhiệt độ thường: Khi hai chất rắn trộn lẫn với nhau theo một tỷ lệ nhất định, có

trường hợp tạo thành một hỗn hợp mới có độ chảy thấp hơn so với độ chảy của từng thành phần. Quá trình tạo hỗn hợp *otecti* phụ thuộc vào:

- Tỷ lệ số lượng các chất.
- Nhiệt độ khi phối hợp.

Những hợp chất dễ tạo hỗn hợp *otecti* thường có các nhóm chức ceton, aldehyd, phenol như: Acetanilid, aspirin, amidopyrin, antipyrin, betanaphтол, cloralhydrat, menthol, long não, phenol, thymol, các dẫn chất của acid barbituric, acid salicylic và các muối...

Nếu trong thành phần của đơn, công thức thuốc bột, viên nén, viên nang cứng có chứa các dược chất có thể tạo thành hỗn hợp *otecti* có độ chảy thấp hơn nhiệt độ thường thì sẽ không thu được chế phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng. Biện pháp khắc phục:

Nguyên tắc chung là cần tránh sự tiếp xúc trực tiếp của các dược chất có thể tạo thành hỗn hợp *otecti*. Tùy theo từng điều kiện cụ thể, có thể áp dụng các biện pháp sau:

+ Dùng các dược chất bột có khả năng bao phủ, ngăn cách đã có sẵn trong thành phần của thuốc hoặc đưa thêm tá dược thích hợp vào để bao riêng từng dược chất có khả năng gây tương kỵ, sau đó phối hợp với nhau trong dạng thuốc bột, viên nhện hoặc nang cứng.

+ Đóng gói riêng từng dược chất gây tương kỵ, có hướng dẫn sử dụng đầy đủ.

+ Có thể đóng trong viên nhện có vách ngăn.

+ Áp dụng các phương pháp bào chế mới như chế tạo vi nang, vi cầu,... để ngăn cách sự tiếp xúc của các dược chất, sau đó đưa vào các dạng thuốc như viên nén, viên nang cứng...

Một số ví dụ:

Viên "hỗn hợp thần kinh":

Thành phần:

Pyramidon	0,15 g
Phenacetin	0,15 g
Cafein	0,03 g
Veronal	0,02 g

Tá dược vđ 1 viên.

Khi phối hợp pyramidon với phenacetin với tỷ lệ 69:31 sẽ tạo thành hỗn hợp *otecti* có điểm chảy 64°C. Vì vậy, trong quá trình sản xuất, cần chú ý hai giai đoạn: Phối hợp dược chất, trộn và sấy cốm. Hiện nay một vài cơ sở

đã thay thế một trong hai dược chất pyramidon hoặc phenacetin bằng các chất hạ nhiệt, giảm đau khác không gây tương kỵ như analgin, paracetamol,... Tuy nhiên, tác dụng ban đầu của dạng thuốc có thể không được như mong muốn.

Trong sản xuất công nghiệp, người ta áp dụng nhiều kỹ thuật để có thể khắc phục tương kỵ mà vẫn giữ nguyên dạng thuốc mong muốn. Chẳng hạn như: Dùng kỹ thuật vi nang, pellet để bảo vệ các dược chất dễ bị tương tác, dùng viên nén nhiều lớp để hạn chế sự tiếp xúc của các dược chất dễ tương kỵ nhằm tránh tương kỵ, đảm bảo độ ổn định và tuổi thọ của thuốc.

2. Tương kỵ hoá học

Loại tương kỵ này thường gặp trong các dạng thuốc lỏng, do kết quả của 4 loại phản ứng sau:

- Phản ứng trao đổi.
- Phản ứng kết hợp.
- Phản ứng oxy hoá khử.
- Phản ứng thuỷ phân.

2.1. Tương kỵ hoá học xảy ra do kết quả của phản ứng trao đổi:

Biểu hiện chung: Xuất hiện vẩn đục, kết tủa trong các dung dịch thuốc.

Nguyên nhân:

a. Phản ứng trao đổi ion:

Hay gặp trong pha chế theo đơn, khi phối hợp trong cùng một dạng thuốc lỏng các muối tan của các cation kim loại kiềm thổ (Mg^{++} , Ca^{++} ,...) với các muối tan khác như carbonat, sulfat, phosphat, citrat, salicylat, benzoat của kim loại kiềm.

Biện pháp khắc phục:

+ Tăng thêm lượng dung môi một cách thích hợp để hoà tan hợp chất ít tan mới tạo thành do phản ứng trao đổi.

+ Thay thế một trong số các dược chất có thể tham gia vào phản ứng trao đổi bằng các dược chất khác có tác dụng dược lý tương tự như các dược chất được thay thế nhưng không gây ra tương kỵ.

+ Nếu không áp dụng được các biện pháp nói trên, có thể chế thành hai dung dịch khác nhau.

b. Phản ứng trao đổi phân tử:

Trong thực tế thường gặp các loại tương kỵ này khi pha chế, thiết lập công thức phối hợp muối kiềm của acid hữu cơ yếu như acid barbituric, benzoic, salicylic, sunfonamid, các kháng sinh có tính acid, chế phẩm màu

mang tính acid, các hợp chất hữu cơ thuộc nhóm amin, các xà phòng... với các acid có tính acid mạnh hơn như acid boric, hydrocloric, sulfuric, phosphoric...

Cần lưu ý rằng, trong nhiều trường hợp, các acid hữu cơ nói trên có trong thành phần của đơn thuốc hoặc công thức không được sử dụng như một thành phần chính mà do các acid này có trong các siro hoa quả hoặc do kết quả của phản ứng thủy phân các dược chất có tính acid.

Trong các phản ứng trao đổi phân tử nói trên, các acid yếu được giải phóng, do bản chất ít tan sẽ gây ra hiện tượng kết tủa.

Ví dụ:

- Natri sulfadiazin + HCl $\longrightarrow$ Sulfadiazin $\downarrow$ + NaCl (kết tủa sulfadiazin xảy ra ngay khi pH dưới 7).

- Natri novobiocin + HCl $\longrightarrow$ Novobiocin $\downarrow$ + NaCl (kết tủa novobiocin xảy ra ở pH dưới 6,8).

- Natri pentotal + HCl $\longrightarrow$ Pentotal acid $\downarrow$ + NaCl (kết tủa pentotal acid xảy ra ở pH 9,8).

Như vậy có thể thấy rằng nhiều hợp chất cấu tạo bởi một gốc acid yếu với một gốc base mạnh có thể bị kết tủa ở ngay môi trường acid yếu, trung tính, thậm chí ngay cả ở môi trường kiềm yếu. Trong thực tế, khi pha chế các thuốc tiêm như vậy, người ta thường điều chỉnh pH dung dịch về môi trường kiềm.

+ Biện pháp khắc phục:

- Điều chỉnh môi trường bằng biện pháp thích hợp. Chẳng hạn như nếu môi trường acid, cần chuyển sang môi trường trung tính hoặc kiềm bằng cách: Thay thế dược chất có tính acid bằng một dược chất khác trung tính hơn, có tác dụng dược lý tương tự; cũng có thể trung hoà môi trường bằng một kiềm yếu như dung dịch natri bicarbonat...

c. Phản ứng trao đổi cũng có thể hay gặp trong trường hợp các dược chất được cấu tạo bởi gốc của base yếu và một acid mạnh, trong môi trường kiềm sẽ xảy ra kết tủa hợp chất mang tính base yếu. Trong thực tiễn pha chế và sản xuất, hay gặp các trường hợp sau:

+ Các muối alcaloid như: Papaverin hydroclorid, strichnin sulfat, spartein sulfat...

+ Các vitamin nhóm B như thiamin hydroclorid, thiamin hydrobromid, pyridoxin hydroclorid,...

+ Một số kháng sinh như kanamycin sulfat, gentamicin sulfat,...

+ Một số thuốc gây tê như procain hydroclorid, lidocain hydroclorid,...

Trong pha chế theo đơn, có thể gặp tương kỵ khi phối hợp các muối alcaloid với các loại dược chất sau:

- Các dược chất có tính kiềm yếu như: Pyramidon, urotropin, bạc keo,...
- Các muối tạo bởi gốc base mạnh với acid yếu như các muối kiềm của acid carbonic, natri bicarbonat, các muối acetat, cacodilat, glycerophosphat, barbiturat, sulfonamid của các kim loại kiềm.
- Các chế phẩm bào chế có tính kiềm như: Cồn tiểu hồi amoniac, nước vôi nhè...

+ Biện pháp khắc phục:

- Điều chỉnh pH của dung dịch tạo môi trường trung tính hoặc acid nhẹ bằng hai biện pháp sau: Thay thế dược chất tạo môi trường kiềm bằng một dược chất khác có tác dụng dược lý tương tự nhưng không tạo môi trường kiềm, hoặc điều chỉnh môi trường bằng dung dịch acid loãng như acid citric, hydrocloric,... trước khi phối hợp với dược chất kỵ môi trường kiềm.

- Khi pha chế thuốc tiêm như strichnin sulfat, spartein sulfat, thiamin hydroclorid, pyridoxin hydroclorid,... trong thành phần thường có thêm dung dịch acid hydroclorid loãng nhằm mục đích acid hoá môi trường, nhằm làm bền vững dược chất. Ngoài ra, ống thuỷ tinh phải là thuỷ tinh trung tính, nếu thuỷ tinh kiềm sẽ có thể gây kết tủa trong quá trình bảo quản.

2.2. Tương kỵ xảy ra do phản ứng kết hợp:

Biểu hiện của tương kỵ này trong các dạng thuốc lỏng là vẩn đục hoặc kết tủa. Trong thực tế, có thể gặp tương kỵ khi phối hợp tanin hoặc chế phẩm bào chế chứa nhiều tanin (các cao thuốc, cồn thuốc, siro thuốc chế từ các dược liệu giàu tanin như kola, ratanhia, búp ổi, vỏ măng cụt,...) với các nhóm dược chất sau:

- Các muối alcaloid.
- Các glycosid.
- Một số muối chứa ion kim loại kiềm thổ hoặc kim loại nặng như calci, kẽm, chì, nhôm...
- Một số tá dược, hợp chất có bản chất protein, chất keo như gelatin, albumin...

+ Biện pháp khắc phục:

- Do tính chất của một số tanat dễ tan trong môi trường acid, vì vậy trong một số trường hợp, có thể khắc phục tương kỵ bằng cách acid hoá môi trường với các acid thích hợp.

- Với các tanat alcaloid và tanat glycosid, có thể hoà tan kết tủa bằng alcol ethylic hay glycerin hoặc hỗn hợp hai dung môi này.

- Nếu không thể áp dụng hai biện pháp trên, có thể pha chế thành hai dung dịch riêng.

Ví dụ:

Thuốc trừng tanin

Công thức:

Tanin	3 g
Gelatin	10 g
Nước cất	15 g
Glycerin	60 g

Tương kỵ xảy ra do phản ứng kết hợp giữa tanin và gelatin tạo thành tanatgelatin không tan trong tá dược, làm cho thành phẩm bị đục, nhão, không đạt yêu cầu chất lượng. Biện pháp khắc phục: Có thể dùng một lượng acid tartric hoặc natri borat (tạo thành acid glycerol - boric) để phá kết tủa, cũng có thể dùng nhiệt bằng cách đun từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ 105°C - 110°C trong thời gian khoảng 10 phút.

2.3. Tương kỵ xảy ra do kết quả của quá trình oxy hoá khử:

Dạng tương kỵ này xảy ra khi phối hợp trong cùng một chế phẩm các chất có khả năng oxy hoá với các chất khử hoặc trong nhiều trường hợp, dược chất dễ bị oxy hoá do ảnh hưởng của tá dược, môi trường,...

Quá trình oxy hoá khử xảy ra có khi nhanh chóng tức thì, cũng có khi chậm chạp, nhưng kết quả là làm thay đổi tính chất và tác dụng của chế phẩm.

Một số chất oxy hoá mạnh thường gặp: Iod, nước oxy già; các acid nitric, arsenic, sulfuric đặc; các muối clorat, iodat, permanganat, sắt (III),... và một số chất khử mạnh (dễ bị oxy hoá) như:

Các nhóm chức dễ bị oxy hoá

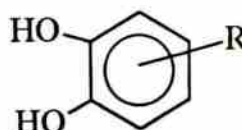
Ví dụ

Phenol



Các steroid có OH phenol

Catechol



Catecholamin (Dopamin, isoproterenol...).

Ether	$R-O-R'$	Diethylether
Thiol	RCH_2SH	Dimecaprol
Thioether	$R-S-R'$	Phenothiazin, clopromazin...
Acid carboxylic	$RCOOH$	Các acid béo (nhất là acid béo không no).
Nitrit	RNO_2	Amyl nitrit
Aldehyd	$RCHO$	Paraldehyd

Trong thực tế sản xuất, gặp khá nhiều các dược chất rất dễ bị oxy hoá như: Các vitamin (B, C, A, D,...), các kháng sinh (gentamycin, kanamycin,...), các corticosteroid (dexamethason, betamethason,...), và nhiều dược chất khác như morphin, adrenalin, aminazin,...

Biện pháp khắc phục chung:

- Về cơ bản, cần tránh sự tiếp xúc trực tiếp giữa các dược chất, tá dược có tính khử với dược chất dễ bị oxy hoá và ngược lại.
- Thay thế các hợp phần trong đơn thuốc hoặc công thức có khả năng gây tương kỵ.
- Đưa thêm vào thành phần của chế phẩm các chất chống oxy hoá không có tác dụng dược lý riêng, nhằm ngăn chặn quá trình oxy hoá khử.
- Áp dụng các biện pháp kỹ thuật mới nhằm hạn chế tới mức thấp nhất khả năng xảy ra phản ứng.

Ví dụ:

Thuốc tiêm vitamin C 10%:

Công thức:

Acid ascorbic	10,0 kg
Natri hydrocarbonat	4,8kg
Natri metabisulfit	0,2 kg
Nước cất pha tiêm vđ	100 lít

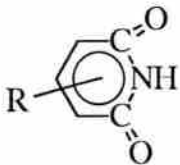
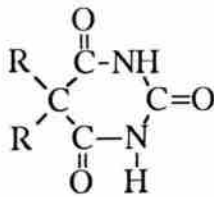
Nhận xét:

Acid ascorbic rất dễ bị oxy hoá, dung dịch nhanh chóng chuyển sang màu vàng, rồi nâu và không còn tác dụng. Để khắc phục tương kỵ này, khi thiết kế công thức, người ta thường dùng natri hydrocarbonat hoặc natri hydroxyd để chuyển acid ascorbic về dạng ascorbat bền vững hơn, đồng thời dùng các chất chống oxy hoá với nồng độ thích hợp như natri metabisulfit, natri dithionit, monothiglycerol, natri edetat...

Tuy nhiên, trong quá trình sản xuất, nếu không tuân theo một cách chặt chẽ quy trình sản xuất sẽ dẫn tới tương kỵ không mong muốn. Đặc biệt là trình tự hoà tan, các thủ thuật khác như nạp khí trơ, lọc, tiệt khuẩn...

2.4. Tương kỵ xảy ra do kết quả của phản ứng thuỷ phân:

Phản ứng thuỷ phân dược chất có thể theo cơ chế ion hoặc phân tử trong điều kiện nhất định, đặc biệt là dưới ảnh hưởng của nước, hơi nước hoặc môi trường kiềm, các men,... Kết quả là chế phẩm không đạt tiêu chuẩn chất lượng, thường biểu hiện ở tính chất lý học như vẩn đục, kết tủa và hoá học: Giảm nồng độ dược chất, tăng các sản phẩm do kết quả của phản ứng thuỷ phân dược chất. Có thể tóm tắt một số nhóm chức dễ bị thuỷ phân như sau:

Nhóm chức dễ bị thuỷ phân		Vi dụ.
. Este	$R-COO-R'$	Aspirin, một số alcaloid, thuốc gây tê.
	$ROPO_3M_x$	Dexamethason natri phosphat.
	$ROSO_3M_x$	Estron sulfat.
	$RONO_2$	Nitroglycerin
. Lacton		Pilocarpin, spironolacton
. Amid	$RCONR_2'$	Thiacinamid, cloramphenicol, thiamphenicol.
. Lactam		Penicilin, cephalosporin...
. Oxim	$R_2C=NOR$	Các steroid oxim
. Imid		Glutethimid, ethosucximid.
. Malonic ureat		Các barbiturat.
. Peroxyd	$..O-O...$	Artemisinin, artesunat.

Biện pháp khắc phục: Theo nguyên tắc chung:

- Thay thế dược chất dễ bị thủy phân bằng dược chất khác, có tác dụng tương tự, nếu có thể, chọn lựa dung môi, tá dược thích hợp.
- Hạn chế các tác nhân làm tăng nhanh tốc độ thủy phân dược chất.
- Chọn lựa biện pháp kỹ thuật thích hợp, chẳng hạn như dùng phương pháp lọc màng vô khuẩn thay thế cho phương pháp tiệt khuẩn dùng nhiệt ẩm trong thời gian dài...

Ví dụ:

Thuốc nhỏ mắt atropin sulfat 0,5%

Công thức:

Atropin sulfat	0,5 g
Natri borat	2,0 g
Nước cất vđ	100 ml

Trong dung dịch, natri borat tạo ra môi trường kiềm, làm cho atropin sulfat dễ thủy phân:

Atropin sulfat $\longrightarrow$ tropin + acid tropic.

Nếu pH trên 6, nhất là trong quá trình pha chế, bảo quản ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thường, quá trình thủy phân các dược chất càng xảy ra nhanh hơn.

Có thể khắc phục tương kỵ này bằng cách thay thế natri borat bằng một chất phụ khác có tác dụng đẳng trương dung dịch như natri clorid, tốt hơn cả là dùng acid boric.

Thuốc tiêm phenobarbital (xem phần 1.1.1).

3. Một số tương kỵ và tương tác giữa tá dược với tá dược, giữa tá dược với dược chất trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc

Tá dược được sử dụng trong kỹ thuật bào chế, sản xuất các dạng thuốc ngày càng nhiều, rất phong phú, đa dạng về chủng loại, nguồn gốc. Tá dược ảnh hưởng tới quá trình giải phóng, hấp thu của dược chất từ dạng thuốc, vì vậy phải có những thông tin cần thiết, nhất là những tương tác, tương kỵ có thể xảy ra giữa tá dược với nhau hoặc tá dược với dược chất có trong thành phần của dạng thuốc.

3.1. Chất bảo quản dùng cho các dạng thuốc:

Để đảm bảo hiệu lực điều trị của dạng thuốc trong suốt quá trình bảo quản, sử dụng, ngoài những biện pháp kỹ thuật chung, nhiều dạng thuốc

còn phải cho thêm vào các chất bảo quản, nhằm mục đích tránh nhiễm khuẩn, nấm mốc cho chế phẩm, chẳng hạn như: thuốc viên nén, viên nang, hỗn dịch, nhũ tương, các dung dịch uống, nhỏ mắt, thuốc tiêm, thuốc mỡ, kem, gel,...

Trong khi sử dụng các chất bảo quản cho các dạng thuốc, cần chú ý có thể xảy ra tương tác, tương kỵ giữa các chất bảo quản với dược chất và tá dược khác.

Bảng 13.1: Tương tác và tương kỵ có thể xảy ra giữa các chất bảo quản với dược chất và tá dược trong các dạng thuốc.

<i>Tên dược chất và tá dược</i>	<i>Tương tác và tương kỵ có thể với</i>
- Acid acrylic và dẫn chất	Benzalkonium clorid (BC), hợp chất thủy ngân phenyl (TP), thiomersal (T), phenol (P).
- Các chất có tính kiềm	Cetyl piridinium clorid (CC), muối clohexidin (MC)
- Chất diện hoạt anion	CC, BC
- Gôm arabic	T, acid sorbic (AS)
- Atropin	TP, MC
- Các muối borat	MC
- Acid bromhydric và muối	TP
- Butacain sulfat	MC
- Gôm adragant	BC, CC, TP, T, Paraben(Pa), P, clobutanol (CB)
- Dextran	BC, CC, TP, T, P, Pa, CB
- Ephedrin	TP, T
- Gelatin và sản phẩm thủy phân kiềm	BC, CC
- Kali iodid	BC, CC, T
- Kali rodanat	BC, CC, T
- Các acid và dược chất có tính acid	T
- Methylhydroxyethyl cellulose (MHEC)	TP, AS, P, Pa, CB
- Methyl cellulose (MC)	BC
- Natri alginat	CC, TP, T, P

- Natri bicarbonat	CC
- Natri carboxymethyl cellulose (NaCMC)	BC, CC, TP, T, MC, AS, P
- Chất diện hoạt không ion hoá	BC, CC
- Acid nitric và nitrat	BC, CC, T, MC, AS, P
- Tinh bột	AS, Pa
- Oxytetracyclin	BC, CC
- Các paraben	BC, CC
- Natri penicilin	BC, CC, AS
- Pilocarpin	TP, MC
- Polyvinyl alcol (PVA)	TP, T, P, TP
- Polyvinyl pyrolidon (PVP)	BC, TP, T, P, Pa, CB
- Polyethylen glycol (PEG)	BC, TP, T, AS, P, Pa, CB
- Keo thân nước nguồn gốc thực vật	BC, MC
- Các muối salicylat	AS, P, Pa, CB
- Các protein bạc	BC, CC, AS
- Các sulfat	TP, MC
- Natri sulphathiazol	BC, CC, AS
- Natri sulphacetamid	As, CB
- Các hợp chất lưu huỳnh	TP
- Các tween (polysorbat)	BC, CC, P, Pa, CB
- Thuỷ ngân phenyl acetat, borat, nitrat	BC, CC
- Physostigmin salicylat	MC
- Pluoresein natri	BC, CC, MC, AS, CB
- Phosphat	MC
- Homatropin	TP
- Hợp chất amoni bậc 4(chất diện hoạt cation)	TP, T

Chữ viết tắt trong bảng:

- * BC: benzalkonium clorid, TP: hợp chất thuỷ ngân phenyl, T: thiomersal
P: phenol, CC: cetyl piridin clorid, MC: muối clohexidin, AS: acid sorbic
Pa: paraben, CB: clobutanol

Tuy nhiên, tương tác và tương kỵ có thể xảy ra hay không, tùy thuộc vào điều kiện pha chế, sản xuất, bảo quản và nồng độ các chất có thể phản ứng.

3.3.2. Một số tá dược dùng cho viên nén, viên nang:

Ngày nay, tá dược dùng cho viên nén, viên nang rất phong phú, đặc biệt người ta quan tâm nhiều tới các tá dược dập thẳng. Tuy nhiên, việc sử dụng một hay hỗn hợp tá dược cho một hoặc một hỗn hợp dược chất nào đó cần phải được nghiên cứu một cách cụ thể. Bởi vì có thể xảy ra tương tác hoặc tương kỵ giữa các tá dược với nhau hoặc tá dược với dược chất, làm cho sinh khả dụng của thuốc giảm, hoặc thay đổi tác dụng theo thiết kế ban đầu.

Có thể tham khảo thông tin về tương tác, khả năng phản ứng có thể xảy ra của một tá dược dùng trong viên nén, viên nang trong bảng sau:

Bảng 13.2: Khả năng tương tác của một số tá dược viên nén với dược chất và tá dược khác trong thành phần

Tá dược	Khả năng tương tác và tương kỵ
Tinh bột	Có thể tạo phức với benzocain, acid o-hydroxybenzoin acid salicylic, phẩm màu, iod, borax, natri laurylsulphat...
Lactose	Biến dần sang màu nâu với các amin bậc 1,2
D - mannitol	Tạo phức với một số kim loại (Fe, Al, Cu)
Carrageenan (polymer của galactose có 20 - 30% sulfat).	Với ion Ca^{++} tạo muối ít tan, có thể phản ứng với các action đa diện tích, kết tủa protein lưỡng tính.
Acid alginic	Với các dược chất và tá dược khác có tính kiềm.
Natri alginat	Với dẫn chất của acridin, tím tinh thể, thuỷ ngân phenyl nitrat và acetat; muối calci, alcol với nồng độ trên 5%, kim loại nặng, chất điện ly nồng độ cao, Ví dụ: Dung dịch NaCl trên 5%.
Avicel (cellulose vi tinh thể).	Chất điện ly, các polymer cation.
Na CMC (natri carboxy methyl cellulose)	Dung dịch acid mạnh, muối tan của sắt và vài kim loại khác, gồm xanthin, cation 3 hoá trị, cation 2 hoá trị (Mg, Zn, Hg). Tạo phức với một số alcaloid, kháng sinh, tương kỵ với protein trong sữa.
EC (ethylcellulose,	Sáp, các parafin.

ethocel).	
MC (Methylcellulose)	Clorocresol, phenol, paraben, chất điện ly ở nồng độ cao.
HPC (Hydroxy methylcellulose)	Dẫn chất phenol, paraben
HPMC (Hydroxy propylmethylcellulose)	Các chất có tính oxy hoá
CAP (cellulose acetophtalat).	Một số kim loại và một số base mạnh.
Aerosil	Hấp phụ các hợp chất amoni bậc 4 và các dẫn chất khác
Bột talc	Hấp phụ các hợp chất amoni bậc 4 và các dẫn chất khác
Magnesi, Calci stearat	Tăng phản ứng thuỷ phân và phân huỷ một số dược chất kém bền trong môi trường kiềm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aulton M.E - *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 1998.
2. Banker G.S., C.T. Rhodes - *Modern Pharmaceutics*, Third Ed., Marcel Dekker Inc., 1995.
3. Barry B.W - *Dermatological formulations (Percutaneous absorption)*, Marcel Dekker Inc., 1983.
4. Bộ môn Bào chế - *Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc*, NXB Y học, T.2, 1989.
5. Benita S. - *Microencapsulation: Method and Industrial application* - Marcel Dekker Inc., 1998.
6. Collett D.M., M.E. Aulton - *Pharmaceutical practice*, Churchill Livingstone, 1994.
7. Delattre J., P. Couvrer, F. Puisieux, I.R. Philippot, F. Schuber - *Les liposomes: Aspects technologiques, biologiques et pharmacologiques* - Les editions INSERM, 1993.
8. Gennaro A. R. - *Remington: The science and practice of pharmacy*, 20th Ed., 2000.
9. Gurny R., A. Teubneur - *Dermal and transdermal drug delivery*, Stuttgart, 1993
10. Kibbe A. H. - *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Ed., 2000.
11. Lachman L. *The theory and practice of industrial pharmacy*, Third Ed., Philadelphia, 1986.
12. Lieberman H.A., L. Lachman - *Pharmaceutical dosage forms (Tablets)*, Marcel Dekker Inc., 1989
13. Peter G. W., Francis L.S. Tse, Shrikant V. Dighe - *Pharmaceutical Bioequivalence* - Marcel Dekker Inc., 1991.
14. Smith E.W and H.I. Maibach - *Percutaneous penetration enhancers*, CRC Press, 1995.
15. Banakar U.V - *Pharmaceutical dissolution testing* - Marcel Dekker Inc., 1992

MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
CHƯƠNG 6: THUỐC PHUN MÙ	5
<i>Phạm Ngọc Bùng</i>	
I. Đại cương	5
1. Định nghĩa và vài nét về lịch sử phát triển	5
2. Ưu nhược điểm của dạng thuốc phun mù	6
3. Phân loại thuốc phun mù	7
II. Thành phần cấu tạo của thuốc phun mù	7
1. Chất đẩy	8
2. Bình chứa	14
3. Van	15
4. Đầu phun	18
5. Minh hoạ cấu tạo 1 số loại bình thuốc phun mù	20
III. Thiết kế công thức thuốc phun mù	22
1. Xây dựng công thức thuốc	22
2. Lựa chọn chất đẩy, bình chứa, van, đầu phun	29
IV. Kỹ thuật sản xuất thuốc phun mù	30
1. Thiết bị và kỹ thuật bào chế ở quy mô nhỏ	31
2. Sản xuất thuốc phun mù ở quy mô công nghiệp	32
3. Dụng cụ tạo thuốc phun mù ở các khoa phòng điều trị	33
V. Kiểm tra chất lượng thuốc phun mù	34
1. Kiểm nghiệm nguyên phụ liệu	34
2. Kiểm tra trong quá trình sản xuất	35
3. Kiểm nghiệm thành phẩm thuốc phun mù	36
IV. Một số ví dụ công thức thuốc phun mù	39
	263

CHƯƠNG 7. THUỐC MỠ	40
<i>Nguyễn Văn Long</i>	
I. Đại cương	40
1. Định nghĩa	40
2. Phân loại	40
3. Hệ điều trị qua da	42
4. Yêu cầu đối với thuốc mỡ	44
5. Cấu trúc, nhiệm vụ và chức năng sinh lý của da	44
II. Thành phần của thuốc mỡ	47
1. Dược chất	47
2. Tá dược	47
III. Kỹ thuật điều chế - sản xuất thuốc mỡ	68
1. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp hoà tan	68
2. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp trộn đều đơn giản	71
3. Điều chế thuốc mỡ bằng phương pháp nhũ hoá	77
IV. Kiểm tra chất lượng thuốc mỡ	82
1. Kiểm tra tính chất vật lý của thuốc mỡ và tá dược	82
2. Kiểm tra tính chất lưu biến của thuốc mỡ	84
3. Xác định khả năng giải phóng hoạt chất	87
4. Các chỉ tiêu khác	88
V. Sinh dược học thuốc mỡ	88
1. Đường hấp thu, cơ chế và các giai đoạn của sự hấp thu thuốc qua da	88
2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự thấm và hấp thu thuốc qua da	91
CHƯƠNG 8. CÁC DẠNG THUỐC ĐẶT	101
<i>(Vũ Văn Thảo)</i>	
I. Đại cương	101
1. Định nghĩa	101
2. Vài nét về lịch sử phát triển	101
3. Phân loại và đặc điểm của dạng thuốc đặt	102
4. Sự hấp thu dược chất từ thuốc đạn và các yếu tố ảnh hưởng	103
5. Yêu cầu chất lượng của các dạng thuốc đặt	107

II. Tá dược thuốc đặt	108
1. Các yêu cầu đối với tá dược thuốc đặt	108
2. Phân loại tá dược	108
3. Một số tá dược thông dụng	109
III. Kỹ thuật điều chế	115
1. Phương pháp đổ khuôn	115
2. Phương pháp nặn	127
3. Phương pháp ép khuôn	127
IV. Đóng gói và bảo quản thuốc đặt	128
V. Kiểm tra chất lượng thuốc đặt	128
1. Cảm quan	128
2. Độ đồng đều khối lượng	128
3. Kiểm tra độ tan rã	128
4. Định lượng dược chất trong một viên	129
5. Xác định khả năng giải phóng dược chất	129
6. Những nghiên cứu in vivo	130
CHƯƠNG 9: THUỐC BỘT - CỐM	131
<i>(Võ Xuân Minh)</i>	
PHẦN I. THUỐC BỘT	131
I. Đại cương	131
1. Định nghĩa	131
2. Phân loại	131
3. Ưu nhược điểm	134
II. Kỹ thuật nghiền rây	134
1. Nghiền bột	134
2. Rây	139
3. Một số đặc tính của tiểu phân dược chất rắn vận dụng trong bào chế	140
III. Kỹ thuật bào chế thuốc bột	143
1. Nguyên tắc bào chế bột kép	143
2. Bào chế một số bột kép đặc biệt	144

IV. Đóng gói bảo quản thuốc bột	150
1. Với bột không phân liều	150
2. Với bột phân liều	150
V. Đánh giá chất lượng	151
1. Về cảm quan	151
2. Tiêu chuẩn Dược điển	151
PHẦN II. THUỐC CỐM VÀ PELLET	152
1. Thuốc cốm	152
2. Cốm tan định lượng	154
II. Pellet	154
CHƯƠNG 10. THUỐC VIÊN	156
<i>(Võ Xuân Minh)</i>	
PHẦN I. VIÊN NÉN	156
I. Đại cương	156
1. Khái niệm và quá trình phát triển của viên nén	156
2. Ưu nhược điểm của viên nén	156
II. Kỹ thuật bào chế viên nén	157
1. Lựa chọn tá dược xây dựng công thức dập viên	157
2. Lựa chọn phương pháp tạo hạt - dập viên	168
3. Bao viên	175
III. Tiêu chuẩn chất lượng viên nén	177
1. Tiêu chuẩn Dược điển	177
2. Tiêu chuẩn nhà sản xuất	179
IV. Các yếu tố ảnh hưởng đến SKD viên nén	180
1. Ảnh hưởng của đường dùng, cách dùng	180
2. Ảnh hưởng của việc xây dựng công thức	184
3. Ảnh hưởng của phương pháp, quy trình dập viên	186
V. Một số thí dụ về viên nén	188
1. Viên nén vitamin B1	188
2. Viên nén vitamin C	188
3. Viên nén ampicilin	189

4. Viên nén paracetamol	189
5. Viên pha hỗn dịch Co - trimoxazol	190
6. Viên nén phụ khoa nystatin	190
VI. Một số viên nén đặc biệt	190
1. Viên ngậm	190
2. Viên đặt dưới lưỡi	192
3. Viên nhai	194
4. Viên sủi bọt	196
5. Viên tác dụng kéo dài	200
PHẦN II. VIÊN TRÒN	203
I. Đại cương	203
1. Định nghĩa	203
2. Phân loại	203
3. Ưu nhược điểm	204
II. Kỹ thuật bào chế	204
1. Các loại tá dược và cách lựa chọn	204
2. Kỹ thuật bào chế	206
III. Tiêu chuẩn chất lượng - bao gói và bảo quản	210
1. Tiêu chuẩn chất lượng	210
2. Đóng gói bảo quản	211
IV. Một số ví dụ	211
1. Viên tròn terpin - codein	211
2. Đơn thuốc	212
3. Hoàn điều kinh	212
4. Hoàn lục vị	213
CHƯƠNG 11. THUỐC NANG	214

(Phạm Thị Minh Huệ)

I. Đại cương	214
1. Khái niệm	214
2. Phân loại	214

3. Mục đích đóng thuốc vào nang	216
4. Ưu nhược điểm của nang thuốc	216
II. Kỹ thuật bào chế thuốc nang	217
1. Nang tinh bột	217
2. Nang mềm galatin	217
3. Nang cứng gelatin	221
4. Sinh khả dụng của nang thuốc	224
III. Tiêu chuẩn chất lượng thuốc nang	225
1. Độ đồng đều về hàm lượng	225
2. Độ đồng đều về khối lượng	225
3. Độ rã	225
4. Trắc nghiệm hoà tan	225
IV. Một số thí dụ về thuốc nang	226
1. Nang tetracyclin hydroclorid 250mg	226
2. Nang polygymax	226
3. Nang vitamin A	226
CHƯƠNG 12. HỆ TIỂU PHÂN VÀ LIPOSOME	227
<i>(Võ Xuân Minh)</i>	
I. Hệ tiểu phân micro	227
1. Microcapsule (vinang)	227
2. Microsphere (vi cầu)	230
II. Hệ tiểu phân nano	231
1. Nanocapsule	231
2. Nanosphere	232
III. Liposome	233
1. Điều chế liposome bằng phương pháp Bangham	235
2. Điều chế liposome bằng phương pháp Batzri và Korn	236
3. Điều chế liposome bằng phương pháp Deamer và Bangham	236
4. Điều chế liposome bằng phương pháp bốc hơi pha đảo	236
5. Đánh giá chất lượng hệ tiểu phân	238
6. Một số thí dụ về hệ tiểu phân	238

CHƯƠNG 13. TƯƠNG KÝ TRONG BÀO CHẾ	240
<i>(Nguyễn Văn Long)</i>	
I. Khái niệm	240
1. Tương tác, tương ký	240
2. Nguyên nhân	240
3. Kết quả của tương tác, tương ký	240
4. Các loại tương ký thường gặp	240
II. Một số nguyên tắc và biện pháp hay áp dụng để khắc phục tương ký trong bào chế	241
III. Một số tương tác, tương ký hay gặp trong bào chế	242
1. Tương ký vật lý	242
2. Tương ký hoá học	251
3. Một số tương ký và tương tác giữa tá dược với tá dược giữa tá dược với dược chất trong kỹ thuật bào chế các dạng thuốc.	257
<i>Tài liệu tham khảo</i>	262

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

**KỸ THUẬT BÀO CHẾ
VÀ SINH DƯỢC HỌC CÁC DẠNG THUỐC**
Tập II

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	DS. VŨ THỊ PHƯƠNG THẢO
<i>Sửa bản in:</i>	VŨ THỊ PHƯƠNG THẢO
<i>Trình bày bìa:</i>	DOÃN VƯỢNG

In 1.000 cuốn, khổ 19x27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Giấy phép xuất bản số: 2-102-1522/XB-QLXB ngày 20/12/2002.
In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2004.

