

BỘ Y TẾ

BÀO CHẾ và SINH DƯỢC HỌC

TẬP 2

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Mã số: Đ.20.Z.04

**NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC
HÀ NỘI – 2007**

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS.TS. LÊ QUAN NGHIỆM
TS. HUỖNH VĂN HOÁ

Những người biên soạn:

PGS.TS. LÊ QUAN NGHIỆM
TS. HUỲNH VĂN HOÁ
ThS. LÊ VĂN LĂNG
TS. LÊ HẬU
ThS. LÊ THỊ THU VÂN
TS. TRỊNH THỊ THU LOAN

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM
TS. NGUYỄN MẠNH PHA

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

770 - 2007/CXB/6 - 1676/GD

Mã số: 7K724M7 - DAI

Lời giới thiệu

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo **Dược sĩ đại học**. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách **BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các tác giả PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hoá, ThS. Lê Văn Lăng, TS. Lê Hậu, ThS. Lê Thị Thu Vân và TS. Trịnh Thị Thu Loan biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách **BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy - học chuyên ngành Dược sĩ đại học của Bộ Y tế thẩm định năm 2007. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy - học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; Cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Văn Long, TS. Nguyễn Thị Chung đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau sách được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO - BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

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

Bào chế học là môn học nghiên cứu về cơ sở lý thuyết và kỹ thuật thực hành về pha chế, sản xuất, kiểm tra chất lượng, đóng gói, bảo quản các dạng thuốc và các chế phẩm bào chế. Từ khi môn Sinh dược học ra đời, Bào chế học đã có những bước phát triển mạnh mẽ. Môn Bào chế – Sinh dược học nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố lý, hoá của dược chất, của tá dược, kỹ thuật bào chế, dạng thuốc... đến tác dụng của thuốc, từ đó hướng đến việc bào chế ra các dạng thuốc có hoạt tính trị liệu tốt nhất và ít tác dụng không mong muốn nhất.

Sách **Bào chế và Sinh dược học** được biên soạn căn cứ vào mục tiêu, yêu cầu đào tạo, khối lượng thời gian của môn Bào chế - Sinh dược học trong chương trình đào tạo Dược sĩ đại học hệ chính quy.

Cuốn sách này gồm 2 tập. Tập 1 có 5 chương: Chương 1 giới thiệu sơ lược về Bào chế và Sinh dược học, 4 chương tiếp theo trình bày các dạng thuốc thuộc hệ phân tán đồng thể. Tập 2 có 9 chương: từ chương 6 đến chương 12 tiếp tục trình bày về các dạng thuốc thuộc hệ phân tán dị thể; Chương 13 giới thiệu một vài dạng thuốc đặc biệt - hệ thống trị liệu và chương cuối cùng nêu một số hình thức tương kỵ và cách khắc phục trong pha chế. Trong mỗi chương, ngoài kỹ thuật bào chế còn trình bày thêm một số kỹ thuật cơ bản khác có liên quan đến việc bào chế các dạng thuốc này.

Trong từng bài, cấu trúc gồm: mục tiêu, nội dung và có thể có tài liệu đọc thêm. Cuối mỗi chương là các câu hỏi tự lượng giá. Phần mục tiêu xác định rõ các vấn đề sinh viên phải thực hiện được sau khi học, phần nội dung cung cấp các kiến thức cơ bản liên quan đến dạng thuốc, kỹ thuật bào chế, tiêu chuẩn chất lượng cũng như các thông tin về sinh dược học của dạng thuốc đó.

Để học tập có kết quả, sinh viên phải:

- Xác định rõ mục tiêu từng chương, từng bài.
- Thực hiện được các yêu cầu mà mục tiêu đã đề ra.
- Sau khi học, cần tự kiểm tra kiến thức bằng cách trả lời các câu hỏi tự lượng giá.
- Liên kết với phần thực hành để ứng dụng các kiến thức đã học trong bào chế các dạng thuốc.

Để dễ dàng tiếp thu bài học cũng như để hiểu biết toàn diện và chi tiết hơn, sinh viên phải dự giờ giảng và đọc thêm tài liệu có liên quan được giới thiệu trong phần cuối mỗi bài, mỗi chương hoặc tài liệu tham khảo của môn học.

Sách Bào chế và Sinh dược học được các giảng viên của Bộ môn Bào chế – Khoa Dược - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh biên soạn và đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định để làm tài liệu dạy - học chính thức của ngành Y tế trong giai đoạn hiện nay.

Do mới xuất bản lần đầu nên có thể còn nhiều thiếu sót, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp và sinh viên để cuốn sách ngày càng hoàn thiện hơn.

CÁC TÁC GIẢ

Chương 6

HỖN DỊCH - NHỮNG TƯƠNG

Bài 1

HỆ PHÂN TÁN DỊ THỂ LỎNG

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các hệ phân tán.
2. Nêu được các tính chất của hệ phân tán dị thể lỏng.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Hệ phân tán (disperse system) là một hệ trong đó *một hay nhiều chất* được phân tán vào một chất khác.

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

hệ phân tán gồm *pha phân tán* (tương phân tán, pha nội - internal phase) và *môi trường phân tán* (pha ngoại - external phase)

Trong hệ phân tán dị thể lỏng, pha phân tán là các tiểu phân có kích thước lớn.

Độ phân tán của hệ phân tán được biểu thị:

$$D = \frac{1}{d}$$

d: kích thước tiểu phân pha phân tán (cm)

Độ phân tán càng lớn khi kích thước tiểu phân pha phân tán càng bé.

2. PHÂN LOẠI CÁC HỆ PHÂN TÁN

2.1. Phân loại theo kích thước pha phân tán

Bảng 6.1. Phân loại hệ phân tán theo kích thước pha phân tán

Hệ phân tán	Kích thước pha phân tán
Đồng thể	< 1 nm
Keo (siêu vi dị thể)	1 - 100 nm
Dị thể	> 0,1 μm
- Vi dị thể	0,1 - 100 μm
- Dị thể thô	100 μm

2.2. Phân loại theo trạng thái của pha phân tán và môi trường phân tán

Bảng 6.2. Một số ví dụ về các hệ phân tán

Pha phân tán	Môi trường phân tán	Ví dụ
Khí	Lỏng	Bọt (Foam)
Khí	Rắn	Hỗn hợp hấp phụ (Adsorbate)
Lỏng	Khí	Wet spray (fog)
Lỏng	Lỏng	Nhũ tương (Emulsion)
Lỏng	Rắn	Hỗn hợp hấp phụ (Absorbate)
Rắn	Khí	Dry spray
Rắn	Lỏng	Hỗn dịch (Suspension)
Rắn	Rắn	Bột và cốm

3. ĐẶC ĐIỂM CỦA HỆ PHÂN TÁN LỎNG

Bảng 6.3. Đặc điểm của các hệ phân tán lỏng

Hệ phân tán đồng thể	Hệ phân tán keo	Hệ phân tán dị thể
- hệ phân tán phân tử, dung dịch thật - Kích thước ion hay phân tử 1nm (tương đương kích thước của môi trường phân tán)	- Dung dịch giả - hệ phân tán siêu vi dị thể 1 nm - 100 nm	0,1 - 100 μm

- Không quan sát được các tướng bằng mắt thường hay kính hiển vi	- Chỉ quan sát được bằng kính hiển vi điện tử	- Có thể quan sát được
- Trong suốt	- Tương đối trong hoặc đục lờ	- Đục rõ rệt
- bền, muốn tách phải kết tinh	- Khá bền và khá ổn định, tách bằng dùng một số yếu tố lý hoá	- Độ ổn định thấp, dễ tách lớp
- Có thể lọc với giấy lọc	- Có thể qua lọc thường (3 - 7 μ m), không qua màng siêu lọc	- Không đi qua lọc thường
- <i>Hiện tượng khuếch tán mạnh</i>	- <i>Chuyển động Brown</i> , khuếch tán yếu qua màng, có áp suất thẩm thấu yếu	- Hiện tượng khuếch tán rất yếu
		- Chuyển động Brown rất yếu
	- <i>Dạng phân tử hay micelle</i> , có điện tích nên có thể tách bằng điện di	- Đặc trưng bởi <i>bề mặt tiếp xúc</i>
		+ <i>Sức căng bề mặt</i>
		+ <i>Khả năng hấp phụ</i>
	- Hiện tượng Faraday - Tyndall	- Tính chất quang học và động học khác với hệ phân tán đồng thể
Dung dịch nước, cồn	Các dung dịch keo như gelatin, gôm, alcol polyvinyl, albumin bạc keo/nước...	Nhũ tương Hỗn dịch

* K, Na stearat tùy nồng độ là dung dịch thật hay dung dịch keo. Ở nồng độ micelle tới hạn (C.M.C) 1milimol/lit là dung dịch keo.

Hiện tượng khuếch tán: là kết quả của sự chuyển động phân tử làm cho phân tử của vật chất chuyển từ pha này sang pha kia và phân bố đều trong 2 pha.

Chuyển động Brown: quan sát dưới kính siêu hiển vi những phân tử này dao động thường xuyên, có thể do sự va chạm của những phân tử nước luôn luôn di chuyển rất nhanh trong mọi chiều.

Hiện tượng Faraday - Tyndal: dung dịch keo có khả năng khuếch tán ánh sáng (dung dịch đục) đặc biệt rõ khi nhìn dung dịch keo qua ánh sáng phản xạ trong khi dung dịch thật thì trong suốt.

Bài 2

NHỮ – TƯƠNG (Emulsiones)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm và thành phần chính của nhũ tương thuốc.
2. Liệt kê và giải thích được các yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành và bền vững của nhũ tương.
3. Giải thích được cơ chế tác động của 3 nhóm chất nhũ hoá.
4. Trình bày được tính chất, ưu nhược điểm của các chất nhũ hoá thông dụng.
5. Liệt kê được một số nguyên nhân làm cho việc điều chế nhũ tương thất bại.
6. Thành lập được công thức và áp dụng phương pháp phù hợp để điều chế một nhũ tương thuốc.

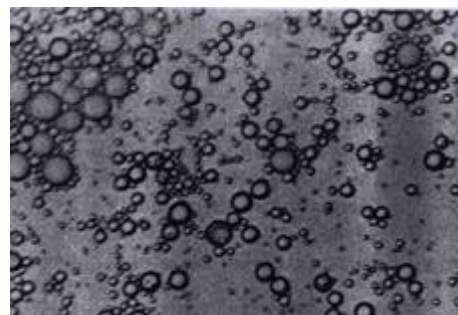
NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

1.1.1. Nhũ tương

Nhũ tương là một hệ phân tán vi dị thể gồm 2 pha lỏng không đồng tan vào nhau, trong đó một pha lỏng gọi là pha phân tán được phân tán đồng nhất dưới dạng giọt mịn trong một pha lỏng khác gọi là môi trường phân tán.



Hình 6.1. Nhũ tương

1.1.2. Nhũ tương thuốc

Theo Dược điển Việt Nam (DĐVN), nhũ tương thuốc gồm các dạng thuốc lỏng hoặc mềm để uống, tiêm, dùng ngoài; được điều chế bằng cách dùng tác dụng của các *chất nhũ hoá* thích hợp để trộn đều 2 chất lỏng không đồng tan được gọi một cách quy ước là *dầu* và *nước*.

1.2. Thuật ngữ quy ước

Pha Nước (tướng Nước) chỉ chất lỏng phân cực.

Pha Dầu (tướng Dầu) chỉ chất lỏng không phân cực hoặc rất ít phân cực.

Pha phân tán, pha nội, tướng nội, tướng phân tán hoặc pha không liên tục là chất lỏng ở trạng thái phân tán thành giọt mịn.

Pha ngoại, tướng ngoại, môi trường phân tán hoặc pha liên tục là chất lỏng chứa đựng chất lỏng phân tán.

1.3. Thành phần chính của nhũ tương

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

Trong các nhũ tương thuốc.

Pha Dầu: bao gồm tất cả các dược chất và chất dẫn hoặc tá dược không phân cực hoặc rất ít phân cực như các loại dầu, mỡ, sáp, tinh dầu, nhựa, các dược chất hoà tan được trong dầu...

Pha Nước: bao gồm các chất lỏng phân cực như nước thơm, nước sắc, nước hãm, ethanol, glycerol... và các dược chất hoặc chất phụ dễ hoà tan trong các chất lỏng trên.

Chất nhũ hoá: Trong đa số các trường hợp, để giúp cho nhũ tương hình thành và có độ bền nhất định thường cần đến những chất trung gian đặc biệt được gọi là *chất nhũ hoá*.

Khi nồng độ pha phân tán $\leq 0,2\%$ có thể không dùng chất nhũ hoá từ $0,2 - 2\%$ có thể ổn định bằng cách tăng độ nhớt; $> 2\%$ phải dùng chất nhũ hoá thì nhũ tương mới bền.

1.4. Kiểu nhũ tương

- Các kiểu nhũ tương đơn giản (simple emulsion) gồm hai pha. Tùy theo môi trường phân tán là nước hay dầu có 2 kiểu được gọi quy ước là:

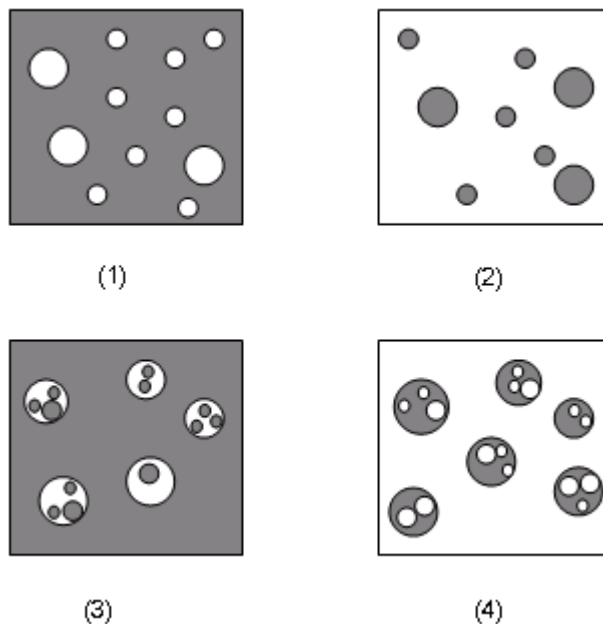
Nhũ tương dầu trong nước viết là D/N (O/W hoặc H/E).

Nhũ tương nước trong dầu viết là N/D (W/O hoặc E/H).

- Nhũ tương kép (complex double, multiple emulsion) được điều chế bằng cách phân tán một nhũ tương vào trong một môi trường phân tán khác.

Ví dụ, nhũ tương D/N/D có thể xem là một nhũ tương N/D mà bản thân các giọt nước đã chứa các giọt dầu nhỏ hơn trong đó.

Kiểu nhũ tương được hình thành phụ thuộc chủ yếu vào độ tan tương đối trong các pha của chất nhũ hoá. Theo quy tắc Bancroft, chất nhũ hoá tan trong pha nào thì pha đó sẽ trở thành tương ngoại. Như vậy, các polyme thân nước và các chất diện hoạt thân nước tạo nhũ tương D/N, các chất diện hoạt thân dầu tạo nhũ tương N/D.



Hình 6.2. Các kiểu nhũ tương (1) N/D; (2) D/N; (3) D/N/D; (4) N/D/N

1.5. Phân loại nhũ tương

* Theo kiểu nhũ tương như D/N, N/D, D/N/D, N/D/N...

* Theo nguồn gốc

- Nhũ tương thiên nhiên (sữa, lòng đỏ trứng).

- Nhũ tương nhân tạo được điều chế bằng cách dùng chất nhũ hoá để phối hợp hai pha dầu và nước.

* Theo nồng độ pha phân tán

- Nhũ tương loãng: khi nồng độ pha phân tán $\leq 2\%$.

- Nhũ tương đặc: khi nồng độ pha phân tán $> 2\%$.

Trong thực tế, đa số các nhũ tương thuộc là các nhũ tương đặc có nồng độ pha phân tán 10 - 50%.

Về lý thuyết, pha phân tán có thể chiếm tỷ lệ lên đến 74% thể tích đối với nhũ tương D/N nếu chọn được chất nhũ hoá thích hợp.

Rất khó điều chế nhũ tương N/D với tỷ lệ pha phân tán lớn hơn 50% do có cơ chế hiệu ứng không gian liên quan đến độ ổn định. Đối với các nhũ tương này, khi cho thêm nước có thể xảy ra hiện tượng đảo pha.

* Theo kích thước pha phân tán

- Nhũ tương thô (macroemulsion)

Kích thước của các tiểu phân phân tán thường trong khoảng 0,1 - 50 μ m và có thể quan sát được dưới kính hiển vi.

- Vi nhũ tương (microemulsion) là dạng nhũ tương có các tiểu phân phân tán ở kích thước hạt keo (colloidal dimension), thường trong khoảng 10 - 100nm. Vi nhũ tương rất bền và trong suốt chứ không trắng đục như nhũ tương thô đại.

* Theo đường sử dụng: nhũ tương uống, tiêm, dùng ngoài...

1.6. Ứng dụng của nhũ tương trong ngành Dược

Nhũ tương có nhiều ứng dụng:

- Dùng đưa thuốc qua đường uống, qua da và qua trực tràng khi dược chất là dầu hoặc dược chất tan trong dầu dưới dạng bào chế có nồng độ, hàm lượng thích hợp.

- Làm cho thuốc dễ uống khi dược chất là dầu vì làm giảm tính nhờn và che dấu vị khó chịu của dầu. Ví dụ, nhũ tương dầu gan cá, nhũ tương dầu parafin, nhũ tương dầu thầu dầu,... Nhũ tương dùng đường uống phải là kiểu D/N.

- Gia tăng sự hấp thu của dầu và các dược chất tan trong dầu tại thành ruột non.

- Kiểu nhũ tương dùng đường tiêm phụ thuộc vào đường cho thuốc và mục đích trị liệu. Kiểu D/N có thể được sử dụng cho mọi đường tiêm, kiểu *N/D chỉ dùng tiêm bắp hoặc dưới da* để cho tác dụng kéo dài. Ví dụ nhũ tương tiêm bắp của một số vaccin có tác dụng kéo dài làm tăng cường đáp ứng kháng thể, kéo dài thời gian miễn dịch.

- Các chế phẩm dinh dưỡng toàn thân dùng qua đường tiêm dưới dạng nhũ tương. Các nhũ tương vô trùng được chỉ định để đưa các chất béo, carbohydrat và vitamin vào cơ thể bệnh nhân suy nhược. Vài nhũ tương D/N hiện đang lưu hành trên thị trường với tiểu phân phân tán có kích thước trong khoảng 0,5 - 2 μ m, tương tự như kích thước của các vi đường trấp (là các tiểu phân béo thiên nhiên có trong máu).

- Các thuốc dùng ngoài là các dạng bào chế ứng dụng cấu trúc nhũ tương nhiều nhất. Cả hai loại nhũ tương N/D và D/N đều được sử dụng cho các thuốc dùng ngoài do khả năng dẫn thuốc qua da tốt (làm tăng hiệu quả trị liệu của chế phẩm).

- Đôi khi các dược chất hoặc tá dược được điều chế thành dạng nhũ tương ở nồng độ thích hợp để tiện bảo quản như nhũ tương Chloroform B.P. hoặc nhũ tương tinh dầu bạc hà B.P.

2. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH VÀ BỀN VỮNG CỦA NHỮ TƯƠNG

Về phương diện vật lý, một nhũ tương thường có khuynh hướng trở về trạng thái ban đầu, nghĩa là tách thành 2 pha riêng biệt. Có nhiều quá trình xảy ra dẫn đến sự tách lớp, trong đó có những quá trình thuận nghịch và những quá trình một chiều.

Sự lên bông (flocculation):

Sự lên bông mô tả sự liên kết yếu giữa các giọt chất lỏng pha phân tán nhưng vẫn ngăn cách nhau bởi một lớp mỏng của pha liên tục, nhũ tương có thể trở về trạng thái phân tán đều khi lắc. Sự lên bông còn có thể khơi mào cho sự kết dính.

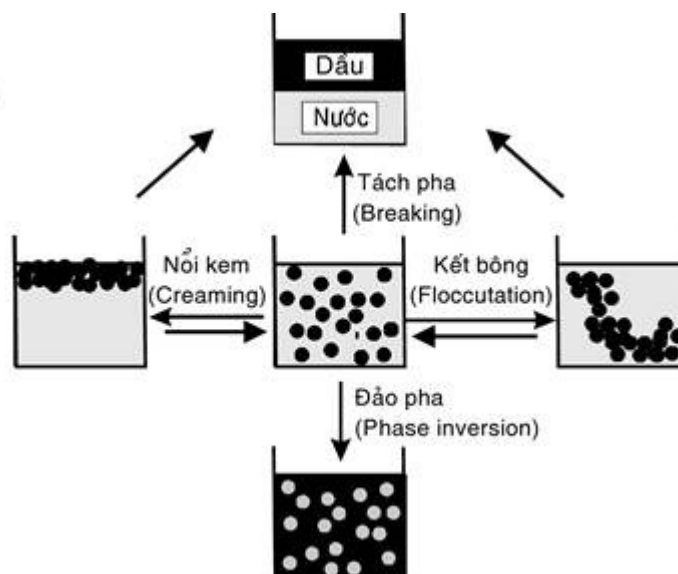
Sự nổi kem (creaming) hay *sự lắng cặn* (sedimentation):

Các giọt của pha phân tán hay khối kết bông bị tách ra dưới ảnh hưởng của trọng lực tạo thành một lớp nhũ tương có nồng độ đậm đặc ở phía trên (sự nổi kem) hoặc phía dưới (sự lắng cặn).

Sự kết dính (coalescence):

Các giọt của pha phân tán kết dính thành giọt có kích thước lớn hơn giọt ban đầu và hiện tượng này tiếp tục sẽ dẫn đến sự tách pha. Nếu có sự kết dính, nhũ tương bị phá vỡ hoàn toàn và không hồi phục được.

Ngoài các hiện tượng trên còn có hiện tượng *đảo pha*. Nguyên nhân của hiện tượng đảo pha thường là do sự tương tác của các thành phần trong công thức làm phá vỡ hoặc thay đổi tính chất của chất nhũ hoá.



Hình 6.3. Các biến đổi của nhũ tương

Hệ thức Stokes dùng để tính vận tốc tách ra của các tiểu phân phân tán, cho phép xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến sự bền vững của nhũ tương.

$$V = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta}$$

V: vận tốc tách ra của các tiểu phân pha phân tán (cm/s)

r: bán kính của các giọt chất lỏng (cm)

$d_1 - d_2$: hiệu số tỷ trọng giữa hai pha

η : độ nhớt của môi trường phân tán

g: gia tốc trọng trường (980 cm/s^2). Sự quan trọng của gia tốc trọng trường được ứng dụng trong việc theo dõi nhanh độ ổn định của nhũ tương bằng phương pháp ly tâm để gia tốc sự tách lớp.

Nhũ tương càng bền khi vận tốc tách lớp càng nhỏ.

2.1. Ảnh hưởng do chênh lệch tỷ trọng của 2 pha

Nhũ tương càng bền khi sự chênh lệch tỷ trọng giữa 2 pha càng nhỏ.

Ví dụ lắc *dầu hướng dương với ethanol 60%* sẽ cho nhũ tương bền do tỷ trọng của dầu hướng dương và của ethanol 60% tương đương nhau. Tuy nhiên, khi lắc *dầu hướng dương với nước* hay *bromoform với nước* thì nhũ tương thường không vững bền do sự chênh lệch tỷ trọng đáng kể giữa hai pha.

Trong thực tế, tỷ trọng giữa 2 pha thường khác nhau nhiều. Sự tập trung các tiểu phân của pha phân tán xuống đáy hay trên bề mặt của nhũ tương sẽ làm giảm khoảng cách giữa các tiểu phân pha phân tán, xác suất va chạm và kết hợp giữa các tiểu phân dưới tác dụng của sức căng bề mặt sẽ tăng lên và có thể dẫn tới sự tách lớp.

Giải quyết trong pha chế:

- Tăng tỷ trọng của môi trường phân tán của nhũ tương D/N bằng cách thêm vào môi trường phân tán các chất có tỷ trọng lớn hơn nước như kết hợp với các chất có tác dụng làm ngọt, làm tăng độ nhớt. Tuy nhiên, biện pháp này không làm tăng tỷ trọng được nhiều.

- Giảm tỷ trọng của pha phân tán của nhũ tương D/N khi pha phân tán có tỷ trọng lớn như trường hợp của bromoform. Bromoform có tỷ trọng 2,8. Rất khó phân tán bromoform vào nước do sự chênh lệch tỷ trọng giữa hai pha quá lớn. Do đó bromoform được hoà tan trong lượng dầu thích hợp để làm giảm tỷ trọng của pha dầu xuống.

2.2. Ảnh hưởng do kích thước tiểu phân của pha phân tán

Nhũ tương bền khi kích thước tiểu phân của pha phân tán nhỏ. Khi tiểu phân có kích thước lớn, vận tốc tách lớp xảy ra nhanh hơn dẫn đến *hiện tượng lắng cặn* (lắng xuống đáy) hay *hiện tượng kết bông*, hai hiện tượng trên có thể khơi mào cho sự tách pha dễ dàng hơn.

Trong điều chế pha nội được phân tán bằng tác dụng của lực cơ học. Lực phân tán lớn tác động trong thời gian thích hợp làm cho kích thước tiểu phân pha nội càng nhỏ và đồng đều. Tuy nhiên, sức căng liên bề mặt giữa 2 pha lớn cũng cản trở quá trình phân tán.

2.3. Ảnh hưởng do độ nhớt của môi trường phân tán

Nhũ tương càng bền khi độ nhớt của môi trường phân tán càng lớn. Độ nhớt lớn làm cho sự chuyển động của tiểu phân pha phân tán giảm xuống, sự va chạm giữa các tiểu phân và sự kết hợp thành giọt lớn hơn sẽ được giảm thiểu, điều này giải thích các nhũ tương lỏng kém bền hơn các dạng thuốc mỡ, đạn, trứng có thể chất đặc sệt kiểu nhũ tương.

Để làm tăng độ nhớt của pha ngoại khi pha chế các nhũ tương D/N thường sử dụng các chất tăng độ nhớt như siro, glycerol, PEG, các gom, thạch, dẫn chất cellulose, các chất rắn dạng hạt rất nhỏ như bentonit... Đối với các nhũ tương N/D dùng các xà phòng stearat kim loại... vừa làm chất nhũ hoá vừa làm tăng độ nhớt pha ngoại.

2.4. Ảnh hưởng của sức căng liên bề mặt giữa 2 pha lỏng không đồng tan

Khi phân tán để phân chia một pha lỏng thành các tiểu phân có kích thước nhỏ trong môi trường không đồng tan làm cho diện tích bề mặt tiếp xúc giữa 2 pha tăng lên, năng lượng tự do bề mặt của hệ thống cũng tăng tương ứng theo biểu thức:

$$\epsilon = \delta \cdot S$$

ϵ : Năng lượng bề mặt tự do (N.m)

δ : Sức căng liên bề mặt (N/m)

S: Diện tích liên bề mặt (m²)

Sự tăng năng lượng tự do bề mặt làm tăng tính bất ổn định về mặt động học của hệ phân tán. Để đạt được trạng thái bền hệ cần có năng lượng tự do tối thiểu do đó cân bằng của hệ sẽ đạt được khi $\epsilon = 0$. Theo phương trình trên điều này có thể đạt được bằng cách giảm sức căng liên bề mặt (δ) hoặc giảm diện tích tiếp xúc bề mặt (S). Để giảm diện tích bề mặt, các giọt có khuynh hướng co lại thành hình cầu và khi gần nhau, các giọt chất lỏng có khuynh hướng kết tụ lại để giảm diện tích bề mặt trong khi sức căng bề mặt không thay đổi. Sự kết tụ sẽ tiếp tục xảy ra cho đến khi diện tích tiếp xúc bề mặt giữa 2 pha thu lại như ban đầu, dẫn đến sự tách pha hoàn toàn.

Vì vậy, để nhũ tương được bền vững ở mức độ phân tán đạt được, phải làm giảm sức căng bề mặt tiếp xúc giữa 2 pha bằng tác dụng của các chất nhũ hoá.

2.5. Ảnh hưởng do tỷ lệ của pha phân tán

Nhũ tương càng bền khi nồng độ của pha phân tán càng nhỏ. Ví dụ nhũ tương điều chế với 0,2ml dầu trong 1000ml nước sẽ bền hơn nhũ tương điều chế với 2ml dầu trong 1000ml nước.

Trong thực tế, các nhũ tương thuốc là nhũ tương đặc, tỷ lệ pha phân tán chiếm từ 2 - 50% nên khi điều chế phải có chất nhũ hoá thích hợp.

2.6. Ảnh hưởng của chuyển động Brown

Chuyển động Brown là kết quả lực đẩy của các phân tử môi trường phân tán trên những tiểu phân của pha phân tán. Chuyển động này làm thay đổi hướng chuyển động bình thường của các tiểu phân (quá trình xích lại gần nhau của các tiểu phân để đạt tới cân bằng) làm các tiểu phân này rời xa những vị trí tự nhiên trong cân bằng, chống lại khuynh hướng kết hợp lại, do đó giúp nhũ tương ổn định hơn.

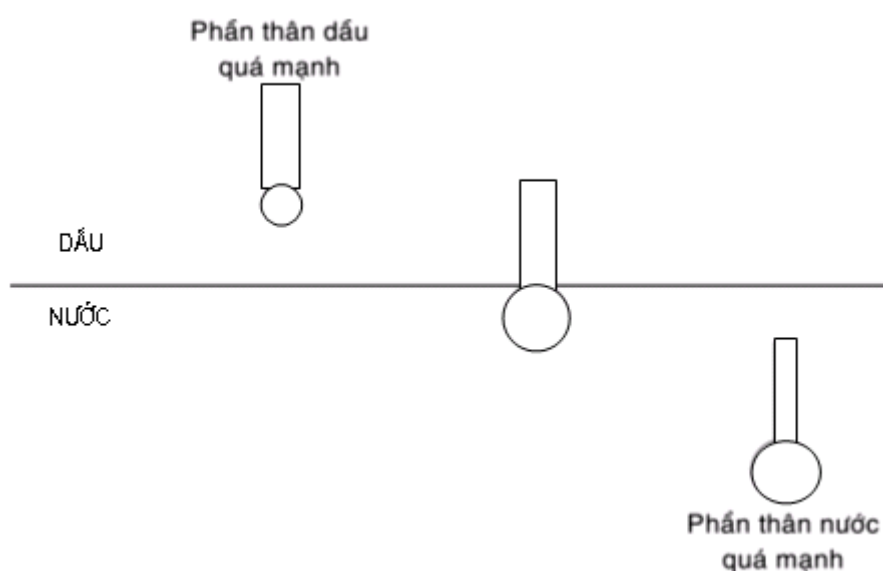
2.7. Ảnh hưởng của chất nhũ hoá

Chất nhũ hoá vừa giúp phân tán để tạo thành nhũ tương ở giai đoạn bào chế, vừa giúp cho nhũ tương ổn định trong suốt quá trình bảo quản. Chất nhũ hoá thường được phân loại theo 3 nhóm gồm các chất hoạt động bề mặt (chất diện hoạt), các chất nhũ hoá thiên nhiên có phân tử lớn, các chất rắn ở dạng phân chia thật mịn.

2.7.1. Chất nhũ hoá diện hoạt

Chất nhũ hoá diện hoạt có tác dụng làm giảm sức căng liên bề mặt tiếp xúc giữa 2 pha, tạo lớp áo bảo vệ xung quanh các tiểu phân của pha phân tán. Tùy theo bản chất dễ tan trong nước hoặc trong dầu sẽ tạo ra kiểu nhũ tương D/N hoặc N/D.

Phân tử chất diện hoạt điển hình gồm 2 phần khác nhau, *phần phân cực thân nước* và *phần không phân cực thân dầu*. Hai phần này có một *tương quan nhất định* nhưng *không cân bằng* với nhau về kích thước, độ mạnh. Phần nào trội hơn sẽ quy định tính hoà tan hoặc tính thấm của chất diện hoạt và do đó sẽ quyết định kiểu nhũ tương.



Hình 6.4. Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử đến độ tan trong các pha

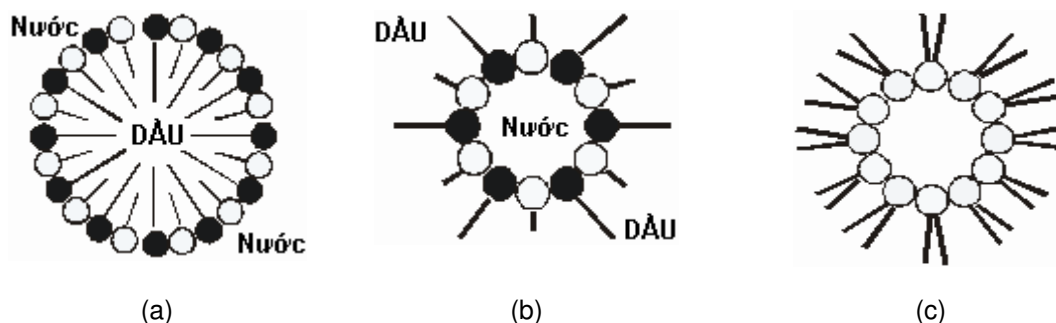
Một chất diện hoạt *phải không có sự cân bằng* nhưng *cũng không được có sự chênh lệch thái quá* giữa 2 phần thân nước và thân dầu. Tương quan thân nước - thân dầu được xác định bằng trị số HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance).

Cơ chế tác động của chất nhũ hoá diện hoạt:

Khi cho một chất nhũ hoá diện hoạt vào 2 pha, dưới tác dụng của lực gây phân tán, các phân tử chất này sẽ tập trung lên các bề mặt tiếp xúc mới được tạo ra, định hướng để thoả mãn ái lực của cả hai phần trong phân tử của chúng, phần thân nước quay về pha Nước, hoà tan trong nước và làm giảm sức căng bề mặt của nước, phần thân dầu quay về pha Dầu hoà tan trong dầu và giảm sức căng bề mặt của dầu và tạo ra một màng đơn phân tử đứng trung gian như lớp đệm - lớp áo bảo vệ - giữa dầu và nước.

Nhưng do 2 phần thân nước và thân dầu của phân tử chất nhũ hoá bao giờ cũng có một phần trội hơn, có kích thước lớn hơn phần kia, nên khi tập trung ở bề mặt tiếp xúc, các phân tử sẽ không xếp song song mà xếp thành hình cong rẽ quạt, màng trung gian do chúng tạo ra sẽ cong vòng cung về phía 1 trong 2 pha lỏng, bao lấy pha kia, biến pha kia thành tướng nội và do đó xác định kiểu nhũ tương D/N, N/D tùy theo phần thân nước trội hơn hay phần thân dầu trội hơn.

Trường hợp chất nhũ hoá điện hoạt ion hoá trong nước, lớp áo sẽ tích điện làm tiểu phân có điện tích. Ví dụ như xà phòng natri oleat là chất nhũ hoá tạo nhũ tương D/N với các tiểu phân pha dầu được bao bọc bởi lớp áo có Na^+ hướng ra pha nước, vì vậy các tiểu phân dầu mang lớp áo tích điện dương và tạo ra lực đẩy tĩnh điện giữa các tiểu phân giúp nhũ tương bền hơn.



Hình 6.5. (a) Nhũ tương D/N; (b) và (c): Nhũ tương N/D

Khi phối hợp 2 chất nhũ hoá điện hoạt của 2 kiểu nhũ tương với tỷ lệ thích hợp sẽ thu được nhũ tương xác định bền hơn khi sử dụng riêng lẻ từng chất nhũ hoá. Lớp áo bảo vệ là màng đa phân tử, các phân tử do có kích thước khác nhau nên xếp xen kẽ dày đặc hơn, khít hơn nên có độ bền cơ học cao. Khi đó, kiểu nhũ tương hình thành tùy thuộc tỷ lệ phối hợp của 2 chất nhũ hoá.

Các chất nhũ hoá điện hoạt là *chất nhũ hoá gây phân tán* vì có tác dụng làm giảm sức căng liên bề mặt nên làm cho nhũ tương dễ hình thành khi có tác dụng của lực gây phân tán và tạo điều kiện cho nhũ tương ổn định.

2.7.2. *Chất nhũ hoá keo thân nước phân tử lớn*

Các chất này chứa nhiều nhóm $-\text{OH}$, trương nở trong nước thành các *micelle*. Khi có lực gây phân tán, các micelle sẽ tích tụ lên bề mặt tiếp xúc với các tiểu phân dầu tạo thành lớp áo dẻo dai, bền cơ học và đôi khi có tích điện, tạo ra kiểu nhũ tương D/N.

Mặt khác, các chất keo thân nước có đặc tính dễ trương nở trong nước thành dịch keo có độ nhớt lớn do đó làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán.

2.7.3. *Các chất nhũ hoá loại rắn dạng hạt rất nhỏ*

Các chất này không hoà tan nhưng *có bề mặt thấm được cả pha dầu lẫn pha nước*, tuy nhiên khả năng thấm không đều, có thể thấm mạnh hơn với dầu hoặc với nước.

Khi cho các chất này vào hỗn hợp hai pha không đồng tan, dưới tác dụng của lực gây phân tán, các chất này sẽ phân bố trên bề mặt tiếp xúc tạo một lớp trung gian cong vòng cung về pha lỏng mà chúng được thấm nhiều hơn và bao bọc các tiểu phân của pha lỏng thứ hai, biến pha lỏng thứ hai thành pha nội và tạo kiểu nhũ tương xác định.

Ví dụ:

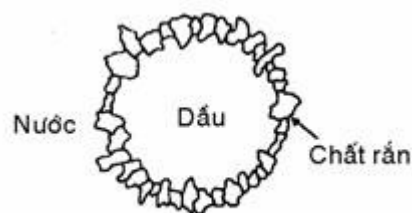
- Magnesi oxyd, magnesi trisilicat, nhôm oxyd, thấm nước mạnh hơn nên tạo nhũ tương kiểu D/N.

- Than động vật, than chì (graphite) thấm dầu mạnh hơn nên tạo nhũ tương kiểu N/D.

- Riêng đối với bentonit, nếu phân tán vào nước trước thì thấm nước mạnh hơn và tạo nhũ tương kiểu D/N và ngược lại sẽ tạo kiểu N/D.

Ngoài ra, khi phân tán trong nước, các hạt này cũng tích điện và làm tăng độ nhớt môi trường phân tán.

Hai nhóm chất nhũ hoá keo thân nước phân tử lớn và loại rắn dạng hạt rất nhỏ được gọi là *chất nhũ hoá ổn định* vì có tác dụng làm ổn định vững bền các nhũ tương đã được hình thành do lực phân tán.



Hình 6.6. Cơ chế tác động của chất nhũ hoá dạng rắn phân chia mịn

Tóm lại:

Bản chất của chất nhũ hoá sử dụng có ảnh hưởng đến kiểu và độ bền vững của nhũ tương.

Nên phối hợp 2 hoặc nhiều chất nhũ hoá, phối hợp chất nhũ hoá gây phân tán và chất nhũ hoá ổn định.

Phải dùng lượng chất nhũ hoá đủ với nồng độ thích hợp để tạo lớp áo bảo vệ liên tục bền vững.

Các yếu tố như pH, nhiệt độ, chất điện giải, chất háo nước có thể làm biến đổi tính chất của chất nhũ hoá.

2.8. Ảnh hưởng do thời gian phân tán và cường độ của lực gây phân tán

Cần xác định *thời gian tối ưu* cho quá trình nhũ hoá (thường nằm trong khoảng 1 - 5 phút).

Trong điều kiện bình thường, kích thước các tiểu phân phân tán giảm đi rất nhanh trong những giây ban đầu và dần dần đạt đến giá trị tới hạn sau 1 - 5 phút. Trong giai đoạn này, sự phân tán chiếm ưu thế, sau đó là giai đoạn cân bằng giữa quá trình phân tán và quá trình ngưng tụ. Nếu vượt quá thời gian tối ưu thì sự tiêu hao năng lượng không cần thiết và chất lượng nhũ tương cũng không tốt hơn.

Cường độ lực gây phân tán càng lớn thì nhũ tương càng dễ hình thành trong thời gian ngắn.

2.9. Ảnh hưởng của nhiệt độ, pH và các chất điện giải

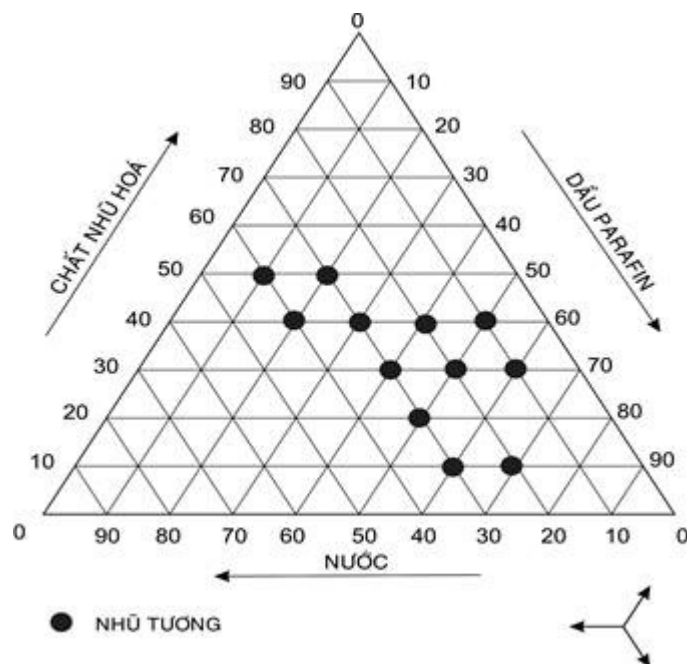
Trong quá trình điều chế nhũ tương, cần kiểm soát nhiệt độ của hỗn hợp một cách thích hợp vì nhiệt độ tăng làm sức căng liên bề mặt và độ nhớt giảm tạo điều kiện cho sự nhũ hoá nhanh hơn và dễ hơn. Nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp sẽ đưa đến sự ngưng tụ các tiểu phân làm giảm chất lượng của nhũ tương.

Mỗi chất nhũ hoá ổn định trong một khoảng pH thích hợp, do đó cần chú ý đến pH của chế phẩm hoặc thay đổi chất nhũ hoá.

Các chất điện giải nồng độ cao có thể làm tách lớp nhũ tương trong khi điều chế hay trong thời gian bảo quản.

3. THÀNH LẬP CÔNG THỨC MỘT NHỮ TƯƠNG

Để thành lập công thức một nhũ tương, phải xác định *mục đích sử dụng* của nhũ tương (uống, tiêm hay dùng ngoài), *kiểu nhũ tương* (D/N hay N/D) để chọn chất nhũ hoá, tá dược thích hợp.



Hình 6.7. Biểu đồ 3 thành phần: Dầu - Nước - Chất nhũ hoá

Tỷ lệ của pha Dầu, pha Nước và chất nhũ hoá có thể xác định bằng biểu đồ 3 thành phần (giản đồ 3 pha).

Điều chế hỗn hợp gồm pha Dầu, pha Nước và chất nhũ hoá (hoặc một hỗn hợp các chất nhũ hoá) với nhiều tỷ lệ khác nhau. Ghi nhận tính chất của mỗi hỗn hợp thu được (dung dịch, dung dịch keo, tách lớp, nhũ tương thô, nhũ tương mịn,...) trên một tam giác đều mà mỗi điểm trên bề mặt tam giác tương ứng với tỷ lệ nhất định của 3 thành phần.

Biểu đồ 3 thành phần cho kết quả vùng nhũ tương mịn và ổn định.

4. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NHũ TƯƠNG

Để điều chế một nhũ tương đạt yêu cầu, cần phải lưu ý:

- Thiết bị và lực gây phân tán phải phù hợp với phương pháp điều chế nhũ tương
- Điều chế ở nhiệt độ thích hợp. Trong trường hợp cần đun nóng chảy pha dầu để hoà tan các chất tan trong dầu thì phải đun nóng pha nước ở nhiệt độ cao hơn pha dầu từ 3 - 5°C.

Phối hợp các dược chất khi điều chế nhũ tương tuân theo những nguyên tắc sau:

- Các dược chất dễ tan trong pha Nước được hoà tan trong pha Nước.
- Các hoạt chất độc mạnh, để tránh nhầm lẫn và hư hao nên hoà tan trước vào một lượng nhỏ nước hoặc dầu trước khi tiến hành phối hợp.
- Các hoạt chất tan trong dầu như camphor, bromoform, vitamin A, E được hoà tan vào pha Dầu phải tăng lượng chất nhũ hoá thích hợp.
- Các thành phần tan trong pha nội phải hoà tan trong pha nội trước khi tiến hành nhũ hoá. Các thành phần tan trong pha ngoại tùy từng trường hợp có thể phối hợp trước hay sau khi nhũ hoá.

- Các hoạt chất không tan trong nước, không tan trong dầu như muối bismuth được điều chế dưới dạng hỗn - nhũ tương bằng cách nghiền mịn (khô) rồi nghiền ướt và pha loãng với nhũ tương đã điều chế.

Kỹ thuật điều chế nhũ tương thuốc đã được mô tả bởi White: Sự điều chế nhũ tương được thực hiện bằng cách phân chia pha nội thành những giọt nhỏ và phân tán chúng trong pha ngoại. Kỹ thuật này có thể được thực hiện bằng phương tiện đơn giản như cối chày hoặc bằng các máy trộn nhũ tương cao tốc. Chất nhũ hoá không những có vai trò giúp làm giảm lực khuấy trộn mà còn giúp cho nhũ tương bền vững hơn.

Nhũ tương có thể được điều chế theo các phương pháp sau:

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

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

Nguyên tắc:

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

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

Ví dụ, khi điều chế nhũ tương D/N, các chất tan trong nước được hoà tan vào nước, các chất tan trong dầu được trộn thành hỗn hợp đồng nhất với dầu. Hỗn hợp pha dầu được phối hợp từng lượng nhỏ vào pha nước kèm theo lực phân tán thích hợp. Đôi khi, để quá trình phân tán tốt hơn, không được dùng tất cả nước để trộn với chất nhũ hoá. Sau khi nhũ tương đã chứa pha dầu hình thành mới thêm lượng nước còn lại vào.

Ví dụ:	Dầu	500 ml
	Gelatin A	8 g
	Acid tartric	0,6 g
	Chất tạo mùi	vừa đủ
	Ethanol	60 ml
	Nước tinh khiết vừa đủ	1000 ml

Điều chế: Cho gelatin và acid tartric vào khoảng 300 ml nước, để yên vài phút, đun nóng đến khi gelatin hoà tan hoàn toàn, sau đó nâng nhiệt độ hỗn hợp đến 98°C và duy trì nhiệt độ này trong khoảng 20 phút. Để nguội đến 50°C, thêm chất tạo mùi, cồn và nước để điều chỉnh đến 500 ml. Thêm dầu, phân tán thành nhũ tương đồng nhất. Điều chỉnh thể tích. Có thể chuyển qua máy đồng nhất hoá hoặc máy xay keo để xử lý cho đến khi đạt yêu cầu.

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

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

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

Nguyên tắc:

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

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

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

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

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

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

4.3. Các phương pháp đặc biệt

4.3.1. Trộn lẫn 2 pha sau khi đun nóng

Phương pháp này áp dụng trong hai trường hợp.

Trong công thức có sáp hoặc các chất cần thiết đun chảy.

Nguyên tắc:

Thành phần thân dầu, dầu và sáp được đun chảy thành hỗn hợp đồng nhất. Thành phần tan trong nước được hoà tan và đun nóng ở nhiệt độ cao hơn một ít so với pha dầu (3 - 5°C). Trộn đều 2 pha và phân tán cho đến khi nguội.

Đề thuận tiện, nhưng không bắt buộc, pha nước được đổ vào pha dầu.

Phương pháp này thường dùng để điều chế nhũ tương có thể chất đặc như các thuốc mỡ hay kem bôi da.

Ví dụ:	Kali hydroxid	0,75 g
	Acid stearic	15 g

Glycerin	5 g
Chất thơm	vừa đủ
Chất bảo quản	vừa đủ
Nước cất	vừa đủ 100 g

• Đun nóng để giảm độ nhớt 2 pha khi phân tán. áp dụng khi điều chế các nhũ tương có thể chất đặc như trường hợp điều chế nhũ tương dầu hạt bông có kết hợp với dược chất rắn là sulfadiazin tạo sản phẩm có thể chất đặc có cấu trúc hỗn nhũ tương.

Dầu hạt bông	460 g
Sulfadiazin	200 g
Sorbitan monostearat	84 g
Polyoxyethylen 20 sorbitan monostearat	36 g
Natri benzoat	2 g
Chất làm ngọt	vừa đủ
Hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	1000 g

Quy trình điều chế công thức trên theo Rieger:

- Đun nóng 3 thành phần đầu tiên đến 50°C và nghiền qua máy xay keo (1).
- Thêm hỗn hợp 4 thành phần tiếp theo (đã được đun đến 50°C) vào hỗn hợp 3 thành phần ở phần (1) đã được đun nóng đến 65°C, vừa khuấy đều vừa để nguội đến 45°C.
- Thêm hương liệu và tiếp tục khuấy cho đến khi đạt đến nhiệt độ phòng.

4.3.2. Phương pháp xà phòng hoá trực tiếp

Áp dụng khi chất nhũ hoá là xà phòng được tạo ra trực tiếp trong quá trình phân tán.

Xà phòng được tạo ra chủ yếu do các phản ứng hoá học xảy ra trên bề mặt phân cách pha do các acid béo tan trong tương dầu và kiềm tan trong tương nước.

Tuỳ theo bản chất của xà phòng tạo ra mà có thể thu được nhũ tương kiểu D/N hay N/D.

Ví dụ:	Dầu lạc thô	20 g
	Nước vôi nhè	20 g

Chất nhũ hoá là calci oleat tạo ra trong khi điều chế hình thành nhũ tương N/D.

Phương pháp tạo xà phòng thường cho nhũ tương rất bền vững và kích thước của tiểu phân phân tán thường rất bé do chất nhũ hoá được tạo ra tập trung rất nhanh trên bề mặt phân cách trong khi ở các phương pháp khác để đạt điều này cần qua quá trình phân tán.

4.3.3. Phương pháp dùng dung môi chung

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

Phương pháp này hạn chế vì khó tìm được 1 loại dung môi phổ biến đạt các yêu cầu như nêu trên.

Nguyên tắc:

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

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

Créosot, lecithin dễ tan trong ethanol 90% và ethanol lại hỗn hoà trong nước.

Dùng 10 g ethanol hoà tan créosot và lecithin trong lọ. Sau đó cho từng lượng nhỏ dung dịch trên vào nước. Lắc mạnh tạo nhũ tương.

4.3.4. Nhũ hoá các tinh dầu và các chất dễ bay hơi

Tinh dầu hoặc các chất dễ bay hơi thường có độ nhớt thấp, có thể được nhũ hoá bằng cách lắc các thành phần trong lọ có nắp (Briggs' method hay bottle method, phương pháp của Brigg hay phương pháp lắc chai).

Briggs cho rằng lắc gián đoạn (để yên 30 giây) tốt hơn là lắc liên tục vì khi đó có đủ thời gian cho sự hấp phụ và định hướng các chất nhũ hoá lên bề mặt tiếp xúc trước khi các tiểu phân bị phân chia bởi lần lắc tiếp theo.

5. THIẾT BỊ ĐIỀU CHẾ NHŨ TƯƠNG

Để điều chế nhũ tương cần cung cấp năng lượng để tạo thành liên bề mặt giữa 2 pha, cần có lực phân tán để nhũ tương hình thành và đồng nhất. Sự lựa chọn thiết bị gây phân tán phải căn cứ vào quy mô điều chế, loại dầu được sử dụng, các chất nhũ hoá được dùng, tỷ lệ về thể tích giữa các pha và tính chất vật lý của sản phẩm cần đạt được.

Cối chày

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

Máy lắc

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

Các máy khuấy cơ học

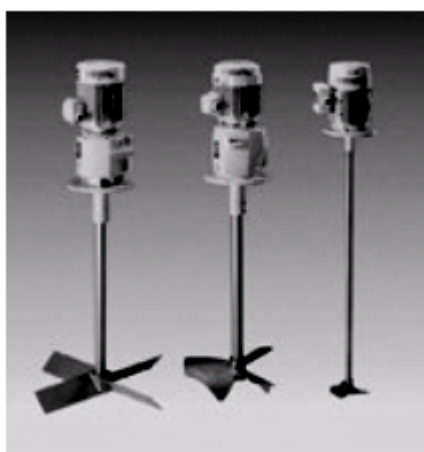
Các máy khuấy kiểu chân vịt (cánh quạt) thể dùng vừa để trộn vừa nhũ hoá. Loại thiết bị này hoạt động tốt nếu hỗn hợp có độ nhớt bằng hoặc nhỏ hơn độ nhớt của glycerol.

Máy khuấy tuốc bin có thể có nhiều cánh khuấy thẳng hoặc cong (có thể có răng cưa) được gắn vào một trục khuấy. Cánh khuấy tuốc bin cho lực phân tán mạnh hơn cánh kiểu chân vịt. Lực cắt có thể gia tăng bằng cách dùng một vòng phân tán được đục lỗ và bao quanh tuốc bin để chất lỏng từ tuốc bin có thể thoát ra qua các lỗ này. Thiết bị khuấy kiểu tuốc bin có thể dùng để điều chế các hỗn hợp có độ nhớt thấp, trung bình hoặc hơi cao như mật.

Mức độ khuấy trộn và phân tán bởi cánh khuấy chân vịt hoặc tuốc bin phụ thuộc nhiều vào các yếu tố như tốc độ quay, cách di chuyển của dòng chất lỏng, vị trí của thùng chứa và các cánh phụ của thùng chứa (kiểu dáng của thành thùng).

Thiết bị khuấy quy mô sản xuất (bao gồm cả cánh khuấy kiểu chân vịt) được nhúng chìm trong một thùng chứa. Thùng chứa được thiết kế sao cho có thể đun nóng hoặc làm lạnh dễ dàng. Các cánh cần được thiết kế bên trong thùng chứa có thể giúp cho sự khuấy có hiệu quả hơn.

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



(A)



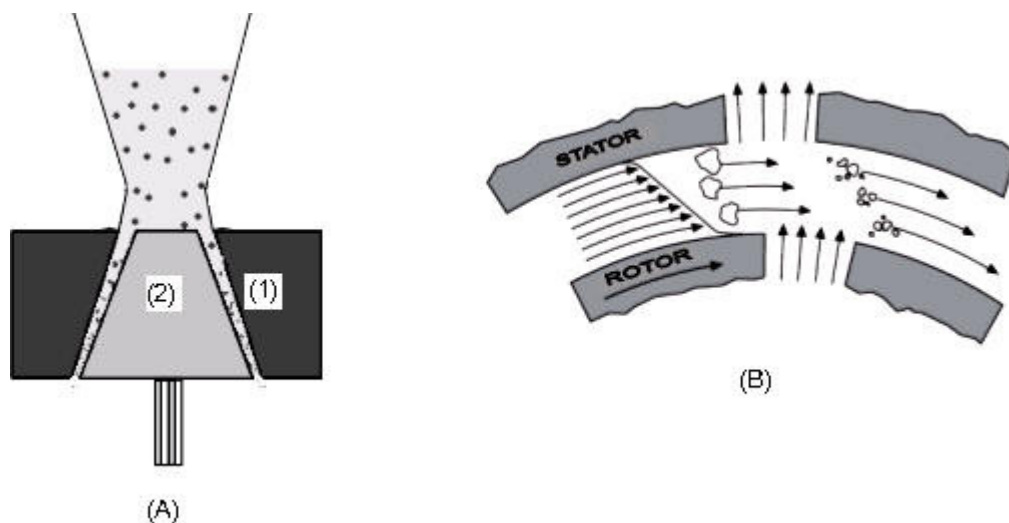
(B)

Hình 6.8. (A) Các kiểu cánh khuấy đơn giản
(B) Thiết bị điều chế nhũ tương bằng lực khuấy cơ học ở quy mô sản xuất

Cần lưu ý là thiết bị khuấy cơ học cung cấp năng lượng lớn làm gia tăng nhiệt độ của hỗn hợp đồng thời làm cho không khí lọt vào nhũ tương. Tính chất nhũ tương thay đổi khi chuyển sang quy mô sản xuất.

Máy xay keo (Colloid mills)

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



Hình 6.9. (A): Cấu trúc của máy xay keo (1) stator (2) rotor
(B): Cơ chế hoạt động của rotor - stator tạo lực phân cắt mạnh.

Nguyên tắc hoạt động của các máy xay keo đều tương tự như nhau. Tuy nhiên, mỗi nhà sản xuất đều thiết kế thêm những bộ phận hỗ trợ đặc biệt giúp gia tăng hiệu quả. Ví dụ, lực phân tán trong máy xay keo thường làm cho nhũ tương tăng nhiệt độ, do đó, cần thiết phải thiết kế hệ thống làm lạnh trong máy xay keo.

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

Thiết bị đồng nhất hoá (Homogenizers)

Các loại máy khuấy trộn đều có thể sử dụng để điều chế nhũ tương. Tuy nhiên muốn điều chế nhũ tương mịn cần thiết phải dùng máy đồng nhất hoá.

Có thể sử dụng thiết bị đồng nhất hoá theo 2 cách:

1. Các thành phần có trong nhũ tương được trộn với nhau và cho qua máy đồng nhất hoá để có sản phẩm cuối cùng.
2. Điều chế nhũ tương thô bằng các phương tiện khác, sau đó cho nhũ tương thô qua máy đồng nhất hoá để có nhũ tương mịn có độ ổn định cao.

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

Các máy đồng nhất hoá 2 giai đoạn được thiết kế để nhũ tương sau khi được xử lý ở van thứ nhất sẽ được ép qua van thứ hai ngay. Các máy đồng nhất hoá 1 giai đoạn thường tạo được nhũ tương (mặc dù có kích thước tiểu phân mịn) mà các tiểu phân có khuynh hướng kết cụm lại. Các nhũ tương này thường có khuynh hướng nổi kem. Hiện tượng này được khắc phục bằng cách ép nhũ tương qua van thứ nhất với áp suất rất cao (3000 - 5000 psi) sau đó được ép qua van thứ hai ở áp suất nhỏ hơn (< 1000 psi), giai đoạn này phá vỡ những khối kết cụm tạo ra ở lần thứ nhất.

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

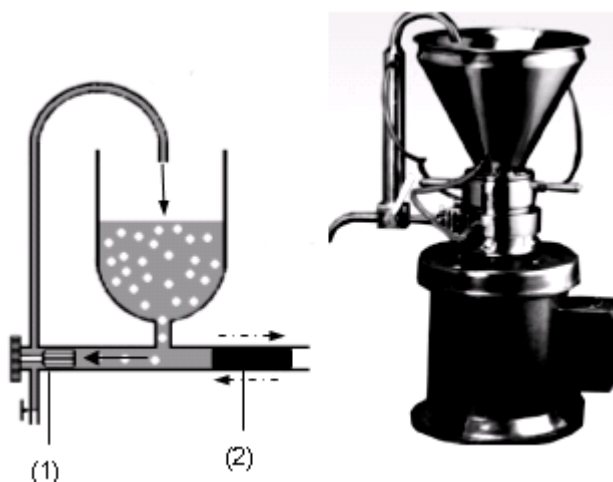
1. Lắc hỗn hợp trong chai.

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

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



Hình 6.10. Máy đồng nhất hoá ép bằng tay



Ghi chú: —→ : chiều di chuyển của sản phẩm
- - - → : Chuyển động của piston
(1) : Khe hẹp
(2) : Piston

Hình 6.11. Nguyên tắc hoạt động của máy đồng nhất hoá

Sự đồng nhất hoá có thể làm hư nhũ tương nếu lượng chất nhũ hoá không đủ do sự gia tăng diện tích bề mặt của các tiểu phân trong quá trình điều chế.

Sự gia tăng nhiệt độ trong quá trình đồng nhất hoá không nhiều lắm. Tuy nhiên, nhiệt độ đóng vai trò quan trọng trong điều chế nhũ tương. Nhiệt độ tăng làm giảm độ nhớt và dẫn đến giảm sức căng bề mặt giữa dầu và nước trong một số trường hợp làm cho sự phân tán được dễ dàng. Trong một số trường hợp khác, đặc biệt trong điều chế mỹ phẩm và thuốc mỡ, nhiệt độ tăng quá cao làm mất khả năng hình thành nhũ tương. Do đó, các nhũ tương loại này phải được điều chế qua 2 giai đoạn là nâng cao nhiệt độ ở giai đoạn đầu và sau đó đồng nhất hoá ở nhiệt độ không quá 40°C.

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

Thiết bị siêu âm

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

6. VÍ DỤ MỘT SỐ NHỮ TƯƠNG

Nhũ tương thiên nhiên

Hạt bí ngô	10 g
Nước	vừa đủ 100 ml
(có thể thay phân nửa khối lượng hạt bằng đường kính)	
Hạt lạc	5 g
Đường kính	5 g
Nước	vừa đủ 100 ml

Chất nhũ hoá là các albumin có sẵn trong hạt, chỉ cần giã nhỏ, hoà với nước là thu được nhũ dịch.

Potio nhũ tương

Bromoform	2 g
Natri benzoat	4 g
Codein phosphat	0,2 g
Siro đơn	20 g
Nước cất	vừa đủ 100 ml

Bromoform có tỷ trọng 2,8 rất cao so với nước, mùi vị khó uống, kích ứng niêm mạc, không tan trong nước, vì vậy phải chế dưới dạng nhũ dịch D/N.

Thêm một lượng dầu vào công thức để làm giảm tỷ trọng của pha Dầu.

Tính lượng gôm arabic thêm vào công thức để nhũ hoá dầu.

Áp dụng phương pháp keo khô để điều chế.

Nhũ tương dầu thuốc

Dầu parafin	500 ml
Gôm arabic	50 g
Gôm adragant	2,5 g
Thạch	7,5 g
Tinh dầu chanh	1 ml
Vanilin	0,2 g
Natri benzoat	1,5 g
Glycerol	50 ml
Nước vừa đủ	1000 ml

Pha Dầu trong công thức chiếm tỷ lệ 50% và có tác dụng dược lý nên được gọi là nhũ tương dầu thuốc.

Công thức này dùng phối hợp nhiều chất nhũ hoá với tỷ lệ thích hợp.

Tuỳ số lượng nhũ tương cần điều chế và thiết bị thích hợp để chọn phương pháp điều chế là phương pháp keo ướt hay phối hợp phương pháp keo ướt và keo khô.

Nhũ tương thuốc tiêm

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

Kích thước của pha dầu phải có đường kính khoảng $0,5\mu\text{m}$ ($< 1\mu\text{m}$ và không có tiểu phân nào $> 1\mu\text{m}$).

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

Tăng độ nhớt bằng glucose, sorbitol, glycerol.

Chống oxy hoá tocoferol 0,1%.

Điều chế trong điều kiện vô trùng, bảo quản trong lọ trắng silicon và trong bầu khí trơ (nitơ).

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

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

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

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

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

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

Hiện nay, các nhũ tương vô trùng dùng tiêm thường được điều chế bằng phương pháp đồng nhất hoá ở nhiệt độ và áp suất cao, bằng phương pháp này có thể điều chế được các nhũ tương có kích thước nhỏ hơn $1\mu\text{m}$. Để tiện trùng có thể dùng phương pháp nhiệt hoặc lọc.

7. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

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

Các chất bảo quản được sử dụng như các alcol, glycerol nồng độ 10 - 20%; nipagin hoặc nipagin và nipazol 0,1 - 0,2% cho các nhũ tương dùng trong; benzalkonium clorid 0,01%, cloresol 0,1 -

0,2% cho các nhũ tương dùng ngoài. Chất chống oxy hoá như tocoferol 0,05 - 0,1%, BHT (butyl hydroxytoluen) 0,1% để ổn định pha dầu.

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

8. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

Về cảm quan

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

Xác định kiểu nhũ tương

Một số phương pháp để nhận biết kiểu nhũ tương là phương pháp pha loãng, phương pháp nhuộm màu, phương pháp đo độ dẫn điện.

Phương pháp pha loãng

Nhũ tương sẽ trộn lẫn dễ dàng với bất kỳ chất lỏng nào có khả năng trộn lẫn với môi trường phân tán. Do đó, nhũ tương D/N sẽ trộn lẫn được với nước, nhũ tương N/D sẽ trộn lẫn được với dầu.

Phương pháp đo độ dẫn điện

Nhũ tương có môi trường phân tán thân nước sẽ có độ dẫn điện, trái lại nhũ tương có môi trường phân tán thân dầu không dẫn điện.

Phương pháp nhuộm màu

Dựa vào tính tan trong nước hay tan trong dầu của các chất màu. Ví dụ xanh methylen, erythrosin tan trong nước, sudan III tan trong dầu. Khi cho sudan III vào một nhũ tương và quan sát dưới kính hiển vi. Nếu có những giọt màu hồng thì đó nhũ tương kiểu D/N và ngược lại.

Các phương pháp nêu trên không thể nhận biết được kiểu nhũ tương kép. Muốn nhận biết kiểu nhũ tương kép phải quan sát dưới kính hiển vi.

Kiểm tra sự đồng nhất về kích thước các tiểu phân

Kiểm soát dưới kính hiển vi, đo kích thước của tiểu phân, vẽ đường biểu diễn sự phân bố theo kích thước của các tiểu phân.

Theo dõi tính ổn định

Quan sát sự lắng cặn, sự nổi kem, sự kết dính hay sự phân lớp của các pha trong từng khoảng thời gian. Thực hiện trong các dụng cụ hình ống có chia độ.

Có thể gia tốc sự tách lớp bằng cách ly tâm hoặc sốc nhiệt.

Bài 3

HỖN DỊCH

(Suspensiones)

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa, thành phần của một hỗn dịch.*
2. *Nêu được các ứng dụng của hỗn dịch trong bào chế dược phẩm.*
3. *Kể và phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến sự bền vững của hỗn dịch.*
4. *Thành lập được công thức và áp dụng phương pháp phù hợp để điều chế hỗn dịch.*

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Hỗn dịch là một hệ phân tán dị thể bao gồm 2 pha, pha liên tục hay pha ngoại thường ở thể lỏng hoặc bán rắn, pha phân tán hay pha nội là chất rắn không tan trong pha ngoại nhưng được phân tán đồng nhất trong pha ngoại.

Theo ĐĐVN, *hỗn dịch thuốc* gồm các dạng thuốc lỏng để uống, tiêm, dùng ngoài chứa các hoạt chất rắn không hoà tan, ở dạng hạt nhỏ phân tán đều trong chất dẫn.

Các thuật ngữ khác cũng được sử dụng chỉ hỗn dịch là dịch treo, huyền dịch, huyền phù, suspension, huyền濁.

1.2. Phân loại

Theo kích thước của các tiểu phân rắn

Về lý - hoá, hỗn dịch là một hệ phân tán *dị thể* hay *vi dị thể*.

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

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

Theo bản chất của môi trường phân tán có hỗn dịch dầu, hỗn dịch nước.

Theo đường sử dụng có hỗn dịch uống, hỗn dịch dùng ngoài, hỗn dịch tiêm.

1.3. Ứng dụng của hỗn dịch trong bào chế thuốc

Hỗn dịch có nhiều ứng dụng.

Hỗn dịch dùng để cung cấp dược chất ở thể lỏng thuận lợi cho bệnh nhân khó uống thuốc dạng rắn. Mặt khác, ở thể lỏng, sự chia liều điều chỉnh dễ dàng hơn.

Dạng hỗn dịch là lựa chọn phù hợp nhất trong trường hợp dược chất khó tan hoặc tan kém trong nước (hoặc dung môi thân nước) ở nồng độ trị liệu, nhất là trong trường hợp cố gắng làm tăng độ tan có thể làm cho dược chất không ổn định hoặc không tạo được một dược phẩm an toàn. Ví dụ: hydrocortison và neomycin khó tan trong một dung môi thích hợp, dạng hỗn dịch có chứa các dược chất này để làm thuốc nhỏ mắt là tốt nhất.

Một số dược chất không bền khi điều chế dưới dạng dung dịch nhưng lại khá ổn định khi điều chế dưới dạng hỗn dịch. Trong những trường hợp như vậy, thuốc được sử dụng dưới dạng lỏng nhưng vẫn đảm bảo được độ bền hoá học.

Để giải quyết tính kém bền của kháng sinh như trường hợp của ampicilin có thể điều chế một hỗn hợp rắn và cho nước ngay trước khi sử dụng để tạo hỗn dịch đồng nhất.

Mùi vị của chế phẩm có thể được cải thiện dưới dạng hỗn dịch như paracetamol hỗn dịch sẽ dễ chịu và thích hợp cho trẻ em hơn là dạng elixir. Tương tự là chloramphenicol dạng palmitat.

Một số dược chất yêu cầu hiện diện trong ống tiêu hoá dưới dạng phân tán thật mịn nên bào chế dưới dạng hỗn dịch sẽ cung cấp một diện tích bề mặt lớn như mong muốn. Ví dụ: các dược chất rắn như kaolin, magnesi carbonat và magnesi silicat được dùng để hấp thu độc tố hoặc trung hoà acid thừa, bari sulfat dưới dạng hỗn dịch uống hay bơm thụt trực tràng để chụp ống tiêu hoá.

Hỗn dịch tiêm là một dạng lý tưởng trong trường hợp cần kéo dài tác dụng hoặc tạo ra các "kho dự trữ" thuốc. Ví dụ như các vaccin tả, vaccin bệnh yết hầu và uốn ván cho phép kéo dài tính kích thích kháng thể. Insulin, khi tiêm dưới da bằng dung dịch nước phải tiêm cách mỗi 4 - 6 giờ, các insulin phức hợp (insulin - kẽm, insulin - protamin kẽm) dạng hỗn dịch cho tác dụng kéo dài từ 12 - 36 giờ. Dạng hỗn dịch tiêm bắp của procain penicilin G có thể duy trì được nồng độ thuốc trong máu đến 48 giờ (so với dạng dung dịch tiêm Penicilin G phải tiêm 2 lần/ngày).

Hỗn dịch cũng được lựa chọn cho các dạng thuốc dùng ngoài da có thể lỏng như Calamin lotion, dạng bán rắn như dạng bột nhão hay gây treo một dược chất rắn vào một nhũ tương nền như Zinc cream.

1.4. Tính chất của hỗn dịch

Về hình thức, hỗn dịch có thể là chất lỏng đục hay thể lỏng có một chất rắn lắng ở đáy chai, khi lắc nhẹ chất rắn này phải phân tán đều trở lại trong chất dẫn, có thể là dạng viên, bột hay cốm chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với một lượng chất dẫn thích hợp trước khi sử dụng.

Dược điển Việt Nam quy định *"Khi để yên, hoạt chất rắn phân tán có thể tách thành lớp riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi lắc nhẹ chai thuốc trong 1 - 2 phút và giữ nguyên được trạng thái phân tán đều này trong vài phút"*.

Trong thực tế, do hoạt chất rắn khó phân tán đều trong chất dẫn nên một số dược điển quy định *"không nên chế hoạt chất độc bảng A, B dưới dạng hỗn dịch đa liều"* để đề phòng tai biến ngộ độc.

1.5. Thành phần của hỗn dịch

1.5.1. Dược chất

Dược chất là hoạt chất ở dạng tiểu phân rắn *không tan* hoặc *ít tan* trong chất dẫn.

1.5.2. Chất dẫn

Chất dẫn là môi trường phân tán như nước cất, nước thơm, dầu thực vật, nhũ tương, alcol, glycerol,...

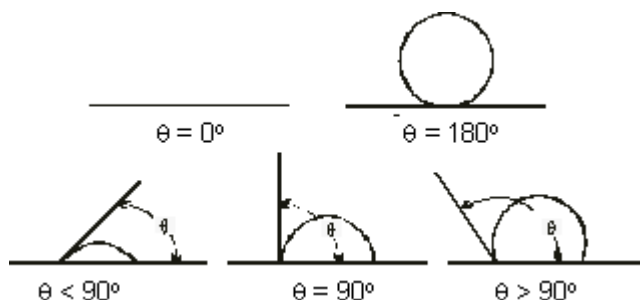
1.5.3. Chất phụ

Chất phụ gồm *chất gây thấm*, *chất gây treo* là chất làm cho hỗn dịch dễ hình thành và ổn định, chất làm ngọt, làm thơm, chất bảo quản.

2. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG VÀ CÁCH VẬN DỤNG TRONG KỸ THUẬT BẢO CHẾ HỖN DỊCH

2.1. Tính thấm của được chất rắn

Khi một chất lỏng tiếp xúc với bề mặt của chất rắn thì giữa chất rắn và chất lỏng tạo với nhau thành góc tiếp xúc (contact angle) còn gọi là góc thấm ướt (wetting angle). Chất lỏng càng dễ lan toả trên bề mặt chất rắn thì góc tiếp xúc càng nhỏ và ngược lại. Ví dụ: góc tiếp xúc giữa thủy tinh và nước là 0° , của thủy tinh - thủy ngân là 130° , của sáp và nước là $100 - 110^\circ$.



Hình 6.12. Góc tiếp xúc giữa pha lỏng và pha rắn

$\theta = 0^\circ$ khi chất lỏng thấm hoàn toàn trên bề mặt hoặc chất rắn.

$\theta = 180^\circ$ khi chất lỏng hoàn toàn không thấm hoặc chất rắn.

Góc tiếp xúc của một chất lỏng đối với một chất rắn *phụ thuộc vào sức căng ở bề mặt tiếp xúc giữa 2 pha rắn - lỏng*. Sức căng liên bề mặt càng lớn, góc tiếp xúc càng lớn, hoặc chất rắn càng *khó thấm* chất lỏng và ngược lại. Làm giảm sức căng liên bề mặt này sẽ làm cho hoặc chất rắn *dễ thấm* chất lỏng.

Dựa vào tính thấm của bề mặt được chất rắn đối với chất lỏng, được chất rắn không tan trong chất lỏng được phân thành 2 loại là được chất rắn *thân nước* (*hydrophilic solid*) và được chất rắn *sơ nước* (*hydrophobic solid*).

Được chất rắn có bề mặt thân nước thì dễ thấm chất dẫn là nước. Ví dụ các muối bismuth, calci carbonat, magnesi oxyd, magnesi carbonat, kẽm oxyd, các sulfamid, một số kháng sinh,...

Đối với các được chất rắn thân nước dễ điều chế thành các *hỗn dịch thuốc nước* đạt yêu cầu do các tiểu phân của hỗn dịch dễ được bao bọc bởi lớp áo thân nước (vỏ hydrat), khó kết dính. Trong trường hợp bề mặt của các tiểu phân có tích điện, giữa chúng sẽ có lực đẩy tĩnh điện nên cũng sẽ hạn chế khả năng kết hợp.

Được chất rắn có bề mặt sơ nước (thân dầu) ít thấm hoặc không thấm chất dẫn là nước. Các được chất sơ nước là do sự hấp phụ khí lên bề mặt. Các chất sơ nước dễ thấm ướt dầu và các dung môi bán phân cực nên còn được gọi là chất rắn thân dầu. Ví dụ aspirin, acid benzoic, calci stearat, griseofulvin, menthol, long não, terpin hydrat, lưu huỳnh... Đối với các chất rắn sơ nước dễ điều chế

thành *hỗn dịch dầu* đạt yêu cầu, nhưng khi điều chế *hỗn dịch nước* thì các tiểu phân rắn rất khó phân tán đều trong nước. Trong trường hợp này phải làm cho bề mặt của các dược chất rắn từ *sơ nước* thành *thân nước* bằng cách sử dụng chất gây thấm.

Những chất khi cho vào làm giảm sức căng liên bề mặt giữa pha rắn và pha lỏng, làm cho dược chất rắn dễ thấm chất lỏng gọi là những chất gây thấm.

Những tác nhân gây thấm thường dùng để điều chế thuốc là các chất diện hoạt, các chất keo thân nước, các chất rắn dạng hạt nhỏ và một số dung môi.

Chất diện hoạt có giá trị HLB vào khoảng 7 - 9 (hoặc cao hơn) thường được chọn làm chất gây thấm. Những chuỗi hydrocarbon sẽ bị hấp phụ bởi bề mặt tiểu phân rắn sơ nước trong khi phần phân cực sẽ hướng vào môi trường phân tán nước. Như vậy, sự thấm của chất rắn sẽ xảy ra nhờ vào sự giảm của sức căng liên bề mặt giữa hai pha rắn - lỏng. Với mục đích gây thấm, các chất diện hoạt thường được dùng với nồng độ thấp từ 0,05 - 0,5%. Các chất diện hoạt dùng gây thấm trong chế phẩm uống gồm các polysorbat (Tween) và sorbitan ester; các chất diện hoạt dùng cho chế phẩm dùng ngoài có natri lauryl sulfat, natri dioctylsulfosuccinat; chất diện hoạt cho chế phẩm tiêm được chọn lọc kỹ chủ yếu là các polysorbat, một vài polyoxyethylen, polyoxypropylen copolyme (các pluronic) và lecithin.

Khi sử dụng các chất diện hoạt phải lưu ý đến sự tạo bọt của các chất này.

Các chất keo thân nước như gồm arabic, gồm adragan, các dẫn xuất cellulose và các chất rắn vô cơ ở dạng hạt rất mịn như *bentonit*, *nhôm* hoặc *magnesi hydroxyd* khi được phân tán vào môi trường nước, các micelle hoặc các tiểu phân của chúng hấp phụ lên bề mặt sơ nước của các tiểu phân rắn và tạo ra lớp áo thân nước bao bọc những tiểu phân rắn. Lớp áo này sẽ làm các tiểu phân rắn dễ thấm ướt chất lỏng có tính thân nước. Mặt khác, khi lớp áo này có tích điện, giữa các tiểu phân rắn sẽ có lực đẩy tĩnh điện cũng làm hạn chế sự kết hợp với nhau.

Các dung môi như alcol, glycerol, glycol có thể hoà lẫn với nước, sẽ giảm sức căng liên bề mặt lỏng, khí. Dung môi sẽ thấm vào những khối bột thuốc, chiếm chỗ không khí ở những lỗ trống của các tiểu phân riêng rẽ, như vậy làm quá trình thấm ướt xảy ra bởi môi trường phân tán là nước.

2.2. Kích thước tiểu phân dược chất rắn

Theo hệ thức Stokes, kích thước của các tiểu phân rắn càng nhỏ thì tốc độ lắng càng chậm. Mặt khác, các tiểu phân phải có kích thước đồng đều để tránh các hạt to tách ra nhanh làm kéo theo các hạt nhỏ tách ra.

Tuy nhiên, nếu được phân chia quá mịn trong một số trường hợp khi đã lắng xuống đáy chai các hạt có khuynh hướng kết hợp lại với nhau thành bánh, khi lắc lên, khối bánh này sẽ vỡ ra và tạo thành những khối lớn hơn các tiểu phân ban đầu. Dạng tinh thể cũng ảnh hưởng nhiều đến khả năng kết thành bánh. Calci carbonat có tinh thể hình khối cho hỗn dịch bền hơn so với calci carbonat có tinh thể hình kim bởi vì hình kim khi lắng sẽ tạo thành bánh khó phân tán lại.

Kích thước của tiểu phân rắn cũng ảnh hưởng trực tiếp đến tốc độ hoà tan và tốc độ phóng thích dược chất, điều này cũng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Do đó, kích thước của các tiểu phân rắn trong hỗn dịch thường được khảo sát khi điều chế các hỗn dịch tác dụng kéo dài. USP quy định hỗn dịch griseofulvin phải có diện tích bề mặt riêng phần trong khoảng 1,3 - 1,7m²/g. Để đạt được diện tích này kích thước hạt phải trong khoảng 3 - 4µm. Kích thước này cần thiết cho sự hấp thu các dược chất khó tan như griseofulvin. Hỗn dịch tiêm insulin phải có kích thước tiểu phân thích hợp để cho tác động khởi đầu nhanh chóng và duy trì được tác dụng kéo dài. Hỗn dịch tiêm insulin kèm dạng tinh thể có kích thước tiểu phân 10 - 40µm sẽ cho tác động sau 4 - 6 giờ sau khi tiêm và

kéo dài tác động đến 36 giờ trong khi insulin kẽm dạng vô định hình có kích thước tiểu phân < 2µm sẽ cho tác động trong vòng 1 - 3 giờ sau khi tiêm và chỉ kéo dài tác động 12 - 16 giờ.

Kích thước của các tiểu phân dược chất rắn trong thuốc nhỏ mắt liên quan đến vận tốc hoà tan và thời gian lưu lại của dược chất trên túi giác mạc. Kích thước hạt quá nhỏ thì khả năng lưu kém. Thời gian hấp thu thuốc phải nhỏ hơn thời gian lưu thuốc tại mắt, nồng độ bão hoà ban đầu sẽ có tác dụng trị liệu. Để tránh kích ứng mắt thì kích thước hạt thường nhỏ hơn 10µm. Tuy nhiên, kích thước tiểu phân rắn lớn hơn 5µm sẽ tạo ra cấu trúc "nhám" cho sản phẩm và có thể gây kích ứng khi tiêm hay khi nhỏ vào mắt, nếu lớn hơn 25µm sẽ gây tắc kim khi tiêm dưới da, đặc biệt khi các tiểu phân này có hình kim. Kích thước các tiểu phân rắn trong hỗn dịch thuốc nhỏ mắt vào khoảng 2 - 6µm có sinh khả dụng cao nhất (Siez & Robinson).

Trong bào chế, có nhiều phương pháp làm giảm kích thước của dược chất rắn.

Ở quy mô nhỏ, dùng cối chày để nghiền khô hoặc nghiền khô kết hợp với nghiền ướt hay nghiền kết hợp với lắng gạn trong trường hợp chất dẫn không quá nhớt.

Ở quy mô công nghiệp có thể *nghiên thành vi thể (micropulverization)* ở môi trường lỏng bằng máy nghiền hòn bi trong đó cho chung tương rắn, chất dẫn và các hòn bi. Khi sử dụng máy nghiền hòn bi cần chú ý đến nhiều yếu tố như kích thước của bình, đường kính của hạt bi, số lượng hạt bi, số lượng sản phẩm rắn, số lượng chất lỏng, tỷ trọng của các yếu tố khác nhau, tốc độ quay và khoảng thời gian tiến hành. Các thông số phải xác định để đảm bảo tính đồng nhất giữa các lô. Sử dụng máy xay keo hoặc áp dụng phương pháp phân tán bằng siêu âm cũng cho các hỗn dịch rất bền vững. Phương pháp *nghiên thành vi thể ở môi trường khô* thích hợp cho các bột dùng điều chế thành hỗn dịch ngay khi dùng. Trong công nghiệp thường sử dụng máy nghiền bằng khí nén.

2.3. Độ nhớt của môi trường phân tán

Hỗn dịch bền khi độ nhớt của môi trường phân tán tăng nhưng độ nhớt chỉ có thể điều chỉnh đến một giới hạn nào đó vì nếu môi trường phân tán quá nhớt sẽ khó rót hỗn dịch ra khỏi chai lọ và hỗn dịch khó phân tán lại đồng nhất khi các tiểu phân chất rắn đã lắng.

Để tăng độ nhớt của môi trường phân tán, những chất có độ nhớt cao được sử dụng. Các chất này được gọi là các chất gây treo (suspending agent). Thông thường, với môi trường phân tán là nước một vài tác nhân gây treo thường dùng như carboxymetyl cellulose, cellulose vi tinh thể, PVP, gôm, xanthan, bentonit. Một vài chất gây thấm (wetting agent) cũng tạo ra độ nhớt cao cho môi trường phân tán. Khi sử dụng các polyme hoặc các keo thân nước cần chú ý sự tương tác với dược chất. Các chất này thường kết dính với dược chất nên có thể làm giảm tính sinh khả dụng của thuốc. Sự lựa chọn các chất tạo độ nhớt tùy thuộc vào loại sản phẩm (dùng trong hay dùng ngoài), thiết bị pha chế và thời gian bảo quản.

Độ nhớt không chỉ có thể điều chỉnh bằng cách tác động vào môi trường phân tán mà còn bằng cách gia tăng lượng chất rắn. Nếu tỷ lệ dược chất rắn gia tăng thì độ nhớt của hỗn dịch cũng tăng theo.

2.4. Sự tương tác bề mặt của các tiểu phân rắn phân tán

Sự tương tác bề mặt của các tiểu phân rắn làm hỗn dịch tồn tại ở trạng thái kết bông (floculation) hoặc không kết bông.

Thông thường, các tiểu phân dược chất thường được nghiền rất mịn để có thể phân tán đồng nhất trong môi trường liên tục. Sự nghiền mịn các tiểu phân phân tán đến thể chất mịn sẽ làm thay đổi năng lượng bề mặt tự do (surface free energy) làm cho hệ không bền về phương diện nhiệt động học.

Trong trường hợp này, các hạt sẽ có năng lượng rất cao nên có khuynh hướng co cụm lại để giảm tổng diện tích bề mặt, do đó giảm năng lượng bề mặt tự do. Các tiểu phân chất rắn có trong hỗn dịch lỏng có khuynh hướng tạo thành những khối kết tụ nhẹ, liên kết với nhau bằng những lực liên kết yếu Van Der Waals. Đây là hiện tượng kết bông.

Trong những trường hợp nhất định, các tiểu phân có thể có thể liên kết với nhau bằng những lực liên kết mạnh hơn tạo thành những khối kết tụ (aggregates) gọi là sự đóng bánh. Hiện tượng đóng bánh thường xảy ra do sự phát triển và liên kết với nhau của những tinh thể có trong kết tủa tạo thành khối kết tụ rắn.

Hiện tượng tạo thành những khối lớn, do dù là kết bông hay kết tụ (aggregate), đều là do khuynh hướng thay đổi của hệ để tiến đến một trạng thái bền vững về phương diện nhiệt động học.

Tóm lại, các tiểu phân rắn kết bông liên kết với nhau rất yếu, có tính chất lắng nhanh, nhưng không tạo thành khối bánh và có thể tái phân tán thành hỗn dịch đồng nhất dễ dàng, các tiểu phân không kết bông lắng chậm và sẽ tạo thành khối rắn, trong đó các tiểu phân kết tụ lại với nhau và dần dần sẽ hình thành khối bánh cứng khó phân tán. *Vì vậy, một hỗn dịch không kết bông phải có độ nhớt đủ cao để ngăn cản sự lắng cặn.*

Nếu cần thiết biến đổi hỗn dịch từ kiểu không kết bông sang kiểu kết bông thì thực hiện bằng cách thêm vào chất điện giải, chất điện hoạt hoặc các chất cao phân tử thân nước.

2.5. Các yếu tố khác

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

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

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

3. ĐIỀU CHẾ HỖN DỊCH

Trong phần này chỉ đề cập đến các phương pháp điều chế hỗn dịch lỏng với chất dẫn là nước hoặc các dung môi thân nước.

3.1. Phương pháp phân tán cơ học

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

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

Tiến hành

Quy mô sản xuất lớn:

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

Ở quy mô lớn, các tiểu phân dược chất rắn được nghiền với một lượng nhỏ chất dẫn đã chứa chất

gây thấm, để yên vài giờ để loại khí. Đồng thời, hoà tan hoặc phân tán chất gây thấm trong một lượng lớn chất dẫn và để một thời gian cho sự hydrat hoá xảy ra hoàn toàn. Sau đó, thêm từng lượng nhỏ dược chất đã được gây thấm vào trong chất dẫn đã được hoà tan (hoặc phân tán) chất gây thấm. Các chất điện giải hoặc môi trường đệm phải được thêm vào rất cẩn thận để tránh sự thay đổi điện tích của các tiểu phân. Cuối cùng, thêm các tá dược còn lại như chất bảo quản, chất màu, mùi thơm. Sau khi đã phối hợp tất cả các thành phần, cần dùng máy đồng nhất hoá hoặc máy siêu âm để làm giảm kích thước của các tiểu phân kết tụ. Các thiết bị nghiền hỗn dịch như máy nghiền keo được sử dụng để nghiền ướt hỗn dịch thành phẩm với mục đích làm giảm kích thước của các khối kết tụ để tạo một sản phẩm thích hợp (mịn).

Quy mô bào chế nhỏ với phương tiện chày cối:

Nghiền khô: dược chất rắn được nghiền đến độ mịn thích hợp.

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

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

Phân tán vào chất dẫn đến thể tích quy định.

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

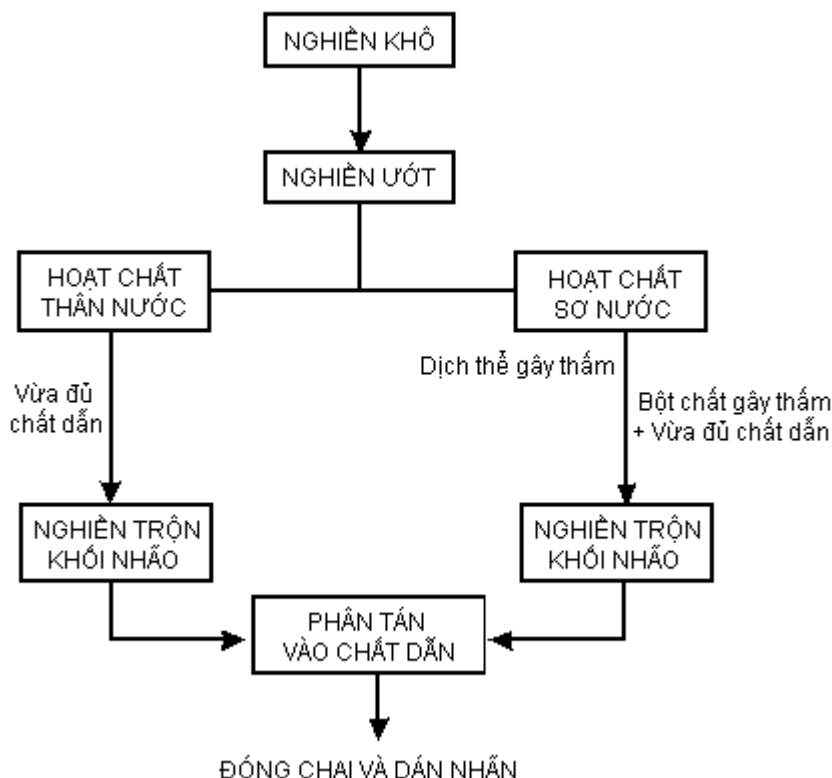
Không lọc các hỗn dịch thô.

Ví dụ trường hợp hoạt chất rắn thân nước:

Bismuth nitrat kiềm	2g
Siro đơn	20g
Nước tiểu hồi vừa đủ	100 ml

Ví dụ trường hợp hoạt chất rắn sơ nước:

Terpin hydrat	4g
Gôm arabic	2g
Natri benzoat	4g
Siro codein	30g
Nước cất vừa đủ	150ml



Sơ đồ 6. Sơ đồ điều chế hỗn dịch bằng phương pháp phân tán cơ học

3.2. Phương pháp ngưng kết

Trong quá trình điều chế, hoạt chất rắn ở dạng tiểu phân phân tán trong chất dẫn được hình thành từ quá trình kết tủa do *thay đổi dung môi hoặc do phản ứng trao đổi ion tạo ra chất mới không hoà tan hoặc ít tan trong chất dẫn*.

Trường hợp *tạo tiểu hoạt chất bằng cách thay đổi dung môi* phải trộn trước dung dịch hoạt chất sẽ kết tủa với các chất thân nước có độ nhớt cao như siro, glycerol, dung dịch keo thân nước, sau đó phối hợp từ từ từng ít một hỗn hợp này vào toàn bộ chất dẫn vừa phối hợp vừa phân tán.

Ví dụ:	Cồn kép opi benzoic	20 g
	Sirô đơn	20 g
	Nước cất vừa đủ	100 ml

Trường hợp *tạo hoạt chất tạo ra do phản ứng hoá học*, dùng toàn bộ lượng chất dẫn hoà tan được chất thành các dung dịch thật loãng, sau đó phối hợp dần dần hai dung dịch lại với nhau, vừa phối hợp vừa phân tán.

Cần tiến hành trong những điều kiện thật xác định về nồng độ, về nhiệt độ và tốc độ khuấy.

Ví dụ:	Kẽm sulfat được dụng	40 g
	Kali sulfur hoá (Sulfurated potash)	40 g
	Nước cất vừa đủ	1000 ml

Hoà tan riêng kẽm sulfat và kali sulfur hoá, mỗi chất với 450 ml nước cất. Lọc riêng từng dung dịch. Thêm thật chậm dung dịch kali sulfur hoá vào dung dịch kẽm sulfat, vừa thêm vừa khuấy liên

tục. Cuối cùng thêm nước cất vừa đủ 1000 ml. Trộn đều.

3.3. Kết hợp phương pháp phân tán và ngưng kết

Chì acetat	1 g
Amoni clorid	1 g
Lưu huỳnh kết tủa	2 g
Ethanol 70%	10 g
Glycerol	10 g
Nước vừa đủ	100 ml

3.4. Thuốc bột hoặc cốm để pha hỗn dịch

Ngoài hỗn dịch dạng lỏng có thể uống ngay, còn có một dạng thuốc của hỗn dịch mà người sử dụng chỉ phân tán trước khi dùng. Các chế phẩm này là hỗn hợp khô như bột hoặc cốm, chỉ thành hỗn dịch khi thêm nước vào. Dược điển Hoa kỳ quy định trên nhãn của các chế phẩm này có dòng chữ "for oral suspension" (để pha hỗn dịch uống) để phân biệt với hỗn dịch dạng lỏng uống ngay là "oral suspension" và các dạng bào chế khác như thuốc bột, thuốc cốm.

Bột hay cốm để pha hỗn dịch thường là dạng bào chế của các dược chất không bền vững trong môi trường nước. Có nhiều dược chất độ ổn định rất kém khi pha chế thành dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Dạng bột hoặc cốm pha hỗn dịch có thời gian bảo quản dài vì được tồn trữ, phân phối ở dạng rắn. Sau khi pha nước vào, chế phẩm có tuổi thọ rất ngắn, nhưng vẫn phù hợp với một đợt trị liệu nếu được bảo quản trong tủ lạnh. Dạng cốm pha hỗn dịch chứa penicilin có tuổi thọ ít nhất 2 năm, nhưng khi cho nước vào để pha thành hỗn dịch thì tuổi thọ của chế phẩm chỉ còn 14 ngày.

So với hỗn dịch dạng lỏng, thuốc bột hoặc cốm pha hỗn dịch hạn chế tối đa các hiện tượng biến đổi vật lý như sự thay đổi pH dẫn đến thay đổi độ tan của dược chất, sự tương kỵ của các thành phần có trong chế phẩm, thay đổi độ nhớt, sự chuyển dạng kết tinh của dược chất, sự đóng bánh...

Các tính chất cần thiết của thuốc bột hoặc cốm pha hỗn dịch

Dạng bột cốm pha hỗn dịch là dạng thích hợp và thường sử dụng nhất cho trẻ em, nên chế phẩm cần có mùi vị, màu sắc thích hợp với đối tượng dùng thuốc. Về phương diện bào chế, cần lưu ý là nhà sản xuất phải ứng dụng kỹ thuật bào chế và bảo quản thuốc bột hoặc thuốc cốm (dạng rắn), người sử dụng thuốc sẽ tự chế và bảo quản dạng hỗn dịch.

Ở giai đoạn bào chế thuốc bột hoặc cốm phải đảm bảo sự trộn đồng nhất, không có sự phân lớp giữa các thành phần có trong thuốc. Đối với bột hoặc cốm pha hỗn dịch đa liều thì sau khi pha nước vào, hỗn dịch cần có độ nhớt nhất định để tránh lắng cặn nhanh. Tuy nhiên, độ nhớt phải không được tăng khi chế phẩm được bảo quản trong tủ lạnh làm sự rót thuốc ra khỏi chai sẽ khó khăn và bệnh nhân khó nuốt hơn.

Thành phần của bột hoặc cốm pha hỗn dịch

Dược chất

Dược điển Hoa Kỳ 29 (USP XXIX - 2006) có 34 chuyên luận về dạng thuốc cốm hoặc bột pha hỗn dịch. Hầu như các dược chất trong chế phẩm bột hoặc cốm pha hỗn dịch là các kháng sinh và đối tượng sử dụng là trẻ em. Các kháng sinh được dùng như cefaclor, cefadroxil, cefixim, cefuroxim, clarithromycin, amoxicilin, amoxicilin phối hợp với kali clavulanat, ampicilin (dạng khan và dạng trihydrat), azithromycin, bacampicilin, oxytetracyclin, erythromycin ethylsuccinat,...

Các tá dược

Khi chọn tá dược cần lưu ý là dạng thuốc bột hoặc cốm pha hỗn dịch cần có 2 yêu cầu quan trọng:

- Phải có tính chất của thuốc bột hoặc cốm là khô, to, đồng nhất và có độ chảy tốt để dễ phân liều khi đóng gói.

- Dễ dàng phân tán thành hỗn dịch khi lắc (không dùng lực phân tán mạnh).

Do đó, dạng thuốc này vừa sử dụng các tá dược độn, điều vị, mùi của thuốc bột (xem chương thuốc bột) vừa chứa các tá dược dính để xát hạt (xem chương thuốc viên nén) và các tá dược đặc trưng của dạng hỗn dịch.

Bảng 6.4. Các tá dược sử dụng trong điều chế thuốc bột/cốm pha hỗn dịch

<i>Các tá dược thường sử dụng</i>	<i>Các tá dược ít sử dụng</i>
Chất gây treo	Tá dược chống đóng bánh
Chất gây thấm	Tá dược tạo sự kết bông
Chất làm ngọt	Tá dược độn
Mùi thơm	Chất phá bọt
Chất màu	Tá dược dính
Các chất điều chỉnh pH	Tá dược rã
Chất bảo quản	Tá dược trơn
	Chất chống oxy hoá

Số lượng tá dược sử dụng trong công thức càng ít càng tốt. Tá dược sử dụng trong công thức phải có chức năng cụ thể và phù hợp cho từng loại dược chất. Nên sử dụng những tá dược đa chức năng để đơn giản hoá công thức, ví dụ đường saccharose có thể có nhiều chức năng như tá dược độn ở giai đoạn bột, tá dược gây treo ở giai đoạn hỗn dịch và là chất làm ngọt cho chế phẩm.

Sau đây là một số tá dược đặc trưng của bột hoặc cốm pha hỗn dịch.

Chất gây treo (suspending agent)

Tá dược gây treo phải là loại có tác dụng mạnh, nghĩa là giúp phân tán dược chất để tạo thành hỗn dịch chỉ bằng cách lắc. Các tá dược cần hydrat hoá, hoặc cần nhiệt độ hoặc cần có lực phân tán mạnh để có thể tạo thành hỗn dịch không phù hợp cho dạng thuốc này. Các tá dược gây treo như thạch, carbomer, methyl cellulose được xem là không phù hợp. Cần thận trọng khi sử dụng các tá dược mang điện tích vì có thể gây tương kỵ với các thành phần khác có trong chế phẩm.

Các chất thường dùng gây treo dùng cho bột hoặc cốm pha hỗn dịch là bột gôm arabic, natri carboxymethyl cellulose (có thể kết hợp với cellulose vi tinh thể), propylene glycol alginat, gôm adragant, gôm xanthan,...

Tá dược làm ngọt

Thường dùng nhất là saccharose. Trong trường hợp dạng thuốc có chứa các mùi thơm, có thể nghiền mịn saccharose để tăng diện tích bề mặt, như vậy làm tăng tính hấp phụ các chất mùi. Các chất làm ngọt khác có thể sử dụng như aspartam, saccharin, glucose, mannitol...

Chất gây thấm

Chất gây thấm chỉ cần thiết trong trường hợp dược chất có tính sơ nước. Các chất gây thấm thường dùng nhất là các chất diện hoạt. Cần lựa chọn chất diện hoạt gây phân tán mạnh nhất để có thể dùng ở tỷ lệ thấp nhất. Sử dụng quá nhiều chất diện hoạt sẽ làm cho chế phẩm có nhiều bọt khi lắc và chế phẩm có vị khó uống. Chất diện hoạt thường dùng nhất là Tween 80. Tween 80 ít gây phản ứng tương kỵ do là chất diện hoạt không ion hoá và tác dụng hữu hiệu ở nồng độ ít hơn 0,1%. Có thể dùng natri lauryl sulfat nhưng phải lưu ý là chất này tương kỵ với các dược chất mang điện tích dương.

Ví dụ:	Erythromycin stearat	6,94%
	Bột đường trắng	60%
	Natri alginat	1,5%
	Tween 80	0,12%
	Natri benzoat	0,2%

Trước khi dùng lắc với lượng nước vừa đủ 100ml. Mỗi 5ml hỗn dịch có chứa một lượng erythromycin stearat tương đương với 250mg erythromycin.

Điều chế bột hoặc cốm pha hỗn dịch.

Dược chất được phân tán đồng nhất dưới dạng bột hoặc cốm nhỏ ($d = 0,5 - 1\text{mm}$). Phương pháp và thiết bị điều chế được mô tả trong chương thuốc bột và thuốc cốm.

3.5. Đóng gói, bảo quản

Hỗn dịch lỏng đa liều được đóng chai có dung tích lớn hơn thể tích của thuốc, trên nhãn có ghi dòng chữ "lắc trước khi dùng".

Bột hoặc cốm pha hỗn dịch đa liều được đóng chai, trên chai có vạch chỉ dẫn mực nước cần đạt đến để sự phân liều được chính xác. Trên nhãn có ghi dòng chữ "lắc trước khi dùng".

Hỗn dịch đơn liều được đóng gói.

Bảo quản kín, để nơi mát, tránh sự thay đổi về nhiệt độ.

4. MỘT SỐ VÍ DỤ HỖN DỊCH THUỐC

Hỗn dịch Kaolin với Pectin (Độ nhớt do hoạt chất)

Công thức:	Kaolin	200 g
	Pectin	10 g
	Gôm adragant	1 g
	Natri saccharin	1 g
	Glycerol	20 ml
	Acid benzoic	2 g
	Tinh dầu bạc hà	0,75 ml

Nước cất vừa đủ 1000 ml
Trộn kaolin với 500 ml nước (1).

Nghiền pectin, gôm adragant, natri saccharin với glycerol. Thêm vào hỗn hợp này - vừa thêm vừa khuấy - acid benzoic đã hoà tan trong 30 ml nước nóng. Tiếp tục khuấy đến khi pectin tan hoàn toàn và để nguội. Thêm tinh dầu bạc hà và hỗn hợp (1) vào. Khuấy kỹ, thêm nước cho đủ 1000 ml.

Lượng gôm và pectin có thể thay đổi sao cho đạt được độ ổn định cần thiết khi pha chế lớn. Tuy nhiên, nếu lượng pectin nhiều hơn 10% thì phải ghi rõ trên nhãn.

Hỗn dịch kháng acid

Công thức:	Nhôm hydroxyd	4%
	Magnesi hydroxyd	4%
	Natri CMC, 7LP	1%
	Methyl paraben	0,2%
	Propyl paraben	0,4%
	Calci saccharin	0,03%
	Tinh dầu bạc hà	0,01%
	Nước cất vừa đủ	100%

Ngâm các tác nhân gây treo trong nước nóng. Để qua đêm. Các hydroxyd được trộn với một ít nước, sau đó thêm vào calci saccharin và các paraben (dưới dạng dung dịch trong propylen glycol). Khối nhão này được thêm vào dung dịch Natri CMC, trộn đều. Thêm tinh dầu bạc hà và lượng nước còn lại. Cho qua máy xay keo.

Hỗn dịch magnesi hydroxid

Công thức:	Magnesi sulfat	300 g
	Natri hydroxid	100 g
	Nước cất vừa đủ	1000 ml

Hoà tan Magnesi sulfat trong 600 ml nước. Đun sôi.

Hoà tan NaOH trong 1000 ml nước. Thêm chậm vào dung dịch magnesi sulfat đang sôi. Tiếp tục đun trong 30 phút. Chuyển hỗn hợp vào thùng chứa hình trụ có dung tích trên 5000 ml và đổ nước nóng vào thật đầy. Để hỗn hợp tách lớp hoàn toàn, loại bỏ lớp nước ở trên. Rửa với nước cất nóng nhiều lần đến khi loại hoàn toàn SO_4^{2-} , kiểm tra bằng dung dịch bari clorid. Cô đặc hỗn hợp lại đến khi phần còn lại có nồng độ magnesi hydroxyd không ít hơn 7%.

Các phương pháp điều chế khác thường cho thêm các chất gây treo do hiện tượng đông bánh thường xảy ra. Có thể dùng các chất gây treo không ion hoá như methyl cellulose.

Có thể thêm chất làm thơm nhưng với lượng không quá 0,5 ml/1000 ml. Khi thêm 0,1% acid citric có thể giảm tương tác giữa magnesi hydroxyd và thành thủy tinh. Không cần dùng acid citric nếu dùng chai lọ nhựa.

Lotio Calamin

Calamin 15 g

Kẽm oxid	5 g
Bentonit	3 g
Natri citrat	0,5 g
Phenol nước	0,5 ml
Glycerol	5 ml
Nước cất vừa đủ	100 ml

Calamin là carbonat kẽm có màu, hầu như không tan trong nước. Natri citrat được dùng để tạo sự kết bông của calamin. Bentonit và glycerol được dùng để tăng độ nhớt. Phenol vừa có tác dụng sát trùng vừa có tác dụng bảo quản cho chế phẩm.

Điều chế. Nghiền trộn các thành phần rắn trong cối sao cho bentonit phân tán đồng nhất, thêm glycerol trộn kỹ. Hoà tan natri citrat trong khoảng 40 ml nước cất, thêm từng ít một vào hỗn hợp trong cối đến khi tạo thành khối nhão đồng nhất. Thêm cẩn thận phenol vào. Chuyển hỗn hợp vào chai thuỷ tinh có đánh dấu thể tích. Tráng cối và bổ sung đủ thể tích.

Bảo quản và hạn dùng: Bảo quản trong chai màu nâu, nơi mát. Chỉ dùng trong khoảng 2 - 4 tuần.

Công dụng. Làm dịu da trong trường hợp bỏng nắng và da kích ứng.

Không dùng cho các vết thương hở.

Hỗn dịch Ibuprofen 4% (10ml hỗn dịch chứa 400mg Ibuprofen)

Công thức:	Ibuprofen	4 g
	Cremophor RH 40	10 g
	Lutrol F68	5 g
	Chất bảo quản	vừa đủ
	Nước	81 g

Bột pha hỗn dịch Ampicilin trihydrat

Công thức:	Ampicilin trihydrat	5,77%
	Đường	60%
	Natri alginat	1,5%
	Natri benzoat	0,2%
	Natri citrat	0,125%
	Acid citric	0,051%
	Tween 80	0,08%

Khi sử dụng pha với nước.

5ml hỗn dịch chứa 250mg ampicilin.

Hỗn dịch tiêm Medroxyprogesteron tác dụng kéo dài

Công thức cho 1ml:

Medroxyprogesteron acetat	100 mg
---------------------------	--------

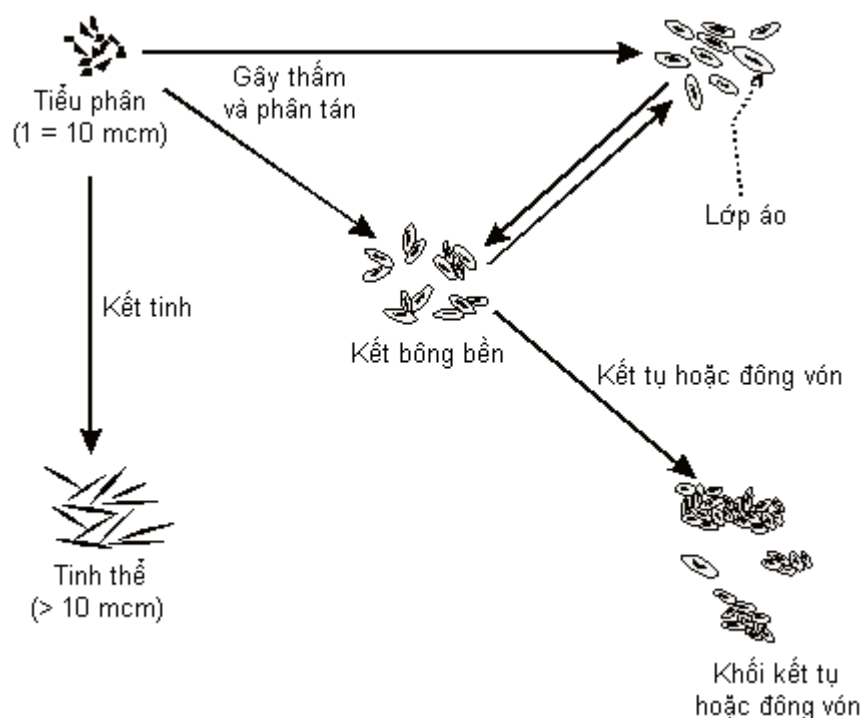
Polyethylen glycol 3350	27,6 mg
Polysorbat 80	1,84 mg
Natri clorid	8,3 mg
Methyl paraben	1,75 mg
Propyl paraben	0,194 mg
Nước pha tiêm	vừa đủ 1 ml

5. NHỮNG BIẾN ĐỔI CỦA HỖN DỊCH

Hỗn dịch có thể bị phá vỡ do:

- Sự thay đổi các tinh thể trong trường hợp các hỗn dịch có tương rắn ở dạng tinh thể. Về nguyên tắc, các tiểu phân rắn không tan nhưng không có sự không tan tuyệt đối và sự hoà tan nhẹ giúp các tinh thể lớn ra trong khi các tinh thể nhỏ biến mất dần dần. Hiện tượng này càng chậm khi độ hoà tan càng yếu và độ nhớt của chất dẫn cũng làm chậm sự biến đổi này.

- Sự lắng cặn hay nổi lên mặt:



Hình 6.13. Những biến đổi của hỗn dịch

Bảng 6.5. Một số biến đổi, nguyên nhân và phương pháp khắc phục

Sự cố	Nguyên nhân	Cách khắc phục
ĐÓNG BÁNH (CAKING)	Hình thành tinh thể, tạo thành khối kết tụ (aggregate).	Điều chỉnh kích thước tiểu phân phân tán. Tăng tỷ trọng và độ nhớt của chất dẫn. Kiểm tra lại điện thế Zeta.
	Hệ không kết bông.	Thêm tác nhân gây kết bông (flocculation agent).

HÌNH THÀNH TINH THỂ	<i>Hiện tượng đa hình:</i> Sự kết hợp của tinh thể và dạng vô định hình. Quá nhiều chất điện hoạt làm cho một phần dược chất hoà tan và kết tinh lại. Kích thước tinh thể khác nhau quá nhiều. Thay đổi nhiệt độ, gây kết tủa dược chất trong 1 dung dịch bão hoà.	Làm giảm sức căng bề mặt để giảm năng lượng tự do trên bề mặt các tiểu phân. Điều chỉnh thủ thuật gây kết tủa. Kiểm tra nồng độ và HLB của chất điện hoạt. Thay đổi lượng chất dẫn. Điều chỉnh phương pháp phân chia chất rắn để có thể thu được các tiểu phân có phân bố kích thước hẹp. Tạo một lớp áo bảo vệ quanh các tiểu phân bằng các chất keo (hàng rào năng lượng tự do).
KHÔNG KẾT BÔNG	Nồng độ chất điện giải quá cao. Có sự hình thành tinh thể.	Kiểm tra lại tính chất của hoạt chất, hàm lượng polyme, chất gây thấm và nồng độ chất điện giải. Kiểm tra tính chất tích điện của hoạt chất, của tác nhân gây treo và của tác nhân kết bông. Cố gắng tạo ra hiện tượng kết bông có kiểm soát.
KHÓ PHÂN TÁN LẠI	Hiện tượng không kết bông. Kích thước hạt hoạt chất không phù hợp.	Thay đổi công thức bằng cách thêm tác nhân kết bông vào công thức. Thay đổi kích thước hạt.
DƯỢC CHẤT RẮN NỔI LÊN BỀ MẶT	Tác nhân gây treo không đủ hoặc kém hiệu quả. Do ảnh hưởng của chất điện giải. Hoạt chất sơ nước không được thấm ướt đầy đủ bởi chất dẫn do không khí bám dính vào hạt hoạt chất.	Tăng lượng hoặc thay thế tác nhân gây treo. Kiểm tra lượng và tính chất tích điện của chất điện giải. Sử dụng các chất gây thấm thích hợp - các chất gây thấm không ion hoá để giảm góc tiếp xúc của hạt hoạt chất.

6. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG HỖN DỊCH

Dược điển Việt Nam chưa quy định cụ thể về phương pháp kiểm soát chất lượng.

Có thể kiểm tra bằng cách dùng kính hiển vi để xác định hình dạng, kích thước, sự kết tụ của các tiểu phân rắn, dùng máy đếm hạt, máy đo độ đục, dùng ống đong xác định tốc độ lắng, dùng nhớt kế để xác định độ nhớt, kiểm tra vi sinh, kiểm tra tính ổn định bằng chu trình nhiệt.

Bài 4 PHÂN LOẠI CHẤT NHŨ HOÁ

MỤC TIÊU

1. Liệt kê được các nhóm chất nhũ hoá.
2. Nêu được tính chất của các chất nhũ hoá điển hình trong từng nhóm chất nhũ hoá.
3. Ứng dụng được giá trị HLB và RHLB trong thành lập công thức nhũ tương.

NỘI DUNG

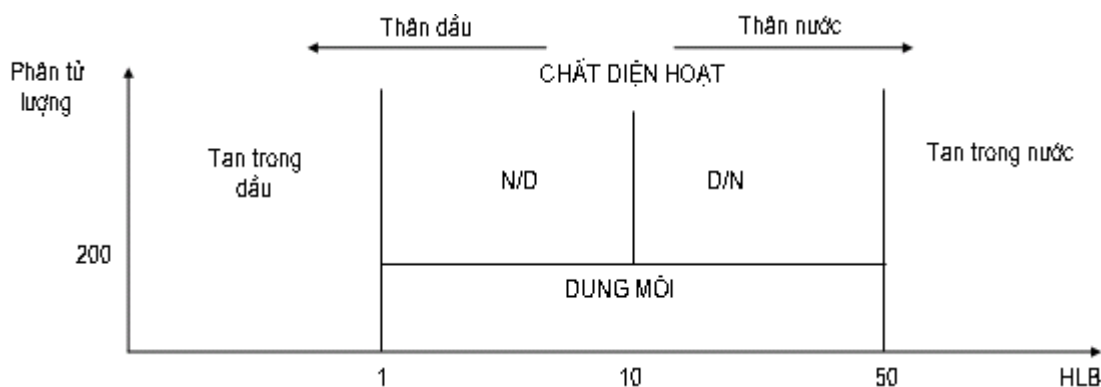
1. PHÂN LOẠI CHẤT ĐIỆN HOẠT THEO HLB

1.1. HLB

Griffin biểu thị tỷ số giữa 2 phần thân nước và thân dầu trong phân tử chất điện hoạt bằng sự cân bằng thân nước và thân dầu ký hiệu là HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance).

Griffin biểu thị tính phân cực của các chất điện hoạt thành các giá trị bằng số từ 1 - 50.

Trị số này càng cao, chất càng phân cực hay càng thân nước.



Chất điện hoạt có phân tử lượng > 200 và HLB từ 1 - 50.

Theo Griffin, các chất có phân tử lượng < 200 là những phân tử quá nhỏ để có 2 cực thân nước và thân dầu cách biệt nhau. Các chất có HLB nhỏ hơn 1 sẽ hoà tan trong dầu hoặc lớn hơn 50 sẽ hoà tan trong nước.

Bảng 6.6. Giá trị HLB của một số chất nhũ hoá, gây thẩm

Tên chất	HLB
Ethylen glycol distearat	1,5
Sorbitan tristearat (Span 65)	2,1
Propylen glycol monostearat	3,4
Triton X - 15	3,6
Sorbitan monooleat (Span 80)	4,3

Sorbitan monostearat (Span 60)	4,7
Diethylen glycol monolaurat	6,1
Sorbitan monopalmitat (Span 40)	6,7
Sucrose dioleat	7,1
Acacia	8,0
Amercol L - 101	8,0
Polyoxyethylen lauryl ether (Brij 30)	9,7
Gelatin	9,8
Triton X - 45	10,4
Methyl cellulose	10,5
Polyoxyethylen monostearat (Myrj 45)	11,1
Triethanolamin oleat	12,0
Tragacanth	13,2
Triton X - 100	13,5
Polyoxyethylen sorbitan monostearat (Tween 60)	14,9
Polyoxyethylen sorbitan monooleat (Tween 80)	15,0
Polyoxyethylen sorbitan monolaurat (Tween 20)	16,7
Pluronic F68	17,0
Natri oleat	18,0
Kali oleat	20,0
Natri lauryl sulfat	40,0

RHLB (Required Hydrophilic Lipophilic Balance, HLB tới hạn, HLB cần thiết).

Khi điều chế một nhũ tương, pha Dầu chỉ cho một kiểu nhũ tương ổn định với một chất nhũ hoá hay hỗn hợp chất nhũ hoá có HLB nhất định. Trị số này gọi là *HLB tới hạn* ký hiệu là RHLB.

Ví dụ: Dầu thầu dầu có RHLB (D/N) là 14. Khi điều chế nhũ tương D/N với dầu thầu dầu phải chọn chất nhũ hoá tốt nhất có HLB khoảng 14.

Bảng 6.7. Giá trị RHLB của một số dầu

	<i>D/N</i>	<i>N/D</i>
Dầu hạt bông	6 - 7	-

Dầu parafin	10 - 12	5 - 6
Sáp ong	9 - 11	5
Lanolin khan	12 - 14	8
Dầu thầu dầu	14	-
Acid oleic	17	-

1.2. Ứng dụng của HLB và RHLB

- Chọn chất diện hoạt thích hợp cho mục đích sử dụng

Bảng 6.8. Phân loại khả năng ứng dụng của chất diện hoạt theo giá trị HLB

Ứng dụng	Giá trị HLB
Phá bọt	1 đến 3
Chất nhũ hoá (N/D)	3 đến 6
Chất gây thấm	7 đến 9
Chất nhũ hoá (D/N)	8 đến 18
Chất trung gian hoà tan	15 đến 20
Chất tẩy rửa	13 đến 15

- Tính HLB của hỗn hợp chất diện hoạt

Tween 80 (HLB 15) 6g $\Rightarrow$ 60%

Span 80 (HLB 4,3) 4g $\Rightarrow$ 40%

HLB của hỗn hợp là:

$$(15 \cdot 0,60) + (4,3 \cdot 0,40) = 10,8$$

- Tính được HLB của một chất nhũ hoá mới

Ví dụ: Điều chế một nhũ tương D/N từ dầu thầu dầu có RHLB 14 với hỗn hợp chất nhũ hoá là Myrj 45 (HLB 11,1) và chất nhũ hoá Z (HLB là z).

Điều chế nhiều nhũ tương khác nhau với các tỷ lệ thay đổi giữa Myrj 45 và chất nhũ hoá mới.

Kết quả được một nhũ tương tốt nhất tương ứng với 40% Myrj 45 và 60% chất nhũ hoá Z.

$$(0,40 \cdot 11,1) + (0,60 \cdot z) = 14 \Rightarrow z = 15,9$$

Vậy chất nhũ hoá Z có HLB 15,9.

- Tính được tỷ lệ từng chất diện hoạt trong hỗn hợp chất nhũ hoá diện hoạt

Khi phối hợp nhiều chất nhũ hoá, nhũ tương điều chế có chất lượng tốt hơn là chỉ dùng 1 chất nhũ hoá riêng lẻ. Do đó, khi thiết lập công thức, dựa vào trị số RHLB của pha dầu và HLB của chất diện hoạt, có thể tính được tỷ lệ của từng chất nhũ hoá trong hỗn hợp.

Ví dụ:	Dầu parafin (RHLB 10,5)	50g
	Span 80 (HLB 4,3) và Tween 80 (HLB 15)	5g
	Nước tinh khiết vừa đủ	100g

Gọi x là tỷ lệ span 80 trong 1 gam hỗn hợp.

$$4,3x + 15(1 - x) = 10,5 \Rightarrow x = 0,42$$

Vậy tỷ lệ span 80 là 42% và Tween 80 là 58% để có hỗn hợp chất nhũ hoá có HLB 10,5.

Lượng Span 80 và Tween 80 cho công thức trên là:

Span 80	2,1g
Tween 80	2,9g

2. PHÂN LOẠI CHẤT NHũ HOÁ THEO NGUỒN GỐC VÀ CẤU TRÚC HOÁ HỌC

Các chất nhũ hoá thường được chia làm 3 nhóm:

1. Chất diện hoạt.
2. Các chất nhũ hoá thiên nhiên (phân tử lớn).
3. Các chất rắn phân chia dạng hạt nhỏ.

Sự phân loại này chỉ có tính tương đối, vài chất chẳng hạn như Lecithin có thể xếp vào nhóm chất diện hoạt vừa có thể xếp vào nhóm các chất thiên nhiên do đó có thể được liệt kê trong nhiều nhóm...

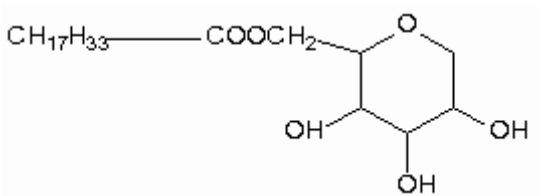
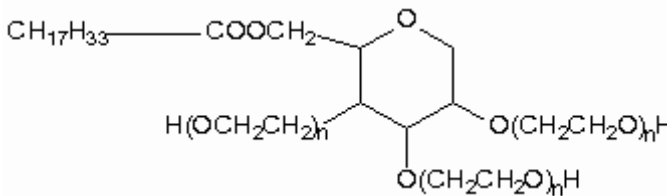
Bảng 6.9. Các chất nhũ hoá có nguồn gốc thiên nhiên và chất rắn dạng hạt mịn

Phân loại	Ví dụ	Thành phần và nguồn gốc	Loại nhũ tương, đường sử dụng	Ghi chú
Polysaccharid	Gôm Arabic	Muối của acid D - glucuronic có nguồn gốc từ dịch tiết của cây	D/N, uống	Có vị dễ chịu và ổn định trong một khoảng pH rộng
	Carogeen	Đa dạng, galactose kết tủa từ tảo khô	D/N, uống	(như trên)
	Methyl cellulose	Dẫn chất cellulose bán tổng hợp	D/N; uống, tiêm	Như trên, nhưng ít bị thủy phân hơn
Protein	Gelatin	Đa dạng; amino acid và polypeptid collagen	D/N; uống	Lượng tính; điểm đẳng điện phụ thuộc vào phương pháp sản xuất. Tác dụng nhũ

				hoá phụ thuộc vào pH
Glycoside	Saponin	Đa dạng, từ vỏ cây quillaiya hoặc bồ hòn, bồ kết,...	D/N; dùng ngoài	
Phospholipid	Lecithin	Đa dạng, có nguồn gốc từ thực vật (đậu nành) hoặc động vật (lòng đỏ trứng)	D/N, uống, tiêm	
Sterol	Lanolin khan	Hỗn hợp của cholesterol, alcol béo và acid béo từ mỡ lông cừu	N/D, dùng ngoài	Tác dụng nhũ hoá yếu khi dùng riêng rẽ
	Cholesterol và cholesterol ester	Dẫn chất tổng hợp và thiên nhiên của sáp lông cừu	N/D, dùng ngoài	
Chất rắn phân chia dạng hạt mịn	Bentonite	Aluminum silicat keo thân nước	D/N hoặc N/D; dùng ngoài	Kiểu nhũ tương phụ thuộc vào thứ tự phối hợp
	Veegum	Magnesium aluminum silicat keo	D/N; dùng ngoài, uống	
	Nhôm hydroxid		D/N; uống	

Bảng 6.10. Các chất nhũ hoá hoạt động bề mặt tổng hợp

Phân loại	Ví dụ	Nhóm thân Dầu Nhóm thân Nước	Ion kết hợp
ANIONIC			
Xà phòng kiềm và ammonium	Natri stearat	$C_{17}H_{35}-----COO^-$	Na^+
Xà phòng kim loại hoá trị 2 và hoá trị 3	Calci oleat	$(C_{17}H_{33}-----COO)_2$	Ca^{2+}
Các muối sulfat hữu cơ	Natri lauryl sulfat	$C_{12}H_{25}-----OSO_3^-$	$2Na^+$
CATIONIC			
Hợp chất amonium bậc 4	Cetrimonium bromid	$C_{16}H_{33}-----N^+(CH_3)_3$	Br^-
Hợp chất	Hexadexyl	$C_{16}H_{33}-----NC_5H_5$	Cl^-

pyridium	pyridium clorid		
CHẤT KHÔNG ION HOÁ			
Polyethylen alcol	Ceteth 20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{-----}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OH}$ $n = 15 \text{ hoặc } 17 \quad m = 20 - 24$	Không
Ester của polyetylen glycol và acid béo	Polyethylen glycol 40 stearat (PEG - 40 stearat, Myrj 52)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{-----CO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{40}\text{OH}$	Không
Ester của cồn đa chức vào acid béo	Sorbitan mono sterat (Span 60)		Không
Polyethylen glycol	Polyoxyethylen sorbitan monooleat (polysorbat 80, Tween 80)	 Không	
POLYME			
Polyme của Polyoxyethylen và Polyoxypropylen	Poloxame (Pluronic F68)	$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a\text{---}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{---CH}_2\text{O})_b\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a\text{H}$ $a = 75, b = 30$	Không
CHẤT CÓ PHẦN TỬ LƯỢNG TÍNH			
Alcol béo	Cetyl alcol	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{-----COO}^-$	H^+

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

A. Chọn phương án đúng hoặc đúng nhất

- Trong đa số trường hợp, để giúp cho nhũ tương dễ hình thành và có độ bền vững nhất định, thường cần những chất trung gian đặc biệt được gọi là:

a. Chất gây thẩm

- b. Chất ổn định
 - c. Chất bảo quản
 - d. Chất điện hoạt
 - e. Chất nhũ hóa
2. Kiểu nhũ tương *chứng mực nhất định* cũng phụ thuộc vào:
- a. Sự khác biệt tỷ trọng 2 tướng
 - b. Tỷ lệ thể tích giữa 2 tướng
 - c. Độ nhớt của tướng ngoại
 - d. Kích thước của tiểu phân pha nội
 - e. Sự khác biệt sức căng bề mặt giữa 2 tướng
3. Nhũ tương bị phá vỡ hoàn toàn và không hồi phục được khi:
- a. Có sự nổi kem
 - b. Có sự kết bông
 - c. Có sự kết dính
 - d. Vừa nổi kem vừa kết bông
 - e. Có sự hấp phụ các tiểu phân
4. Khi thực hiện ly tâm để thúc đẩy sự tách lớp tức là đã tác động lên yếu tố nào sau đây của hệ thức Stokes?
- a. Tỷ trọng của tướng phân tán
 - b. Tỷ trọng của môi trường phân tán
 - c. Gia tốc trọng trường
 - d. Độ nhớt
 - e. Kích thước tướng phân tán.
5. Chất nhũ hoá nào sau đây có thể tạo được cả 2 kiểu nhũ tương tùy theo phân tán vào tướng nào trước?
- a. MgO
 - b. Mg trisilicat
 - c. Nhôm oxyd

- d. Than động vật
 - e. Bentonit
6. BHT (Butyl hydroxytoluen) là chất phụ được đưa vào công thức nhũ tương như là:
- a. Chất kháng khuẩn
 - b. Chất chống oxy hoá
 - c. Chất nhũ hoá
 - d. Chất diện hạt
 - e. Chất ổn định gây phân tán
7. Trong phương pháp ngưng kết mà tủa tạo ra do hoạt chất bị thay đổi dung môi, với chất dẫn là nước, để thu được hỗn dịch mịn, *điều nào sau đây không nên làm?*
- a. Trộn trước dung dịch hoạt chất sẽ kết tủa với dịch thể của chất thân nước.
 - b. Đổ từ từ từng ít một, vừa đổ vừa khuấy mạnh hỗn hợp hoạt chất đã kết tủa trong dịch thể thân nước vào toàn bộ chất dẫn
 - c. Đổ một lần vừa khuấy mạnh dung dịch hoạt chất sẽ kết tủa vào toàn bộ chất dẫn
 - d. Hoà tan được chất rắn vào dung môi thích hợp
8. Các chất nào sau đây có thể dùng làm chất nhũ hoá, chất gây thấm cho cả 3 dạng uống, tiêm, dùng ngoài?
- a. Các gôm arabic, adragant
 - b. Các dẫn chất ammonium bậc 4
 - c. Các alcol có chứa saponin
 - d. Các polysorbat, lecithin
 - e. Các dẫn chất cellulose
9. Nhũ tương là một hệ gồm:
- a. Chất lỏng hoà tan trong một chất lỏng
 - b. Chất rắn hoà tan trong 1 chất lỏng
 - c. Chất lỏng phân tán đều trong một chất lỏng khác dưới dạng hạt nhỏ
 - d. Chất rắn phân tán đều trong một chất lỏng dưới dạng hạt nhỏ
 - e. a và b đúng

10. Một nhũ tương N/D, có nghĩa là:

- a. Môi trường phân tán là nước
- b. Pha liên tục là nước
- c. Pha ngoại là nước
- d. Pha liên tục là dầu
- e. Pha nội là dầu

11. Để một nhũ tương bền thì:

- a. Kích thước của tiểu phân tương nội phải nhỏ
- b. Hiệu số tỷ trọng của 2 tương phải lớn
- c. Môi trường phân tán phải có độ nhớt thích hợp
- d. a và b đúng
- e. a và c đúng

12. Chất diện hoạt thường dùng làm chất nhũ hoá và gây thẩm vì có tác dụng:

- a. Làm tăng sức căng liên bề mặt
- b. Làm giảm sức căng liên bề mặt
- c. Làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán
- d. Làm giảm độ nhớt của môi trường phân tán
- e. Làm được chất dễ hấp thu

13. Phương pháp keo khô thường được áp dụng điều chế nhũ tương khi:

- a. Có phương tiện gây phân tán tốt
- b. Chất nhũ hoá ở dạng bột
- c. Chất nhũ hoá là gồm arabic
- d. Phương tiện gây phân tán là cối chày
- e. a và b đúng

14. Phương pháp xà phòng hoá điều chế nhũ tương có đặc điểm:

- a. Chất nhũ hoá được tạo ra trong quá trình điều chế
- b. Chất nhũ hoá ở dạng dịch thể

- c. Chất nhũ hoá là xà phòng có sẵn trong công thức
- d. Chất có tác dụng là xà phòng
- e. Được sử dụng từ lâu đời

15. Kiểu nhũ tương mà tương nội có thể chiếm tỷ lệ >70% là:

- a. D/N
- b. N/D
- c. Cả 2 kiểu trên

16. Khi điều chế hỗn dịch bằng phương pháp phân tán cơ học, giai đoạn quan trọng nhất là:

- a. Nghiền ướt
- b. Nghiền khô
- c. Phối hợp chất gây thấm
- d. Pha loãng hỗn dịch bằng chất dẫn
- e. Tất cả các giai đoạn trên đều quan trọng

17. Khi trong công thức nhũ tương chỉ có 1 chất nhũ hoá là gom arabic với pha dầu ở trạng thái lỏng thì phương pháp bào chế nên chọn là:

- a. Phương pháp thêm tương nội vào tương ngoại
- b. Phương pháp thêm tương ngoại vào tương nội
- c. Phương pháp phối hợp có nhiệt độ
- d. a và b đúng
- e. a, b, c đúng

18. Mục đích của giai đoạn nghiền ướt trong điều chế hỗn dịch là làm cho:

- a. Dược chất đạt độ mịn thích hợp
- b. Dược chất trộn đều với chất gây thấm
- c. Dược chất tan hoàn toàn trong chất dẫn
- d. Bề mặt của dược chất thấm chất dẫn
- e. Dược chất dễ tan khi pha loãng

19. Hỗn dịch hay nhũ tương thuốc là một hệ phân tán:

- a. Đồng thể
- b. Dị thể thô
- c. Keo
- d. Vi dị thể
- e. Lỏng

20. Hỗn dịch tiêm thường có ưu điểm:

- a. Không gây kích ứng nơi tiêm
- b. Cho tác dụng nhanh
- c. Thời gian tác dụng dài hơn so với dạng dung dịch
- d. Cho tác dụng tại chỗ vì dược chất không khuếch tán được
- e. c và d đúng

21. Trạng thái cảm quan thường có của một hỗn dịch thô là:

- a. Trong suốt, không màu
- b. Trong suốt, có thể có màu
- c. Trắng đục, không có lắng cặn
- d. Đục, có thể có lắng cặn
- e. Đục, không chấp nhận sự lắng cặn

22. Khi đóng hỗn dịch hoặc nhũ tương vào chai thì phải đóng đầy để tránh sự xâm nhập của vi khuẩn từ không khí.

- a. Đúng
- b. Sai

23. Sau khi pha chế, nếu hỗn dịch có tạp chất cơ học thì phải lọc để loại tạp.

- a. Đúng
- b. Sai

24. Khi dược chất là long não (camphor), chất dẫn là nước cất, phương pháp tốt nhất tạo hỗn dịch mịn là:

- a. Nghiền long não cho mịn với cồn cao độ
- b. Phương pháp phân tán cơ học

- c. Phương pháp ngưng kết do phản ứng hoá học
- d. Phương pháp ngưng kết do thay đổi dung môi
- e. Tạo hỗn hợp eutecti với menthol

25. Điều nào sau đây không đúng với thuốc có cấu trúc nhũ tương hoặc hỗn dịch?

- a. Hiện tượng khuếch tán, hiện tượng thẩm tích
- b. Ít bền, năng lượng tự do cao
- c. Chuyển động Brown và hiện tượng khuếch tán yếu
- d. Có bề mặt tiếp xúc, hiện tượng hấp phụ
- e. Không đi qua lọc thường

26. Các hiện tượng đặc trưng của bề mặt tiếp xúc là:

- a. Hiện tượng Tyndall, sức căng bề mặt
- b. Hiện tượng khuếch tán, sức căng bề mặt
- c. Hiện tượng hấp phụ, sức căng bề mặt
- d. Hiện tượng thẩm tích, sức căng bề mặt
- e. Hiện tượng thẩm thấu, sức căng bề mặt

27. Kiểu nhũ tương được quyết định chủ yếu bởi:

- a. Tỷ lệ giữa 2 tương
- b. Bản chất nhũ hóa
- c. Chênh lệch tỷ trọng giữa 2 tương
- d. Sức căng bề mặt
- e. Các câu trên đều đúng

28. Nhũ tương kiểu N/D có thể dùng trong các dạng bào chế:

- a. Potio
- b. Thuốc mỡ
- c. Thuốc tiêm truyền
- d. Siro
- e. Tất cả các dạng trên

29. Gôm arabic làm chất nhũ hoá:

- a. Trong nhũ tương uống, tiêm
- b. Trong nhũ tương uống
- c. Trong nhũ tương tiêm
- d. Trong nhũ tương dùng ngoài
- e. Trong nhũ tương tiêm truyền

30. Chọn chất nhũ hoá tốt nhất cho nhũ tương tiêm truyền trong số các chất nào sau đây?

- a. Tween
- b. Span
- c. Gelatose
- d. Lecithin
- e. Bentonit

31. Được gọi là nhũ dịch dầu thuốc vì:

- a. Tương dầu chiếm tỷ lệ lớn hơn 40%
- b. Tương ngoại là tương dầu có tác dụng dược lý
- c. Tương nội là tương dầu có tác dụng dược lý
- d. Tương dầu là dược chất có tỷ trọng nặng
- e. Các câu trên đều sai

32. Phương pháp keo khô còn được gọi là phương pháp 4 : 2 : 1 là muốn lưu ý tỷ lệ:

- a. Nước : Dầu : Gôm
- b. Nước : Gôm : Dầu
- c. Dầu : Nước : Gôm
- d. Dầu : Gôm : Nước
- e. Gôm : Nước : Dầu

33. Áp dụng tỷ lệ 4 : 2 : 1 của phương pháp keo khô, khi:

- a. Xây dựng công thức hoàn chỉnh
- b. Thực hiện giai đoạn pha loãng

- c. Thực hiện điều chế nhũ tương thành phẩm
- d. Thực hiện giai đoạn điều chế nhũ tương đậm đặc
- e. Tính toán lượng chất nhũ hoá thêm vào.

34. Nhũ tương thuốc tiêm truyền nhằm:

- a. Tái lập cân bằng kiểm toan
- b. Bù nước và chất điện giải
- c. Thay thế huyết tương
- d. Cung cấp năng lượng
- e. Cung cấp acid amin

35. Dầu thực vật *không được sử dụng* trong nhũ tương thuốc tiêm là:

- a. Dầu hạt bông
- b. Dầu đỗ tương
- c. Dầu vừng
- d. Dầu oliu
- e. Dầu thầu dầu

36. Kích thước của tướng dầu trong nhũ tương thuốc tiêm phải có đường kính:

- a. $< 0,1\mu\text{m}$
- b. $< 1\mu\text{m}$
- c. $< 1,5\mu\text{m}$
- d. $< 2\mu\text{m}$
- e. $< 100\mu\text{m}$

37. Khi phối hợp Tween và Span làm chất nhũ hoá, nhũ tương thu được có cấu trúc kiểu N/D.

- a. Đúng
- b. Sai

38. Một chất có $\text{HLB} = 15$ có tính thân nước.

- a. Đúng

b. Sai

39. Bột, cốm pha hỗn dịch uống áp dụng trong trường hợp:

- a. Dược chất dễ bị oxy hoá.
- b. Dược chất dễ bị thủy phân
- c. Dược chất không tan trong nước
- d. Dược chất có mùi vị khó uống
- e. Dược chất dễ hút ẩm

40. Điều nào không đúng với gôm arabic?

- a. Chất nhũ hoá ổn định
- b. Trương nở trong nước
- c. Có chứa men
- d. Có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt
- e. Dùng ngoài

41. Các chất nhũ hoá cho nhũ tương kiểu N/D là:

- a. Lecithin, lanolin
- b. Tween, PEG
- c. Span, cholesterol
- d. Poloxame, carbopol
- e. Xà phòng kim loại

42. RHLB dùng để chỉ:

- a. Mức độ thân dầu của một chất diện hoạt
- b. Mức độ thân nước của một chất diện hoạt
- c. Mức độ phân cực của một chất diện hoạt
- d. Nồng độ cần thiết của chất diện hoạt để tạo nhũ tương bền
- e. HLB cần thiết để một dầu cho một kiểu nhũ tương ổn định

43. Các Tween thường có HLB trong khoảng:

- a. 13 - 14

- b. 14 - 15
 - c. 15 - 17
 - d. 17 - 19
 - e. 19 - 20
- 44.** Hỗn hợp gồm 60% chất diện hoạt A (HLB = 4) và 40% chất diện hoạt B (HLB = 16) sẽ tạo hỗn hợp A+B có HLB là:
- a. 20
 - b. 10
 - c. 8,8
 - d. 7,8
 - e. 9,8
- 45.** Dòng chữ "for oral suspension" được USP quy định viết trên nhãn của dạng bào chế nào sau đây?
- a. Hỗn dịch lỏng pha sẵn chỉ dùng đường uống
 - b. Hỗn dịch dùng đường uống đơn liều
 - c. Hỗn dịch dùng đường uống đa liều
 - d. Bột pha thành hỗn dịch
 - e. Cốm pha thành hỗn dịch uống
- 46.** Một chất có cấu trúc phần thân dầu và phần thân nước bằng nhau thì không được sử dụng làm chất nhũ hoá vì:
- a. Không tan được trong cả 2 tương
 - b. Không làm thay đổi sức căng liên bề mặt
 - c. Có phân tử lượng quá bé
 - d. Khó phân bố trên bề mặt tiếp xúc giữa 2 tương
 - e. Tất cả đều đúng
- 47.** Hệ thức Stokes không nêu được yếu tố nào sau đây?
- a. Kích thước của tương phân tán
 - b. Gia tốc trọng trường

- c. Sức căng liên bề mặt
- d. Độ nhớt của môi trường phân tán
- e. Tỷ trọng của tương phân tán

48. Chất diện hoạt thường được sử dụng với các mục đích:

- a. Trung gian hoà tan, nhũ hoá
- b. Gây thấm, nhũ hóa
- c. Sát khuẩn, làm thay đổi tính thấm của dược chất qua da
- d. a và b đúng
- e. a, b, c đúng

49. Chất nhũ hoá nào trong số các chất sau có nguồn gốc thiên nhiên và là một phospholipid?

- a. Gôm arabic
- b. Gelatin
- c. Cholesterol
- d. Lecithin
- e. Polysorbat

50. Để điều chế hỗn dịch có hoạt chất là chì clorid, phương pháp nên lựa chọn là:

- a. Phân tán cơ học
- b. Ngưng kết do thay đổi dung môi
- c. Ngưng kết nhờ phản ứng hoá học
- d. Phân tán cơ học kết hợp với lắng gạn
- e. Phân tán cơ học kết hợp với ngưng kết

B. Điền vào chỗ trống

51. Một chất diện hoạt thường có phân tử lượng.....và HLB trong khoảng.....

52. Khi kích thước tiểu phân tương phân tán càng....., độ phân tán càng....., năng lượng bề mặt càng....., hệ phân tán càng ít bền.

53. Nhũ tương là hệ phân tán..... do sự phân tán của một chất..... dưới dạng tiểu phân rất nhỏ có kích thước từ.... đến..... trong một chất.....khác.

54. Khi nồng độ tương phân tán từ.....% trở lên, phải dùng chất nhũ hoá thì nhũ tương mới

bền vững.

55. Khi nồng độ tương phân tán từ.....% trở xuống thì có thể không dùng chất nhũ hoá.

56. Khi hoạt chất vốn dễ tan trong nước nhưng để che dấu mùi vị khó chịu hay gây kích ứng nên được điều chế dưới dạng nhũ tương uống kiểu.....

57. Các dầu béo như dầu.....được điều chế dưới dạng nhũ tương N/D để tiêm truyền cung cấp năng lượng.

58. Khi có sự chênh lệch tỷ trọng giữa 2 tương, để tăng tính bền vững của nhũ tương, ta có thể khắc phục bằng cách:

a) -

b) -

59. Sức căng bề mặt có khuynh hướng làm cho diện tích tiếp xúc.....

60. Lòng đỏ trứng gà là một nhũ tương thiên nhiên kiểu.....trong đó chất nhũ hoá là.....

61. Có 3 nhóm chất nhũ hoá:

a) -

b) -

c) -

62. Chất nhũ hoá diện hoạt có tác dụng:

a) -

b) -

63. Khi điều chế nhũ tương thuốc không thành công, 3 nguyên nhân liên quan đến chất nhũ hoá có thể là do:

a) -

b) -

c) -

64. Hai yêu cầu khi đóng gói nhũ tương là:

a) -

b) -

65. Ba phương pháp thường được áp dụng để xác định kiểu nhũ tương là:

- a) -
- b) -
- c) -
66. Phương pháp pha loãng dựa trên nguyên tắc là " nhũ tương chỉ trộn đều với chất lỏng giống với tương..... của nó.
67. Khi dùng phẩm màu xanh methylen để xác định kiểu nhũ tương, nếu nhũ tương thuộc kiểu N/D thì quan sát dưới kính hiển vi sẽ thấy.....
68. Khi quan sát dưới kính hiển vi thấy chất màu Sudan III (tan trong dầu) phân tán đều trong môi trường thì đó là nhũ tương kiểu.....
69. Tính dẫn điện của nhũ tương là tính dẫn điện của tương.....

Chương 7

THUỐC MỠ

Bài 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ THUỐC MỠ

MỤC TIÊU

- 1. Phân loại được các loại thuốc mỡ theo thể chất, thành phần, hệ phân tán và mục đích sử dụng.*
- 2. Nêu được các yêu cầu chất lượng chung của thuốc mỡ.*
- 3. Nêu được quá trình và cơ chế hấp thu thuốc qua da.*
- 4. Trình bày và phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến tính sinh khả dụng của thuốc mỡ.*

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ THUỐC MỠ

1.1. Định nghĩa

"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. Thành phần của thuốc mỡ gồm một hay nhiều hoạt chất được hoà tan hay phân tán đồng đều trong một tá dược hay hỗn hợp tá dược thích hợp" (ĐDVN III).

Trong chương này chủ yếu đề cập đến các chế phẩm dùng trên da có thể chất mềm theo như định nghĩa vừa nêu (*không bao gồm các chế phẩm dùng qua đường da ở thể rắn, thể lỏng hoặc màng dán trên da, đặc biệt là hệ chuyển giao thuốc qua da hay hệ trị liệu qua da*).

1.2. Phân loại

1.2.1. Phân loại theo thể chất và thành phần cấu tạo

Thuốc mỡ mềm (*Unguentum, pommata*): đây là dạng thuốc mỡ thường gặp nhất. Thể chất mềm gần giống mỡ lợn hoặc vaselin. Tá dược thường được dùng trong dạng này là các chất béo (dầu, mỡ, sáp) hoặc các hydrocarbon, các silicon... hoặc các tá dược nhũ tương khan, ví dụ thuốc mỡ tra mắt tetracyclin 1%, thuốc mỡ methyl salicylat.

Thuốc mỡ đặc hay bột nhão bôi da (*Pasta dermica*): là dạng thuốc mỡ có hàm lượng cao các hoạt chất rắn ($\geq 40\%$) được phân tán dưới dạng hạt mịn. Tá dược được dùng trong dạng này có thể là tá dược thân dầu hoặc thân nước. Trong trường hợp tá dược thân nước (*như hỗn hợp nước và glycerin*) khi đó bột nhão còn có tên là hồ nước hay bột nhão nước, ví dụ bột nhão Darier.

Sáp (*Cera, unguentum cereum*): là dạng thuốc mỡ có thể chất dẻo. Dạng thuốc này ít gặp trong ngành Dược nhưng được sử dụng nhiều trong ngành mỹ phẩm (*như son môi*).

Gel: là dạng thuốc mỡ được cấu tạo bởi các chất lỏng được gel hoá nhờ các tác nhân tạo gel thích hợp. Người ta phân biệt:

- Gel thân dầu: tá dược thường được cấu tạo bởi parafin lỏng được cho thêm polyethylen, dầu béo và được gel hoá bởi oxyd silic keo hay xà phòng nhôm hoặc xà phòng kẽm.

- Gel thân nước: thường là nước, glycerin, propylen glycol được gel hoá bằng các tác nhân tạo gel như gôm adragant, tinh bột, dẫn xuất của cellulose, carbopol, magnesi hoặc nhôm silicat, ví dụ profenid gel, salonpas gel...

Đôi khi, gel thân nước cũng được cho thêm vào một chất béo được nhũ tương hoá để tạo ra một hình dáng hấp dẫn hơn.

Kem bôi da (*Crema dermica*): là dạng thuốc mỡ có thể chất rất mềm và rất mịn do trong thành phần có hàm lượng lớn các chất lỏng (*tá dược thể lỏng hoặc hoạt chất tan trong dầu hoặc nước*) thường có cấu trúc nhũ tương kiểu D/N hoặc N/D, ví dụ kem Madecassol... Các kem thuốc có thể chất lỏng sánh được gọi là sữa dùng cho da, ví dụ sữa tắm Lactacid.

1.2.2. Phân loại theo tính chất lý hóa

Tuỳ cách phối hợp và sử dụng tá dược, ĐDVN III phân biệt 3 loại thuốc mỡ: không thân nước, thân nước và nhũ tương hoá (*được coi là kem*).

Nếu xem thuốc mỡ là những hệ phân tán trong đó chất phân tán là một hoặc hỗn hợp các hoạt chất và môi trường phân tán là một hoặc hỗn hợp các tá dược, có thể phân chia thuốc mỡ thành 3 loại:

Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán đồng thể (*thuốc mỡ một pha hoặc thuốc mỡ dung dịch*): hoạt chất được hoà tan trong tá dược thân dầu hay thân nước, ví dụ thuốc mỡ methyl salicylat.

Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể (*thuốc mỡ hai pha*): hoạt chất và tá dược không hoà tan với nhau. Có thể phân biệt hai trường hợp:

- *Thuốc mỡ kiểu hỗn dịch*: hoạt chất ở thể rắn được phân tán dưới dạng bột mịn vào hỗn hợp tá dược, ví dụ thuốc mỡ benzocaine, thuốc mỡ tetracyclin.

- *Thuốc mỡ kiểu nhũ tương*: hoạt chất ở thể lỏng hoặc hoà tan trong một tá dược hoặc trong một dung môi trung gian, được phân tán vào một tá dược không đồng tan. Ví dụ thuốc mỡ Dalibour.

- *Thuốc mỡ thuộc nhiều hệ phân tán* (thuốc mỡ nhiều pha): hoạt chất bao gồm nhiều loại có tính chất khác nhau hoặc hoà tan hoặc được phân tán trong những hỗn hợp tá dược (*đồng thể hoặc dị thể*). Như vậy, thuốc mỡ sẽ có cấu trúc phức tạp, ví dụ thuốc mỡ kiểu hỗn - nhũ tương, dung dịch - hỗn dịch, dung dịch - nhũ tương...

1.2.3. Phân loại theo mục đích sử dụng hoặc điều trị

Căn cứ vào vị trí cần gây tác dụng điều trị, có thể chia thuốc mỡ thành 3 loại:

Thuốc mỡ bảo vệ da và niêm mạc.

Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ: Có thể phân biệt thành hai nhóm: thuốc mỡ sử dụng trên da và thuốc mỡ sử dụng trên niêm mạc (*mắt, mũi, tai, âm đạo, hậu môn*).

Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị toàn thân.

1.2.4. Một số chế phẩm khác dùng qua đường da

Hệ chuyển giao thuốc qua da (*Transdermal drug delivery system - TDDS*) hay **Hệ trị liệu qua da** (*Transdermal therapeutic systems, TTS*).

Đây là dạng thuốc dán có tác dụng kéo dài được dán vào da lành để đưa hoạt chất vào hệ tuần hoàn qua đường da với thời gian dán thuốc được xác định bởi lượng thuốc ban đầu trong ngăn chứa và tốc độ phóng thích khỏi ngăn chứa. Nồng độ thuốc duy trì ổn định ở bề mặt tiếp xúc giữa thuốc dán với da và phải đủ để đạt nồng độ trị liệu trong huyết tương. Thuốc chứa một hay nhiều hoạt chất và các tá dược như chất ổn định, chất tăng độ tan, chất làm tăng tốc độ phóng thích hoạt chất, chất làm tăng hấp thu qua da...

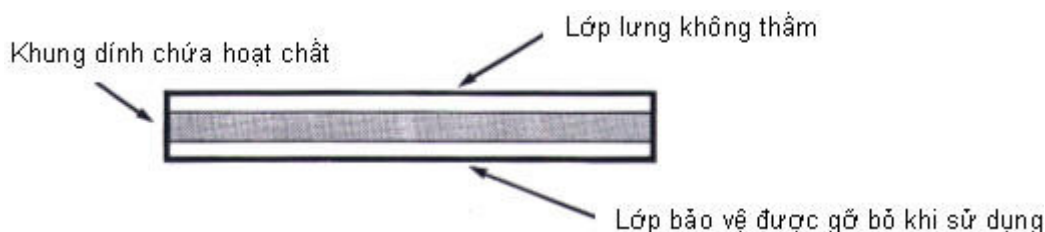
Dạng bào chế này có nhiều ưu điểm:

- Thích hợp với thuốc có thời gian bán hủy ngắn hay có nồng độ trị liệu thấp trong máu.
- Kiểm soát chặt chẽ tốc độ và mức độ phóng thích hoạt chất như thiết kế.
- Cung cấp thuốc vào huyết tương với nồng độ ổn định và kéo dài nhờ vậy giảm số lần dùng thuốc trong ngày, giảm các phản ứng phụ, điều này mang lại nhiều lợi ích cho người bị các bệnh tim mạch, hen suyễn...
- Theo đường hấp thu qua da, hoạt chất thẩm thấu vào hệ tuần hoàn chung nên tránh được tác động của các men và dịch tiêu hoá, không bị chuyển hoá lần đầu qua gan.
- Có thể tự sử dụng, tạo thoải mái cho người bệnh.

Các nhóm hoạt chất thường gặp trong các TDDS như thuốc hạ huyết áp; thuốc giảm cơn đau thắt ngực, thuốc giảm đau, thuốc chống co thắt hoặc các nội tiết tố... Ví dụ hệ chuyển giao nitroglycerin qua da để phòng ngừa cơn đau thắt ngực.

Hoạt động của thuốc dán được xác định bởi tốc độ phóng thích hoạt chất ra khỏi thuốc dán với thời gian phóng thích được xác định trước. Từ khung hay bề chứa của thuốc dán, hoạt chất được phóng thích xuyên qua khung dính hay màng kiểm soát, thấm qua da vào hệ tuần hoàn để đạt nồng độ ổn định trong máu và duy trì đến khi thuốc dán được gỡ bỏ, khi đó nồng độ thuốc trong máu giảm xuống với tốc độ phù hợp theo được động học của thuốc.

Sau đây là một kiểu cấu tạo của TDDS kiểm soát khuếch tán bằng khung polyme (*polymer matrix diffusion - controlled TDDS*).



Một số hệ trị liệu khác như: hệ chuyển giao thuốc dùng cho mũi (*Drug delivery system for nasal*), hệ chuyển giao thuốc kéo dài dùng cho mắt (*Sustained delivery system for eyes*), hệ chuyển giao thuốc qua niêm mạc (*Transmucosal drug delivery system*) để dán vào lợi.

Mỹ phẩm

Về dạng bào chế, các mỹ phẩm có cấu tạo chủ yếu là nhũ tương, gel hoặc hồ nước. Các chế phẩm này dùng để chăm sóc da như làm sạch da, lấy đi những tế bào chết, các chất cặn bã, làm bong vảy sừng, làm da sáng và mịn màng hoặc làm mềm da, làm se da, chống lão hoá, cung cấp cho da các chất dinh dưỡng, các vitamin...

Trong thực tế, có những trường hợp khó phân biệt rõ ranh giới giữa mỹ phẩm và thuốc mỡ, ví dụ các chế phẩm chứa dầu nghệ, kẽm oxyd, đất sét, long não, kaolin, vitamin C... Một số tá dược thuốc mỡ được dùng như hoạt chất trong mỹ phẩm như các chất giữ ẩm glycerin, propylen glycol, sorbitol, silicon, dầu thực vật...

1.3. Yêu cầu chất lượng

Do đặc điểm của đường sử dụng thuốc qua da, thuốc mỡ phải đạt các yêu cầu sau:

- Phải là hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất giữa hoạt chất và tá dược, trong đó hoạt chất phải đạt độ phân tán càng cao càng tốt.
- Thở chất mềm, mịn màng, không tan chảy ở nhiệt độ thường và dễ bám thành lớp mỏng khi bôi lên da hoặc niêm mạc.
- Không gây kích ứng, dị ứng đối với da và niêm mạc dù phải sử dụng trong thời gian dài.
- Bền vững (*về lý, hoá và vi sinh*) trong quá trình bảo quản.
- Gây được hiệu quả điều trị cao đúng với mục đích và yêu cầu khi thiết kế công thức.
- Không gây bẩn áo quần và dễ rửa sạch bằng xà phòng và nước.

Ngoài ra, mỗi loại thuốc mỡ còn phải đáp ứng một số yêu cầu đặc biệt riêng tùy theo loại thuốc mỡ: thuốc mỡ bảo vệ da, thuốc mỡ gây tác dụng điều trị toàn thân, thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ bôi vết thương...

2. CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA DA

2.1. Cấu trúc của da

Diện tích da ở người trưởng thành có khoảng 2m^2 , chiếm khoảng 5% khối lượng toàn cơ thể và tiếp nhận khoảng 1/3 lượng máu lưu thông. Da có bề dày từ 0,5 - 4 mm tùy theo vùng da và tùy theo lứa tuổi. Da được cấu tạo bởi 2 phần chính là phần da và các bộ phận phụ.

2.1.1. Phần da

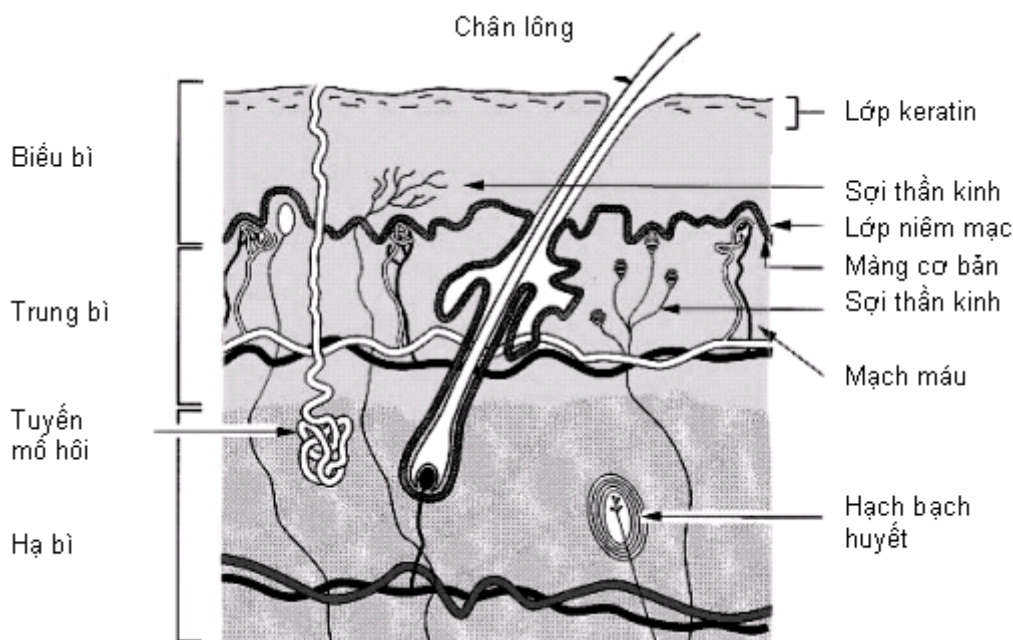
Gồm 3 lớp tổ chức chính là (hình 7.2):

- Biểu bì (*epiderma*) hay còn gọi là thượng bì hay ngoại bì
- Trung bì (*derma*): còn gọi là chân bì hay nội bì
- Hạ bì (*hypoderma*).

Biểu bì

Biểu bì là lớp tổ chức ngoài cùng của da. Lớp này có bề dày thay đổi tùy theo vị trí trên cơ thể trong khoảng 0,1 - 1 mm. Lớp này bao gồm:

- Màng chất béo bảo vệ: có bản chất là một nhũ tương kiểu N/D; bề dày 0,1 - 0,4 μm và pH acid (≈ 5). Tương dầu là hỗn hợp các chất béo được tiết ra từ các tuyến bã nhờn. Tương nước gồm nước và các chất được tiết ra từ tuyến mồ hôi chứa một số ion và một lượng nhỏ các chất khác như urê, glucose, acid lactic... Chất nhũ hoá chủ yếu là cholesterol và các este của nó. Lớp này hầu như không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc.



Hình 7.2. Sơ đồ cấu tạo của da

- Lớp sừng (*Stratum corneum*) còn gọi là lớp đối kháng hay là hàng rào bảo vệ: lớp này có vai trò quan trọng nhất trong quá trình hấp thu thuốc. Bề dày khoảng 20 - 40 μm , bình thường chỉ dày khoảng 10 μm và chứa khoảng 10% nước nhưng khi thấm nước sẽ dày lên đáng kể. Bề mặt của lớp

sừng được cấu tạo bởi các tế bào đã chết dễ bong tróc, bên trong là lớp tế bào sừng rắn chắc liên kết chặt chẽ. Lớp sừng có tác dụng bảo vệ cơ thể chống lại tác động của các yếu tố bên ngoài, đồng thời giữ vai trò quan trọng trong quá trình thấm nước và các chất qua da. Mặt khác, lớp sừng còn có khả năng giữ lại một phần hoạt chất nên được coi như một kho dự trữ hoạt chất và phóng thích hoạt chất từ từ, vì vậy lợi dụng điều này người ta điều chế các chế phẩm có tác dụng kép (coi lớp sừng như một kho dự trữ và giải phóng thuốc dần dần).

- Lớp niêm mạc (*lớp Malpighi*): có độ dày khoảng 30 - 60 μm . Phần cuối cùng của lớp này giữ vai trò sinh sản, thường xuyên sinh ra các tế bào mới.

Ở ranh giới giữa lớp sừng và lớp niêm mạc có một lớp tế bào dày khoảng 10 μm được gọi là "*vùng hàng rào Rein*". Hàng rào này có tính không thấm nước và ngăn cản không cho nước di chuyển từ các lớp tế bào dưới lên lớp tế bào sừng của biểu bì, do vậy cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình thấm và hấp thu nước qua da.

Trung bì

Bề dày khoảng 3 - 5 mm cấu tạo bởi hai lớp:

- Lớp thứ nhất gồm các tế bào liên kết còn non và rất ít sợi, đã có nhiều mao mạch, bạch mạch và tận cùng của sợi thần kinh. Một số sợi thần kinh xuyên ra tận biểu bì.

- Lớp thứ hai rắn chắc hơn và có tính đàn hồi nhờ những sợi liên kết collagen (*chất keo thân nước*) có bề dày đều đặn xen kẽ với các mao mạch. Do được cấu tạo chủ yếu là chất keo thân nước nên các chất thân nước dễ dàng thấm qua lớp tổ chức này. Trung bì còn có các tuyến bã nhờn và các tuyến mồ hôi và hệ mao mạch cung cấp máu để vận chuyển chất dinh dưỡng, chất thải, điều hoà huyết áp và nhiệt độ cũng như tiếp nhận hoạt chất chuyển đến các mô, đến các tổ chức cần trị liệu.

Hạ bì

Là lớp tổ chức trong cùng của da, tiếp nối với môi trường bên trong cơ thể. Lớp này có bản chất là một lớp mỡ ở dạng nhũ tương kiểu N/D với chất nhũ hoá là cholesterol, do đó các chất thân dầu dễ dàng thấm qua. Ở hạ bì có các mao mạch, các sợi thần kinh, đặc biệt là nơi chứa chân của các tuyến mồ hôi và hành của các bao lông, nhờ vậy các hoạt chất thân dầu có thể đi qua da.

2.1.2. Các bộ phận phụ

Gồm có các bao lông, các tuyến bã nhờn, các tuyến mồ hôi, các sợi thần kinh, các mạch máu, bạch mạch,... nằm xen trong các tổ chức trên (*hình 7.2*).

Các bao lông được cấu tạo bởi lớp niêm mạc của biểu bì và xuyên sâu xuống tận hạ bì nên đáy của các bao lông này (*hay các lỗ chân lông*) chỉ cấu tạo bởi một lớp tế bào mỏng và chưa bị sừng hoá. Vì vậy, các hoạt chất thân dầu có thể đi qua bao lông vào thẳng tới chân bì. Tuy nhiên ở người do chỉ có khoảng 40 - 70 nang/ cm^2 (*chỉ chiếm 1 - 2% diện tích bề mặt da*) vì vậy sự hấp thu qua đường này không đáng kể.

Các tuyến bã nhờn thông với các bao lông và tiết vào đó các chất béo làm cho lông trơn bóng. Các chất này cùng với các chất có trong thành phần của các tế bào ở lớp sừng bị bong lóc ra tạo thành màng chất béo phủ trên bề mặt của biểu bì.

Các tuyến mồ hôi có từ 2 - 5 triệu tuyến ở dạng hình ống xuyên qua các lớp tổ chức của da, phần chân là phần tiết mồ hôi nằm cuộn lại và sâu trong hạ bì; còn đầu ống mở ra ở bề mặt biểu bì. Mồ hôi có pH 4 - 6, 8. Ngoài chức năng bài tiết, tuyến này còn chức năng điều hoà thân nhiệt. Đây

còn là đường thấm của hoạt chất với tốc độ nhanh nhưng tổng lượng hoạt chất thấm qua là không đáng kể, chỉ chiếm khoảng 0,1%.

2.2. Chức năng sinh lý của da

Da đảm nhiệm nhiều chức năng sinh lý như bảo vệ, bài tiết, điều hoà thân nhiệt, tổng hợp dự trữ, điều hoà huyết áp, hô hấp và là một cơ quan xúc giác nhưng ở góc độ bào chế thuốc dùng trên da, cần quan tâm nhiều hơn đến chức năng bảo vệ và chức năng dự trữ của da.

Chức năng cơ học: chủ yếu do lớp trung bì đảm nhận làm cho da trở nên dẻo dai và linh động.

Chức năng bảo vệ:

- Bảo vệ hoá học: lớp sừng rất ít cho các hoá chất thấm qua.
- Bảo vệ các tia: lớp sừng là rào cản các tia tử ngoại, hồng ngoại... Tuy nhiên, nếu phơi ra ánh nắng mặt trời trong thời gian lâu, tia cực tím có thể gây tổn thương cho da.
- Bảo vệ vi sinh học: lớp sừng được coi như hàng rào bảo vệ chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật. Môi trường hơi acid của màng chất béo bảo vệ có khả năng ngăn chặn sự phát triển của nấm mốc và vi khuẩn.

Chức năng dự trữ: da là kho dự trữ quan trọng về chất lỏng, các muối và chất béo. Đặc biệt các steroid là những chất tham gia quá trình tổng hợp sinh tố D và có khả năng làm cho các chất béo ở da trở nên thân nước.

Chức năng điều hoà nhiệt độ: hệ thống mao mạch và các tuyến mồ hôi ở da giúp điều hoà thân nhiệt theo cơ chế giãn mạch và bốc hơi nước.

Chức năng bài tiết: da thải trừ các sản phẩm chuyển hoá, các cặn bã... thông qua các tuyến tiết bã nhờn và các tuyến mồ hôi.

Chức năng cảm giác: ở trung bì bắt đầu có những tận cùng của các dây thần kinh cảm giác, nhờ đó da có khả năng thu nhận các cảm giác từ môi trường bên ngoài như nóng, lạnh, áp suất...

Chức năng hô hấp: sự hô hấp theo đường này tuy nhỏ (*khoảng $0,5 \text{ mm}^3/\text{cm}^2/\text{lgiờ}$*) nhưng rất cần thiết cho sự sống, vì vậy người bị bỏng trên diện tích rộng có thể chết vì thiếu dưỡng khí.

3. SINH DUỢC HỌC THUỐC MỖ

3.1. Quá trình thấm thuốc qua da

Hoạt chất từ trong chế phẩm khuếch tán đến các mô và các tổ chức cần trị liệu, phải trải qua một quá trình gồm các giai đoạn:

- Hoạt chất được phóng thích ra khỏi tá dược.
- Sau đó, hoạt chất sẽ thấm qua các lớp tổ chức của da theo 2 con đường: đường trực tiếp thấm xuyên qua các tế bào và đường thấm theo các bộ phận phụ.

3.1.1. Đường thấm trực tiếp xuyên qua các tế bào

Đầu tiên, các phân tử hoạt chất thấm xuyên qua các mô tế bào biểu bì có hàng rào bảo vệ là lớp

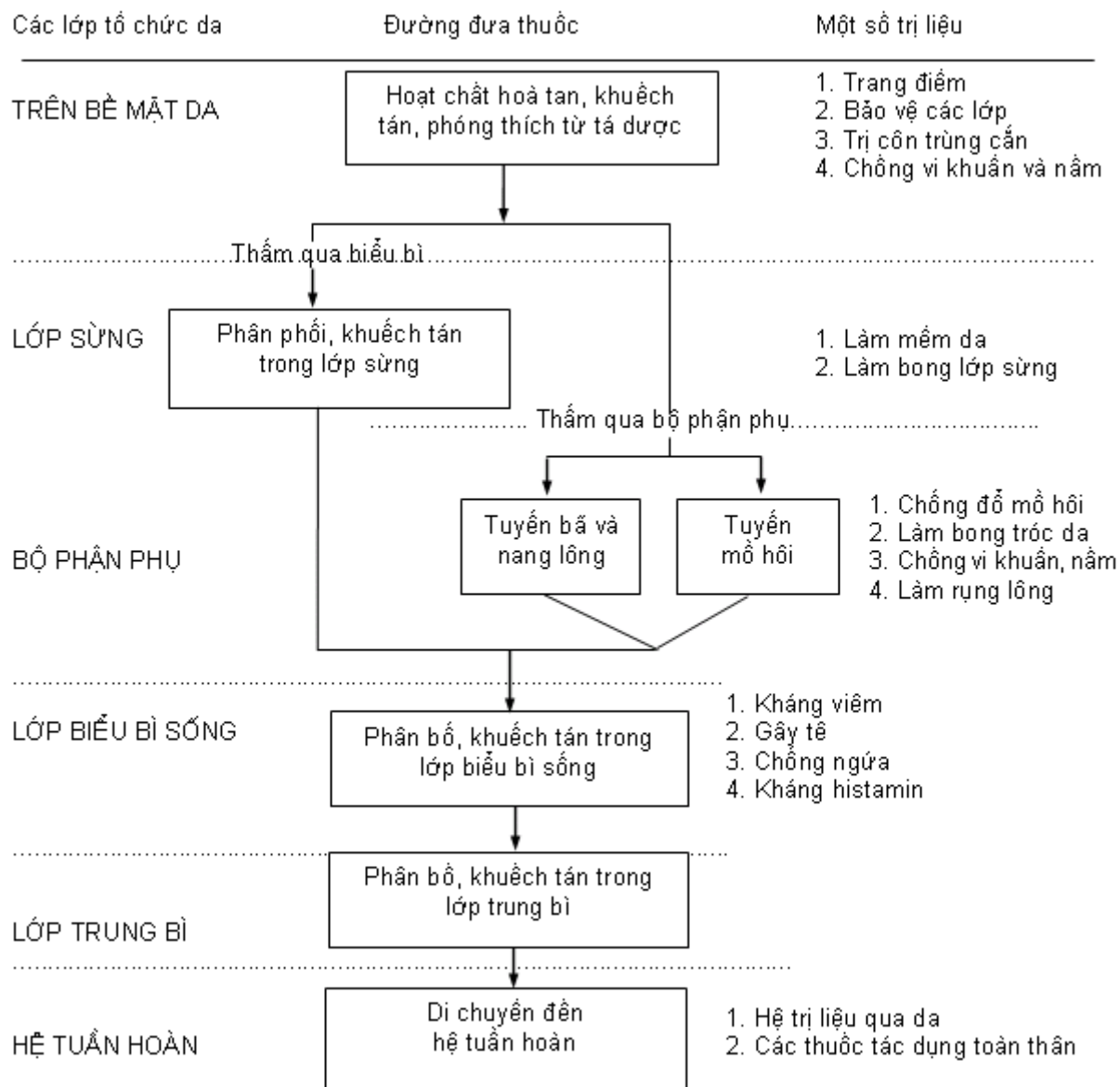
sừng, tiếp đó sẽ thấm vào lớp tế bào biểu bì sống. Theo đường này, sự thấm của hoạt chất xảy ra theo hai cách khác nhau:

- Thấm xuyên trực tiếp qua thành tế bào của các lớp tế bào.
- Thấm theo các khe giữa các tế bào ở các lớp tổ chức của da.

Tuỳ theo yêu cầu điều trị, hoạt chất thấm vào trung bì nơi có hệ thống mao mạch hay tiếp tục thấm sâu đến hạ bì là lớp tổ chức mà mao mạch đã thành mạch máu. Đây là đường chủ yếu vì diện tích bề mặt da rất lớn (*xem sơ đồ 7.1*).

Chức năng rào chắn chủ yếu của biểu bì là do lớp sừng. Lớp này giống như bức tường mà gạch là những tế bào sừng gồm keratin ngâm nước, được kết dính bởi xi măng – là một phức hợp của acid béo, cholesterol và este của cholesterol - được tạo thành giữa 2 lớp. Phần lớn các phân tử đi qua da bằng con đường siêu nhỏ liên tế bào này. Do lớp sừng bị chết nên không có quá trình chuyển vận tích cực và không có sự khác biệt cơ bản giữa quá trình thấm *vitro* và *vivo*.

Lớp biểu bì do bản chất cấu tạo chỉ cho các chất thân dầu dễ tan trong dầu thấm qua. Đó là các alcaloid base, các vitamin tan trong dầu (A, D, E,...), các nội tiết tố, các acid béo... Ngược lại, các chất thân nước dễ tan trong nước như các muối alcaloid, muối kim loại, các vitamin tan trong nước như vitamin nhóm B, C... nước và các dung môi phân cực đều bị giữ lại. Trong cấu tạo, lớp biểu bì còn chứa rất nhiều nhóm sulfidril tích điện âm nên cản trở không cho các chất điện giải thấm qua: đẩy anion và hút cation.



Sơ đồ 7.1. Đường thấm thuốc qua da và một số trị liệu thích hợp

Tùy theo tính chất từng thành phần có trong thuốc và tùy theo yêu cầu điều trị mà có thành phần được giữ lại ở các lớp dưới của biểu bì hoặc có thành phần có thể tiếp tục thấm vào sâu hơn tới trung bì hay tiếp tục thấm sâu đến hạ bì. Lớp trung bì cấu tạo chủ yếu bởi chất keo thân nước là collagen nên chỉ cho các chất thân nước thấm qua dễ dàng còn đối với các chất thân dầu thì bị lớp rào cản này không cho thấm qua.

Tại nơi được phân bố, hoạt chất và nguyên sinh chất của tế bào sẽ thực hiện quá trình trao đổi sinh hoá giúp cho hoạt chất gây tác dụng điều trị ngay tại các lớp tổ chức đó hoặc thấm qua thành mạch để đi vào hệ tuần hoàn chung.

Nói chung, đại đa số các hoạt chất dùng qua đường da, tự bản thân không thể thấm và hấp thu sâu vào các tổ chức bên trong, vì vậy phải cần tới vai trò dẫn thuốc của tá dược. Chỉ một số ít hoạt chất có cấu tạo đặc biệt mới có thể tự thấm vượt qua các rào cản xen kẽ để đến các tổ chức bên trong da và được hấp thu vào hệ tuần hoàn.

Về tá dược, tùy bản chất, các tá dược có thể thấm nông hoặc sâu vào các tổ chức của da nhưng hầu như không được hấp thu vào máu. Khác với hoạt chất, tá dược thấm chủ yếu theo các khe giữa các tế bào biểu bì và theo đường các bộ phận phụ. Như vậy, khi thiết kế công thức, cần cứ vào các

giai đoạn và đường thẩm thấu với các rào cản, nhà bào chế phải chọn cho mỗi hoạt chất một tá dược hoặc hỗn hợp tá dược thích hợp để có thể dẫn thuốc đến đúng vùng cần hấp thu.

3.1.2. Đường thẩm theo các bộ phận phụ

Hoạt chất sẽ thẩm theo chiều ngang xuyên qua thành của các bộ phận phụ như các lỗ chân lông, các tuyến bã nhờn và các tuyến mồ hôi, sau đó thẩm sâu vào các lớp tổ chức bên trong da. Tốc độ thẩm theo đường này nhanh vì không bị cản trở của lớp sừng mà chỉ thẩm qua một lớp tế bào mỏng chưa bị sừng hoá của lớp biểu bì. Tuy nhiên, diện tích dành cho sự hấp thu này nhỏ (*khoảng 0,1%*) chủ yếu là cho các chất thân dầu và đường này thường góp phần không đáng kể vào việc hấp thu của thuốc. Tuy nhiên, đường này sẽ quan trọng đối với các ion và các phân tử lớn, các tiểu phân có kích thước keo mà chúng xuyên qua lớp sừng khó khăn.

Các bộ phận phụ cũng có thể tác động như đường nhánh quan trọng trong thời gian ngắn trước khi xảy ra sự khuếch tán. Một cách tổng quát, các tiểu phân $>10\text{ }\mu\text{m}$ sẽ ở lại trên bề mặt da, các tiểu phân $3 - 10\mu\text{m}$ tập trung trong nang lông và $< 3\text{ }\mu\text{m}$ sẽ đi qua nang lông giống như là đi qua lớp sừng.

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự thẩm thấu và hấp thu thuốc qua da

Cơ chế chủ yếu của sự vận chuyển các hoạt chất qua da là sự khuếch tán thụ động tuân theo định luật Fick được biểu diễn bằng phương trình sau:

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

Trong đó: V: tốc độ khuếch tán của hoạt 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 của lớp khuếch tán = diện tích da*)

Δc : chênh lệch nồng độ giữa hai bên màng (*2 bên tổ chức da*)

Δx : bề dày của màng khuếch tán (*bề dày của da*)

Vì vậy, tác động vào quá trình và tốc độ hấp thu thuốc qua da chính là tác động một cách hợp lý vào các yếu tố trên.

Từng yếu tố cụ thể sẽ được đề cập ở phần sau.

3.2.1. Các yếu tố sinh lý

Lứa tuổi, giới tính và loại da

Bề dày của da là bề dày của màng khuếch tán (định luật Fick) ở các lứa tuổi và giới tính khác nhau có sự khác biệt nên mức độ thẩm thấu qua da cũng khác nhau.

Sự thẩm thấu qua da tỷ lệ nghịch với tuổi đời hay nói một cách khác mức độ và tốc độ thẩm thấu đều giảm theo sự tăng của tuổi tác.

Da phụ nữ và thanh niên thẩm thấu dễ dàng và nhanh hơn da người già. Da trẻ em rất non và rất mỏng vì vậy, có thể tiếp nhận hầu như toàn bộ lượng thuốc tiếp xúc với da. Hơn nữa, đối với trẻ em, tỷ lệ của diện tích bề mặt so với tổng khối lượng cơ thể sẽ lớn nên tổng lượng chất hấp thu sẽ rất lớn. Vì vậy, các chế phẩm corticoid dùng ngoài chống chỉ định cho trẻ em nhằm tránh các tác dụng phụ.

Trên cơ thể người, ở các vị trí khác nhau bề dày của lớp sừng của biểu bì khác nhau nên mức độ thẩm thấu cũng khác nhau.

Loại da của từng cá thể khác nhau do di truyền nên cũng cho khả năng thẩm thấu không hoàn toàn giống nhau. Chẳng hạn, loại da khô (*lượng nước trong lớp sừng < 10%*), tỷ lệ nước và mỡ thấp sẽ hấp thu tốt các thuốc mỡ có tá dược thân dầu hoặc ở dạng nhũ tương, nhất là nhũ tương kiểu N/D. Ngược lại, các loại da trơn, nhờn có nhiều chất tiết thường làm cho các hoạt chất khó thẩm qua hơn. Khi muốn thuốc thẩm sâu vào trong da, người ta phải tìm biện pháp để giảm tính nhờn.

Tình trạng của da

Khi da nguyên vẹn, với chức năng bảo vệ, các lớp tổ chức của da đặc biệt lớp sừng là rào cản hữu hiệu đối với nhiều tác nhân lý, hoá học. Nhưng khi da bị tổn thương như bị bỏng, bị xây xát hoặc bị loét... lớp sừng là "hàng rào bảo vệ" bị phá huỷ, mất khả năng bảo vệ, khi đó sự thẩm và hấp thu thuốc qua da trở nên dễ dàng hơn. Trong trường hợp này, vai trò dẫn thuốc của tá dược không còn ý nghĩa nữa mà yếu tố quyết định lại là nồng độ hoạt chất, diện tích và thời gian tiếp xúc với hoạt chất.

Mức độ hydrat hoá của lớp sừng

Khi da ẩm, mức độ hydrat hoá cao, các tế bào biểu bì trương nở ra, các khe giữa các tế bào cũng rộng ra tạo điều kiện thuận lợi cho các tiểu phân hoạt chất thẩm qua, khả năng hấp thu thuốc tăng. Lợi dụng tính chất này, khi bôi thuốc, người ta tìm các biện pháp để tăng độ ẩm của da như dùng một màng kín bằng chất dẻo bao lên bề mặt của da đã bôi thuốc để làm cho da có độ ngậm nước cao hoặc dùng các tá dược sơ nước hoặc nhũ tương có khả năng để lại một màng chất béo giữ ẩm cho da sau khi tương nước bốc hơi. Việc kết hợp bôi thuốc với băng bó giữ ẩm có tác dụng làm lượng thuốc hấp thu tăng đến 4 - 5 lần. Lợi dụng tính chất này, có thể thêm vào công thức của thuốc mỡ các thành phần háo ẩm như glycerin, sorbitol, PEG hoặc các thành phần làm ẩm tự nhiên khác như các acid béo, các acid carbocyclic, pyrrolidon, urê, natri hoặc kali hoặc calci lactat... Trong số này, urê được dùng nhiều trong thuốc mỡ nhất là trong các chế phẩm corticoid dùng ngoài để làm tăng tính thẩm của hoạt chất do vừa có tính giữ ẩm vừa có tính tiêu sừng.

Nhiệt độ của da

Khi nhiệt độ của da tại nơi bôi thuốc tăng sẽ làm giảm độ nhớt của màng chất béo trên bề mặt da, của tá dược trong thuốc và làm tăng tốc độ khuếch tán của hoạt chất, vì vậy làm hoạt chất thẩm qua da dễ dàng. Mặt khác, nhiệt độ cũng làm tăng tuần hoàn của da tại chỗ bôi thuốc nên sự hấp thu sẽ được tăng cường.

Biện pháp làm tăng nhiệt độ nơi bôi thuốc như xoa xát mạnh để làm giãn các mạch máu và các lỗ chân lông. Khi dùng các thuốc mỡ cần thẩm sâu như các chế phẩm có tác dụng giảm đau, người ta thường áp dụng đồng thời các biện pháp như vừa xoa xát vùng da cho nóng lên vừa dùng màng mỏng giữ ẩm. Một biện pháp kết hợp khác là làm sạch bề mặt da, tức là loại bỏ màng chất béo bao phủ trên bề mặt da, cũng tăng cường sự thẩm và hấp thu thuốc rõ rệt.

3.2.2. Các yếu tố về dược học

Yếu tố thuộc về hoạt chất

Các tính chất lý học, hoá học của hoạt chất có ý nghĩa quan trọng đối với giai đoạn phóng thích hoạt chất ra khỏi tá dược, từ đó ảnh hưởng tới sự thẩm và sự hấp thu thuốc qua da.

* *Tính hoà tan và hệ số phân bố*

Các hoạt chất dễ hoà tan cả trong nước và trong dầu (hệ số phân bố $D/N = 1$) là những chất dễ dàng được hấp thu qua da nhất. Trong thực tế, những chất loại này rất ít vì hầu hết các hoạt chất hoặc chỉ thân dầu hoặc chỉ thân nước nên sẽ khó vượt qua các rào cản xen kẽ của da. Tìm biện pháp làm tăng độ tan của các hoạt chất khó tan chính là cải thiện tính sinh khả dụng của các chế phẩm chứa các hoạt chất này.

Các biện pháp thường được áp dụng như:

- Giảm kích thước tiểu phân hoạt chất: chọn nguyên liệu có kích thước rất mịn hoặc siêu mịn hoặc dùng thiết bị để làm mịn nguyên liệu.
- Lựa chọn các chất diện hoạt để làm tăng độ tan hoặc tăng tính thấm của các hoạt chất ít tan.
- Có thể dùng một số dung môi trợ vừa có tác dụng tăng độ tan vừa có khả năng làm giảm tính đối kháng của lớp tế bào sừng hoặc dùng các chất tạo phức để tan như cyclodextrin.

Ngoài ra, để cải thiện tính tan của các hoạt chất, người ta còn nghiên cứu ứng dụng tạo ra các hệ phân tán rắn trong đó các hoạt chất ít tan được hoà tan hay phân tán trong chất mang trợ thân nước hoặc trong các cốt (*matrix*) trợ có tính thân nước cao do chứa nhiều nhóm thân nước trong phân tử.

** Nồng độ hoạt chất*

Việc chọn nồng độ tối ưu cho một hoạt chất trong chế phẩm là rất quan trọng để đảm bảo nồng độ này vừa đáp ứng tác dụng dược lý vừa tạo ra sự chênh lệch nồng độ giữa hai bên tổ chức da. Theo định luật Fick, tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với sự chênh lệch nồng độ hoạt chất giữa hai bên màng (*da*). Nồng độ hoạt chất càng cao thì sự chênh lệch nồng độ ở hai bên màng càng lớn và sự hấp thu càng nhiều. Tuy nhiên, nồng độ này cần được nghiên cứu bằng thực nghiệm ở nhiều khía cạnh khác nhau.

** Hệ số khuếch tán, pH và mức độ ion hóa*

Ba yếu tố này có ảnh hưởng lẫn nhau và đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu qua da của hoạt chất. Cơ chế chính của sự hấp thu thuốc qua da là sự khuếch tán thụ động. Hệ số khuếch tán biểu thị khả năng chuyển vận của các phân tử từ vùng có nồng độ cao sang vùng có nồng độ thấp. Các hoạt chất khác nhau, các dẫn chất khác nhau của một hoạt chất có hệ số khuếch tán khác nhau. Hệ số khuếch tán còn phụ thuộc vào khả năng ion hoá của hoạt chất và pH của hệ.

Các hoạt 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 hoạt chất rất khác nhau khi ở dạng ion hoá hoặc không ion hoá. Vì vậy, đối với một hoạt chất cụ thể, cần phải chọn dạng cấu trúc hoá học, loại dẫn chất, loại thuốc mỡ... thích hợp cho một tá dược có pH cụ thể sao cho cuối cùng đạt được hệ số khuếch tán cao nhất của hoạt chất đó.

** Khối lượng phân tử hoạt chất*

Các hoạt chất có phân tử nhỏ đều có khả năng thẩm thấu, thẩm tích lớn, vì vậy chúng được hấp thu dễ dàng hơn các hoạt chất có phân tử lớn. Điều này tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất.

Yếu tố thuộc về tá dược

Tá dược có ảnh hưởng rất quan trọng đến chất lượng thuốc vì nó tác động đến từng giai đoạn trong quá trình phóng thích và hấp thu thuốc qua da. Do đó, khi thiết kế một công thức, điều quan trọng là lựa chọn một hệ tá dược tối ưu sao cho hoạt chất phát huy tối đa tác dụng trị liệu của nó. Tá dược có thể:

- Tạo khả năng bám dính thành lớp mỏng, làm tăng diện tích tiếp xúc của thuốc trên bề mặt da, do đó tăng cường sự hấp thu (*tuân theo định luật Fick*).

- Cho khả năng giải phóng hoạt chất khác nhau tùy theo bản chất của chúng.

- Giúp dẫn thuốc qua màng chất béo trên bề mặt da nhờ vào khả năng hoà tan hoặc khả năng nhũ hoá.

- Làm tăng tính thấm của hoạt chất nhờ vào quá trình hydrat hoá lớp sừng hoặc làm tăng tính tan của hoạt chất nhờ tác động lên quá trình ion hoá.

- Cho phép hoạt chất phân bố đến các mô tế bào cần trị liệu tùy theo ái lực của tá dược đối với từng loại dịch tế bào ở từng lớp tổ chức.

* *Các chất diện hoạt*

Được sử dụng với nhiều mục đích: làm tăng độ tan, làm tăng tính thấm hoặc làm tăng hấp thu của các hoạt chất. Các chất này có thể làm:

- Thay đổi hệ số phân bố, hệ số khuếch tán của hoạt chất.

- Giảm tính đối kháng hoặc thay đổi quá trình hydrat hoá của lớp sừng, làm biến tính protein; làm giảm sức căng bề mặt ở giới hạn các pha nhờ vậy giúp cho hoạt chất dễ khuếch tán vào các tổ chức trong da.

- Giảm độ nhớt nên sẽ tăng sự khuếch tán...

Tuy nhiên, trong một vài trường hợp, chất diện hoạt có thể làm giảm sự hấp thu hoạt chất hoặc đôi khi gây kích ứng nơi bôi thuốc.

* *Các dung môi*

Một số dung môi hữu cơ được thêm vào thành phần thuốc mỡ để làm tăng tính thấm của hoạt chất do làm:

- Giảm tính đối kháng của lớp sừng nhờ sự tương tác với lipid của lớp sừng hoặc làm thay đổi cấu trúc của các lipoprotein.

- Tăng nhanh quá trình hydrat hoá của da do tính hút nước làm trương nở tầng nền tế bào và thay thế nước trong tầng nền tạo điều kiện cho hoạt chất thấm qua.

Một số dung môi thường được sử dụng như propylen glycol, PEG 400, isopropyl myristat, transcutool (*diethylen glycol mono ethyl ete*).

Đặc biệt một số dung môi như dimethylsulfoxid (DMSO), N, N - dimethylacetamid (DMA), dimethylformamid (DMF) làm tăng sự hấp thu của nhiều nhóm hoạt chất khác nhau như nhóm kháng viêm không steroid (*phenylbutazon, ibuprofen, piroxicam...*), nhóm kháng viêm steroid, các nhóm kháng sinh, kháng nấm, các dẫn chất của acid barbituric, các chất gây tê tại chỗ,... Các dung môi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc được dùng phối hợp với một số chất khác như acid oleic, propylen glycol,... Tuy nhiên, cũng đã có những trường hợp da bị kích ứng sau khi dùng những chế phẩm có phối hợp các chất tăng hấp thu nói trên.

* *Chất làm giảm tính đối kháng của lớp sừng*

Một số chất làm tăng hấp thu do có tương tác với lipid của lớp sừng, giảm tính đối kháng giúp hoạt chất dễ dàng thấm qua:

- Các acid béo no như acid caprylic và các este alkyl của chúng với công thức chung là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$.
- Các acid béo không no như acid oleic và các este alkyl của chúng.
- Một số dẫn chất của pyrrolidon.
- Urê do có tác dụng giữ ẩm và khả năng tiêu sừng do đó làm giảm tính đối kháng của lớp sừng, làm tăng độ thấm qua da của các chất.
- Hiện nay azon (dẫn chất của 1 - alkyl azacyclo heptan 2 - one) được sử dụng phổ biến để làm tăng hấp thu thuốc qua da bằng cách dùng riêng hoặc phối hợp với acid oleic, propylen glycol...

Kỹ thuật bào chế

Kỹ thuật bào chế làm ảnh hưởng đến trạng thái lý hoá, độ phân tán hoạt chất, thể chất của thuốc mỡ... vì vậy, có ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ giải phóng của hoạt chất tức ảnh hưởng đến tính sinh khả dụng của thuốc mỡ.

Bài 2 TÁ DƯỢC THUỐC MỠ

MỤC TIÊU

1. Nêu được các yêu cầu chính đối với tá dược thuốc mỡ.
2. Trình bày được bản chất, ưu - nhược điểm, phạm vi sử dụng của các nhóm tá dược thuốc mỡ và của một số tá dược tiêu biểu trong mỗi nhóm.

NỘI DUNG

Tá dược thuốc mỡ ảnh hưởng đến thể chất, tính tan chảy, khả năng bắt dính lên da và niêm mạc; đến pH môi trường, khả năng giải phóng hoạt chất, khả năng dẫn thuốc thấm và hấp thu vào các tổ chức của da và vào mạch máu... vì vậy ảnh hưởng trực tiếp đến tính sinh khả dụng của chế phẩm.

1. YÊU CẦU ĐỐI VỚI TÁ DƯỢC THUỐC MỠ

Tá dược thuốc mỡ cần đạt những yêu cầu chính sau:

- Có khả năng phối hợp với các hoạt chất thành hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp này phải đáp ứng các yêu cầu đối với các thuốc mỡ về các mặt: thể chất, tính tan chảy, khả năng bắt dính, độ thấm...
- Phóng thích hoạt chất theo đúng yêu cầu thiết kế.
- Đưa được hoạt chất đến vị trí cần tác động.

- Không có tác dụng dược lý riêng và không cản trở hoạt chất phát huy tác dụng.
- Không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da (sự toả nhiệt, sự tiết mồ hôi...), không làm khô da, không gây kích ứng, dị ứng dù phải sử dụng trong thời gian dài.
- Có pH trung tính hoặc hơi acid gần với pH của da.
- Bền vững về mặt vật lý, hoá học và sinh học.
- Ít gây bẩn da, quần áo và dễ rửa sạch bằng nước.
- Có thể tiệt khuẩn được.

Tuy nhiên, trong thực tế không có loại tá dược nào đáp ứng đầy đủ tất cả các yêu cầu trên, vì vậy người ta phải phối hợp nhiều tá dược với nhau để thu được một hỗn hợp tá dược đạt yêu cầu.

2. PHÂN LOẠI TÁ DƯỢC

Căn cứ vào thành phần cấu tạo, tá dược thuốc mỡ được chia thành 3 nhóm chính:

- Nhóm tá dược thân dầu
- Nhóm tá dược thân nước
- Nhóm tá dược nhũ tương (nhũ tương khan và nhũ tương hoàn chỉnh).

2.1. Nhóm tá dược thân dầu và không tan trong nước

2.1.1. Dầu, mỡ, sáp và dẫn chất

Là những chất béo có thể chất lỏng hoặc mềm, được cấu tạo bởi este của các acid béo cao - no hoặc chưa no - với glycerin hoặc với alcol béo cao hoặc với alcol thơm.

Các loại dầu, mỡ, sáp (DMS)

2.1.1.1. Các dầu mỡ động và thực vật

Cấu tạo chủ yếu bởi triglycerid của các acid béo cao với glycerin.

- Ưu điểm: Dịu với da và niêm mạc; một số trong nhóm này có khả năng thẩm sâu.
- Nhược điểm:
 - + Trơn, nhờn, kỵ nước, gây bẩn.
 - + Gây cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da.
 - + Dễ bị ôi khét do bị oxy hoá dẫn đến gây kích ứng da và làm biến chất hoạt chất.
 - + Giải phóng hoạt chất kém.

Những tá dược thuộc nhóm này như mỡ lợn, dầu cá, các dầu thực vật (*dầu lạc, dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu hướng dương, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu hạt bông,...*). Các loại dầu mỡ có chỉ số

acid cao và chứa các acid béo thấp (như *acid butyric*, - *caproic*, - *caprilic*) dễ bị oxy hoá nên không được chọn dùng. Ngược lại, các loại glycerid tổng hợp và bán tổng hợp bền vững hơn và dễ hấp thu qua da nên được dùng nhiều hơn.

Sau đây là một số loại dầu mỡ và đặc điểm:

Dầu lạc: thường được sử dụng phối hợp để điều chỉnh thể chất, tăng độ thấm, giúp dễ nghiền mịn một số hoạt chất rắn và làm tương dầu trong các nhũ tương.

Dầu cá: là loại dầu béo động vật duy nhất được dùng làm tá dược trong các dạng thuốc dùng ngoài da. Dầu cá có chứa một lượng khá cao vitamin A, D nên thường được dùng để điều chế các thuốc bôi lên các vết bỏng, vết loét nhằm thúc đẩy quá trình lên da.

Dầu vừng: Có tác dụng làm dịu da và niêm mạc mạnh hơn các dầu thực vật khác.

Dầu thầu dầu: Tan được trong cồn 95° do chứa tỷ lệ lớn các glycerid của acid ricinoleic (*acid alcol*). Thường được dùng trong các thuốc dùng ngoài chứa một số hoạt chất sát trùng (*phenol*, *acid salicylic*...) và các mỹ phẩm (*thuốc đánh móng tay*, *thuốc chải tóc*...).

2.1.1.2. Các loại sáp

Sáp có thể chất dẻo hoặc rắn cấu tạo chủ yếu bởi các este của các acid béo cao - no và chưa no - với các alcol béo cao và alcol thơm.

So với các dầu, mỡ, các sáp vững bền hơn, ít bị biến chất và ôi khét. Do thể chất rắn hoặc mềm nên thường được dùng phối hợp với các tá dược khác để điều chỉnh thể chất, tăng độ chảy, độ cứng...

Sáp ong: Ngoài công dụng chung của nhóm là phối hợp làm tăng độ cứng, độ chảy..., sáp ong còn được dùng làm chất nhũ hoá phối hợp để tăng khả năng nhũ hoá trong các tá dược nhũ tương.

Spermaceti: Chất rắn màu trắng hoặc trắng ngà, óng ánh, sờ nhờn tay, được lấy từ hóc đầu cá voi nên còn được gọi là chất trắng cá voi chứa chủ yếu là cetyl palmitat.

Lanolin: Cấu tạo chủ yếu bởi este của một số acid béo với các alcol béo cao và các alcol thơm có nhân steroid (như *cholesterol*, *dihydro cholesterol*, *lanosterol*...). Ngoài ra còn chứa tỷ lệ nhỏ các alcol béo và alcol thơm nói trên ở thể tự do. Lanolin có thành phần gần giống chất bã nhờn ở da người nên có tác dụng dịu với da và có khả năng thấm cao. Mặt khác, do thành phần có các alcol sterolic (*cholesterol* và *dẫn chất*) nên có khả năng hút nước và các chất lỏng phân cực. Tuy nhiên, do thể chất rất dẻo quánh nên khó bám thành lớp mỏng lên da và niêm mạc, vì vậy chỉ dùng phối hợp với các tá dược khác, dễ bị ôi khét nếu bảo quản lâu và nhất là khi có nước do các este của acid béo tương đối thấp dễ bị thủy phân và sau đó bị oxy hoá. Khi bị biến chất, lanolin sẽ có màu vàng sẫm, mùi khó chịu và có thể gây kích ứng hoặc dị ứng với da mẫn cảm. Lanolin thường được dùng dưới hai dạng:

- *Lanolin khan*: Có thể chất dẻo quánh, màu vàng sẫm, có mùi riêng đặc biệt, có khả năng hút từ 180 - 200% nước, 120 - 140% glycerin, 30 - 40% cồn. Do khó bám thành lớp mỏng lên da hoặc niêm mạc nên thường được phối hợp với vaselin ở nhiều tỷ lệ (5 - 50%) để làm tá dược cho các thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ có yêu cầu có độ thấm cao hoặc yêu cầu làm săn se hoặc khi thuốc mỡ có tỷ lệ cao các chất lỏng phân cực. Các hỗn hợp chứa lanolin với tỷ lệ thích hợp thường được điều chế sẵn để tiện dùng. Ví dụ, hỗn hợp 95% vaselin với 5% lanolin có thể hút 80% nước, với tỷ lệ 10% lanolin có thể hút 90% nước và với 50% lanolin có thể hút được 220 - 230% nước và 300% glycerin.

- *Lanolin ngậm nước*: Chứa 25 - 30% nước, có màu vàng nhạt, thể chất mềm giống vaselin, khi đun chảy và để nguội sẽ phân thành hai lớp riêng. Khả năng nhũ hoá vẫn còn mạnh có thể hút 100% nước, 60% glycerin, có thể dùng một mình làm tá dược thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D. Nhược điểm là rất dễ bị ôi khét khi bảo quản lâu vì có chứa tỷ lệ nước cao nên chỉ điều chế lượng ít để dùng ngay.

Các dẫn chất của các dầu, mỡ, sáp:

Để phát huy những ưu điểm sẵn có và khắc phục những nhược điểm trên, một số dẫn chất của DMS đã được nghiên cứu sử dụng.

Các dẫn chất thu được bằng cách làm biến đổi hoá học các DMS:

*** Các DMS hydrogen hoá**

Các DMS được cho phản ứng cộng hợp với hydrogen để tạo thể chất thích hợp, bền vững và tăng khả năng nhũ hoá các chất lỏng phân cực.

Ưu điểm chung:

- Bền vững, không bị ôi khét và biến chất trong thời gian bảo quản.
- Khả năng nhũ hoá mạnh hơn các chất béo thiên nhiên.
- Tùy mức độ hydrogen hoá sẽ tạo được nhiều loại khác nhau về thể chất và các chỉ số đặc trưng.

Tùy theo yêu cầu cụ thể, một phần hay toàn bộ các dây nối kép của các acid chưa no trong glycerid sẽ được bão hoà bằng nguyên tử hydro để tạo ra những chất mới có thể chất đặc hơn, độ chảy cao hơn và bền vững hơn. Nhờ sự chuyển vị trong các dây nối kép hoặc sự chuyển vị trong không gian, sự đồng phân hoá tạo các đồng phân mới có thể chất rắn hơn (*ví dụ đồng phân trans của acid oleic là acid elaidic ở thể rắn*) đồng thời khả năng nhũ hoá cũng tăng lên nhờ các mono và diglycerid mới được tạo thành.

Các sản phẩm hydrogen hoá thường thu được từ lanolin (*các tên quy ước như Hydrolan, Hydeps, Lanocerin...*) hoặc từ các dầu thực vật.

*** Các DMS polyoxyethylen glycol hoá**

Có hai loại gồm:

- Các dầu PEG hoá hay các glycerid PEG hoá: thu được bằng cách alcol hoá các dầu thực vật bằng các PEG có phân tử lượng trung bình trong khoảng 200 - 400. Sản phẩm có cả dạng rắn, lỏng, mềm tùy theo nguyên liệu sử dụng. Đặc tính chung là hoà tan ở nhiệt độ thường ở bất kỳ tỷ lệ nào trong dầu parafin, dầu béo thực vật, ete, cloroform, aceton; tan ở nhiệt độ cao trong cồn etylic; không tan trong glycerin, ethylen glycol, propylen glycol; không hoà tan nhưng dễ phân tán trong nước. Do đặc tính thân nước, khả năng thấm rất cao nên được sử dụng làm tá dược cho các chế phẩm dùng ngoài cần có độ thấm cao.

- Lanolin PEG hoá: còn được gọi là lanolin tan trong nước hoặc có tên quy ước như Aqualose, Solulan... Do đặc tính dễ tan trong nước và có tác dụng làm dịu, chất này được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu D/N hoặc trong các chế phẩm nước, cồn - nước dùng ngoài nhằm tăng tác dụng làm dịu da.

Các chất phân lập từ DMS và các dẫn chất của chúng

* Các acid béo

- *Acid stearic*: cấu tạo bởi một hỗn hợp của các acid stearic và palmitic, được dùng hoặc để tăng độ đặc, độ cứng hoặc kết hợp với các hydroxyd kiềm, các amin hữu cơ để tạo chất nhũ hoá xà phòng trong một số thuốc mỡ nhũ tương (D/N).

- *Acid oleic*: là chất sánh như dầu, màu vàng, có mùi vị riêng đặc biệt, không tan trong nước, dễ tan trong cồn 95°C, có tác dụng làm tăng tính thấm qua da của nhiều hoạt chất nhất là khi phối hợp với propylen glycol.

* Các dẫn chất của acid béo

- *Este với alcol*: Thường gặp là este với alcol isopropylic như isopropyl miristat và palmitat.

+ Isopropyl myristat: Chất lỏng trong, không màu, không mùi, vị nhẹ, không tan trong nước, glycerin, propylen glycol, đồng tan với các dầu thực vật và dầu khoáng vật, vaselin, lanolin và các alcol béo.

+ Isopropyl palmitat: Tính chất giống như trên nhưng thể chất đặc hơn.

Hai chất này có ưu điểm là bền vững, độ nhớt thấp, ít trơn nhờn hơn; có khả năng hoà tan đối với nhiều hoạt chất, có khả năng nhũ hoá đối với các chất lỏng phân cực; không gây dị ứng da và niêm mạc nên được dùng thay các chất béo trong thuốc mỡ và các dạng bôi xoa ngoài da.

+ Este của alcol isopropylic với lanolin (*Isopropylen, Lavesta*): Có tác dụng dịu da và khả năng thấm rất cao nên được dùng trong thuốc mỡ có tác dụng thấm sâu.

- *Este với glycerin*: Cấu tạo bởi hỗn hợp các mono, di và triglycerid của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên quy ước gọi tên hỗn hợp là tên chất đó.

Tính chất chung: không tan trong nước, dễ tan trong các dung môi hữu cơ, có khả năng nhũ hoá với các chất lỏng phân cực và dẫn hoạt chất tốt, thường được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương hoặc làm tăng khả năng nhũ hoá cho vaselin... Khi dùng một mình, các chất này có khả năng nhũ hoá yếu và sẽ tạo nhũ tương kiểu N/D.

Diễn hình nhóm này là glycerin mono stearat là chất rắn giống sáp, màu trắng, sờ nhờn tay, không mùi vị, không tan trong nước, dễ tan trong các dung môi hữu cơ. Nếu phối hợp với một tỷ lệ thích đáng (10%) xà phòng hoặc alcol sulfat thì sẽ tăng khả năng nhũ hoá và đồng thời biến chúng thành tá dược nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương D/N:

+ Với xà phòng kali stearat (*tên quy ước Galabase*) sẽ tăng khả năng nhũ hoá và thích hợp với các thuốc mỡ nhũ tương D/N có pH > 7,8.

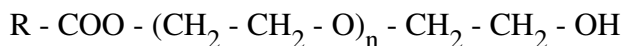
+ Với natri lauryl sulfat (*Gelacid*) sẽ tăng khả năng nhũ hoá và thích hợp cho thuốc mỡ nhũ tương D/N có pH < 7,8 nhưng tương kỵ với các hoạt chất cation.

+ Với tween 80 (*Gelot 64*) thích hợp với nhiều loại hoạt chất và không phụ thuộc vào pH môi trường.

- *Este với glycol*: Là hỗn hợp các mono và dieste của nhiều acid béo với glycol trong đó mono este của một acid béo chiếm tỷ lệ chủ yếu nên được quy ước gọi tên hỗn hợp là tên chất đó. Các chất này có thể chứa 2 loại:

+ Các dẫn chất không tan trong nước như ethylen (hoặc diethylen, propylen) glycol stearat thường được dùng làm tá dược nhũ hoá trong các thuốc mỡ nhũ tương kiểu N/D.

+ Các dẫn chất dễ tan trong nước là các este của các acid béo với PEG có công thức chung là



R là gốc của acid béo (acid lauric, - palmitic, - stearic) và $n = 8 - 50$.

Tính chất các chất này phụ thuộc vào tương quan giữa gốc acid R và n được phản ánh qua HLB của chúng.

Các chất điển hình tạo nhũ tương kiểu D/N như PEG 400 mono laurat, PEG 400 mono stearat, PEG 40 mono stearat hay Myrj 52.

Cremofor EL là hỗn hợp các chất thân nước và thân dầu: chất thân nước (*khoảng 17%*) chứa ete glycerin polyglycol và chất thân dầu chứa phản ứng (*khoảng 83%*) chủ yếu gồm este của acid ricinoleic, ete glyceril polyglycol và một ít dầu thầu dầu chưa phản ứng. Hỗn hợp này tan trong nước, trong nhiều dung môi hữu cơ và có thể trộn lẫn với các cremofor khác, các acid béo, alcol béo, một vài dầu thực vật và nhiều chất thân dầu khác.

- Este với các alcol hexilic, decilic:

+ Este của acid lauric với alcol hexilic còn có tên gọi Xetiol A.

+ Este của acid oleic với alcol decilic còn gọi là Xetiol V.

Các chất này có khả năng hoà tan được nhiều loại hoạt chất và có khả năng thấm cao nên được dùng thay các dầu thực vật trong tá dược thuốc mỡ.

* 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, vaselin, lanolin. Loại này bền vững, có khả năng nhũ hoá rất yếu (*tạo kiểu nhũ tương N/D*) nhưng lại có khả năng làm tăng rất mạnh khả năng nhũ hoá, hút nước của nhiều tá dược khác như vaselin... Các alcol béo này thường được dùng với vai trò chất nhũ hoá ổn định phối hợp với các chất nhũ hoá mạnh kiểu D/N trong các sáp nhũ hoá, các tá dược nhũ tương. Thường gặp là alcol cetylic, alcol stearilic, alcol cetostearilic (*là hỗn hợp cấu tạo chủ yếu bởi 2 alcol cetylic và stearilic - còn có tên là sáp Lanet O*).

* Các chất phân lập từ lanolin

Các dẫn chất này khắc phục các nhược điểm của lanolin, bền vững, không gây kích ứng, dịu da, có tác dụng nhũ hoá mạnh, có khả năng dẫn thuốc thấm sâu. Thường gặp như viscolan (*lanolin lỏng*), waxolan (*lanolin thể sáp*), cholesterol (*alcol của lanolin*).

2.1.2. Các hydrocarbon

Nhóm các sản phẩm của dầu hoả

Gồm các sản phẩm được tinh chế từ các dư phẩm của quá trình chưng cất dầu hoả. Chúng có thể chất lỏng, mềm, rắn và trơn nhờn giống DMS, không tan trong nước, ít tan trong cồn, dễ tan trong ete, cloroform, ete dầu hoả, carbon sulfur và có thể trộn đều với bất cứ tỷ lệ nào của DMS động thực

vật trừ dầu thầu dầu.

Ưu điểm: Vững bền, trơ về hoá học nên không gây tương kỵ với hoạt chất, không bị tác động bởi acid, kiềm và các tác nhân oxy hoá khử, không bị vi khuẩn, nấm mốc tác động.

Nhược điểm:

- Không có khả năng nhũ hoá các chất lỏng phân cực.
- Là những chất xa lạ đối với da, không thấm được qua da, khi bôi lên da tạo lớp màng bít kín lỗ chân lông, gây cản trở sự trao đổi bình thường của da do đó làm giảm sức đề kháng của da, làm cản trở sự dẫn lưu của các vết thương, vết mổ, sử dụng lâu ngày có thể gây kích ứng tại chỗ.
- Gây bần và khó rửa.
- Phóng thích hoạt chất chậm và không hoàn toàn nên thường dùng làm tá dược trong các thuốc mỡ bảo vệ da. Ngoài ra, còn làm tương dầu trong thuốc mỡ nhũ tương.

* Vaseline

Cấu tạo bởi một hỗn hợp các hydrocarbon no rắn và lỏng. Thể chất mềm gần giống mỡ lợn nhưng dẻo hơn và trong hơn. Vaseline vàng trung tính, đem tẩy màu bằng acid hoặc kiềm sẽ có vaselin trắng được sử dụng để điều chế các thuốc mỡ không màu.

Ưu điểm: Có khả năng hoà tan nhiều loại hoạt chất không phân cực (*tinh dầu, menthol, long não...*).

Nhược điểm: Ngoài những nhược điểm chung của nhóm, vaselin còn có những nhược điểm riêng:

- Khó phối hợp với các dung dịch nước, các hoạt chất lỏng phân cực.
- Khả năng nhũ hoá rất yếu nên phải phối hợp với lanolin, cholesterol, sáp ong, spermaceti, alcol béo cao hoặc các Span. Các hỗn hợp trên là những tá dược khan rất thích hợp để làm tá dược cho thuốc mỡ kháng sinh và thuốc mỡ tra mắt.
- Thể chất chịu ảnh hưởng nhiều của nhiệt độ bảo quản: ở nhiệt độ thấp thể chất quá đặc; đun nóng 100°C rồi để nguội thì thể chất đặc hơn so với đun lên 60°C.
- Khi bôi tạo thành một màng kín, cản trở sự trao đổi với môi trường bên ngoài nên không dùng cho loại thuốc mỡ bôi lên vết thương nhiễm trùng do có sự thủy phân yếm khí.

Vaseline nhân tạo là hỗn hợp parafin - dầu parafin (1 - 4).

* Dầu vaselin (Parafin lỏng)

Cấu tạo bởi hỗn hợp hydrocarbon no thể lỏng. Là chất lỏng trong, sánh, không màu, không mùi vị, tỷ trọng 0,83 - 0,89. Không tan trong nước, rất ít tan trong alcol, tan trong các dung môi không phân cực, đồng tan với mọi tỷ lệ dầu béo (*trừ dầu thầu dầu*) và các tinh dầu. Dầu vaselin thường dùng để điều chỉnh thể chất hoặc để giúp nghiền mịn các hoạt chất rắn trước khi kết hợp chúng với các tá dược khác trong thành phần thuốc. Dầu parafin còn làm tương dầu trong các tá dược nhũ tương.

* Parafin

Cấu tạo bởi hỗn hợp các hydrocarbon no thể rắn, màu trắng, sờ nhờn tay, không mùi vị, chảy ở 50 - 56°C. Parafin mang các tính chất chung của nhóm như trên, được dùng để điều chỉnh thể chất của một số tá dược mềm lỏng cùng hoặc khác nhóm với tỷ lệ 1 - 5%.

* Plastibase (hay Jelen, gel của polyetylen trong dầu vaselin)

Thu được bằng cách hoà tan các polyetylen có phân tử lượng khoảng 21.000 với tỷ lệ 5% trong dầu vaselin ở 130°C rồi làm lạnh đột ngột để polyetylen kết tinh trong dầu và tạo ra dạng gel. Hiện nay dùng plastibase thay cho vaselin do có nhiều ưu điểm hơn như mềm dẻo, trong và không màu; có khả năng thấm sâu và phóng thích hoạt chất nhanh; không thay đổi về thể chất ở nhiệt độ trong khoảng - 15°C đến +16°C. Có thể phối hợp với tỷ lệ lớn hoạt chất rắn mà không bị cứng như vaselin. Khi pha chế không cần đun chảy trước và khuấy trộn tùy ý.

2.1.3. Các silicon hay polysiloxan

Là các chất trùng hiệp cao phân tử. Mạch chính được cấu tạo bởi 2 nguyên tố silic và oxy sắp xếp xen kẽ với nhau và các hoá trị còn lại của silic được bão hoà bằng các gốc hữu cơ alkyl hoặc aryl. Tính chất phụ thuộc vào bản chất của sự trùng hiệp (*mạch thẳng, vòng hoặc nhánh*) và bản chất của gốc thế (*metyl, phenyl hoặc kết hợp cả hai*). Tùy theo mức độ trùng hiệp (giá trị n) các sản phẩm sẽ có độ nhớt khác nhau và được biểu thị bằng đơn vị độ nhớt là cps. Đặc tính của các silicon là bền vững với các tác nhân lý, hoá như có thể đun nóng ở nhiệt độ cao mà không bị oxy hoá, độ nhớt không thay đổi và không gây kích ứng hoặc dị ứng với da.

Nhờ các đặc tính trên, silicon thường được dùng làm tá dược cho thuốc mỡ bảo vệ da hoặc phối hợp trong thuốc mỡ cần tá dược khan như thuốc mỡ kháng sinh. Cần lưu ý rằng các silicon kích ứng niêm mạc mắt nên không dùng làm tá dược cho thuốc mỡ tra mắt.

2.2. Các tá dược thân nước

Các tá dược thuộc nhóm này có nguồn gốc và cấu tạo rất khác nhau nhưng có chung những ưu nhược điểm sau:

Ưu điểm:

- Có thể hoà tan hoặc trộn đều với nước và các chất lỏng phân cực khác.
- Dễ bám thành lớp mỏng trên da và niêm mạc kể cả niêm mạc ướt.
- Phóng thích hoạt chất nhanh, hoàn toàn nhất là các chất dễ hoà tan trong nước.
- Không cản trở sự trao đổi bình thường ở chỗ bôi thuốc và môi trường, không gây kích ứng, dị ứng, có tác dụng dịu da và tạo cảm giác dễ chịu, mát mẻ.
- Không có khả năng thấm qua da nhưng thích hợp với da hoặc niêm mạc đã bị tổn thương hoặc da bị mẫn cảm với tá dược béo.
- Không trơn, nhờn, ít gây bẩn, dễ rửa sạch bằng nước và xà phòng.

Nhược điểm:

- Kém bền vững, thường bị vi khuẩn, nấm mốc phát triển, vì vậy cần thêm các chất bảo quản.

- Dễ bị khô cứng vì vậy cần thêm các chất háo ẩm với tỷ lệ 30 - 40% như glycerin, sorbitol, propylen glycol...

2.2.1. Nhóm tá dược tạo gel với nước

Gel alginat

Được điều chế từ muối kiềm của acid alginic trong rong biển. Nồng độ thường dùng từ 5 - 10%, gel bền ở pH 4 - 10. Thể chất gel thay đổi tùy nồng độ muối và pH. Công thức điều chế:

Natri alginat	5 g
Glycerin	10 g
Natri benzoat	0,2 g
Nước cất vừa đủ	100 g

Gel bentonit

Thường dùng gel đặc với nồng độ 10 - 20% bentonit và có 10- 20% glycerin hoặc sorbitol để tránh mất nước, khi cần thêm chất nhũ hoá với lượng thích hợp.

Gel dẫn chất của cellulose

Các dẫn chất cellulose thường được dùng như methyl cellulose (MC), carboxy methyl cellulose (CMC), natri CMC, hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC). Các gel thường dùng với nồng độ 2 - 5% và cần thêm 10 - 20% glycerin, sorbitol để giữ ẩm.

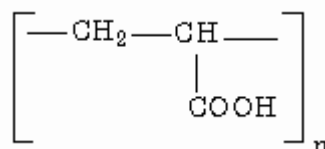
Ngoài các ưu điểm chung của nhóm, các gel dẫn chất cellulose còn được dùng làm tá dược trong thuốc mỡ tra mắt vì có thể diệt khuẩn bằng nhiệt và có thể điều chỉnh pH bằng các dung dịch đệm.

Nhược điểm là dễ bị biến chất bởi vi khuẩn; tương kỵ với một số hoạt chất như phenol, cloresol, resorcin, natri clorid, bạc nitrat..., tạo phức với các paraben, làm giảm hoạt tính của một số chất kháng khuẩn.

Ví dụ:	Methyl cellulose	5 g
	Glycerin	10 g
	Dung dịch thuỷ ngân phenyl borat 2%	0,5 g
	Nước cất vừa đủ	100 g
Hay:	Natri CMC	6 g
	Sorbitol	12 g
	Cloreton	0,5 g
	Nước cất vừa đủ	100 g

Gel carbomer (carbopol, carboxy polymethylen, carboxyvinyl polyme)

Là các sản phẩm cao phân tử được trùng hợp bởi các acid acrylic, có công thức chung:

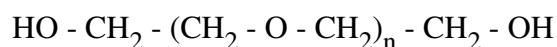


Carbopol thường ở dạng bột trắng không tan hoặc ít tan trong nước nhưng trương nở trong nước và tạo ra những gel không sánh và có pH acid. Khi trung hoà bằng kiềm (mono, di, triethanolamin) sẽ làm tăng độ nhớt của gel. Nồng độ carbopol được sử dụng từ 0,5 - 5%. Carbopol cũng có thể tạo gel với các dung môi cồn, glycerin, propylen glycol. Dung dịch trong nước 0,5 - 1% (đã được trung hoà) có độ nhớt từ 3000 - 60 000 cps.

Ví dụ:	EDTA	0,05 g
	Carbopol 940	4 g
	Nước cất vừa đủ	100 g
	Dung dịch natri hydroxyd	16 ml
	Acid salicylic	2 g

2.2.2. Nhóm tá dược tự thân đáp ứng yêu cầu tá dược thuốc mỡ

Polyoxyethylen glycol (PEG, macrogol, carbowax) thu được khi trùng hiệp các phân tử oxyethylen với sự có mặt của nước. Công thức chung là:



Tên chất còn kèm theo một con số biểu thị phân tử lượng của nó. PEG có cả ba dạng lỏng, mềm, rắn tùy phân tử lượng:

- Từ 200 - 700 ở thể lỏng
- Từ 1000 - 1500 thể chất mềm
- Từ 2000 - 12000 ở thể rắn.

Các PEG thể rắn không màu, không vị, có mùi nhẹ riêng, đồng tan với nước, cồn, aceton, benzen và các glycol, không đồng tan với các ete, dầu béo và các hydrocarbon.

Ưu điểm:

- Các PEG lỏng có khả năng hoà tan nhiều loại hoạt chất kể cả một số chất không tan trong nước và trong dầu (ví dụ barbituric, các hormon steroid, một số chất gây tê, một số muối alcaloid ít tan trong nước, chất thơm...). PEG háo ẩm mạnh, có độ nhớt cao, có khả năng gây thấm, nhũ hoá... PEG được ứng dụng nhiều trong bào chế để làm dung môi cho một số hoạt chất khó tan, làm chất gây thấm trong các hỗn dịch, làm chất nhũ hoá trong các nhũ tương, làm tá dược rã, trơn, dính trong thuốc viên nén và tá dược trong thuốc mỡ, thuốc đặt...

- PEG thường được phối hợp giữa chúng với nhau theo nhiều tỷ lệ khác nhau để có những hỗn hợp đáp ứng yêu cầu làm tá dược thuốc mỡ. Tỷ lệ này còn phụ thuộc vào điều kiện cụ thể về tính chất, số lượng hoạt chất hoặc với điều kiện thời tiết. Khi tỷ lệ hoạt chất lỏng cao (5 - 20%), có thể thay một tỷ lệ nhỏ (3 - 5%) PEG bằng các alcol béo cao trong các tá dược nhũ tương kiểu D/N để làm tăng chỉ số hút nước, tăng độ bền và dễ rửa sạch.

- PEG giúp hoạt chất đạt được độ phân tán cao và một số hoạt chất khi phối hợp với tá dược này

có tác dụng mạnh hơn do được phóng thích nhanh và hoàn toàn hơn.

Nhược điểm:

- Có thể làm giảm hoạt tính của một số hoạt chất như phenol và dẫn chất, muối amoni bậc 4, một số kháng sinh (*penicilin, bacitracin, neomycin, tetracyclin...*), các paraben...

- Do chứa một số tạp chất như các vết kim loại, các peroxyd... nên khi dùng PEG làm tá dược có thể gây tương kỵ làm biến chất một số hoạt chất thường gặp trong thuốc mỡ. Vì vậy, PEG phải được kiểm tra về giới hạn các tạp chất trước khi đưa vào sản xuất.

- Không có khả năng thẩm qua da lành nên mặc dù phóng thích hoạt chất nhanh và hoàn toàn nhưng vẫn không thích hợp để chế thuốc mỡ hấp thu. PEG chỉ thích hợp làm tá dược cho thuốc mỡ tác dụng tại chỗ, vết thương có mủ, vết thương ở nơi nhiều lông tóc và cần dễ rửa sạch.

- Do tính háo ẩm nên PEG làm khô da vì vậy không nên dùng cho thuốc mỡ trị chàm da, vẩy nến... Có thể khắc phục bằng cách thêm 10% lanolin hoặc 10% nước hoặc 5% alcol cetylic.

Để làm tá dược thuốc mỡ, thường phối hợp các loại PEG theo các tỷ lệ khác nhau.

PEG 400	600 g
PEG 3350	400 g
(USP26)	

Để có tác dụng nhũ hoá mạnh, có thể phối hợp PEG với alcol béo cao hoặc các chất nhũ hoá mạnh.

Ví dụ:	PEG 400	} 47,5 g
	PEG 4000	
	Alcol cetylic	5,0 g

2.3. Các tá dược nhũ tương

Bao gồm các nhũ tương hoặc các chất và hỗn hợp các chất có thể trở thành nhũ tương khi đem phối hợp với nước hoặc dung dịch nước của hoạt chất. Loại sau thường có thể chất cứng hơn thuốc mỡ để khi phối hợp với hoạt chất lỏng hoặc dung dịch hoạt chất sẽ thu được thuốc mỡ có thể chất đáp ứng yêu cầu.

Ưu điểm:

- Phát huy được tác dụng dược lý cao do dễ phối hợp với nhiều loại hoạt chất và hoạt chất dễ đạt độ phân tán cao trong thuốc mỡ.

- Có khả năng dẫn thuốc thẩm sâu, phóng thích hoạt chất nhanh và hoàn toàn hơn nhóm thân dầu nhưng mức độ thẩm còn phụ thuộc vào kiểu nhũ tương.

- Không cản trở sự trao đổi bình thường của da, có tác dụng làm dịu da, làm khô ráo và mát mẻ do có khả năng hút dịch tiết ra ở chỗ bôi thuốc, làm nhiệt độ tản đi nhanh, giữ độ ẩm cho da.

- Dễ bám thành lớp mỏng trên da và niêm mạc kể cả niêm mạc ướt và các vết thương.

- Tiết kiệm nguyên liệu nhất là các DMS vì được thay một phần bằng nước; đặc biệt là nhũ

tương D/N do tỷ lệ nước cao hơn các kiểu nhũ tương khác.

Hình thức đẹp, mịn màng và hấp dẫn.

Về khả năng dẫn thuốc thấm sâu của 2 kiểu nhũ tương, tùy bản chất của tương ngoại mà có sự khác biệt rõ rệt.

- Với tá dược nhũ tương khan và tá dược nhũ tương kiểu N/D, do tương ngoại là chất béo nên có thể hoà tan vào lớp chất béo trên bề mặt biểu bì và trong lỗ chân lông, mang các hoạt chất vượt hàng rào bảo vệ, thấm vào lớp biểu bì. Đến trung bì cả hoạt chất và tá dược bị giữ lại vì không đồng tan với nước nên sẽ bị cản lại bởi lớp chất keo thân nước của lớp tổ chức này. Như vậy, tá dược kiểu N/D chỉ có khả năng thấm tới biểu bì. Ở lớp này, chưa có các mao mạch nên hoạt chất cũng không thể thấm và phân bố đến các mô sâu hơn.

- Ngược lại, các tá dược kiểu nhũ tương D/N có khả năng dẫn hoạt chất vào tận trung bì và hạ bì, tại đây hoạt chất sẽ được phóng thích và tùy theo bản chất cấu tạo, hoạt chất sẽ gây tác dụng tại lớp tổ chức của da hoặc sẽ thấm qua thành mao mạch, bạch mạch có ở đó và được hấp thu tiếp vào hệ tuần hoàn và phân bố về các tổ chức của cơ thể.

Thực ra, khả năng thấm nông hay sâu là tùy thuộc bản chất chất nhũ hoá. Các tá dược nhũ tương kiểu D/N có khả năng thấm sâu vào các tổ chức bên trong là do trong thành phần có chất nhũ hoá. Các chất này sẽ nhũ hoá các chất béo, làm sạch bề mặt biểu bì và các lỗ chân lông, đưa vào tương ngoại là nước và dẫn hoạt chất thấm sâu vào các lớp trung bì và hạ bì mà không bị lớp keo thân nước cản trở. Nếu các chất nhũ hoá trong các tá dược nhũ tương là các chất điện hoạt anion và nhất là các xà phòng kiềm thì quá trình thấm xảy ra càng dễ dàng và nhanh chóng hơn vì ngoài khả năng nhũ hoá mạnh các chất béo trên bề mặt biểu bì, các xà phòng kiềm còn có khả năng làm mềm lớp tế bào sừng của biểu bì nên càng tạo điều kiện cho hoạt chất thấm sâu nhanh chóng và dễ dàng.

Nhược điểm: Sẽ được đề cập theo phản tương ứng với từng phân nhóm ở phần sau.

2.3.1. Tá dược nhũ tương khan (tá dược nhũ hoá, tá dược hút)

Loại tá dược này chỉ có tương Dầu và chất nhũ hoá. Khi phối hợp với nước, hoạt chất lỏng phân cực hoặc dung dịch nước của hoạt chất, tá dược này sẽ hút các chất đó và trở thành tá dược nhũ tương hoặc thuốc mỡ nhũ tương. Vì vậy, các tá dược này còn được gọi là *tá dược hút*.

Ưu điểm:

- Vững bền hơn tá dược nhũ tương hoàn chỉnh nên có thể điều chế sẵn để khi cần pha chế được nhanh chóng.

- Thích hợp để điều chế các thuốc mỡ có yêu cầu khan nước và bám thành lớp mỏng trên các niêm mạc ướt.

- Phóng thích hoạt chất nhanh hơn nhóm tá dược thân dầu, có độ thấm cao, đồng thời có tính hút mạnh và làm săn se nên được áp dụng trong các thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ làm săn se...

Chất nhũ hoá sử dụng gồm các chất có nguồn gốc thiên nhiên hoặc tổng hợp. Ngoài lanolin là tá dược nhũ hoá thiên nhiên tự bản thân có thể hút nước mạnh để thành nhũ tương, đa số các tá dược nhũ hoá khác đều được điều chế bằng cách phối hợp tương dầu (các DMS và dẫn chất, các hydrocarbon, silicon...) với các chất nhũ hoá thiên nhiên (lanolin và các dẫn chất của nó, sáp ong, spermaceti...) hoặc với các chất nhũ hoá điện hoạt tổng hợp.

Khi chọn chất nhũ hoá cần phải căn cứ vào kiểu nhũ tương cần chọn, mức độ thấm theo yêu cầu điều trị và tính chất của các chất trong thành phần tương Dầu; mặt khác còn phải căn cứ vào tính chất và số lượng hoạt chất thuộc tương Nước sẽ được phối hợp vào.

Khả năng nhũ hoá của các tá dược này phụ thuộc vào chất nhũ hoá có trong thành phần và được đánh giá bằng chỉ số nước (*lượng nước tối đa mà 100 gam tá dược có thể hút được ở nhiệt độ thường để tạo ra nhũ tương bền vững*). Vì vậy, chỉ nên phối hợp với tá dược nhũ hoá một lượng nước nhỏ hơn (*khoảng 50%*) chỉ số nước của nó.

Nhược điểm

Trơn nhờn, khó rửa, đôi khi gây cảm giác khó chịu do cản trở một phần hoạt động sinh lý của da.

Một số tá dược nhũ hoá điển hình:

Lanolin khan có khả năng hút nước mạnh, tạo kiểu nhũ tương N/D.

Các hỗn hợp của lanolin khan và dẫn chất với vaselin:

Tá dược khan dùng cho thuốc mỡ tra mắt:

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

Tỷ lệ này có thể được điều chỉnh tùy theo bản chất, nồng độ hoạt chất hoặc điều kiện thời tiết.

Thuốc mỡ đơn:

Lanolin	10 phần
Vaselin trắng	90 phần

Hỗn hợp vaselin với cholesterol và các sterol khác:

Euserin là tên gọi của hỗn hợp gồm vaselin với 1 - 5% cholesterol, có thể hút được 200% nước, vì vậy có thể làm tá dược cho thuốc mỡ tra mắt hoặc thuốc mỡ kháng sinh.

Thuốc mỡ trắng (USP 26):

Sáp ong trắng hoặc vàng	50 g
Vaselin	950 g

Vaselin thân nước (USP 26) có thành phần:

Cholesterol	30 g
Alcol stearilic	30 g
Sáp ong trắng	80 g
Vaselin	860 g

Hoặc

Sáp ong trắng	20 g
Parafin rắn	30 g
Alcol cetostearilic	50 g
Vaselin trắng	900 g
(BP2003)	
Lanolin	50 g
Parafin rắn	50 g
Alcol cetostearilic	50 g
Vaselin trắng hay vàng	850 g
(BP2003)	
Cholesterol	60 g
Parafin rắn	240 g
Vaselin trắng hay vàng	100 g
Dầu parafin	600 g
(BP2003)	

Sáp nhũ hoá (BP 93) với thành phần gồm:

Alcol cetostearilic	90 g
Natri lauryl sulfat	10 g
Nước tinh khiết	4 ml

Từ sáp nhũ hoá có thể điều chế thành tá dược nhũ tương N/D.

Sáp nhũ hoá alcol cetostearilic	300 g
Vaselin	500 g
Dầu parafin	200 g
(BP2003)	

Tá dược khan có thể hút đồng thời cả dầu lẫn nước như:

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

2.3.2. Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh

Bản thân tá dược là một nhũ tương (chưa có hoạt chất) gồm đủ 3 thành phần: tương Nước, tương Dầu và chất nhũ hoá. Tùy theo thành phần, có hai kiểu tá dược nhũ tương: D/N và N/D.

- Tương Dầu: có thể được cấu tạo bởi các DMS hoặc các dẫn chất của nó, các hydrocarbon, acid béo cao, các silicon... thường chiếm tỷ lệ cao nhằm làm cho tá dược có thể chất cần thiết và có chỉ số nước cao.

- Tương Nước: tùy từng trường hợp có thể chiếm tỷ lệ từ 10 - 80% (nước tinh khiết, propylen glycol, glycerin, dung dịch hoạt chất trong nước, PEG 300, 400, dịch chiết dược liệu,...).

- Chất nhũ hoá: gồm nhiều loại:

Loại thiên nhiên: như sáp ong, lanolin, spermaceti,

Các dẫn chất từ DMS: alcol béo cao...

Loại tổng hợp: xà phòng kiềm, xà phòng đa hoá trị, các chất diện hoạt cation, anion và không ion hoá...

Tuỳ theo kiểu nhũ tương sẽ chọn, tính chất các thành phần trong tương Dầu và tính chất các hoạt chất mà lựa chọn chất nhũ hoá thích hợp. Khi thành phần công thức phức tạp, để có một nhũ tương bền vững cần phối hợp cả hai loại chất nhũ hoá thiên nhiên và tổng hợp để tạo tác dụng nhũ hoá mạnh. Ngoài ba thành phần chính là tương Dầu, tương Nước và chất nhũ hoá, có thể thêm vào tá dược nhũ tương kiểu D/N các chất háo ẩm, các chất bảo quản.

Các tá dược nhũ tương tuy đã có một lượng nước nhất định nhưng vẫn còn khả năng phối hợp với nước, hoạt chất lỏng phân cực hoặc dung dịch nước của hoạt chất bằng cách hoà loãng với nước nếu là tá dược nhũ tương D/N hoặc bằng cách nhũ hoá nếu là tá dược nhũ tương kiểu N/D.

Tá dược nhũ tương N/D

Tương Dầu thường chiếm tỷ lệ lớn hơn tương Nước. Các chất nhũ hoá dễ tan trong dầu hơn trong nước và có trị số HLB trong khoảng từ 3 - 6 hoặc dùng hỗn hợp hai chất nhũ hoá với tỷ lệ thích hợp sao cho hỗn hợp có HLB trong khoảng như trên. Các chất nhũ hoá thường dùng là lanolin, sáp ong, spermaceti, các alcol béo cao, các xà phòng kim loại đa hoá trị và các Span. Tá dược loại này dùng để điều chế các thuốc mỡ nhũ tương có hoạt chất dễ tan trong dầu (*tương ngoại*) và cũng có thể phối hợp với hoạt chất dễ tan trong nước (*tương nội*) khi muốn thu được tác dụng chậm hơn nhưng bền hơn.

Các tá dược nhũ tương nhóm này có thể chất mềm mại, dịu với da, không bị khô cứng và ít bị hỏng do vi khuẩn. Tuy nhiên, so với tá dược nhũ tương kiểu D/N thì trơn nhờn hơn và khả năng dẫn hoạt chất kém hơn do tương ngoại là tương Dầu.

Một số tá dược nhũ tương kiểu N/D:

- Lanolin ngâm nước.

- Các tá dược nhũ tương khác có tương Dầu gồm các DMS hoặc dẫn chất, các hydrocarbon, silicon...với các chất nhũ hoá thuộc tương Dầu và một tỷ lệ nhỏ tương nội là nước.

Ví dụ:	Acid oleic	5 g
	Dầu lạc	320 g
	Lanolin	80 g
	Dung dịch calci hydroxyd vừa đủ	1000 g

Hoặc	Alcol cetylic	15 g
	Lanolin khan	35 g
	Vaselin	30 g
	Nước tinh khiết	20 g

- Kem lạnh (*Cold - cream theo USP 26*):

Spermaceti (tổng hợp)	125 g
-----------------------	-------

	Sáp ong trắng	120 g
	Dầu parafin	560 g
	Natri borat	5 g
	Nước cất	190 g
Hoặc	Sáp ong trắng	8 g
	Spermaceti	10 g
	Span 80	50 g
	Dầu lạc	52 g
	Dầu thầu dầu	5 g
	Nước	20 g
Hoặc:	PEG 400	40 g
	PEG 4000	50 g
	Span 40	1 g
	Nước	9 g

Tá dược nhũ tương kiểu D/N

Các tá dược nhũ tương kiểu D/N thường dùng để điều chế các thuốc mỡ có hoạt chất là các chất dễ tan trong nước.

Nhóm tá dược này thường gồm 5 thành phần:

- Tương Nước chiếm tỷ lệ cao hơn tương Dầu, có trường hợp chiếm 70 - 80%.
- Tương Dầu

- Chất nhũ hoá: chất nhũ hoá anion, cation, không ion hoá dễ tan trong nước có HLB trong khoảng từ 8 - 12 hoặc hỗn hợp của chúng với chất nhũ hoá thiên nhiên kiểu N/D với tỷ lệ thích hợp để hỗn hợp có HLB trong khoảng trên. Ngoài chất nhũ hoá diện hoạt còn dùng các xà phòng kiềm kim loại hoá trị 1 và xà phòng amin.

- Các chất giữ ẩm như sorbitol, glycerin, propylen glycol hoặc các dung môi và các chất làm tăng độ thẩm khác...

- Các chất bảo quản: cần lưu ý lựa chọn để tránh tương kỵ với các chất nhũ hoá và các hoạt chất thường gặp trong thuốc mỡ. Các chất thường dùng: nhóm paraben, acid benzoic, acid sorbic, dẫn chất hữu cơ của thủy ngân, muối amoni bậc 4.

Ưu điểm:

- Phóng thích hoạt chất nhanh, hoàn toàn.
- Hoạt chất được dẫn thẩm sâu, tạo điều kiện hấp thu nhanh và phát huy tác dụng dược lý.
- Dễ bám thành lớp mỏng trên da, không cản trở sự trao đổi sinh lý bình thường giữa chỗ bôi thuốc và bên ngoài, không gây cảm giác khó chịu, không gây kích ứng ở nơi được bôi thuốc.
- Không trơn nhờn, không gây bẩn da và quần áo, dễ rửa...

Nhược điểm:

- Dễ bị khô cứng do mất nước.
- Không bền vững, dễ bị vi trùng, nấm mốc làm hỏng.
- Không bền về nhiệt động học: dễ bị tách lớp khi thay đổi nhiệt độ, độ ẩm.

Các tá dược nhũ tương kiểu D/N:

Tá dược nhũ tương dùng chất nhũ hoá là xà phòng kiềm

Ví dụ:	Acid stearic	140 g	hoặc	Acid stearic	24 g
	Dung dịch NaOH 30%	30 g		Triethanolamin	1 g
	Glycerin	280 g		Glycerin	13 g
	Nước tinh khiết	550 ml		Nước tinh khiết	62 g

Tá dược điều chế với các alcol sulfat như natri lauryl sulfat, natri cetyl sulfat hoặc hỗn hợp hai chất trên phối hợp với alcol béo cao. Tá dược này có thể phối hợp với hoạt chất có tính acid, chất điện giải mạnh.

PEG 4000	20 g
Alcol stearyllic	34 g
Glycerin	30 g
Natri lauryl sulfat	1 g
Nước tinh khiết vừa đủ	100 g

Hoặc theo USP 26

Metyl paraben	0,25 g
Propyl paraben	0,15 g
Natri laurylsulfat	10 g
Propylen glycol	120 g
Alcol stearyllic	250 g
Vaselin	250 g
Nước tinh khiết vừa đủ	370 ml

Dược điển một số nước còn quy định dùng sáp nhũ hoá anion (hỗn hợp alcol sulfat và một acid béo cao 1 : 9) để điều chế tá dược nhũ hoá anion hoặc nhũ tương (tên quy ước tuỳ hãng sản xuất như Lanet S - X của Đức, Lemuerie của Pháp...).

Tá dược nhũ tương chế với các chất điện hoạt cation: ít dùng hơn do ít nhiều có tác dụng kích ứng da và niêm mạc. Tá dược này được dùng khi cần kết hợp tác dụng nhũ hoá với tác dụng sát trùng của các chất điện hoạt cation hoặc khi muốn tránh tương kỵ với các hoạt chất có tính anion. Các chất điện hoạt hay dùng là muối amoni bậc 4 như cetrimit, benzalkonium clorid.

Tá dược nhũ tương điều chế với các chất điện hoạt không ion hoá như các este của mono acid béo cao với PEG (PEG 400 mono stearat và polyoxy 40 stearat); các ete của mono alcol béo cao với PEG (cetomacrogol 1000); Tween hoặc hỗn hợp Tween và Span (không gây tương kỵ với phần lớn các hoạt chất anion, cation và không ion hoá).

Một số ví dụ khác:

Cetomacrogol 700	3 g	Hoặc	Alcol cetylic	17 g
Cetomacrogol 1000	2 g		Vaselin	25 g
Alcol ceto stearilic	10 g		Tween 80	7 g
Vaselin	20 g		Glycerin	15 g
Dầu vaselin	5 g		Nước tinh khiết vừa đủ	100 g
Nước tinh khiết	60 g			

Hoặc:

PEG	40020 g	Hoặc	Alcol stearilic	15 g
monostearat	21,5 g		Sáp ong	8 g
Vaselin trắng	21,5 g		Tween 80	3,75 g
Dầu vaselin	100 g		Span 80	1,25 g
Nước tinh khiết vừa đủ			Sorbitol	7,5 g
			Nước tinh khiết vừa đủ	100 g

Hoặc:	PEG 4000	20 g
	Alcol stearyllic	34 g
	Glycerin	30 g
	Natri lauryl sulfat	1 g
	Nước vừa đủ	100 g

Có thể dùng các sáp nhũ hoá không ion hoá với các chất diện hoạt là hỗn hợp của chất diện hoạt mạnh không ion hoá với mono alcol béo khác hoặc của một este của acid béo cao với một polyol theo tỷ lệ xác định.

Bài 3

KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ THUỐC MỠ

MỤC TIÊU

1. Mô tả các giai đoạn điều chế thuốc mỡ theo 3 phương pháp điều chế.
2. Trình bày được các chỉ tiêu chính để đánh giá thuốc mỡ.
3. Phân tích và nêu được cách điều chế một số công thức thuốc mỡ điển hình.

NỘI DUNG

1. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ - SẢN XUẤT THUỐC MỠ

1.1. Phương pháp hoà tan

Áp dụng khi hoạt chất dễ hoà tan trong tá dược hoặc trong một thành phần của hỗn hợp tá dược hoặc trong một dung môi trợ đồng tan với tá dược. Đây là thuốc mỡ kiểu dung dịch.

Cách tiến hành

1.1.1. Chuẩn bị tá dược

1.1.1.1. Các tá dược thân dầu

- *Nếu thành phần chỉ gồm các chất ở thể lỏng sánh hoặc mềm*: có thể phối hợp thành hỗn hợp đồng nhất bằng cách khuấy trộn trong cối hoặc trong máy nhào trộn.

- *Nếu thành phần bao gồm nhiều chất ở trạng thái rắn, mềm, lỏng có độ chảy khác nhau*: trước tiên phải làm nhỏ các tá dược rắn, sau đó lần lượt đun chảy trên cách thuỷ bắt đầu từ chất có độ chảy cao nhất rồi thêm dần các chất có độ chảy thấp và các chất mềm, lỏng vào đun chảy hoàn toàn. Cần khuấy trộn liên tục trong khi phối hợp và sau khi hỗn hợp đã chảy lỏng cho đến khi nguội hoàn toàn để đạt độ đồng nhất và tránh tách lớp. Chú ý khuấy nhẹ nhàng để tránh không khí lỏng vào tạo bọt trong khối tá dược.

Tá dược được đun chảy trong bát sứ (*ở quy mô nhỏ*) hoặc trong bồn đun có 2 vỏ (*ở quy mô sản xuất*). Có thể kết hợp đun chảy và sau đó lọc nóng qua màng lọc bằng vải, len hoặc giấy lọc có thờ to để loại các tạp chất cơ học. Các tá dược để điều chế thuốc mỡ kháng sinh hoặc thuốc mỡ tra mắt phải lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc rất nhỏ để đạt độ tinh khiết cao và được đem tiệt trùng ở 150°C trong 1 giờ. Ở giai đoạn này, có thể kết hợp loại bỏ nước trong tá dược bằng cách nâng nhiệt độ lên 120°C và khuấy trộn cho nước bốc hơi hoặc khuấy trộn với một tỷ lệ (5%) natri sulfat khan trong tá dược đã chảy lỏng, sau đó để lắng và lọc.

1.1.1.2. Các tá dược thân nước

Thường gồm những bước chung sau:

- Ngâm chất keo thân nước với lượng nước quy định cho trương nở trong một thời gian thích hợp và không khuấy trộn, sau khi trương nở mới khuấy để hoà tan (*có thể gia nhiệt*).

- Phối hợp tiếp với các thành phần khác kể cả chất bảo quản.

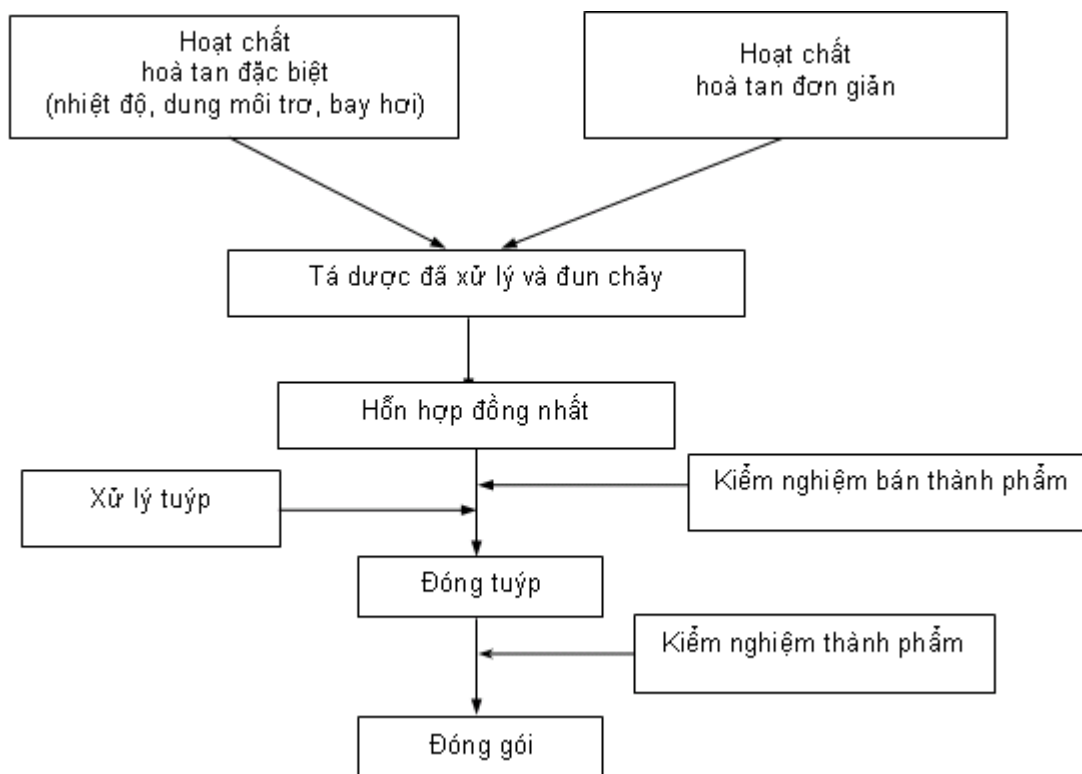
- Để yên cho ổn định thể chất.

Đối với carbopol, sau khi các tiểu phân trương nở phải khuấy trộn mạnh, sau đó để yên đến khi hết bọt mới trung hoà bằng kiềm để làm tăng độ nhớt và làm đặc lại. Gel carbopol bị giảm độ nhớt do ion kim loại và ánh sáng. Vì vậy, cần cho thêm EDTA và bảo quản trong chai lọ màu.

Riêng PEG, chỉ đun cách thuỷ cho tan chảy. Các PEG thể rắn được đun trước, sau đó thêm từ từ vừa khuấy lần lượt các PEG thể mềm và lỏng, tiếp theo ngắt nguồn nhiệt và khuấy trộn liên tục cho đến khi nguội hoàn toàn.

1.1.2. Phối hợp hoạt chất vào tá dược

Hoà tan hoạt chất vào tá dược. Tùy trường hợp, có thể hoà tan ở nhiệt độ thường hoặc ở nhiệt độ cao. Có thể dùng một dung môi trung gian để hoà tan rồi sau đó loại đi bằng cách đun nóng (*sơ đồ 7.2*).



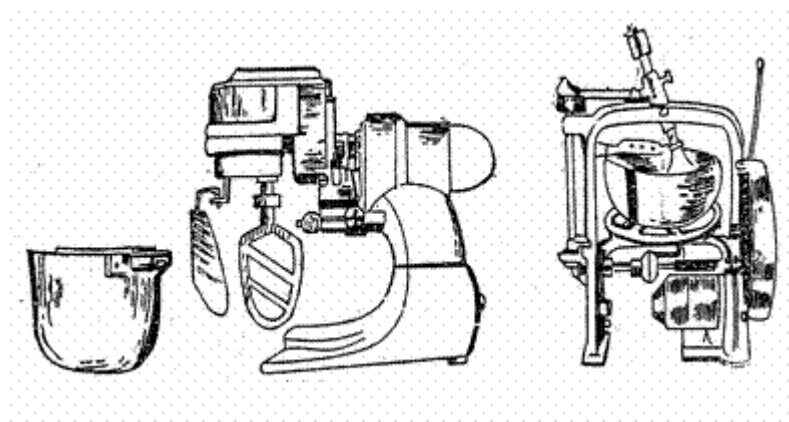
Sơ đồ 7.2. Tóm tắt quy trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp hoà tan

Chú ý:

- Không được hoà tan các hoạt chất vượt quá khả năng hoà tan của tá dược để tránh hiện tượng bị kết tủa lại làm mất tính đồng nhất của thành phẩm.
- Cần làm mịn hoạt chất rắn trước để việc hoà tan được nhanh chóng. Đối với các hoạt chất rắn có thể tạo hỗn hợp eutecti thì trộn với nhau trước cho chảy lỏng sau đó hoà tan vào tá dược như các chất lỏng khác.
- Đối với các hoạt chất bay hơi, phải tiến hành hoà tan trong thiết bị kín và không đưa nhiệt độ lên quá 50°C.

Thiết bị

- Ở quy mô pha chế nhỏ: sử dụng cối chày bằng sứ hoặc thuỷ tinh để pha chế và dùng dao vét bằng thép không gỉ, mỏng để vét trộn. Nên chọn loại cối dẹt thấp có thể tích lớn gấp 5 - 6 lần thể tích thuốc cần điều chế.
- Ở quy mô sản xuất: sử dụng máy trộn có cánh khuấy và có gắn dao vét tự động (hình 7.3).



Hình 7.3. Máy trộn thuốc mỡ

Một số ví dụ:

- Thuốc mỡ methyl salicylat (BP 2003)

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

- Gel lidocain 3%

Lidocain hydroclorid	3 g
Tá dược gel vừa đủ	100 g

Có thể dùng gel điều chế từ MC, CMC, HPMC hoặc gel có các thành phần sau:

CMC	2 - 5 g
Propylen glycol	25 g
Nipagin	0,1 g
Nước cất vừa đủ	100 g

- Gel profenid 2,5%

Ketoprofen	2,5 g
Propylen glycol	15 g
Nipagin	0,1 g
Tá dược gel vừa đủ	100 g

Tá dược gel gồm: carbopol, trietanolamin, alcol etylic, tinh dầu Lavande, nước tinh khiết.

1.2. Phương pháp trộn đều đơn giản

Áp dụng khi:

- Hoạt chất rắn không hoà tan hoặc rất ít hoà tan trong tá dược hoặc trong một dung môi trơ thông thường.

- Một số hoạt chất rắn cần gây tác dụng tại chỗ hoặc nhằm hạn chế sự hấp thu mặc dù dễ hoà tan

trong tá dược.

- Các thành phần hoạt chất rắn nếu hoà tan sẽ tương kỵ với nhau.

Đây là thuốc mỡ kiểu hỗn dịch.

Cách tiến hành

1.2.1. Chuẩn bị tá dược

Chuẩn bị tá dược như phần trên.

1.2.2. Phối hợp hoạt chất vào tá dược

- Làm mịn và sau đó trộn các hoạt chất rắn thành bột kép, tùy trường hợp có thể rây qua cỡ rây thích hợp.

- Trộn thuốc mỡ đặc hay giai đoạn nghiền ướt: hoạt chất được trộn với đồng lượng tá dược lỏng như dầu parafin, glycerin, nước, PEG... hoặc được trộn với một phần tá dược được đun chảy lỏng và nghiền kỹ để tiếp tục làm mịn hoạt chất rắn. Nếu ở giai đoạn này có thêm một lượng tá dược lỏng không có trong công thức thì phải trừ vào lượng tá dược có trong công thức để đảm bảo nồng độ hoạt chất.

- Thêm dần tá dược còn lại theo nguyên tắc đồng lượng vừa nghiền trộn cho đến khi thu được hỗn hợp đồng nhất (sơ đồ 7.3).

Thiết bị

- Ở quy mô pha chế nhỏ: ngoài cối chày và dao vét như trên, có thể sử dụng một tấm kính dày, nhẵn, hình vuông ($30cm \times 40cm$) và dao vét để miết, trộn khối thuốc mỡ.

- Ở quy mô sản xuất: sử dụng máy trộn có cánh khuấy (hình 7.3) sau đó được làm mịn trong máy cán mịn (hình 7.4). Cấu tạo máy cán mịn gồm 3 trục hình trụ làm bằng thép không gỉ hoặc sứ. Khoảng cách giữa các trục, chiều ngang và tốc độ quay có thể điều chỉnh tùy theo yêu cầu.

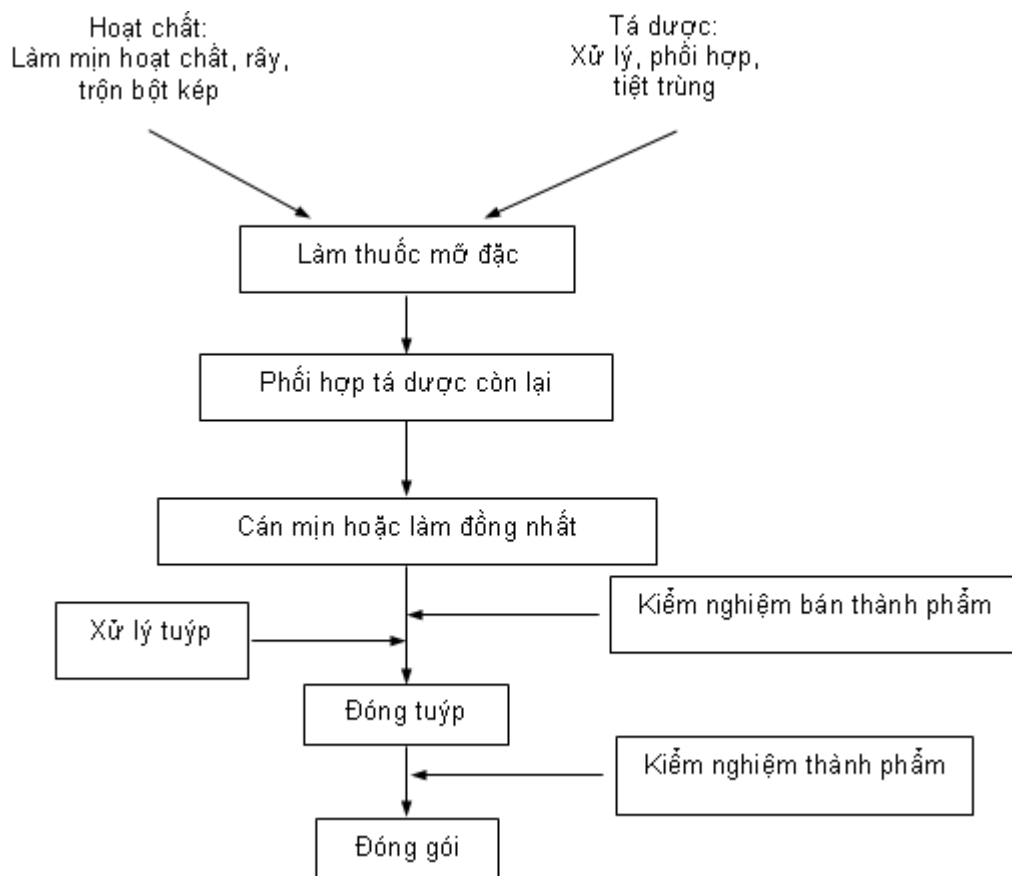
Một số ví dụ

- Thuốc mỡ *benzosali* (ĐĐVN III)

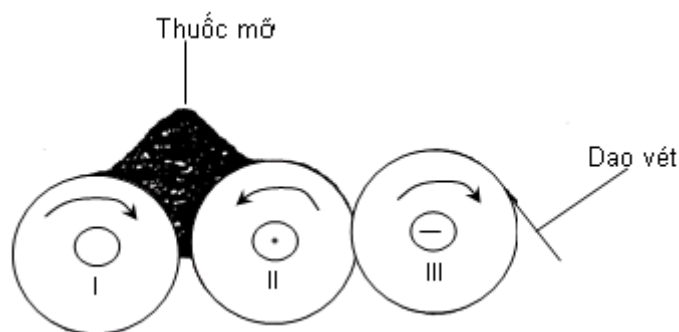
Acid salicylic	30 g
Acid benzoic	60 g
Tá dược nhũ hoá	910 g

- Thuốc mỡ tra mắt *Clorocid* - H

Cloramphenicol	1 g
Hydrocortison acetat	0,75 g
Tá dược khan vừa đủ	100 g



Sơ đồ 7.3. Tóm tắt quy trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp trộn đều đơn giản



Hình 7.4. Cấu tạo máy cán mịn thuốc mỡ

- Thuốc mỡ oxyd kẽm (BP 2003)

Kẽm oxyd mịn	150 g
Thuốc mỡ đơn	850 g

- Thuốc mỡ đơn

Lanolin	50 g
Parafin rắn	50 g
Alcol cetostearil	50 g
Vaselin trắng hay vàng	850 g

- Thuốc mỡ oxyd kẽm và dầu thầu dầu

Kẽm oxyd rây mịn	75 g
Dầu thầu dầu	500 g
Alcol cetostearil	20 g
Sáp ong trắng	100 g
Dầu lạc	305 g

- *Thuốc mỡ acid benzoic và acid salicylic - Thuốc mỡ Whitfield's (USP26)*

Acid benzoic dạng bột mịn	60 g
Acid salicylic dạng bột mịn	30 g
Tá dược nhũ tương	910 g

- *Bột nhão Darier*

Kẽm oxyd	aa
Calci carbonat	
Glycerin	
Nước	

1.3. Phương pháp trộn đều nhũ hóa

Có hai trường hợp:

- Trộn đều nhũ hoá
- Nhũ hoá trực tiếp

1.3.1. Với tá dược nhũ tương được chuẩn bị trước

Áp dụng khi:

- Hoạt chất lỏng không đồng tan với tá dược.
- Hoạt chất rắn, mềm không đồng tan với tá dược nhưng dễ tan trong dung môi trợ phân cực (*nước, glycerin, cồn...*) như các cao thuốc, các muối kháng sinh, muối alcaloid, các muối khác...
- Hoạt chất rắn chỉ phát huy tác dụng dưới dạng dung dịch nước như iod, bạc keo, các muối đồng, kẽm sulfat...

Cách tiến hành

* *Chuẩn bị tá dược nhũ tương*

- *Tá dược nhũ tương khan*

Về bản chất tá dược nhũ tương khan đều là các chất thân dầu. Vì vậy, sẽ được phối hợp với nhau giống như tá dược nhóm thân dầu sau đó đóng gói và để dự trữ sẵn.

- *Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh*

Trước tiên phối hợp các thành phần thân dầu (cách tiến hành giống như phần trên) nhưng giữ khối tá dược chảy lỏng ở nhiệt độ 70°C, hoà tan vào đó chất nhũ hoá và các chất khác thuộc tương Dầu. Mặt khác đun nóng tương Nước lên nhiệt độ cao hơn tương Dầu 3 - 5°C và hoà tan vào đó chất nhũ hoá và các chất khác thuộc tương Nước. Cuối cùng, phối hợp từ từ tương Nước vào tương Dầu vừa khuấy trộn liên tục cho đến khi nguội hoàn toàn.

** Trộn đều hoạt chất với tá dược nhũ tương*

- Hoạt chất ở thể lỏng: Trộn với tá dược hút hoặc tá dược nhũ tương (kiểu N/D hoặc D/N) để thu được thuốc mỡ nhũ tương. Tá dược được dùng trong phương pháp này chủ yếu là tá dược khan.

- Hoạt chất rắn: Đưa các hoạt chất rắn về dạng dung dịch bằng cách hoà tan trong một lượng tối thiểu dung môi trợ thích hợp như nước, cồn, glycerin, glycol... hoặc nghiền trước với đồng lượng glycerin hoặc hỗn hợp dung môi (cồn : glycerin : nước theo tỷ lệ 1 : 3 : 6), sau đó, cũng giống như đối với hoạt chất lỏng, phối hợp vào tá dược bằng cách thêm dần từng lượng nhỏ vừa thêm vừa khuấy trộn. Khi phối hợp hết lượng hoạt chất lỏng thì khuấy trộn mạnh hơn cho tới khi thu được hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất.

Chú ý:

- Phải trừ lượng dung môi đã dùng để hoà tan các hoạt chất vào lượng tá dược chính trong công thức để đảm bảo nồng độ hoạt chất.

- Xem xét khả năng nhũ hoá của tá dược và chỉ được thêm lượng chất lỏng dưới 50% khả năng nhũ hoá của tá dược đó.

- Có thể thay thế một lượng tá dược trong công thức bằng đồng lượng chất nhũ hoá để tạo được khả năng nhũ hoá cần thiết (*lanolin, cholesterol...*).

- Khi dùng nhiệt độ cao hoặc dùng dung môi trợ để hoà tan hoạt chất khó tan cần chú ý tránh sự kết tinh lại và sử dụng lượng tối thiểu dung môi để tránh gây ảnh hưởng đến nồng độ, thể chất và độ ổn định của nhũ tương.

Một số ví dụ:

- Thuốc mỡ bạc keo

Bạc keo	15 g
Nước cất	15 g
Lanolin khan	35 g
Vaselin	35 g

- Thuốc mỡ Dalibour

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

1.3.2. Với tá dược nhũ tương chưa có sẵn

Áp dụng:

- Hoạt chất lỏng hoặc rắn nhưng hoà tan được trong tương Nước hoặc trong tương Dầu.
- Tá được là nhũ tương hoàn chỉnh.

Thuốc mỡ tạo thành được gọi là kem có cấu trúc nhũ tương N/D hay D/N.

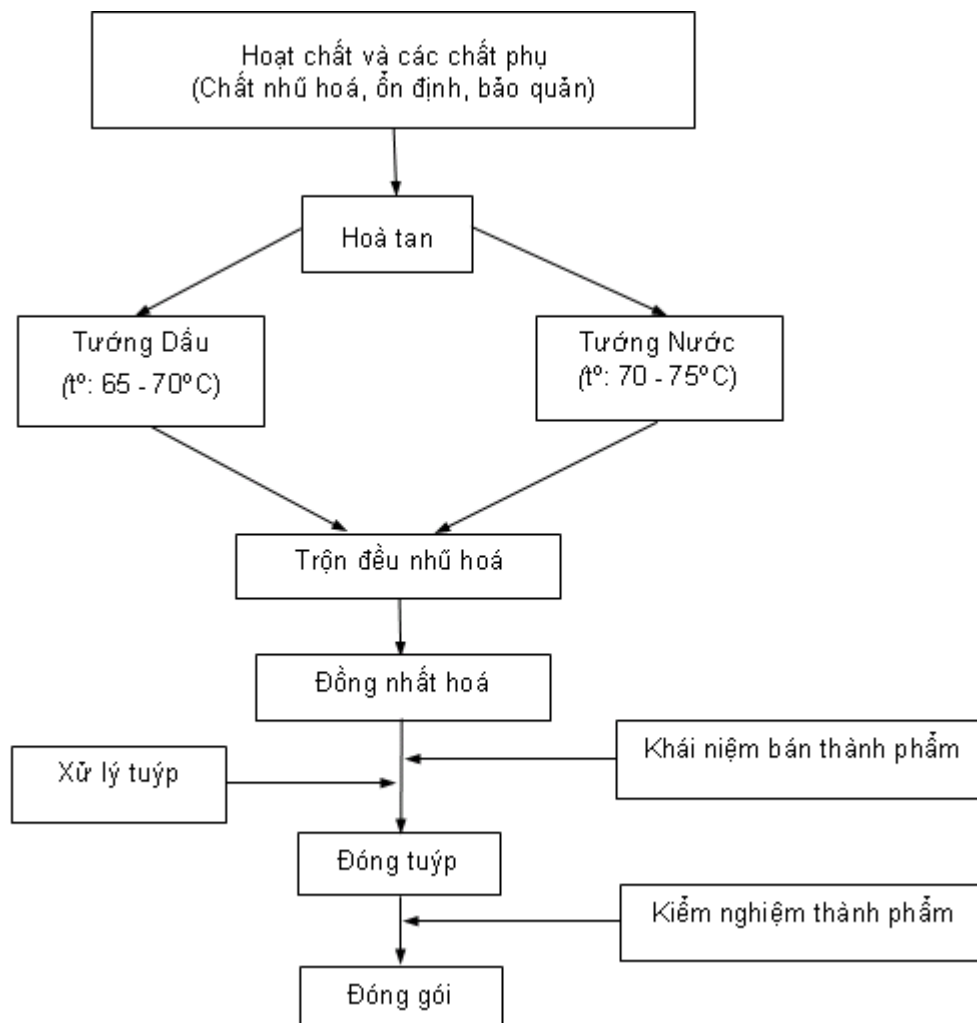
Cách tiến hành:

- Điều chế riêng 2 tương Dầu và Nước, đồng thời phối hợp hoạt chất và các chất phụ (*chất nhũ hoá, chất ổn định, chất bảo quản...*) vào mỗi tương tùy theo tính chất.
- Duy trì tương Dầu ở khoảng 65 - 70°C và đun tương Nước lên cao hơn 3 - 5°C, sau đó khuấy trộn trong thiết bị thích hợp cho đến khi nguội và thu được nhũ tương đồng nhất. Chú ý điều chỉnh nhiệt độ và trình tự phối hợp tùy theo kiểu nhũ tương.
- Ở quy mô sản xuất, sau giai đoạn trộn đều nhũ hoá, thuốc mỡ được làm đồng nhất (*giai đoạn hoàn chỉnh thuốc mỡ*) trong các thiết bị như máy xay keo hay máy đồng nhất hoá (*sơ đồ 7.3*).

Một số ví dụ:

<i>Rp:</i>	Ephedrin hydroclorid	0,6 g
	Alcol cetylic	6 g
	Benzocain	1,2 g
	Triethanolamin	6 g
	Dầu lạc thô	12 g
	Nước tinh khiết vừa đủ	60 ml
	Acid stearic	6 g

M. f. Cream



Sơ đồ 7.4. Tóm tắt quy trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp trộn đều nhũ hoá

Tiến hành

- Điều chế tương Dầu: đun chảy acid stearic và alcol cetylic trên cách thuỷ, cho tiếp dầu lạc vào khuấy đều, sau đó hoà tan tiếp benzocain và duy trì hỗn hợp ở nhiệt độ 65 - 70°C.
- Điều chế tương Nước: hoà tan trietanolamin trong khoảng 30 ml nước tinh khiết, đun nóng khoảng 70 - 75°C.
- Phối hợp từ từ tương Dầu vào tương Nước, khuấy trộn liên tục cho tới nguội.
- Hoà tan ephedrin hydroclorid vào lượng nước còn lại, phối hợp vào hỗn hợp trên, tiếp tục khuấy trộn cho đến khi đồng nhất.

1.3.3. Kết hợp nhiều phương pháp

- Thuốc mỡ được điều chế bằng kết hợp phương pháp hoà tan, trộn đều đơn giản và trộn đều nhũ hoá:

<i>Rp:</i>	Bismuth galat base	5 g
	Anestelin	0,1 g
	Procain hydroclorid	0,2 g

Dung dịch adrenalin 0,1%	10 ml
Lanolin khan	20 g
Vaselin vừa đủ	100 g

M. f. Ung.

Tá dược trong đơn là tá dược nhũ hoá. Anesthesin tan trong vaselin nên dùng phương pháp hoà tan. Bismuth galat base không tan trong tá dược nên sẽ phối hợp vào dưới dạng hạt nhỏ mịn. Procain hydroclorid hoà tan trong dung dịch adrenalin, sau đó nhũ hoá vào tá dược nhờ vai trò của lanolin khan.

- Thuốc mỡ được điều chế bằng phương pháp đều đơn giản và trộn đều nhũ hoá:

Thuốc mỡ Coal Tar (USP 26)

Coal Tar	10 g
Tween 80	5 g
Bột nhão Oxyd kẽm	985 g

1.4. Đóng gói thuốc mỡ

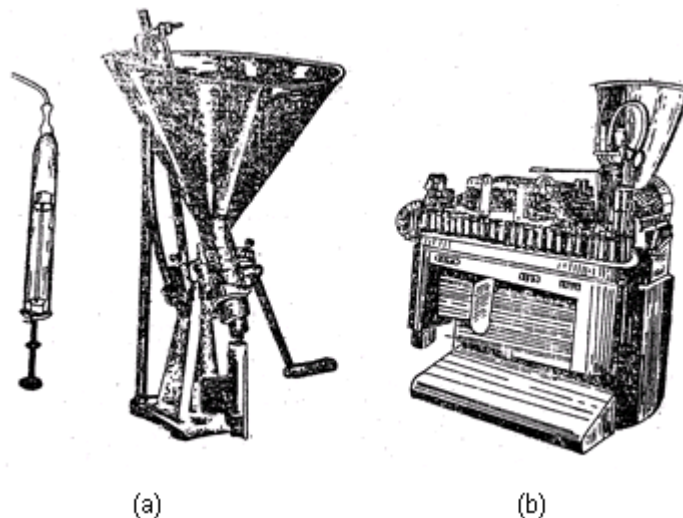
Thuốc mỡ được chứa trong lọ bằng sứ hay thuỷ tinh, trong tuýp bằng nhôm hay bằng chất dẻo, bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng. Cần lưu ý đến vấn đề tương kỵ giữa chất dẻo và thuốc bên trong. Tuýp bằng nhôm có tráng verni bên trong được ưa chuộng do ngăn cách thuốc với lớp kim loại. Khi đó, tính nguyên vẹn của lớp verni phải được kiểm tra khi tiếp nhận bao bì.

Ở các phòng pha chế tại bệnh viện, thuốc mỡ thường được pha chế với số lượng tương đối lớn để cấp phát dần vì vậy được đóng vào các lọ rộng miệng có nắp kín. Khi cấp phát lẻ sẽ chiết sang các lọ nhỏ. Trong trường hợp này để có nguy cơ nhiễm khuẩn giữa hai lần sử dụng.

Ở quy mô sản xuất, thuốc mỡ thường được đóng vào các tuýp có kích thước khác nhau. Dùng tuýp bằng nhôm tốt hơn chất dẻo vì không hút không khí vào tuýp sau mỗi lần sử dụng như vậy hạn chế được sự biến chất của thuốc và sự xâm nhập của vi khuẩn và nấm mốc. Mặt khác, các tuýp bằng kim loại có thể tiết trùng bằng nhiệt độ cao nên thuận lợi hơn các tuýp bằng chất dẻo (dùng biện pháp ngâm rửa). Cần chú ý đóng đầy thuốc mỡ vào lọ hay tuýp để tránh tạo ra khoảng trống chứa không khí trong khối thuốc mỡ, nếu không lớp không khí này có thể làm thuốc mỡ mất ổn định hoặc thúc đẩy sự tách lớp (*đối với thuốc mỡ nhũ tương*).

Dụng cụ/Thiết bị đóng gói:

Ở cơ sở sản xuất nhỏ: sử dụng dụng cụ đóng thuốc thủ công hay máy đóng thuốc đơn (hình 7.5a). Trong công nghiệp: dùng máy đóng thuốc mỡ liên hoàn (hình 7.5b) có thể đồng thời vừa đóng thuốc, gấp mép, in nhãn, vừa đóng số kiểm soát tự động.



Hình 7.5. (a) Máy đóng thuốc mỡ đơn; (b) Máy đóng thuốc mỡ liên hoàn

2. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG THUỐC MỠ

Theo ĐĐVN III, thuốc mỡ phải mịn đồng nhất, không được có mùi lạ, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở điều kiện thường, không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37°C và phải bắt dính được trên da hay niêm mạc khi bôi.

2.1. Kiểm tra tính đồng nhất

ĐĐVN III quy định kiểm tra:

- Sự đồng nhất của thuốc mỡ.
- Độ đồng đều khối lượng.
- Định tính và định lượng theo quy định trong chuyên luận riêng.

Có thể bổ sung các kiểm tra khác:

- Độ phân tán của các tiểu phân hoạt chất rắn trong thuốc mỡ hay của các tiểu phân hoạt chất lỏng trong nhũ tương.
- Kích thước của tiểu phân khi kích thước này có ảnh hưởng đến hoạt tính trị liệu.

2.2. Kiểm tra các tính chất vật lý

- *Xác định điểm nhỏ giọt*: Điểm nhỏ giọt là nhiệt độ mà ở đó nguyên liệu trở thành lỏng và chảy thành giọt trong điều kiện nhất định. Xác định điểm nhỏ giọt theo ĐĐVN III (PL101).
- *Điểm đông đặc*: Xác định theo ĐĐVN III (PL100).

2.3. Xác định thể chất

Thể chất của thuốc mỡ có ảnh hưởng đến độ dàn mỏng, độ bám dính vào mô và tính sinh khả dụng của hoạt chất, vì vậy giải thích vì sao có nhiều thử nghiệm liên quan đến việc xác định thể chất:

- *Độ nhớt*

- *Độ xuyên sâu*: Dựa trên nguyên tắc đo độ xuyên sâu của một vật thể thường có hình chóp nón vào trong khối thuốc mỡ cần kiểm tra bằng máy đo độ xuyên sâu (*hình 7.6*) trong điều kiện thật xác định.

- *Độ dính*: Đo thời gian cần thiết để tách rời hai bề mặt rắn (*thường là hai tấm kính*) có lớp thuốc mỡ ở giữa nhờ vào một khối lượng nhất định.

- *Độ đàn mỏng*: đo diện tích đàn mỏng dưới tác dụng của một khối lượng xác định.

- *Khả năng chảy ra khỏi tuýp...*

Tất cả thử nghiệm này phải được tiến hành ở một nhiệt độ xác định và sau khi giữ ở nhiệt độ này trong một thời gian xác định sau khi trộn lẫn cuối. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các chất lỏng lưu biến.

2.4. Xác định pH

Kiểm tra pH của thuốc mỡ do pH có thể ảnh hưởng đến tính ổn định của nhũ tương hay gel, trên độ nhớt của vại gel, trên độ ổn định của hoạt chất, trên sự tương thích với các tá dược, trên hoạt tính của chất bảo quản và nhất là trên pH của da. Một cách tổng quát, cố gắng làm thế nào để thuốc mỡ vẫn duy trì pH bình thường của da.

2.5. Độ vô khuẩn

Áp dụng cho các thuốc mỡ "vô khuẩn". Đối với các thuốc mỡ khác, phải kiểm tra các giới hạn vi sinh vật trong quá trình sản xuất và chứng minh tính hiệu quả của các chất bảo quản.

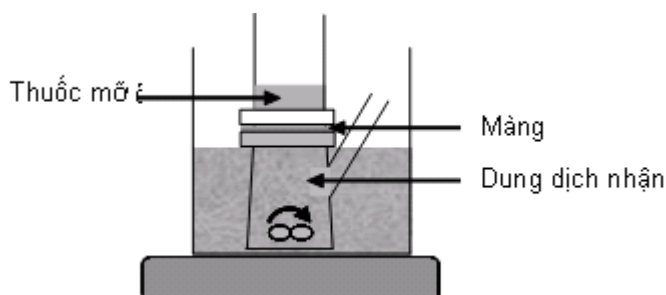
2.6. Xác định khả năng giải phóng hoạt chất của thuốc mỡ

Trong phòng thí nghiệm, hai phương pháp *in vitro* thường được áp dụng là phương pháp khuếch tán qua màng và phương pháp khuếch tán gel.

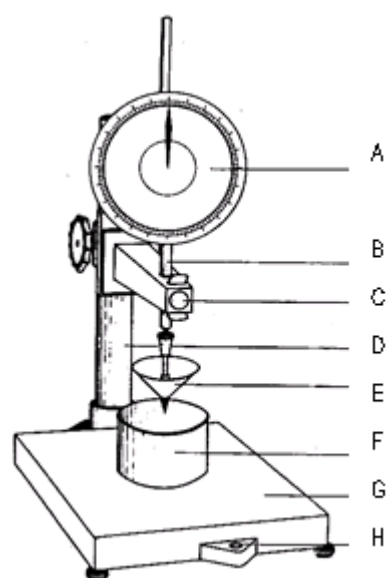
Phương pháp khuếch tán qua màng

Thuốc mỡ được đặt lên màng, phía trên màng là tương cho, phía dưới là tương nhận. Sau từng khoảng thời gian, hoạt chất khuếch tán hoặc thẩm xuyên qua màng vào tương nhận (*hình 7.7*). Hàm lượng hoạt chất trong tương nhận được xác định bằng phương pháp định lượng thích hợp.

Vật liệu màng: giấy lọc, cellulose acetat, polydimethylsiloxan, celophan, silicon...



Hình 7.7. Minh họa dụng cụ thử theo phương pháp khuếch tán qua màng



Hình 7.6. Máy đo độ xuyên sâu

Phương pháp khuếch tán qua gel

Hoạt chất giải phóng ra từ thuốc mỡ cho khuếch tán qua một lớp keo gelatin hoặc keo thạch. Đo đường kính vùng khuếch tán và rút ra kết luận. Điều kiện thực hiện là phải nhìn rõ được vùng khuếch tán do đó hoạt chất phải có khả năng cho phản ứng tạo màu, tạo huỳnh quang hoặc tạo vòng vô khuẩn,...

Kiểm tra *in vitro* sẽ cho kết quả có tính chất tham khảo vì cấu tạo của màng để hoạt chất thấm qua không hoàn toàn giống với da, cả da lành và da bị tổn thương. Tuy nhiên, các phương pháp này có thể giúp so sánh sự phóng thích hoạt chất từ những thuốc mỡ có thành phần tá dược hay có phương pháp điều chế khác nhau. Mặt khác, các phương pháp này rẻ tiền, đơn giản và cho kết quả nhanh, đóng vai trò định hướng trước khi tiến hành phương pháp *in vivo* phức tạp và tốn kém.

2.7. Xác định độ ổn định

Nghiên cứu độ ổn định của thuốc mỡ bao gồm 2 giai đoạn:

- *Nghiên cứu sơ bộ độ bền vững của thuốc mỡ trong giai đoạn nghiên cứu.*

Giai đoạn này đánh giá sự bền vững của thuốc mỡ bằng một số chỉ tiêu cảm quan như sự thay đổi hình thức bên ngoài, sự tách lớp của thuốc mỡ khi cho tác động lên thuốc mỡ những yếu tố mạnh (nhiệt độ cao, nhiệt độ thấp, sự ly tâm).

Một phương pháp lão hoá cấp tốc hiện nay đang được áp dụng: Thuốc mỡ được theo dõi sự thay đổi chất lượng trong 6 chu kỳ gia giảm nhiệt độ bảo quản. Mỗi chu kỳ mẫu thử được bảo quản lần lượt: ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 24 giờ, tiếp theo ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ, sau đó đặt ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp tục chu kỳ 2. Sau mỗi chu kỳ, mẫu thử được kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng theo yêu cầu. Mẫu thuốc mỡ được công nhận đạt độ ổn định khi không có thay đổi nào về các chỉ tiêu chất lượng sau cả 6 chu kỳ. Cần chuẩn bị đủ số mẫu cần thiết kể cả mẫu so sánh để thu được kết quả đạt độ tin cậy.

- *Nghiên cứu độ bền vững của thuốc mỡ trong quá trình bảo quản tự nhiên.*

3. MỘT SỐ THUỐC MỠ ĐẶC BIỆT

3.1. Thuốc mỡ tra mắt

Phải được xếp vào các chế phẩm vô khuẩn vì vậy mọi chi tiết trong quy trình pha chế, sản xuất phải chú ý điều kiện vô khuẩn. Hỗn hợp tá dược được đun nóng chảy, lọc và tiệt khuẩn ở 150°C trong 1 giờ. Thuốc mỡ tra mắt phải vô khuẩn và không được phát hiện thấy có *Staphylococcus aureus* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Ngoài các yêu cầu chung của thuốc mỡ, ĐĐVN III quy định kiểm tra đối với thuốc mỡ tra mắt:

Giới hạn các phần tử kim loại có kích thước > 50 µm (xem phụ lục 14).

Giới hạn kích thước các phần tử (không được có phần tử nào của thuốc có kích thước > 75µm) (xem phụ lục 14).

Một số yêu cầu khác như:

- Không được kích ứng niêm mạc mắt, phải có độ mịn và đồng nhất hơn thuốc mỡ bôi da.

- Bám được thành lớp mỏng lên niêm mạc ướt vì môi trường ở mắt thường xuyên ẩm.
- Phóng thích hoạt chất nhanh và hoàn toàn.

Ví dụ:

Thuốc mỡ tra mắt clortetracyclin 1%	
Clortetracyclin bột rất mịn	1 g
Lanolin khan	20 g
Vaselin	79 g

3.2. Thuốc mỡ kháng sinh

Yêu cầu:

- Đảm bảo độ vô trùng cao, tránh làm giảm hoạt tính kháng sinh và gây bội nhiễm vết thương.
- Khan nước, chú ý nhiệt độ pha chế ($< 40^{\circ}\text{C}$), pH thích hợp.
- Không sử dụng các loại tá dược dầu mỡ có nguồn gốc động thực vật.

Rp:

Cloramphenicol	2 g
Dầu vaselin	10 g
Euserin khan vừa đủ	100 g

M. f. Ung.

3.3. Thuốc mỡ bảo vệ da

Loại thuốc mỡ này phải tạo ra một màng bao bọc ngăn cản sự xâm nhập của các chất độc hại hoặc trong thành phần thuốc mỡ có chứa các chất có vai trò loại trừ tác dụng của các chất độc hại theo những cơ chế khác nhau. Thường gặp các loại thuốc mỡ bảo vệ da:

- Chống tác dụng của dung môi hữu cơ.
- Chống tác dụng của nước và hoá chất.
- Chống tác dụng của acid.

Ví dụ thuốc mỡ bảo vệ da chống tác dụng của acid:

Mono natri phosphat	5 g
Nước cất	15 g
Lanolin	100 g
Vaselin	

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Arthur H. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Edition, 2000.

2. BP 2003
3. Dược điển Việt Nam III, 2002.
4. Le Hir, *Abrégé de pharmacie galénique*, RF., éditions de Santé - Paris, 2001.
5. Michael Aulton, *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 2002.
6. Trường Đại học Dược Hà Nội, Bộ môn Bào Chế, *Kỹ thuật bào chế và Sinh dược học các dạng thuốc*, NXB Y học, 2002.
7. USP 26.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Chọn một ý không đúng theo định nghĩa thuốc mỡ của ĐĐVN:

- a. Thê chất mềm, mịn
- b. Hoạt chất phân tán đồng nhất
- c. Không chảy ở nhiệt độ thường
- d. Để bảo vệ da
- e. Điều trị tại chỗ và toàn thân
- f. Thẩm qua da và niêm mạc

2. Ý nào không đúng cho thuốc mỡ?

- a. Thê chất mềm, mịn màng
- b. Bảo vệ da
- c. Hoạt chất hoà tan hay phân tán đều trong tá dược
- d. Đưa thuốc thẩm qua da
- e. Chỉ cho tác dụng điều trị tại chỗ

3. Yêu cầu nào sau đây không được đặt ra cho thuốc mỡ?

- a. Phải là hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất giữa hoạt chất và tá dược
- b. Thê chất mềm, mịn màng
- c. Không tan chảy ở nhiệt độ thường
- d. Không gây kích ứng, dị ứng đối với da và niêm mạc

- e. Vô khuẩn
 - f. Không gây bẩn áo quần, dễ rửa sạch bằng xà phòng và nước
4. Sự phân loại thuốc mỡ không căn cứ vào:
- a. Hệ phân tán
 - b. Cấu trúc hoá lý
 - c. Thể chất
 - d. Phạm vi tác dụng
 - e. Kích thước tiểu phân
5. Bột nhão là dạng thuốc:
- a. Có chứa 25% hoạt chất rắn trong thành phần
 - b. Hoạt chất rắn dạng hạt mịn > 40% phân tán đồng đều trong tá dược
 - c. Có cấu trúc hỗn nhũ tương
 - d. Chỉ dùng tá dược thuộc nhóm thân nước
 - e. Chỉ dùng tá dược thuộc nhóm thân dầu
6. Điểm khác nhau giữa "bột nhão" và "hồ nước" là về:
- a. Phương pháp điều chế
 - b. Đặc tính của hoạt chất
 - c. Đặc tính của tá dược
 - d. Kích thước tiểu phân chất rắn
 - e. Tỷ lệ hoạt chất rắn trong hệ phân tán
7. "Hồ nước" được phân biệt với các dạng thuốc mỡ hỗn dịch khác vì:
- a. Hệ phân tán dị thể
 - b. Có $\geq 40\%$ hoạt chất rắn trong thành phần
 - c. Điều chế bằng phương pháp trộn đều đơn giản
 - d. Được xếp vào loại thuốc mỡ mềm
 - e. Tá dược thân nước và có $\geq 40\%$ hoạt chất rắn trong thành phần
8. Kem bôi da có thể chất mềm mịn, hấp dẫn do:

- a. Chứa tỷ lệ lớn dầu thực vật
- b. Chứa tỷ lệ nước lớn
- c. Chất nhũ hoá có trị số HLB cao
- d. Cấu trúc là nhũ tương D/N
- e. Sử dụng lực phân tán lớn

9. Kem bôi da có cấu trúc:

- a. Có thể chất rất mềm và mịn màng
- b. Nhũ tương D/N
- c. Nhũ tương N/D
- d. a và b
- e. a và c
- f. a, b và c

10. "Vùng hàng rào Rein" nằm:

- a. Trong lớp biểu bì
- b. Dưới cùng của lớp biểu bì
- c. Ranh giới giữa hai lớp sừng và lớp niêm mạc trong biểu bì
- d. Ranh giới giữa biểu bì và trung bì
- e. Trên cùng của lớp trung bì

11. Trung bì đóng vai trò:

- a. Vận chuyển chất dinh dưỡng, chất thải
- b. Điều hoà huyết áp
- c. Điều hoà nhiệt độ
- d. Tiếp nhận hoạt chất để chuyển đến các mô, đến các tổ chức cần trị liệu
- e. Tất cả ý trên

12. Về mặt bào chế thuốc mỡ, cần quan tâm đến chức năng nào của da?

- a. Bảo vệ, bài tiết
- b. Bài tiết, điều hoà thân nhiệt

- c. Bảo vệ, dự trữ
- d. Dự trữ, điều hoà huyết áp, hô hấp
- e. Điều hoà huyết áp, hô hấp

13. Loại tá dược thích hợp nhất để điều chế thuốc mỡ gây tác dụng điều trị toàn thân là:

- a. Tá dược thân nước
- b. Tá dược thân dầu
- c. Tá dược nhũ tương N/D
- d. Tá dược nhũ tương D/N
- e. Kích thước tiểu phân đồng đều, mịn
- f. Tá dược khan

14. Thuốc mỡ không được chảy ở nhiệt độ:

- a. 37°C
- b. 38°C
- c. 39°C
- d. 40°C

15. Khi bảo quản thuốc mỡ, cần lưu ý nhất là yếu tố:

- a. Lý học
- b. Hoá học
- c. Vi sinh vật
- d. Kích thước tiểu phân
- e. Môi trường phân tán

16. Đối với loại thuốc mỡ được sử dụng lâu dài, cần phải quan tâm đến tính:

- a. Thẩm sâu
- b. Không tách lớp
- c. Không khô cứng
- d. Không gây dị ứng, kích ứng

e. Không chảy lỏng ở thân nhiệt

17. Cơ chế chủ yếu của sự vận chuyển thuốc qua da là:

- a. Giảm khả năng đối kháng của lớp sừng
- b. Gây thâm, tạo khả năng dẫn sâu
- c. Tăng độ hoà tan của hoạt chất
- d. Chênh lệch nồng độ giữa các lớp da
- e. Nhờ khả năng nhũ hoá của tá dược

18. Yếu tố cản trở sự hấp thu thuốc qua da là:

- a. Hệ số khuếch tán
- b. Diện tích bề mặt bôi thuốc
- c. Nồng độ hoạt chất trong thuốc mỡ
- d. Độ dày của màng khuếch tán
- e. Hệ số phân bố của hoạt chất

19. Vai trò của tá dược thuốc mỡ không bao gồm yếu tố:

- a. Tăng cường sự phân tán hoạt chất
- b. Gây tác dụng điều trị
- c. Dẫn thuốc thấm vào nơi cần điều trị
- d. Chống tác dụng của vi khuẩn
- e. Ổn định thể chất, chống oxy hoá hoạt chất

20. Tá dược dùng cho thuốc bôi vết bỏng không nhất thiết phải đạt:

- a. Vô khuẩn
- b. Khả năng hút nước cao
- c. Tác dụng kìm khuẩn mạnh
- d. Có tác dụng tái sinh mô, làm đầy vết sẹo
- e. Dẫn thuốc thấm sâu tùy mức độ bỏng

21. Chọn ý sai về ưu, nhược điểm chính của tá dược thuộc nhóm dầu mỡ:

- a. Dị ứng với da

- b. Một số có khả năng dẫn thuốc thấm sâu
- c. Có tác dụng nhũ hoá các chất lỏng phân cực
- d. Trơn nhờn, kỵ nước, gây bẩn
- e. Dễ bị ôi khét do bị oxy hoá

22. Hãy chọn một ý sai về tính chất của tá dược thuộc nhóm hydrocarbon:

- a. Dễ phối hợp để điều chỉnh thể chất
- b. Dẫn thuốc thấm sâu
- c. Không có khả năng nhũ hóa
- d. Bền vững về tính chất lý hoá và với vi sinh vật
- e. Chịu được nhiệt độ cao
- f. Tạo được hỗn hợp đồng nhất với nhiều loại hoạt chất

23. Tính chất nào không đúng với sáp?

- a. Thể chất cứng hoặc mềm dẻo
- b. Cấu tạo bởi các glycerid của acid béo cao và glycerin
- c. Làm chất nhũ hoá phối hợp để tăng khả năng nhũ hoá
- d. Bền vững hơn
- e. Ít bị biến chất và ôi khét

24. Ý nào sau đây không phải là tính chất của tá dược nhũ hoá?

- a. Có khả năng hút mạnh các chất lỏng phân cực
- b. Bền vững hơn với nhiệt độ
- c. Dễ bám thành lớp mỏng trên các niêm mạc ướt
- d. Thường được chế sẵn để tiện pha chế
- e. Trơn nhờn, khó rửa

25. Khả năng hút nước của lanolin ngâm nước

- a. 25%
- b. 50%
- c. 100%

d. 150%

26. Nhược điểm lớn nhất của lanolin là:

- a. Khả năng nhũ hoá
- b. Thể chất
- c. Độ bền vững
- d. Khả năng phối hợp với hoạt chất

27. Hỗn hợp tá dược hydrocarbon với các sáp tự nhiên được xếp vào nhóm:

- a. Tá dược dầu mỡ sáp
- b. Tá dược keo thân nước
- c. Tá dược nhũ hoá
- d. Tá dược nhũ tương D/N
- e. Tá dược nhũ tương N/D

28. Ưu điểm nổi bật của các dầu mỡ hydrogen hoá là:

- a. Có thể chất đặc hơn, độ chảy cao hơn và bền vững hơn
- b. Khả năng nhũ hoá mạnh hơn các chất béo thiên nhiên
- c. Bền vững về lý hoá học
- d. Dịu với da và niêm mạc

29. Thuốc mỡ loại gel, tá dược được dùng chủ yếu thuộc nhóm:

- a. Thân nước
- b. Thân dầu
- c. Nhũ tương D/N
- d. Nhũ tương khan
- e. Nhũ tương N/D

30. Tỷ lệ nào trong các hỗn hợp sau không đạt thể chất thuốc mỡ?

- a. PEG 1500 30
 PEG 400 70
- b. PEG 4000 40

- | | | |
|--------|------|----|
| PEG | 400 | 60 |
| c. PEG | 4000 | 80 |
| PEG | 300 | 20 |
| d. PEG | 1500 | 50 |
| PEG | 300 | 50 |

31. Một ưu điểm lớn nhất của tá dược nhũ tương D/N là:

- a. Tiết kiệm nguyên liệu
- b. Phóng thích hoạt chất nhanh và hoàn toàn
- c. Dẫn thuốc thâm sâu
- d. Thở chất mịn màng hấp dẫn
- e. Dễ rửa

32. Loại tá dược nào cần thêm đồng thời chất bảo quản và chất hút ẩm?

- a. Tá dược hydrocarbon
- b. Tá dược dầu mỡ sáp
- c. Tá dược nhũ tương khan
- d. Tá dược nhũ tương D/N
- e. Tá dược nhũ tương N/D

33. Điều chế thuốc mỡ bạc keo cần loại tá dược nào?

- a. Tá dược hydrocarbon
- b. Tá dược dầu mỡ sáp
- c. Tá dược nhũ tương D/N
- d. Tá dược nhũ tương N/D
- e. Tá dược nhũ hóa

34. Chất giữ ẩm cho tá dược gel là:

- a. Acid béo no
- b. Ure hoặc dẫn chất
- c. Manitol

d. Glycerin hoặc propylenglycol

35. Tá dược gel carbopol cần thêm các chất kiềm nhằm:

- a. Tăng khả năng trương nở
- b. Trung hoà môi trường để làm tăng độ nhớt
- c. Tăng độ tan của hoạt chất
- d. Giảm tính đối kháng của lớp sừng
- e. Ổn định tá dược

36. Tá dược thường được pha chế sẵn để tiện pha chế:

- a. Tá dược dầu mỡ sáp và dẫn chất
- b. Các chất tạo gel thiên nhiên và tổng hợp
- c. Tá dược nhũ hoá
- d. Tá dược nhũ tương N/D
- e. Tá dược nhũ tương D/N

37. Ý nào sau đây là sai khi nói đến ưu điểm của tá dược nhũ tương khan?

- a. Vững bền hơn tá dược nhũ tương nên có thể được điều chế sẵn
- b. Thích hợp để điều chế các thuốc mỡ có yêu cầu khan nước và bám thành lớp mỏng trên các niêm mạc ướt
- c. Phóng thích hoạt chất nhanh hơn nhóm tá dược thân dầu
- d. Có tính hút mạnh và làm săn se nên được áp dụng trong các thuốc mỡ tra mắt, thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ làm săn se...
- e. Dễ rửa, ít gây cảm giác khó chịu và ít gây cản trở hoạt động sinh lý của da

38. Ý nào sau đây là sai khi nói đến ưu điểm của tá dược nhũ tương kiểu D/N?

- a. Là nhóm tá dược thuốc mỡ để các hoạt chất phát huy tác dụng dược lý tốt nhất
- b. Hoạt chất được dẫn thấm sâu, tạo điều kiện hấp thu nhanh và phát huy tác dụng dược lý
- c. Dễ bám thành lớp mỏng trên da, không cản trở sự trao đổi sinh lý bình thường giữa chỗ bôi thuốc và bên ngoài
- d. Bền vững về mặt vi sinh vật và nhiệt động học
- e. Không trơn nhờn, không gây bẩn da và quần áo, dễ rửa...

39. Khi cần gây tác dụng toàn thân, nên chọn tá dược nhóm:

- a. Dầu mỡ sáp và dẫn chất
- b. Các gel thân nước
- c. Các nhũ tương khan
- d. Các nhũ tương D/N
- e. Các nhũ tương N/D

40. Khả năng phóng thích hoạt chất khỏi tá dược phụ thuộc nhất vào:

- a. Độ tan của hoạt chất
- b. Hệ số phân bố
- c. Bản chất của da
- d. Hệ số khuếch tán
- e. Gradient của nồng độ hoạt chất

41. Cấu trúc của thuốc mỡ điều chế bằng phương pháp trộn đều đơn giản:

- a. Dung dịch
- b. Hỗn dịch
- c. Nhũ dịch
- d. Hỗn nhũ tương
- e. Dung dịch hỗn dịch

42. Trong phương pháp trộn đều đơn giản, công đoạn quyết định chất lượng thuốc mỡ là giai đoạn:

- a. Làm bột kép
- b. Xử lý tá dược
- c. Tăng tác nhân phân tán
- d. Điều chế thuốc mỡ đặc
- e. Cán mịn thuốc mỡ

43. Điều chế thuốc mỡ nhũ tương yếu tố quan trọng nhất là:

- a. Chất nhũ hoá thích hợp

- b. Tươg Nước, tươg Dầu phải pha chế riềg
- c. Nhiệt độ lúc phối hợp 2 tươg
- d. Khuấy trộn liên tục đến khi nguội
- e. Nồng độ chất nhũ hoá và chất bảo quản

44. Phương pháp trộn đều nhũ hoá thường được áp dụng nhất với:

- a. Tá dược thân nước
- b. Tá dược thân dầu có độ nhớt cao
- c. Tá dược khan hoặc nhũ tương
- d. Tá dược gel carbopol
- e. Gel của dẫn chất cellulose

45. Phương pháp thường được áp dụng nhất khi dùng tá dược lanolin khan là:

- a. Hoà tan
- b. Trộn đều đơn giản
- c. Nhũ hoá trực tiếp
- d. Trộn đều nhũ hóa
- e. Kết hợp 2 phương pháp A/ và B/

46. So với tá dược gel khác, PEG có ưu điểm hơn là:

- a. Bền vững
- b. Dễ điều chỉnh thể chất
- c. Cải thiện độ tan của hoạt chất
- d. Thân nước, dễ rửa sạch
- e. Phóng thích hoạt chất nhanh

47. Dược điển Việt Nam III quy định kích thước tiểu phân hoạt chất rắn trong thuốc mỡ tra mắt:

- a. < 50 μm
- b. < 65 μm
- c. < 75 μm

d. <100 μm

e. <150 μm

48. Thuốc mỡ Ketoprofen (giảm đau) cần tá dược phóng thích nhanh là:

a. Gel PEG

b. Hỗn hợp vaselin và lanolin

c. Tá dược nhũ tương N/D

d. Gel carbopol

49. Thuốc mỡ "Dalibour" là thuốc mỡ:

a. Kiểu dung dịch

b. Kiểu hỗn dịch

c. Kiểu nhũ tương D/N

d. Kiểu nhũ tương N/D

e. Nhiều pha

50. Thuốc mỡ "Benzosali" là thuốc mỡ:

a. Kiểu dung dịch

b. Kiểu hỗn dịch.

c. Kiểu nhũ tương D/N

d. Kiểu nhũ tương N/D

e. Nhiều pha

51. Thuốc mỡ tra mắt tetracyclin hydrochlorid 1% thường được chọn dạng:

a. Hỗn dịch với tá dược gel

b. Dung dịch với tá dược gel

c. Hỗn dịch, tá dược nhũ tương N/D

d. Hỗn dịch, tá dược nhũ tương D/N

e. Hỗn dịch, tá dược nhũ tương khan

52. Thuốc mỡ bảo vệ da cần chọn tá dược:

a. Không kích ứng da dù dùng lâu dài

- b. Không gây cản trở hoạt động sinh lý ở da
- c. Dễ tạo màng mỏng trên da
- d. Không có khả năng thẩm nước
- e. Không gây bẩn, dễ rửa sạch

53. Thuốc mỡ bảo vệ da phải dùng tá dược thuộc nhóm:

- a. Tá dược thân nước
- b. Tá dược thân dầu
- c. Nhũ tương khan
- d. Nhũ tương hoàn chỉnh

54. Thuốc mỡ tra mắt hỗn dịch không nhất thiết phải được pha chế với:

- a. Kỹ thuật vô khuẩn
- b. Nguyên liệu đạt tiêu chuẩn pha tiêm
- c. Tá dược phải có cấu trúc nhũ tương
- d. Kích thước tiểu phân $< 75\mu\text{m}$
- e. Tá dược được tiết trùng thích hợp

55. Thuốc mỡ kháng sinh không nhất thiết yêu cầu:

- a. Điều chế theo kỹ thuật vô khuẩn
- b. Tá dược khan
- c. Tá dược vô trùng
- d. Tá dược bền vững
- e. Tá dược nhũ tương N/D

56. Thuốc mỡ tra mắt kháng sinh, làm săn se cần chọn tá dược nhóm:

- a. Dầu mỡ sáp
- b. Hydrocarbon
- c. Tá dược gel
- d. Tá dược nhũ hoá
- e. Tá dược nhũ tương

Chương 8

THUỐC ĐẶT (SUPPOSITORIA)

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại thuốc đặt.
2. Trình bày được ưu - nhược điểm của thuốc đặt.
3. Hiểu rõ sự hấp thu thuốc từ dạng thuốc đặt.
4. Nêu được các tá dược thường dùng (đặc điểm tính chất, ưu, nhược điểm và cơ chế giải phóng dược chất) để điều chế thuốc đặt.
5. Trình bày được kỹ thuật điều chế thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn.
6. Nêu được các tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng thuốc đặt.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Thuốc đặt là những dạng thuốc phân liều, có hình thù kích thước và khối lượng khác nhau, có thể rắn hoặc mềm dai ở nhiệt độ thường, khi được đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể thì chảy lỏng hoặc hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất nhằm gây tác dụng điều trị tại chỗ hoặc tác dụng chung trên toàn thân.

1.2. Đặc điểm

Thuốc đặt là dạng thuốc được sử dụng từ rất lâu đời (500 năm trước công nguyên) dưới dạng rất thô sơ được đặt vào trực tràng trong một số trường hợp để trị táo bón, hen suyễn,... Đến những năm 1930, dạng thuốc mới được chú ý nhiều hơn để thay thế dạng thuốc uống trong những trường hợp đường uống tỏ ra không phù hợp, chẳng hạn, trường hợp thuốc có mùi vị khó chịu, thuốc gây kích ứng mạnh đường tiêu hoá, thuốc nhạy cảm với dịch và men tiêu hoá, thuốc bị chuyển hoá nhanh bởi gan,...

Cho đến nay, trên thế giới, dạng thuốc đặt chiếm khoảng 3% trong tổng số thuốc lưu hành trên thị trường và xu thế ngày càng tăng. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc còn phụ thuộc vào truyền thống của từng quốc gia.

Về tên gọi: tên của thuốc thường được gọi tuỳ theo nơi sử dụng

Thuốc đạn (*Suppositoria rectalis* = *Suppositoria*) được đặt vào trực tràng khi sử dụng.

Thuốc trứng (*Suppositoria vaginalis* = *Ovula*) được đặt vào âm đạo khi sử dụng.

Thuốc niệu đạo (*Suppositoria urethralis*) được đặt vào niệu đạo khi sử dụng.

Về hấp thu: được chất từ dạng thuốc đạn được hấp thu nhanh không kém thuốc tiêm bắp, bệnh nhân có thể tự sử dụng, không có mùi vị khó chịu và đặc biệt không gây đau.

Về hình dáng kích thước và khối lượng

- Thuốc đạn thường có 3 dạng chính: hình trụ, hình nón và hình thủy lôi. Đường kính từ 8 - 10 mm, chiều dài 30 - 40 mm, khối lượng 1 - 3 g.

- Thuốc trứng cũng có 3 dạng: hình cầu (Globula), hình trứng (Ovula) và hình lưới (Pessaria). Khối lượng từ 2 - 4g.

- Thuốc niệu đạo có hình trụ, đường kính 3 - 6 mm, chiều dài thay đổi tùy theo đối tượng sử dụng. Thuốc đặt niệu đạo dành cho nữ thường có chiều dài khoảng 25 - 70 mm trong khi thuốc dành cho nam có chiều dài khoảng 50 - 125 mm.

Về cấu trúc

Thuốc đặt có thể là 1 hệ phân tán đồng thể (dung dịch), hoặc hệ phân tán dị thể (hỗn dịch hay nhũ tương), hoặc hệ phân tán nhiều tướng (dung dịch - hỗn dịch, hỗn - nhũ tương, dung dịch - hỗn dịch - nhũ tương).

Về tác dụng

Thuốc trứng được dùng chủ yếu với mục đích có tác dụng tại chỗ như sát trùng, chống nấm, cầm máu, làm dịu, làm săn se. Tuy nhiên, một số thuốc trứng có tác dụng toàn thân. Trong những trường hợp này thuốc dùng qua đường âm đạo có sinh khả dụng cao hơn so với thuốc dùng qua đường uống vì thuốc đi vào ngay hệ tuần hoàn chung mà không bị chuyển hoá lần đầu ở gan. Tuy nhiên, hiện nay chỉ có một số rất ít thuốc có tác dụng toàn thân được dùng qua đường này. Cùng một liều thuốc, nếu được dùng qua đường âm đạo, nồng độ propranolol trong huyết tương cao hơn hẳn so với dùng qua đường uống.



Hình 8.1. Các dạng thuốc đặt

Thuốc đạn tùy mục đích sử dụng có thể có tác dụng tại chỗ để chữa táo bón, trĩ, viêm trực tràng,... hoặc có tác dụng toàn thân như an thần gây ngủ, hạ sốt giảm đau, chữa hen phế quản, chữa thấp khớp, sốt rét, tim mạch,...

Thuốc niệu đạo có tác dụng sát trùng tại chỗ.

1.3. Giải phẫu, sinh lý học của trực tràng và âm đạo

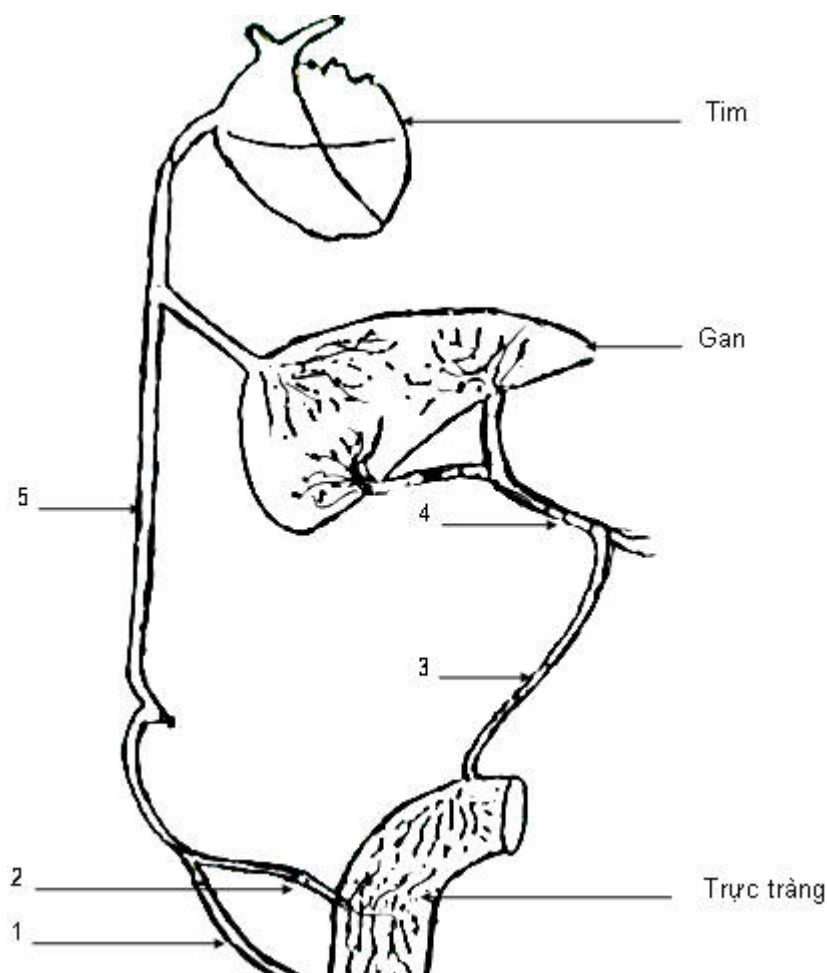
Trực tràng là đoạn cuối của ruột kết có chiều dài khoảng 150 - 200 mm. Trực tràng là cơ quan rỗng, bề mặt thành trực tràng tương đối phẳng, không có nhung mao và chỉ có 3 nếp gấp. Thành trực tràng cấu tạo bởi một lớp tế bào biểu mô dày gồm những tế bào hình trụ và tế bào tiết dịch nhầy.

Tổng thể tích dịch nhầy (dịch tràng) khoảng 3 ml trải đều lên tổng diện tích bề mặt khoảng 300 cm². pH của dịch tràng khoảng 7,5 và có khả năng đệm yếu.

Ở những điều kiện bình thường trực tràng luôn rỗng, khi các thành phần từ phần trên của ruột kết xuống sẽ đầy tạm thời vì thành phần này sẽ được tổng ra ngoài hoặc được đẩy trở về ruột già theo ý muốn.

Âm đạo là một bộ phận hình ống, nhiều nếp gấp, dài 100 - 150 mm, thành âm đạo gồm một lớp niêm mạc và một lớp cơ có thể co giãn. Dịch tiết ở âm đạo có pH 4 - 5. Thành phần trong môi trường âm đạo thay đổi tùy theo tuổi, tình trạng của chu kỳ kinh nguyệt, mãn kinh,...

1.4. Sự hấp thu thuốc qua niêm mạc trực tràng và âm đạo



Hình 8.2. Sơ đồ tĩnh mạch tuần hoàn vùng trực tràng

Chú thích: 1 - Tĩnh mạch trĩ dưới 2 - Tĩnh mạch trĩ giữa 3 - Tĩnh mạch trĩ trên
4 - Tĩnh mạch cửa 5 - Tĩnh mạch chủ dưới

Sự hấp thu dược chất qua niêm mạc trực tràng xảy ra theo cơ chế khuếch tán thụ động, một phần theo cơ chế lọc. Sau khi được giải phóng khỏi tá dược, chuyển sang niêm dịch, dược chất được hấp thu qua niêm mạc trực tràng rồi theo tĩnh mạch trĩ dưới và tĩnh mạch trĩ giữa qua tĩnh mạch chủ dưới vào hệ tuần hoàn chung không qua gan hoặc theo tĩnh mạch trĩ trên vào tĩnh mạch cửa qua gan trước khi vào hệ tuần hoàn chung. Trường hợp sau, chỉ có một tỷ lệ nhất định thuốc nguyên vẹn vào tuần hoàn chung. Vì thế, sinh khả dụng cũng phụ thuộc vào khả năng thuốc bị chuyển hoá lần đầu qua gan (hình 8.2).

Mức độ thuốc được hấp thu theo tĩnh mạch nào phụ thuộc vào vị trí viên thuốc trong ống trực tràng, đặc tính trải rộng của tá dược, cũng như kỹ thuật bào chế. Để đảm bảo tính sinh khả dụng của thuốc cao cần nghiên cứu bào chế và sử dụng tá dược thích hợp sao cho thuốc được hấp thu phần lớn ở vùng tĩnh mạch trĩ dưới.

Thuốc được sử dụng qua đường âm đạo sẽ được hấp thu dưới dạng nguyên vẹn vào tuần hoàn chung thông qua hệ thống tĩnh mạch âm đạo, không bị chuyển hoá lần đầu ở gan, ngay cả với những thuốc được sử dụng với mục đích có tác dụng tại chỗ.

Niêm mạc âm đạo rất thích hợp cho việc hấp thu thuốc có tác dụng toàn thân vì niêm mạc âm đạo có hệ thống mao mạch dày đặc. Tuy nhiên, hiện nay chỉ có một số ít thuốc có tác dụng toàn thân được dùng qua đường này. Chẳng hạn, oestrogen được dùng dưới dạng kem hoặc gel thoa âm đạo. Progesteron được dùng dưới dạng thuốc trứng đặt âm đạo đạt được kết quả tốt hơn dùng qua đường uống.

1.5. Các yếu tố ảnh hưởng sự hấp thu dược chất qua đường trực tràng (đặc điểm sinh dược học của thuốc đạn)

Sự hấp thu thuốc theo đường trực tràng chịu ảnh hưởng bởi những yếu tố sinh lý của trực tràng như hệ tĩnh mạch trực tràng, lượng dịch tràng, pH dịch tràng, sự co bóp của trực tràng và những yếu tố dược học bao gồm đặc điểm, tính chất lý hoá của dược chất, tá dược và các chất khác trong thành phần công thức.

1.5.1. Các yếu tố sinh lý của trực tràng

Hệ tĩnh mạch trực tràng với lưu lượng máu khoảng 30ml/phút rất có ý nghĩa trong việc hấp thu dược chất theo đường trực tràng.

Dịch tràng đóng vai trò quan trọng trong sự hấp thu thuốc. Lượng dịch tràng để hoà tan thuốc rất nhỏ (khoảng 3 ml, trải đều thành lớp mỏng khoảng 100 μ m). Những thay đổi bệnh lý như sự mất nước do rối loạn tiêu hoá, táo bón, tiêu chảy... sẽ làm giảm và làm chậm sự hấp thu thuốc qua niêm mạc trực tràng.

pH của dịch tràng: dịch tràng có pH khoảng 7,5 và có khả năng đệm yếu. Những dược chất có tính acid hoặc base yếu, ít phân ly được hấp thu nhanh qua niêm mạc trực tràng so với những chất có tính acid hoặc base mạnh. Do đó, để tăng sự hấp thu thuốc qua trực tràng, người ta đã sử dụng các muối đệm để thay đổi pH dịch tràng sao cho ở đó tỷ lệ dược chất không phân ly là lớn nhất.

Lớp chất nhầy: niêm mạc trực tràng được bao phủ bởi 1 lớp chất nhầy. Lớp chất nhầy ngăn cản và làm chậm quá trình khuếch tán dược chất đến nơi hấp thu, dẫn đến làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu thuốc từ dạng thuốc đạn.

Sự vận động của trực tràng: sự vận động của trực tràng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc vì làm thuốc lan toả rộng, tăng diện tích hấp thu, do đó, tăng mức độ hấp thu.

1.5.2. Các yếu tố dược học

Ảnh hưởng của dược chất

Tính tan của dược chất quyết định loại cấu trúc của chế phẩm (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương,...) và đặc biệt quan trọng về mặt sinh khả dụng của dạng thuốc. Khả năng hoà tan của thuốc trong dịch tràng quyết định nồng độ tối đa có thể đạt được, vì thế ảnh hưởng đến sự hấp thu. Dược chất muốn được hấp thu tốt qua niêm mạc trực tràng phải tan được trong dầu, đồng thời phải tan trong nước để có hệ số phân bố D/N hợp lý. Vì vậy, việc lựa chọn tá dược dựa theo tính tan của dược chất là cần thiết (bảng 8.1).

Bảng 8.1. Tính tan của dược chất và nguyên tắc chọn tá dược

<i>Tính tan trong dầu</i>	<i>Tính tan trong nước</i>	<i>Tá dược được chọn</i>
Thấp	Cao	Tá dược thân dầu
Cao	Thấp	Tá dược thân nước
Thấp	Thấp	Không xác định

Trường hợp tính tan của dược chất trong dầu và nước đều thấp, không có quy luật nào được xác định cho việc lựa chọn tá dược. Khi đó tốc độ hoà tan sẽ kiểm soát tốc độ và mức độ hấp thu. Trong trường hợp này, nên sử dụng dược chất có kích thước tiểu phân mịn. Vì vậy, công thức thuốc đạn

được chọn lựa trước tiên nên là dược chất dễ tan trong nước được phân tán vào tá dược béo.

Đặc điểm bề mặt của tiểu phân dược chất quan trọng khi chúng chuyển từ pha này sang pha khác.

- Khi cho dược chất rắn vào tiếp xúc với tá dược thì không khí trên bề mặt tiểu phân phải được loại đi, nếu không các tiểu phân có thể kết tụ với nhau. Điều này đưa đến hậu quả hàm lượng dược chất không đồng đều.

- Khi thuốc được đặt vào trực tràng, tá dược phải được làm ẩm và thay thế bởi dịch tràng để dẫn thuốc vào dung dịch. Đây là điều kiện tiên quyết cho sự hấp thu và cũng là lý do tại sao người ta thường thêm chất diện hoạt vào công thức thuốc đạn.

Dạng hoá học khác nhau của cùng một dược chất được hấp thu ở mức độ khác nhau qua niêm mạc trực tràng. Hydrocortison từ thuốc đạn được điều chế với tá dược witepsol H15 được hấp thu khoảng 30% trong khi dẫn chất acetyl của nó được hấp thu khoảng 60%.

Kích thước tiểu phân của dược chất là một thông số quan trọng cả về mặt kỹ thuật điều chế cũng như về mặt sinh dược học. Nếu kích thước tiểu phân to sẽ xảy ra hiện tượng lắng đọng dược chất trong và sau khi điều chế. Kích thước tiểu phân $< 150 \mu\text{m}$ thường được đề nghị. Kích thước tiểu phân càng nhỏ ($< 50 \mu\text{m}$) càng ít gây kích ứng và tốc độ hoà tan càng cao, vì thế những dược chất có độ tan trong nước thấp nên được phân tán trong tá dược dưới dạng mịn hoặc siêu mịn. Tuy nhiên, những tiểu phân quá mịn sẽ có khuynh hướng kết tụ với nhau do lực van der Waals gia tăng. Vì vậy, việc làm giảm kích thước tiểu phân nên được xem xét cho phù hợp với từng dược chất.

Việc giảm kích thước tiểu phân đến mức độ nào phụ thuộc vào tính chất của từng dược chất. Với những dược chất dễ tan trong nước, kích thước tiểu phân lớn cho nồng độ trong máu cao hơn hoặc bằng tiểu phân nhỏ. Testosteron được phân tán trong tá dược witepsol H15 với kích thước tiểu phân từ 2 - 3 μm có tốc độ và mức độ hấp thu tốt, trong khi đó với kích thước tiểu phân 120 μm thì tốc độ và mức độ hấp thu qua trực tràng là không đáng kể; paracetamol cho nồng độ trong máu tốt nhất khi kích thước tiểu phân $< 45 \mu\text{m}$. Tuy nhiên, kích thước tiểu phân của natri phenobarbital, theophylin, phenobarbital lại không ảnh hưởng đến sự hấp thu từ dạng thuốc đạn.

Ảnh hưởng của tá dược

Tá dược ảnh hưởng quyết định đến khả năng giải phóng và hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn, cùng một dược chất nhưng nếu được chế với tá dược khác nhau sẽ được hấp thu khác nhau qua niêm mạc trực tràng. Paracetamol từ thuốc đạn được chế với tá dược béo hấp thu qua niêm mạc trực tràng tốt hơn từ thuốc đạn với tá dược thân nước (PEG).

Nhiệt độ chảy và độ nhớt của tá dược đóng vai trò quan trọng trong cả về kỹ thuật và quan điểm sinh dược học. Tá dược có nhiệt độ chảy và độ nhớt thích hợp sẽ giúp việc điều chế được dễ dàng, tránh sự lắng đọng và kết tụ các tiểu phân dược chất đồng thời khi sử dụng khối thuốc sẽ lan toả rộng và phủ đều lên bề mặt niêm mạc trực tràng tạo thuận lợi cho việc hấp thu thuốc.

Ảnh hưởng của chất phụ

Các chất phụ được thêm vào thành phần công thức nhằm để cải thiện chất lượng của chế phẩm. Phần lớn việc thêm các chất này được dựa vào kinh nghiệm. Thêm các chất làm tăng độ nhớt như colloidal silicon oxide, nhôm monostearat (1 - 2%) sẽ tạo hệ giống như gel với tốc độ phóng thích dược chất *in vitro* chậm hơn. Tuy nhiên, sự phóng thích dược chất *in vivo* có chậm hay không khó dự đoán được vì sự co bóp của trực tràng trong 1 số trường hợp có thể khắc phục được vấn đề này. Lecitin có ý nghĩa khi được thêm vào thành phần công thức có tỷ lệ dược chất rắn cao vì làm giảm

sự kết dính giữa các tiểu phân và thay đổi tích cực đặc điểm chảy của hỗn hợp.

Các chất diện hoạt khi được thêm vào tá dược có thể làm chậm tốc độ phóng thích dược chất, đó là trường hợp hỗn hợp được dùng tạo nhũ tương (chẳng hạn N/D) hoặc chất diện hoạt được dùng ở nồng độ cao hơn nồng độ micelle tới hạn. Tuy nhiên, trong hầu hết trường hợp, các chất diện hoạt có trong thành phần tá dược làm tăng đáng kể sự phóng thích và hấp thu dược chất từ dạng thuốc đạn.

Thể tích của viên thuốc cũng là một thông số quan trọng cho việc hấp thu. Thuốc đạn cho người lớn thường là 2 ml, cho trẻ em là 1 ml. Thể tích của thuốc đạn lớn hơn sẽ tạo phản ứng của thành trực tràng giúp thuốc lan toả trên vùng hấp thu rộng hơn. Ví dụ, việc gia tăng thể tích thuốc đạn paracetamol đưa đến kết quả thuốc hấp thu nhanh hơn và hoàn toàn hơn.

1.6. Ưu, nhược điểm

Ưu điểm

- Thuốc đặt có thể được điều chế ở quy mô nhỏ (10 - 20 viên/giờ) và cũng có thể được điều chế ở quy mô công nghiệp với kỹ thuật tự động hoặc bán tự động (khoảng 20.000 viên/giờ).
- Thuốc đạn thích hợp cho những bệnh nhân bị tổn thương đường tiêu hoá, nôn mửa, bệnh nhân sau phẫu thuật còn hôn mê không thể sử dụng thuốc bằng đường uống.
- Những bệnh nhân quá trẻ, quá già hoặc những bệnh nhân rối loạn tâm thần dùng thuốc qua đường trực tràng dễ dàng hơn qua đường uống.
- Những thuốc gây tác dụng phụ trên ống tiêu hoá, thuốc không bền trong môi trường pH của dịch vị, thuốc nhạy cảm với enzyme trong ống tiêu hoá hoặc bị chuyển hoá mạnh lần đầu qua gan, thuốc có mùi vị khó chịu,... được sử dụng qua đường trực tràng sẽ tránh được những bất lợi trên.
- Ngoài ra, một số thuốc gây nghiện, tạo ảo giác cũng nên được xem xét điều chế dưới dạng thuốc đạn.

Nhược điểm

- Sự hấp thu từ thuốc đạn đôi khi chậm và không hoàn toàn.
- Sự hấp thu thay đổi nhiều giữa các cá thể và ngay cả trong cùng một cá thể.
- Sử dụng thuốc đạn đôi khi gây viêm trực tràng.
- Khó đảm bảo được tuổi thọ của thuốc thích hợp.
- Khó bảo quản ở những vùng có nhiệt độ cao.
- Cách sử dụng hơi bất tiện.

1.7. Yêu cầu chất lượng

Thuốc đặt cần phải đạt những tiêu chuẩn chất lượng sau:

- Hình dạng, kích thước và khối lượng phù hợp nơi đặt thuốc.
- Phải có độ bền cơ học nhất định, giữ được hình dạng trong quá trình bảo quản, khi sử dụng có

thể dùng tay đặt dễ dàng.

- Chảy lỏng ở thân nhiệt hoặc hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất.
- Đồng đều về khối lượng viên.
- Đồng đều hàm lượng.
- Dịu với niêm mạc nơi đặt thuốc và tạo được tác dụng mong muốn.
- Đạt giới hạn dược chất trong từng viên thuốc.
- Giải phóng dược chất tốt.

1.8. Thành phần của thuốc đặt

1.8.1. Dược chất

Những dược chất dùng trong thuốc đạn có thể có tác dụng tại chỗ để trị trĩ, viêm nhiễm tại chỗ, cầm máu, làm dịu, làm săn se,... hoặc có tác dụng toàn thân: an thần gây ngủ, hạ sốt, giảm đau, chữa hen phế quản, chữa thấp khớp, sốt rét, tim mạch,...

Những dược chất dùng trong thuốc trứng có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân để trị viêm nhiễm tại chỗ, cầm máu, làm dịu, chống co thắt tử cung, bổ sung nội tiết tố sinh dục,...

1.8.2. Tá dược

Vai trò của tá dược

Tá dược giữ vai trò quan trọng trong việc làm cho viên thuốc có hình dạng, kích thước và độ bền cơ học đạt yêu cầu, ngoài ra tá dược cũng ảnh hưởng quyết định đến các mặt chất lượng khác của viên thuốc như độ chảy, khả năng lan toả, sự giải phóng và hấp thu dược chất,... Cùng một dược chất nhưng được chế với tá dược khác nhau thì hiệu lực điều trị sẽ rất khác nhau. Việc chọn lựa tá dược đòi hỏi nhiều kinh nghiệm thực tế. Tuy nhiên, có thể dựa vào một số yêu cầu về tá dược để chọn tá dược tốt nhất cho từng dược chất.

Yêu cầu của một tá dược thuốc đặt

- Nhiệt độ chảy thấp hơn 36,5°C, tuy nhiên, những tá dược có nhiệt độ chảy cao hơn vẫn có thể được sử dụng cho một số trường hợp.

- Khoảng nóng chảy nên nhỏ để đông rắn nhanh sau khi pha chế, tránh việc tách và kết tụ các tiểu phân dược chất rắn. Mặt khác, khoảng chảy phải đủ lớn để bào chế dễ dàng, đặc biệt ở quy mô công nghiệp.

- Có khả năng co rút thể tích để dễ dàng lấy viên thuốc ra khỏi khuôn.

- Có độ nhớt thích hợp để hỗn hợp dễ chảy vào khuôn khi điều chế và tránh được sự lắng đọng dược chất rắn, đồng thời giúp khối thuốc lan toả nhanh, đều lên bề mặt hấp thu khi sử dụng.

- Ổn định về mặt hoá học và lý học trong thời gian bảo quản (không thay đổi màu, mùi hay khả năng giải phóng dược chất).

- Không tương kỵ với dược chất, thích hợp với nhiều loại dược chất.
- Cho phép phóng thích dược chất tốt.
- Hoàn toàn không độc, không gây kích ứng nơi đặt thuốc.
- Thích hợp với các phương pháp điều chế thuốc đặt.

Nếu là tá dược thân dầu, cần thêm những yêu cầu sau:

- Chỉ số acid < 3.
- Chỉ số xà phòng hoá từ 200 - 245.
- Chỉ số iod < 7.

Phân loại tá dược

Dựa vào khả năng hoà tan và cơ chế phóng thích dược chất, tá dược thuốc đặt được chia thành 2 nhóm chính.

Tá dược thân dầu (tá dược béo) không tan trong niêm dịch nhưng chảy lỏng dưới điều kiện thân nhiệt để giải phóng dược chất. Nhóm này gồm 2 phân nhóm: các dầu mỡ sáp (bơ ca cao và các thể phẩm) và các dẫn chất của dầu mỡ sáp (dầu mỡ hydrogen hoá, các triglycerid tổng hợp hoặc bán tổng hợp).

Tá dược thân nước hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất, gồm 2 phân nhóm chính: các keo thân nước tự nhiên (gelatin, thạch) và các keo thân nước có nguồn gốc tổng hợp (polyethylene glycol).

Các tá dược thường dùng

** Các tá dược béo*

Bơ ca cao là tá dược thuốc đạn cổ điển nhất. Ngày nay, bơ ca cao hầu như không còn được dùng để làm tá dược thuốc đạn vì có nhiều nhược điểm như hiện tượng đa hình làm cho bơ ca cao chậm đông, co rút thể tích không tốt khi làm nguội nên khó lấy viên thuốc ra khỏi khuôn, điểm chảy thấp nên khó bảo quản, không bền về mặt hoá học và khả năng hấp thu nước kém.

Dầu hydrogen hoá là hỗn hợp triglycerid, diglycerid và monoglycerid do phản ứng cộng hợp hydrogen vào các nối đôi của glycerid chưa no có trong các dầu như dầu dừa, dầu cọ, dầu đậu nành, dầu phộng (lạc),... Nhiệt độ nóng chảy 37- 42°C, chỉ số iod thấp, khá bền vững và ổn định; có thể dùng thay thế bơ ca cao để điều chế thuốc đạn.

Các triglycerid bán tổng hợp là loại tá dược béo có thể chất rắn, cứng, dùng điều chế thuốc đạn, chúng là những este triglycerid của các acid béo phân tử lượng lớn, cùng với tỷ lệ nhỏ các di - và monoglycerid làm cho tá dược có khả năng nhũ hoá.

Những tá dược này rất thích hợp để điều chế thuốc đạn trong các điều kiện khí hậu, thời tiết khác nhau hoặc các yêu cầu khác nhau trong điều trị. Những đặc tính của nhóm này như sau:

- Khoảng chảy khoảng 3°C.

- Chỉ số acid thấp (< 2). Đây là một trong những lý do giúp tuổi thọ của thuốc đạn aminophyllin dài hơn khi được điều chế với tá dược bán tổng hợp.

- Chỉ số hydroxyl khoảng 5 - 30, chỉ số này cao thì khả năng hấp thu nước cao làm gia tăng tốc độ phân huỷ đối với những chất dễ bị thủy phân như acid acetylsalicylic. Khả năng này có thể dẫn đến sự tạo thành nhũ tương N/D trong trực tràng làm tốc độ phóng thích dược chất rất chậm. Ưu điểm của chỉ số hydroxyl cao là khoảng cách giữa nhiệt độ chảy và đông rắn lớn hơn cho phép sản xuất dễ dàng hơn.

- Chỉ số iod thấp (< 3) do đó khá bền với tác nhân oxy hoá.

- Có thể phối hợp nhiều loại dược chất.

- Thích hợp cho cả các phương pháp điều chế thuốc đạn.

Thông dụng nhất là nhóm witepsol. Nhóm witepsol gồm các ký hiệu sau:

Witepsol H hay dùng nhất là witepsol H12, H15 và H19, chúng có đặc điểm chung là nhiệt độ chảy thấp, khoảng cách giữa nhiệt độ chảy và nhiệt độ đông rắn thấp, có tác dụng làm dịu niêm mạc nên không gây kích ứng nơi đặt thuốc.

Witepsol W (W25, W32, W35) nhiệt độ chảy cao hơn witepsol H, khoảng cách giữa nhiệt độ chảy và nhiệt độ đông rắn tương đối lớn và độ nhớt tương đối cao, thích hợp điều chế thuốc đạn với dược chất khó phân tán hay dược chất dễ bay hơi.

Witepsol S (S55) nhiệt độ chảy thấp và khi chảy có độ nhớt cao, thích hợp điều chế thuốc đạn với dược chất có tỷ trọng lớn, dễ lắng khi đổ khuôn, các dược chất không bền ở nhiệt độ cao.

Witepsol E (E75, E76) nhiệt độ chảy cao, thích hợp điều chế thuốc đạn ở những vùng có khí hậu nhiệt đới, thuốc đạn chứa dược chất làm giảm nhiệt độ chảy của tá dược và những thuốc đạn cần có tác dụng tại chỗ.

Nói chung, witepsol hầu như đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về tá dược của thuốc đạn và là loại tá dược thuốc đạn thông dụng hiện nay.

Các tá dược thân nước hoà tan trong niêm dịch để giải phóng dược chất.

Nhóm tá dược này ít được sử dụng. Bao gồm tá dược cổ điển có nguồn gốc tự nhiên là glycerol - gelatin, thạch được dùng với mục đích nhuận tràng hoặc trị bệnh vùng âm đạo và tá dược tổng hợp như PEG, tá dược xà phòng.

Các keo thân nước có nguồn gốc tự nhiên

Tá dược glycerol - gelatin là tá dược thông dụng nhất trong nhóm này, đặc biệt hữu ích để điều chế thuốc trứng, thích hợp cho nhiều loại dược chất như alkaloid, acid boric, kẽm oxyd. Theo ĐDVN, tá dược gelatin có thành phần như sau:

Gelatin	10%
Glycerin	60%
Nước	30%

Tỷ lệ các thành phần có thể thay đổi sao cho đạt thể chất thuốc đặt mong muốn.

Cách điều chế:

- Làm nhỏ gelatin, ngâm vào nước cho trương nở hoàn toàn.
- Đun cách thủy glycerin lên khoảng 60°C, cho gelatin đã trương nở vào, tiếp tục đun cách thủy và khuấy nhẹ nhàng đến khi tan hoàn toàn.
- Lọc nóng (nếu cần).

Chú ý:

- Không đun quá 60°C vì gelatin có thể bị thủy phân, ảnh hưởng đến khả năng tạo gel rắn làm cho viên không đảm bảo độ bền cơ học.
- Chỉ điều chế khi sử dụng vì hỗn hợp này là môi trường tốt để vi trùng nấm mốc phát triển. Có thể thêm 0,1 - 0,2% nipagin để bảo quản.

Gelatin là protein tinh chế, được điều chế bằng cách thủy phân mô collagen của động vật như da và xương. Hai loại gelatin được dùng trong ngành dược: gelatin A là gelatin được thủy phân bằng acid thích hợp cho những dược chất cation như acid boric, acid lactic và gelatin B được thủy phân bằng base thích hợp cho những dược chất anion như ichthyol, oxyd kẽm.

Tá dược gelatin ít được dùng để điều chế thuốc đặt vì:

- Ảnh hưởng đến sinh lý, chúng hoà tan trong dịch tiết của trực tràng nhưng do lượng dịch tràng quá nhỏ nên sẽ xảy ra hiện tượng thâm thấu. Hiện tượng này có ích cho thuốc đặt nhuận tràng nhưng ngược lại sẽ gây khó chịu.
- Tá dược này khó điều chế và bảo quản. Phải bảo quản kín, nơi mát vì chúng có thể hấp thu và hoà tan trong hơi ẩm của không khí.
- Thời gian hoà tan phụ thuộc vào nồng độ và chất lượng gelatin.
- Là môi trường thuận lợi cho vi trùng và nấm mốc phát triển.

Tá dược thạch

Để làm tá dược thuốc đặt, thạch được sử dụng với nồng độ 2% trong hỗn hợp đồng lượng glycerin - nước. Thạch chỉ bền trong môi trường trung tính hay hơi kiềm.

Các tá dược keo thân nước tổng hợp

Trong nhóm này chủ yếu gồm các polyethylen glycol (PEG), còn có tên gọi khác là carbowax, polyglycol, macrogol,... Để làm tá dược thuốc đặt, thường phối hợp các PEG ở thể lỏng, mềm và rắn theo tỷ lệ thích hợp để thu được hỗn hợp PEG có thể chất và nhiệt độ chảy thích hợp.

Tá dược PEG có những ưu điểm sau:

- Không ảnh hưởng đến sinh lý (không gây nhuận tràng).
- Các PEG rất vững bền, có thể bảo quản dễ dàng, đặc biệt là các PEG không phải môi trường thuận lợi để nấm mốc phát triển.

- Có độ cứng và độ chảy cao nên có độ bền cơ học lớn hơn các tá dược thuộc nhóm tá dược thân dầu. Vì vậy, PEG là tá dược thích hợp với điều kiện khí hậu nhiệt đới.

- Có thể phối hợp với nhiều loại dược chất.
- Thích hợp cho các phương pháp điều chế thuốc đặt.

Tuy nhiên, các PEG cũng có nhiều nhược điểm:

- Tính hút nước cao của PEG sẽ gây kích ứng trực tràng hoặc kích thích nhu động ruột làm cho viên thuốc có thể bị đẩy ra ngoài, có thể khắc phục bằng cách nhúng viên thuốc vào nước trước khi sử dụng.

- Do có độ cứng cao nên có thể gây khó chịu cho người sử dụng và gây đau nếu chỗ đặt thuốc bị tổn thương.

- Giải phóng dược chất chậm vì hoà tan chậm trong niêm dịch.
- Các PEG có thể gây tương kỵ với một số chất như benzocain, penicilin, plastic,...
- Chúng trở nên giòn trong quá trình bảo quản hoặc được làm lạnh quá nhanh.

Đối với thuốc trứng, thường được điều chế với tá dược glycerin - gelatin vì được dung nạp tốt. PEG ít thông dụng vì gây kích ứng. Tá dược béo cũng ít được dùng làm tá dược thuốc trứng.

2. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Có 3 phương pháp điều chế thuốc đặt.

2.1. Phương pháp nặn

2.2. Phương pháp ép khuôn

Nguyên tắc của hai phương pháp trên là dược chất mịn được trộn đều vào tá dược rắn đã được xát nhỏ (không dùng nhiệt), sau đó, tạo viên có hình dạng, kích thước và khối lượng thích hợp với nơi đặt thuốc. Hai phương pháp này ít được sử dụng vì khó phân tán dược chất đều vào tá dược.

2.3. Phương pháp đun chảy đổ khuôn

Nguyên tắc: dược chất được hoà tan hoặc phân tán trong tá dược đã được đun chảy, sau đó đổ vào khuôn có thể tích nhất định ở nhiệt độ thích hợp.

Phương pháp này là phương pháp thông dụng nhất, được nhiều nước áp dụng ở cả quy mô nhỏ lẫn quy mô công nghiệp.

Tiến hành qua 2 giai đoạn:

- Chuẩn bị dụng cụ và nguyên liệu.
- Phối hợp dược chất vào tá dược và đổ khuôn.

2.3.1. Chuẩn bị dụng cụ và nguyên liệu

Dụng cụ

Ở quy mô nhỏ dùng cối chày để nghiền dược chất; chén sứ để đun chảy tá dược và phối hợp dược chất vào tá dược.

Các khuôn bằng đồng, chất dẻo,... có hình viên thích hợp có thể tháo lắp dễ dàng để lấy thuốc ra khỏi khuôn.

Dụng cụ phải được rửa sạch và tiệt trùng. Khuôn sau khi được tiệt trùng phải được bôi trơn để viên thuốc không dính khuôn. Nếu thuốc được điều chế với tá dược béo thì bôi trơn bằng cồn xà phòng, với tá dược thân nước thì bôi trơn bằng dầu parafin. Sau đó làm lạnh khuôn. Tuy nhiên, nếu tá dược có khả năng co rút thể tích tốt thì không cần phải bôi trơn khuôn khi điều chế.

Ở quy mô công nghiệp, thuốc đặt được điều chế bằng những máy tự động bơm khối thuốc đã được đun chảy vào những khuôn đồng thời cũng là bao bì cho viên thuốc.

Nguyên liệu

Khi tính toán lượng nguyên liệu để điều chế thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn cần lưu ý:

- Phải tính cả phần hao hụt do dính dụng cụ.

- Trường hợp dược chất và tá dược có khối lượng riêng khác nhau và lượng dược chất trong viên lớn hơn 0,05g thì phải dựa vào hệ số thay thế để tính lượng tá dược nhằm đảm bảo cho mỗi viên chứa đúng lượng dược chất theo yêu cầu.

Hệ số thay thế (HSTT) thuận (E) của 1 chất so với tá dược là lượng chất đó chiếm 1 thể tích tương đương 1 g tá dược khi đổ khuôn.

HSTT nghịch ($F = 1/E$) của 1 chất so với tá dược là lượng tá dược chiếm thể tích tương đương 1 g chất đó khi đổ khuôn.

Ví dụ tính nguyên liệu cho đơn thuốc sau:

Sulfathiazol	0,5 g
Bơ ca cao vừa đủ	2 g

Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn.

HSTT thuận của sulfathiazol so với bơ ca cao $E = 1,6$

Lượng sulfathiazol để điều chế 11 viên (hao hụt 10%) $= 0,5.11 = 5,5$ g

Lượng bơ ca cao $2.11 - 5,5/1,6 = 18,56$ g

Hoặc có thể tính lượng tá dược theo công thức:

$$X = n \times a - \frac{n \times b}{E}$$

E: hệ số thay thế thuận

n: số lượng viên cần điều chế

a: khối lượng 1 viên

b: lượng dược chất cho 1 viên

$$X = 11.2 - (11.0,5/1,6) = 18,56 \text{ g}$$

Trường hợp chưa biết hệ số thay thế, ta có thể tính HSTT như sau:

$$F = \frac{x - (y - p)}{p}$$

x: khối lượng 12 viên đạn tá dược nguyên chất

y: khối lượng 12 viên có p g dược chất + tá dược

p: lượng dược chất trong 12 viên.

Từ F, có thể tính $E = 1/F$

2.3.2. Phối hợp dược chất vào tá dược và đổ khuôn

Tuỳ theo tính chất của dược chất và tá dược, có thể phối hợp dược chất vào tá dược đã được đun chảy bằng cách sử dụng các phương pháp hoà tan, nhũ hoá hoặc trộn đều đơn giản. Sau đó, để khối thuốc nguội đến gần nhiệt độ đông đặc, đổ vào khuôn đã được tiệt trùng, bôi trơn và làm lạnh. Cần lưu ý:

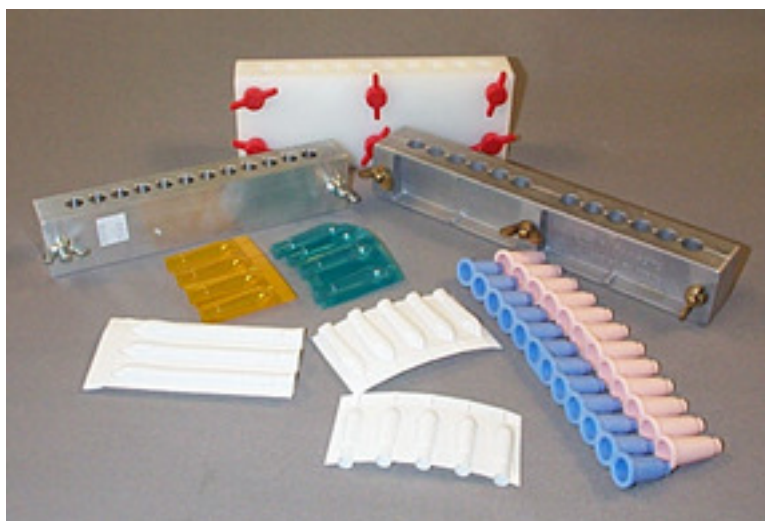
- Trong lúc để nguội và đổ khuôn phải khuấy đều để tránh lắng đọng, đặc biệt khi thuốc có cấu trúc kiểu hỗn dịch.

- Phải đổ đầy và cao hơn bề mặt khuôn 1 - 2 mm.

- Phải đổ nhanh và liên tục để tránh tạo ngấn.

- Sau khi đổ khuôn phải làm lạnh khuôn thuốc ngay để thuốc đông rắn hoàn toàn, tránh tách lớp. Khi khối thuốc đông rắn hoàn toàn dùng dao gạt phần thừa ở phía trên, tháo khuôn để lấy viên ra.

- Gói viên trong giấy chống ẩm, dán nhãn đúng quy định, bảo quản nơi mát.



Hình 8.3. Khuôn thuốc đặt

Đối với khuôn kim loại, cỡ viên thông thường thay đổi từ 1 - 2,5 g, số lượng viên trong một khuôn có thể từ 6 - 100 viên. Hai nửa của khuôn được ghép lại với nhau bằng những đinh ốc.

Đối với bao bì (khuôn) thuốc đặt bằng chất dẻo, các viên có thể được gắn kết với nhau thành từng dãy dài và được cắt thành từng đoạn với số lượng viên mong muốn. Hỗn hợp thuốc được cho trực tiếp vào bao bì đã được tạo hình viên, nhãn sẽ được in trực tiếp lên bao bì. Những khuôn loại này không cần bôi trơn khuôn trong lúc điều chế. Khi hỗn hợp cứng, khuôn nhựa được hàn kín lại bằng nhiệt. Một ưu điểm của khuôn loại này là nếu viên thuốc chảy lỏng trước khi sử dụng nó có thể được làm đông đặc lại và vẫn giữ được hình dạng viên thuốc ban đầu. Khuôn loại này có thể tạo viên có khối lượng từ 1 - 5 g, khuôn có nhiều màu sắc khác nhau.

Ngoài ra, bao bì (khuôn) thuốc đặt có thể được làm bằng chất dẻo. Khuôn loại này thích hợp cho thuốc cần được bảo quản lạnh.

2.3.3. Một số ví dụ thuốc đặt có thể điều chế bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn

Ví dụ 1: Cloral hydrat 0,5 g
Witepsol vừa đủ 1 viên
Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn
HSTT của cloral hydrat E = 1,3

Cloral hydrat tan trong tá dược witepsol sẽ tạo nên hỗn hợp mềm, do đó, có thể thêm 1 - 3% sáp ong vào thành phần để đảm bảo thể chất của thuốc đạn. Đun chảy tá dược ở nhiệt độ khoảng 70°C, cho cloral hydrat vào hoà tan. Đổ khuôn.

Ví dụ 2: Colargol 0,2 g
Witepsol vừa đủ 1 viên
Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn

Colargol là loại bạc keo chỉ có tác dụng kháng khuẩn khi ở dưới dạng dung dịch nước. Dùng lượng nước tối thiểu để hoà tan colargol, dùng lượng lanolin khan bằng lượng nước để nhũ hoá dung dịch colargol vào tá dược đã được đun chảy. Đổ khuôn.

Ví dụ 3: Procain hydroclorid 0,03 g
Cao mềm belladon 0,02 g

Dung dịch adrenalin 0,1%	2 giọt
Witepsol vừa đủ	1 viên

Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn
 HSTT của procain hydroclorid E = 1,2
 HSTT của cao belladon E = 1,1

Hoà tan procain hydroclorid vào dung dịch adrenalin, cho cao mềm belladon vào, trộn đều. Thêm lanolin khan bằng lượng hỗn hợp trên để nhũ hoá vào tá dược đã được đun chảy. Đổ khuôn.

Ví dụ 4: Paracetamol	0,3 g
Witepsol vừa đủ	1 viên

Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn
 E = 1,26

Nghiền mịn paracetamol, cho một ít witepsol đã được đun chảy vào, trộn đều. Cho hỗn hợp paracetamol vào witepsol đã được đun chảy còn lại, khuấy đều. Đổ khuôn.

Ví dụ 5: Aspirin	0,2 g
Witepsol vừa đủ	1 viên

Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn
 E = 1,3

Ví dụ 6: Cao belladon	0,150 g
Phenol	0,014 g
Gelatin	0,500 g
Glycerin	20,00 g
Nước	5,000 g

Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc đạn

- Hoà tan phenol vào lượng vừa đủ glycerin, cho cao belladon vào, khuấy đều. (1)
- Điều chế tá dược gelatin theo nguyên tắc chung. (2)
- Cho (1) vào (2), khuấy đều. Đổ khuôn.

Ví dụ 7: Cloramphenicol	0,25 g
Sulfathiazol	0,25 g

Tá dược gelatin - glycerin vừa đủ 1 viên
 Liều như vậy, điều chế 10 viên thuốc trứng

- Điều chế tá dược theo nguyên tắc chung. (1)
- Nghiền mịn cloramphenicol và sulfathiazol trong cối, cho một ít tá dược nóng chảy vào cối, nghiền trộn. (2)
- Cho (2) vào (1), khuấy đều. Đổ khuôn.

3. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG THUỐC ĐẠT

Thuốc đặt thường được đánh giá chất lượng về các mặt sau: hình thái bên ngoài, độ đồng đều khối lượng, thời gian tan rã, độ cứng, định lượng được chất, khả năng giải phóng được chất *in vitro* và *in vivo*, độ ổn định của thuốc đặt.

Hình thái bên ngoài: bề mặt viên phải mịn, láng, không có vết nứt do làm lạnh quá nhanh hoặc do lóc khuôn quá sớm hay quá muộn. Không được có những đốm trắng hoặc sự kết tinh được chất trên bề mặt viên. Khi cắt dọc và cắt ngang viên thuốc và quan sát, mặt cắt phải đồng nhất, không có hiện tượng đóng cục hay lắng đọng được chất.

Độ đồng đều khối lượng: được diễn nhiều nước quy định sai số khối lượng của từng viên không được vượt quá 5% so với khối lượng trung bình viên tính trên 20 viên thuốc đặt. Có thể có 2 đơn vị vượt quá khối lượng trung bình nhưng không có đơn vị nào vượt gấp đôi tỷ lệ đó.

Thời gian tan rã: Thuốc đặt chế với tá dược thân nước thời gian tan rã không được quá 60 phút, với tá dược thân dầu không được quá 30 phút.

Độ cứng của thuốc đặt thể hiện độ bền cơ học của chế phẩm. Có nhiều phương pháp thử độ cứng của thuốc đặt, kể cả việc được thử trên máy thử độ cứng viên nén.

Định lượng được chất theo chuyên luận riêng.

Độ phóng thích được chất *in vitro* và hấp thu *in vivo*

Các phương pháp thử nghiệm *in vitro* có thể là

- Phương pháp hoà tan trực tiếp.
- Phương pháp khuếch tán qua màng bán thấm.

Các phương pháp thử nghiệm *in vivo* có thể là

- Xác định nồng độ được chất trong máu sau khi đặt thuốc ở từng khoảng thời gian nhất định.
- Xác định nồng độ được chất trong nước tiểu.
- Quan sát các hiệu quả trị liệu mong muốn.

CÁC DẠNG BÀO CHẾ KHÁC DÙNG QUA ĐƯỜNG TRỰC TRÀNG

Nang đặt vào trực tràng: là những nang mềm hơi dài như thuốc đạn, được chất được phân tán trong tá dược nhão hoặc lỏng, thường là dầu có thêm chất nhũ hoá để làm cho sự khuếch tán dễ dàng trong ống trực tràng.

Thuốc thụt

Thuốc thụt để xổ chứa các chất làm dịu, chất kích thích nhu động ruột, chất hút nước,...

Thuốc thụt dinh dưỡng có thể tích khoảng 100 ml, là những thuốc thụt "cần được giữ lại". Người ta thường thêm vào alcol benzylic hoặc laudanum để tránh kích thích sự co thắt của ruột.

Dung dịch và hỗn dịch dùng qua đường trực tràng

Dung dịch và hỗn dịch dùng qua trực tràng là những chế phẩm dạng lỏng được dùng qua đường

trực tràng để có tác dụng tại chỗ hay toàn thân, chúng còn được dùng cho mục đích chẩn đoán.

Chúng là những chế phẩm phân liều, chứa một hoặc nhiều dược chất được hoà tan hay phân tán trong nước, glycerin, hay macrogol. Nếu là dạng hỗn dịch thì dược chất có thể lắng xuống nhưng phải phân tán đều khi được lắc và ổn định trong khoảng thời gian nhất định để đảm bảo việc phân liều chính xác.

Những dạng này có thể chứa những chất phụ để điều chỉnh độ nhớt, điều chỉnh và ổn định pH, để làm tăng sự hoà tan hay phân tán dược chất. Những chất này không được phản ứng với dược chất, ở nồng độ sử dụng không được gây kích ứng nơi dùng thuốc.

Bột và viên nén dùng để pha dung dịch và hỗn dịch dùng qua trực tràng

Đó là những chế phẩm phân liều được hoà tan hoặc phân tán trong nước trước khi sử dụng. Chúng có thể chứa thêm chất phụ để dễ hoà tan hoặc phân tán và ngừa sự kết tụ của các tiểu phân.

Những chế phẩm bán rắn dùng qua trực tràng

Những chế phẩm bán rắn dùng qua trực tràng là dạng thuốc mỡ, cream, hay gel phân liều, được dùng chủ yếu để trị liệu tại chỗ ở khoảng trực tràng vì được giữ lại lâu hơn thuốc đạn.

CÁC DẠNG BÀO CHẾ KHÁC DÙNG QUA ĐƯỜNG ÂM ĐẠO

Ngoài thuốc trứng được điều chế bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn còn những dạng thuốc khác có thể dùng qua đường âm đạo như viên nén, viên nang, dung dịch, thuốc xịt, cream và thuốc mỡ. Ở điều kiện sinh lý bình thường, lượng dịch trong âm đạo rất thấp nên cần thêm các chất phụ để cải thiện độ tan rã của viên nén đặt âm đạo, chẳng hạn thêm bicarbonat cùng với một acid hữu cơ để giải phóng CO₂ khi gặp ẩm. Tá dược tốt nhất cho viên nén đặt âm đạo là lactose, vì đây là chất nền thiên nhiên cho vi sinh vật ở âm đạo và chúng sẽ biến lactose thành acid lactic giúp pH môi trường âm đạo khoảng 4 - 4,5.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. C. J. de Blaey and J.J. Tukker (2002), "Suppositories and pessaries", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 412 - 422.
2. M.M. Moody (1998), "Suppositories and Pessaries", *Pharmaceutical practice*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp.147 - 154.
3. Vũ Văn Thảo (2003), "Các dạng thuốc đặt", *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược - Trường Đại học Dược Hà Nội, T.II, tr. 101 - 130.
4. Hand book of pharmaceutical excipients, *Suppository basis, Hard fat* (2000), p.550 - 554.
5. Dược điển Việt Nam III, 2002, PL - 13.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Điền vào chỗ trống

1. Thuốc đặt được phân loại theo vị trí đặt thuốc, gồm có..... và.....
2. Khi được đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể, thuốc đặt sẽ..... hoặc..... trong niêm dịch để giải phóng dược chất gây tác dụng điều trị.
3. Cơ chế giải phóng dược chất của thuốc đặt với tá dược thân dầu là....., với tá dược thân nước là
4. Tá dược thuốc đặt được chia thành 2 nhóm là..... và
5. DĐVN quy định thời gian tan rã của thuốc đặt với tá dược thân dầu là....., với tá dược thân nước là.....
6. Hệ số thay thế thuận (E) của dược chất?
7. Khi điều chế thuốc đặt phải tính tá dược theo hệ số thay thế khi (1)....., (2)....., (3).....
8. Thành phần tá dược getalin theo DĐVN?
9. Cơ chế hấp thu thuốc qua niêm mạc trực tràng?
10. 3 phương pháp điều chế thuốc đặt?
11. Sự hấp thu thuốc qua niêm mạc trực tràng?

Chọn câu đúng (Đ), sai (S)

12. Cơ chế phóng thích dược chất của bơ ca cao là vừa tan chảy, vừa hoà tan.
13. Ưu điểm nổi bật của tá dược dầu hydrogen hoá so với tá dược dầu mỡ sáp là bền vững.
14. Thuốc đặt dùng rất tiện cho các trường hợp trẻ em còn nhỏ, người đang hôn mê và người khó nuốt hoặc dễ bị nôn ói.
15. Thuốc đặt là một dạng thuốc hiện đại mới được tìm ra vào thập niên 1930.
16. Vì thành phần cấu tạo của bơ ca cao có dạng β nên bơ ca cao có khả năng nhũ hoá tương đối tốt.
17. Tá dược gelatin có thể chất dẻo nên dễ nóng chảy phóng thích dược chất.
18. Thuốc đặt chứa dược chất không bền với men gan nên phải đặt ở vị trí sâu nhất của trực tràng.
19. Thuốc trứng thường dùng để gây tác dụng tại chỗ vì sự hấp thu ở niêm mạc âm đạo chậm và không hoàn toàn.
20. Thuốc đạn chứa paracetamol cần đặt vào vùng trực tràng dưới và giữa vì cần gây tác dụng toàn thân.

21. Witespol là một loại tá dược tổng hợp.
22. Một số dược chất chịu được tác dụng của môi trường acid, kiềm và men tiêu hoá người ta không chế dưới dạng thuốc đặt.
23. Thuốc đặt là dạng bào chế hợp lý cho các dược chất có mùi vị khó chịu và kích ứng.
24. Trong các công thức tá dược của thuốc đặt thường phối hợp với lanolin, cholesterol, sáp ong chủ yếu nhằm làm tăng độ cứng.
25. Tá dược glycerol - gelatin chỉ thích hợp dùng điều chế thuốc đặt âm đạo.
26. Tá dược glycerid bán tổng hợp nên làm lạnh đột ngột và kéo dài thời gian sau khi đổ khuôn để dược chất giữ được trạng thái phân tán đồng đều.
27. Khi độ tan của dược chất trong tá dược béo thấp, độ tan trong tá dược thân nước cao thì chọn tá dược thân nước, dược chất sẽ phóng thích nhanh.
28. Nếu độ tan của dược chất trong tá dược thân nước thấp, độ tan trong tá dược béo cao thì chọn tá dược thân nước sẽ có lợi cho sự phóng thích dược chất.
29. Các nguyên liệu chất dẻo thích hợp dùng làm đồ bao gói cho các thuốc đặt có tá dược là PEG.
30. Khi dùng thuốc đặt với tá dược PEG có thể bị phản ứng bởi thành trực tràng, khắc phục bằng cách nhúng viên thuốc vào nước trước khi đặt.
31. PEG chứa một số tạp chất gây tương kỵ hoặc làm mất hoạt tính của một số dược chất như: penicilin, phenol, paraben...
32. Đối với tá dược witepsol và PEG thì không cần bôi trơn khuôn trước khi đổ thuốc vào khuôn.

Chương 9

THUỐC BỘT VÀ THUỐC CỐM

Bài 1

KỸ THUẬT NGHIÊN TÁN CHẤT RẮN

MỤC TIÊU

1. *Phân tích được tầm quan trọng của việc nghiền tán chất rắn trong việc bào chế các dạng thuốc.*

2. *Nêu được các phương pháp nghiền tán chất rắn.*
3. *Trình bày được các giai đoạn nghiền tán chất rắn theo phương pháp cơ học.*
4. *Nêu được các dụng cụ và thiết bị nghiền tán được dùng trong phòng thí nghiệm và trong công nghiệp.*
5. *Nêu được cách phân loại rây (được ghi trong DDVN). Trình bày được mục đích và những lưu ý khi rây.*
6. *Nêu được 5 cỡ bột được ghi trong DDVN III và trình bày được các phương pháp kiểm tra độ mịn của bột.*

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Nghiền tán chất rắn là sự làm giảm kích thước của chất rắn ban đầu đến mức độ thích hợp cho việc bào chế các dạng thuốc.

2. TẦM QUAN TRỌNG

Nghiền tán chất rắn cần thiết và có ý nghĩa trong bào chế các dạng thuốc sau:

- Đối với dung dịch thuốc, kích thước các tiểu phân ảnh hưởng đến tốc độ hoà tan.
- Đối với hỗn dịch thuốc, kích thước các tiểu phân ảnh hưởng đến tính bền vững của hệ phân tán.
- Đối với thuốc mỡ, kích thước tiểu phân ảnh hưởng đến tính đồng nhất và tác dụng dược lý của dạng thuốc.
- Đối với thuốc bột, kích thước các tiểu phân ảnh hưởng đến độ đồng nhất.
- Đối với thuốc viên nén, viên nang, kích thước tiểu phân ảnh hưởng đến độ đồng nhất, độ cứng, độ rã.
- Đối với cồn thuốc, cao thuốc được điều chế bằng kỹ thuật hoà tan chiết xuất, kích thước dược liệu ảnh hưởng đến hiệu suất chiết, chất lượng dịch chiết.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN TÁN CHẤT RẮN

3.1. Phương pháp cơ học: là quá trình dùng lực cơ học để phá vỡ cấu trúc, phân chia chất rắn đến kích thước mong muốn.

3.1.1. Phân biệt các lực cơ học

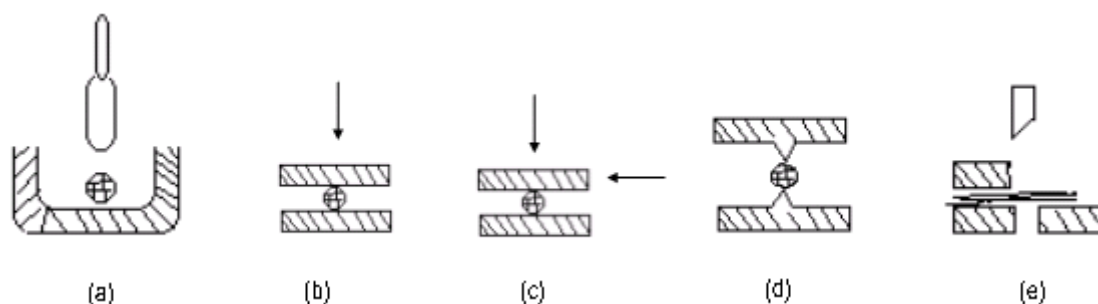
- Lực va đập là lực tác động mạnh từ trên xuống bề mặt nguyên liệu một cách đột ngột nhằm phá vỡ cấu trúc nguyên liệu rắn chắc. Ví dụ khi phân chia nguyên liệu bằng máy nghiền búa, máy nghiền bi.
- Lực nén (lực ép) là lực tác động mạnh từ trên xuống ngay trên bề mặt nguyên liệu để phá vỡ

cấu trúc nguyên liệu khô giòn. Ví dụ khi nghiền nguyên liệu bằng máy nghiền trục.

- Lực nghiền là lực tác động vào bề mặt nguyên liệu từ mọi phía nhằm làm mịn chất rắn. Ví dụ khi nghiền nguyên liệu trong cối hoặc máy xay mâm.

- Lực xé là lực được tạo ra bởi các vật sắc nhọn. Chẳng hạn khi nghiền nguyên liệu bằng máy nghiền có đinh nhọn.

- Lực cắt là lực được tạo ra bởi các vật sắc bén nhờ chuyển động tới lui nhằm phân chia nguyên liệu có tính dẻo dai, có xơ sợi. Ví dụ, cắt hạt mã tiền hoặc cam thảo bằng dao cầu (hình 9.1).



Hình 9.1. Các loại lực cơ học: lực va đập (a), lực nén (b), lực nghiền (c), lực cắt (d), lực xé (e)

3.1.2. Các giai đoạn phân chia chất rắn bằng phương pháp cơ học

Chuẩn bị

Để chuẩn bị cho việc nghiền tán, nếu nguyên liệu là dược liệu thảo mộc phải được sơ chế trước khi được nghiền tán.

- Loại bỏ khỏi nguyên liệu những phần không cần thiết và tạp chất như rửa bỏ đất cát còn sót lại khi thu hái, bỏ vỏ các loại hạt,...

- Phân chia thô nguyên liệu: một số nguyên liệu ở dạng khối hoặc cục to (gôm arabic), dược liệu nguyên cây,... trước khi cho vào máy xay hoặc cho vào cối nghiền cần phải được chia nhỏ.

- Làm khô nguyên liệu bằng phương pháp thích hợp nhằm giúp cho việc nghiền tán được dễ dàng và dễ phân tán đồng đều, khô toi.

Nghiền tán nguyên liệu

Tuỳ bản chất của nguyên liệu mà chọn dụng cụ và phương pháp nghiền tán thích hợp. Để lựa chọn dụng cụ nghiền tán có thể căn cứ vào tính chất của nguyên liệu, kích thước nguyên liệu trước và sau khi nghiền, số lượng nguyên liệu được nghiền.

Ở quy mô nhỏ thường dùng các loại cối chày và dùng các lực cơ học như giã, nén ép, nghiền... Cối là dụng cụ đã được dùng từ lâu và hiện nay cối vẫn là phương tiện chính để nghiền mịn dược chất trong các phòng bào chế. Cối có nhiều cỡ và nhiều loại khác nhau (hình 9.2).

- Cối sứ hoặc cối sành được dùng để nghiền các dược chất khô giòn.

- Cối thủy tinh được dùng để nghiền các chất màu dễ gây bẩn, các chất có tính oxy hoá mạnh, các chất có tính hấp phụ.

- Cối đá mã não được dùng để nghiền một lượng nguyên liệu nhỏ, cần bột rất mịn, đặc biệt là các mẫu dùng cho phân tích.

- Cối kim loại (sắt, đồng) được dùng để giã các dược liệu hoặc các chất có cấu trúc rắn chắc.

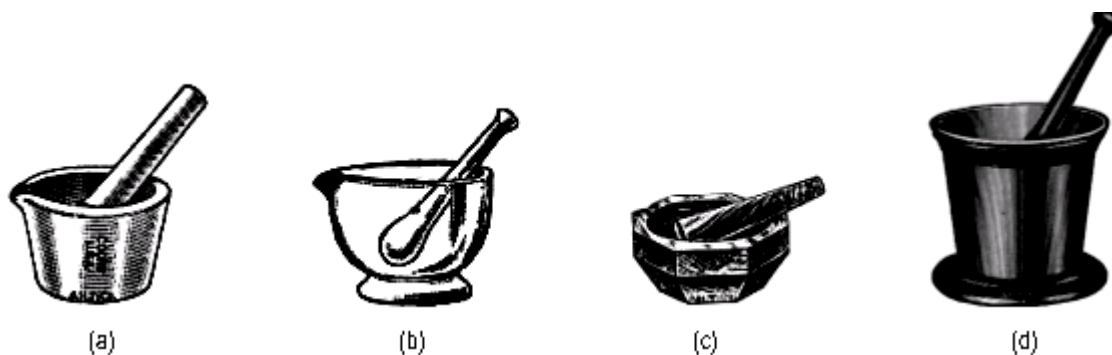
- Tấm đá vân ban được dùng để nghiền những bột cần độ mịn rất cao như các bột làm thuốc mỡ tra mắt.

Khi nghiền bột bằng các loại cối nên chọn cối chày thích hợp với bản chất và khối lượng dược chất cần được nghiền. Nếu nguyên liệu quá thô cần được giã nhỏ trước khi nghiền. Khi nghiền, trộn các chất độc, các chất có tính kích ứng niêm mạc nên dùng cối có nắp đậy.

Thuyền tán: được đúc bằng gang, thường được dùng để nghiền tán các chất hoặc các dược liệu cứng chắc. Nghiền bằng thuyền tán kết hợp được nhiều phương pháp phân chia nguyên liệu như nén ép, va đập, cắt chẻ, nghiền mài,...

Máy nghiền có cánh quạt (máy xay trái cây, máy xay cà phê): được dùng để nghiền các chất hoặc dược liệu không có nhiều xơ và không quá cứng; nghiền từng lượng nhỏ.

Rây và sàng: được dùng cho những chất rất bột, thường chỉ cần chà xát chúng trên rây hay sàng.



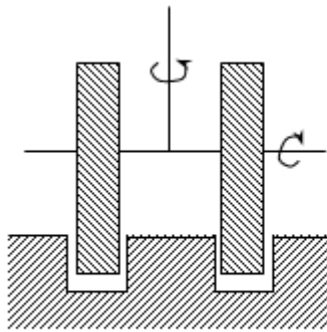
Hình 9.2. Các loại cối: cối sành (a), cối thủy tinh (b), cối đá mã não (c), cối kim loại (d)

Ở quy mô lớn (quy mô công nghiệp), thường dùng các máy xay với các cơ chế làm mịn khác nhau.

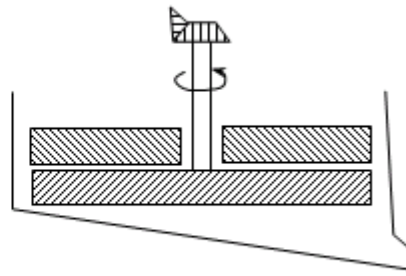
Máy xay mâm (thớt cối = loại máy xay ngũ cốc): có 2 kiểu là kiểu đứng và kiểu nằm, cơ chế phân chia nguyên liệu là nén ép, nghiền mài (hình 9.3).

Máy xay mâm kiểu đứng có 2 mâm quay quanh trục của nó, đồng thời quay quanh trục đứng và nghiền tán nguyên liệu.

Máy xay mâm kiểu nằm, 1 mâm chuyển động còn 1 mâm đứng yên, nguyên liệu được nghiền nát giữa 2 mâm.



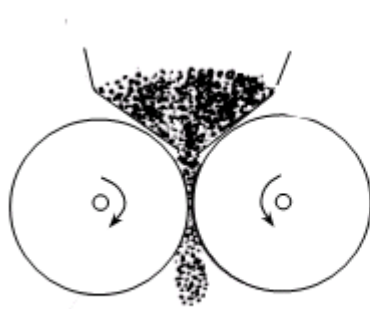
(a)



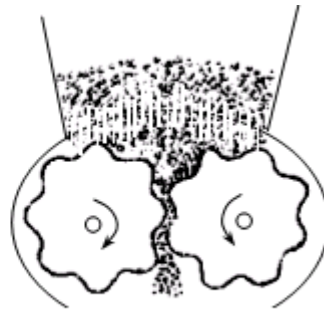
(b)

Hình 9.3. Máy xay mâm: kiểu đứng (a), kiểu nằm (b).

Máy nghiền trục: có 2 loại là có khía và trơn. Hai trục quay ngược chiều nhau cuốn và nghiền nát nguyên liệu, khoảng cách giữa 2 trục được điều chỉnh tùy theo kích thước tiểu phân muốn đạt được, cơ chế phân chia là nén ép (hình 9.4).



(a)



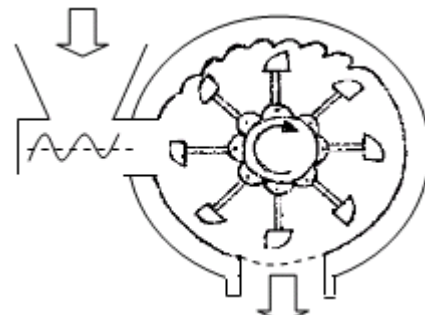
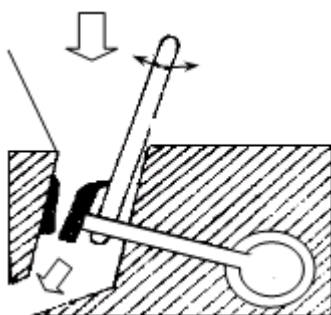
(b)

Hình 9.4. Máy nghiền trục : trục trơn (a), trục có khía (b)

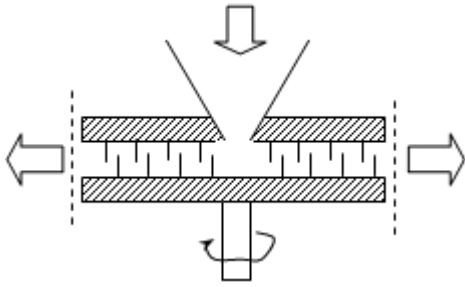
Máy đập bẻ có hàm: 1 hàm cố định, 1 hàm di động qua lại theo chiều ngang nhờ 1 thanh đỉnh vào tâm sai, 2 hàm đập lại và làm nát nguyên liệu, cơ chế phân chia nguyên liệu là sự va đập (hình 9.5).

Máy nghiền có búa, nguyên liệu được phân chia bởi sự va đập mạnh của các búa kim loại. Có 2 loại là búa "sống" và búa "chết". Loại búa sống: các búa được gắn vào trục quay thông qua 1 khớp "cử động" được. Khi máy hoạt động, các búa này sẽ va đập vào thành thùng chứa nguyên liệu với vận tốc rất lớn và thực hiện sự nghiền tán nguyên liệu. Loại búa chết: búa được gắn chặt vào trục quay, cơ chế phân chia nguyên liệu là sự va đập (hình 9.6).

Máy nghiền có đinh nhọn: 2 đĩa có đinh nhọn xếp theo vòng tròn đồng tâm, 1 đĩa đứng yên, 1 đĩa quay và nghiền tán nguyên liệu (hình 9.7).

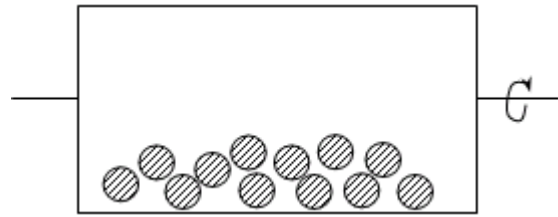


Hình 9.5. Máy đập bẻ có hàm



Hình 9.7. máy nghiền có đinh nhọn

Hình 9.6. Máy nghiền có búa



Hình 9.8. máy nghiền có hòn bi

Hai kiểu máy nghiền có búa và máy nghiền có đinh nhọn là kiểu máy hoạt động liên tục. Nơi bột ra có gắn tấm lưới rây, kích thước lỗ mắt rây được chọn tùy theo độ mịn muốn có của bột. Các tiểu phân phải chịu sự va chạm cho đến khi chúng đủ mịn để ra khỏi lưới. Trong cả 2 máy trên, chỉ cho nguyên liệu vào khi máy đã chạy đủ nhanh.

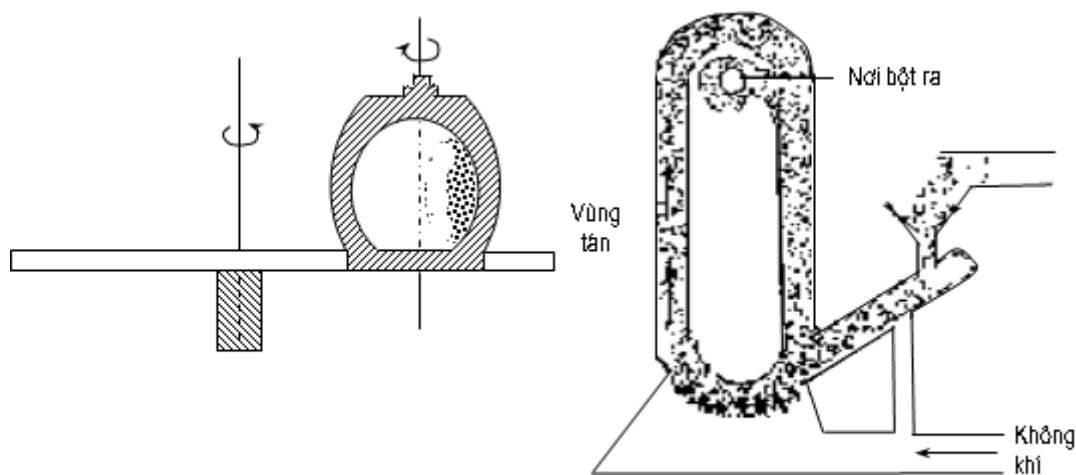
Máy nghiền có hòn bi là những bình có hình trụ hay hình cầu bằng kim loại hay bằng sứ, chứa một số hòn bi cũng bằng kim loại hay bằng sứ. Nguyên liệu được cho vào thùng cùng với các hòn bi. Sau khi đầy nắp, cho toàn bộ quay quanh trục ngang, các hòn bi chà xát và đập vào thành bình tạo ra sự nghiền tán (hình 9.8).

Máy loại này không chạy liên tục, tuy nhiên, có ưu điểm là việc nghiền tán được thực hiện trong thùng kín không bay bụi. Các máy này có thể vừa tán vừa trộn nhiều chất.

Máy nghiền kiểu hành tinh có hòn bi là kiểu máy trên được cải tiến bằng cách thêm vào trọng lực của các hòn bi 1 lực ly tâm rất lớn. Bình quay quanh trục của nó, đồng thời quay quanh trục bên ngoài nhờ hệ thống truyền động, nhờ vậy các hòn bi nặng luôn chuyển động mạnh trong thùng chứa nguyên liệu và thực hiện việc nghiền tán nguyên liệu. Máy nghiền này cho ra các tiểu phân rất mịn (cỡ 1 μm) trong khoảng thời gian ngắn (hình 9.9).

Máy nghiền dùng luồng không khí: nguyên liệu được lôi cuốn thật nhanh bởi 1 luồng không khí vào vòng rào mà ở đó nguyên liệu chịu nhiều va chạm cho đến khi đủ mịn để lọt qua lưới rây (hình 9.10).

Máy rất công kênh và phải dùng một lượng lớn không khí nén, nhưng có ưu điểm là bột không bị nóng lên trong quá trình nghiền tán.



Hình 9.10. Máy nghiền dùng luồng không khí

Rây

Rây là giai đoạn cuối cùng trong quá trình nghiền tán nguyên liệu, nhằm lấy riêng những bột có kích thước mong muốn và thu được bột đồng đều, khô toi.

Cấu tạo rây: rây gồm có lưới rây, thân rây mang lưới rây, đáy rây và nắp rây. Quan trọng nhất là lưới rây. Lưới rây có thể là tấm kim loại có đục lỗ tròn hoặc tấm lưới đan bằng sợi kim loại hay chất dẻo, lỗ mắt rây hình vuông (hình 9.11).

Phân loại rây: rây có nhiều cỡ khác nhau tương ứng với đường kính mắt rây. DĐVN III quy định 12 cỡ rây (rây kim loại) được đánh số tương ứng với đường kính mắt rây như sau (bảng 9.1) và 5 cỡ bột.

Bảng 9.1. 12 cỡ rây theo DĐVN III

Số rây (μm)	Cỡ mắt rây (mm)	Đường kính sợi rây (mm)
2000	2,000	0,900
1400	1,400	0,710
710	0,710	0,450
500	0,500	0,315
355	0,355	0,224
250	0,250	0,160
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

Quy định về rây trên đây được dựa vào tiêu chuẩn ISO 565 - 1975.

Ngoài ra số cỡ rây còn được tính theo đơn vị mesh bằng 9.2.

Bảng 9.2. Sự liên quan giữa cỡ rây tính bằng mesh và đường kính mắt rây theo tiêu chuẩn Mỹ và Tyler

Tiêu chuẩn Mỹ		Tiêu chuẩn Tyler	
Số cỡ rây (mesh)	Đường kính mắt rây (mm)	Số cỡ rây (mesh)	Đường kính mắt rây (mm)
10	2,000	9	1,981
14	1,140	12	1,397
25	0,710	24	0,701
35	0,500	32	0,495
45	0,350	42	0,351
60	0,250	60	0,246
80	0,177	80	0,175
100	0,149	100	0,147
120	0,125	115	0,124
170	0,088	170	0,088
200	0,074	200	0,074
325	0,044	325	0,043

Phân loại bột theo độ mịn, tùy thuộc vào kích thước tiểu phân, ĐĐVN phân biệt 5 cỡ bột như sau:

- Bột thô (1400/355) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 1400 và không nhiều hơn 40% qua được rây số 355.

- Bột nửa thô (710/250) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 710 và không nhiều hơn 40% qua được rây số 250.

- Bột nửa mịn (355/180) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 355 và không nhiều hơn 40% qua được rây số 180.

- Bột mịn (180/125) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 180 và không nhiều hơn 40% qua được rây số 125.

- Bột rất mịn (125/90) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 125 và không nhiều hơn 40% qua được rây số 90.

Những lưu ý khi rây:

- Sấy khô bột trước khi rây nếu bột quá ẩm.

- Không cho quá nhiều bột lên rây.
- Lắc rây vừa phải.
- Không được chà xát mạnh lên mặt rây.
- Dùng rây có nắp đậy khi rây được chất độc hoặc chất gây kích ứng niêm mạc hô hấp.

3.2. Các phương pháp đặc biệt

- Dùng dung môi: khi nghiền một số chất rắn có tính dai bền, trơn khó nghiền, các chất này dễ tan trong các dung môi dễ bay hơi, có thể cho vào một ít dung môi dễ bay hơi để phá vỡ cấu trúc tinh thể giúp cho quá trình phân chia được dễ dàng. Ví dụ: nghiền long não và terpin hydrat với một ít cồn cao độ hoặc ether.

- Dùng môi trường nước (thủy phi): một số chất khi được nghiền trong nước sẽ cho bột mịn hơn, tinh khiết hơn và tránh bị phân hủy: cho nước vào được chất, nghiền nhỏ, vớt bỏ tạp bẩn nổi trên mặt nước, gạn lấy các tiểu phân nhỏ lơ lửng trong nước. Các tiểu phân to lắng xuống tiếp tục nghiền mịn và lắng gạn cho hết. Gộp dịch gạn, lọc, thu lấy phần bột mịn rồi phơi hay sấy khô. Ví dụ: nghiền chu sa, thần sa dùng trong y học cổ truyền.

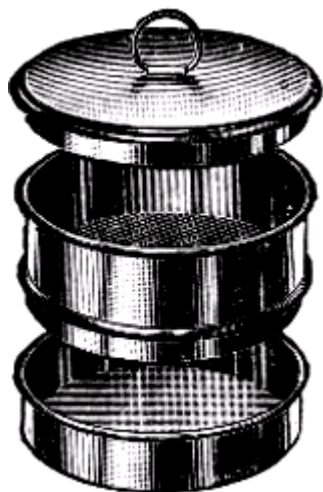
- Dùng nhiệt độ: dùng phương pháp thăng hoa, phun sương,... để điều chế thuốc bột (dùng nhiệt độ để điều chế lưu huỳnh thăng hoa). Một số muối kết tinh ngậm nước ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) khi được sấy sẽ mất nước kết tinh và dễ dàng tạo ra bột mịn.

4. KIỂM TRA ĐỘ MỊN CỦA BỘT

Kiểm tra sự phân bố kích thước tiểu phân của bột: dùng một số rây (8 - 10 rây) xếp chồng lên nhau theo thứ tự lỗ mắt rây nhỏ dần từ trên xuống; cho một lượng bột nhất định lên rây trên cùng; đập nắp lại và lắc toàn bộ các rây trong khoảng thời gian nhất định (hình 9.12). Sau khi ngừng lắc, cân lượng bột phân bố trên các rây và vẽ đường biểu diễn lượng bột theo lỗ mắt rây. Nếu bột đồng đều về kích thước thì đường biểu diễn có dạng hình chuông hẹp và kết quả này phải lập lại ở lần thử thứ 2.

Kiểm tra kích thước tiểu phân: rây bột qua 2 cỡ rây quy định. Bột được xem là đạt yêu cầu về độ mịn khi không nhỏ hơn 95% lượng bột qua rây lớn và không lớn hơn 40% lượng bột qua rây nhỏ.

Ngoài phương pháp rây, có thể sử dụng kính hiển vi, máy điện tử đếm hạt, máy đếm quang học tự động,... để xác định độ mịn của bột.



Hình 9.11. Rây



Hình 9.12. Hệ thống rây tự động

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. A. Le Hir (2000), "Giản yếu bào chế học" (Tài liệu dịch), Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Tp. HCM.
2. Graham Buckton (2002), "Solid - state properties", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 141 - 151.
3. John Staniforth (2002), "Particle - size analysis", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 152 - 165.
4. John Staniforth (2002), "Powder flow", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 197 - 210.
5. Võ Xuân Minh (2003), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, T.II, tr. 131 - 155.
6. Dược điển Việt Nam III, 2002, PL - 11, PL - 12.

Bài 2 THUỐC BỘT (Pulveres)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được ưu, nhược điểm và các cách để phân loại của thuốc bột.
2. Nêu được các yêu cầu chất lượng của thuốc bột.
3. Phân tích được các đặc tính của bột thuốc có ảnh hưởng đến kỹ thuật bào chế và sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn (kích thước tiểu phân, hình dạng tiểu phân, lực liên kết, độ

trơn chảy,...).

4. Phân tích được các giai đoạn trong quy trình điều chế thuốc bột.

5. Các phương pháp phân liều đóng gói - bảo quản thuốc bột.

6. Trình bày được nguyên tắc điều chế các công thức thuốc bột kép tiêu biểu.

7. Trình bày được các tiêu chuẩn đánh giá chất lượng thuốc bột.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Theo ĐDVN III, thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô toì, có độ mịn xác định, có chứa một hay nhiều dược chất. Ngoài dược chất, trong thuốc bột còn có thể có thêm các tá dược như chất điều hương, chất màu, tá dược độn,... Thuốc bột có thể dùng để uống, tiêm và dùng ngoài.

Thuốc bột để uống được sử dụng sau khi đã hoà tan hoặc phân tán trong nước hoặc chất lỏng thích hợp. Thuốc cũng có thể được nuốt trực tiếp. Thuốc bột để uống được trình bày theo chế phẩm một liều hay chế phẩm nhiều liều.

Thuốc bột dùng ngoài được đóng gói một liều hoặc nhiều liều. Thuốc có thể được dùng đắp, rắc trực tiếp lên da, vết thương hoặc được hoà tan, phân tán trong chất lỏng thích hợp để nhỏ, rửa hoặc thụt.

Thuốc bột để pha thuốc tiêm thường được trình bày theo chế phẩm một liều trong lọ thuỷ tinh, vô khuẩn, có kèm theo ống dung môi thích hợp. Thuốc được hoà tan thành dung dịch hoặc được phân tán đều dưới dạng hỗn dịch trước khi tiêm.

Trong y học cổ truyền, thuốc bột được gọi là thuốc tán.

Thuốc bột là dạng thuốc đã được sử dụng từ rất lâu. Nhưng ngày nay, với sự ra đời của các dạng thuốc mới đi từ thuốc bột như thuốc viên nén, thuốc viên nang,... nên thuốc bột dạng thành phẩm đã giảm đáng kể, chủ yếu là dạng bán thành phẩm (bột thuốc) để điều chế các dạng thuốc trên. Trong thực tế, các dạng thuốc rắn (thuốc viên nén, viên nang,...) đều được điều chế từ dược chất rắn nên hình dạng tiểu phân, kích thước tiểu phân, lực liên kết tiểu phân, khả năng trơn chảy của bột ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của dạng thuốc. Chính vì thế, ngày nay, người ta nghiên cứu khá nhiều về bột thuốc để nâng cao sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn.

2. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM CỦA THUỐC BỘT

2.1. Ưu điểm

- Kỹ thuật điều chế thuốc bột đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, dễ đóng gói và vận chuyển.

- Thích hợp cho trẻ em. Trẻ em thường không thể nuốt được viên nén hay viên nang.

- Thuốc bột ở dạng rắn nên ít xảy ra tương kỵ hoá học do đó có thể phối hợp nhiều loại dược chất khác nhau trong cùng một công thức.

- Chế phẩm dạng rắn bền vững về mặt hoá học hơn chế phẩm dạng lỏng. Tuổi thọ của kháng sinh được điều chế dưới dạng thuốc bột từ 2 - 3 năm, nhưng nếu được pha với nước thì chỉ từ 1 - 2 tuần. Vì vậy, hiện nay, nhiều loại dược chất không bền về mặt hoá học thường được bào chế dưới dạng thuốc bột để pha dung dịch hay hỗn dịch uống hoặc tiêm. Chẳng hạn, thuốc bột amoxycilin, erythromycin,... pha thuốc uống; thuốc bột penicilin pha thuốc tiêm,...

- Thuốc bột để uống của những dược chất tan trong nước sẽ có tốc độ hoà tan nhanh hơn thuốc viên nén hay viên nang. Vì thế, sự hấp thu dược chất từ thuốc bột cũng nhanh hơn từ thuốc viên nén và viên nang tương ứng.

- Sinh khả dụng cao hơn các dạng thuốc rắn khác vì có diện tích tiếp xúc với môi trường hoà tan lớn và ít bị tác động bởi các yếu tố thuộc về kỹ thuật bào chế như đối với viên nén, viên nang nên thuốc bột dễ giải phóng dược chất.

- Từ hỗn hợp bột có thể được bào chế thành những dạng phân liều khác như viên nén, viên nang, thuốc bột phân liều để pha thành dung dịch hay hỗn dịch uống hoặc tiêm, thuốc bột dùng ngoài, thuốc bột dùng hít,...

2.2. Nhược điểm

- Thuốc bột rất dễ hút ẩm do diện tích tiếp xúc lớn.

- Thuốc bột không thích hợp với những dược chất có mùi vị khó chịu, dược chất bị mất hoạt tính trong môi trường dạ dày. Trong trường hợp này, thuốc sẽ được điều chế dưới dạng viên bao tan trong ruột.

- Thuốc bột từ dược liệu khó uống.

3. PHÂN LOẠI THUỐC BỘT

Có nhiều cách phân loại thuốc bột

Phân loại theo thành phần có thuốc bột đơn và thuốc bột kép. Thuốc bột đơn là thuốc bột mà trong thành phần chỉ có 1 dược chất. Thuốc bột kép là thuốc bột mà trong thành phần có từ 2 dược chất trở lên.

Phân loại theo cách phân liều đóng gói có thuốc bột không phân liều và thuốc bột phân liều. Thuốc bột không phân liều còn gọi là thuốc bột đa liều hay thuốc bột nhiều liều, khi điều chế xong, thuốc bột được đóng gói toàn bộ vào một bao bì thích hợp rồi cấp phát cho bệnh nhân, khi dùng bệnh nhân tự chia liều theo chỉ dẫn. Thuốc bột không phân liều thường là thuốc bột dùng ngoài. Thuốc bột phân liều còn gọi là thuốc bột đơn liều hay thuốc bột một liều, sau khi điều chế thuốc bột được đóng gói thành từng liều một. Thuốc bột phân liều thường là thuốc bột dùng để uống hoặc tiêm.

Phân loại theo cách dùng có thuốc bột uống, thuốc bột tiêm và thuốc bột dùng ngoài.

Thuốc bột kháng sinh để pha siro uống: với những bệnh nhân có khó khăn khi uống thuốc dạng viên nén hoặc viên nang, chẳng hạn những trẻ em nhỏ, nếu thuốc được điều chế dưới dạng lỏng sẽ thích hợp hơn. Tuy nhiên, nhiều kháng sinh không bền về mặt vật lý và hoá học nếu được điều chế dưới dạng lỏng (dung dịch hoặc hỗn dịch). Vấn đề này có thể được khắc phục bằng cách điều chế thành dạng bột hoặc cốm, đóng vào bao bì thích hợp để pha siro trước khi uống.

Thuốc bột để tiêm: những dược chất được dùng qua đường tiêm nhưng không bền trong dung dịch phải được điều chế ngay trước khi sử dụng. Khi đó, thuốc sẽ được trình bày dưới dạng bột vô trùng trong lọ thủy tinh kèm theo ống nước cất hoặc dung môi thích hợp. Bột có thể chứa tá dược,

chẳng hạn tá dược tạo dung dịch đẳng trương khi thuốc tiêm được hoàn nguyên.

Thuốc bột để xoa - rắc: thuốc bột để xoa - rắc chứa những thành phần được dùng với mục đích phòng bệnh, làm trơn hoặc tác dụng trên bề mặt. Chỉ những bột vô trùng mới được sử dụng cho vết thương hở, ví dụ thuốc bột clohexidin. Những thuốc bột cho mục đích làm trơn hoặc cải thiện bề mặt da không cần vô trùng nhưng chúng không được chứa những mầm gây bệnh. Ví dụ bột talc và kaolin có thể chứa mầm gây uốn ván và hoại tử, vì vậy, chúng cần được tiệt trùng ở 160°C trong ít nhất 1 giờ trước khi phối hợp vào công thức.

4. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC BỘT

Thuốc bột phải đạt các yêu cầu chất lượng được quy định theo DDVN III.

Về tính chất, bột phải khô toi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Độ ẩm (phụ lục 5.16 và 6.6), thuốc bột không được chứa quá 9% nước. Trừ chỉ dẫn riêng.

Độ mịn (phụ lục 2.6), thuốc bột phải đạt độ mịn trong chuyên luận. Nếu không có chỉ dẫn riêng, tất cả các thuốc bột kếp, các thuốc bột dùng để đắp, các thuốc bột dùng để pha chế thuốc dùng cho mắt, tai đều phải được thử độ mịn.

Độ đồng đều hàm lượng (phụ lục 8.2), trừ khi có chỉ dẫn khác, thuốc bột để uống và thuốc bột để tiêm được trình bày trong các đơn vị đóng gói một liều, có chứa một hoặc nhiều dược chất, trong đó có các dược chất có hàm lượng nhỏ dưới 2 mg hoặc dưới 2% (kl/kl) so với khối lượng thuốc một liều phải được thử đồng đều hàm lượng sau khi đã đạt giới hạn hàm lượng trong phép định lượng.

Độ đồng đều khối lượng (phụ lục 8.3), những thuốc bột không quy định thử đồng đều hàm lượng phải được thử đồng đều khối lượng.

Nếu thuốc bột chứa nhiều dược chất, khi tất cả dược chất đã được thử đồng đều hàm lượng thì không cần thử đồng đều khối lượng.

Đối với thuốc bột để uống và để đắp được trình bày trong các đơn vị đóng gói một liều phải đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng (bảng 9.3 và bảng 9.4).

Bảng 9.3. Độ lệch tỷ lệ phần trăm khối lượng đối với thuốc bột để uống

<i>Khối lượng trung bình của 20 đơn vị đóng gói (g)</i>	<i>Độ lệch tỷ lệ phần trăm</i>
Dưới hoặc bằng 0,50	10,0
0,51 - 1,50	7,0
1,51 - 6,00	5,0
6,10 trở lên	3,0

Bảng 9.4. Độ lệch tỷ lệ phần trăm khối lượng đối với thuốc bột để đắp

<i>Khối lượng trung bình của 20 đơn vị đóng gói</i>	<i>Độ lệch tỷ lệ phần trăm</i>
Dưới 300 mg	10
Từ 300 mg trở lên	7,5

Giới hạn nhiễm khuẩn: đối với thuốc bột có nguồn gốc dược liệu phải đạt yêu cầu "Giới hạn nhiễm khuẩn" được quy định trong các chuyên luận riêng.

Định tính và định lượng được chất theo chuyên luận riêng.

Thuốc bột để uống: thuốc bột để uống phải đạt các yêu cầu chung. Ngoài ra, thuốc bột sủi bọt phải đạt yêu cầu về độ tan. Cho một lượng thuốc bột tương ứng với một liều vào một ly thủy tinh chứa 200 ml nước ở 15 - 20°C, xuất hiện nhiều bọt khí. Khi hết bọt khí, thuốc phải tan hoàn toàn. Thử như vậy với 6 liều đơn. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu mỗi liều thử đều tan trong 5 phút, trừ khi có chỉ dẫn riêng.

Thuốc bột dùng ngoài: Thuốc bột dùng ngoài phải đạt các yêu cầu chung. Ngoài ra phải đạt các yêu cầu riêng sau đây:

- Độ vô khuẩn (phụ lục 10.8): Thuốc bột để đắp, dùng cho vết thương rộng hoặc trên da bị tổn thương nặng, thuốc bột dùng cho mắt phải vô khuẩn.

- Độ mịn (phụ lục 2.6): Thuốc bột dùng đắp hoặc rắc phải là bột mịn hoặc rất mịn.

Thuốc bột để pha tiêm (phụ lục 1.14): thuốc bột để pha thuốc tiêm phải đạt các yêu cầu chất lượng đối với thuốc tiêm và tiêm truyền dạng bột.

5. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

5.1. Kỹ thuật điều chế bột thuốc

5.1.1. Các đặc tính của tiểu phân được chất rắn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc, được vận dụng trong kỹ thuật bào chế

Bột thuốc là cơ sở cấu tạo của tất cả các dạng thuốc rắn (thuốc bột, viên nén, viên nang,...). Do đó, tính chất của tiểu phân như kích thước tiểu phân, hình dạng tiểu phân, lực liên kết tiểu phân và độ trơn chảy của khối bột có ảnh hưởng rất lớn đến tính sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn.

Kích thước tiểu phân:

Khi kích thước tiểu phân giảm, diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan tăng, vì thế, tốc độ hoà tan của dược chất tăng, khi đó, tốc độ hấp thu tăng và tác dụng dược lý của thuốc cũng sẽ tăng. Điều đó có nghĩa là kích thước tiểu phân ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Ví dụ: griseofulvin dạng bột siêu mịn sinh khả dụng tăng gấp đôi so với bột mịn, vì thế, liều dùng được giảm một nửa.

Hiện nay, nhiều dược chất được dùng ở dạng bột siêu mịn, đặc biệt là các corticoid và các kháng sinh ít tan trong nước như hydrocortison acetat, dexamethason, prednisolon, sulfamid, cloramphenicol, novobiocin,...

Tuy nhiên, khi kích thước tiểu phân giảm, một số tác dụng không mong muốn của thuốc tăng, dược chất dễ hút ẩm hơn,... Do đó, cần nghiên cứu mức độ nghiền mịn thích hợp cho từng dược chất.

Hình dạng tiểu phân

Hình dạng tiểu phân ảnh hưởng đến khả năng trơn chảy và lực liên kết của khối bột. Tiểu phân hình cầu trơn chảy tốt hơn tiểu phân hình khối (lactose phun sương trơn chảy tốt hơn lactose tinh thể), vì tiểu phân hình cầu có bề mặt tiếp xúc giữa các tiểu phân nhỏ nhất. Do đó, một trong những

biện pháp để cải thiện độ trơn chảy là phun sương để tạo ra tiểu phân hình cầu.

Tuy nhiên, các tiểu phân hình cầu làm cho khối bột xộp, tỷ trọng biểu kiến thấp, khó nén chặt. Trong khi đó, lực liên kết giữa các tiểu phân hình lập phương rất lớn, có thể dập thẳng thành viên mà không cần tá dược dính.

Lực liên kết tiểu phân

Bao gồm lực kết dính, lực bám dính và lực tĩnh điện.

Lực kết dính là lực xảy ra giữa 2 bề mặt giống nhau (tiểu phân - tiểu phân). Bản chất của liên kết này là lực van der Waals, lực này tăng khi kích thước tiểu phân giảm và độ ẩm tương đối của không khí tăng. Lực kết dính tăng, độ trơn chảy giảm.

Lực bám dính là lực liên kết xảy ra giữa 2 bề mặt khác nhau (tiểu phân - thành phễu). Bản chất của lực này cũng như lực kết dính. Hiện tượng bám dính xảy ra khi bột chảy qua phễu khi đóng thuốc bột vào bao bì, khi đóng thuốc vào nang hoặc khi dập viên (bột dính phễu, viên dính cối, chày) nên 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 làm tăng sức hút liên tiểu phân, làm cho bột khó chảy và dễ liên kết hơn.

Độ trơn chảy của khối bột

Độ trơn chảy của khối bột ảnh hưởng đến khả năng phân phối bột vào bao bì thuốc bột, vào nang cứng khi đóng nang hoặc vào buồng nén khi dập viên. Do đó, 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 thay đổi sinh khả dụng của chúng.

Độ trơn chảy của khối bột được đánh giá bằng tốc độ chảy của khối bột qua một phễu có đường kính chuôi phễu và góc chảy xác định. Thông thường, lấy 50 - 100 g bột, cho chảy qua phễu đo, xác định thời gian chảy t và tính tốc độ chảy $V_c = m/t$ (g/giây).

Tốc độ chảy của khối bột phụ thuộc chủ yếu vào tính chất của tiểu phân như kích thước tiểu phân, hình dạng tiểu phân, lực liên kết liên tiểu phân,... và điều kiện ngoại cảnh như độ ẩm không khí, lực rung tác động lên phễu,...

Ngoài ra, độ trơn chảy của khối bột còn được biểu thị bởi góc chảy, cân 50 g hạt, cho hạt chảy qua phễu có kích thước xác định, đo độ cao h (chiều cao của hình chóp) và đường kính d của khối bột (đường kính đáy). Tính góc theo công thức sau: $\text{tg} = 2h/d$.

- Góc $\alpha > 65^\circ$, bột dính, không chảy.

- Góc α từ 25° - 30° , bột chảy tốt.

- Góc $\alpha < 25^\circ$, bột không dính, chảy rất tốt.

Trong thực tế, người ta có thể cải thiện độ chảy của khối bột bằng nhiều cách:

- Thay đổi phân bố kích thước tiểu phân bằng cách rây bột mịn, thêm bột thô vào khối bột; tạo hạt.

- Thay đổi hình dạng tiểu phân như tạo ra nhiều tiểu phân có dạng hình cầu.

- Giảm liên kết tiểu phân bằng cách sấy khô bột, cho thêm các chất chống ẩm như magnesi oxyd, cho thêm tá dược trơn.

- Tăng cường tác động cơ học như rung, lắc đều.

- Dùng các chất làm tăng độ trơn chảy, các tá dược chống dính, điều hoà sự chảy như talc, magnesi stearat, silicon, aerosil,... với tỷ lệ thích hợp.

5.1.2. Điều chế bột thuốc

Tuỳ theo tính chất của nguyên liệu mà áp dụng phương pháp và chọn lựa dụng cụ thích hợp. Tuy vậy, phương pháp phân chia cơ học vẫn là phương pháp phổ biến nhất (xem phần kỹ thuật nghiền tán chất rắn).

5.2. Kỹ thuật điều chế thuốc bột

Với thuốc bột đơn, điều chế qua các giai đoạn như với bột thuốc.

Với thuốc bột kép, điều chế qua 2 giai đoạn chính là nghiền bột đơn và trộn bột kép.

5.2.1. Nghiền bột đơn

Nghiền riêng từng chất. Chất có khối lượng lớn được nghiền trước. Chất có tỷ trọng lớn được nghiền mịn hơn chất có tỷ trọng nhỏ.

5.2.2. Trộn bột kép

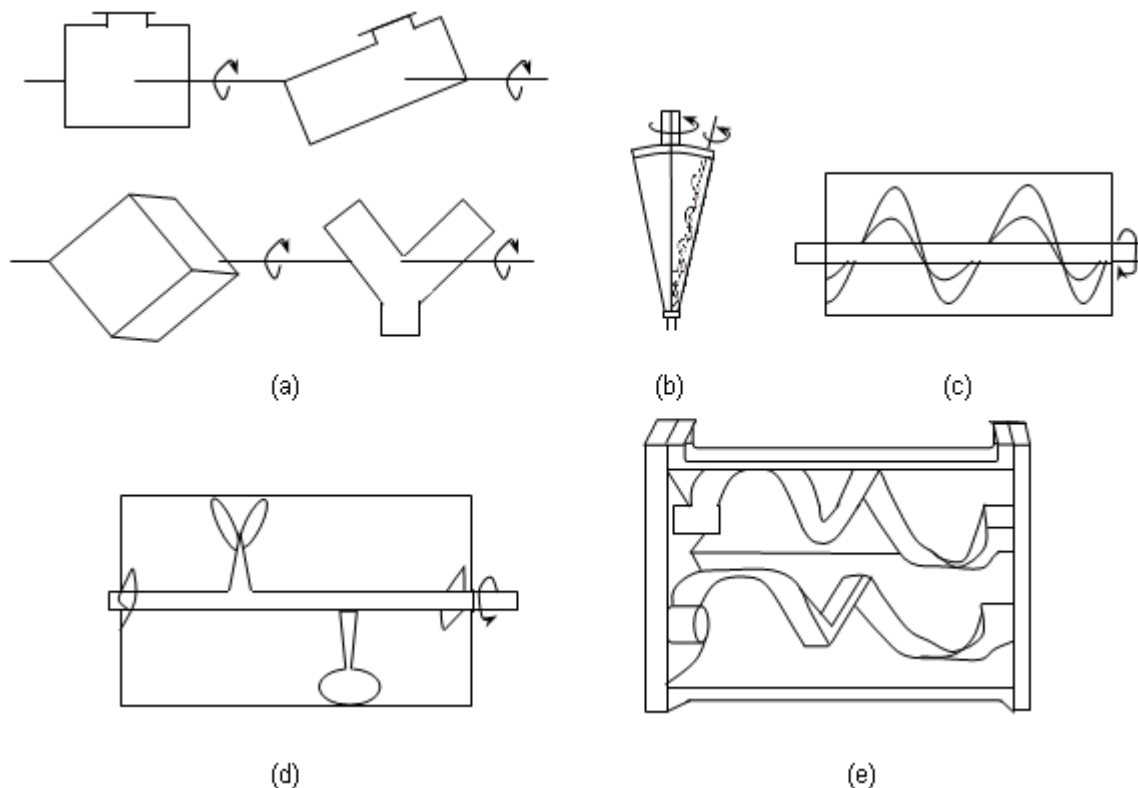
Dụng cụ: ở quy mô nhỏ dùng cối chày có dung tích gấp 5 lần lượng bột nếu bột có tỷ trọng trung bình và gấp 10 lần nếu bột có tỷ trọng nhỏ; quy mô lớn dùng các loại máy trộn chạy bằng điện.

Nguyên tắc trộn bột kép: để việc trộn bột được dễ dàng và nhanh chóng đạt độ đồng nhất, người ta đưa ra nguyên tắc trộn đồng lượng nghĩa là lượng bột cho vào tương đương lượng bột có sẵn trong cối.

Để đảm bảo nguyên tắc trên, tiến hành trộn được chất có khối lượng nhỏ nhất trước sau đó thêm dần những chất có khối lượng lớn hơn.

Bột có tỷ trọng lớn được trộn trước, bột có tỷ trọng nhẹ được trộn sau tránh bay bụi gây ô nhiễm không khí.

Thuốc bột chứa chất màu, phải bao chất màu lại bằng cách lót cối với một chất không màu, cho chất có màu vào, sau đó thêm dần chất không màu còn lại, trộn kỹ đến khi thu được khối bột đồng nhất.



Hình 9.13. Các loại máy trộn bột (hình mang tính minh họa):
 Các kiểu trống trộn (a); Máy trộn có đỉnh xoắn và chuyển động kiểu hành tinh (b);
 Máy trộn có đỉnh ốc xoắn (c); Máy trộn kiểu ném và cuốn xoáy (d); Máy nhào trộn (e).

5.3. Một số ví dụ về điều chế thuốc bột kếp

5.3.1. Thuốc bột chứa dược chất độc A, B

Các dược chất độc A, B thường được dùng với lượng nhỏ trong đơn, để tránh sự bắt dính vào thành cối phải lót cối trước bằng một lượng tương đương thuốc thường và cho thêm chất màu để kiểm tra sự đồng nhất. Theo ĐĐVN, nếu lượng dược chất độc A, B quá ít (< 50 mg) nên dùng các bột mẹ (bột nồng độ) gồm dược chất độc A, B tỷ lệ 1% hay 10% trong lactose, đường, hay tinh bột và chất màu (0,25 - 1%) để kiểm tra sự đồng nhất.

Ví dụ:	Bột atropin sulfat	1%
	Atropin sulfat	Một gam
	Đỏ carmin	0,500 g
	Lactose vừa đủ	100 g

5.3.2. Thuốc bột chứa dược chất lỏng

Để đảm bảo thể chất khô toi của thuốc bột, chất lỏng nếu có trong công thức thuốc bột không được quá 10% so với dược chất rắn. Các chất lỏng thường gặp trong đơn thuốc bột bao gồm:

Chất lỏng là dầu, glycerin: Dầu và glycerin thường được dùng trong thuốc bột dùng ngoài với tác dụng làm thuốc dễ bắt dính lên da và làm dịu da. Thường phối hợp các chất lỏng có trong đơn với các chất có tính hút như kaolin, tinh bột, magnesi oxyd, magnesi carbonat, calci carbonat,...

Ví dụ:	Lưu huỳnh kết tủa	1 g
	Kẽm oxyd	1 g

Dầu parafin	1,5 g
Magnesi carbonat	2 g
Talc	5 g
Điều chế thành thuốc bột.	

Đơn thuốc trên là thuốc bột dùng ngoài, dầu parafin có vai trò như đã phân tích và chiếm tỷ lệ > 10% so với dược chất rắn. Khi điều chế giảm lượng dầu parafin xuống còn 1 g rồi trộn với magnesi carbonat và điều chế theo kỹ thuật chung.

Chất lỏng là cồn thuốc, cao thuốc hay các dung dịch thuốc: nếu lượng ít (không quá 2 giọt/1g) dùng bột có tính hút, điều chế theo kỹ thuật chung. Nếu lượng nhiều, tùy tính chất dược chất trong chất lỏng mà có biện pháp khắc phục. Nếu dược chất bền với nhiệt, cho bốc hơi dung môi rồi trộn với các bột khác có trong đơn. Nếu dược chất không bền với nhiệt, thay cồn thuốc, cao lỏng, cao mềm bằng cao khô, thay dung dịch thuốc bằng lượng tương đương bột.

Ví dụ:	Bismuth nitrat kiềm	0,300 g
	Benzonaphtol	0,100 g
	Cồn thuốc phiện	4 giọt
Liều như vậy, điều chế 10 gói.		

Cách thủy để bốc hơi dung môi của cồn thuốc phiện rồi trộn với 2 dược chất còn lại.

Chất lỏng là tinh dầu: nếu lượng ít điều chế theo kỹ thuật chung, cho tinh dầu vào sau cùng để tránh bay hơi. Lượng nhiều, nếu là thuốc uống cho tinh dầu thấm vào đường (1 giọt/2 g đường) rồi trộn với các bột khác trong đơn.

5.3.3. Thuốc bột chứa các chất tạo hỗn hợp eutecti

Một số chất hữu cơ ở dạng kết tinh, có nhiệt độ chảy thấp, có các nhóm chức phenol, ceton, aldehyd,... như long não, menthol, phenol, thymol, cloral hydrat, resorcin,... khi phối hợp với nhau ở tỷ lệ nhất định sẽ tạo ra hỗn hợp có nhiệt độ chảy thấp hơn nhiệt độ chảy của riêng từng chất. Hiện tượng này làm cho khối bột trở nên ẩm, nhờn hay chảy lỏng. Trong điều chế khắc phục bằng cách bao riêng từng chất với một bột có tính trơ như lactose, magnesi oxyd, talc, tinh bột,... rồi trộn nhẹ nhàng với nhau.

Ví dụ:	Menthol	0,500 g
	Long não	0,500 g
	Talc	10 g
Điều chế thành thuốc bột.		

Đây là đơn thuốc bột dùng ngoài. Điều chế: nghiền mịn long não với vài giọt cồn, trộn với phân nửa lượng bột talc theo nguyên tắc đồng lượng (1). Nghiền mịn menthol, trộn với lượng talc còn lại theo nguyên tắc đồng lượng (2). Cho (1) vào (2) và trộn nhẹ nhàng đến đồng nhất.

5.3.4. Thuốc bột chứa dược chất dễ giải phóng nước kết tinh

Một số chất ngậm nước kết tinh khi nghiền trộn chung với nhau có thể giải phóng nước kết tinh làm cho khối bột nhờn hoặc lỏng. Khắc phục bằng cách thay thế muối kết tinh ngậm nước bằng muối khan tương ứng hoặc sấy khô trước khi trộn chúng với nhau.

Ví dụ:	Natri sulfat dược dụng	15 g
--------	------------------------	------

Magnesi sulfat được dụng 15 g
Liều như vậy, điều chế 3 gói.

5.3.5. Thuốc bột chứa các chất háo ẩm

Một số chất có tính háo ẩm như các muối bromid, muối clorid, muối iodid; các chất hữu cơ như amoni acetat, urotropin,... khi để ra ngoài không khí dễ hút nước trở nên ẩm ướt hoặc chảy lỏng.

Trong điều chế khắc phục bằng cách sấy khô dược chất, sấy nóng cối chày, thêm tá dược có tính hút tốt và thực hiện việc điều chế nhanh, đóng gói kín tránh tiếp xúc với không khí ẩm.

Ví dụ: Cafein 0,030 g
 Natri bromid 0,300 g
 Natri hydrocarbonat 0,300 g
 Liều như vậy, điều chế 12 gói.

Natri bromid là một chất rất háo ẩm, do đó, phải trộn natri bromid với natri hydrocarbonat và điều chế theo kỹ thuật chung.

5.3.6. Thuốc bột chứa các chất sinh hơi

Thành phần sinh hơi bao gồm 1 acid hữu cơ và 1 muối carbonat hoặc hydrocarbonat. Trong không khí ẩm, các chất này phản ứng với nhau sinh carbondioxyd. Trong điều chế có thể khắc phục bằng cách sấy khô các chất và điều chế trong không khí khô, đóng gói chống ẩm hoặc điều chế thành dạng cốm.

Ví dụ: Aspirin 0,200 g
 Natri hydrocarbonat 0,550 g
 Acid tartaric 0,300 g
 Acid citric 0,200 g
 Liều như vậy, điều chế 12 gói.

5.3.7. Thuốc bột chứa chất oxy hoá và chất khử

Khi nghiền trộn mạnh các chất có tính oxy hoá mạnh như kali permanganat, kaliclorat, kali nitrat, bạc nitrat, iod,... với các chất có tính khử như đường, tinh dầu, than thảo mộc, acid và muối hữu cơ, lưu huỳnh,... có thể gây nổ. Trong điều chế có thể khắc phục bằng cách nghiền riêng rồi trộn nhẹ nhàng.

Ví dụ: Kali clorat 0,600 g
 Tanin 0,500 g
 Saccarose 0,500 g
 Liều như vậy, điều chế 12 gói.

Trong đơn kali clorat là chất oxy hoá mạnh, tanin và saccarose là chất khử. Khi điều chế, nghiền riêng từng thành phần rồi trộn nhẹ nhàng với nhau.

5.3.8. Thuốc bột chứa kháng sinh

Các kháng sinh dễ mất tác dụng bởi độ ẩm, ánh sáng, nhiệt độ,... do đó khi điều chế phải tránh

âm và đảm bảo vô khuẩn.

Ví dụ:

Penicilin	100.000 UI
Lactose	0,2 g

Liều như vậy, điều chế 20 gói.

5.4. Đóng gói - bảo quản

Đối với thuốc bột không phân liều thường là bột dùng ngoài có thể đóng vào chai lọ rộng miệng, túi polyethylene hàn kín; với thuốc bột để xoa, rắc, có thể đựng trong chai 2 nắp có đục lỗ.

Đối với thuốc bột phân liều, có 3 cách phân liều đóng gói:

- Phân liều bằng cách ước lượng bằng mắt: cân 1 liều mẫu rồi dựa vào liều mẫu chia số bột còn lại thành những phần bằng nhau giống liều mẫu. Mỗi lần chia không nên quá 20 liều. Sau khi chia xong nên cân lại một vài liều bất kỳ để kiểm tra. Phương pháp này nhanh nhưng độ chính xác không cao, áp dụng khi điều chế thuốc bột không chứa dược chất độc.

- Phân liều theo thể tích: dùng các dụng cụ phân liều có thể điều chỉnh được dung tích. Cân một vài liều mẫu để ấn định dung tích dụng cụ phân liều sau đó đóng hàng loạt. Phương pháp này chính xác hơn phương pháp ước lượng bằng mắt.

- Phân liều theo khối lượng: cân từng liều một. Chính xác nhưng chậm, áp dụng khi điều chế thuốc bột có dược chất độc.

Thuốc bột sau khi phân liều được gói vào các loại giấy chống ẩm hoặc cho vào túi polyethylene hàn kín, dán nhãn đúng quy định. Để nơi khô mát.

Một số thuốc bột có thể được đóng vào các loại vỏ nang thích hợp.

Trong công nghiệp, thuốc bột được phân liều và đóng gói bằng máy đóng gói tự động, năng suất cao.

5.5. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG THUỐC BỘT

ĐĐVN quy định các tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng thuốc bột như sau:

1. Hình thức.
2. Độ ẩm: không quá 9% nước.
3. Độ mịn.
4. Độ đồng đều hàm lượng.
5. Độ đồng đều khối lượng: cân và so sánh với quy định.
6. Giới hạn nhiễm khuẩn được thử đối với những thuốc bột có nguồn gốc từ dược liệu.
7. Độ vô khuẩn: đối với các thuốc bột trên nhãn ghi vô khuẩn phải đạt thử nghiệm độ vô khuẩn.
8. Độ hoà tan được thử với thuốc bột sủi bọt.

9. Định tính, định lượng dược chất.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. A. Le Hir (2000), "Giãn yếu bào chế học" (tài liệu dịch), Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Tp. HCM.
2. Graham Buckton (2002), "Solid - state properties", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 141 - 151.
3. Gurran Alderborn (2002), "Powders and granules", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 300 - 303.
4. John Staniforth (2002), "Particle - size analysis", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 152 - 165.
5. John Staniforth (2002), "Powder flow", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 197 - 210.
6. Võ Xuân Minh (2003), "Thuốc bột", *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, T.II, tr. 131 - 155.
7. Dược điển Việt Nam III, 2002, PL - 11, PL - 12.

Bài 3 THUỐC CỐM (Granulae)

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ưu, nhược điểm của thuốc cốm.
2. Trình bày được các yêu cầu chất lượng của thuốc cốm.
3. Trình bày được các phương pháp điều chế thuốc cốm.
4. Nêu được các tiêu chuẩn đánh giá chất lượng thuốc cốm.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Theo ĐĐVN III, thuốc cốm là dạng thuốc rắn, có dạng hạt nhỏ, xộp hay sợi ngắn xộp, thường dùng để uống. Khi uống có thể nuốt trực tiếp với nước hoặc chất lỏng thích hợp; cũng có thể pha thành dung dịch, hỗn dịch hay siro trước khi uống.

Ngoài dược chất, thuốc cốm còn chứa tá dược. Tá dược trong thuốc cốm có thể là tá dược độn (saccharose, lactose,...), tá dược dính (mật ong, siro, dung dịch PVP,...), tá dược tạo mùi, vị, tá dược tạo màu,...

2. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM CỦA THUỐC CỐM

Thuốc cốm có những ưu - nhược điểm tương tự như thuốc bột.

Ưu điểm

- Kỹ thuật điều chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, dễ đóng gói và vận chuyển.
- Thuốc cốm ở dạng rắn nên ít xảy ra tương kỵ hoá học, do đó có thể phối hợp nhiều loại dược chất khác nhau trong cùng một công thức.
- Chế phẩm dạng rắn bền vững về mặt hoá học hơn chế phẩm dạng lỏng.
- Dược chất từ thuốc cốm dễ uống hấp thu nhanh hơn từ thuốc viên tương ứng.

Nhược điểm

- Thuốc cốm rất dễ hút ẩm do diện tích tiếp xúc lớn.
- Thuốc cốm không thích hợp với những dược chất có mùi vị khó chịu, dược chất bị mất hoạt tính trong môi trường dạ dày. Trong trường hợp này, thuốc sẽ được điều chế dưới dạng viên bao tan trong ruột.

3. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC CỐM

Thuốc cốm phải đạt các yêu cầu chất lượng được quy định theo ĐĐVN III.

Hình thức: thuốc cốm phải khô, đồng đều kích thước hạt, không có hiện tượng hút ẩm, bị mềm và biến màu.

Kích thước hạt: nếu không có chỉ dẫn khác, cân 5 đơn vị đóng gói, rây qua rây số 2000 và rây số 250. Toàn bộ cốm phải qua rây số 2000. Tỷ lệ vụn nát qua rây số 250 không quá 8% khối lượng toàn phần.

Độ ẩm: các thuốc cốm không được chứa quá 5% nước trừ khi có chỉ dẫn khác.

Tính hoà tan hoặc phân tán: thêm 20 phần nước nóng vào một phần thuốc cốm, khuấy trong 5 phút, loại thuốc cốm tan phải hoàn toàn tan hết, loại thuốc cốm hỗn dịch phải lơ lửng đều trong nước, không có những tạp chất lạ.

Độ đồng đều hàm lượng (phụ lục 8.2): trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuốc cốm đóng gói một liều, có chứa một hoặc nhiều dược chất, trong đó có các dược chất có hàm lượng nhỏ dưới 2 mg hoặc dưới 2% (kl/kl) so với khối lượng thuốc cốm một liều thì phải được thử đồng đều hàm lượng.

Độ đồng đều khối lượng (phụ lục 8.3): những thuốc cốm không nằm trong quy định thử đồng đều hàm lượng thì phải thử đồng đều khối lượng.

Định tính và định lượng dược chất theo chuyên luận riêng.

4. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ THUỐC CỐM

Thuốc cốm thường được điều chế bằng 2 phương pháp chính đó là phương pháp xát hạt và phương pháp phun sấy.

Các đặc tính của tiểu phân được chất rắn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc, được vận dụng trong kỹ thuật bào chế (xem bài thuốc bột).

4.1. Những phương pháp xát hạt

Phương pháp xát hạt ướt được thực hiện qua các bước sau:

- Nghiền và trộn bột kếp.
- Trộn hỗn hợp bột với tá dược dính lỏng trong thiết bị nhào trộn thích hợp để tạo khối ẩm.
- Xát hạt qua cỡ rây thích hợp.
- Sấy hạt ở nhiệt độ 40 - 70°C đến khi độ ẩm $\leq 5\%$.
- Sửa hạt qua cỡ rây quy định.

Ngoài việc tạo hạt bằng cách xát qua rây bằng tay hay phương pháp ép đùn bằng máy, hạt có thể được tạo bởi những thiết bị khác như máy tạo hạt siêu tốc (high speed granulator), máy cắt hạt (shear granulator), máy tạo hạt tầng sôi (fluidized bed granulator), phun sấy (spray drier).

Phương pháp xát hạt khô được thực hiện qua các bước:

- Nghiền và trộn bột kếp.
- Hỗn hợp bột khô được dập thành viên thô trên máy dập viên hoặc được ép qua trục.
- Nghiền qua máy nghiền với cỡ rây thích hợp.

4.2. Phương pháp phun sấy

Phương pháp phun sấy thường được áp dụng để điều chế cốm hoà tan, cốm thuốc từ các dịch chiết dược liệu. Phương pháp phun sấy có ưu điểm là thời gian làm khô nhanh, do đó, thích hợp với những dược chất nhạy cảm với nhiệt. (xem phương pháp phun sấy ở chương "Hoà tan chiết xuất").

4.3. Đóng gói - bảo quản

Thuốc cốm phải được bảo quản trong các đồ bao gói kín, đóng từng liều hoặc nhiều liều, có nhãn đúng quy định. Để nơi khô mát.

4.4. Đánh giá chất lượng thuốc cốm

Đối với thuốc cốm đánh giá chất lượng qua các tiêu chuẩn sau:

1. Hình thức.
2. Kích thước hạt.

3. Độ ẩm.
4. Tính hoà tan hay phân tán.
5. Độ đồng đều hàm lượng.
6. Độ đồng đều khối lượng.
7. Định tính và định lượng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. A. Le Hir (2000), *Giản yếu bào chế học (Tài liệu dịch)*, Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Tp. HCM.
2. Graham Buckton (2002), "Solid - state properties", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 141 - 151.
3. Guran Alderborn (2002), "Powders and granules", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 300 - 303.
4. John Staniforth (2002), "Particle - size analysis", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 152 - 165.
5. John Staniforth (2002), "Powder flow", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 197 - 210.
6. Malcolm Summers, Michael Aulton (2002), "Granulation", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 364 - 378.
7. Võ Xuân Minh (2003), "Thuốc cốm và pellet", *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, T.II, tr. 152 - 156.
8. Dược điển Việt Nam III, 2002, PL - 11, PL - 12.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ (KỸ THUẬT NGHIÊN TÁN)

A. Chọn câu Đúng - Sai (từ câu 1 đến câu 9)

1. Khi rây, nên cho bột lên rây càng nhiều càng tốt.
2. Khi rây, cần lắc rây càng mạnh càng tốt.
3. Để phân loại rây, người ta dựa vào kích thước cạnh trong lỗ mắt rây.
4. Cách phân loại rây được ghi trong ĐDVN III được dựa vào tiêu chuẩn ISO 9000.
5. Khi nghiền, chất rắn có tỷ trọng lớn được nghiền thô hơn chất có tỷ trọng nhỏ.

6. Khi nghiền, long não cần phải nghiền thật mạnh và nhanh để hạn chế sự bay hơi của long não.
7. Khi nghiền chu sa hoặc thần sa nên thêm một ít cồn cao độ để dược chất không bị phân huỷ.
8. Thuỷ phi là làm mất nước kết tinh của dược chất.
9. Trong bào chế, khi chất rắn cần được nghiền thì phải nghiền càng mịn càng tốt.

B. Trả lời ngắn và điền vào chỗ trống (từ câu 10 đến câu 16)

10. Nêu tên hai thiết bị nghiền tán chất rắn theo cơ chế nén ép.

- 1)
- 2)

11. Nêu tên 4 thiết bị nghiền tán chất rắn theo cơ chế va đập.

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

12. Ba yếu tố giúp lựa chọn kiểu dụng cụ nghiền tán chất rắn là gì?

- 1)
- 2)
- 3)

13. Mục đích của việc rây là.....

14. Nêu năm yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất rây.

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

15. Ba phương pháp đặc biệt thường được áp dụng để làm mịn chất rắn là gì?

- 1)

2)

3)

16. Khi kiểm tra độ mịn của bột qua 2 rây, bột được xem là đạt yêu cầu độ mịn khi lượng bột qua rây lớn không nhỏ hơn..... và lượng bột còn lại trên rây nhỏ không lớn hơn.....

C. Chọn phương án trả lời đúng nhất (từ câu 17 đến câu 23)

17. Khi nghiền chất có tính oxy hoá mạnh nên chọn

- a. Cối thuỷ tinh
- b. Cối sứ có tráng men
- c. Cối đá mã não
- d. Cối kim loại
- e. Cối sứ không tráng men (lòng cối nhám).

18. Máy nghiền có búa thực hiện việc nghiền tán chất rắn theo cơ chế

- a. Va đập
- b. Nén, ép
- c. Nghiền
- d. Cắt, xé
- e. Va đập và nén ép

19. Máy nghiền có hòn bi nặng thực hiện việc nghiền tán chất rắn theo cơ chế

- a. Va đập
- b. Nén, ép
- c. Nghiền
- d. Va đập và nghiền
- e. Va đập và nén ép

20. Máy nghiền mâm thực hiện việc nghiền tán chất rắn theo cơ chế

- a. Va đập
- b. Nén, ép
- c. Nén ép và nghiền

d. Cát, xé

e. Va đập và nén ép

21. Khi ghi "Bột mịn (180/125) nghĩa là

a. Tất cả tiểu phân của bột phải qua rây số 180 và nhiều nhất 40% qua rây số 125

b. Tất cả tiểu phân của bột phải qua rây số 180 và ít nhất 40% qua rây số 125

c. Ít nhất 95% tiểu phân bột qua rây số 180 và nhiều nhất 40% qua rây số 125

d. Nhiều nhất 95% tiểu phân bột qua rây số 180 và ít nhất 40% qua rây số 125

e. Ít nhất 97% tiểu phân bột qua rây số 180 và nhiều nhất 40% qua rây số 125

22. Theo ĐĐVN III, bột rất mịn là bột có nhiều nhất 40% bột qua rây số.....

a. 90

b. 125

c. 180

d. 250

e. 355

23. Theo ĐĐVN III, bột thô là bột có nhiều nhất 40% bột qua rây số.....

a. 90

b. 125

c. 180

d. 250

e. 355

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ (THUỐC BỘT)

A. Chọn câu Đúng - Sai (từ câu 1 đến câu 16)

1. Thuốc bột có sinh khả dụng cao hơn thuốc viên.

2. Lực bám dính là lực liên kết giữa 2 bề mặt khác nhau.

3. Lực kết dính là lực liên kết giữa 2 bề mặt khác nhau.

4. Khả năng chịu nén của bột hình cầu tốt hơn bột hình khối.

5. Bột hình cầu có tỷ trọng biểu kiến nhỏ hơn bột hình khối.

6. Bột hình cầu chảy tốt hơn bột hình khối.

7. Một trong những yếu tố giúp khối bột trơn chảy tốt là nghiền bột mịn.

8. Tá dược aerosil có thể làm tăng khả năng trơn chảy của khối bột.

9. Thuốc bột không phân liều thường được dùng để uống, bệnh nhân tự chia liều khi dùng.

10. Hiện tượng tích điện bề mặt làm khối bột chảy tốt hơn.

11. Thuốc bột không phân liều thường là thuốc bột dùng ngoài.

12. Thuốc bột 1 liều dùng để uống hoặc tiêm phải được thử đồng đều khối lượng.
13. Thuốc bột phải được định tính và định lượng theo chuyên luận riêng.
14. Hỗn hợp eutecti luôn chảy lỏng ở nhiệt độ thường.
15. Lượng chất lỏng (nếu có) trong công thức thuốc bột không được vượt quá 10% so với toàn bột công thức thuốc bột.
16. Độ ẩm của thuốc bột theo quy định không được quá 10%.

B. Trả lời ngắn và điền vào chỗ trống (từ câu 17 đến câu 31)

17. Bốn ưu điểm chính của thuốc bột là gì?

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

18. Dựa vào thành phần, người ta phân ra 2 loại thuốc bột nào?

- 1)
- 2)

19. Dựa vào cách dùng, người ta phân ra 3 loại thuốc bột nào?

- 1)
- 2)
- 3)

20. Dựa vào cách phân liều đóng gói, người ta phân ra 2 loại thuốc bột nào?

- 1)
- 2)

21. Bốn tính chất của tiểu phân chất rắn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn là gì?

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

22. Lực liên kết tiểu phân bao gồm:

- 1)
- 2)
- 3)

23. Năm cách để cải thiện độ trơn chảy của khối bột là:

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

24. Tốc độ chảy của khối bột là tỷ lệ giữa chảy qua phễu tiêu chuẩn trong khoảng nhất định và được biểu thị

25. Khi trộn bột bằng cối chày nên chọn cối có dung tích gấp lần lượng bột nếu bột có tỷ trọng trung bình.

26. Khi trộn bột bằng cối chày nên chọn cối có dung tích gấp lần lượng bột nếu bột có tỷ trọng nhỏ.

27. Chất lỏng (nếu có) trong công thức thuốc bột không được vượt quá% so với

28. Ba cách phân liều đóng gói thuốc bột:

- 1)
- 2)
- 3)

29. ĐĐVN quy định, nếu lượng dược chất độc A, B trong công thức nên dùng bột mẹ.

30. Nêu tên năm cỡ bột được phân loại theo kích thước tiểu phân (được ghi trong ĐĐVN III).

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

5)

31. Nêu 2 cách khắc phục khi trong đơn thuốc bột có những chất giải phóng nước kết tinh làm ẩm bột.

1)

2)

C. Chọn câu trả lời đúng nhất (từ câu 32 đến câu 46)

32. Trong một đơn bột kép, khi nghiền bột đơn, phải bắt đầu nghiền từ dược chất:

- a. Khó nghiền mịn
- b. Có khối lượng nhỏ
- c. Có khối lượng lớn
- d. Dễ bay hơi
- e. Dễ hút ẩm

33. Trong đơn thuốc bột kép, khi trộn bột, phải bắt đầu trộn từ dược chất:

- a. Dễ bay hơi
- b. Có khối lượng nhỏ
- c. Có khối lượng lớn
- d. Có tỷ trọng nhỏ
- e. Dễ hút ẩm

34. Khi trong đơn thuốc bột kép có chất có màu, phải cho chất có màu vào:

- a. Trước tiên trong quá trình trộn
- b. Sau cùng trong quá trình trộn
- c. Giai đoạn giữa trong quá trình trộn
- d. Lúc nào cũng được

35. Trong điều chế thuốc bột, khi nghiền hoặc trộn dược chất độc A, B với khối lượng nhỏ nên lót cối trước bằng bột thuốc thường nhằm:

- a. Bảo vệ dược chất độc A, B
- b. Tránh sự tác dụng của dược chất độc A, B lên thành cối
- c. Tránh gây độc hại cho người điều chế

d. Tránh cho dược chất độc A, B khỏi bắt dính vào thành cối

e. a và b đúng

36. Trong một số trường hợp khi điều chế thuốc bột, nên dùng bột nồng độ (bột mẹ) nhằm:

a. Đảm bảo nồng độ các chất

b. Dễ kiểm tra sự đồng nhất

c. Đảm bảo sự chính xác

d. Tránh sự tương tác giữa dược chất độc với các chất khác

e. Tất cả các ý trên đều đúng

37. Lượng cồn thuốc, cao lỏng trong đơn thuốc bột được xem là ít, có thể điều chế như thường khi:

a. Không quá 1 giọt/2g

b. Không quá 1 giọt/4g

c. Không quá 2 giọt/1g

d. Không quá 2 giọt/4g

e. Không quá 10% so với toàn bột công thức

38. Trong đơn thuốc bột dùng ngoài, nếu có tương kỵ eutecti chảy lỏng làm ẩm bột, khắc phục bằng cách:

a. Thay chất gây tương kỵ bằng chất có tác dụng tương đương

b. Dùng bột trợ trộn cách ly các chất gây tương kỵ

c. Để tương kỵ xảy ra rồi sấy khô

d. Sấy nóng cối chày trước khi nghiền hoặc trộn các chất

e. Điều chế nhanh, tránh ẩm và đóng vào bao bì kín

39. Nêu cách khắc phục khi điều chế công thức thuốc bột sau:

Lưu huỳnh kết tủa	1 g
Kẽm oxyd	1 g
Dầu parafin	1,5 g
Magnesi carbonat	2 g
Talc	5 g

a. Giảm bớt lượng dầu parafin mà không cần thêm chất nào khác

- b. Thề một phần dầu parafin bằng glycerin
- c. Bỏ hẳn dầu parafin
- d. Trộn dầu parafin với bột talc
- e. Cho dầu parafin vào sau cùng

40. Cho công thức thuốc bột sau:

Kali clorat	0,6 g
Tanin	0,5 g
Saccarose	0,5 g
Liều như vậy, điều chế 12 gói.	

- a. Thuốc bột trên là thuốc bột phân liều
- b. Thuốc bột trên là thuốc bột không phân liều
- c. Thuốc bột để uống
- d. Thuốc bột dùng ngoài
- e. a và d đúng

41. Thuốc bột đơn liều là:

- a. Thuốc bột được đóng thành từng liều dùng một
- b. Thuốc bột chỉ có một dược chất
- c. Thuốc bột dùng trong uống hoặc tiêm
- d. Thuốc bột chỉ cần dùng 1 lần/ngày
- e. Thuốc bột chỉ cần dùng một liều duy nhất trong đợt điều trị

42. Nếu lượng cón thuốc, cao lỏng trong đơn thuốc bột quá nhiều, khắc phục bằng cách:

- a. Giảm bột mà không cần thay thế
- b. Thay bằng cao khô
- c. Chuyển dạng thuốc
- d. Thêm bột hút
- e. a và b đúng

43. Độ ẩm trong thuốc bột không được quá

- a. 5%
- b. 7%
- c. 9%

- d. 10% e. 12%

44. Dược điển Việt Nam quy định lượng dược chất độc A, B trong công thức thuốc bột nên dùng bột nồng độ.

- a. < 500mg b. < 250mg c. < 50mg
d. < 150mg e. <100mg

45. Lượng chất lỏng (nếu có) trong công thức thuốc bột không được quá

- a. 10% b. 9% c. 7%
d. 5% e. 3%

46. Nếu còn thuốc, cao thuốc trong công thức thuốc bột quá nhiều, khi điều chế có thể khắc phục bằng cách:

- a. Cô bớt dung môi
b. Thay còn thuốc, cao lỏng bằng cao đặc hoặc cao khô
c. Thêm tá dược hút
d. Giảm bớt lượng còn thuốc hoặc cao thuốc không cần tính toán
e. a và b đúng

Chương 10

THUỐC VIÊN

Bài 1

VIÊN NÉN

MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được định nghĩa, đặc điểm, phân loại và ưu, nhược điểm của viên nén.*
- 2. Phân tích được yêu cầu của bột, hạt thuốc dùng để dập viên. Nêu được tên các nhóm tá dược; chức năng và cách sử dụng các tá dược chính trong bào chế viên nén.*
- 3. Vẽ được sơ đồ quy trình các giai đoạn bào chế viên nén theo kỹ thuật xát hạt khô và xát hạt ướt và phân tích được phạm vi ứng dụng.*
- 4. Kể được tên các dụng cụ, thiết bị cần thiết trong sản xuất thuốc viên nén và trình bày được*

các bước vận hành, ưu, nhược điểm của máy dập viên kiểu tâm sai và xoay tròn.

5. Phân tích được các yêu cầu về chất lượng và các tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nén theo quy định của Dược điển Việt nam.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm và lịch sử phát triển

Viên nén là dược phẩm rắn, có hình dạng nhất định, mỗi viên chứa lượng chính xác của một hoặc nhiều hoạt chất, được bào chế bằng cách nén khối hạt thuốc có tá dược hoặc không trên máy dập viên.

Dạng sơ khai của viên nén là những khối thuốc bào chế bằng cách ép hoạt chất và tá dược với những khuôn bằng gỗ, ngà hoặc đá và được Al - Zahrawi, người Ả Rập ghi chép lại từ cuối thế kỷ thứ X, nhưng mãi đến năm 1843, phát minh của T.Brockedon về sản xuất thuốc viên bằng cách nén bột hoạt chất mới được công nhận.

Tốc độ phát triển của thuốc viên nén khá chậm, đến năm 1874, máy dập viên mới ra đời. Năm 1894, viên nén được thương mại hoá ở châu Âu và châu Mỹ. Năm 1932, viên nén được ghi thành chuyên luận đầu tiên trong Dược điển Anh.

Tuy nhiên, sau những năm 1950, nhờ sự tiến bộ trong kỹ thuật dập viên và sự phát triển của sinh dược học, viên nén đã trở thành dạng thuốc hàng đầu trong công nghiệp bào chế, chiếm tỷ lệ gần 2/3 trong số dược phẩm lưu hành hiện nay.

1.2. Đặc điểm

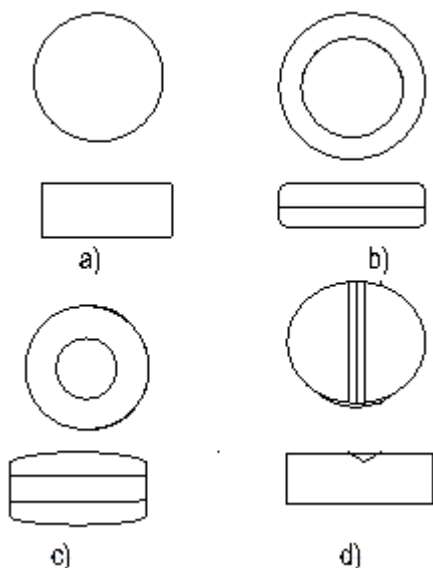
Về cấu trúc

Viên nén là khối rắn định hình, ở thể xốp, hình thành do sự kết dính các tiểu phân bột hoặc hạt thuốc khi bị nén. Độ xốp phụ thuộc vào đặc tính cấu trúc của bột, hạt và lực nén khi dập viên, có ảnh hưởng quan trọng đến tính chất của viên đặc biệt độ rã và độ hoà tan.

Về hình dạng và màu sắc

Viên nén có nhiều kiểu dạng rất phong phú do thay đổi hình dạng chày và cối của máy dập viên, các hình dạng thông dụng là hình trụ dẹt, hình trụ vát góc, hình trụ mặt lõm, hình trụ dài, hình oval...Bề mặt viên đôi khi có rãnh để dễ bẻ, có chữ số chỉ hàm lượng hoạt chất, có logo đặc trưng của nhà sản xuất. Viên nén có thể được nhuộm màu để phân biệt hoặc nhằm tạo cảm quan hấp dẫn (hình 10.1).

Hình 10.1. Một số dạng viên nén
(Hình chiếu trên xuống và mặt cắt thẳng đứng)
a) Dạng hình trụ dẹt
b) Dạng hình trụ, góc vát



c) Dạng hình trụ mặt lõm
d) Một kiểu khắc vạch trên viên thuốc

Về đường sử dụng và cách dùng

Đường dùng của viên nén thường theo đường tiêu hoá như uống, ngâm, đặt dưới lưỡi.. hoặc ngoài đường tiêu hoá như cấy dưới da, đặt âm đạo, hoà tan trong nước để dùng ngoài da, hoặc để pha tiêm.

Cách dùng uống hay gắp hơn cả, thường nuốt cả viên hoặc nhai rồi nuốt, hoặc hoà tan hay phân tán trong nước trước khi uống.

1.3. Phân loại

Thuốc viên thường được phân loại theo cách dùng và đường sử dụng hoặc theo đặc tính phóng thích hoạt chất. Các loại viên khác nhau thường có yêu cầu riêng về công thức bào chế và tiêu chuẩn chất lượng.

1.3.1. Theo cách dùng và đường sử dụng

Viên thông thường: dùng uống bằng cách nuốt nguyên viên, là cách dùng thường gặp nhất.

Viên đặc biệt: khác viên thông thường ở cách dùng hoặc đường sử dụng và tiêu chuẩn chất lượng kèm theo, thường gặp:

Viên nhai: nhai viên trong miệng trước khi nuốt.

Viên ngâm hoặc đặt dưới lưỡi: viên được đặt vào khoang miệng hoặc đặt dưới lưỡi, viên không rã mà hoà tan từ từ để được chất tiếp xúc lâu, thấm hoặc được hấp thu qua niêm mạc miệng, không được nuốt viên.

Viên phân tán, viên hoà tan: hoà tan hoặc phân tán với nước trước khi dùng, như hoà tan thành dung dịch để uống, bôi trên da, rửa vết thương, thụt rửa,...

Viên sủi bọt: hoà tan viên trong nước trước khi dùng, nhờ phản ứng tạo khí carbon dioxid, thuốc hoà tan nhanh cho sinh khả dụng cao.

Viên đặt âm đạo hoặc viên phụ khoa: dùng đặt âm đạo, phải có tá dược phù hợp với dịch âm đạo.

Viên cấy dưới da: dùng bằng cách cấy dưới da, thường có tác dụng kéo dài. Viên phải sản xuất,

đóng gói vô khuẩn và khi sử dụng phải có kỹ thuật cấy, đặt phù hợp.

Viên để tiêm: phải sản xuất, đóng gói vô khuẩn, trước khi tiêm được hoà tan hoặc phân tán trong dung môi hay chất dẫn phù hợp.

Viên đặc biệt khác: hình thức tương tự nhưng kỹ thuật bào chế, cách thức sử dụng không theo quy ước của viên nén.

1.3.2. Theo đặc tính phóng thích hoạt chất

Có 3 loại chính:

Viên phóng thích hoạt chất tức thời (immediate - release tablets):

Còn gọi là viên quy ước (regular tablets), được bào chế nhằm phóng thích nhanh và hoàn toàn hoạt chất ngay sau khi uống hoặc viên được hoà tan, dùng như dung dịch thuốc. Loại này bao gồm các viên thông thường để uống, tan ở dạ dày; viên nhai, viên phân tán, viên sủi bọt, viên hoà tan, viên ngậm hoặc đặt dưới lưỡi,... Viên phóng thích tức thời thường đơn liều, có tác dụng ngắn trong khoảng 4 - 8 giờ, nên phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày để duy trì tác dụng.

Viên phóng thích hoạt chất trễ (delayed - release tablets):

Hoạt chất không được phóng thích ngay sau khi dùng mà cần một thời gian nhất định hoặc điều kiện phù hợp đến trễ hơn. Đến thời điểm phù hợp, hoạt chất sẽ phóng thích nhanh tương tự viên phóng thích tức thời, tiêu biểu là viên tan trong ruột, chỉ hoà tan và phóng thích hoạt chất khi đến ruột non nhờ pH gần kiềm. Viên tan ở ruột nhằm giải quyết trường hợp hoạt chất không bền ở môi trường acid hoặc thuốc kích ứng dạ dày như aspirin, diclofenac, men serrathiopeptidase,...

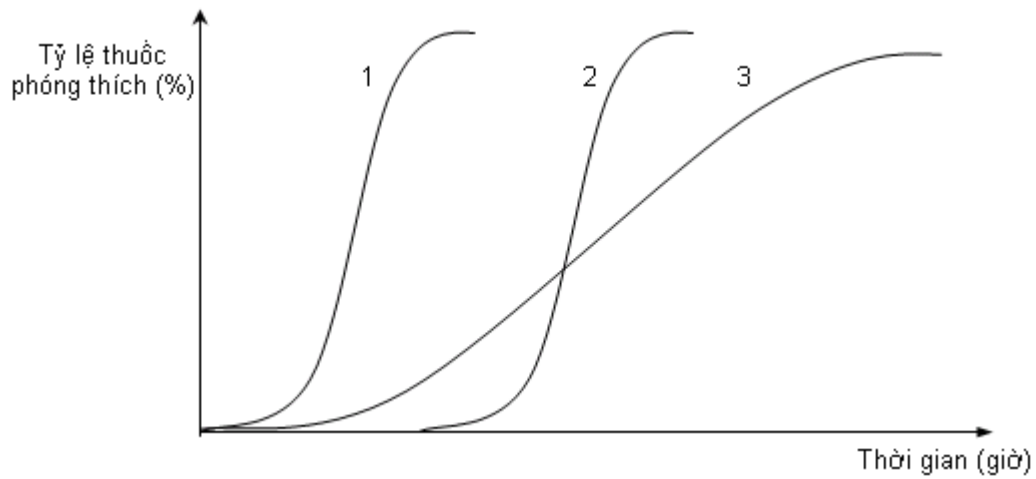
Viên phóng thích hoạt chất biến đổi (modified - release tablets):

Trong các loại viên loại này, sự giải phóng hoạt chất được kiểm soát nhằm đạt những mục đích nào đó trong trị liệu; phổ biến và tiêu biểu là viên phóng thích kéo dài (extended - release tablets) nhằm tạo tác dụng điều trị kéo dài. Viên thường chứa lượng hoạt chất tương ứng với nhiều liều điều trị, dạng thuốc như một kho dự trữ cung cấp dần hoạt chất cho cơ thể làm kéo dài thời gian tác động gấp nhiều lần và giảm tương ứng số lần sử dụng thuốc, tối thiểu là hai lần so với viên quy ước.

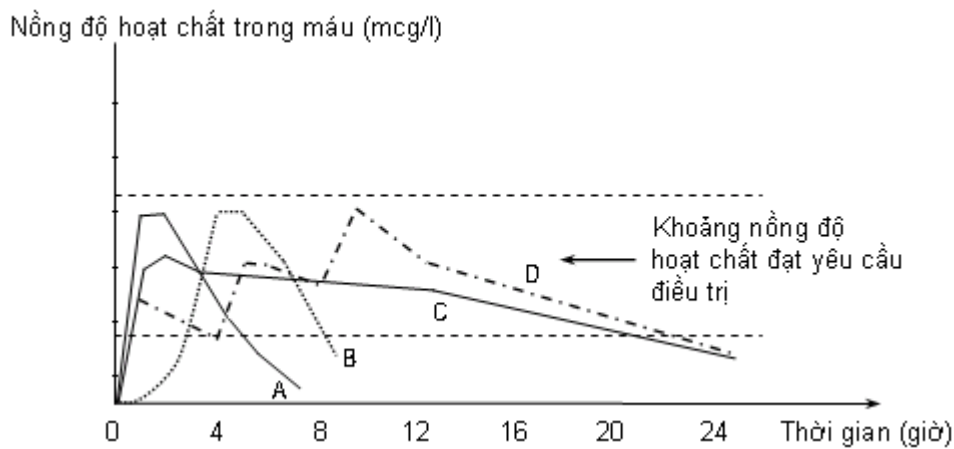
Có thể tạo sự phóng thích kéo dài bằng cách kết hợp phóng thích nhanh phần liều khởi đầu với phóng thích chậm và từ từ phần liều duy trì, hoặc phóng thích từng đợt, nhắc lại (repeat - action tablets).

Hình thức phóng thích kéo dài cũng gặp trong nhiều dạng thuốc khác như nang thuốc, vi hạt, dạng để cấy, đặt trên da. Riêng dạng cấy dưới da có thể kéo dài tác dụng trong nhiều năm.

Có thể so sánh đặc tính phóng thích và hấp thu hoạt chất của các loại viên qua thử nghiệm độ hoà tan và đồ thị nồng độ thuốc trong máu của một số dạng thuốc viên tiêu biểu, xem hình 10.2A và 10.2.



Hình 10.2 A. Đặc tính phóng thích thuốc theo thử nghiệm độ hoà tan (*invitro*)
 1. Viên phóng thích tức thời; 2. Viên phóng thích chậm hay trễ; 3. Viên phóng thích kéo dài



Hình 10.2. Đặc tính phóng thích và hấp thụ hoạt chất của các loại thuốc viên qua đường uống (*in vivo*)

- A - Viên phóng hoạt chất tức thời.
- B - Viên phóng hoạt chất thích chậm.
- C - Viên phóng thích hoạt chất kéo dài.
- D - Viên phóng thích hoạt chất kéo dài, kiểu nhắc lại.

Theo các biểu đồ này, loại viên phóng thích tức thời hoạt chất có thể tan và hấp thu sau 1/2 đến 2 giờ, viên tan trong ruột phải sau 2 đến 4 giờ, các loại viên phóng thích kéo dài, hoạt chất phóng thích từ từ và duy trì được nồng độ trị liệu đến 24 giờ.

1.4. Ưu, nhược điểm của viên nén

1.4.1. Ưu điểm

Về sử dụng

- Thường dùng đường uống, rất thuận tiện với liều chính xác và an toàn.
- Viên có thể tích nhỏ và dễ che dấu mùi vị khó chịu của hoạt chất.
- Dễ nhận biết qua hình dạng, màu sắc, logo, chữ số trên viên...

Về bảo quản, vận chuyển

Viên nén thể chất rắn có độ ổn định và tuổi thọ cao hơn, dễ đóng gói, bảo quản.

- Khối lượng và thể tích nhỏ nên dễ vận chuyển, tồn trữ, mang theo người.

Về bào chế, sản xuất

Đa số hoạt chất có thể sản xuất được ở dạng thuốc viên và viên nén thường được sản xuất ở quy mô công nghiệp, tự động hoá, dễ kiểm soát chất lượng và giá rẻ.

1.4.2. Nhược điểm

- Một số hoạt chất khó hoặc không thể sản xuất được dưới dạng viên nén để dùng qua đường uống:

Hoạt chất lỏng, dễ bay hơi, dễ chảy lỏng như tinh dầu, bromoform, phenol,...

Hoạt chất dễ nổ khi nén viên, như kali perchlorat, nitroglycerin...

Hoạt chất không ổn định ở đường tiêu hoá hoặc mất tác dụng do chuyển hoá lần đầu qua gan như Insulin, α - Interferone, Penicilin G, Oestradiol.

- Hoạt chất gây tác dụng phụ trong đường tiêu hoá (kích ứng, viêm loét, chảy máu, gây nôn...) như kali iodid, morphin, emetin.

- Khi uống viên tan rã có thể tạo ra vùng có nồng độ đậm đặc gây kích ứng, viêm loét, chảy máu niêm mạc đường tiêu hoá: aspirin, vitamin C.

- Khó sử dụng cho một số đối tượng như trẻ em, người hôn mê phản xạ nuốt kém, khó nuốt, người có vấn đề tại đường tiêu hoá.

- Sinh khả dụng của viên nén dùng nguyên vẹn thường kém hơn các loại thuốc rắn khác, đồng thời bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và có thể thay đổi theo thời gian. Do vậy, nếu không nghiên cứu kỹ thuật bào chế đầy đủ thì hiệu quả điều trị của thuốc sẽ kém hoặc không ổn định.

2. KỸ THUẬT BÀO CHẾ VIÊN NÉN

2.1. Điều kiện và cơ chế hình thành viên nén

2.1.1. Điều kiện hình thành viên nén

Từ hỗn hợp bột, hạt rời rạc, nhờ quá trình nén trên máy dập viên, trạng thái định hình của viên thuốc được xác lập. Để viên nén hình thành và đạt tiêu chuẩn chất lượng cần hội đủ nhiều điều kiện, trong đó tính dính của bột, hạt thuốc và lực dập của máy là 2 điều kiện cần thiết để tạo ra viên, còn các điều kiện khác giúp viên đạt đủ tiêu chuẩn chất lượng theo quy định.

Tính dính của bột, hạt dùng dập viên: Tính dính là đặc tính của một số chất biểu hiện bằng khả năng chống lại sự tách rời 2 hay nhiều vật thể khi chúng bị nén tới trạng thái tiếp xúc chặt chẽ với nhau. Kết quả tạo thành một khối vật thể cứng chắc, đồng nhất từ những phần tử nhỏ đơn lẻ, rời nhau trước đó.

Tính dính của một chất là kết quả tổng hợp các lực liên kết như lực hút tĩnh điện, lực liên kết ion

trái dấu, lực liên kết phân tử, mà quan trọng nhất là lực Van der Waals.

Tính dính phụ thuộc vào trạng thái, ở trạng thái lỏng, ướt, dễ thấm, dính tốt hơn trạng thái khô, vì vậy một khối chất rắn có độ ẩm xuất hiện lực hút mao dẫn, làm tăng độ kết dính của toàn khối.

Khi bột, hạt thuốc không có hoặc không đủ dính thì phải làm tăng tính dính của hỗn hợp bằng cách dùng thêm tá dược dính trong công thức hoặc đồng thời thực hiện việc xát hạt. Có thể dùng tá dược dính khô hoặc tá dược dính ướt tương ứng với phương xát hạt khô hoặc phương pháp xát hạt ướt trong sản xuất viên nén.

Lực nén của máy: Bản thân tính dính của một chất nào đó không thể làm các tiểu phân liên kết thành khối khi khoảng cách giữa chúng ở cách xa nhau, do đó phải nén ép các hạt, bột trên các thiết bị thích hợp như máy ép, máy dập viên. Trong kỹ nghệ dược phẩm, các máy dập viên thường có lực nén tối thiểu khoảng $800 - 2000\text{kg/cm}^2$ để có thể ép các tiểu phân sát lại gần nhau với khoảng cách nhỏ dưới một phần triệu mm, giúp viên nén hình thành.

Tính dính của bột, hạt thuốc và lực nén được xem là 2 yếu tố cơ bản, cần thiết giúp hình thành viên nén. Tuy vậy, để đảm bảo tiêu chuẩn chất lượng của viên, một số tính chất khác của bột, hạt cũng cần phải hội đủ. Nếu bản thân bột, hạt của hoạt chất không đáp ứng được các điều kiện cần và đủ thì phải thêm các tá dược để điều chỉnh tính chất của hỗn hợp trước khi dập viên.

Tính đồng nhất của hạt, bột thuốc: Hạt, bột thuốc đem nén viên phải có sự phân tán đồng nhất các thành phần trong công thức, nhất là hoạt chất. Sự thiếu đồng nhất làm viên không đồng đều về hàm lượng, điều này có thể do thời gian và kỹ thuật trộn bột không phù hợp hoặc sự phân lớp trở lại của bột, hạt thuốc trong quá trình dập viên.

Tính trơn chảy của hạt, bột thuốc: Hạt, bột thuốc đem dập viên phải có độ trơn chảy cao đảm bảo sự phân liều được chính xác, đồng thời giảm ma sát giúp hạt trượt dễ dàng trên bề mặt máy, không dính máy và lực nén được truyền đồng đều trong toàn khối. Đặc điểm này còn gọi là tính chịu nén của thuốc, giúp giảm hao mòn máy, không làm kẹt máy và ít sinh nhiệt khi nén. Tính trơn chảy bị ảnh hưởng bởi kích thước, cấu trúc bề mặt và hình dạng của các tiểu phân. Để đảm bảo độ trơn chảy thường tạo hạt thuốc có kích thước phù hợp, có dạng hướng tới hình cầu và thêm vào công thức các tá dược trơn. Các tá dược trơn còn làm bề mặt viên nén bóng láng, hình thức đẹp, hấp dẫn.

Tính xốp và độ hoà tan: Mặc dù cần tính dính để dập được viên thành khối rắn, chắc, có độ cứng nhất định nhưng khi sử dụng viên phải rã nhanh và hoạt chất được hoà tan. Điều này đòi hỏi bột, hạt và cả viên phải có độ xốp nhất định để chất lỏng dễ thấm vào viên, làm rã và hoà tan hoạt chất. Thường phải thêm vào công thức các tá dược rã và kiểm soát các yếu tố ảnh hưởng đến sự hoà tan, phóng thích hoạt chất.

Độ ẩm: Độ ẩm ảnh hưởng đến tính trơn chảy, tính dính, độ cứng khi dập viên, đồng thời ảnh hưởng đến độ ổn định của hoạt chất. Thông thường, mỗi hỗn hợp bột hạt thuốc có giá trị độ ẩm tối ưu thích hợp cho bào chế viên nén.

Tính phù hợp về khối lượng và ổn định cơ lý: Bột, hạt phải có thể tích và khối lượng phù hợp bằng cách thêm tá dược độn để dễ dập viên. Ngoài ra, hạt và bột thuốc được xem là sản phẩm trung gian trước khi nén nên phải ổn định về các đặc tính cơ lý như đã nêu trong suốt quá trình dập viên, giúp viên nén đạt yêu cầu chất lượng, đồng nhất giữa viên ở lô này với viên ở lô khác.

Như vậy, trong bào chế viên nén cần hiểu rõ các đặc tính lý hoá, cơ học của hoạt chất để lựa chọn, sử dụng tá dược, thiết kế công thức, chọn lựa kỹ thuật, chày cối, thiết bị, điều kiện môi trường phù hợp. Trong quá trình bào chế viên nén phải kiểm soát chặt chẽ các thông số kỹ thuật của bột, hạt (bảng 10.1).

Bảng 10.1. Các thông số kỹ thuật của bột, hạt cần kiểm soát

STT	Thông số kỹ thuật của bột, cốm cần kiểm soát	Vai trò, ảnh hưởng đến chế phẩm
1	Kích thước và phân bố kích thước hạt.	Phù hợp với khối lượng viên, lưu tính, khả năng chịu nén, đồng đều khối lượng.
2	Tỷ trọng biểu kiến.	Độ xốp và khả năng chịu nén, tỷ trọng viên.
3	Độ xốp của cốm.	Lực nén, độ cứng, độ rã, độ hoà tan.
4	Tốc độ chảy - Lưu tính	Đồng đều khối lượng, hàm lượng.
5	Tính chịu nén.	Lực nén, độ cứng.
6	Độ ẩm.	Tính dính, lưu tính, độ cứng và độ ổn định.
7	Nồng độ hoạt chất và độ đồng đều.	Khả năng phân liều chính xác và đồng đều hàm lượng của viên nén.

2.1.2. Quá trình hình thành viên nén

Trong quá trình dập để tạo hình viên, bột và hạt trải qua 3 trạng thái chính: biến dạng, đàn hồi và định hình.

Trạng thái biến dạng: các hạt, bột thuốc được phân liều với một thể tích định trước trong phòng nén hình thành bởi chày cối và bị nén một lực xuyên tâm. Với lực nén đó, không khí giữa khối xốp được thoát ra và hạt bột thuốc được dồn nén lại, trượt lên nhau theo 2 chiều chủ yếu: thẳng đứng và nằm ngang, hạt vỡ vụn hình thành bề mặt tiếp xúc mới và dính lại do lực liên kết xuất hiện trên bề mặt tiếp xúc này.

Trạng thái đàn hồi: tại một thời điểm nhất định xuất hiện phản lực tạo cho khối bột biến dạng, linh động và sắp xếp lại cấu trúc. Trạng thái này song song với lực nén của máy chấm dứt và một cấu trúc mới, với mật độ cao các hạt được tạo thành.

Trạng thái định hình: Lực nén và phản lực tạo ra một cân bằng nội hạt, tạo ra lực liên kết chắc chắn giữa các hạt thuốc tạo ra viên nén và viên nén được một lực đẩy của chày dưới, nâng lên khỏi cối và bàn gạt đưa viên thuốc ra khỏi máy.

Trong quá trình nén viên thuốc còn những lực khác, trong đó quan trọng là lực ma sát (ma sát nội hạt thuốc, ma sát hạt thuốc với khối khí bị đẩy ra, ma sát giữa hạt thuốc và bề mặt thành cối...). Lực ma sát có thể làm khó khăn cho nén viên như triệt tiêu lực nén, biến thành nhiệt làm nóng chảy, kết tinh lại hạt thuốc, thậm chí làm hư hoạt chất và còn ảnh hưởng tới giới hạn vi sinh vật nhiễm trong thuốc. Do vậy, cần chú ý hạn chế lực này bằng cách thêm tá dược trơn trượt, làm bóng nhẵn, trơn bề mặt chày cối...

Hiểu biết về cơ chế hình thành viên nén giúp việc chọn lực nén phù hợp cho từng quy trình sản xuất, giúp giải thích và khắc phục các sự cố khi nén viên, ví dụ: viên bị nứt ngang hoặc đứt chỏm đều do lực nén quá lớn, hình thức viên hư hỏng trông giống nhau, nhưng bản chất lại khác nhau, nên cách xử lý phải khác nhau.

Nhờ biết được các trạng thái của quá trình nén viên thuốc, người ta thiết kế máy dập viên có lực nén ban đầu và lực nén chính tương đối cân bằng, tạo thời gian cho sự khử khí trong khối thuốc trộn vụn, viên thuốc được tạo ra bền chắc hơn.

2.2. Các tá dược viên nén

Rất ít gặp trường hợp không dùng tá dược khi dập viên như viên kali permanganat, viên urotropin. Trong công thức viên nén thường có các tá dược với những chức năng cụ thể để giúp quá trình dập viên dễ dàng và đảm bảo chất lượng viên nén. Tá dược viên nén thường được phân loại theo chức năng và được phân biệt theo mức độ thông dụng là nhóm tá dược chính và nhóm tá dược phụ. Mặt khác, một số tá dược có thể có hơn một tính năng như độn hoặc rã, mà có thể "đa năng" như độn, rã, dính,... do vậy chúng có thể được nhắc trong nhiều mục khi phân loại.

2.2.1. Nhóm tá dược chính: gồm tá dược độn, dính, rã, trơn và bóng.

2.2.1.1. Tá dược độn

Tá dược độn còn gọi là tá dược pha loãng nhằm làm tăng thể tích, khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ tạo hình kèm theo cải thiện tính chịu nén, trơn chảy của hoạt chất. Thực tế, viên nén có khối lượng dưới 50mg thường khó nén và không dễ cầm trên tay khi sử dụng, nên tá dược độn phải được thêm vào. Lượng tá dược độn chiếm tỷ lệ lớn và càng lớn nếu hàm lượng hoạt chất trong viên càng nhỏ, nhiều khi chiếm trên 90% khối lượng viên nén. Tỷ lệ độn càng lớn, tá dược độn càng ảnh hưởng quan trọng đến đặc tính của viên do đó nên chọn tá dược độn có ảnh hưởng tốt đến các chức năng khác như rã, tăng lưu tính.

Các tá dược độn thường dùng:

Nhóm tinh bột và dẫn chất

Tinh bột: Được dùng cho phép dùng nhiều loại tinh bột, có thể có hoặc không ghi rõ nguồn gốc như tinh bột lúa gạo, lúa mì, bắp, khoai tây, sắn,... Tuy không hoà tan nhưng với tính hút nước và trương nở khá tốt giúp viên dễ rã, có tính trơn và rẽ tiền nên tinh bột ở dạng khô được dùng rất thông dụng.

Tinh bột biến tính: Tinh bột được thủy phân từng phần bằng acid, kiềm hoặc enzym, để biến một phần tinh bột nhất định thành các phân tử nhỏ hơn. Một tỷ lệ hay được gặp là hỗn hợp gồm: 5% amylose, 15% amylopectin và 80% tinh bột không biến tính. Tinh bột thủy phân ảnh hưởng tốt đến độ rã, tính dính, nếu thêm tá dược trơn thì có thể dùng nén trực tiếp đối với một số hoạt chất không ưa nhiệt độ cao như vitamin C, E, aspirin, kali clavulanat,...

Các dẫn chất của tinh bột như dextrin, cyclodextrin, các dẫn chất bán tổng hợp như starch sodium octenyl succinate, acetylated distarch adipate,... dùng dạng bột làm tá dược độn, dính khá đa năng cho bào chế thuốc viên.

Nhóm đường

Lactose: Thu được từ quá trình chế biến sữa động vật như bò, trâu dưới dạng khan, hoặc ngâm 1 phần tử nước. Lactose khan thích hợp cho xát hạt khô, dạng ngâm nước được dùng trong xát hạt ướt. Đặc biệt trên thị trường có dạng hạt lactose sấy phun, thích hợp cho viên nén dập thẳng với tỷ lệ độn tới 25% trong công thức. Lactose giúp làm rã, giải phóng hoạt chất tốt, gần như không hút ẩm nên được dùng rộng rãi và hay phối hợp với tinh bột. Lactose nhạy cảm với nhiệt độ và độ ẩm cao, đặc biệt có phản ứng với một số hoạt chất alcaloid hoặc có gốc amin, khi đó chế phẩm có thể biến màu. Lưu ý một số người khi uống lactose không tiêu hoá được do thiếu men lactase ở đường ruột.

Glucose: Glucose là đường đơn, chế tạo từ tinh bột ngô hoặc tinh bột gạo. Thường dùng dạng khan có thể được dùng làm tá dược độn, dính, điều vị,... nhưng dễ hút ẩm và viên có độ cứng kém.

Saccharose: Đường trắng chế từ mía hoặc củ cải đường, vị ngọt, dễ tan nên hay dùng trong viên

sủi bọt, viên ngậm - kẹo ngọt (lozenges) và làm tá dược dính

Đường invertose: là saccharose thuỷ phân một phần, thêm tá dược trơn, kết tinh, làm khô trong điều kiện đặc biệt, có thể dùng để dập thẳng.

Manitol: Vị ngọt mát dễ chịu, hoà tan nhanh nên được dùng cho viên đặt dưới lưỡi như viên glyceryl trinitrate, viên ngậm vitamin C, menthol,...

Nói chung, các loại đường được dùng giúp cải thiện độ hoà tan cho thuốc viên nén, điều vị, còn có tác dụng dinh dưỡng, cần lưu ý với người bệnh kiêng đường.

Cellulose và dẫn chất

Cellulose vi tinh thể (Avicel): cellulose thuỷ phân, sấy phun, dạng hạt, kích cỡ từ 20µm đến 180µm tùy loại, có tính trơn chảy khá tốt. Còn phối hợp với silic dioxide tạo hỗn hợp cellulose - silic dioxide vi tinh thể (CsiMC). Cellulose và dẫn chất được coi là tá dược độn đa năng vì có tính dính, rã, trơn, có thể dùng dập thẳng với một số hoạt chất hoặc xát hạt khô, hạt ướt.

Dẫn chất khác của cellulose: natri carboxy methyl cellulose (NaCMC), Calci CMC: tá dược rã; methyl cellulose: tá dược dính, rã.

Nhóm muối vô cơ

Calci carbonat, calci sulfat: dùng như tá dược độn, nhất là khả năng hút ẩm, làm cứng viên, hấp phụ dầu, chất thơm, hay dùng để xử lý cao thuốc, dịch chiết, làm khô. Các muối này tính trơn chảy hạn chế và làm cho viên khó rã nếu bảo quản trong thời gian dài, cũng như có tác dụng dược lý riêng.

Kaolin: thuộc nhóm silicat thiên nhiên, công thức cấu tạo $Al_2Si_2O_5(OH)_4$. Có một số đặc điểm tốt như hút ẩm, làm cứng viên... song do tính hấp phụ mạnh làm hoạt chất giải phóng kém (alcaloid, isoniazid, enzym) nên cần thận trọng khi dùng.

Natri hidrocarbonat, natri carbonat: có thể coi như tá dược độn - rã trong viên sủi bọt, hoà tan khi phối hợp với acid citric, tartaric, malic..., trong trường hợp này dùng với số lượng lớn gấp nhiều lần hoạt chất.

Magnesi carbonat: có nhiều loại trên thị trường (loại nặng $M = 383,32$, loại nhẹ $M = 356,3$). Có khả năng hút ẩm, hấp phụ tinh dầu... hay dùng để xử lý dịch chiết, cao thuốc để tạo cốm dập viên. Khả năng độn, dính tốt nên có thể dùng dập thẳng. Cần lưu ý tác dụng dược lý riêng.

Calci hidrophosphat: loại khan và ngậm $2H_2O$ hoặc tricalciphosphat. Dùng độn trong viên nén xát hạt khô và ướt. Lưu ý, chất này có thể làm giảm tốc độ phóng thích hoạt chất, ngăn cản hấp thu một số hoạt chất trong đường tiêu hoá như tetracyclin, phenytoin, aspirin,...

Một số muối vô cơ khác: natri clorid dùng trong viên hoà tan, viên cấy dưới da; natri salicylat, natri benzoat trong viên cafein,...

2.2.1.2. Tá dược dính

Tá dược dính tạo môi trường trung gian giúp cho bột, hạt thuốc dễ liên kết thành khối khi nén và viên đạt độ cứng cần thiết chịu được lực tác động khi bảo quản, vận chuyển. Đa số hoạt chất phải thêm tá dược dính mới nén viên được. Có 2 cách sử dụng tá dính:

Dùng tá dược dính ở trạng thái khô: bằng cách trộn tá dược dính đồng nhất trong hỗn hợp bột, đập trực tiếp hoặc dùng phương pháp xát hạt khô.

Dùng tá dược dính ở trạng thái lỏng: làm ẩm khối bột, xát qua rây tạo hạt cốm trung gian trong phương pháp xát hạt ướt. Tá dược dính dạng lỏng tạo độ kết dính tốt hơn do phân tử chất dính dễ xâm nhập vào các khoảng xốp của bột thuốc, tạo lớp đệm liên kết các thành phần và trạng thái lỏng thường có lực hút mao dẫn mạnh hơn.

Ngoài việc chọn lựa loại tá dược dính thích hợp, lượng dùng của tá dược dính trong công thức cũng phải hợp lý vì có ảnh hưởng tới độ rã và giải phóng hoạt chất.

Phân loại: tá dược dính có thể được phân loại theo cơ chế tác dụng (nhiệt dẻo; nhiệt cứng...), nhưng đơn giản có thể phân loại theo nguồn gốc.

Nguồn gốc thiên nhiên: từ khoáng vật vô cơ như nhôm - calci silicat,... từ thực vật như gôm arabic, gôm adragant, tinh bột, alginate,... từ động vật như gelatin, casein.

Nguồn gốc nhân tạo: tổng hợp, bán tổng hợp: dẫn chất tinh bột, dẫn chất cellulose, PVP, PEG,... Một số tá dược dính hay dùng:

Ethanol và hỗn hợp ethanol - nước: Ethanol và nước có thể dùng riêng hoặc kết hợp ở độ cồn thích hợp. Các chất này không phải là tá dược dính đúng nghĩa, nhưng khi phối hợp với tá dược dính trong từng trường hợp cụ thể để xát hạt ướt, chúng giúp hoà tan một số chất, liên kết bột thuốc thành hạt và cho độ ẩm thích hợp, lưu lại trong hạt sẽ giúp đập viên dễ hơn. Được dùng với lactose, tinh bột, PVP, Avicel,... và cao khô động thực vật, vitamin, glucose,...

Hồ tinh bột: Làm tá dược dính trong xát hạt ướt ở nồng độ 5 - 25%. Có thể dùng chung với gôm arabic, gelatin, PVP,... để tăng độ dính.

Dẫn chất tinh bột: tinh bột thủy phân từng phần (pregelatinized starch), vừa là tá dược độn, đồng thời có tính dính tốt. Trong số hơn 20 dẫn chất từ tinh bột, gọi chung là tinh bột biến tính, có nhiều chất được dùng làm tá dược độn - dính như dextrin, maltodextrin, hydroxy propyl starch, natri monostarch phosphat, distarchglyceral,...

Đường glucose, saccharose: Dạng bột xay mịn dùng cho viên nén hoà tan, viên ngậm, hoặc viên đổ khuôn, ép khuôn. Dịch đậm đặc dùng cho xát hạt ướt như dung dịch glucose 20 - 50%, dung dịch saccharose 50 - 70%.

Các đường sorbitol, maltose, manitol, lactose, xylitol,... cũng được dùng trong một số viên như viên đặt dưới lưỡi, viên hoà tan,...

Gelatin: Dùng bột mịn phối hợp trực tiếp với thuốc hoặc nấu thành dịch 10 - 20%. Gelatin giúp viên nén dẻo dai nhưng khó rã, nên thường phối hợp với gôm arabic, hồ tinh bột, saccharose để dễ rã.

Gôm arabic: Dùng bột mịn hay dung dịch nước 1 - 5%. Gôm arabic thường làm viên khó rã, nên phối hợp với tinh bột, đường. Cũng như gelatin, gôm arabic dùng nồng độ cao cho các viên cần tan rã chậm, bào mòn dần như viên ngậm, viên nhai.

Polyvinyl pyrrolidon (PVP) và dẫn chất: PVP là polyme tổng hợp, có độ dính rất cao, tan được cả trong nước và ethanol nên thích hợp cho cả xát hạt ướt, xát hạt khan nước. PVP dễ tan, khả năng giải phóng hoạt chất nhanh thích hợp cho nhiều hoạt chất như các vitamin, paracetamol, aspirin, furosemide, phenytoin, rifampicin... Lượng dùng 0,5 - 5%.

Các dẫn chất PVP như crospovidon (cross - linked polyvinyl pyrrolidone), dùng như tá dược dính rễ để nén trực tiếp, xát hạt ướt hoặc khô với tỷ lệ 1 - 5% trong công thức.

Dẫn chất cellulose: Natri carboxymethylcellulose, methyl cellulose hay được dùng dạng dịch 2 - 5% trong nước, cồn. Riêng ethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, hydroxy propyl methyl cellulose dùng dịch cồn hoặc dạng hạt.

Dẫn xuất của acid alginic: Acid alginic là polyglucid thiên nhiên, chiết từ rong nâu họ Phaeophyceae. Dẫn chất natri alginat được dùng làm tá dược dính, tan trong nước và trương nở mạnh giúp viên rễ nhanh, tỷ lệ dùng 1 - 5%.

2.2.1.3. Tá dược rễ

Tá dược rễ giúp viên thuốc khi tiếp xúc với nước hoặc dịch thể sẽ chuyển từ cấu trúc rắn chắc sang dạng phân tán thành nhiều hạt nhỏ. Rễ là quá trình khởi đầu để thuốc được phóng thích hoà tan do đó có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Độ rễ là tiêu chuẩn được quy định trong các viên thông thường. Viên nén thường rễ theo 2 cơ chế:

- Theo cơ chế lý học bằng cách trương nở và hoà tan.
- Theo cơ chế hoá học bằng phản ứng tạo khí carbonic hoặc oxy.

Sự trương nở: Khi tá dược hút nước sẽ trương phồng, làm tăng thể tích, có khi tới 200 - 500%. Hiện tượng này làm gãy mối liên kết trong viên, khiến viên vỡ vụn thành hạt nhỏ hơn, tạo điều kiện cho hoạt chất được giải phóng. Để đánh giá khả năng trương nở của tá dược có thể đo trương lực của chúng trong nước, hoặc đo mức tăng thể tích biểu kiến sau khi hút nước, cũng như lượng nước có thể hấp thụ. Tá dược rễ tốt hút trên 40% nước, trung bình từ 20 - 40%, kém nhỏ hơn 20% so với khối lượng của chúng.

Các tá dược trương nở như tinh bột và dẫn chất, bentonit, pectin, acid alginic, dẫn chất cellulose và dẫn chất PVP,...

Sự hoà tan: Tá dược hoà tan trong nước giúp hoạt chất phóng thích nhanh, hoặc khi phối hợp với nhóm tá dược trương nở sẽ góp phần tăng tốc độ hoà tan hoạt chất.

Các tá dược rễ hoà tan như natri clorid, natri alginat, các loại đường glucose, saccharose.

Cơ chế vừa trương nở vừa hoà tan thường thấy trong các dẫn chất tinh bột thủy phân, cellulose thủy phân.

Sự sinh khí, sủi bọt: Trong các viên nén sủi bọt, khí có thể tạo ra do phối hợp muối bicarbonat với acid citric hoặc những chất thay thế, tạo CO₂ khi tiếp xúc với nước, đôi khi tạo khí O₂ do magnesi peroxid. Các bọt khí tạo thành có áp suất hơi lớn hơn áp suất bề mặt của nước khiến bọt khí chuyển động mạnh hướng lên trên, đẩy nhanh quá trình rễ, vỡ và hoà tan viên thuốc.

Sau đây là những tá dược rễ hay dùng:

Tinh bột và dẫn chất: Tinh bột khi hấp phụ nước sẽ trương phồng, tăng thể tích lên khoảng 10 - 50% tùy loại, cá biệt tinh bột khoai tây có thể tăng 200%. Tinh bột càng khô thì tính hút nước, trương nở càng mạnh, do vậy Dược điển thường quy định độ ẩm của tinh bột ≤ 15%. Tính trương nở của tinh bột chỉ giữ được, nếu sấy tinh bột dưới 100°C, tốt nhất là ở khoảng 50°C.

Dẫn chất của tinh bột như tinh bột thủy phân, natri starch glycolate,... có thể dùng cho cả xát hạt

khô hoặc ướt, riêng dẫn chất glycolate được dùng cho nén trực tiếp.

Dẫn chất của cellulose: Cellulose vi tinh thể, natri carboxy methyl cellulose, calci carboxy methyl cellulose là các dẫn chất không tan trong nước, làm tá được dính, rã do trương nở mạnh.

Ngoài ra, cellulose biến tính do thủy phân (Modified cellulose gum) cũng dùng như tá được rã.

Acid alginic và các muối alginat: chiết từ một số loài rong nâu Phaeophyceae. Bản chất ít tan nhưng hút được khoảng 20% nước và trương nở mạnh. Dùng làm tá được dính và rã, tỷ lệ dùng 1 - 5% hoặc nhiều hơn tùy trường hợp.

Muối calci alginat dùng tương tự như acid alginic.

Muối natri alginat tan được trong nước, có thể hút tới 40% nước cho dung dịch nhớt. Dùng làm tá được dính, rã viên; tỷ lệ dùng 2 - 10% trong công thức.

Magnesi - nhôm silicate: không tan nhưng trương nở mạnh trong nước. Được dùng như tá được dính, rã, tỷ lệ 2 - 10% trong viên nén và nhiều công dụng khác.

Hỗn hợp sinh khí carbon dioxid: Hay dùng hỗn hợp muối carbonat, bicarbonat,... và một số acid thực phẩm (citric, tartaric, fumaric,...). Khi hỗn hợp này gặp nước sẽ phản ứng phóng thích khí carbon dioxid. Thường dùng lượng lớn trong viên sủi bọt như là tá được độn, rã, hoà tan hoặc tăng cường khả năng rã viên nếu dùng tỷ lệ nhỏ (2 - 5%) trộn ngay trước khi dập viên.

Một vài chất peroxide sinh khí oxy cũng có thể được dùng tương tự như hỗn hợp sinh CO₂ trong viên sủi bọt.

Những chất khác: thạch (aga - aga), amylopectin, dẫn xuất của acid methacrylic (polacrilin và muối kali của polacrilin), gồm guar,...

Nhận xét:

- Tính đa năng: Một tá được viên nén thường có nhiều chức năng đi kèm như độn rã, dính rã. Tinh bột, các dẫn chất tinh bột và cellulose,... có 3 - 4 chức năng như độn, rã, trơn (chống dính) và dính, nhưng mỗi chất thường nổi trội một tính năng nào đó.

- Quan sát sự rã viên qua ống nghiệm cho thấy hiện tượng đáng lưu ý là sự thấm nước qua các vi mao quản của viên thuốc, hay sự mao dẫn. Nhờ đó, nước thấm sâu vào viên, làm đứt các liên kết tạo sự rắn chắc trong viên, khiến viên vỡ thành hạt nhỏ... Hiện tượng mao dẫn luôn tồn tại do viên nén có cấu trúc xốp, cấu trúc này ảnh hưởng quan trọng tới độ rã viên, có thể làm tăng tính xốp bằng cách chọn loại tá được, giảm độ cứng của viên trong giới hạn cho phép và giảm lực nén của máy. Đồng thời, có thể làm tăng khả năng thấm dịch tiêu hoá đối với các viên sơ nước bằng cách sử dụng các chất gây thấm.

- Kiểu rã viên và phối hợp các tá được rã: Thuốc viên có thể rã theo kiểu trương phòng hoặc bào mòn. Sự mao dẫn thấm nước và dịch thể làm cho viên trương phòng, vỡ bung thành từng mảnh nhỏ và hoạt chất được giải phóng nhanh hơn kiểu bào mòn. Trong khi viên rã kiểu bào mòn từ từ từng lớp, lớp ngoài rã nhưng lớp trong có thể vẫn đóng cứng. Kiểu rã viên này do các tá được có tính hoà tan quyết định. Những quan sát này gợi ý việc phối hợp các tá được rã, vừa rã hoà tan vừa rã kiểu trương phòng, như phối hợp tinh bột với lactose, tinh bột với các đường đơn trong tinh bột biến tính. Mặt khác, cách thức thứ tự thêm tá được rã cũng rất quan trọng, giúp cải thiện tốt chất lượng viên, như thêm lần 1 trước khi tạo hạt gọi là tá được rã nội và thêm lần 2 trước khi dập viên gọi là tá được rã ngoại.

2.2.1.4. Tá dược trơn hay trơn - bóng

Đặc điểm nổi bật của nhóm tá dược này là khả năng làm trơn bề mặt của bột hoặc hạt cốm, giúp cho quá trình phân liều, dập viên được dễ dàng và làm nhẵn bóng bề mặt viên. Trong kỹ thuật thường phân biệt 4 chức năng:

Làm trượt chảy (glidant): thể hiện khả năng lưu chuyển của bột, hạt thuốc trên bề mặt, giúp hạt chảy dễ dàng vào cối của máy dập viên; không bị phân lớp, tích tụ trên phễu tiếp liệu dù độ rung của máy dập viên rất lớn. Kết quả giúp việc phân liều hay dập viên có khối lượng chính xác, đồng đều. Tính trơn chảy còn giúp cho lực nén được truyền đi dễ dàng, hiệu suất nén cao và viên có độ chắc đều trong toàn khối. Đặc tính này được xác định bằng độ chảy của bột hạt thuốc.

Chống dính (antiadherent): thể hiện khả năng không dính bột thuốc vào bề mặt phễu, chày và thành cối, giúp việc đẩy viên ra khỏi máy được dễ dàng, viên không kẹt vỡ.

Làm trơn (lubricant): thể hiện khả năng làm cho bề mặt viên thuốc chắc chắn, chống lực ma sát giữa bề mặt viên với thành cối và máy khi viên ra khỏi máy, giúp viên không bị xước vỡ bề mặt.

Làm bóng viên thuốc (glazer): thể hiện khả năng tập trung với mật độ cao của bột tá dược trên bề mặt viên và gắn chắc, không rời bỏ thành hạt bụi, mặt viên thật nhẵn và bóng láng, tạo cho viên một cảm quan hấp dẫn. Độ bóng của viên có thể đo được như xác định khả năng phản xạ ánh sáng của bề mặt viên thành phẩm.

Thực tế, mỗi tá dược hầu như có cả 4 đặc tính trên nhưng ở mức độ khác nhau. Ví dụ: khả năng làm trơn chảy trội hơn ở lycopod, talc, acid boric, magnesi stearat. Khả năng chống dính trội hơn ở acid stearic, talc, bơ cacao, tinh bột. Khả năng làm bóng viên trội hơn ở các muối stearat, các dầu sáp. Do vậy hay dùng các cặp tá dược trơn bóng như talc - magnesi stearat,...

Thông thường, khả năng làm trơn chảy bột, hạt thuốc được chú ý nhất và được kiểm soát bằng cách đo lưu tính của bột sau khi trộn với một tá dược trơn. Có thể so sánh: nếu khả năng làm trơn chảy của bột lycopod là 100 điểm thì talc là 57, tinh bột khoai tây là 27, than hoạt mìn là 23, calomel là 0,7.

Phân loại: tá dược trơn bóng hay gặp thuộc 2 nhóm: tan và không tan trong nước.

Nhóm tan trong nước, tan được trong nước: acid boric, natri lauryl sulfat, natri benzoat, PEG 4000, 6000,... hay dùng cho viên phân tán, hoà tan, viên sủi.

Nhóm không tan trong nước: talc, acid stearic, magnesi stearat, keo silic dioxid, tinh bột, bơ cacao, dầu thực vật hydrogen hoá, dầu parafin,..., dùng cho nhiều loại viên.

Cách sử dụng: phối hợp với bột, hạt thuốc trước khi dập viên theo 2 cách:

Trộn khô: áp dụng cho loại tá dược khô mịn như talc, magnesi stearat, keo silic dioxid, natri benzoat, acid boric,... cách này hay dùng.

Trộn ướt: hoà tan trong dung môi dễ bay hơi (ethanol, ether,...) để phun, trộn, như PEG, dầu thực vật,... cách này ít dùng.

Tỷ lệ sử dụng so với cốm bột thuốc: keo silic dioxid 0,25 - 0,5%, magnesi stearat 1 - 2%, talc 2 - 3%, PEG, dầu parafin 2 - 5%, tinh bột 5 - 10%,...

Nhận xét:

Các tá dược trơn sơ nước dễ kéo dài thời gian rã viên do các chất làm trơn luôn có xu hướng tập trung làm thành một lớp thật mỏng xung quanh bề mặt viên nén và có thể ngăn cản nước thấm vào viên, do vậy phải thẩm dò tìm tỷ lệ phù hợp và nên phối hợp 2 hay nhiều chất như hỗn hợp: talc và magnesi stearat; talc dầu thực vật hydrogène hoá và tinh bột, magnesi stearat và keo silicdioxid.

Độ trơn chảy của bột, hạt còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố mà rõ nhất là hình dạng của hạt, hạt hình cầu trơn chảy tốt nhất, khi đó tá dược trơn được thêm vào như là điều kiện bên ngoài là tăng độ trơn chảy.

2.2.2. Nhóm tá dược phụ

Ngoài 4 tá dược chính thường có mặt trong thành phần viên nén, có 9 nhóm chất phụ khác có thể tham gia vào công thức. Tuy không phải luôn được dùng, nhưng trong nhiều trường hợp, nhóm chất này có ảnh hưởng rất tốt đối với chất lượng chế phẩm.

Tá dược hút

Trường hợp trong thành phần viên nén có các chất lỏng như cao, cồn, dịch chất chứa hoạt chất, thì chất lỏng có thể được loại bỏ bằng cách chưng cất, cô, làm khô. Các hoạt chất dạng khô tôi dễ phối hợp với tá dược độn để làm viên. Tuy vậy, cũng có thể dùng những tá dược có khả năng hút như calci carbonat, magnesi carbonat, magnesi oxit, kaolin... trộn với các chất lỏng ở tỷ lệ thích hợp để tạo cốt dập viên.

Trường hợp khác, nhiều hoạt chất ở thể chất lỏng như dầu vitamin A, tinh dầu chất thơm... thì phải dùng tá dược để hút lấy hoạt chất, hoạt chất bám lấy các tá dược trở thành bột khô tôi. Nếu các chất dầu dễ dàng bay hơi thì phải phun vào bột, hạt thuốc trước khi dập viên.

Tá dược dùng trong 2 trường hợp trên được gọi chung là tá dược hút vì chúng giữ, ổn định hoạt chất trong viên. Ngoài các chất nêu trên còn dùng bentonit, keo dioxid silic, cellulose vi tinh thể. Thực tế còn gặp những viên nén nhạy cảm với độ ẩm nên kém bền trong quá trình bảo quản. Có thể khống chế ảnh hưởng của độ ẩm (trong viên, từ môi trường) bằng những tá dược hút, khử ẩm như zein, natri sulfat,... Chất khử ẩm còn tham gia hạn chế tác hại này của hơi ẩm nhưng không tham gia vào công thức, đó là các chất hút ẩm đặt trong bao bì như silicagel, bột ngũ cốc rang sao; than hoạt,...

Tá dược làm ẩm

Các tá dược làm ẩm được dùng trong các trường hợp:

- Trong phương pháp xát hạt ướt: khi tạo hạt để dập viên, nếu theo phương pháp xát hạt ướt, các chất lỏng được dùng phối hợp với tá dược dính tạo khối ẩm để xát hạt. Nước hay được dùng nhất nếu hoạt chất không bị thủy phân. Trường hợp hoạt chất không thích hợp với nước, các dung môi khan nước được dùng thay thế như ethanol, isopropanol,... nhưng sau đó cần phải loại sạch vết các chất này.

- Làm ẩm tới độ ẩm tối ưu để dễ dập viên, cho viên bền vững: trong cơ chế hình thành viên nén, lực liên kết giúp viên nén định hình, trong đó lực mao dẫn góp phần quan trọng, chính lực này do các chất lỏng, dù nhỏ biểu hiện ở hàm ẩm, tồn tại trong khoảng trống của cấu trúc xốp trong lòng viên nén tạo ra. Do vậy khi dập viên, luôn có thông số độ ẩm tối ưu cho mỗi loại cốt thuốc. Có thể điều chỉnh độ ẩm qua sấy hạt, hoặc nếu quá khô có thể để cho cốt tự hút ẩm tới mức cần thiết. Cũng có thể trong công thức có thêm một chất có khả năng giữ độ ẩm sau khi sấy.

- Làm ẩm để viên dễ rã, hút niêm dịch nhanh, giải phóng hoạt chất tốt: sự hiện diện của chất làm ẩm thường giúp viên dễ hút niêm dịch dễ rã và giải phóng hoạt chất tốt hơn.

Các chất làm ẩm, giữ ẩm thường gặp như natri sulfat, glycerin, triethanolamin, PEG 6000, natri lauryl sulfat, propylen glycol,...

Tá dược điều chỉnh pH hay tá dược đệm

Nhóm này tác động giữ cho hoạt chất có khi cả chất phụ được ổn định thể hiện ở 2 khía cạnh:

- Ngăn cản ảnh hưởng của pH hình thành do nước hiện diện trong thuốc tùy công đoạn. Khi sản xuất, nếu chọn quy trình xát hạt ướt, nên dùng các chất chỉnh đệm pH (trong tá dược dính ướt, hoặc trộn chung với các chất khác) để tạo môi trường thích hợp cho hoạt chất. Trong bảo quản, sự hiện diện của một lượng nước trong viên dù không nhiều như trong dung dịch thuốc nhưng cũng tạo ra yếu tố pH ở mức vi mô, có thể thủy phân hoạt chất hoặc các thành phần khác.

- Bảo vệ hoạt chất trong đường tiêu hoá, ngăn cản tác động của hoạt chất tới niêm mạc dạ dày - ruột, hoặc tạo môi trường vi pH thuận lợi cho hoà tan, hấp thu,... Ví dụ: aspirin, tetracyclin amoxycilin, các enzym (α - amylase, protease, pepsin), các vitamin B₁, B₁₂,...

Các tá dược đệm chỉnh pH có thể dùng cho viên nén như: các muối natri, calci carbonat, bicarbonat, citrat, gluconat..., các acid citric, malic, tartric, gluconic,...

Tá dược màu

Các chất tạo màu đôi khi được dùng trong viên nén nhằm mục đích:

- Tạo hình thức đẹp, hấp dẫn cho sản phẩm, đặc biệt đối với công thức chứa các hoạt chất có màu không ưa nhìn như cao thuốc, dịch chiết cây con thuốc, hoạt chất dễ biến màu. Thực ra, trường hợp này có khi màu nhuộm lại che lấp sự biến đổi chất lượng của thuốc nên khó phát hiện bằng cảm quan, nếu cần thay bằng bao viên hoặc bào chế dạng nang cứng.

- Chỉ thị phân biệt hàm lượng cho các thuốc viên có hàm lượng hoạt chất khác nhau dùng cho người lớn, cho trẻ em,... và đặc biệt có ý nghĩa đối với các hoạt chất độc như atropin, estradiol, nifedipin, valium, strychnin,...

- Gây sự chú ý so với các thuốc thông thường, như viên dùng ngoài, viên đặt phụ khoa chứa đồng sulfat, kẽm sulfat, natri florid,... có thể nhuộm bằng phẩm màu indigocarmin, xanh methylen, acid picric,... để lưu ý sử dụng cho đúng.

- Trường hợp viên hoà tan trước khi uống, viên ngậm, màu được thêm vào phải phù hợp với hương - vị - màu truyền thống như màu hồng cho mùi dâu, màu vàng cho mùi cam, chanh, hoặc nhuộm xanh cho vị the, mùi bạc hà, menthol,...

Các chất màu có thể dùng được ghi trong Dược điển hoặc danh mục các chất phụ cho thuốc, thực phẩm, mỹ phẩm.

Trong pha chế thường lưu ý màu tan trong nước và màu không tan trong nước. Màu tan trong nước hay dùng cho các viên hoà tan, viên sủi bọt. Màu không tan trong nước có thể dùng trong nhiều trường hợp khác.

Viên nén nhuộm màu thường phải đồng nhất về màu sắc, đồng nhất giữa các viên trong cùng lô mẻ, và đồng nhất giữa lô mẻ này với lô mẻ khác. Để đạt được yêu cầu này cần lưu ý 2 điểm:

Sử dụng kỹ thuật trộn màu phù hợp: Trong xát hạt ướt thường phân tán hoặc hoà tan màu trong tá dược dính lỏng để trộn vào hỗn hợp bột. Cũng có thể dùng dung môi, chất dẫn hoà tan, phân tán

chất màu và phun lên bột cốm khô. Trong xát hạt khô nên trộn màu với các tá dược khác theo quy tắc trộn bột kép tới đồng nhất.

Chọn lựa màu thích hợp: màu phải ổn định đối với các yếu tố ẩm, nhiệt, pH và không tương kỵ với hoạt chất. Trong thực tế phẩm màu không tan thường bền vững hơn, do chất mang màu được gắn giữ, tạo bột với một số hydroxyd, oxid, như hidroxyd nhôm để tạo nhóm phẩm màu "lake".

Trong thực tế sử dụng màu hoà tan rất dễ bị "đốm màu" vì màu thường thấm không đều vào hạt, bột thuốc, phía trong hạt có màu nhạt, thậm chí không màu. Khi nén viên, hạt vỡ ra, bộc lộ sự không đều màu mặt viên.

Các phẩm màu hay gặp trong viên nén là:

Màu trắng: Titan dioxide, Calci carbonat.

Màu đỏ: Erythrosine, Red 2G, Carmin.

Màu xanh: Patent V, Indigotine,...

Vàng: Flavoxanthin, Tartrazine, Curcumin, Beta - Carotene và dẫn chất.

Nâu: các loại Caramel, Sắt oxid,...

Các màu tự nhiên: nhôm, bạc, vàng (bột) hay các chất gốc thực vật cũng rất được ưa chuộng vì tính an toàn, màu nâu tím (vỏ nho), màu đen (than thực vật) màu vàng (nghệ, hoa hòe...). Tuy nhiên, tính ổn định của các hợp chất tự nhiên kém hơn màu tổng hợp.

Có thể dùng màu đơn hay phối hợp 2 màu hoặc nhiều màu theo quy luật tam sắc.

Chất làm thơm

Nhóm tá dược này để che lấp mùi không dễ chịu của hoạt chất, như các chất chứa lưu huỳnh (vitamin B₁, methionin, alicin,...) vitamin A, D, các chế phẩm acid amin, một số kháng sinh... hoặc dùng phối hợp với chất màu, chất điều vị để tạo hiệu quả hấp dẫn người dùng. Thường dùng chất làm thơm với dạng viên ngậm, viên nhai hoặc viên hoà tan trước khi uống.

Các chất thơm có thể từ thiên nhiên hay tổng hợp, dạng tan trong nước hay dạng tinh dầu. Tinh dầu hay dùng hơn cả, và thường trộn hoặc phun dưới dạng dung dịch trong ethanol trước khi dập viên, tránh tác động của nhiệt vì chúng dễ bay hơi. Lượng tinh dầu trong công thức thuốc viên nén thường khoảng 0,5% so với khối lượng viên.

Các tinh dầu hay dùng như tinh dầu bạc hà, cam, chanh, dâu, cherry, vanilla, mùi chocola, mùi ca cao...

Chất điều vị

Đó là các chất làm thay đổi vị không dễ chịu như đắng, chua, cay... của những thành phần trong thuốc, giúp sử dụng thuốc dễ hơn.

Vị hay dùng nhất là ngọt, gồm nhiều chất làm ngọt như saccharose hoặc saccharin, aspartam, glycyrrhizin, kali acesultame, sucralose, alitame, stevioside, glucose, xylitol. Có thể phối hợp các chất làm ngọt với nhau: loại thiên nhiên, loại nhân tạo hoặc hỗn hợp 2 loại tự nhiên với nhân tạo, để hỗ trợ nhau, cho vị ngọt dễ chịu.

Ngoài chất làm ngọt, một số chất khác có thể tham gia để tạo ra vị chua ngọt giống như vị trái cây tự nhiên như các acid citric, tartric, malic, fumaric,... Vị béo của sữa, của chất béo động thực vật hoặc nhân tạo đôi khi cũng được dùng.

Một cách tích cực hơn là dùng chất tạo phức như acid gentisic tạo phức với cafein để khử vị đắng.

Cũng như chất màu và mùi, chất điều vị chủ yếu dùng cho nhóm viên ngậm, đặt dưới lưỡi, viên nhai và viên hoà tan trước khi uống. Thường 3 nhóm chất này phối hợp với nhau tạo màu, mùi vị như các loại hoa trái thiên nhiên được con người ưa thích, để che lấp một màu, mùi vị không dễ chịu nào đó do thuốc tạo ra.

Chất sát trùng bảo quản

Ngoài viên nén để pha tiêm, viên đặt dưới mí mắt, viên cấy dưới da phải vô trùng, các loại viên nén còn lại cần phải đạt quy định về giới hạn vi sinh vật.

Để đạt được các quy định này, ngoài yêu cầu đối với nguyên liệu, môi trường sản xuất, bao bì,... có thể sử dụng chất sát trùng bảo quản trong công thức. Các nguyên liệu có nguồn gốc động thực vật, các cơ chất của vi sinh vật (acid amin, vitamin, đường...) cần thiết hơn các nguyên liệu khác.

Các chất có thể dùng như acid sorbic và các muối calci, natri sorbat; acid benzoic và các muối natri, calci benzoat; các nipa este,... Khi dùng có thể hoà tan chúng trong tá dược dính ướt hoặc trộn khô vào giai đoạn thích hợp của quy trình.

Các chất ổn định

Dù có cấu trúc khô rắn và ổn định hơn các dạng thuốc khác, cũng cần sử dụng chất ổn định trong bào chế viên nén của một số hoạt chất. Ngoài ổn định hoạt chất qua điều chỉnh - đệm pH, thì việc chống oxy hoá cho thuốc viên bằng các chất ổn định được một số tác giả đề cập như ổn định chống biến màu của các vitamin C, E, B₁... các acid amin,... Có thể dùng các chất chống oxy hoá như các muối bisulfit, acid ascorbic và dẫn chất; BHA, BHT. Biện pháp này thường kèm theo sử dụng bao bì kín tránh oxy và bảo quản chống ánh sáng và nhiệt độ cao.

Các tá dược điều chỉnh sự phóng thích hoạt chất

Đối với các viên nén đặc biệt cần phóng thích nhanh hoặc ngược lại phóng thích kéo dài thường dùng các tá dược có khả năng kiểm soát sự phóng thích.

- Tá dược làm phóng thích hoạt chất nhanh: giúp viên thuốc rã nhanh, nhất là hoà tan nhanh hoạt chất. Thường dùng các chất trợ tan như Tween 20, Tween 80, các laurylsufat, PEG 400, PEG 1500, P.V.P hoặc một số chất khác.

- Tá dược làm phóng thích hoạt chất chậm: làm viên không rã, hoà tan chậm hoặc tạo thành màng xốp hay khung xốp không tan kiểm soát sự phóng thích hoạt chất kéo dài theo cơ chế khuếch tán..., thường gặp trong viên nén biến đổi sự phóng thích và các viên cấy... Các tá dược loại này thường là các polyme dẫn xuất acid acrylic; cellulose vinylic; các loại sáp như sáp ong, sáp carnauba,...

Có thể trộn chung với hoạt chất và tá dược khác, hoặc bao bọc chúng trước khi nén viên.

2.2.3. Lựa chọn và sử dụng tá dược viên nén

- Việc chọn lựa sử dụng tá dược trong bào chế viên nén thực sự là vấn đề không đơn giản, thoát nhìn như một nghệ thuật nhưng thực chất là bài toán phức tạp cần giải quyết để đảm bảo chất lượng toàn diện của dạng thuốc.

- Mỗi một tá dược hầu như không chỉ có một tính năng như độn hoặc rã mà có thể đa năng như độn, rã, dính, hoặc có ảnh hưởng tốt hay xấu đến các tính chất khác. Chọn được tá dược có nhiều chức năng, có ảnh hưởng tốt đến tính chất của viên giúp việc bào chế đơn giản hơn.

- Có thể phối hợp tá dược để tạo ra các đặc tính mà riêng một chất không có được, ví dụ phối hợp tinh bột và lactose để độn nhưng làm tăng độ cứng và rã viên, hoà tan hoạt chất; magnesi stearat và talc để tăng độ trơn bóng, gelatin và gôm arabic; PVP và saccharose để tăng độ dính, cứng và rã viên. Sử dụng phối hợp và nhiều loại tá dược là cách dùng rất phổ biến, tuy nhiên đòi hỏi sự nghiên cứu đánh giá đầy đủ, toàn diện.

- Mặt khác các yêu cầu về chất lượng viên rất mâu thuẫn, đôi khi trái ngược, đòi hỏi sự hài hoà, làm cho việc lựa chọn, xác định tỷ lệ tá dược trở nên phức tạp, cần tìm các phương pháp tối ưu hoá trong xây dựng công thức và quy trình bào chế, nếu không viên nén sinh khả dụng kém và có thể rất không ổn định.

2.3. Các phương pháp sản xuất viên nén

Kỹ thuật sản xuất thuốc viên có 2 phương pháp cơ bản: dập trực tiếp và xát hạt.

Phương pháp dập trực tiếp: thuốc được trộn đều tất cả các thành phần của công thức thành khối bột thuốc đồng nhất và dập trên máy.

Phương pháp xát hạt: thuốc phải trải qua công đoạn tạo hạt để thu được hạt thuốc đủ tiêu chuẩn dập thành viên. Có thể xát hạt ướt (là cách tạo hạt với tá dược dính ở thể lỏng, thường là nước) và xát hạt khô (là tạo hạt với tá dược dính ở thể khô).

Phương pháp dập trực tiếp ít được sử dụng vì hỗn hợp bột thuốc thường không đáp ứng đủ các tiêu chí kỹ thuật cần thiết nên phương pháp tạo hạt thường được áp dụng trong bào chế viên nén. Mỗi phương pháp có quy trình thực hiện, ưu, nhược điểm và phạm vi ứng dụng khác nhau. Số công đoạn của các quy trình kỹ thuật được trình bày ở bảng 10.2.

Bảng 10.2. Các giai đoạn của phương pháp sản xuất viên nén

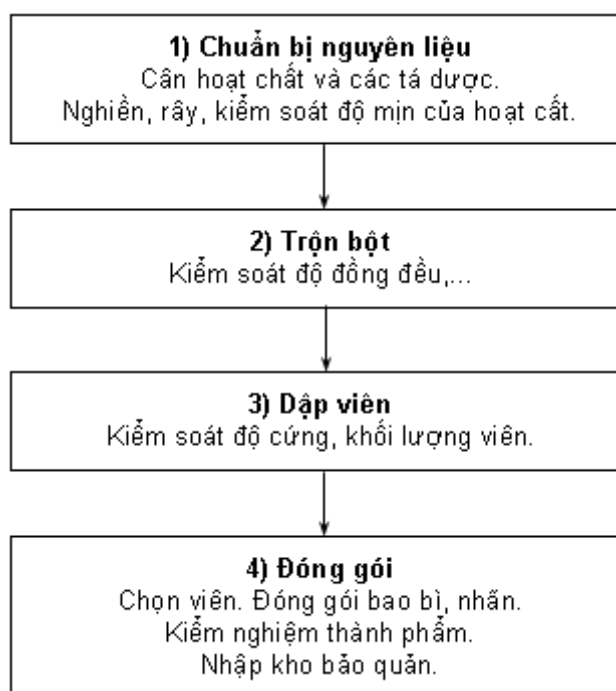
STT	Các giai đoạn trong quy trình	Phương pháp		
		Dập trực tiếp	Xát hạt	
			Khô	Ướt
1	Chuẩn bị nguyên liệu: cân, nghiền, rây,..	×	×	×
2	Trộn đồng nhất hoạt chất, tá dược.	×	×	×
3	Dập viên sơ bộ (dập lần 1).		×	
4	Làm ẩm với tá dược dính ướt - Xát cốc.			×
5	Sấy khô cốc, hạt.			×
6	Sửa hạt.		×	×

7	Thêm tá dược trơn bóng.		×	×
8	Dập viên thành phẩm.	×	×	×
9	Đóng bao bì.	×	×	×
Tổng số các giai đoạn:		4	7	8

2.3.1. Phương pháp dập trực tiếp hay dập thẳng

Quy trình gồm 4 công đoạn cơ bản như sơ đồ.

Sơ đồ: Quy trình bào chế thuốc viên nén theo phương pháp dập thẳng



Phương pháp dập trực tiếp thường gặp 2 trường hợp:

Trường hợp chỉ có hoạt chất: một số hoá dược có cấu trúc tinh thể với liều lượng theo yêu cầu có thể dập thẳng trên máy mà không cần thêm tá dược. Có khoảng hơn 20 hạt chất như amoni bromid, amoni chlorid, kali bromid, kali clorid, natri tetraborat, kẽm sulfat, urotropin, pancreatin,...

Trường hợp phối hợp với tá dược: khi bản thân hoạt chất không thể dập trực tiếp nhưng khi thêm tá dược độn hoặc tá dược cải thiện tính dính, rã, trơn,...thì có thể dập viên. Trường hợp này phải sử dụng tá dược đa năng có tính dính, trơn chảy cao như dicalciphosphat, các dẫn chất của cellulose, dẫn chất tinh bột, lactose sấy phun, maltose kết hợp tinh bột,... Hiện nay, có nhiều nhà sản xuất cung cấp các hạt tá dược trợ loại này hoặc bào chế sẵn bột hạt nguyên liệu dập thẳng chứa hoạt chất với nồng độ nhất định để nén viên mà không cần xát hạt.

Ưu, nhược điểm và phạm vi ứng dụng

Các hoạt chất có thể nén trực tiếp cần các đặc tính:

Có tinh thể dạng khối lập phương như kali permanganat, natri clorid hay trong dạng hình thể nhất định như aspirin.

Kích thước hạt có ảnh hưởng tới quá trình nén, tính trơn chảy và phân liều, nhiều chất nén trực tiếp cho viên có độ cứng tốt hơn nếu kích thước hạt từ 100 - 600 μ m.

Có tính kết dính tốt khi dập, thường đặc tính này do bản chất tự nhiên, nhưng cũng có thể được điều chỉnh bởi các yếu tố nhân tạo trong sản xuất.

Phương pháp dập thẳng nhanh, đơn giản, ít gây hư hỏng thuốc nhưng phạm vi ứng dụng hạn chế, ngay cả khi sử dụng tá dược đa năng, vì chỉ thích hợp với viên liều nhỏ, tỷ lệ hoạt chất ít hơn 30%, khó áp dụng cho viên liều cao. Ngoài ra, tá dược thường đắt, khó thu hồi, sửa chữa khi dập viên không đạt.

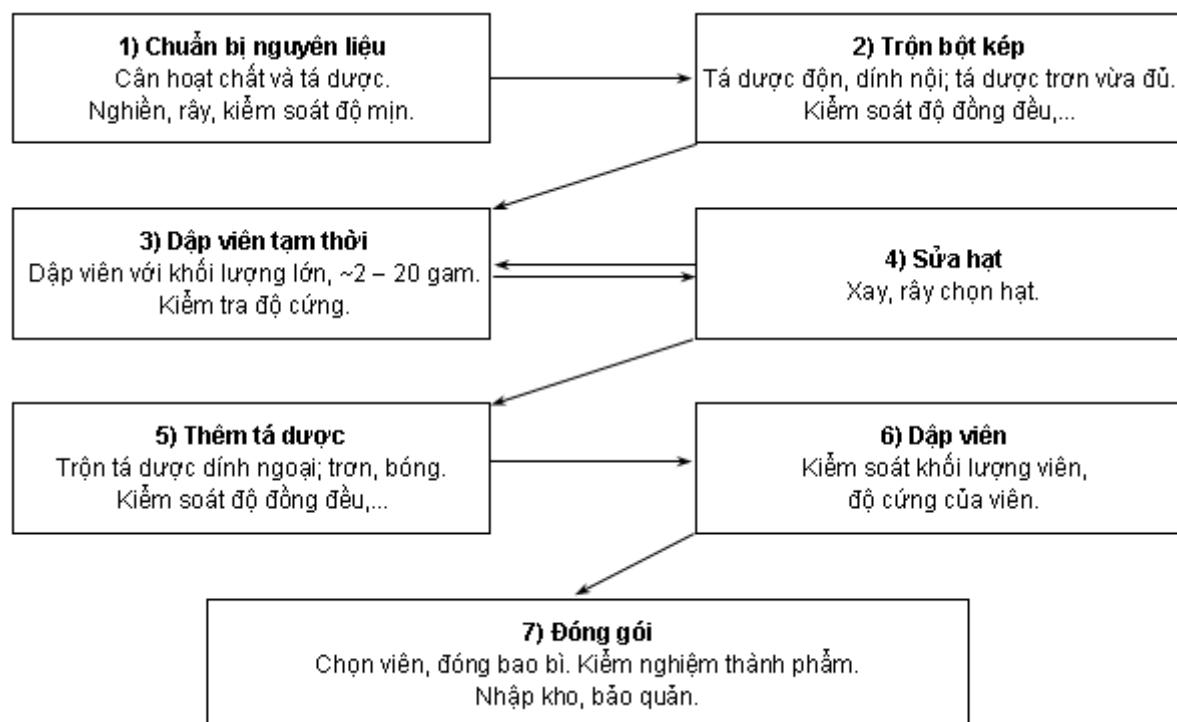
2.3.2. Phương pháp xát hạt khô

Còn gọi là phương pháp dập kép, quy trình bào chế gồm 7 công đoạn như sơ đồ.

Chuẩn bị nguyên liệu: hoạt chất, tá dược được nghiền, rây để có độ mịn thích hợp vì kích thước và hình dạng của chúng có ảnh hưởng đến tính trơn chảy của bột, tính xộp của cốm và độ hoà tan của thành phẩm. Kiểm soát độ ẩm của nguyên liệu, nếu cần thì làm khô bằng biện pháp phù hợp.

Trộn bột kép: hoạt chất, tá dược độn và toàn phần hoặc một phần tá dược dính đã dạng bột được trộn đến đồng nhất trong máy trộn bột khô. Kiểm soát thời gian trộn và sự đồng nhất của hỗn hợp. Phần tá dược dính, rã thêm vào ở giai đoạn này gọi là tá dược dính, rã nội. Tá dược trơn cũng được phối hợp một phần ở giai đoạn này nếu bột khó chảy.

Sơ đồ: Quy trình bào chế thuốc viên nén theo phương pháp xát hạt khô



Dập viên tạm thời hoặc ép để tạo "bánh viên": Mục đích nhằm dùng lực nén hoặc ép khá lớn của máy để làm dính các bột thành khối. Có 2 cách thực hiện:

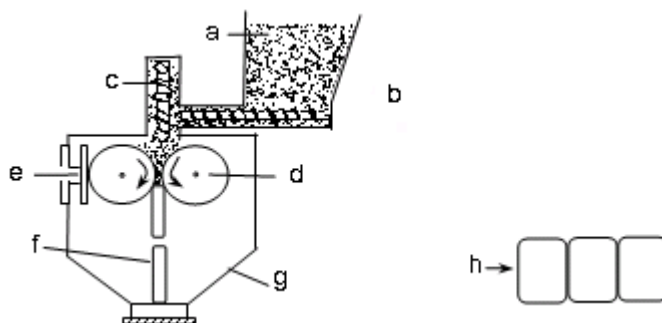
- Dùng máy dập viên kiểu tâm sai: vì máy có lực nén lớn, nén bột thành viên tạm thời, thường có kích thước lớn và khối lượng từ 2 - 20 gam. Cách này hiệu suất và năng suất không cao.

- Dùng máy ép kiểu trục lăn: bột được ép thành những phiến lớn còn gọi là "bánh viên". Máy ép

kiểu trực lăn là máy ép bánh viên hay dùng, khi hoạt động máy ép khối bột đi qua khe hẹp giữa hai trục tròn quay ngược chiều nhau, tạo thành phiến thuốc rất cứng rắn, cách này cho năng suất cao so với dập viên (hình 10.3).

Nghiền tạo hạt và rây: Nhằm tạo hạt có kích thước phù hợp cho dập viên. Có thể giã bằng chày cối và rây chọn hạt thủ công hoặc xay, rây, chọn hạt liên tục bằng máy. Các hạt quá mịn phải đem nén hoặc ép trở lại.

Trong công nghiệp, hệ thống máy chuyên dùng có thể thực hiện liên tục 2 công đoạn ép bánh viên và xay, rây chọn hạt, phần hạt, bột chưa đạt kích thước được chuyển liên tục tới phễu tiếp liệu của máy ép như là bột mới. Hệ thống này cho năng suất cao, ít hao hụt.



Hình 10.3. Sơ đồ cấu tạo máy ép trực lăn (Roller compactor)

a - Phễu tiếp nguyên liệu; b - Vít ép nằm ngang; c - Vít ép thẳng đứng và khử khí.
d - Trục lăn ép hạt; e - Cơ cấu điều áp trên trục lăn; f - Các phiến/bánh thuốc vừa tạo thành;
g - Thùng chứa; h - Các phiến thuốc hay bánh viên (hình phóng lớn).

Trộn hoàn tất: trộn nhẹ nhàng hạt với tá dược trơn - bóng để không làm vỡ hạt, nhưng vẫn đảm bảo tá dược bám đều trên bề mặt hạt. Có thể trộn bằng chày cối hoặc dùng máy trộn, như máy trộn kiểu trống quay để tránh bụi và để điều chỉnh tốc độ, bảo đảm hạt giữ được hình dạng đã có.

Trong trường hợp có tá dược dính, rã ngoại, thì phải trộn vào hạt trước khi trộn tá dược trơn - bóng. Cần xác định tỷ lệ, thứ tự và thời gian trộn phù hợp nhất.

Dập viên: bằng máy tam sai hoặc xoay tròn.

Ưu, nhược điểm và phạm vi áp dụng

Hiệu suất xát hạt khô thấp do tá dược dính khô kém hiệu quả so với dùng ướt, tỷ lệ hạt đạt tiêu chuẩn ngay từ lần đầu thấp, bột thuốc có thể phải dập lại nhiều lần.

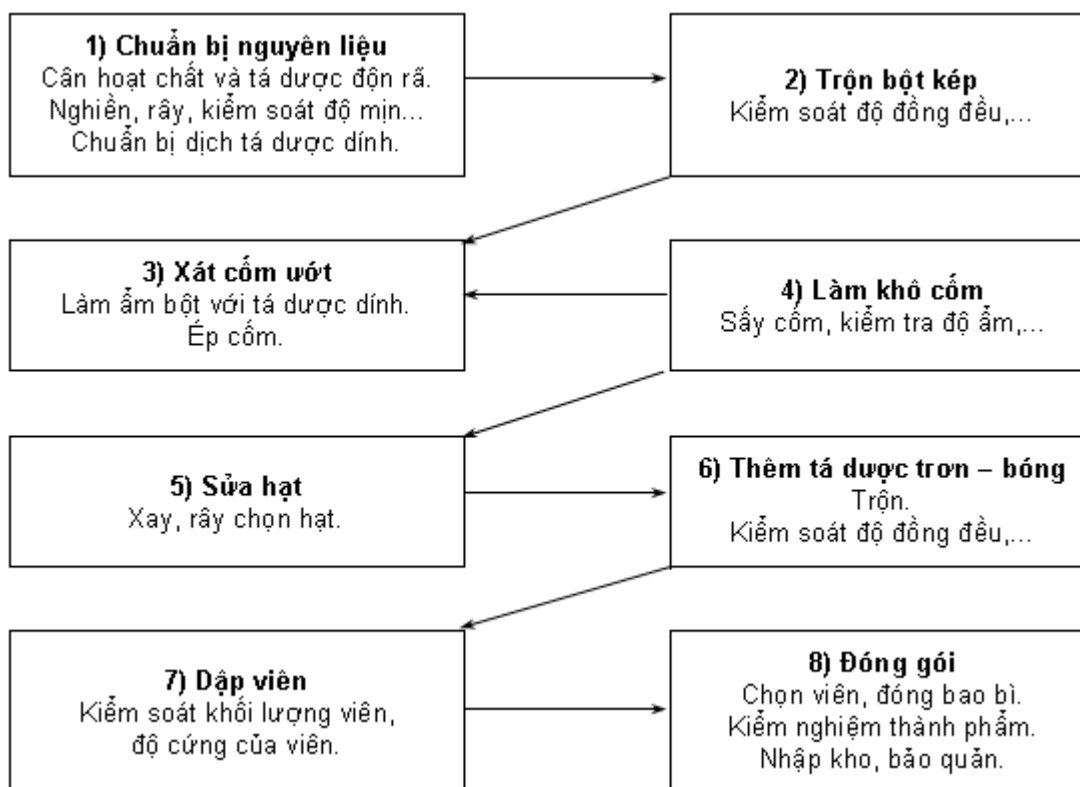
Giá thành cao do hao mòn máy móc lớn, đầu cho tư thiết bị chuyên dùng, lượng tá dược dính cần nhiều hơn,..

Thích hợp cho các hoạt chất kém bền với nhiệt, ẩm như các vitamin, natri hidro carbonat, kháng sinh, enzym,...

Phương pháp xát hạt khô ít thông dụng là chọn lựa cuối cùng so với phương pháp xát hạt ướt và phương pháp nén trực tiếp.

2.3.3. Phương pháp xát hạt ướt

Quy trình gồm 8 công đoạn như sơ đồ.



Chuẩn bị nguyên liệu, trộn bột kép: tương tự như trường hợp xát hạt khô, tuy nhiên việc kiểm soát độ ẩm ít quan trọng hơn.

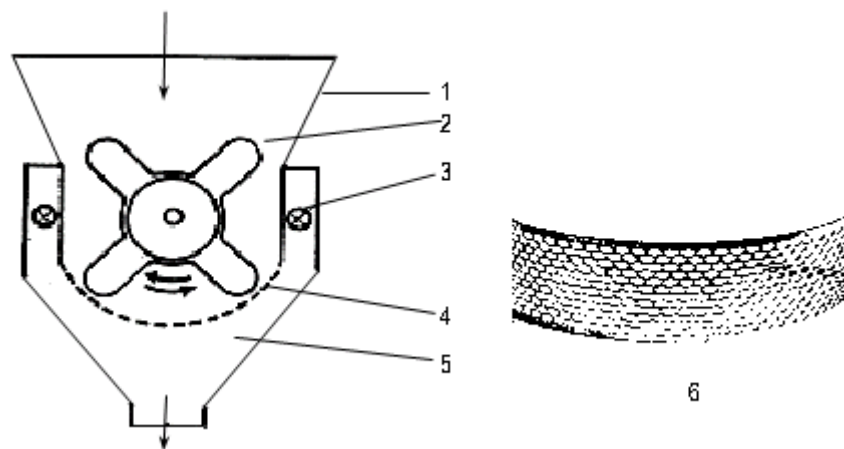
Làm ẩm và xát cốm: Trong quy trình xát hạt ướt cổ điển, tá dược dính thường được sử dụng ở trạng thái lỏng như hồ tinh bột, dung dịch PVP, siro,... Chất nhuộm màu, chất đệm pH, điều vị, chất bảo quản,... nếu có, thường được thêm vào tá dược dính.

Làm ẩm khối bột bằng cách thêm dần tá dược dính vào hỗn hợp bột trong dụng cụ thích hợp như chày cối, hoặc máy nhào trộn kiểu lưỡi cày hoặc cánh xoáy. Nhồi, trộn khối bột tới trạng thái ẩm đều và đủ kết dính. Lượng tá dược dính ướt cần được xác định trước, sao cho vừa đủ. Quá nhiều sẽ làm khối ẩm chảy lỏng, không xát được cốm hoặc là cốm quá cứng, quá ít thì bột không đủ kết dính thành hạt, sẽ vỡ vụn gần như trở lại trạng thái ban đầu. Tá dược dính dạng khô cũng có thể được trộn đồng nhất trong khối bột rồi phun từ từ dung môi (nước, cồn,...) để hoà tan một phần tá dược hoặc hoạt chất đến khi khối bột đủ ẩm và dính.

Khối ẩm được xát bằng tay hoặc ép bằng máy qua một lưới bằng thép không gỉ có kích thước mắt lưới thích hợp, từ 0,1mm - vài mm, tạo ra cốm thuốc dạng hạt hoặc sợi xóp. Máy ép cốm hay xát cốm có nhiều loại như kiểu trục ép vít nằm ngang, kiểu xoay tròn ép bằng cách quay, kiểu rung đu đưa (xem hình 10.4). Lực ép khi xát cốm, loại máy xát có ảnh hưởng tới độ dính chắc hay cấu trúc xóp của hạt sau này.

Làm khô cốm: Thường làm khô bằng nhiệt độ cao trong tủ sấy hay máy sấy. Nếu dung môi khan như ethanol cần có giai đoạn khử hơi cồn với máy sấy có bộ phận thông khí khô, lạnh để chống cháy nổ. Nhiệt độ sấy khô thường không chế khoảng 50 - 70°C để tránh hư hoạt chất, làm thay đổi tính chất của tá dược. Tốc độ sấy cũng cần lưu ý tránh bốc hơi không đều làm cho bề mặt cốm bị cứng nhưng bên trong vẫn chưa khô, nên có những thao tác xử lý thích hợp ở khâu này. Thời gian sấy khô thường phải kéo dài nhiều giờ để cốm khô, đạt độ ẩm nhất định.

Độ ẩm của cốm có ảnh hưởng tới nhiều thông số khác như hàm lượng hoạt chất, độ ổn định, khả năng dính, độ cứng của viên..., cần phải được kiểm soát chặt chẽ và ổn định, nhưng thường khác nhau tùy theo công thức, nói chung độ ẩm của hạt nên thấp hơn 7%.



Hình 10.4. Máy xát hạt ướt kiểu dao động đu đưa

1 - Thùng chứa nguyên liệu. 2 - Trục ép. 3 - Vít giữ lưới. 4 - Lưới (rây) bằng thép.
5 - Thùng hứng cốm. 6 - Lưới bằng thép inox (hình phóng lớn).

Sửa hạt: thiết bị tương tự quy trình xát hạt khô nhưng đi từ cốm, nếu sợi cốm khô, ít có hạt nhỏ, rời thì giã, xay nghiền trước khi rây và ngược lại có thể rây lấy hạt nhỏ trước.

Một số thiết bị hiện đại có thể thực hiện liên tục, nhanh việc xát hạt ướt và sấy... như máy xát hạt đa năng, ép đùn sợi cốm, cắt phân chia thành hạt và sấy trên máy sấy đĩa xoay hoặc băng chuyền hoặc sấy rất nhanh bằng máy sấy tầng sôi, cho hạt khô và khá tròn đều.

Trộn hoàn tất: tương tự quy trình xát hạt khô. Ở công đoạn này, nếu có tá dược rã ngoại, chất thơm hoặc các chất dễ thăng hoa, tinh dầu dễ bay hơi,... thì trộn vào cốm trước khi trộn tá dược trơn - bóng.

Dập viên: bằng máy xoay tròn hoặc tâm sai.

Ưu điểm và phạm vi áp dụng

Tá dược: sử dụng tá dược rã tiền, nhất là với tá dược dính như hồ tinh bột, dịch gelatin,... nhưng cốm vẫn chịu nén, viên bền chắc, đạt được chất lượng theo yêu cầu.

Máy, thiết bị: cho phép sử dụng dụng cụ, máy móc rất linh động, có thể kết hợp công cụ thô sơ như cối chày, rây, tủ sấy, máy dập viên tâm sai đơn giản để sản xuất, đến sử dụng các máy móc đa năng hiện đại để làm hạt như máy làm hạt liên hoàn: trộn bột - làm ẩm - ép hạt - sấy khô hoặc máy xát hạt kiểu sấy tầng sôi... cho năng suất cao, chất lượng tốt.

Nhược điểm và khắc phục

Nhược điểm chính là sử dụng nước làm ẩm và phải sấy khô ở nhiệt độ cao, thời gian kéo dài không áp dụng cho dược chất không chịu được nhiệt và ẩm, có thể khắc phục bằng xát hạt với dung môi khan như isopropanol, ethanol, methanol, hoặc sử dụng các thiết bị xát hạt và làm khô rất nhanh kiểu nồi bao kết hợp sấy khô, hoặc kiểu sấy tầng sôi; máy xát hạt đa năng, sấy vi sóng,...

Phạm vi áp dụng: Rất thông dụng, là phương pháp lựa chọn hàng đầu cho các chất không kỵ nhiệt và độ ẩm, đồng thời, có thể áp dụng cho cả những hoạt chất ổn định không cao lắm như các vitamin, kháng sinh, natri hydrocarbonat,... bằng cách sử dụng các biện pháp khắc phục.

2.3.4. Các phương pháp xát hạt khác

Xát hạt bằng sấy phun sương

Dùng máy sấy phun sương để làm hạt, còn gọi là kỹ thuật tinh vân hoá.

Hoạt chất và tá dược hoà tan hay phân tán thành hỗn hợp dịch với nồng độ thích hợp và sấy khô tạo hạt qua thiết bị sấy tinh vân hoá. Hạt thuốc đạt được kích thước đồng nhất và có dạng hình cầu thích hợp cho nén viên. Áp dụng cho hoạt chất kém ổn định như enzym papain, eslase, lysozyme, cao mật động vật, dịch chất được thảo,... hoặc tạo hạt trợ các tá dược cho dập thẳng như dẫn xuất tinh bột, cellulose, lactose,...

Xát hạt từng phần hay phương pháp phối hợp: Trong công thức viên nén có nhiều hoạt chất với độ ổn định khác nhau; hoặc có hoạt chất vi lượng, sẽ áp dụng nhiều phương pháp để xử lý xát hạt như:

- *Xát hạt từng phần:* Chỉ xát hạt đối với hoạt chất có số lượng lớn, hoạt chất có lượng nhỏ (vi lượng), không cần xát hạt, mà trộn vào hạt trước khi dập viên.

- *Xát hạt phối hợp:* Chọn nhiều cách xát hạt như xát hạt ướt với hoạt chất ổn định với nhiệt độ ẩm; xát hạt khô hoặc xát hạt với dung môi khan,... với hoạt chất kém ổn định.

Xát hạt bằng nhiệt nóng chảy tá dược: Một số chất, nhất là tá dược ngậm nước kết tinh có thể sấy hoặc đun tới nhiệt độ nóng chảy, phóng thích nước kết tinh, tạo thành khối ẩm có thể ép cối hay xát bằng hạt qua rây. Các acid dùng trong viên sủi bọt (acid citric, acid tartric, acid fumaric...) có thể áp dụng phương pháp này ở nhiệt độ khoảng 95 - 115°C.

Tạo hạt bằng phương pháp đặc biệt: Trong bào chế các viên phóng thích biến đổi, các hạt, vi hạt có thể được bào chế theo nhiều phương pháp đặc biệt như bao, ngưng giọt đông tụ, tách pha, đun nóng chảy sáp ong, parafin, P.E.G 6.000 - 10.000,... ở nhiệt độ khoảng 60 - 65°C, phối hợp các thành phần hoạt chất, chất phụ và tạo hạt.

2.4. Dập viên

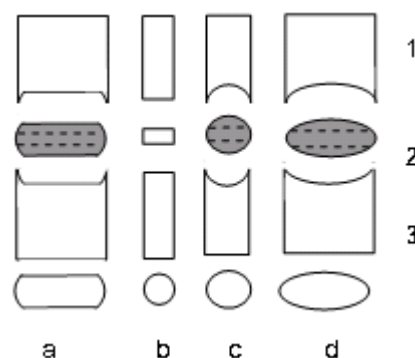
Hỗn hợp bột, hạt đạt tiêu chuẩn kỹ thuật, được phân liều theo thể tích vào buồng nén và được nén trên máy chuyên dùng gọi là máy dập viên.

Các loại máy dập viên

Có 2 kiểu máy dập viên: kiểu tâm sai và kiểu xoay tròn. Dù là loại nào, trong cấu tạo của máy đều có các bộ phận chính: chày cối, phễu tiếp liệu, nguồn động lực,...

Chày và cối: Chày cối là bộ phận công cụ quan trọng, để nén viên và quyết định hình dạng kích thước viên nén. Một bộ cối chày gồm 1 cối, 1 chày trên và 1 chày dưới. Ba thành phần này phải luôn luôn đồng bộ và đi cùng với nhau nhưng có thể được chế tạo với nhiều kiểu, dạng khác nhau như bộ có dạng trụ dẹt, phẳng, trụ lồi, hình elip, hình nhộng,... (hình 10.5).

Vật liệu chế tạo bộ cối chày thường bằng thép hợp kim chrome, niken có độ cứng rất cao, ít bị ăn



Hình 10.5. Một số dạng chày cối và viên nén tương ứng :

- 1 - Chày trên.
- 2 - Viên nhìn ngang.
- 3 - Chày dưới.
- a - Viên hình con nhộng (caplet).
- b - Viên trụ dẹt, mặt phẳng.
- c - Viên hình cầu, có vạch nổi.
- d - Viên hình quả trứng (oval).

mòn do oxy hoá, chịu tác động của các yếu tố như nhiệt độ cao, áp suất lớn, ma sát,... Để tăng độ bền, chày cối có thể còn được mạ chromium, niken, hoặc phủ composit đặc chủng, polytetrafluoro ethylen.

Đầu chày có kích thước thật vừa khít với cối và thường được quy định thống nhất. Các cỡ chày thường dùng có đường kính khoảng từ 5mm, 7,5; 10; 12,5 đến 25 mm hoặc lớn hơn hàng chục mm (35mm - 40mm), trên mặt đầu chày có thể có các chi tiết nổi hoặc chìm (số, ký hiệu, logo, gạch ngang...) để tạo hình trên mặt viên.

Nguồn động lực và trục cam: Các máy dập viên chạy điện với động lực là motor với công suất thích hợp. Trục cam truyền chuyển động từ nguồn động lực tới cối chày và tùy theo kiểu máy tam sai hoặc máy xoay tròn mà cách thức truyền động lực sẽ khác nhau.

Phiếu tiếp liệu: Chứa bột, hạt thuốc sẽ dập viên và cung cấp một thể tích nhất định cho buồng nén theo chu kỳ.

Các bộ phận khác: vít phân liều thuốc, vít chỉnh áp lực nén viên, bộ phận thu hồi, chống bụi, mô tơ và nhiều phụ kiện khác.

Những máy hiện đại còn nhiều chi tiết cải tiến như cơ cấu cấp nguyên liệu, khử ứng lực chống vỡ viên..., kể cả loại có những cơ cấu đo đếm số lần dập - đếm viên, chỉ báo tốc độ của mô tơ hoặc kiểm soát theo hướng tự động hoá và các máy đặc biệt, dập nhiều lớp, dập bao viên, dập viên vi lượng, viên liều cao,... Các máy dập viên dùng cho nghiên cứu còn lắp đặt thiết bị đo lực dập của máy lên chày trên, chày dưới và vách cối khi máy hoạt động, gắn với computer để xử lý số liệu.

2.4.1. Máy dập viên tam sai

Còn gọi là máy tiến lùi hay máy đơn trạm. Đây là máy đơn giản nhất, phát triển từ dụng cụ dập viên bằng tay thành máy quay tay, rồi máy chạy bằng mô tơ.

Các đặc trưng về cấu tạo và vận hành:

Bộ chày cối: Cối được gắn cố định trên sàn máy. Tùy công suất của máy có thể có từ 1 - 5 lỗ cối tương ứng với 1 - 5 bộ cối chày. Bộ chày dưới là đáy cối, có thể điều chỉnh để tạo thể tích cho phòng nén hay thể tích khối thuốc. Bộ chày trên gắn trên piston có thể chuyển động lên xuống để nén viên.

Phiếu tiếp liệu: Còn gọi là bàn trượt có thể chuyển động tới lui trên sàn với 3 chức năng: tiếp liệu, gạt bằng để loại hạt thừa và đẩy viên nén ra.

Trục cam: nhờ thiết kế kiểu lệch tâm (sai tâm) trục cam giúp truyền chuyển động xoay tròn từ mô tơ thành chuyển động tiến lùi của phiếu tiếp liệu, chuyển động xuống lên của chày trên khi dập và lên xuống của chày dưới trong kỳ tiếp nhận bột và đẩy viên lên.

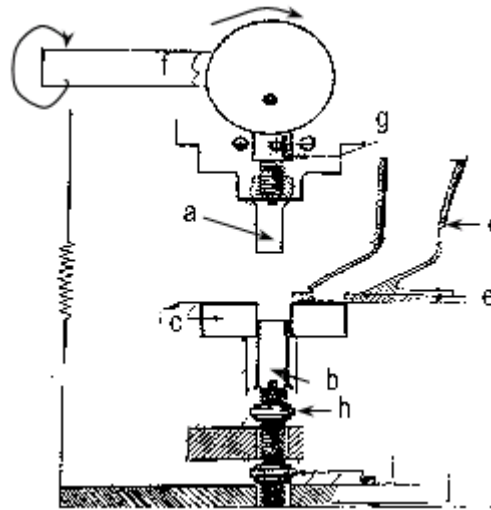
Các giai đoạn dập viên: Một chu kỳ dập viên của máy có 4 giai đoạn: tiếp hạt, gạt hạt thừa, dập viên và đẩy viên ra khỏi cối (hình 10.6 A và B).

Ưu, nhược điểm

Ưu điểm:

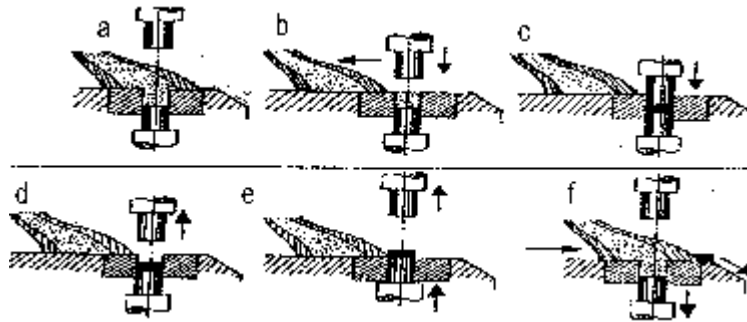
- Công lực của máy: máy dập viên tam sai có lực nén lớn, có thể đạt 45.000Nm^{-2} , nên có thể dập viên cần độ cứng cao, hoặc những viên có đường kính lớn (trên 20mm), như viên hoà tan, viên sủi

bột, dập viên tạm thời để xát hạt khô.



Hình 10.6.A. Sơ lược cấu tạo của máy dập viên tâm sai:

- a - Chày trên, b - Chày dưới, c - Cối, d - Phễu tiếp liệu, e - Bàn trượt
- f - Motor và trục cam mang đĩa nén tâm sai.
- g - Piston mang chày trên và vít chỉnh lực nén.
- h - Piston chày dưới và vít chỉnh vị trí cao nhất của mặt chày.
- i - Vít chỉnh khối lượng hạt. j - Bàn máy.



Hình 10.6.B. Các giai đoạn dập viên trên máy tâm sai:

- a - Chày trên đi lên, phễu tiếp liệu đi tới tiếp nguyên liệu chảy vào cối.
- b - Phễu lùi lại, gạt hạt bằng với mặt cối, chày trên đi xuống.
- c - Chày trên tiếp tục nén xuống khối thuốc. d - Chày trên đi lên.
- e - Chày dưới đẩy viên lên, cao ngang bề mặt cối.
- f - Phễu đi tới đẩy viên ra, nguyên liệu được tiếp lại vào cối (chu kỳ lặp lại).

- Công suất: với máy một chày khoảng 1500 - 5000 viên/giờ; với máy nhiều chày, năng suất tăng lên 4000 - 15000 viên/giờ.

- Đơn giản khi tháo lắp, điều chỉnh, vận hành, vệ sinh máy.

Nhược điểm:

- Bột, hạt dễ bị phân lớp do phễu tiếp liệu di chuyển tiến - lùi liên tục khi vận hành.

- Do khi dập chỉ có chày trên chuyển động đi xuống trong khi chày dưới đứng yên nên lực dập chỉ do chày trên tạo ra, nói cách khác lực nén chỉ tác động lên một mặt viên nên sự phân phối lực nén trên khối thuốc không đều làm cho tính xốp của viên có nguy cơ không đều.

2.4.2. Máy dập viên xoay tròn

Còn gọi là máy mâm quay, máy quay tròn, máy đa trạm (hình 10.7 A và B).

Đặc điểm về cấu tạo và vận hành: máy mang 3 chi tiết, thể hiện những thay đổi quan trọng trong nguyên lý hoạt động dẫn đến năng suất cao.

Bộ chày cối: Có nhiều bộ chày cối trên mỗi máy, thường có trên 10 bộ đến hàng chục bộ. Các cối được gắn trên một mâm tròn ở vị trí cách đều nhau theo một cung đồng nhất, tương ứng với mỗi cối có chày trên và chày dưới. Khi mâm mang cối xoay tròn, các bộ chày cũng quay theo, đồng thời di chuyển lên xuống theo các rãnh điều khiển.

Phễu tiếp liệu: Đặt cố định nên được coi như trạm tiếp liệu, một máy có thể có nhiều trạm, tương ứng với số lần đập ở một thời điểm. Khi chạy đến trạm tiếp liệu vị trí chày dưới tương ứng với đáy cối, hạt thuốc chảy đầy cối, sau đó phần hạt thừa bị gạt lại bởi một cần cố định.

Cơ cấu truyền lực nén: Mâm xoay tới một vị trí nhất định, hai bánh xe tròn đặt thẳng đứng, truyền lực từ motor, sẽ ép vào chày trên và chày dưới, đưa chúng tiến gần lại với nhau trong lòng cối, nén chặt khối bột và hạt thành viên. Quá trình nén xảy ra từ từ và đều hơn trên cả hai bề mặt viên thuốc.

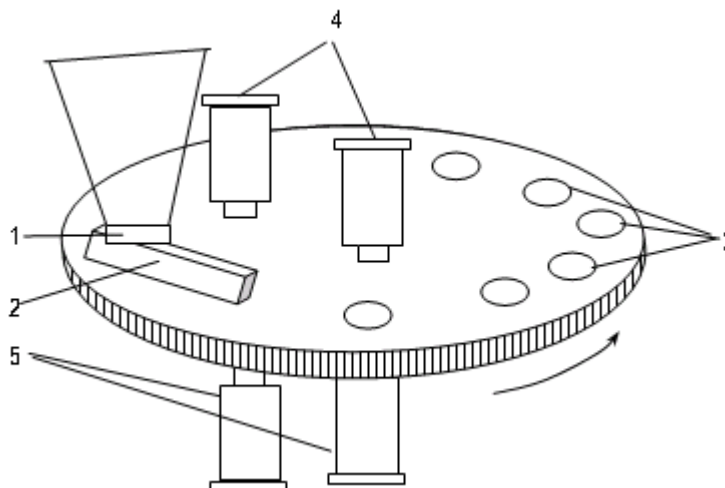
Các giai đoạn đập viên: Máy xoay tròn có chu trình đập tương tự máy tam sai, gồm có 4 giai đoạn: tiếp hạt, gạt hạt thừa, đập viên, đẩy viên ra khỏi cối; tuy nhiên cách vận hành hoàn toàn khác. Giai đoạn tiếp hạt xảy ra khi cối chuyển động tới phễu tiếp liệu cố định; phần hạt thừa cũng bị gạt lại khi cối chuyển động qua cần gạt cố định gắn ở vị trí sau phễu. Việc đập viên xảy ra khi cối chày di chuyển đến 2 bánh xe đập, cả 2 chày đều di chuyển đến gần nhau tạo lực ép. Viên thuốc được gạt ra khỏi cối nhờ cần gạt cố định. Chu trình đập được thực hiện liên tục bởi từng bộ chày cối, tạo ra viên liên tục. Số bộ cối chày càng nhiều, tốc độ mâm quay càng nhanh, năng suất đập càng cao.

Ưu, nhược điểm:

- Công lực của máy: máy đập viên kiểu xoay tròn có lực nén trung bình khoảng $5000 - 10.000 \text{ Nm}^{-2}$, do đó thích hợp hơn với những viên có đường kính nhỏ $\leq 20 \text{ mm}$.

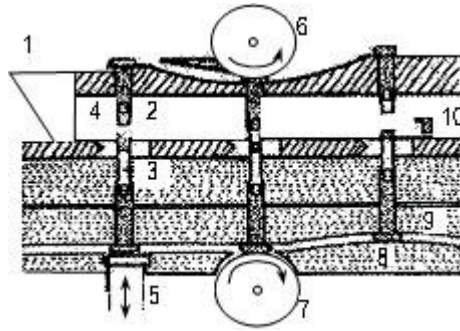
Công suất: Máy cho năng suất cao, với máy loại nhỏ đạt khoảng $20.000 - 50.000$ viên/giờ, nhưng với những máy nhiều bộ chày cối, tốc độ cao có thể đạt $100.000 - 720.000$ viên/giờ.

Sự cố định của phễu tiếp liệu giúp giảm nguy cơ phân lớp của cốm trong quá trình đập. Cho phép tiếp tục cải tiến để thành máy đập viên nhiều lớp, máy bao bằng cách đập...



A. Sơ lược cấu tạo của máy xoay tròn:

- 1 - Mâm xoay tròn mang nhiều cối. 2 - Phễu và trạm tiếp liệu.
3 - Các cối. 4 - Các chày trên. 5 - Các chày dưới.



- B. Các giai đoạn dập viên trên máy xoay tròn:
1 - Phễu - trạm tiếp liệu. 2 - Chày trên. 3 - Chày dưới.
4 - Hạt đã chứa trong cối. 5 - Lườn điều chỉnh thể tích thuốc.
6 - Bánh nén chày trên. 7 - Bánh nén chày dưới.
8 - Chày dưới ở vị trí đẩy viên nén ra. 9 - Mâm xoay. 10 - Thanh gạt viên.

Hình 10.7. Máy xoay tròn và các giai đoạn dập viên

Như vậy, mỗi loại máy dập viên có những đặc điểm và ưu thế riêng và có thể so sánh như sau (xem bảng 10.3):

Bảng 10.3. So sánh 2 loại máy dập viên

TT	Nội dung	Máy tâm sai	Máy xoay tròn
1	Phễu tiếp liệu	Chuyển động tới lui	Gắn cố định
2	Cối	Cố định	Chuyển động
3	Lực nén	Áp suất nén lớn, lực nén từ chày trên nên chỉ nén từ mặt trên của viên. Máy dập mạnh gây rung, ồn.	Áp suất nén nhỏ hơn, lực nén chia đều 2 bề mặt viên. Máy chạy êm, ít rung.
4	Phân phối hạt	Thuốc dễ bị phân lớp, khó đồng đều khối lượng viên.	Thuốc ít bị phân lớp, dễ đồng đều khối lượng viên.
5	Năng suất	Thấp	Cao hơn nhiều so với máy tâm sai.
6	Áp dụng	Thích hợp cho nghiên cứu, quy mô sản xuất vừa, dập viên sủi bọt, viên tạm thời trong xát hạt khô.	Thích hợp cho sản xuất lớn, công nghiệp. Khó dập viên lớn với đường kính trên 20 mm.

Ngoài hai kiểu máy dập viên kể trên còn có những máy với chức năng đặc biệt như máy tốc độ cao, máy dập viên nhiều lớp, máy dập bao viên, máy dập trên vi lượng...

2.4.2. Sử dụng máy dập viên

Có nhiều thao tác và ở mỗi loại máy có thể khác đôi chút, song có thể tiến hành theo các bước cơ

bản sau:

Chuẩn bị máy: Lắp chày cối: đặt chày dưới hợp với cối ở vị trí định sẵn, tiếp theo lắp chày trên sao cho đồng tâm, trùng khớp chày dưới và cối sau khi quay thử máy. Tiếp đó lắp các bộ phận khác như phễu, bàn dẫn viên,... Việc này ở máy xoay tròn phức tạp hơn nhiều so với máy tâm sai.

Điều chỉnh khối lượng viên: Khối lượng viên thuốc phù hợp với liều lượng hoạt chất trong nó và được điều chỉnh trên máy bằng thể tích của cối. Thể tích này được xác định bởi vị trí thấp nhất của chày dưới trong lòng cối, hay còn gọi là phòng nén. Máy dập viên tâm sai được điều chỉnh bởi hệ thống vít gắn piston mang chày dưới. Máy dập viên xoay tròn được điều chỉnh bởi "lườn" dưới, hướng chày cối đến vị trí của phễu hay trạm nhận nguyên liệu.

Muốn điều chỉnh khối lượng viên, có thể theo một trong hai cách:

Dò tìm khối lượng: Dập thử một số viên ban đầu, sau mỗi lần dập thử (quay máy bằng tay), lại cân viên, nếu nhẹ thì tăng, nếu nặng thì giảm thể tích phòng nén.

Cân trước khối lượng thuốc: Cân lượng hạt thuốc bằng khối lượng viên cần dập, dồn nhẹ thuốc vào phòng nén, nếu đầy sẽ tăng phòng nén cho đủ, nếu vơi sẽ giảm phòng nén tương ứng.

Điều chỉnh độ cứng của viên: Độ cứng của viên được tạo ra bởi sức nén của chày trên trong máy tâm sai và cả 2 chày trong máy xoay tròn. Việc điều chỉnh có thể coi như xác định khoảng cách của 2 chày tại thời điểm dập khối thuốc. Nói khác đi, với một khối lượng - thể tích hạt thuốc định trước, khoảng cách càng gần thì chiều dày của viên càng mỏng (viên càng bị nén chặt), độ cứng tăng tương ứng và ngược lại. Thực hiện bằng cách chỉnh hệ thống vít gắn piston mang chày trên máy tâm sai hoặc chỉnh 2 bánh nén trên dưới trong máy xoay tròn.

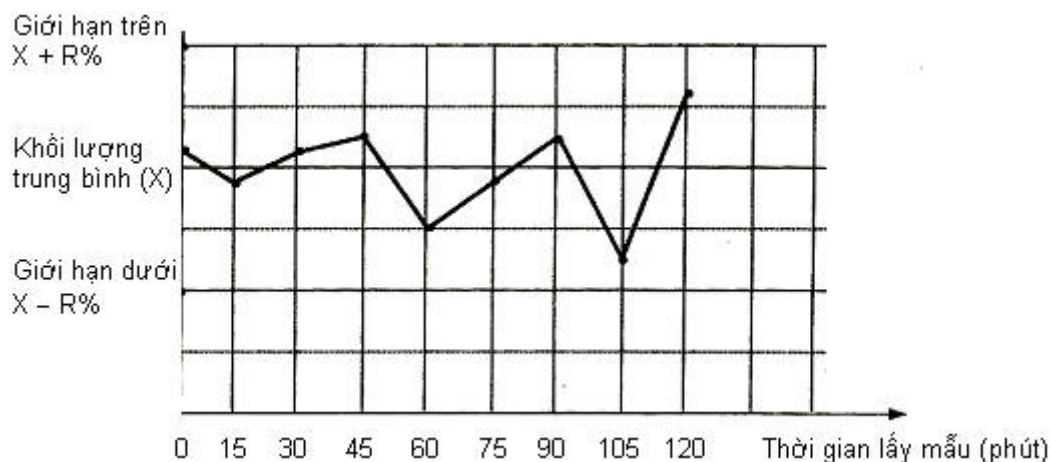
Theo dõi quá trình dập viên: Nhân viên sử dụng máy phải luôn trực bên máy để theo dõi máy vận hành, xử lý kịp thời các sự cố có thể gặp. Kiểm tra khối lượng và đo độ cứng của viên sau mỗi 15 - 30 phút trong suốt mẻ thuốc. Nên theo dõi khối lượng viên bằng biểu đồ, (xem hình 10.8).

Đồng thời quan sát, nhận xét hình thức của viên, loại bỏ viên xấu,...

Tiếp côm cho máy, phễu tiếp hạt thường nhỏ nên cần tiếp hạt thuốc sau một thời gian nhất định cho hết lô (mẻ) thuốc.

Bảo quản, trì máy: Sau khi dập xong mẻ thuốc, cần vệ sinh máy như làm sạch bụi trên bề mặt máy ở mọi chi tiết và bôi dầu chống sét rỉ. Phải lau bộ chày cối hoặc rửa sạch bằng nước, lau thật khô và bôi dầu chống sét rỉ và bảo quản cẩn thận.

Máy phải có lý lịch theo dõi và bảo trì định kỳ để bảo đảm tính năng của máy vì máy ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng và hình thức của viên thành phẩm.

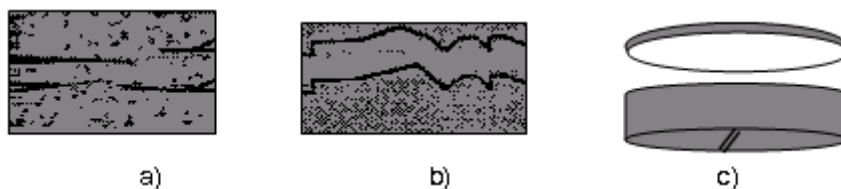


Hình 10.8. Biểu đồ theo dõi khối lượng viên nén

2.4.3. Một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng viên nén

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng viên nén, sự ảnh hưởng này có thể nhận biết ngay sau khi dập viên, cũng có khi chỉ nhận biết được sau một thời gian bảo quản. Sau đây là một số biểu hiện chất lượng viên không tốt quan sát được khi nén viên:

- Viên dễ vỡ hay không đạt độ cứng: có thể do công thức mà lượng chất dính chưa đủ hoặc áp suất dập viên của máy chưa đủ.
- Viên không đồng đều khối lượng: do phân liều không đều, gặp phải khi hạt thuốc chảy không đều, máy rung quá mạnh hoặc tốc độ máy quá nhanh, làm hạt thuốc bị phân lớp trên phễu tiếp liệu.
- Bề mặt viên thuốc không đều: có thể chày bị ăn mòn, rỗ mặt, bề mặt không đủ độ nhẵn, hoặc hạt thuốc bị dính do quá ẩm. Bề mặt không đều có thể còn do viên có màu và trộn màu không đồng nhất khiến bề mặt viên bị đốm. Ngay cả viên không nhuộm màu thì "độ trắng" của mỗi thành phần, nhất là của cốt và tá dược trơn bóng không như nhau cũng làm cho bề mặt viên không đẹp do không chú ý khi pha trộn.
- Mặt dưới của viên bị vỡ: do chày dưới đẩy viên không đủ cao, viên không trượt ra khỏi cối dễ dàng hoặc dính chày dưới.
- Mặt trên của viên bị bong: thường do tá dược dính kém cộng với chọn lực nén quá lớn, phải dò tìm lại lực nén ở mức tối ưu hay vùng tới hạn của áp lực nén phù hợp với công thức. Sức nén quá lớn cũng làm cho viên nứt ngang hoặc đứt gãy lớp. Hiện tượng này cũng có nguyên nhân phụ thêm là cốt quá khô giòn, cần xử lý để tăng độ ẩm cho hạt (hình 10.9).



Hình 10.9. Một số hình thức viên bị khiếm khuyết

a – Viên bị dọc nứt. b – Viên bị nứt vỡ ngang. c – Viên bị đứt chỏm

Ngoài ra mặt trên của viên có thể bị nổi gờ, có chỏm tròn, thường gặp ở máy dập tam sai. Nguyên nhân là do chày trên cũ mòn, thu nhỏ đường kính,...

Các hiện tượng và nguyên nhân làm viên kém phẩm chất như nêu trên chỉ là điển hình, chủ yếu thuộc yếu tố nội tại của hạt thuốc, chất lượng chày cối và thông số vận hành máy. Còn nhiều yếu tố bên ngoài ảnh hưởng tới chất lượng của viên như môi trường nhà xưởng, bao bì và điều kiện bảo quản sau khi xuất xưởng.

2.5. Bao bì

Chức năng của bao bì là bảo vệ viên tránh tác động của môi trường và giúp viên tránh bị vỡ, xước bề mặt trong vận chuyển, bảo quản.

2.5.1. Các kiểu bao bì

Có 2 loại: đóng từng viên và nhiều viên.

Loại đóng từng viên:

Gói: Mỗi viên được ép kín vào 1 khoảng nhỏ.

Vi: Mỗi viên được ép vào khuôn riêng và nhiều viên được đặt chung trên 1 diện tích nhất định, phù hợp với liều dùng 3 - 5 ngày hay nhiều hơn. Hình thức này rất được ưa chuộng vì tính bảo vệ khá tốt và tiện dụng, tự động hoá trong sản xuất. Dạng vỉ xé và vỉ bấm hiện là dạng thông dụng nhất.

Loại đóng nhiều viên:

Gồm lọ, hộp, gói và ống. Thích hợp với các thuốc dùng đa liều, dài ngày hoặc để tiết kiệm chi phí.

Trong thực tế có thể kết hợp 2 loại để tăng khả năng bảo vệ cho thuốc: viên trong túi, gói và đặt trong ống, chai lọ.

Các yêu cầu chung của bao bì:

Độ kín: Phải hàn, dán kín với túi, gói, vỉ hoặc nắp nút kín với chai lọ bằng cơ cấu vít xoáy và làm kín bằng sáp, parafin rắn, xi hoặc màng dán thích hợp,...

Tránh viên bị va chạm: Viên có thể bị vỡ, mài mòn khi chuyên chở, chuyển dịch nên phải được giữ tương đối cố định trong bao bì: thể tích bao bì không quá lớn, dùng bông hoặc một lò xo nhựa để chèn trên miệng chai lọ, ống.

Chống ẩm: Bản thân bao bì phải có khả năng bảo vệ chống ẩm và kiểu bao bì cũng ảnh hưởng tới đặc tính này. Nếu viên nhạy cảm với ẩm: viên sủi bọt, viên bao đường,... nên dùng thêm các chất chống ẩm, khử ẩm như silicagel, calci oxid, diatomit... Các chất khử ẩm thường đóng trong các gói giấy, tốt nhất là giấy hút ẩm "một chiều", chỉ cho hơi ẩm đi vào nhưng không cho hơi ẩm thoát ra. Các gói chống ẩm được đóng cùng với thuốc, sẽ hấp thu hơi ẩm có trong bao bì để bảo vệ thuốc, rất hay dùng với chai, lọ, ống.

2.5.2. Vật liệu chế tạo bao bì

Vật liệu chế tạo ống, chai, lọ có thể bằng thủy tinh, nhựa dẻo (PE, PVC, PP, PS,...) hoặc hợp kim và có thể kết hợp nhiều loại vật liệu với nhau. Nhiều loại nhựa và phụ gia có thể được phối hợp với nhau để tăng khả năng chống thấm khí, thấm ẩm và cản quang cho bao bì.

Vật liệu để chế tạo vỉ là nhôm, nhựa dẻo PE, PP, PS hoặc cellulose. Chúng được ép thành phiến

mỏng như màng nhôm, màng nhựa dẻo trong suốt celophan hoặc kết hợp nhôm, nhựa như màng nhôm tráng nhựa PE,... Với loại vỉ bấm, giấy hay màng mỏng được in nhãn, còn phiến nhựa mỏng được ép thành khuôn phù hợp với hình dạng của từng chế phẩm. Các máy ép dán tự động sẽ gặt viên vào từng khuôn, dán phủ màng và cắt thành từng đơn vị (viên) hoặc từng vỉ nhiều viên. Để làm kín các mép tiếp xúc giữa 2 lớp vật liệu xung quanh mỗi viên, có thể dán bằng keo dán, bằng các mép gấp cuộn hoặc nếp gợn sóng; hay hàn nhiệt và tốt hơn là hàn nguội bằng ép áp lực.

Trong khâu đóng gói thuốc viên, môi trường cần điều hoà nhiệt, khử ẩm, chống bụi và ô nhiễm chéo,... để bảo đảm chất lượng thuốc.

Vật liệu bao bì và kiểu dáng, in ấn còn ảnh hưởng tới mỹ quan, tính hấp dẫn của dạng bào chế.

3. KIỂM NGHIỆM BÁN THÀNH PHẨM VÀ THÀNH PHẨM VIÊN

3.1. Kiểm nghiệm bán thành phẩm

Bột, hạt để dập viên thường được kiểm soát bằng các tiêu chí kỹ thuật sau:

3.1.1. Tỷ trọng biểu kiến và độ xốp của hạt

Tỷ trọng biểu kiến (bulk density) của hạt đặc trưng cho tính xốp của hạt, bột trong điều kiện thử nghiệm.

$$\text{Tỷ trọng biểu kiến} = \frac{\text{Khối lượng của hạt (g)}}{\text{Thể tích biểu kiến của hạt (m}^3\text{)}}$$

Cân 50 g hạt, đổ nhẹ nhàng vào ống đong dung tích 100 cm³, cầm ống đong giơ lên độ cao khoảng 2,5 cm để ống rơi theo chiều thẳng đứng xuống một mặt gỗ nhẵn 3 lần, mỗi lần cách nhau 2 giây. Đọc thể tích và tính tỷ trọng biểu kiến.

Giá trị thực nghiệm này có thể thay bằng tỷ trọng va đập, nếu tăng số lần va đập như trên lên 1250 lần và thường tiến hành trên máy chuyên dùng.

Ngoài ra, còn có giá trị tỷ trọng thật (true density) - tỷ trọng chỉ do cấu trúc phân tử của đơn chất quyết định. Trong khi tỷ trọng của hạt (granule density) bao hàm cả không gian nội hạt, phụ thuộc nhiều vào điều kiện tạo hạt. Ba số đo trên luôn là 3 giá trị rất khác nhau, đặc biệt các tỷ trọng thật có thể coi như rất gần với tỷ trọng của viên nén thành phẩm, (xem bảng 10.4).

Bảng 10.4. So sánh tỷ trọng biểu kiến và tỷ trọng thật của một số nguyên liệu.

STT	Nguyên liệu	Tỷ trọng biểu kiến g/cm ³	Tỷ trọng thật g/cm ³
1	Magnesi carbonat (loại nhẹ)	0,07	3,00
2	Magnesi carbonat (loại nặng)	0,39	3,00
3	Talc	0,48	2,70
4	Phenobital	0,34	1,30

Ý nghĩa: Tỷ trọng đặc trưng cho độ xốp của bột, hạt thuốc, do vậy có thể tính độ xốp từ các số đo tỷ trọng thực nghiệm:

$$\text{Độ sộp \%} = \left(1 - \frac{\text{Tỷ trọng biểu kiến}}{\text{Tỷ trọng thật}} \right) \times 100$$

Nhận xét: Một nguyên liệu có độ xộp quá lớn hay tỷ trọng biểu kiến nhỏ, sẽ khó dập viên.

Một thử nghiệm bổ sung cho độ xộp là thử nghiệm độ lún. Độ lún lớn thể hiện một nguyên liệu có độ xộp cao, cần xử lý bằng phương pháp sát hạt nếu muốn dập viên dễ dàng.

3.1.2. Lưu tính của bột, hạt

Lưu tính của bột, hạt được đánh giá bằng cách đo tốc độ chảy hoặc xác định góc nghỉ hình thành từ đường sinh và đường kính đáy của khối hạt tạo thành trong điều kiện quy định.

Cách xác định tốc độ chảy của hạt:

Tốc độ chảy của hạt là khối lượng hạt thuộc trong một giây, chảy qua một phễu có chuôi với đường kính 10mm,... góc nghiêng, chuôi phễu được tiêu chuẩn hoá, và gắn với dụng cụ, thiết bị rung lắc trong những điều kiện quy định.

Lượng hạt mỗi lần thử 50 - 100g.

$$\text{Tốc độ chảy} = \frac{\text{Khối lượng hạt (g)}}{\text{Thời gian chảy hết khối hạt (s)}}$$

Cách xác định góc nghỉ:

Có thể xác định góc nghỉ theo 3 cách:

- Phương pháp tạo khối chóp: Đổ hạt chảy liên tục để tạo thành khối chóp và xác định góc nghỉ α , biết:

$$\text{tg}\alpha = \frac{2h}{D}$$

Trong đó: h - chiều cao của khối bột. D - đường kính đáy của khối bột.

Ngoài ra, còn phương pháp trụ quay và phương pháp hộp nghiêng (hình 10.10).

Góc nghỉ α càng nhỏ, hạt càng có lưu tính hay tính trơn chảy càng tốt, lực ma sát nhỏ.

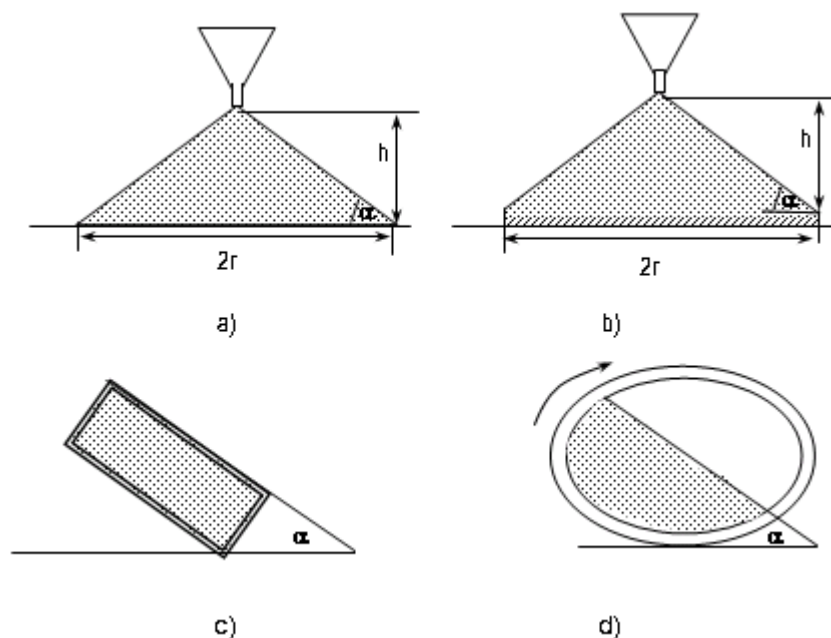
$\alpha : < 20^\circ$: rất hiếm gặp.

$\alpha : 20 - 25^\circ$: độ trơn chảy rất tốt.

$\alpha : 25 - 30^\circ$: độ trơn chảy tốt.

$\alpha : 30 - 40^\circ$: có khả năng trơn chảy, nhưng cần thêm tá dược trơn.

$\alpha : > 40^\circ$: hạt khó trơn chảy, dễ dính máy.



Hình 10.10. Ba cách xác định góc nghỉ của bột, hạt thuốc:

a và b - Phương pháp tạo khối chóp hình nón;
c - Phương pháp hộp nghiêng; d - Phương pháp trụ quay.

Nhận xét:

Các thử nghiệm về lưu tính thường dùng để chọn tá dược trơn và xác định tỷ lệ sử dụng phù hợp trong mỗi công thức viên nén.

Giá trị tốc độ chảy của hạt thuốc thể hiện khả năng phân liều của hạt khi dập viên. Giá trị này bị ảnh hưởng bởi độ rung của máy dập viên, của hình dạng và kích thước hạt, tỷ lệ hạt mịn trong toàn khối hạt.

Đa số côm, hạt để dập viên là hỗn hợp của nhiều cỡ hạt với tỷ lệ thích hợp, hạt thô 0,35 - 0,8 mm, hạt mịn < 0,35 mm,.. Nếu hạt quá mịn thì không trơn chảy, nhưng với tỷ lệ hợp lý, các hạt mịn lại đóng vai trò rất quan trọng. Các hạt mịn lấp kín bề mặt "gồ ghề" của hạt, giúp hạt nhẵn hơn, giảm thiểu ma sát hình thành trên bề mặt hạt, tạo lưu tính tốt. Trong vai trò này, các tá dược trơn đóng vai trò quan trọng nhất. Các tá dược trơn như acid boric, aerosil, natri benzoat, magnesie stearat, talc, tinh bột,... được dùng trong viên nén phải rất mịn (<45 μ m) và tỷ lệ dùng trung bình $\approx$ 0,5 - 5% khối lượng hạt.

3.1.3. Hình dạng và kích thước hạt

Hạt thuốc để dập viên cũng như thuốc bột có thể kiểm nghiệm qua 2 tiêu chí hình dạng và kích thước.

Hình dạng của hạt thuốc: Xác định đánh giá bằng phương pháp soi qua kính lúp, hoặc kính hiển vi.

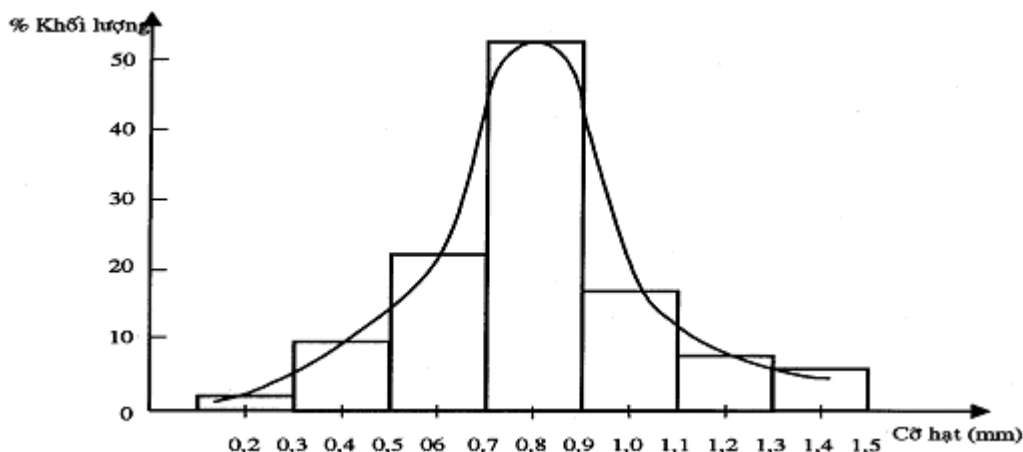
Kích thước của hạt để viên nén có thể xác định bằng nhiều cách, nhưng thông dụng nhất bằng rây và thường ở khoảng hạt bột mịn vừa đến thô vừa (400 - 800 μ m) đến thô (1200 - 1500 μ m).

Cách xác định cỡ hạt:

Thường được quy định trong các dược điển, chung cho các dạng bột, hạt và tiến hành đơn giản là

rây bằng tay hoặc dùng máy rây với bộ rây chuẩn thường có 12 cỡ, từ $45\mu\text{m}$ - $2000\mu\text{m}$. Cân một lượng hạt, đặt lên cỡ rây lớn nhất và lắc quay tròn theo chiều nằm ngang trong ít nhất 20 phút, cho tới khi hạt đã phân chia hoàn toàn, hoặc theo chỉ dẫn nếu dùng máy rây. Cân số hạt còn lại trên các mặt rây, và phân hạt trong hộp hứng. Tính tỷ lệ phần trăm khối lượng hạt ở mỗi cỡ rây, so với tổng lượng và nhận xét đánh giá.

Nếu vẽ biểu đồ cho các giá trị trên sẽ được đường cong phân bố, đường này được coi là mẫu chuẩn để giám sát 1 quy trình sản xuất nào đó (hình 10.11).



Hình 10.11. Đường cong phân bố cỡ hạt và tỷ lệ hạt trong mỗi kích cỡ

Nhận xét:

Cách đánh giá cỡ hạt đã nêu đơn giản, hay dùng và có giá trị đánh giá tốt nhất. Ngoài các biểu diễn trên, có thể vẽ biểu đồ phân bố cỡ hạt theo tần suất tích lũy, hoặc số hạt đếm được nếu có máy đo đếm hạt tự động.

Đường cong phân bố chuẩn chứng tỏ mẫu hạt có kích thước khá đồng nhất (kiểu một mode), loại này thích hợp nhất để nén viên. Thực tế còn gặp các kiểu phân bố khác như phân bố lệch (đa số hạt mịn, hoặc đa số hạt lớn) hoặc phân bố kiểu hai mode.

Cỡ hạt lớn hay nhỏ phụ thuộc và tỷ lệ thuận với khối lượng viên nén và cũng bị chi phối bởi nhiều thông số khác như độ cứng của viên, độ chịu nén của hạt...

3.1.4. Tính chịu nén của hạt

Tính chịu nén của hạt phụ thuộc nhiều yếu tố: tá dược (dính, trơn,...) độ ẩm, cỡ hạt,... và chịu nén là đặc tính quan trọng, đặc trưng nhất của hạt để dập viên.

Tính chịu nén (compressibility) của một nguyên liệu (đơn chất) hoặc của hạt thuốc (tạo bởi nhiều thành phần), biểu thị khả năng kết dính tạo thành viên nén ổn định sau khi được nén trên máy.

Đối chiếu với lý thuyết về cơ chế và quá trình hình thành viên nén thì nguyên liệu có khả năng nén viên phải có đặc điểm là khi dập phải dễ biến dạng, gãy vỡ hình thành bề mặt tiếp xúc mới, liên kết mới tạo ra hình khối (viên nén) ổn định. Do nhận xét này nên việc phối hợp tá dược với hoạt chất phải tuân thủ nguyên tắc bổ khuyết cho nhau. Một hợp chất dễ biến dạng dẻo cần thêm tá dược dễ vỡ mịn, hình thành liên kết tốt, trường hợp này có thể thấy trong công thức viên vitamin B₁, cao thuốc thường phối hợp lactose và calci phosphat. Ngược lại, paracetamol là hoạt chất mịn, xốp, đàn hồi, cần thêm tá dược độn dễ biến dạng, dính tốt như cellulose và dẫn chất cellulose hoặc polividone. Nguyên tắc này chỉ quan trọng đối với viên nén có lượng hoạt chất đáng kể, còn những viên vi lượng

($\leq 50\text{mg}$ hoạt chất) lượng tá dược lớn (thường chọn phương pháp dập trực tiếp) thì quy tắc này ít quan trọng.

Để đánh giá tính chịu nén có thể nhận định qua thông số tỷ trọng, theo phương trình:

$$\text{Phân suất nén \%} = \frac{\text{Tỷ trọng biểu kiến thực nghiệm} - \text{Tỷ trọng biểu kiến ban đầu}}{\text{Tỷ trọng biểu kiến thực nghiệm}} \times 100\%$$

Theo kinh nghiệm của một số tác giả, phân suất ở khoảng dưới 15%, hạt dễ nén, nếu vượt trên giá trị này thường khối hạt quá xốp do nhiều lỗ hổng nội hạt, hoặc bề mặt hạt thô, hình dạng quá xa dạng hình cầu nên khó nén.

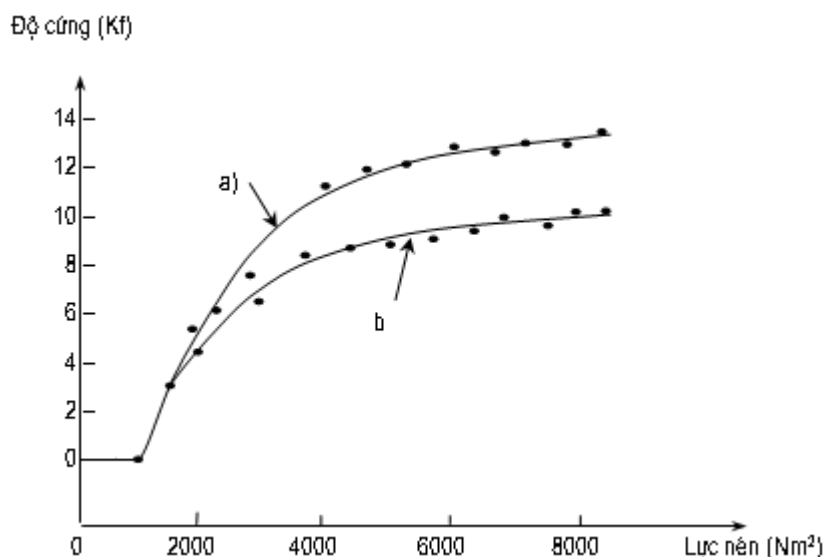
Để đánh giá đúng khả năng chịu nén của hạt thì cách dập trên máy là chính xác nhất. Máy nghiền cứu phải đo được lực nén của chày và các thông số liên quan. Qua đó sẽ biết được tình trạng phân liều của hạt, độ ma sát, dính chày cối và máy và nhất là xác định các thông số cơ lý của viên: độ cứng, độ mài mòn, hình thức của viên và thông số cần thiết khác. Trên cơ sở này mà xác nhận hạt đáp ứng được yêu cầu hay cần phải hoàn thiện thêm công thức và kỹ thuật xát hạt.

Việc thực hành trên máy còn xác định lực dập tối ưu, tốc độ máy,... để có sản phẩm đạt yêu cầu trước hết độ bền cơ học,... (xem hình 10.12).

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến độ bền cơ học của viên nén, ngoài công thức hợp lý, thì 2 thông số quan trọng, kích thước hạt và lực nén của máy cần cố định trong mỗi quy trình sản xuất.

3.2. Kiểm nghiệm thành phẩm

Dược điển quy định chung về nội dung yêu cầu chất lượng và các mức tiêu chuẩn cho thuốc viên nén. Từ căn cứ này, các nhà sản xuất sẽ xây dựng hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng cơ sở cho từng chế phẩm cụ thể và tiêu chuẩn này phải bằng hoặc cao hơn mức quy định trong Dược điển. Phương pháp kiểm nghiệm viên nén cũng được mô tả chi tiết trong Dược điển về nội dung kiểm nghiệm thành phẩm hoặc kiểm soát quá trình sản xuất.



Hình 10.12. Đồ thị xác định lực dập tối ưu qua thông số độ bền cơ học của viên

a – Lực dập tối ưu của công thức A. b – Lực dập tối ưu của công thức B.

Các nội dung kiểm nghiệm chính cho viên nén được trình bày sau:

3.2.1. Độ đồng đều khối lượng viên

Khối lượng viên là khối lượng trung bình của mẫu viên thử nghiệm.

Độ đồng đều khối lượng viên là yêu cầu khối lượng viên phải đạt độ lệch cho phép so với khối lượng trung bình. Độ lệch cho phép tùy thuộc khối lượng viên, độ lệch cho phép càng nhỏ khi khối lượng viên càng lớn và ngược lại (xem bảng 10.5).

Độ đồng đều khối lượng thể hiện tính đồng nhất về hình thức trong sản xuất và có ảnh hưởng trực tiếp đến sai số về hàm lượng.

Tiến hành: Cân xác định khối lượng trung bình và khối lượng từng viên của mẫu 20 viên thuốc. Lô thuốc đạt yêu cầu nếu không có quá 2 viên có độ lệch ngoài quy định nhưng không được có viên nào lệch gấp 2 lần.

Bảng 10.5. Quy định độ đồng đều khối lượng
(theo Dược điển Việt Nam 3 - 2002)

Khối lượng trung bình	Độ lệch (%)
Đến 80 mg	10
Trên 80 đến 250mg	7,5
Trên 250 mg	5

3.2.2. Hàm lượng và độ đồng đều hàm lượng

Hàm lượng hoạt chất

Hàm lượng hoạt chất trong viên phải nằm trong giới hạn quy định. Thuốc được xem là không đạt tiêu chuẩn khi hàm lượng không đạt hoặc hết hạn sử dụng khi hàm lượng giảm dưới mức quy định. Yêu cầu này thể hiện sự chính xác của sự phân liều và độ ổn định của hoạt chất từ khi thuốc được sản xuất đến hết thời hạn dùng thuốc. Mỗi loại viên nén cụ thể được phép có một khoảng chênh lệch về hàm lượng so với quy định ghi trên nhãn.

Tiến hành: Định lượng hoạt chất của mẫu 20 viên, tính ra hàm lượng trung bình của viên. Trừ viên nén chứa vitamin và chất khoáng trong viên đa thành phần hoặc chế phẩm có đăng ký tiêu chuẩn riêng. Dược điển quy định chung như bảng 10.6.

Bảng 10.6. Giới hạn cho phép về hàm lượng của viên nén
(theo Dược điển Việt Nam) 3 - 2002

Hàm lượng ghi trên nhãn	Dung sai (%)
Tới 50 mg	± 10
Trên 50 - 100mg	$\pm 7,5$
Trên 100mg	$\pm 5,0$

Độ đồng đều hàm lượng

Hàm lượng của mỗi viên nén trong mẫu thử phải đạt độ lệch cho phép so với giá trị hàm lượng trung bình của mẫu thuốc và chỉ được thử nghiệm và chấp nhận khi mẫu thuốc đã đạt giới hạn hàm lượng hoạt chất. Theo Dược điển Việt nam: Độ đồng đều hàm lượng bắt buộc phải đáp ứng với những viên vi lượng với hàm lượng hoạt chất nhỏ hơn hoặc bằng 2mg/viên hoặc những viên có nồng độ hoạt chất nhỏ hơn 2%. Như vậy, tiêu chí này không bắt buộc với mọi viên nén, nếu viên nén đã áp dụng tiêu chuẩn này cho tất cả các hoạt chất thì không cần thử độ đồng đều khối lượng.

Viên nén chứa nhiều vitamin và chất khoáng trong viên đa thành phần không yêu cầu đáp ứng tiêu chuẩn này.

Tiến hành: Chỉ được tiến hành sau khi mẫu thuốc đã đạt giới hạn cho phép về hàm lượng.

Lấy 10 viên bất kỳ của một lô thuốc, xác định hàm lượng hoạt chất trong từng viên. Theo Dược điển Việt nam, chế phẩm là đạt yêu cầu nếu hàm lượng của từng viên ở trong khoảng 85 - 115% hàm lượng trung bình. Các trường hợp khác thì có hướng dẫn tiếp theo để nhận xét, kết luận.

3.2.3. Độ rã viên

Rã thường là điều kiện ban đầu cho sự phóng thích hoạt chất.

Độ rã là thời gian viên rã thành các hạt nhỏ khi đặt viên trong nước hay dịch thử nghiệm của thiết bị mô phỏng môi trường và nhu động dạ dày - ruột.

Thiết bị và điều kiện thử nghiệm được quy định chi tiết trong Dược điển. Các Dược điển quy định thời gian tối đa viên phải rã, vượt quá thời gian này viên không đạt yêu cầu. Tùy loại viên mức yêu cầu khác nhau (xem bảng 10.7). Ngoài ra, thử nghiệm độ rã được miễn khi mẫu viên đã xác định độ hoà tan hoạt chất.

Bảng 10.7. Yêu cầu thời gian rã viên

STT	Dạng viên	Yêu cầu
1	Viên nén không bao hay viên nén trần	15 phút
2	Viên nén hòa tan hoặc phân tán nhanh	3 phút
3	Viên sủi bọt: rã và tan hoàn toàn/nước, ở 15 - 25°C	5 phút
4	Viên ngậm	4 giờ
5	Viên bao tan trong ruột: - Trong dung dịch HCl 0,1M (pH 1,2) - Trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8	- Không được có dấu hiệu rã hay nứt viên trong 2 giờ. - Viên rã trong 60 phút
6	Viên đặt dưới lưỡi, viên phóng thích kéo dài, để tiêm, viên cấy dưới da,...	- Có quy định riêng

3.2.4. Độ hoà tan của viên nén

Độ hoà tan là tỷ lệ % hoạt chất hoà tan vào môi trường thử so với hàm lượng ghi trên nhãn sau thời gian thử nghiệm trong những điều kiện quy định của Dược điển. Độ hoà tan của viên nén phụ thuộc vào tính chất của hoạt chất, tá dược, kỹ thuật bào chế... Tiêu chí cho từng loại viên có thể không giống nhau.

- Với viên phóng thích tức thời: nếu không có quy định riêng tỷ lệ hoạt chất hoà tan sau 45 phút thử nghiệm phải tối thiểu là 70%, các quy định riêng như viên nén Quinin sulfat là 70% trong 30 phút, viên nén Triamcinolon là 75% trong 45 phút, viên nén Metronidazol là 85% trong 60 phút.

- Với viên phóng thích kéo dài: cần xác định tốc độ phóng thích hoạt chất bằng cách đo tỷ lệ hoà tan ở ít nhất 3 thời điểm. Thời điểm đầu thường sau 1 giờ để kiểm tra nguy cơ phóng thích ồ ạt, thời điểm giữa để theo dõi tốc độ và thời điểm cuối để kiểm soát tỷ lệ tối thiểu phóng thích được. Ví dụ: USP XXIII quy định dạng chlorpheniramin maleat phóng thích kéo dài phải có tốc độ phóng thích như sau:

- Giờ thứ 1: môi trường acid, phóng thích từ 30 - 60%.

- Giờ thứ 3: môi trường đệm, phóng thích từ 55 - 85%.

- Giờ thứ 6: môi trường đệm, phóng thích không ít hơn 70%.

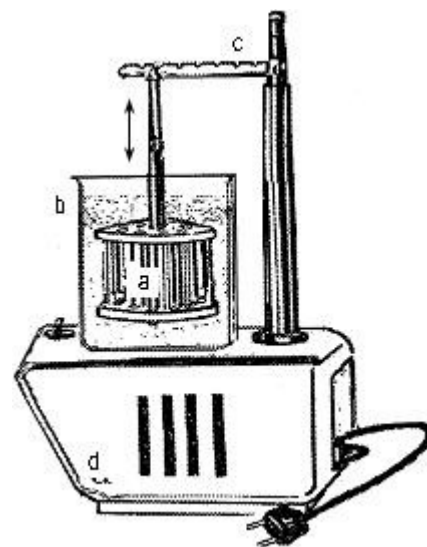
Thiết bị và điều kiện thử nghiệm

Thiết bị chuẩn và phổ biến là thiết bị số I (kiểu giỏ quay) và số II (kiểu cánh khuấy). Riêng thử nghiệm phóng thích được chất còn sử dụng thiết bị tạo dòng chảy liên tục hoặc các thiết bị đặc biệt khác (xem hình 10.14).

Các thiết bị phải được thẩm định theo hướng dẫn của Dược điển hoặc cơ quan có thẩm quyền, thường dùng chung cho viên nén và nang thuốc.

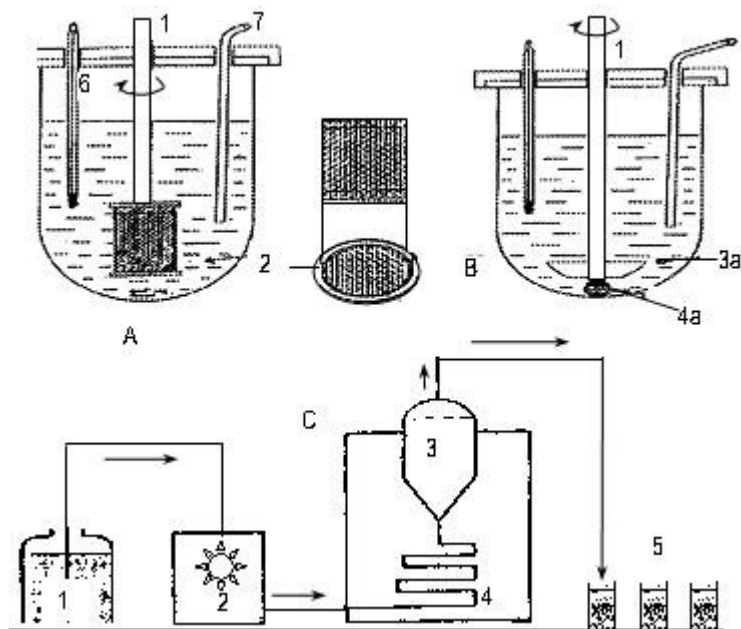
Điều kiện thử nghiệm có ảnh hưởng quyết định đến kết quả, do đó được quy định rất chặt chẽ bởi Dược điển, mặc dù có thể thay đổi tùy trường hợp cụ thể, nhưng phải đảm bảo sự chính xác và ổn định các điều kiện đã chỉ định trong những lần kiểm nghiệm khác nhau.

Độ hoà tan là thử nghiệm *invitro* rất quan trọng, phản ánh động học phóng thích hoạt chất của viên và khả năng sẵn sàng cho thuốc hấp thu khi sử dụng, do đó được xem là thử nghiệm đánh giá sinh khả dụng *invitro* và trong những điều kiện nhất định được chấp nhận thay thế cho thử nghiệm *invivo*.



Hình 10.13. Máy thử độ rã viên nén kiểu ERWEKA

a - Giỏ mang 6 ống thử và đĩa đè viên, đáy gắn lưới thép, chứa viên. b - Cốc đựng môi trường thử nghiệm. c - Cần mang giỏ, chuyển động lên xuống ≈ 30 lần/phút. d - Motor



Hình 10.14. Thiết bị thử độ hoà tan viên nén

A: Kiểu giò quay: 1 - Motor và trục khuấy. 2 - Giỏ chứa viên trong cốc hoà tan mẫu, thể tích 1000ml, có điều nhiệt.

B: Kiểu cánh khuấy hình đĩa: 3a - Cách khuấy hình đĩa. 4a - Viên thuốc. 6 - Nhiệt kế. 7 - Ống lấy mẫu.

C: Kiểu dòng chảy: 1 - Bình chứa môi trường hoà tan. 2 - Bơm nén dịch. 3 - Buồng dòng chảy, có lọc. 4 - Chậu cách thủy, điều nhiệt. 5 - Cốc hứng mẫu để phân tích.

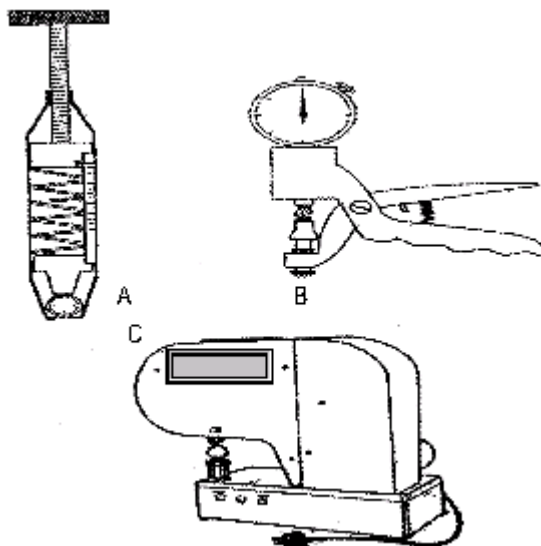
3.2.5. Độ cứng của viên nén

Độ cứng là lực tối thiểu làm vỡ viên theo hướng chịu lực kém nhất tức theo đường kính của viên.

Thiết bị đo độ cứng của viên nén có nhiều loại, nhưng với cùng cách đo là đặt viên thẳng đứng hoặc nằm ngang trên đế cố định, phía trên viên tiếp xúc mũi đe. Cho máy nén mũi đe vào viên với lực lớn dần, đến khi viên vỡ. Máy dừng và tự ghi lại giá trị của lực làm vỡ viên. Tùy theo máy, đơn vị đo có thể là kilogam lực (k.f), kilopon (kp) hoặc Pound lực.

Độ cứng của viên tùy thuộc nhiều yếu tố, Dược điển không quy định thông số cụ thể, mà do nhà sản xuất ấn định cho mỗi loại viên, có thể coi độ cứng 4 kf/cm^2 là giá trị trung bình để tham khảo.

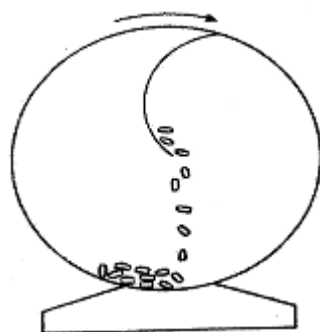
Dụng cụ thiết bị: Có nhiều kiểu từ đơn giản đến loại hiện đại.



Hình 10.15. Thiết bị đo độ cứng viên nén
A: Kiểu vít lò xo. B: Kiểu kim bấm. C: Kiểu quả cân di động.

3.2.6. Độ mài mòn của viên nén

Độ mài mòn của viên nén là tỷ lệ phần trăm (%) khối lượng bị mất đi do bị vỡ, bị bào mòn sau quá trình thử nghiệm. Thông số này nhằm đánh giá độ bền chịu va đập, đặc biệt độ bền bề mặt của viên, chống lại sự bào mòn của máy. Thử nghiệm trên máy mô phỏng những điều kiện mà viên có thể trải qua trong vận chuyển, bảo quản, trong quá trình bao...



Hình 10.16. Sơ lược cấu tạo của máy thử độ mài mòn viên nén

Cân 20 viên nén, cho vào máy, quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Cân viên sau thử nghiệm, tính kết quả. Viên nén thông thường, độ mài mòn phải $\leq 3\%$. Riêng viên nén để bao đường, bao phim thông số này nên đạt $\leq 0,5\%$.

3.2.7. Các kiểm nghiệm khác

Nhiều chỉ tiêu khác được quy định chung trong Dược điển và chi tiết hoá trong hồ sơ chế phẩm: như cảm quan, định tính, định lượng hoạt chất...

Nhận xét chung:

Nội dung kiểm nghiệm viên nén ghi trong Dược điển thường quy định đối với những chỉ tiêu thiết yếu và ở mức tối thiểu, nhưng cũng có những chỉ tiêu không nêu cụ thể như độ cứng, độ mài mòn. Trong thực tế sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng của viên được khuyến khích theo mức nâng cao, nhằm tạo uy tín cho sản phẩm.

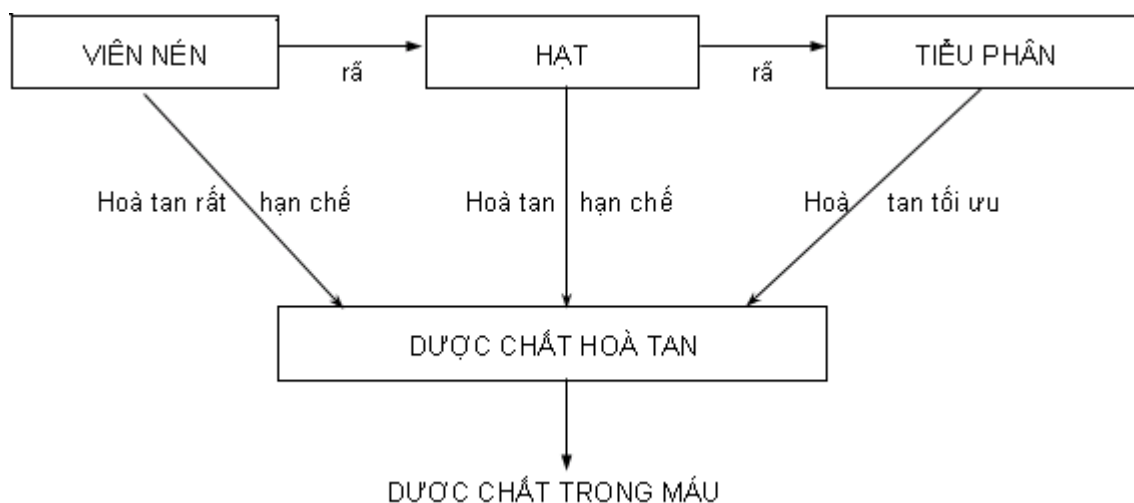
4. SINH KHẢ DỤNG CỦA VIÊN NÉN

4.1. Quá trình phóng thích hoạt chất

Về mặt sinh dược học, viên nén là dạng thuốc thường sinh khả dụng thấp. Nhược điểm cơ bản của viên nén là sau khi nén, bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường dịch thể đã bị thu nhỏ rất nhiều, do đó ảnh hưởng rất lớn đến tốc độ hoà tan và hấp thu của thuốc, đặc biệt với dược chất ít tan.

Sau khi uống, muốn có tác dụng, viên nén phải được rã để giải phóng trở lại các tiểu phân dược chất ban đầu và hoà tan trong dịch thể để được hấp thu.

Như vậy, có sự mâu thuẫn giữa yêu cầu về độ bền cơ học khi dập viên và việc viên phải rã nhanh trong đường tiêu hoá để dược chất được hoà tan và hấp thu, nhà bào chế phải giải quyết hài hoà mâu thuẫn này trong quá trình sản xuất viên nén. Theo Wagner, quá trình phóng thích dược chất từ viên nén xảy ra theo sơ đồ sau:



Sự hoà tan có thể xảy ra ngay từ viên chưa rã hoặc từ hạt nhưng tốc độ hoà tan cao nhất từ các tiểu phân nhỏ nhất của dược chất. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình rã và hoà tan chính là các yếu tố tác động lên tính sinh khả dụng của dược chất từ viên nén. Ngoài ra, viên nén thường dùng theo đường uống, do đó đặc điểm sinh lý phức tạp của ống tiêu hoá và thức ăn có ảnh hưởng phức tạp đến sinh khả dụng của thuốc.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng viên nén

Các yếu tố dược học

Các yếu tố này liên quan đến tính chất của hoạt chất, thành phần công thức và kỹ thuật bào chế.

Dược chất

Tính chất của hoạt chất có ảnh hưởng đến sự hoà tan và hấp thu là kiểu cấu trúc tinh thể hoặc vô định hình, dạng khan hoặc kết tinh, khả năng phân ly, kích thước tiểu phân, sự bền vững trong môi trường dịch thể...

Thành phần công thức và kỹ thuật bào chế dạng viên nén

Thành phần công thức, loại tá dược, tỷ lệ tá dược có ảnh hưởng quan trọng vì ảnh hưởng đến tính xộp, độ rã, độ hoà tan... Viên nén dùng tá dược dễ tan trong nước, dễ phóng thích hoạt chất hơn. Ngược lại, viên nén dùng các tá dược tan chậm, không tan thì phóng thích hoạt chất chậm, kéo dài.

Phương pháp sản xuất, thiết bị xát hạt và dập viên, lực nén ảnh hưởng đến cấu trúc viên. Nếu vẫn đảm bảo tính xốp và độ xốp được phân bố đều sẽ giúp viên dễ vỡ thành hạt mịn và hoà tan nhanh.

Dạng viên

Viên nén trần rã và hoà tan nhanh hơn viên nén bao; viên có cùng khối lượng nếu dập mỏng, đường kính viên lớn có tốc độ hoà tan nhanh hơn viên dập dày,...

Nói chung, có rất nhiều hoạt chất cho hiệu quả trị liệu khác nhau khi thay đổi công thức và kỹ thuật bào chế như acetaminophen, digoxin, oxytetracyclin, prednisolon, penicilin V,...

Chính các yếu tố này nếu được kiểm soát và ứng dụng phù hợp có thể giúp bào chế các viên nén có sinh khả dụng phù hợp, hoặc có thể bào chế viên đặc biệt có tác dụng nhanh, chậm hay kéo dài như ý muốn.

Các yếu tố sinh học

Ngoài những vấn đề chung của yếu tố sinh học, đường uống có ảnh hưởng phức tạp và đặc biệt đến sự hoà tan, hấp thu hoạt chất từ viên nén. Các ảnh hưởng này xuất phát từ đặc điểm sinh lý của ống tiêu hoá như sự thay đổi pH từ dạ dày qua ruột, thời gian đẩy thuốc ra khỏi dạ dày, sự hiện diện của các men tiêu hoá, của hệ vi sinh vật, nhu động dạ dày, ruột, sự chuyển hoá lần đầu qua ruột và gan, ảnh hưởng của thực phẩm... Các yếu tố này làm cho sinh khả dụng của viên nén dùng đường uống thường không cao, có thể thay đổi thất thường, tạo thành vấn đề cần được quan tâm đặc biệt.

Ngoài ra, cách dùng của từng dạng viên nén và vị trí hấp thu của thuốc trong hệ tiêu hoá cũng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Cụ thể:

- *Viên ngậm, viên nhai nhưng không nuốt*: chủ yếu tác dụng tại chỗ chứa các hoạt chất sát trùng, làm thơm, giảm đau..., tương đương với dạng thuốc xúc miệng, hoạt chất được hấp thu ít nhiều tùy thời gian ngậm thuốc.

- *Viên đặt dưới lưỡi*: hấp thu theo cơ chế lọc và khuếch tán thụ động, qua niêm mạc dưới lưỡi vào tĩnh mạch dưới lưỡi, chuyển về tĩnh mạch cổ rồi về tim không qua gan. Tốc độ hấp thu nhanh, mức độ cao, ít bị ảnh hưởng của các yếu tố trong ống tiêu hoá. Vị trí này thích hợp cho thuốc trợ tim, hạ huyết áp như nitroglycerin,... và một số hoạt chất khác.

- *Viên uống bằng cách nuốt*: đa số viên nén được dùng theo kiểu này, viên có thể rã và tan ngay tại dạ dày hoặc chỉ tan trong ruột khi cần. Dù rã tại dạ dày hay không thuốc cũng được hấp thu chủ yếu ở ruột non vào tĩnh mạch cửa, qua gan và bị chuyển hoá lần đầu trước khi vào hệ tuần hoàn. Viên nén dùng uống phải chịu tác động của nhiều yếu tố sinh lý của hệ tiêu hoá như đã nêu và cả thức ăn khi cùng sử dụng.

Nói chung, sau khi dùng thuốc, hoạt chất đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 15 - 60 phút với viên ngậm, đặt dưới lưỡi, viên hoà tan trước khi uống khoảng 30 phút đến 2 giờ với viên uống hoà tan tốt ở dạ dày và hơn 2 giờ với viên tan trong ruột. Tỷ lệ thuốc được hấp thu thường thấp hơn so với các đường khác và thay đổi tùy theo loại hoạt chất.

5. CÁC THUỐC VIÊN ĐẶC BIỆT

Là các dạng viên khác biệt với viên nén để uống thông thường thể hiện ở cách dùng, đường sử dụng, cách bào chế hoặc kiểu phóng thích hoạt chất,...

5.1. Viên nén nhiều lớp

Là dạng viên được hình thành sau 2 - 3 lần nén, mỗi lần nén tạo ra 1 lớp, ép chặt vào phần đã nén trước, nhìn bề ngoài như là nhiều viên nén cùng đường kính ép dính lại với nhau. Độ dày và màu sắc của mỗi lớp có thể khác nhau. Viên nhiều lớp, hay viên kép, được ứng dụng trong 2 trường hợp:

Hai hoạt chất tương kỵ cần để riêng ở 2 lớp khác nhau, ở giữa có một lớp cách ly hoặc không.

Viên chứa các phần có đặc tính phóng thích khác nhau. Ví dụ viên có 2 hoặc nhiều lớp, mỗi lớp tan rã và giải phóng hoạt chất ở các thời điểm khác nhau được định trước.

5.2. Viên nhai

Viên nén được dùng bằng cách nhai trong miệng trong một thời gian nhất định trước khi nuốt, hoặc không nuốt nhằm phóng thích hoạt chất và tạo tác dụng nhanh. Để đáp ứng yêu cầu, thuốc phải có mùi vị dễ chịu, cần sử dụng các chất làm ngọt, làm thơm và màu hấp dẫn. Thích hợp cho đối tượng trẻ em, người già...

Thường gặp dạng viên nhai với một số hoạt chất như gel nhôm magnesi hydroxid, aspirin, paracetamol, vitamin C, pantoprazole,...

5.3. Viên đặt trong miệng

Dùng đặt trong khoang miệng (buccal tablets) hoặc đặt dưới lưỡi (sublingual tablets) để hoạt chất phóng thích và hấp thu qua niêm mạc miệng, dưới lưỡi hoặc cho tác dụng tại chỗ. Thuốc dùng qua đường này không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố bất lợi của đường dạ dày - ruột, không bị chuyển hoá lần đầu qua gan. Do vị trí đặt thuốc hơi khác nhau nên áp dụng cũng khác nhau.

Viên đặt dưới lưỡi: là các viên nén nhỏ hoặc các phiến thuốc, chứa hoạt chất cần tác dụng nhanh như hạ huyết áp, trợ tim: nifedipin, nitroglycerin, dihydro ergotamin,...

Viên đặt ở khoang miệng: thường ở vị trí giữa miệng và răng, áp dụng cho thuốc tác dụng tại chỗ như gây tê, giảm đau, sát trùng, làm thơm: viên tyrothricin, lysozyme, viên menthol, lidocain, clomipramin..., chủ yếu trị liệu về răng miệng.

Viên không được rã và phải hoà tan chậm 15 - 30 phút trong miệng. Viên phải có mùi vị dễ chịu, không quá kích ứng hoặc kích thích tiết nhiều nước bọt, trọng lượng viên thường nhỏ khoảng 100mg.

Một dạng thuốc ít gặp, dùng nhét vào hốc sau khi nhổ răng (dental cones), chứa chất gây tê giảm đau, cầm máu, kháng sinh,... cũng hay được nêu ở dạng thuốc đặt trong miệng.

5.4. Viên ngậm (pastilles, troches, lozenges)

Dạng viên gần gũi với viên đặt ở khoang miệng, vì cùng dùng tại chỗ nơi miệng, nhưng thường là những viên lớn, nhiều khi hàng gam. Thường phân biệt 2 dạng:

Viên kẹo ngậm (lozenges): Viên chứa hoạt chất và tá dược chủ yếu là đường saccharose, gồm arabic. Dạng này cứng, giòn dễ phân biệt với dạng kẹo dẻo (pastilles) chứa gelatin, đường, thường sản xuất bằng cách nấu nóng chảy và đổ khuôn, hoặc vuốt kéo dài thành sợi và đập, ép bằng máy chuyên dùng.

Viên nén để ngậm (troches): Dạng viên nén mỏng, tròn hoặc hình dạng khác nhau, để ngậm trong miệng, sản xuất như viên nén thông thường hoặc ép khuôn.

Viên ngậm phải chắc, không rã nhưng bị bào mòn, hoà tan chậm trong miệng trong khoảng 30

phút hay 4 giờ trong thử nghiệm *invitro*, đặc biệt phải có mùi vị ngon, không để lại dư vị khó chịu. Thường áp dụng cho những trị liệu tại chỗ như sát trùng, giảm đau ở miệng, ở cuống họng, giảm ho, chống xuất tiết quá mức niêm dịch... Các hoạt chất hay gặp ở dạng thuốc này: dẫn xuất alcol benzylic, cresol, menthol, nystatin, tyrothricin, dextromethorphan, bacitracin, pantoprazol, chlpheniramin,...

Thuốc dùng bằng cách ngâm còn có thuốc phiến (tablette), hay thuốc thê làm theo kiểu ép khuôn, hay cán thành lá, vảy mỏng (flakes, feuilletes) chứa menthol, cineol để ngâm, làm thơm miệng.

5.5. Viên nén phụ khoa hay viên đặt âm đạo

Dạng viên đặt trực tiếp vào đường âm đạo, cho trị liệu tại chỗ là chính, nhưng cũng có một số hoạt chất được hấp thu vào máu mà không qua gan.

Viên nén phụ khoa phải rã nhanh trong đường âm đạo tạo ra pH phù hợp khoảng 4,5. Tá dược hay dùng là lactose do chuyển hoá được bởi trực khuẩn Doderlein tạo acid lactic và các loại dễ tan như acid boric, acid citric, natri laurylsulfat. Viên nên có hình dạng dễ đặt như tròn dẹt, hoặc bầu dục, trọng lượng 0,5 - 3g, các thông số khác cần chú ý phù hợp với nơi đặt, lứa tuổi, trạng thái bệnh...

Các hoạt chất hay gặp kháng sinh - kháng nấm: nystatin, chloramphenicol, amphocyclin, sát trùng, sẵn se hoặc hormone nữ, kháng viêm...

Viên nén phụ khoa thông dụng hơn các dạng khác thuốc trứng, hay viên nang đặt âm đạo.

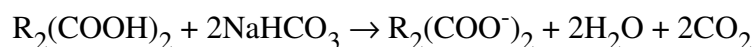
5.6. Viên sủi bọt

Viên sủi bọt là sản phẩm khi tiếp xúc với nước, các tá dược tác dụng với nhau sinh khí oxy hoặc carbonic, các bọt khi mới sinh làm rã và tan nhanh thuốc trong nước.

Theo nguyên tắc trên, các viên nén sủi bọt là thuốc hoà tan trước khi sử dụng để uống, để rửa niêm mạc, thụt rửa âm đạo hoặc sát trùng nước uống, tẩy uế... tùy hoạt chất trong viên.

Hệ sinh khí hay dùng nhất để bào chế viên sủi bọt là acid hữu cơ hay acid thực phẩm như acid citric, fumaric, malic, tartaric... hoặc natrihidro phosphat..., cùng với các muối kiềm như natri hydrocarbonat, natri carbonat, calci carbonat, kali carbonat, magnesi carbonat, glycin carbonat...

Phản ứng tổng quát:



Yêu cầu đặc biệt đối với viên sủi bọt là không cho phản ứng xảy ra giữa 2 thành phần acid và base trong quá trình sản xuất và bảo quản để viên ổn định. Ngoài ra tùy mục đích sử dụng dung dịch tạo thành phải đáp ứng yêu cầu, ví dụ phải thêm các tá dược ngọt, thơm để sau khi hoà tan dung dịch dễ uống.

Giải pháp hay dùng là xát hạt từng phần riêng biệt acid, base sau đó phối hợp và xử lý thành cốm hỗn hợp và dập viên. Phương pháp xát hạt có thể là nóng chảy (với các acid hữu cơ, đường làm ngọt) hoặc đơn giản hơn là xát hạt với dung môi khan như ethanol, hoặc các dung dịch ethanol của P.V.P, PEG 4000, 6000... Phải triệt để khử ẩm trong cốm và trong môi trường sản xuất (T^o phòng $\leq 21^oC$, độ ẩm $\leq 20\%$), nhiều quy trình với hoạt chất nhạy cảm với nhiệt, ẩm (vitamin, enzym) đòi hỏi môi trường phải lạnh và khử ẩm thấp hơn. Thuốc phải đóng gói trong bao bì thật kín (ống, vỉ nhôm) và

đặt thêm chất chống ẩm như silicagel.

Các viên sủi bọt có khối lượng nhỏ hàng trăm miligam đến lớn khoảng 3 - 5 gam hoặc hơn. Viên phải tan trong nước ở 15 - 25°C, trong vòng 5 phút, cho dung dịch trong suốt hoặc còn ít mảnh vụn nhỏ không đánh kể.

Các hoạt chất hay gặp trong viên sủi bọt như các vitamin (B₁, B₆, B₂, C, B₉,...) các vi lượng sắt, kẽm, mangan, coban..., muối natri fluorid, calci hipoclorid, natri isocyanurate, aspirin, paracetamol, doxylamin, cimetidin, simethicon, enzym diastase, papain,...

5.7. Viên hoà tan và viên rã nhanh

Viên nén hoà tan hoặc viên rã nhanh là những viên nén có thể tan hoàn toàn trong nước hoặc tan chưa hoàn toàn nhưng phân tán đều cho dịch đục nhẹ. Dược điển yêu cầu viên phải tan hoặc rã khoảng ≤ 3 phút, trong nước ở 19 - 21°C.

Có thể coi đây là dạng viên dễ phân tán trong nước, với hoạt chất và tá dược hoà tan theo kiểu hoà tan đơn giản để phân biệt với viên theo cơ chế sủi bọt. Tá dược như natri hidrocarbonat, natri carbonat, calci lactat, croscarmellose, natri lauryl sulfat, PVP, các polysorbat, gôm arabic, vecgum, chất điều vị: saccharose, isomalt,... chất làm thơm,...

Áp dụng: cho các hoạt chất có liều lớn để uống hoặc kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá, bắt buộc phải hoà tan trước khi sử dụng. Một số hoạt chất được trình bày dạng viên này: alminoprophene, acyclovir, benserazide, pantoprazole, piroxicam, roxithromycin, hoặc muối kali clorid, natri clorid, glucose, natri hidro carbonat,...

Thuốc dùng ngoài thuốc sát khuẩn, tẩy uế: đồng sulfat, kẽm sulfat, natri fluorid, viên kali permanganat,...

Thuốc cho tác dụng nhanh tương tự như dạng thuốc lỏng, thích hợp cho trẻ em, người cao tuổi. Đồng thời, thuốc có thêm ưu điểm phân liều chính xác, hoạt chất ổn định, dễ bảo quản. Đối với viên phân tán nhanh còn có ưu điểm là cần ít hoặc không cần nước khi uống.

5.8. Viên phóng thích kéo dài

Còn gọi là viên có tác dụng kéo dài, là dạng viên được bào chế đặc biệt để hoạt chất được phóng thích từ từ hoặc phóng thích từng đợt giúp duy trì được nồng độ trị liệu trong một thời gian dài nhờ đó làm giảm số lần sử dụng, tăng hiệu quả điều trị hoặc giảm sự dao động nồng độ, do đó giảm hiệu ứng phụ hoặc độc tính.

Có nhiều cách xử lý trong bào chế như dùng tá dược polyme (loại không tan để tạo cơ chế khuếch tán, loại polyme có độ tan khác nhau để hoà tan ở thời điểm khác nhau..) dùng chất tạo phức (nhựa trao đổi ion), dùng các kiểu thiết kế đặc biệt để tạo cơ chế phóng thích hoạt chất (viên bơm thẩm thấu)...

Viên phóng thích kéo dài thường được áp dụng đối với hoạt chất có thời gian bán thải ngắn, các trường hợp điều trị phải sử dụng thuốc kéo dài hoặc liên tục như nifedipin, isosorbide nitrat, gliclazide,...

5.9. Viên cấy dưới da

Dạng viên hình trụ hay hình que, đường kính khoảng 3mm, dài 8 - 9mm, để cấy dưới da bằng một thủ thuật thích hợp. Viên phải hoà tan và phóng thích hoạt chất chậm, kéo dài nhiều tháng.

Phương pháp sản xuất: thường dùng phương pháp ép khuôn với tá dược thích hợp và đóng gói vô trùng.

Áp dụng cho các hoạt chất: testosterone, estradiol, thuốc ngừa thai, thuốc kích sinh tăng cường sức đề kháng của cơ thể...

5.10. Các dạng thuốc viên khác

Viên hoà tan để tiêm: Viên chứa hoạt chất, được sản xuất vô trùng, hoà tan trong nước cất pha tiêm cho dung dịch tiêm. Ví dụ viên morphin, atropin. Sản xuất bằng máy dập viên hoặc ép khuôn.

Viên đông khô: Thuốc viên đặc biệt được sản xuất theo phương pháp đông khô hay làm khô thăng hoa.

Quy trình bào chế gồm các công đoạn sau:

- 1) Cân đong hoạt chất, dung môi
- 2) Phối hợp: hoà tan hoặc phân tán đều
- 3) Phân liều: đóng chai, hoặc rót thuốc vào các ngăn tạo sẵn kiểu vỉ thuốc, bằng nhựa dẻo
- 4) Làm khô bằng phương pháp đông khô
- 5) Đóng nút, nắp hoặc ép màng nhôm cho vỉ
- 6) Hoàn thiện: nhãn, bao bì
- 7) Nhập kho, bảo quản.

Viên đông khô thường để hoà tan hay phân tán vào nước trước khi uống hoặc viên đặt dưới lưỡi. Ví dụ viên nifedipin, viên nicergolin...

Viên để cấp phát như nguyên liệu (Dispensing tablets)

Các viên nén, viên đồ khuôn, chứa lượng hoạt chất nhất định để cấp cho pha chế nhỏ (Khoa Dược bệnh viện, pha chế theo đơn ở nhà thuốc).

Dược sĩ pha chế sẽ hoà tan trong nước để được dung dịch nồng độ, hoặc nghiền tán cho bột thuốc để phân liều trong hỗn dịch thuốc, thuốc bột, nang thuốc, ví dụ: viên kali permanaganat, viên mercuriochrom, iod, viên atropin..., có thể so sánh dạng này như bột nồng độ.

Viên đặt mí mắt (Ophthalmic tablets)

Những viên thật nhỏ, mỏng như một phiến thuốc, đường kính khoảng 2mm, đặt dưới mí mắt... Thuốc thường có tác dụng kéo dài và phải vô trùng, chứa tá dược phù hợp với mắt gelatin, albumin, natri chlorid, methyl cellulose,... Hoạt chất có thể gặp như chloramphenicol, tetracain, pilocarpin, thuốc kháng viêm dẫn chất hydrocortison.

Thuốc viên không theo quy ước

Trên thực tế có dạng thuốc được gọi là viên song đó là những chế phẩm khác xa về cấu trúc và kỹ thuật bào chế của thuốc viên quy ước.

- *Viên từ tính*: chứa vật liệu như hợp kim, á kim hoặc một vi mạch phát sóng, vỏ bọc bằng bạc,... khi uống vào đường ruột, lưu lại trong một thời gian, phát từ tính trị liệu hoặc phòng một số bệnh cao huyết áp, rối loạn nhịp tim, suy giảm miễn dịch, viêm khớp, cholesterol máu cao. Khi hết tác dụng: viên được thải ra ngoài theo đường hậu môn. Dạng này cũng có thể ngậm mỗi ngày 30 phút, trong nhiều ngày trên cùng một viên.

- *Viên điều khiển từ xa*: Thuốc được chứa trong một máy phát vô tuyến cực nhỏ (dài $\leq 3\text{cm}$), đặt vào ruột, nhận sự chỉ huy của máy tính ở ngoài cơ thể. Thuốc sẽ đến vùng ruột bị bệnh (viêm, ung thư...), phóng thích hoạt chất theo chương trình. Đây là dạng thuốc chuyên về trị liệu trong ruột, hoặc trị liệu toàn thân.

- *Viên chip điện tử*: Chuyển trong mạch máu, tới nơi tác dụng với chỉ dẫn từ ngoài, phóng thích hoạt chất trị bệnh tại nơi thuốc đến.

Như vậy, với những cách nhìn khác nhau thuốc viên có thể gặp rất nhiều chế phẩm, từ kiểu cổ điển đến hiện đại, vượt ngoài quy ước truyền thống. Cùng với sự phát triển của kỹ thuật bào chế và nghiên cứu sinh dược học các dạng thuốc, chắc rằng sẽ xuất hiện những dạng thuốc viên mới trong tương lai.

6. MỘT SỐ CÔNG THỨC THAM KHẢO

6.1. Viên nén aspirin 325 mg

Công thức cho 1 viên:

Aspirin	325 mg
Avicel PH102	18 mg
Lactose	100 mg
Talc	15 mg
Tinh bột	40 mg
Aerosil	2 mg

Quy trình: theo phương pháp xát hạt khô.

Trộn đều: aspirin, lactose, tinh bột, 1/2 lượng Avicel, 1/2 lượng talc. Dập viên lớn ϕ 18 mm, khối lượng khoảng 2 - 2,5 g. Tạo hạt với máy sữa hạt, qua rây 1mm. Trộn đều với avicel, talc còn lại và aerosil. Dập viên ϕ 12 mm, khối lượng viên $500\text{mg} \pm 5\%$.

6.2. Viên nén paracetamol 300 mg

Công thức cho 1 viên:

Paracetamol	300 mg
Hồ tinh bột 10%	vừa đủ
Tinh bột	85 mg
	(tương đương với 12 mg tinh bột)
Lactose	vừa đủ
Dung dịch PVP 1%	15 mg
Talc	7 mg (tương đương với 5 mg PVP)
Magnesi stearat	1 mg

Bào chế theo phương pháp xát hạt ướt: Trộn đều paracetamol, tinh bột, lactose. Làm ẩm với hồ tinh bột - PVP và xát cốm qua rây 2 mm. Sấy khô cốm ở 55°C đến độ ẩm khoảng 3,5%. Sửa hạt qua rây ϕ 1 mm. Trộn hạt với hỗn hợp talc - magnesi stearat. Dập viên, chày ϕ 10mm, khối lượng viên 425 mg $\pm$ 5%.

6.3. Viên nén chlorpromazin

Công thức cho 1 viên:

Chlorpromazin hydro chlorid	100 mg
Avicel PH 102	125mg
Dicalci phosphat	125mg
Aerosil	1,74mg
Magnesi stearat	5,25mg

Bào chế theo phương pháp dập trực tiếp: Trộn thật đều 4 thành phần, trừ magnesi stearat. Sau đó, thêm magnesi stearat, trộn đều trong khoảng 5 phút. Dập viên, chày ϕ 11 mm, khối lượng viên 357 mg $\pm$ 5%.

6.4. Viên nén strychnin B₁

(Mỗi viên chứa Strychnin sulfat 0,5mg, thiamin hydroclorid 10 mg).

Công thức cho 100 viên:

Strychnin sulfat	50 mg
	(5g bột nồng độ 1% strychnin sulfat).
Thiamin hydroclorid	1,00 g
Tinh bột	11,00 g
Lactose	2,00 g
Hồ tinh bột 10%	vừa đủ (khoảng 1 g tinh bột).
Acid taric	0,25 g
Talc	0,50 g

Dập viên khối lượng 210 mg, chày ϕ = 9 mm.

Bào chế: theo phương pháp xát hạt từng phần.

Chuẩn bị nguyên liệu. Nghiền từng nguyên liệu trong cối và rây qua rây mịn ϕ = 0,10 mm. Nấu hồ tinh bột, acid taric và lượng nước vừa đủ. Trộn bột kép 3 nguyên liệu lactose, bột strychnin và tinh bột. Làm ẩm hỗn hợp trong cối với lượng vừa đủ hồ tinh bột. Xát cốm qua rây 2 mm. Sấy cốm ở 50 - 60°C trong 5 - 7 giờ, đến độ ẩm $\leq$ 2%. Sửa hạt qua rây 0,5mm và cân hạt. Tính và cân lượng talc, vitamin B₁ tương ứng. Trộn vitamin B₁ nhẹ nhàng vào hạt, sau đó trộn với bột talc. Dập viên và kiểm tra khối lượng, độ cứng của viên. Đóng thuốc vào chai 50 viên, dán nhãn.

6.5. Viên nhai Magnesi - nhôm hidroxid

Công thức cho 1 viên:

Alumin hidroxid (gel, khô)	400 mg
Dung dịch PVP 10%	vừa đủ (tương đương 30 mg).
Magnesi hidroxid (bột mịn)	80 mg
Saccharose (RE, xay mịn)	20 mg
Mannitol	180 mg
Aerosil	3 mg
Magnesi stearat	7 mg
Tinh dầu bạc hà	vừa đủ.

Bào chế: theo phương pháp xát hạt với dung môi khan.

Trộn hoạt chất và saccarose, mannitol. Xát hạt với dung dịch PVP10% trong ethanol, qua rây 2 mm. Làm bay hơi còn trong tủ hút và sấy khô ở 60 - 65°C.

Sửa hạt ϕ 1 mm. Trộn hạt Aerosil đã tẩm với tinh dầu bạc hà và với magnesie stearat.

Dập viên, chày 12 mm, khối lượng viên 720 mg $\pm$ 5%.

Đóng gói, bảo quản.

6.6. Viên sủi bọt Paracetamol - vitamin C

Công thức cho 1 viên:

Paracetamol	325 mg
Acid citric	1050 mg
Vitamin C	200 mg
Natri hidro carbonat	1525 mg
Saccharin	5 mg
Natri benzoat, PVP, PEG 6000, mùi thơm	vừa đủ.

Bào chế theo phương pháp xát hạt kết hợp: trộn đều paracetamol, vitamin C và acid citric, xát hạt với dung dịch PVP 15% trong ethanol, qua rây 2 mm. Làm khô hạt ở 50 - 55°C trong tủ sấy chân không. Trộn cốm trên và bột natri hidrocarbonat đã làm khan, cùng với saccharin và PEG 6000 đã làm mịn. Sàng hạt qua rây 1,25 mm và thêm dung dịch mùi thơm đã chọn, trộn nhẹ nhàng trong máy trộn ở phòng lạnh khoảng 10 - 12°C. Tiếp trộn natri benzoat đã sấy khô và tán nghiền thành bột vi mịn dưới 75 μ m. Dập viên khối lượng 3100 - 3250 mg với chày 21 mm. Đóng trong ống nhựa, nhôm thêm gói silicagel chống ẩm hoặc túi nhôm nhựa hàn kín.

Lưu ý: môi trường sản xuất, nhất là khâu dập viên phải điều nhiệt khử ẩm, ở $T^{\circ}\text{C} \leq 15^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $\leq 20\%$.

6.7. Viên vàng đắng - cỏ sữa

Công thức - 1 viên chứa tương đương lượng dược liệu:

Vàng đắng	1 g
Cỏ sữa lá lớn	0,5 g

Quy trình: Gồm 2 giai đoạn:

1 - Xử lý dược liệu: chiết xuất hoạt chất bằng cách nấu cao nước, riêng cho từng dược liệu. Lượng cao thu được tương đương với lượng dược liệu của công thức là: 100 mg cao khô vàng đắng và 60 mg cao khô cỏ sữa.

2 - Bào chế viên nén

Công thức cho 1 viên:

Cao vàng đắng (khô)	100 mg
Calci carbonat	5 mg
Cao cỏ sữa (khô)	60 mg
Tinh bột	75 mg
Hồ tinh bột 15%	vừa đủ (tương đương 2 mg tinh bột)
Talc	5 mg

Bào chế theo phương pháp xát hạt ướt: Khi cô cao đến trạng thái lỏng, phối hợp 2 cao thuốc với nhau. Cô tiếp đến cao mềm. Để nguội đến 50°C, phối hợp với calci carbonat và tinh bột trong cối sứ. Trộn đều và làm ẩm với hồ tinh bột. Xát hạt qua rây 1,5 mm. Sấy khô ở 55 - 60°C, đến độ ẩm $\leq 5\%$. Sủi hạt qua rây 1 mm. Phối hợp với talc. Dập viên, chày 9 mm, khối lượng viên 245 mg $\pm 7,5\%$.

Nhận xét: Trong thực tế cao thuốc phải được tiêu chuẩn hoá và viên thường được bao phim hoặc bao bột.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ Y tế - Hội đồng dược điển Việt nam: Dược điển Việt Nam - 3., 2002, trg PL 18, 131 - 137.
2. Trường Đại học Dược Hà nội - Bộ môn Bào chế: Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, tập 2, trg 156 - 212.
3. Michael E. Aulton: Pharmaceutics - The science of dosage form design - Tablets and compaction, p. 397 - 439.

Bài 2 VIÊN BAO (Coated Tablets)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, cách phân loại, mục đích của bao viên.
2. Trình bày được các tá dược, trang thiết bị, các giai đoạn, ưu, nhược điểm của kỹ thuật bao đường.

3. Trình bày được đặc điểm, cách tiến hành, ưu, nhược điểm của kỹ thuật bao phim.

4. Trình bày được các giai đoạn vận hành trong bao viên bằng cách dập.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Viên bao là dạng thuốc rắn, phân liều, tạo thành bằng cách bao phủ những lớp tá dược thích hợp lên bề mặt của viên nén.

Cấu trúc của viên bao gồm hai phần rõ rệt: viên nhân và lớp bao.

Viên nhân là viên nén có hình dạng thích hợp với kỹ thuật bao.

Lớp bao: lớp liên tục bao phủ toàn bộ bề mặt viên nhân, dày hoặc mỏng tùy kỹ thuật và yêu cầu khi bao, thường chỉ chứa tá dược ít khi chứa hoạt chất. Lớp bao tạo ra hình dạng, màu sắc riêng cho sản phẩm.

Vật liệu bao thường được pha chế thành dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương, khi bao thành phần lỏng sẽ bay hơi để lại lớp bao liên tục rắn chắc trên bề mặt viên. Trường hợp bao bằng phương pháp nén vật liệu bao là bột, hạt rắn tương tự như khi dập viên.

Ngoài viên nén, một số dạng khác cũng có thể được dùng làm nhân để bao như viên tròn, thuốc hạt, viên nang,... kỹ thuật bao có thể giống hoặc khác nhau nhưng không xếp chung vào dạng viên bao.

1.2. Phân loại viên bao

Có thể phân loại viên bao theo vật liệu và kỹ thuật bao hoặc theo chức năng của lớp bao.

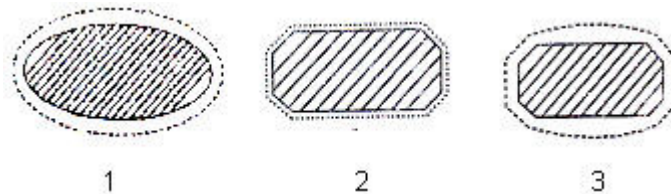
1.2.1. Theo vật liệu và kỹ thuật bao

Viên bao đường: Vật liệu bao gồm nhiều thành phần khác nhau như kaolin, gelatin, gôm arabic nhưng chủ yếu là đường saccharose. Viên bao đường xuất phát từ việc dùng đường saccharose hoặc siro đơn để làm kẹo hay viên kẹo bọc đường. Được áp dụng bao lên một số dạng thuốc rắn để che dấu mùi vị không dễ chịu của hoạt chất. Kỹ thuật bao đường đầu tiên dùng để bao viên tròn, sau đó được áp dụng cho viên nén, được xem là kỹ thuật bao cổ điển.

Viên bao phim: Còn gọi là viên bao màng mỏng. Lớp bao là một lớp rất mỏng, thường khoảng 0,1 mm; tạo bởi các tá dược có khả năng tạo màng bền vững, như các polyme hữu cơ thiên nhiên hoặc tổng hợp. Kỹ thuật bao phim xuất hiện rất muộn so với kỹ thuật bao đường.

Viên bao bằng cách nén: còn gọi là viên nén kép, thực hiện bằng cách dùng máy dập viên để nén ép một hỗn hợp tá dược xung quanh nhân là viên nén hình thành viên có một nhân và lớp bao, trường hợp này lớp bao có cấu trúc tương tự viên nén.

Có thể phân biệt 3 loại viên này qua hình dạng.



Hình 10.17. Mặt cắt dọc của các loại viên bao:
1 - Viên bao đường. 2 - Viên bao phim. 3 - Viên bao bằng cách nén

1.2.2. Theo chức năng của lớp bao

Viên bao tan trong dạ dày: Lớp bao không làm thay đổi đặc tính rã của viên nhân thường là loại rã trong dạ dày, trường hợp này lớp bao có chức năng cách ly, bảo vệ, che dấu mùi vị, hoặc cải thiện cảm quan cho viên.

Viên bao tan trong ruột: Viên có lớp bao không tan trong dịch vị dạ dày, chỉ tan và phóng thích hoạt chất trong ruột.

Bao tan trong ruột nhằm các mục đích sau:

- Tránh tác động của pH acid trong dịch vị: áp dụng cho một số hoạt chất không ổn định ở pH thấp, ví dụ: kháng sinh erythromycin, enzym pancreatin, serrathiopeptidase,...
- Tránh tác động kích ứng dạ dày của một số thuốc, ví dụ aspirin; natri diclofenac, kali diclofenac, vitamin C,... hoặc gây nôn mửa như emetin, diethylstilbestol.
- Chỉ định thuốc chỉ hấp thu hoặc tác dụng ở ruột, ví dụ thuốc tẩy xổ, trị giun sán,...

Để chỉ tan trong ruột, ngoài yêu cầu chung, lớp bao phải bền ở pH thấp 1 - 5 và tan rã, phóng thích hoạt chất ở pH 6,8 - 8 hoặc rã do men trong môi trường của ruột non. Các tá dược thường dùng shellac; cellulose aceto phtalat; gelatin formol hoá, salol, polyme của acid acrylic (trimethyl ammonioethyl methacrylat clorid). Lớp bao tan trong ruột thường áp dụng cho viên nén, thuốc hạt, nhưng cũng có thể dùng bao viên nang cứng hoặc nang mềm, tạo ra viên nang tan trong ruột.

Viên bao phóng thích kéo dài: lớp bao có chức năng kiểm soát sự phóng thích, thường làm hoạt chất phóng thích từ từ hoặc kéo dài. Đây là một trong các kỹ thuật để bào chế viên phóng thích kéo dài. Vật liệu bao thường là polyme không tan, chỉ cho dung dịch hoạt chất khuếch tán qua màng bao, hoặc chỉ hoà tan hay bị bào mòn dần phóng thích hoạt chất kéo dài.

1.3. Mục đích của bao viên

- Che dấu mùi, vị, màu sắc của hoạt chất, nếu các yếu tố cảm quan này kém hấp dẫn. Một trạng thái cảm quan mới do lớp bao hình thành sẽ tạo ra ấn tượng tốt, dễ sử dụng cho người bệnh và dễ nhận biết, phân biệt trong quản lý, bảo quản.
- Bảo vệ hoạt chất chống lại các yếu tố bất lợi của môi trường, chủ yếu là độ ẩm và ánh sáng, giúp cho hoạt chất ổn định hơn.
- Cách ly hoạt chất, tránh tác động của các yếu tố bất lợi trong dạ dày, hoặc tác động kích ứng của hoạt chất trên niêm mạc dạ dày như bao viên tan trong ruột
- Làm thay đổi sự phóng thích của hoạt chất như phóng thích chậm, phóng thích kéo dài,...

- Cách ly để khắc phục tương kỵ nếu có giữa các thành phần: lớp bao chứa hoạt chất, bao thuốc hạt, vi hạt, bao bằng cách dập.

Chỉ có cách bao màng mỏng cho phép đạt được tất cả các mục tiêu trên.

2. KỸ THUẬT BAO VIÊN

2.1. Kỹ thuật bao đường

2.1.1. Nguyên tắc chung

Viên nhân được đưa vào nồi bao, được xáo trộn liên tục nhờ nồi quay với tốc độ vừa phải, tưới hoặc phun các dịch bao với thành phần chủ yếu là sirô đường lên bề mặt viên, làm khô, vật liệu bao bám đều thành lớp lên mặt viên, thực hiện lặp lại đến khi hình thành lớp bao đạt yêu cầu.

2.1.2. Vật liệu và trang thiết bị

Tá dược bao viên: có thể chỉ đơn giản là dung dịch đường với nồng độ thích hợp, thường đậm đặc trên 30%. Dung dịch đường vừa là tá dược dính và đồng thời kết tinh trong quá trình bao, tạo ra khung rắn chắc bao quanh viên. Cách bao cổ điển chỉ sử dụng đường saccharose này có nhiều nhược điểm như lớp bao phải khá dày làm tăng khối lượng viên, thao tác khó, kéo dài thời gian và viên dễ hút ẩm chảy nước.

Để khắc phục nhược điểm trên, một số tá dược khác được sử dụng bằng cách thêm vào sirô đường hoặc dùng phối hợp, xen kẽ trong từng công đoạn. Việc xác định lượng tá dược cho toàn bộ quá trình bao có thể dựa vào thực nghiệm, tính toán từ độ dày lớp bao và diện tích bề mặt viên. Nội dung này sẽ được trình bày kỹ trong phần kỹ thuật bao màng mỏng.

Các loại tá dược hay dùng trong kỹ thuật bao đường:

Tá dược bảo vệ viên nhân: gồm lac, dầu thầu dầu, DEP, PEG, Zein...

Tá dược dính: ngoài saccharose, có thể dùng các loại đường khác hay siro như glucose, siro tinh bột thủy phân, gồm arabic, gelatin, hồ tinh bột, polyvinyl pyrrolidon. Các dịch thể được điều chế ở dạng hoà tan trong nước hoặc hỗn hợp cồn - nước với nồng độ đủ độ dính.

Tá dược độn: giúp cho lớp bao cứng chắc, ví dụ calci carbonat, talc, tinh bột ngũ cốc, kaolin...

Dung môi: nước, ethanol và một số dung môi khác.

Tá dược khác: màu, các chất làm thơm; làm bóng viên như các loại sáp, dầu khoáng, parafin; các chất sát trùng bảo quản,...

Viên nhân: Viên nén đem bao phải đáp ứng một số yêu cầu cao hơn bình thường:

- Độ bền chắc: viên nhân để bao cần tính bền chắc cao hơn viên nén trần, không hoặc rất ít bị bào mòn, không giòn và dễ vỡ vì viên phải chịu các yếu tố bất lợi của quá trình bao như sự va đập do lực ly tâm của nồi khi quay, lực ma sát tạo ra giữa viên và bề mặt nồi bao,...

- Hình dạng: yêu cầu tùy theo loại thiết bị, với nồi bao cổ điển yêu cầu viên hình khum lồi, nhưng mép viên không quá mỏng, với thiết bị bao tầng sôi, bao chân không thì hình dạng viên ít ảnh hưởng, nhưng khối lượng phải phù hợp.

- Các đặc tính bề mặt của viên nhân: Quan trọng nhất là tính dễ bám dính tá dược, nhưng phải trơn chảy tốt khi nôi bao quay. Bề mặt nên nhẵn, không thô ráp, vì nếu không sẽ khó bao những lớp đầu.

- Ngoài ra, viên nhân cần không hút ẩm từ dịch lỏng của tá dược, chịu được nhiệt độ khi sấy khô trong quá trình bao, cần chú ý đặc tính chịu pH của hoạt chất và tương kỵ có thể xảy ra giữa hoạt chất và tá dược ngay trên bề mặt của viên nhân.

Thiết bị: Một quy trình bao viên thường có các thiết bị chính, gồm:

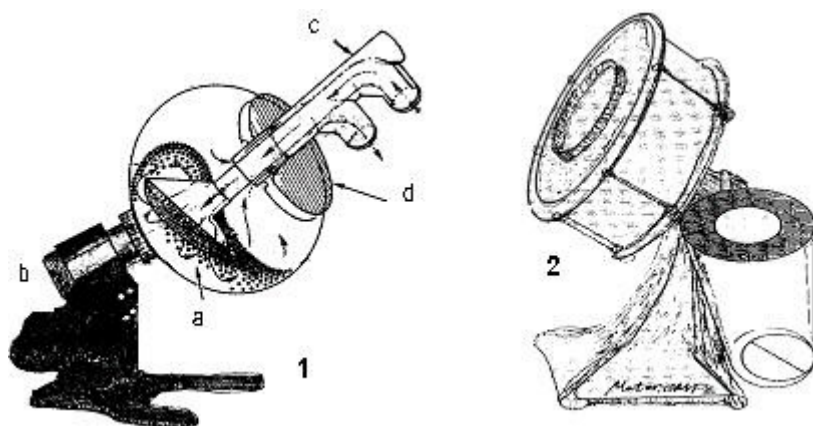
- Nồi bao: Thường bằng thép không gỉ, inox, đồng thau và có hình cầu, hoặc elip. Nồi bao thường gắn trên bộ máy với góc nghiêng khoảng 45 độ.

- Hệ thống thông gió, điều hoà nhiệt và khử, chống bụi.

- Tủ sấy: sấy khô viên khi cần.

- Muỗng, gáo múc tưới dịch bao hoặc hệ thống bơm nén phun dịch bao.

- Nồi hoặc trống đánh bóng: Nồi bao, trống đánh bóng do mô tơ kéo có thể thay đổi được tốc độ quay, thường từ 25 - 45 vòng/phút (hình 10.18).



Hình 10.18. Một số thiết bị bao viên

1 – Thiết bị bao viên:

a) Nồi bao. b) Mô tơ. c) Hệ thống thông gió điều nhiệt. d) Kính bảo vệ

2 – Trống đánh bóng viên bao

2.1.3. Các giai đoạn của quy trình bao đường

Quy trình bao đường gồm 5 giai đoạn chủ yếu: bao cách ly nhân (bao bảo vệ), bao nền, bao nhẵn, bao màu, đánh bóng viên (bao bóng).

Có thể có những công đoạn sau bao viên: in logo, tên biệt dược, số, ký hiệu,... trên viên, đóng bao bì, (ép vỉ, đóng chai lọ,...). Trong công nghiệp, các thao tác này thường được nối tiếp liên hoàn.

Bao cách ly nhân: có mục đích bảo vệ nhân khỏi bị các tác động bất lợi trong tiến trình bao, nhất là độ ẩm, đồng thời cũng làm tăng độ cứng, giảm sự mài mòn.

Lớp bao cách ly nhân được tạo thành bằng cách phun, tưới đều một dịch lỏng thường là dung dịch chứa tá dược sơ nước, chống ẩm như zein, cánh kiến đỏ shellac, gelatin... Độ dày mỏng của lớp bao này tùy vào thực tế, sao cho đủ dày để có tác dụng chống dung môi thấm vào nhân, nhất là nước

thường có ở dịch bao. Nhưng nếu dày quá sẽ ảnh hưởng đến độ rã, độ hoà tan của viên. Sau khi bao bảo vệ có thể thực hiện ngay các giai đoạn sau.

Bao nền: Lớp bao đầu với sirô đơn hoặc sirô cùng với các tá dược khác tạo lớp bao định hình cho viên thành phẩm. Kết thúc giai đoạn này, viên nhân hoàn toàn bị che khuất và khối lượng của viên tăng lên nhiều, thường trên 25%. Có hai cách thực hiện:

- Bao dung dịch và rắc bột khô: dùng tá dược dính là dung dịch đường trong nước hoặc đường và một hoặc nhiều tá dược dính khác hoà tan trong dung môi thích hợp, ví dụ dung dịch gelatin, dịch siro - gôm arabic, hồ tinh bột - PVP. Tá dược dính được phun, tưới vừa đủ thấm ướt bề mặt viên, sau đó rắc bột khô talc, calci carbonat,... với lượng phù hợp. Cho nồi bao quay đều và làm khô bằng nhiệt độ nóng song song với thao tác phân phối tá dược. Nhiệt độ nóng khoảng 50 - 70°C tạo bởi nguồn nhiệt từ bếp điện, lửa gas làm nóng thành nồi hoặc thông dụng hơn là thổi gió nóng từ thiết bị chuyên dùng. Các thao tác này được lặp lại đến khi hết lượng dung dịch và bột, viên đạt độ dày hoặc khối lượng quy định, cuối cùng đem sấy khô ở khoảng 50°C.

- Bao hỗn dịch: Bột tá dược được trộn chung trong dịch đường tạo thành hỗn dịch, tưới đều hỗn dịch này trên bề mặt viên, mỗi lần phải vừa đủ để tránh dính viên, quá trình tiếp theo tương tự như trên.

Sử dụng thêm các tá dược không tan tạo lớp nền là cách cải tiến so với bao đường cổ điển, cách này còn được gọi là bao bột. Bao bột nhanh, kinh tế hơn và chất lượng lớp bao được nâng cao so với bao chỉ với đường.

Bao nhẵn: nhằm làm cho bề mặt viên nhẵn để các bước sau cùng của quy trình tạo bề mặt tốt hơn, nó có ảnh hưởng quan trọng đến hình thức của thành phẩm. Có thể coi như đây là bước sửa chữa các khuyết tật của bề mặt viên ở giai đoạn bao nền. Bao nhẵn bằng dung dịch đường loãng và kết thúc khi bề mặt viên không còn vết rỗ, lồi lõm.

Bao màu: Hầu như các viên bao đều được bao một màu đặc trưng, rất riêng của nhà sản xuất. Màu được chọn là màu tan trong nước hoặc tốt hơn là màu không tan trong nước vì bền vững, ổn định hơn, ví dụ các màu aluminium lakes, sắt oxit,... Màu được hoà tan hoặc phân tán trong dung dịch đường. Có thể pha dịch màu với độ nhớt đến đậm theo từng lớp bao, hoặc dùng một nồng độ cho cả giai đoạn này. Trong thực tế, màu đơn sắc hay màu cơ bản không nhiều, không đáp ứng được sắc màu riêng cho chế phẩm của nhà bào chế nên thường dùng các màu cơ bản để pha trộn, tạo ra màu đẹp, phong phú và đặc trưng cho từng chế phẩm.

Đánh bóng: sau khi bao màu, viên chưa được bóng đẹp và nổi bật, nên cần đánh bóng trong trống hay nồi chuyên dùng. Thiết bị bằng vật liệu nhẵn, có thể lót vải hoặc nilon và phải làm thật sạch bề mặt trước khi thao tác với viên. Tốc độ quay của nồi chậm hơn và thường điều chỉnh nhiệt độ phù hợp tùy theo tá dược làm bóng. Hay dùng tá dược để hỗ trợ việc làm bóng viên như sáp ong tinh chế; parafin lỏng hoặc rắn; sáp carnauba,... Các tá dược này được hoà tan trong dung môi hữu cơ: ether ethylic, ether dầu hoả, xăng petrol,... Phun dịch vào viên ở nhiệt độ lạnh hoặc chà xát trên mặt nồi ở nhiệt độ nóng. Quá trình đánh bóng thường kéo dài nhiều giờ và trong khi thao tác chú ý chọn bỏ viên không đạt. Viên thành phẩm được bảo quản tránh ẩm, để nơi mát và tiến hành đóng gói trong bao bì thích hợp.

2.1.4. Nhận xét ưu, nhược điểm

Kỹ thuật bao đường khá đơn giản về trang thiết bị có thể tiến hành với nồi bao cổ điển và vài dụng cụ khác. Mặt khác có thể cải tiến, ổn định các thông số và hiện đại hoá bằng các thiết bị tự động theo chương trình được cài đặt trên computer. Đồng thời, có thể sử dụng các thiết bị hiện đại để bao như nồi bao kiểu tăng sôi, nồi bao chân không.

Tuy nhiên, thao tác trên nồi bao viên cổ điển thường phụ thuộc vào sự khéo léo của đôi tay và kinh nghiệm của kỹ thuật viên. Như sử dụng muỗng tưới tá dược, cách đảo viên, điều chỉnh tốc độ quay của nồi cho phù hợp với tốc độ bay hơi của dung môi, thông gió điều nhiệt phù hợp tiến trình của lô mẻ đang thực hiện. Quy trình bao đường nói chung mất thời gian, nên năng suất thấp, giá thành cao.

Viên bao đường thường có trọng lượng lớn so với viên nhân, có khi tăng tới gần 70% và lớp bao khó bảo quản vì dễ hút ẩm, đốm mặt, biến màu, cũng như dễ nứt vỡ.

Ngoài ra, lớp bao đường không đem lại nhiều chức năng như lớp bao phim, nếu có điều kiện hoặc cần cải tiến nên chuyển sang bao phim.

2.1.5. Một số công thức tá dược để bao đường - bao bột

Dung dịch bao cách ly nhân

Công thức 1:

Shellac	15 g
Methanol	4 g
Diethylphthalat	1 g

Dung dịch bao nền

Gelatin	50 g
Gôm arabic	45 g
Siro đơn	1350 g
Nước	1000 g

Siro bao màu

Hỗn hợp bột bao nền	200 g
Siro đơn	100
Nước	500 g
Màu	vừa đủ

Công thức 2:

Cellulose acetophthalat	175 g
Propylen glycol	50 g
Ethanol vừa đủ	200 ml

Bột bao nền

Kaolin	2 g
Dextrin	10 g
Calcicarbonat	5 g
Saccharose	12 g

Dung dịch đánh bóng

Sáp Carnauba	50 g
Sáp ong	40 g
Parafin	10 g
Ether ethylic	3000 ml

2.2. Kỹ thuật bao màng mỏng

2.2.1. Nguyên tắc

Bao màng mỏng hay bao phim là bao phủ lên bề mặt viên nhân một màng tá dược thật mỏng, gần như trong suốt với độ dày thường nhỏ hơn hoặc gần tới 0,1mm. Vật liệu tạo màng thường là các loại polyme tạo màng bao đủ mỏng nhưng dai, bền chắc và đáp ứng được mục tiêu đặt ra.

Quá trình bao phim như sau: Viên nhân trong nồi chuyển động xoay tròn theo chiều quay của nồi bao hoặc chuyển động xoay, lơ lửng trong thiết bị nhờ luồng khí đẩy như trong máy bao kiểu tầng sôi. Dịch bao được phun dưới dạng hạt sương, gặp viên nén trong trạng thái đang chuyển động và ở nhiệt độ nóng thích hợp, dung môi sẽ bay hơi, chất rắn của dịch bao bám đều trên mặt viên tạo thành màng phim. Quy trình được thực hiện liên tục đến khi đạt yêu cầu.

Trong thực tế, ngoài dạng viên nén, kỹ thuật bao màng mỏng còn được áp dụng cho các dạng rắn khác như bột, hạt, vi hạt, tiểu cầu với những kích thước khác nhau. Ngược lại, cũng có nhiều sản phẩm có cấu tạo gồm một nhân và lớp vỏ bao bằng màng mỏng nhưng được bào chế bằng các kỹ thuật đặc biệt nên không được đề cập ở đây.

2.2.2. Đặc điểm và chức năng của bao màng mỏng

Màng phim có nhiều đặc tính thay đổi tùy loại polyme sử dụng và được áp dụng để tạo nhiều chức năng khác nhau như bao cách ly, bao bảo vệ, bao tan trong ruột, bao kiểm soát sự phóng thích thuốc. Đặc tính này có được nhờ sử dụng nhiều loại polyme có tính chất khác nhau làm màng bao. Đồng thời cũng do tính chất khác biệt của dịch bao phim, quy trình cũng như viên bao phim có nhiều khác biệt so với bao đường.

Bảng 10.8. So sánh đặc điểm của viên bao đường và viên bao phim

STT	Đặc điểm	Viên bao đường	Viên bao phim
1	Cảm quan của sản phẩm.	Thường hình bầu dục. Màu sắc viên sáng bóng.	Hình dạng tương tự viên nhân. Mặt viên thường ít sáng bóng.
2	Viên nhân sau khi bao.	Che lấp hoàn toàn dạng ban đầu của nhân.	Có thể duy trì hình dạng, đường nét, các ký hiệu, logo,... của viên nhân.
3	Tỷ lệ tăng khối lượng so với nhân.	Thường khoảng 30 → 70%.	Bao phim tan ở dạ dày 2 - 5%, tan ở ruột 5 - 15%.
4	Đặc tính phóng thích hoạt chất. Thời gian rã viên.	Tan ở dạ dày, có thể làm chậm sự rã viên. Có thể bao tan ở ruột. Ở dạ dày ≤ 60 phút. Tan ở ruột: theo quy định.	Tuỳ màng bao: có thể tan nhanh ở dạ dày hoặc tan ở ruột, phóng thích kéo dài. ở dạ dày ≤ 30 phút. Tan ở ruột: theo quy định.
5	Đặc tính ổn định của lớp bao.	Ít ổn định, cần bảo quản tránh nóng ẩm, tránh va đập.	Ổn định hơn.
6	Số giai đoạn trong quy trình.	Gồm 5 giai đoạn: bao cách ly nhân, bao nền,... và đánh bóng viên.	Hầu như bao liên tục tới khi hoàn thành.
7	Thời gian hoàn thành quy trình bao	Nhiều ngày, có thể tới 5 ngày.	Nhanh chỉ trong vài giờ.
8	Khả năng tự động hoá.	Đáp ứng khó.	Đáp ứng dễ.

2.2.3. Các tá dược bao phim

Chất tạo màng phim: Gồm các polyme hữu cơ nhóm:

- Dẫn chất cellulose: Methyl cellulose, hidroxy propyl methyl cellulose (HPMC) để bao phim tan trong dạ dày. Các chất cellulose aceto phthalate, hidroxy propyl methyl cellulose phthalate để bao tan trong ruột.

- Dẫn xuất acid acrylic gồm 3 nhóm chính: Aminoalkyl methacrylat copolyme bao tan ở dạ dày. Methacrylic acid copolyme: bao tan ở ruột như Eudragit L30D, L100. Methacrylic ester copolyme: dùng bao kiểm soát, giải phóng hoạt chất chậm.

- Ngoài ra có thể dùng các chất khác, thường để phối hợp với các polyme ở trên, như PVP, PEG 4.000, PEG 6.000, gôm lặc (shellac), dẫn chất chitosan,...

Dung môi: Dung môi dùng để hoà tan hay phân tán tá dược trên thường dùng với lượng lớn. Đặc biệt sau khi bay hơi trong quá trình bao phim, dung môi rất khó thu hồi do vậy cần lưu ý tính an toàn: độc, cháy nổ..., ảnh hưởng tới môi trường và người sử dụng. Mặt khác, khía cạnh kinh tế cần cân nhắc khi chọn một dung môi, sao cho phù hợp với yêu cầu kỹ thuật và giá rẻ. Chính vì vậy, nên hiện có xu hướng nghiên cứu tìm ra các chất liệu bao phim dùng dung môi nước, hoặc hỗn hợp nước với dung môi khác.

Các dung môi hay dùng: alcol ethylic, aceton, ether, methanol, isopropanol... và nước.

Chất hoá dẻo: Đặc biệt quan trọng vì giúp màng phim được bền chắc không bị căng, giòn, dễ nứt, giúp bám chặt vào bề mặt nhân bao, đồng thời ảnh hưởng đến sự phóng thích hoạt chất.

Các chất hay dùng: polyethylen glycol (PEG4000, 6000), propylen glycol, glycerol, triethyl citrat, diethyl phthalat DEP,...

Các chất khác:

- Tá dược trơn, làm bóng: talc, magnesi stearat, titan oxid, sáp và dẫn chất...
- Chất phá bọt: PEG, silicon, simethicon, dầu thầu dầu, poly dimethylsilosane,...
- Chất màu: Phẩm màu tan trong nước hoặc tốt hơn là loại không tan trong nước, thuộc danh mục chất màu dùng trong thực phẩm và dược phẩm.

2.2.4. Chuẩn bị dịch bao phim

Trên cơ sở viên nhân hoặc đối tượng cần bao mà nghiên cứu xây dựng một công thức dịch bao phim phù hợp với đặc tính của màng bao cần có.

Khối lượng khô của màng phim được tính toán dựa trên bề dày màng bao cần đạt, hình dạng, diện tích bề mặt của từng viên, của khối viên theo các công thức:

$$m = \frac{P \times W \times S}{A}$$

Trong đó:

m: Khối lượng khô của tá dược bao phim (gam).

P: Khối lượng của viên nhân của một lô mẻ (gam).

W: Khối lượng khô của màng phim tính trên 1cm² diện tích bề mặt của sản phẩm, (gam/cm²).
Khối lượng W có thể thu được qua thực nghiệm.

A: Khối lượng trung bình của một viên nhân (gam).

S: Diện tích bề mặt của một viên nhân (cm²).

Diện tích bề mặt của viên nhân hoặc một bất cứ đối tượng cần bao nào cũng có thể tính được theo chỉ dẫn sau:

- Với viên hình trụ, dẹt, mặt tròn (Tablets): $S = \pi \left(d.h. + \frac{d^2}{2} \right) (\text{cm}^2)$

- Với viên nhộng, viên nén dài, hoặc bầu dục (capsules, caplets, oblong tablet, oval):

$$S = \pi.d.h (\text{cm}^2)$$

- Viên hình cầu và các dạng tinh thể, bột, hạt...(Rounds, Pellets, Pills, Microparticles, Granules).

$$S = \pi.d^2 (\text{cm}^2)$$

Trong đó: d = đường kính của viên (cm).

h = Chiều cao của viên (cm).

Với chỉ dẫn sơ bộ này, với các thực nghiệm sẽ tìm được nồng độ dịch bao phim và chuẩn bị dịch bao phim cho từng lô mẻ sản xuất. Có nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng tới hiệu quả sử dụng dịch bao như thao tác, máy,... và hao hụt dịch bao nhiều ít cũng phải tính toán để chuẩn bị đủ dịch bao thực tế. Nếu mua tá được bao phim pha sẵn, nhà sản xuất sẽ cung cấp thông số này.

Để đi đến việc áp dụng vào sản xuất, các nghiên cứu trước đó về tính chất của màng bao cần được tiến hành. Các nghiên cứu này thường gồm:

a: Chế tạo màng phim theo phương pháp dàn mỏng hoặc phủ lên trụ quay.

b: Xác định đặc điểm của màng phim (độ bền cơ học, khả năng bảo vệ chống thấm khí, ẩm từ môi trường).

c: Kiểm tra các đặc tính tan rã theo pH (ở dạ dày hoặc ruột) của màng bao.

d: Các thực nghiệm xác định các thông số kỹ thuật cho quy trình.

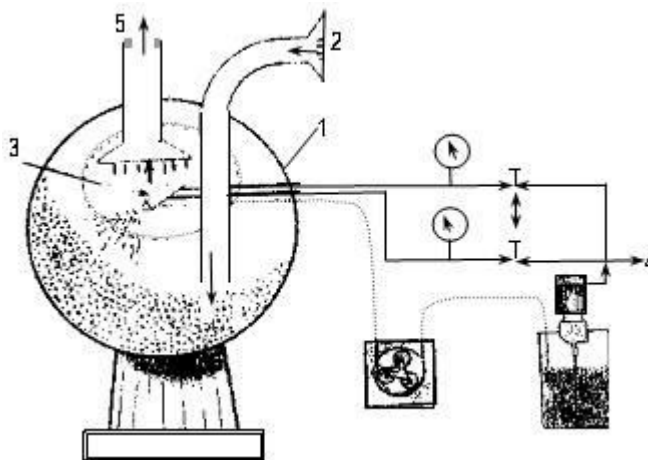
2.2.5. Các phương pháp bao phim

2.2.5.1. Bao phim bằng nồi bao

Thiết bị:

Nồi bao có thông khí, sấy, điều nhiệt: đẩy khí vào và hút bụi khí ra.

Hệ thống phun dịch bao: Gồm thùng chứa dịch bao, máy khuấy dịch bao và máy nén phun dịch bao thành hạt sương (hình 10.19).



Hình 10.19. Hệ thống thiết bị bao phim bằng nồi bao
 1 - Nồi bao. 2 - Máy thổi khí nóng. 3 - Đầu phun dịch bao.
 4 - Hệ thống cung cấp dịch bao phim. 5 - Máy khử bụi và hút hơi dung môi.

Quy trình:

Chuẩn bị viên nhân: có hình dạng, độ chắc và số lượng theo tính toán. Để nồi bao nghiêng 30 - 45° hoặc thay đổi tùy theo khối lượng viên, độ nhớt của dịch bao,... Cho viên nhẹ nhàng vào nồi và quay ở tốc độ vừa phải 10 - 25 vòng/phút và tăng dần nếu cần chọn một tốc độ cao, phù hợp hơn. Cần ổn định tốc độ quay của nồi trong suốt quá trình bao. Cho hệ thống hút khí, khử bụi hoạt động và sấy nhẹ viên ở 30 - 45°C. Phun dịch bao có độ mịn và tốc độ thích hợp. Quá trình kéo dài khoảng 30 phút đến nhiều giờ để đạt được độ dày của lớp bao. Tiếp tục sấy thổi khí nóng cho viên khô. Có thể bao thêm những lớp bao bóng bằng dịch bao như dùng PEG 6.000 trong aceton hoặc chất liệu thích hợp khác. Sau khi viên đã thật khô, lựa chọn viên đạt tiêu chuẩn về hình thức.

Đóng gói: Bao bì cho viên bao tương tự viên nén. Có thể đựng trong chai, ống hoặc vỉ kín với các biện pháp chống ẩm phù hợp và tránh được tác động khác của môi trường.

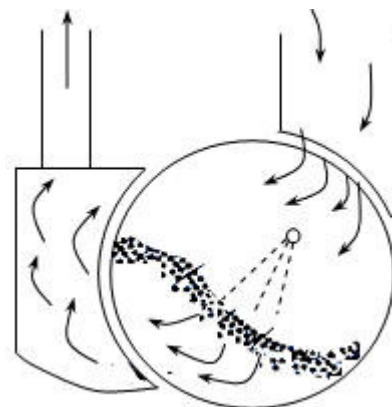
Nhận xét ưu, nhược điểm:

- Thiết bị và thao tác bao không quá phức tạp, có thể dùng nồi bao đường để triển khai, có thể tự động hoá được.

- Thiết bị phun và lưu lượng phun dịch bao có ý nghĩa quyết định trong quy trình bao. Dịch bao có thể nén qua đầu phun hay súng phun theo kiểu đơn giản dùng không khí nén phân tán dịch bao ngay ở đầu phun. Hoặc dùng thiết bị kiểu hệ thống kín, nén khí ở áp suất cao trên khối dịch bao, ép dịch qua đầu phun, hệ thống này phức tạp hơn, nhưng chất lượng cung cấp dịch bao tốt hơn.

Dung môi hữu cơ khá đắt và nhiều độc hại, ô nhiễm môi trường, có thể cải tiến bằng cách sử dụng dung môi nước, hoặc hỗn hợp cồn nước, có thể áp dụng trên tá dược ethyl cellulose hoặc vải dẫn chất acid acrylic.

Với nồi bao đường cổ điển năng suất trung bình mỗi lần chỉ bao được khoảng 15 - 75kg nhân. Hao hụt tá



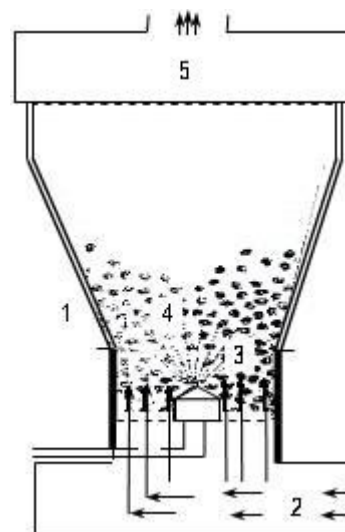
Hình 10.20. Kiểu nồi bao viên cải tiến, đục lỗ thông gió ra phía sau nồi

được ở quy trình bao phim thường khá nhiều. Có thể khắc phục bằng nồi bao cải tiến: nằm nghiêng có đục lỗ xung quanh để thông khí, nhanh khô viên hoặc đặt trong hệ thống kín để thu hồi bụi, dung môi, hoặc kết hợp sấy bao chân không, (hình 10.20).

2.2.5.2. Bao phim bằng thiết bị tầng sôi (Fluidized bed coater)

Thiết bị tầng sôi đẩy viên chuyển động xoay lơ lửng trong không gian của máy, đồng thời dịch bao được phun dưới dạng hạt sương, rất mịn. Dịch có thể phun dưới lên, trên xuống hoặc theo chiều ngang của máy. Viên tiếp xúc nhanh, đều với dịch bao. Dung môi bay hơi được hút ra khỏi máy, màng phim hình thành bám dính đều trên bề mặt viên.

Thiết bị này thích hợp cho nhiều đối tượng, như bao bột, hạt, viên tròn, viên nén (hình 10.21).



Hình 10.21. Cấu tạo và hoạt động của máy bao phim kiểu tầng sôi :

- 1 - Thân máy. 2 - Hệ thống nén thổi khí nóng.
3 - Đầu phun dịch bao kiểu từ dưới lên. 4 - Viên nén.
5 - Hệ thống khử bụi và hút hơi dung môi.

Chất lượng màng phim với hệ thống này rất cao. Tuy nhiên, đây là thiết bị đắt tiền và bị hạn chế bởi khối lượng của viên. Mặt khác, viên bị tác động lớn của áp suất và sự chuyển động nhanh của viên tạo ma sát lớn dễ làm mòn, nứt vỡ viên. Vì vậy, viên nhân cần thật rắn chắc.

2.2.5.3. Một số công thức tá dược bao phim

Công thức 1: Bao tan trong dạ dày

Cellulose acetat - phtatat	5%
PEG 8000	10%
Sorbitanmono oleat	0,1%
Titan oxid	0,5%
Aceton vừa đủ	100%

Công thức 2: Bao tan trong ruột

Eudragit L100	8,50%
Cellulose acetat - phtalat	1,50%
Propylen glycol	2,50%
Titan oxid, màu, chất phụ chống bọt, chất ổn định, vừa đủ	
Aceton	15%
Ethanol vừa đủ	100%

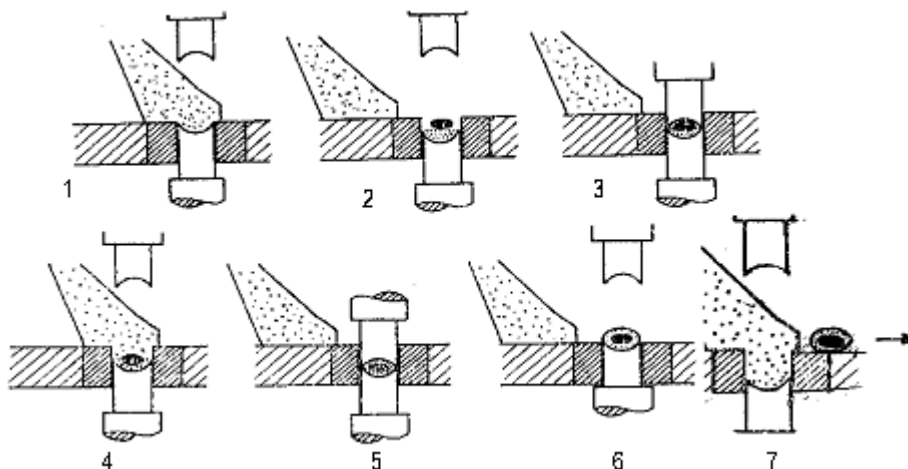
2.2.6. Bao viên bằng cách nén

Sử dụng một máy dập viên có thể dập nhiều lần và dập theo tiến trình sau: tiếp 1/2 tá dược vào cối, đưa viên nhân vào, nén nhẹ cho viên vào khối tá dược sao cho viên nằm ở vị trí giữa cối. Tiếp thêm 1/2 tá dược còn lại. Dập viên. Kết quả lớp bao chứa nhân theo kiểu viên trong viên hay tương tự viên nén dập kép (hình 10.22).

Do tá dược tạo lớp bao là hạt khô, nên phương pháp này còn có tên là bao khô, thích hợp cho viên nhân kém chịu nước hoặc bị ảnh hưởng của dung môi khi bao bằng phương pháp bao ướt.

Đây là kỹ thuật khá mới, tạo ra các viên nén bao có vỏ bao rất đẹp, hình dạng, màu sắc phong phú như viên dập bao với vỏ chứa gelatin (geltab[®]let),...

Phải có máy chuyên dùng và thường tốc độ nén viên bao chậm hơn bao viên thông thường.



Hình 10.22. Bao viên bằng cách nén:

1 - Tiếp 1/2 tá dược vào cối. 2 - Đưa viên nhân vào cối. 3 - Nén nhẹ viên.
4 - Thêm tá dược. 5 - Dập viên. 6 - Đẩy viên ra khỏi máy. 7 - Viên thành phẩm.

2.2.7. Một số phương pháp bao viên khác

Bao trong chân không

Nồi bao kín và được hút chân không. Dịch bao được phun bằng súng phun không dùng khí. Viên được sấy bằng khí nóng luân chuyển giữa hai lớp của vỏ nồi.

Đặc biệt an toàn khi dùng dung môi hữu cơ, rất thích hợp cho bao phim. Thiết bị đắt tiền.

Bao tĩnh điện

Viên nhân và dịch bao được tích điện trái dấu. Khi tiếp xúc với nhau do tương tác tĩnh điện, lớp bao được hình thành rất bền chặt.

Khó khăn: Giải pháp tích điện cho viên nhân và tá dược khó thực hiện.

Bao bằng cách nhúng

Nhúng thuốc vào dung dịch bao, sau đó để dung môi bay hơi, hoặc nhúng vào dịch bao được đun chảy lỏng bởi nhiệt độ. Áp dụng cho bao viên thuốc đạn hoặc bao viên hoàn bằng sáp,...

3. KIỂM NGHIỆM CHẤT LƯỢNG

Các nội dung kiểm nghiệm tương tự viên nén, tuy nhiên có một số đặc trưng sau:

- Độ rã viên: do lớp bao dày, thấm kém và có khi khá trơ với nước, nên thời gian rã của các loại viên bao được Dược điển chấp nhận chậm hơn viên nén không bao:

Viên bao phim phải rã trong vòng 30 phút.

Viên bao đường và các viên bao thông thường phải rã trong vòng 60 phút.

Viên bao tan trong ruột: viên bền với môi trường của dạ dày hay thử *invitro* phải bền vững trong 2 giờ ở pH 1,2 (dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 N) và phải rã trong vòng 60 phút ở pH 6,8 (dùng dung dịch đệm phosphat pH 6,8).

Viên bao phóng thích kéo dài: phải thử tốc độ phóng thích hoạt chất theo thời gian.

Viên bao để nhai không yêu cầu thử tiêu chuẩn này và có những thử nghiệm đặc biệt, dành riêng cho chế phẩm.

- Độ đồng đều khối lượng: không yêu cầu thử độ đồng đều khối lượng đối với viên bao đường, nhưng vẫn phải thử với viên bao phim.

- Các chỉ tiêu khác: định tính, định lượng hoạt chất, đồng đều hàm lượng... được quy định trong Dược điển, thử tương tự thuốc viên nói chung hoặc trong chuyên luận riêng của đơn vị sản xuất.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ Y tế - Hội đồng Dược điển Việt Nam: Dược điển Việt Nam - 3, năm 2002, trg. PL 18 - 20, 131 - 137.
2. Trường Đại học Dược Hà Nội - Bộ môn Bào chế: Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, tập 2, trg. 156 - 212.
3. Michael E. Aulton: Pharmaceutics - The science of dosage form design - Coating of tablets and multiparticulates, p.441 - 448.

Bài 3 VIÊN TRÒN (Pilulae)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, cách phân loại, ưu nhược điểm của viên tròn.
2. Trình bày được các phương pháp bào chế viên tròn.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Viên tròn là dược phẩm rắn, phân liều, hình cầu, chứa một hay nhiều hoạt chất, thường dùng để

uống.

Dược điển Việt Nam dùng thuật ngữ thuốc hoàn để chỉ các viên tròn xuất xứ từ y học cổ truyền.

Lịch sử của viên tròn hay viên hoàn theo tên gọi trong y dược cổ truyền, đã có từ 3000 năm ở Trung Quốc. Ở nước ta, trong các tác phẩm của danh y Tuệ Tĩnh, thế kỷ XIV đã có đề cập tới dạng thuốc này và đến thế kỷ XIX được sử dụng khá rộng rãi. Nhưng sau này, với sự phát triển mạnh của thuốc viên nén, viên nang,... dạng này bị thu hẹp, chủ yếu còn sản xuất ở các cơ sở bào chế nhỏ, hoặc xí nghiệp dược chuyên về thuốc cổ truyền.

1.2. Phân loại

1.2.1. Theo thể chất

Có 2 loại là viên hoàn cứng và viên hoàn mềm.

Viên hoàn cứng: viên tròn, có thể chất cứng rắn, độ ẩm nhỏ hơn 10%, khi dùng thường uống bằng cách nuốt cả viên, không nhai và nên uống nhiều nước.

Viên hoàn mềm: viên tròn, có thể chất mềm, có độ ẩm cao 10 - 15% và thường có chứa tá dược để giữ trạng thái mềm, dẻo cho chế phẩm. Dạng này hay gặp ở dạng viên tròn lớn, hay đại hoàn, khi dùng thường phải chia nhỏ để nhai trước khi nuốt.

1.2.2. Theo khối lượng

Theo Dược điển Việt Nam III, năm 2005, các viên tròn Đông y có khối lượng từ 4 mg đến 12 g. Chuyên luận viên tròn trong một số dược điển, tài liệu nước ngoài thường phân biệt rõ hơn: Những viên tròn có khối lượng nhỏ (50 đến dưới 100 mg) được gọi là tiểu hoàn và nhỏ hơn nữa gọi là thuốc hạt hay thuốc hạt cải. Viên tròn khối lượng từ 0,1 - 0,5 g, với đường kính viên khoảng 3,5 - 6 mm. Những viên tròn có khối lượng lớn hơn 1 g, có khi 10 - 12 g, được gọi là đại hoàn hay thuốc tễ (Bol).

Phân loại theo khối lượng của viên hoàn mang tính quy ước.

Trong y học cổ truyền, viên hoàn được bào chế với phương tiện khá đơn giản, linh động hơn về khối lượng: viên lớn bằng hạt ngô, bằng hạt đậu xanh, bằng hạt gạo, bằng đầu ngón tay,... Trong một mẻ thuốc, kích cỡ viên và hạt cũng có thể không đồng đều. Viên, hạt không nhất thiết phải thật tròn hay đạt tới khối hình cầu. Trên thị trường có những thuốc viên hoàn rất nhỏ, hàng chục đến hàng trăm viên, hạt trong mỗi gam thuốc, khi uống được phân liều bằng muỗng hoặc đóng từng gói với khối lượng phù hợp. Có viên hoàn khá lớn, không uống từng viên, mà phải chia nhỏ vì mỗi viên có khối lượng từ 10 - 12 g.

1.2.3. Theo tá dược dính

Viên tròn là viên hoàn trong y dược cổ truyền và được phân loại theo tá dược để làm viên: thủy hoàn (dùng nước), lập hoàn (dùng sáp ong), mật hoàn (dùng mật ong, mật mía), hồ hoàn (hồ tinh bột hoặc nước cơm), hoàn cao đậm đặc (cao hay dịch chiết cô đặc của dược liệu). Thực tế, tá dược dính không bị giới hạn bởi các phân biệt này, còn nhiều tá dược dính khác tùy trường hợp như rượu, giấm,... và phối hợp nhiều loại tá dược dính.

1.3. Ưu, nhược điểm

Ưu điểm: Thuốc hoàn có 3 ưu điểm chính:

Về kỹ thuật bào chế: là dạng dễ bào chế, thích hợp với mọi quy mô nhỏ đến lớn, tùy theo khả

năng trang thiết bị nên giá thành rẻ.

Về cách sử dụng: là dạng thuốc uống khá tiện dùng nếu được bào chế ở khối lượng vừa phải và hình khối cầu có bề mặt trơn nhẵn, thể tích gọn nhỏ nên dễ nuốt. Mặt khác, có thể che dấu được mùi, vị, màu sắc không dễ chịu của hoạt chất, thường là thảo mộc hoặc cao cây con thuốc,... bằng phương pháp thích hợp, như bao áo viên khi cần thiết.

Về tính ổn định: do cấu trúc rắn chắc, độ ẩm nhỏ nên hoạt chất dễ ổn định trong chế phẩm, tương tự như viên nén. Mặt khác, ngay cả công thức chứa nhiều hoạt chất, có khả năng tương kỵ cũng có thể bào chế ở dạng này bằng cách bao viên nhiều lớp khác nhau.

Nhược điểm

Về chất lượng: Viên hoàn khó rẽ có lẽ do đặc điểm của công thức thường chứa dược liệu thô và bào chế viên bằng phương pháp bao bồi có xu hướng làm viên se lại và khó thấm nước. Viên hoàn dễ nhiễm vi sinh do hay dùng dược liệu thiên nhiên, cơ sở pha chế thường chưa đạt tiêu chuẩn.

Về tiêu chuẩn hoá: Viên hoàn có nhược điểm chung của các dạng thuốc y học cổ truyền là chưa rõ hoạt chất, nhiều vị thuốc dùng theo kinh nghiệm,... thuốc từ dược liệu hay thay đổi nên khó xây dựng các chỉ tiêu chất lượng.

1.4. Thành phần của viên tròn

Cũng như mọi dạng thuốc, viên tròn chứa 2 thành phần chính: hoạt chất và tá dược hay các chất phụ. Tuy vậy, giữa bào chế học hiện đại và bào chế trong y dược cổ truyền, vấn đề này có đôi nét cần phân biệt:

- Thuốc viên hoàn trong y học cổ truyền: việc phân chia hoạt chất và tá dược không rõ nét, nhiều khi chính hoạt chất, thường là bột chế từ cây, con thuốc không qua chiết xuất, coi như tá dược. Mặt khác, tá dược cũng đơn giản, chủ yếu là tá dược dính và làm áo viên. Thí dụ: tễ bổ tâm, hoàn lục vị, hoàn thập toàn đại bổ.

- Thuốc viên tròn trong bào chế hiện đại, hay một số công thức được triển khai sản xuất công nghiệp: việc phân biệt dược chất và tá dược rõ ràng hơn. Đó là các tá dược dính, độn, rã, bao áo - tương tự như trong thuốc viên nén, viên bao.

1.4.1. Hoạt chất

Nhiều vị thuốc nguồn động, thực vật, khoáng vật được sử dụng trong viên tròn, nhất là những công thức cổ truyền: đại táo, đẳng sâm, cam thảo, long nhãn, quế, trần bì, hương phụ, mai mực, hùng hoàng, hoạt thạch,...

Một số hoạt chất nguồn gốc hoá dược hoặc chiết xuất: vitamin A, D, C, B₁, B₂,... strychnin, cao belladon, dịch chiết lô hội, cao ích mẫu, cao mật động vật,...

1.4.2. Tá dược

Tá dược dính: nước, rượu, cồn etylic, giấm, mật ong, hồ tinh bột, siro đường, dịch glucose, hỗn hợp nước - glycerin, polyvinyl pyrrolidon, polyethylen glycol, cao thuốc, sáp ong, gôm arabic, adao,...

Tá dược dính có chức năng quan trọng nhất trong viên tròn, nhất là viên hoàn cổ truyền. Ngoài việc liên kết bột thuốc, định hình cho chế phẩm, chúng còn giữ cho viên có thể chất dẻo, mềm

(nhuận), tránh mất nước để viên dễ rã. Một số loại tá dược dính như đường, mật mía, siro, mật ong luyện non (chứa 10 - 15% nước), mật ong luyện già (chứa < 10% nước), glycerin - nước, dịch glucose,... còn tác dụng điều vị nhất là với đại hoàn vì thường phải nhai.

Trong Đông y còn gặp tá dược dính rất đặc biệt: thịt cá giếc nấu chín, nhót ốc nhồi...

Tá dược độn: tinh bột, kaolin, bột cam thảo, bột bã dược liệu, các bột vô cơ (magnesi carbonat, magnesi oxid, calci carbonat...). Tá dược độn quan trọng đối với viên tròn chứa hoá dược hoặc hoạt chất lỏng (vitamin A, D, cao lỏng), nhưng ít quan trọng, hoặc không cần sử dụng đối với công thức nhiều bột dược liệu.

Các tá dược và chất phụ khác:

Tá dược rã như bentonit, tinh bột, carboxy methyl cellulose...

Tá dược áo viên - bao viên như talc, tinh bột, licopod, gelatin, keratin, casein...

Các chất bảo quản như acid benzoic, natri benzoat,...

Trong Đông y, các tá dược dính có nồng độ đường cao như siro hoặc có thêm những yếu tố đặc biệt nào đó như mật ong đều có tác dụng bảo quản chống sự phát triển của vi sinh vật, nấm mốc.

Các chất màu như than tre, than thực vật, màu thực vật như nghệ,... Đặc biệt, viên hoàn Đông y còn bọc bằng bột, vẩy vàng, bạc,...

Tá dược làm bóng viên: sáp ong, dầu dừa phối hợp với bột kaolin, hoạt thạch,...

2. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC VIÊN TRÒN

Có 4 phương pháp chính: chia viên, bao bồi, nhỏ giọt, dập viên.

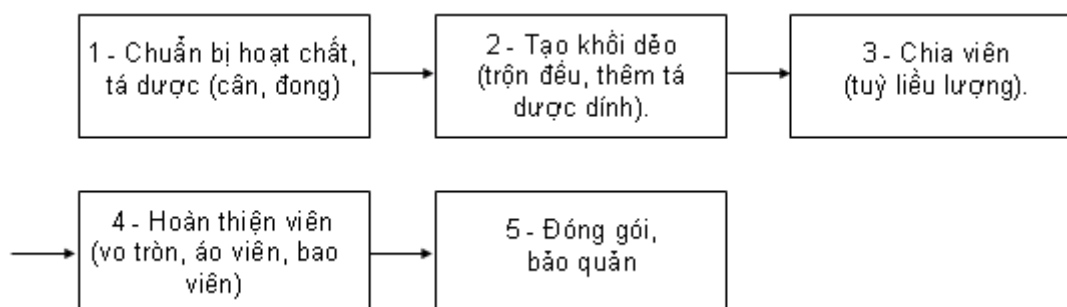
2.1. Phương pháp chia viên

2.1.1. Nguyên tắc chung

Chuẩn bị hoạt chất, tá dược. Phối hợp toàn bộ các thành phần trong công thức thành một khối lớn, có độ dẻo dai nhất định, tiếp chia nhỏ thành các phần bằng nhau, vo thành viên tròn và hoàn thiện hình thức theo yêu cầu.

2.1.2. Quy trình

Gồm 5 giai đoạn chính theo sơ đồ sau



Chuẩn bị hoạt chất, tá dược: Hoạt chất là các hoá dược cần nghiền mịn. Hoạt chất là cây, con

thuốc cần chế biến, xay, nghiền mịn và nếu cần rút gọn thể tích thì nên nấu cao hoặc chiết xuất hoạt chất.

Tạo khối dẻo: Trước hết, trộn các thành phần thành bột đồng nhất, có thể thêm tá dược độn, rã... nếu cần. Việc thêm tá dược dính để tạo khối dẻo (còn gọi là bánh viên) phụ thuộc vào thể chất của các hoạt chất trong công thức: nếu chứa hoạt chất lỏng như cao, cồn, dịch chiết thì tá dược dính ít quan trọng, nếu không các tá dược dính ướt thường được dùng. Thông thường, các tá dược dính lỏng được phối hợp ở nhiệt độ thường, nhưng đôi khi phải phối hợp ở nhiệt độ nóng: mật ong ở 70 - 100°C, sáp ong, parafin (rắn) ở 60 - 70°C.

Trong bào chế nhỏ, dụng cụ trộn bột; nhào, nhồi (quét) tá dược dính với thuốc thường là cối và chày bằng sứ, đá hay đồng.

Trong bào chế công nghiệp, dùng máy nhào trộn bột ướt.

Thời gian nhào trộn trong máy thường ấn định, như 5 - 60 phút, trong bào chế cổ truyền thường chỉ định nhồi, quét đủ 1000 - 3000 chày (lần). Sau khi khối ẩm nhuyễn đều, thường để ổn định ít phút trước khi chuyển tiếp công đoạn.

Chia viên: Trong bào chế nhỏ, có thể chia viên bằng tay tùy theo liều, lần dùng trong ngày mà chia đều khối viên.

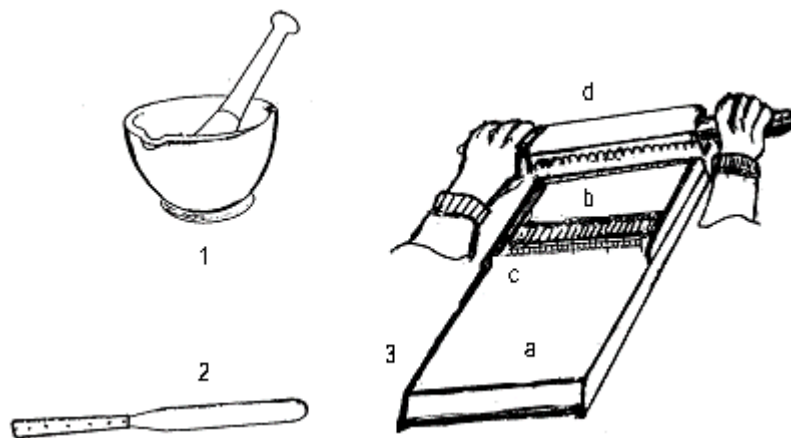
Nếu là viên hoàn và tiểu hoàn và với lượng nhỏ, nên dùng một bàn chia viên để làm viên được nhanh và chính xác. Bàn chia viên là dụng cụ bằng gỗ, có 2 phần chính: bàn chia và dao cắt (hình 10.23).

- Bàn chia: Đặt cố định, có phần để lăn viên và hứng viên. ở giữa 2 phần có gắn một thước cắt đánh số từ 1 - 50, tương ứng với số viên mỗi lần được cắt và có rãnh cứng để cắt viên.

- Dao cắt: Gắn một băng các rãnh đều nhau và sắc, được làm bằng kim loại, gỗ cứng hoặc nhựa. Dao khớp với bàn chia để cắt viên khi ấn dao lên thước cắt.

Trước khi chia viên, khối ẩm được lăn thành thoi (hình trụ nhỏ, đều, như 1 cây đũa), có chiều dài phù hợp số viên. Đặt thoi lên thước cắt và ấn dao cắt lên, đẩy tới lui vài lần, các phần viên nhỏ đều nhau, khá tròn được tạo thành.

Hoàn thiện viên: Với lượng nhỏ, có thể vo tròn bằng tay với bàn chia viên và dao lăn viên. Cuối cùng tạo cho viên một lớp áo để bảo quản bằng cách xoa, lắc xoay tròn viên khi còn ẩm với bột mịn, khô trơn và có màu đặc trưng. Bột áo viên có thể là bột talc, tinh bột, bột chu sa (màu đỏ), bột, vảy vàng, bạc hoặc các bột thơm: cam thảo, quế, gừng, sôcôla... Riêng viên tễ có thể lăn phủ một lớp thật mỏng dầu parafin, dầu thực vật... để chống dính.



Hình 10.23. Bàn chia viên và dụng cụ bào chế viên tròn

1 - Chày, cối. 2 - Dao lăn viên (inox). 3 - Bàn chia viên. 3a - Mặt phẳng để lăn viên.
3b - Phần hứng viên. 3c - Thước cắt viên. 3d - Dao cắt viên.

Trong công nghiệp, có thể hoàn thiện viên bằng bao viên tương tự như với viên bao đường, nhưng thường đơn giản hơn bằng bao lăn với bột màu (than hoạt, màu được dụng...) và đánh bóng viên.

Đóng gói bảo quản: Đóng trong túi chất dẻo, lọ, ống hoặc ép vỉ như với viên nén, viên bao. Đặc biệt, đại hoàn còn đóng trong vỏ sáp, hoặc nhựa gồm 2 nửa hình cầu, sau khi đóng viên thuốc vào, được dán hoặc hàn kín.

Nhận xét: Phương pháp chia viên được coi như thuộc về lịch sử, ngày nay trên cơ sở của kỹ thuật chia viên các phương pháp cải tiến đã thay thế và áp dụng rộng rãi trong công nghiệp dược phẩm.

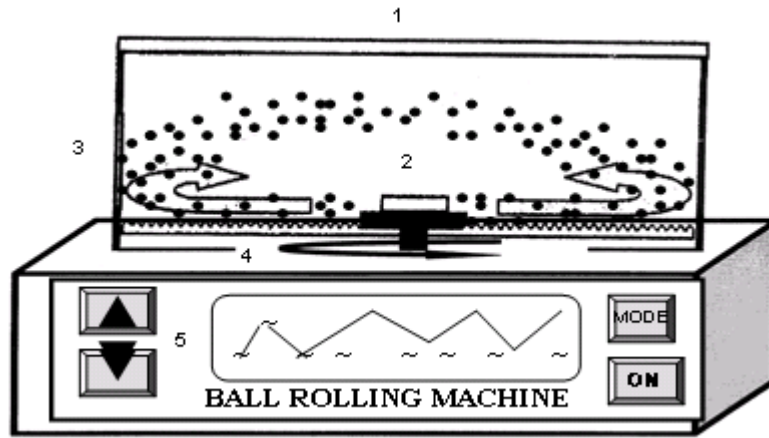
2.1.3. Cải tiến phương pháp chia viên

Máy ép viên:

Trong sản xuất công nghiệp, bàn chia viên được thay bằng máy ép viên chạy motor điện, kiểu trục có đục lỗ phù hợp với thể tích khối lượng của viên tròn, viên hoàn (ball) hay đại hoàn mật ong (bolus). Khối ẩm (bánh viên) được máy kéo vuốt thành sợi dài, đều nhau và chuyển vào trục ép, tạo viên. Tùy khuôn ép mà viên được tạo ra lớn hay nhỏ. Viên ép thường được tự động hoá, công suất máy có thể đạt 100.000 viên/giờ.

Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt theo phương pháp ly tâm:

Nguyên tắc: chia viên từ khối thuốc đã làm ẩm trên máy ép tạo hạt và vo viên theo nguyên tắc ly tâm (hình 10.24).



Hình 10.24. Sơ đồ cấu tạo và hoạt động của máy vo viên hoàn
 1 - Nắp máy. 2 - Thùng chứa hạt từ máy đùn, cắt hạt. 3 - Thành của máy.
 4 - Đĩa có rãnh, xoay tròn tạo lực ly tâm để vo viên. 5 - Bảng điều khiển.

Quy trình: Quá trình bào chế viên tròn trên hệ thống máy này trải qua các công đoạn chính sau:

- 1 - Chuẩn bị nguyên liệu, cân, xay, nghiền bột.
- 2 - Trộn bột trong máy trộn đa năng (trộn khô, thêm tá dược dính/trộn ướt).
- 3 - Ép đùn, cắt hạt.
- 4 - Vo hạt, bao hoàn thiện.
- 5 - Sấy khô, thanh trùng.
- 6 - Đóng gói, nhập kho - bảo quản.

Hệ thống máy, thiết bị gồm:

Máy trộn ướt: để tạo khối thuốc ẩm, tương tự làm bánh viên ở trên.

Máy ép đùn và dao cắt tạo hạt (extruder): Đường kính hạt thuốc thường khoảng 0,8 - 2,5 mm tùy theo yêu cầu. Hạt thuốc có đường kính phụ thuộc vào các lỗ trên đĩa ép và tốc độ của dao cắt. Hạt thuốc phải có độ ẩm đủ kết dính và có thể dễ dàng chuyển sang vo hạt. Tuy nhiên cũng có thể sấy, làm khô nhẹ trước khi vo viên.

Máy vo hạt: làm tròn theo phương pháp ly tâm, nằm ngang hay kiểu nghiêng. Hạt thuốc được vo tới khối hình cầu. Ở công đoạn này, viên tròn chưa hoàn thiện về hình thức, nên thường tiếp tục các bước áo viên, bao màu,... trong nổi bao cổ điển hay thiết bị thích hợp cho tới thành phẩm theo yêu cầu.

Hệ thống này thực tế là sự hiện đại hoá thiết bị sản xuất viên hoàn, từ tiểu hoàn (viên hạt cải) đến viên viên hoàn đường kính khoảng 2 - 3 mm hay hơn. Vấn đề này tương tự như kỹ thuật làm hạt pellet được mô tả trong các tài liệu hiện hành. Hệ thống máy này được ưa chuộng trên thị trường, tuy nhiên khá đắt so với máy, thiết bị truyền thống.

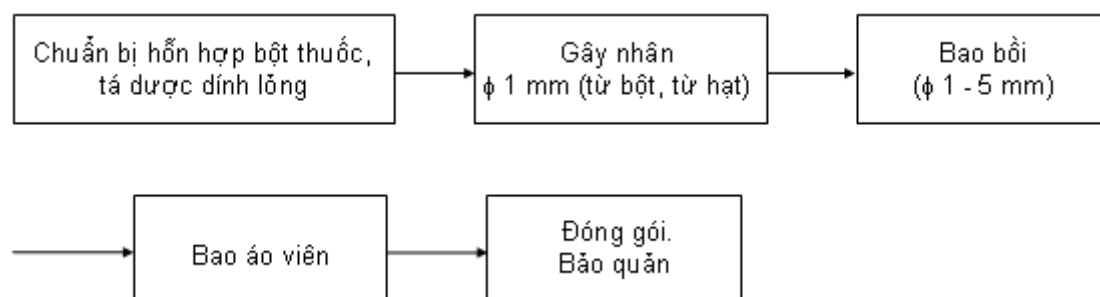
2.2. Phương pháp bao bồi

2.2.1. Nguyên tắc chung

Bột thuốc được đặt trong dụng cụ bao có bề mặt hình cánh cung (thúng hoặc nôi bao), quay tròn với tốc độ phù hợp; đồng thời phun tá dược dính lỏng, dưới tác động của lực hướng tâm, bột thuốc có xu hướng dính kết lại thành các hạt nhỏ. Liên tục bao nhiều lần như vậy, khi bột thuốc và tá dược dính lỏng được xen kẽ thêm vào, bề mặt của hạt thuốc được bao bồi dần từng lớp mỏng, đều đặn xung quanh thành viên tròn.

2.2.2. Quy trình

Gồm 5 giai đoạn chính như sau:



2.2.3. Một số thao tác và dụng cụ, thiết bị

Dụng cụ:

Thúng lắc hoặc nôi bao (như đã trình bày ở phần thuốc viên bao).

Phương pháp lắc thúng để bào chế viên tròn được coi là rất độc đáo, cổ truyền, là tiền thân của phương pháp dùng nôi bao. Thúng lắc là dụng cụ đan bằng tre, đường kính 0,5 - 0,8 m, cao 0,15 - 0,20 m, thành thẳng đứng, hơi thuôn về đáy, đáy phẳng nhẵn. Thúng được treo trên 2 - 3 sợi dây, độ cao vừa với tầm tay của người lắc bao viên (tư thế ngồi hoặc đứng). Thúng lắc cũng có thể chế bằng kim loại (nhôm, đồng, nhựa), hoặc đơn giản dùng ngay thau, chậu thông thường. Động tác lắc thúng giống như kiểu sàng gạo, lắc cho thuốc trong thúng lăn nhanh thành vòng xoáy với tốc độ nhanh chậm tùy công đoạn.

Các dụng cụ thiết bị khác: Dụng cụ trộn bột, rây bột, bộ sàng phân loại viên (φ 1mm, 2mm, 4mm, 5mm), thùng đựng, muỗng, chổi lông, bàn chải, bình phun cấp tá dược dính, khay, tủ sấy...

Thao tác chính:

Gây nhân: Có 2 cách, trực tiếp đi từ bột thuốc hoặc từ hạt có sẵn rồi bao bồi lên.

Cách 1 - Gây nhân trực tiếp từ bột thuốc:

Để gây tạo nhân từ bột thuốc có thể thao tác theo 2 kiểu: xát hạt hoặc chải hạt.

Xát hạt: Làm ẩm khối bột thuốc với tá dược dính (nước, cao hoặc hồ loãng...), xát nhẹ khối ẩm qua rây có đường kính mắt lưới cỡ 1 - 2 mm vào thúng lắc hoặc nôi bao đang quay nhanh 50 - 60 vòng/phút. Dùng tay vo nhẹ để hỗ trợ và kiểm soát hạt hình thành. Hạt thuốc có hình cầu được hình thành trong vòng 10 - 20 phút. Có thể rắc thêm ít bột khô để hạt cứng, nhẵn hơn và đạt kích thước ≈ 1mm. Rây sàng để chọn hạt đủ kích cỡ mong muốn. Sấy nhẹ ở 45 - 50°C cho nhân khô. Cũng có thể tiếp tục bao bồi viên đến kích thước lớn hơn.

Chải hạt: Dùng chổi lông quét một lớp mỏng tá dược dính lên mặt thúng lắc hoặc nôi bao và rắc một ít bột thuốc lên. Lấy bàn chải cứng chải lên mặt lớp bột, đồng thời quay nôi bao như trên đến

mức ấn định.

Lượng bột thuốc dùng cho gây nhân cũng như phân bổ cho các giai đoạn sau, có thể tính theo công thức:

$$X_i = M \left(\frac{r_{i-1,2,3}}{r_n} \right)$$

Trong đó:

M: Khối lượng bột thuốc tổng cộng (gam)

r_i - 1, 2, 3: Bán kính của viên trong mỗi giai đoạn (mm).

r_n : Bán kính của thành phẩm (mm).

X_i : Khối lượng bột thuốc cho viên có bán kính i (mm).

Nhận xét:

Lượng bột cho giai đoạn gây nhân (1mm) thường chiếm 3 - 5% toàn bộ khối lượng bột thuốc của công thức theo từng lô mẻ và khối lượng bột thuốc từ trên 500g mới áp dụng được cách bao bồi.

Thực tế có thể gây nhân với số lượng lớn để dùng dần cho một loại thuốc hoặc tạo nhân trơn dùng cho nhiều công thức khác nhau.

Cách 2 - Gây nhân từ hạt có sẵn:

Có 2 cách giải quyết: đi từ hạt tự nhiên có sẵn và gây nhân như trên với bột trơn để dùng dần.

Như vậy, nếu có sẵn hạt nhân ≈ 1 mm, quy trình không phải qua gây nhân và bột thuốc tham gia ngay vào bao bồi từ nhân trơn.

Hạt có sẵn trong tự nhiên có thể là: hạt cải, hạt dây tơ hồng, hạt đường mía... Hạt trơn gây nhân để dùng dần có thể đi từ tinh bột, bột đường, bột hoài sơn, bột bã được liệu sau khi chiết hoạt chất.

Bao bồi:

Mục đích của giai đoạn này là làm tăng kích cỡ viên từ nhân 1mm đến 5 - 6mm, sao cho viên chứa hết lượng thuốc có trong công thức.

Thủ thuật bao bồi thường xen kẽ giữa thêm tá dược dính vừa đủ làm ướt bề mặt viên có sẵn với rắc lớp bột thuốc tương ứng bồi lên mặt viên. Các lớp mỏng dần được hình thành chồng chất lên nhau và kết thúc ở lớp sau, khi viên đạt khối lượng và kích cỡ.

Trong sản xuất lớn, nhiều nồi bao được vận hành song song, đến từng thời điểm, viên được đem sấy khô ở 50 - 80°C và đưa vào máy sàng phân loại viên, viên lớn được thu gom; viên nhỏ được bao bồi tiếp.

Chú ý: Điều chỉnh tốc độ quay của nồi bao nhỏ dần, từ 45 - 30 vòng/phút, khi viên đạt đường kính 2 - 3mm và dù máy móc được hiện đại vẫn cần kinh nghiệm, sự khéo léo của đôi tay người

đứng máy, nhất là khi sử dụng phương tiện thô sơ.

Bao áo viên.

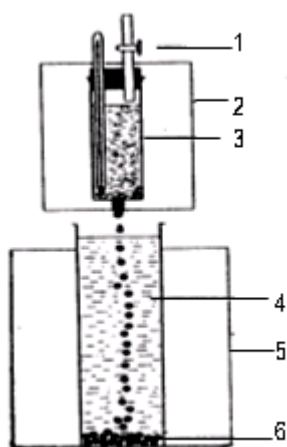
Đóng gói, bảo quản: Tương tự như đã nêu trên (ở phần 2.1).

2.3. Các phương pháp khác

2.3.1. Phương pháp nhỏ giọt

Nguyên tắc chung: Dùng tá dược rắn, nóng chảy được ở nhiệt độ cao thích hợp, hoà tan hoặc phân tán dược chất vào tá dược nóng chảy, nhỏ giọt vào chất hứng viên (không làm tan giọt thuốc và được làm lạnh). Viên tròn đồng tụ và được lấy ra làm khô.

Máy móc: Máy được chế tạo theo phương pháp này có năng suất 10.000 - 15.000 viên/giờ, nhưng không phổ cập, xem hình 10.25.



Hình 10.25. Sơ đồ máy nhỏ giọt bào chế viên tròn

- 1 - Khoá điều chỉnh tốc độ nhỏ giọt.
- 2 - Bộ phận làm nóng tự động.
- 3 - Bình chứa thuốc và dầu nhỏ giọt.
- 4 - Dịch hứng.
- 5 - Bộ phận làm lạnh tự động.
- 6 - Viên tròn.

Như vậy, hình thức của máy khá tương đồng với máy nhỏ giọt bào chế viên nang mềm, song khác nhau cơ bản ở phần nhỏ giọt tạo viên.

Phạm vi ứng dụng: Trước đây có vài chế phẩm được bào chế theo phương pháp này:

- Viên tròn vitamin A - D: Hoà tan hoạt chất trong dầu thực vật hydrogen hoá có nhiệt độ nóng chảy $\approx 40^{\circ}\text{C}$, nhỏ giọt vào dịch hứng (ethanol làm lạnh ở $\approx 10^{\circ}\text{C}$). Vớt viên, làm khô, đóng gói bảo quản.

- Viên tròn natri barbitat: Phân tán hoạt chất trong PEG 4000 ở $\approx 55^{\circ}\text{C}$, nhỏ giọt vào dịch hứng là dầu parafin làm lạnh ở $\approx 20^{\circ}\text{C}$. Vớt viên, làm sạch dầu, phơi khô. Đóng gói bảo quản.

2.3.2. Phương pháp dập viên

Viên tròn có thể sản xuất theo phương pháp nén viên, song ít thông dụng.

3. KIỂM NGHIỆM THUỐC VIÊN TRÒN

Ngoài các kiểm nghiệm chung: định tính, định lượng hoạt chất; hình dạng và sự đồng nhất của cấu trúc bên trong viên, còn có các kiểm nghiệm cho viên tròn và viên hoàn mềm gồm:

Khối lượng trung bình của viên: đối với viên hoàn không bao, khối lượng trung bình của mẫu

thử nghiệm 20 viên phải đạt dung sai $\pm 10\%$ so với công thức trên nhãn.

Độ rã viên: áp dụng như với viên bao đường, thời gian rã không quá 60 phút.

Viên hoàn mềm: độ ẩm 11 - 15%. Viên hoàn mềm dùng uống (nhai) như đại hoàn, không thử độ rã viên.

4. MỘT SỐ CÔNG THỨC THAM KHẢO

4.1. Viên tròn terpin codein

Terpin	0,50 g
Codein	0,10 g
Nhựa thông tinh chế	0,30 g
Làm thành 10 viên tròn bằng phương pháp chia viên.	
Đóng chai nút kín. Nhãn độc B (giảm độc), dùng uống.	

4.2. Hoàn mềm thập toàn đại bổ

Đảng sâm	100 g	Bạch thược	60 g
Bạch linh	65 g	Xuyên khung	30 g
Bạch truật	65 g	Đương quy	60 g
Cam thảo	12 g	Hoàng kỳ	45 g
Thục địa	100 g	Quế nhục	24 g
		Mật ong vừa đủ	1000 g

Làm thành hoàn mềm, khối lượng viên 10g, theo phương pháp chia viên. Đóng lọ hình trụ, miệng rộng, nút kín, chai 90 gam. Nhãn thuốc uống.

4.3. Viên tròn polyvitamin

Mỗi viên chứa:			
Vitamin A	350 I.U	Vitamin B ₂	1 mg
Vitamin D ₂	250 I.U	Vitamin C	10 mg
Vitamin B ₁	1 mg	Vitamin PP	1 mg
		Tá dược	vừa đủ 1 viên hoàn cứng

Tiến hành gây nhân với đường kính và dùng vitamin A, D bao các lớp trong. Tiếp theo, bao bồi hỗn hợp vitamin B, C, PP với bột tá dược thích hợp. Bao áo viên tương tự viên bao đường, màu vàng và đánh bóng. Đóng túi P.E hoặc lọ 50 - 100 viên, nắp nút kín, chống ẩm.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ Y tế - Hội đồng Dược điển Việt Nam: Dược điển Việt Nam III., 2002, trg PL 18, 131 - 137.
2. Trường Đại học Dược Hà Nội - Bộ môn Bào chế: Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, tập 2, trg 156 - 212.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

A - Chọn phương án trả lời đúng hoặc đúng nhất (bằng cách đánh dấu × vào câu trả lời đúng nhất)

1. Cấu trúc của thuốc viên nén là:
 - a. Có 3 thành phần: hoạt chất, tá dược dính, tá dược màu.
 - b. Một khối rắn, đồng nhất và định hình.
 - c. Có 2 phần: viên nhân và các lớp bao.
 - d. Có 2 phần: phần hoạt chất và tá dược.
 - e. Có nhiều thành phần với một hay nhiều hoạt chất.
2. Viên nén là dạng thuốc được tạo ra bằng:
 - a. Máy tiếp hạt và phân liều vào gói nhôm.
 - b. Máy ép trực lần.
 - c. Máy dập chuyên dụng.
 - d. Máy ép thuốc phiến.
 - e. Máy đo độ cứng của viên.
3. Bào chế viên nén theo phương pháp dập thẳng hay dập trực tiếp có các công đoạn:
 - a. Trộn đều các thành phần của công thức và dập viên.
 - b. Trộn đều các thành phần của công thức và dập viên 2 lần.
 - c. Trộn đều thuốc với một chất lỏng, dính rồi dập viên.
 - d. Trộn đều các thành phần của công thức, ép thành hạt rồi dập viên.
 - e. Trộn đều các thành phần của công thức, ép thành hạt rồi dập viên 2 lần.
4. Bào chế viên nén theo phương pháp xát hạt khô, không dùng máy ép trực lần theo tiến trình:
 - a. Trộn đều các thành phần của công thức rồi dập viên.
 - b. Trộn đều các thành phần của công thức và dập viên 2 lần.
 - c. Trộn đều thuốc với một chất lỏng, dính, sấy khô,... dập viên.
 - d. Trộn đều thuốc với tá dược dính ở trạng thái khô (dính nội), dập viên, tạo hạt, trộn tá dược dính ngoại,... dập viên.
 - e. Trộn đều các thành phần của công thức, bào chế thành hạt, dập viên 2 lần.

- 5. Bào chế viên nén theo phương pháp xát hạt ướt gồm có công đoạn:**
- Trộn đều các thành phần của công thức rồi dập viên.
 - Trộn đều các thành phần của công thức, phun cồn và ép viên.
 - Trộn đều thuốc với một chất lỏng, dính, bào chế thành hạt,... rồi dập viên.
 - Trộn đều các thành phần của công thức, bào chế thành hạt,... rồi dập viên.
 - Trộn đều các thành phần của công thức, tạo hạt và dập viên 2 lần.
- 6. Hai điều kiện cần thiết phải có để bào chế bột/hạt thuốc thành viên nén:**
- Bột/hạt thuốc phải có kích thước đồng đều và dễ hoà tan.
 - Bột/hạt thuốc phải có kích thước đồng đều và trơn chảy tốt.
 - Bột/hạt thuốc phải có kích thước đủ mịn và đồng màu.
 - Bột/hạt thuốc phải ổn định và không tương kỵ.
 - Bột/hạt thuốc phải có tính dính và lực nén của máy chuyên dùng.
- 7. Hai điều kiện cơ bản mà bột/hạt thuốc cần đáp ứng để viên nén đồng đều khối lượng:**
- Kích thước đồng đều và dễ hoà tan.
 - Kích thước hạt ổn định và độ chảy tốt.
 - Kích thước bột thuốc phải mịn và đồng màu.
 - Độ ổn định và không tương kỵ.
 - Tính dính của bột, hạt thuốc và lực nén vào khối thuốc trên máy chuyên dùng.
- 8. Viên nén có ký hiệu trên bề mặt thường do:**
- Bột/hạt thuốc được pha màu và đồng nhất.
 - Kích thước hạt ổn định và độ chảy tốt.
 - Cấu tạo của chày cối trên máy dập viên.
 - Viên có bề mặt phẳng và được in sau khi dập.
 - Sử dụng máy tam sai.
- 9. Máy dập thuốc viên gồm 2 loại:**
- Máy tiếp hạt và ép gói nhôm.
 - Máy dập nhiều trạm hoặc xoay tròn.

- c. Máy dập chuyên dụng và máy thổi bụi.
- d. Máy dập tâm sai hoặc xoay tròn.
- e. Máy dập tâm sai hay máy tiến lui.

10. Máy dập viên kiểu tâm sai còn có 2 tên gọi khác là:

- a. Máy một trạm và máy tiến lui.
- b. Máy tiến lui và máy một chày.
- c. Máy dập viên và máy ép viên.
- d. Máy dập thẳng và xoay tròn.
- e. Máy xoay tròn và máy dập liên tục.

11. Máy dập viên kiểu xoay tròn còn có tên gọi khác là:

- a. Máy xoay tròn và máy dập liên tục.
- b. Máy tiến lui và máy một chày.
- c. Máy dập viên và máy ép viên.
- d. Máy dập thẳng và máy dập liên hoàn.
- e. Máy nhiều trạm.

12. Máy dập viên kiểu xoay tròn được ưa chuộng trong phạm vi:

- a. Nghiên cứu.
- b. Sản xuất thử nghiệm, lô mẻ nhỏ.
- c. Sản xuất nhỏ.
- d. Sản xuất lớn, đại trà.
- e. Sản xuất ở mọi cấp độ, quy mô.

13. Máy dập viên kiểu tâm sai được ưa chuộng trong phạm vi:

- a. Nghiên cứu, thử nghiệm và sản xuất nhỏ.
- b. Sản xuất viên dập thẳng.
- c. Sản xuất viên khối lượng nhỏ, dưới 100 mg.
- d. Sản xuất lớn, đại trà.
- e. Sản xuất ở mọi cấp độ, quy mô.

14. Viên nén đơn giản nhất thường có:

- a. Hình trụ, mặt lồi.
- b. Hình trụ, vát góc và có khắc vạch trên bề mặt.
- c. Hình trụ dẹt.
- d. Hình con nhộng (caplet).
- e. Hình tam giác và có logo.

15. Viên nén có khối lượng lớn 1,5 - 3,5g thường là để:

- a. Ngậm.
- b. Đặt dưới lưỡi.
- c. Để tiêm.
- d. Uống như viên sủi bọt.
- e. Để nuốt trọn, không được bẻ viên.

16. Thời gian rã của thuốc viên nén thông thường, để uống phải trong vòng:

- a. 15 phút.
- b. 30 phút.
- c. 45 phút.
- d. 60 phút.
- e. 120 phút.

17. Độ hoà tan hoạt chất của viên nén là:

- a. Hàm lượng hoạt chất của chế phẩm ghi trên nhãn.
- b. Tỷ lệ % hoạt chất hoà tan trong môi trường thử nghiệm so với hàm lượng thuốc ghi trên nhãn trong điều kiện quy định.
- c. Khối lượng của chế phẩm.
- d. Độ đồng đều hàm lượng hoạt chất của chế phẩm.
- e. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.

18. Kết quả thử độ hoà tan, giải phóng hoạt chất của viên nén (trong ống nghiệm), có thể gián tiếp đánh giá:

- a. Hàm lượng hoạt chất của chế phẩm.

- b. Khối lượng của chế phẩm.
- c. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.
- d. Độ đồng đều hàm lượng của viên thử nghiệm.
- e. Sinh khả dụng của chế phẩm.

19. Theo Dược điển Việt Nam, viên nén đạt tiêu chuẩn độ đồng đều khối lượng khi:

- a. Chế phẩm có số viên quy định đáp ứng tỷ lệ % chênh lệch so với hàm lượng trung bình của mẫu thử.
- b. Chế phẩm có số viên quy định đáp ứng tỷ lệ % chênh lệch so với khối lượng trung bình của mẫu thử.
- c. Chế phẩm có khối lượng đáp ứng phép tính của phương trình độ lệch chuẩn S.
- d. Chế phẩm có khối lượng đáp ứng phép thử do nhà sản xuất ấn định.
- e. Chế phẩm có khối lượng viên không nhỏ hơn hàm lượng hoạt chất ghi trên nhãn.

20. Theo Dược điển Việt Nam, viên nén đạt tiêu chuẩn độ đồng đều hàm lượng khi:

- a. Chế phẩm có số viên quy định đáp ứng tỷ lệ % chênh lệch so với hàm lượng trung bình của mẫu thử.
- b. Chế phẩm có số viên quy định đáp ứng tỷ lệ % chênh lệch so với khối lượng trung bình của mẫu thử.
- c. Chế phẩm có hàm lượng đáp ứng phép tính của phương trình độ lệch chuẩn S.
- d. Chế phẩm có hàm lượng đáp ứng phép thử do nhà sản xuất ấn định.
- e. Chế phẩm có hàm lượng viên không nhỏ hơn hàm lượng hoạt chất ghi trên nhãn.

21. Theo Dược điển Việt nam, khi viên nén đã thử độ đồng đều hàm lượng thì được miễn thử tiêu chuẩn:

- a. Giới hạn nhiễm khuẩn của chế phẩm.
- b. Độ hoà tan của hoạt chất.
- c. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.
- d. Độ rã viên.
- e. Độ ổn định, nếu là chế phẩm mới.

22. Theo Dược điển Việt Nam, khi viên nén đã thử độ hoà tan của hoạt chất thì được miễn thử tiêu chuẩn:

- a. Giới hạn nhiễm khuẩn của chế phẩm.

- b. Độ ổn định, nếu là chế phẩm mới.
- c. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.
- d. Độ rã viên.
- e. Độ đồng đều hàm lượng.

23. Viên để pha thuốc tiêm phải thử nghiệm một tiêu chuẩn khác biệt so với viên để uống là:

- a. Giới hạn nhiễm khuẩn.
- b. Độ vô trùng.
- c. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.
- d. Độ rã viên.
- e. Độ đồng đều hàm lượng.

24. Viên nén để uống phải đạt một tiêu chuẩn vệ sinh an toàn là:

- a. Độ rã viên.
- b. Độ ổn định, nếu là chế phẩm mới.
- c. Độ đồng đều khối lượng của chế phẩm.
- d. Giới hạn nhiễm khuẩn.
- e. Độ đồng đều hàm lượng.

25. Sinh khả dụng của viên nén thường phụ thuộc chủ yếu vào:

- a. Dược chất rắn hay lỏng.
- b. Tá dược nhiều hay ít.
- c. Hình dạng của viên.
- d. Độ rã và tốc độ giải phóng hoạt chất của viên.
- e. Lực nén khi dập viên.

26. Xây dựng công thức viên nén có thể coi là nghệ thuật của:

- a. Việc lựa chọn và phối hợp tá dược.
- b. Việc lựa chọn dược chất ở dạng hoá lý thích hợp.
- c. Việc lựa chọn kích thước của hạt khi dập viên.
- d. Việc lựa chọn lực dập và tốc độ dập viên.

e. Việc lựa chọn loại kiểu chày cối và loại máy dập viên.

27. Trong 5 loại viên nén dùng uống, viên cần có độ rã nhanh nhất là:

- a. Viên sủi bọt.
- b. Viên nhai.
- c. Viên ngậm.
- d. Viên đặt dưới lưỡi.
- e. Viên phóng thích hoạt chất kéo dài.

28. Viên dùng qua đường tiêu hoá cần độ rã chậm nhất trong 5 loại sau là:

- a. Viên sủi bọt.
- b. Viên nhai.
- c. Viên ngậm.
- d. Viên đặt dưới lưỡi.
- e. Viên nén phân tán/hoà tan trong nước.

29. Thuốc viên khi dùng qua đường tiêu hoá, dược chất không bị chuyển hoá qua gan lần đầu và tác dụng nhanh là:

- a. Viên sủi bọt.
- b. Viên nhai.
- c. Viên nén phân tán/hoà tan trong nước.
- d. Viên đặt dưới lưỡi.
- e. Viên ngậm

30. Thuốc viên cần bào chế vô khuẩn là:

- a. Viên nhai.
- b. Viên sủi bọt.
- c. Viên ngậm.
- d. Viên đặt dưới lưỡi.
- e. Viên cấy dưới da.

31. Theo Dược điển Việt Nam, thời gian rã và hoà tan của viên sủi bọt là:

- a. 5 phút.
- b. 15 phút.
- c. 30 phút.
- d. 60 phút.
- e. 120 phút.

32. Phương pháp xát hạt khô thường áp dụng cho nhóm hoạt chất:

- a. Bền vững ở nhiệt độ và độ ẩm cao.
- b. Có liều dùng nhỏ, thường dưới 10 mg.
- c. Có nguồn gốc thảo mộc: cao, cồn thuốc.
- d. Có cấu trúc steroids.
- e. Nhạy cảm, kém bền với nhiệt độ và độ ẩm cao.

33. Phương pháp xát hạt ướt thường áp dụng cho nhóm hoạt chất:

- a. Bền vững ở nhiệt độ và độ ẩm cao.
- b. Có liều dùng nhỏ, thường dưới 10 mg.
- c. Có nguồn gốc thảo mộc: cao, cồn thuốc.
- d. Có cấu trúc steroids.
- e. Nhạy cảm, kém bền với nhiệt độ và độ ẩm cao.

34. Phương pháp xát hạt từng phần thường áp dụng cho nhóm hoạt chất:

- a. Có tính bền vững ở nhiệt độ và độ ẩm cao.
- b. Có liều nhỏ, thường dưới 10 mg và trong công thức có nhiều hoạt chất.
- c. Có nguồn gốc từ thảo mộc: cao, cồn thuốc.
- d. Có cấu trúc steroids.
- e. Có tính nhạy cảm, kém bền với nhiệt độ và độ ẩm cao.

35. Tá dược độn trong viên nén có các vai trò hay chức năng:

- a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.
- b. Làm tăng thể tích/khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ dập viên.
- c. Làm cho viên có màu để dễ phân biệt,...

d. Làm viên dễ rã và phóng thích hoạt chất khi sử dụng.

e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

36. Tá dược dính trong viên nén có các vai trò hay chức năng:

a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.

b. Làm tăng thể tích/khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ dập viên.

c. Làm cho viên có màu để dễ phân biệt,...

d. Làm viên dễ rã và phóng thích hoạt chất khi sử dụng.

e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

37. Tá dược trơn trong viên nén có các vai trò hay chức năng:

a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.

b. Làm tăng thể tích/khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ dập viên.

c. Làm cho viên có màu để dễ phân biệt,...

d. Làm viên dễ rã và phóng thích hoạt chất khi sử dụng.

e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

38. Tá dược rã trong viên nén có các vai trò hay chức năng:

a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.

b. Làm tăng thể tích/khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ dập viên.

c. Làm cho viên có sắc thái riêng để dễ phân biệt,...

d. Làm viên dễ phân tán thành tiểu phân và phóng thích hoạt chất khi sử dụng.

e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

39. Tá dược tạo màu trong viên nén có các vai trò hay chức năng:

a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.

b. Làm tăng thể tích/khối lượng viên tới mức thích hợp để dễ dập viên.

c. Làm cho viên có sắc thái riêng để dễ phân biệt,...

d. Làm viên dễ phân tán thành tiểu phân và phóng thích hoạt chất khi sử dụng.

e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

40. Tá dược độn ngoài vai trò chính làm tăng khối lượng viên,... còn có 1 đặc tính tốt thường

được nhắc tới là:

- a. Làm cho bột/hạt thuốc dễ phân phối đồng đều vào máy dập viên.
- b. Làm tăng mùi, điều vị.
- c. Làm cho cho viên có sắc thái riêng để dễ phân biệt,...
- d. Làm viên dễ rã khi sử dụng.
- e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt và viên.

41. Một tá dược viên nén được coi là đa năng khi có được cả 3 vai trò sau:

- a. Trơn, chảy, tạo màu, tạo vị hấp dẫn cho người dùng.
- b. Che lấp mùi khó chịu của hoạt chất, trơn chảy tốt, dễ nén viên.
- c. Độn viên, làm viên dễ rã và cho viên có sắc thái riêng.
- d. Độn viên, làm thuốc dễ dính khi dập và viên dễ rã khi sử dụng.
- e. Làm bột thuốc dễ liên kết thành hạt, thành viên và viên bóng đẹp.

42. Trong 5 chất sau, có 1 tá dược đa năng là:

- a. Tinh bột.
- b. Avicel PH102.
- c. Calci phosphat.
- d. Magnesi stearat.
- e. Lactose.

43. Cặp tá dược trơn bóng (cổ điển) hay dùng trong bào chế viên nén là:

- a. Amidon - Lactose.
- b. Avicel PH102 - Aerosil.
- c. Calci phosphat - Magnesi stearat.
- d. Talc - Magnesi stearat.
- e. PVP - PEG10.000.

44. Mục đích chính của việc xát/tạo hạt trong quy trình bào chế viên nén là:

- a. Làm giảm ma sát, giúp thuốc không dính vào chày, cối.
- b. Làm tăng tính dính và độ trơn chảy để phân liều đồng đều khi dập viên.

- c. Làm tăng tính dính cho bột/hạt thuốc.
- d. Làm thuốc không bay bụi khi dập viên.
- e. Làm thuốc đồng màu hơn.

45. Trước khi dập viên, bột/hạt thuốc phải đáp ứng thông số quan trọng nhất là:

- a. Có kích thước ở mức yêu cầu.
- b. Có độ trơn chảy đúng quy định.
- c. Có tỷ trọng hay thể tích biểu kiến đạt mức yêu cầu.
- d. Có hàm ẩm thích hợp.
- e. Có nồng độ/hàm lượng hoạt chất đúng quy định.

46. Bột/hạt thuốc có tính trơn chảy tốt nhất khi có dạng lý tưởng là:

- a. Hình tròn.
- b. Hình cầu.
- c. Hình trụ/ống.
- d. Vuông.
- e. Elip.

47. Để tạo hạt có hình dạng thích hợp, giúp trơn chảy tốt nhất nên xát hạt với máy/dụng cụ:

- a. Máy tạo hạt khô, kiểu cán ép, tự động (roller compactor).
- b. Máy ép trực vít, xát cốm ướt.
- c. Khung lưới inox, xát ướt, bằng tay.
- d. Máy dập viên (dập viên tạm thời) và sửa hạt bằng tay (chày, cối, rây).
- e. Máy tạo hạt tầng sôi.

48. Chọn 1 phương pháp bào chế thích hợp cho viên nén aspirin 325 mg:

- a. Phương pháp xát hạt từng phần.
- b. Phương pháp xát hạt với hồ tinh bột.
- c. Phương pháp xát hạt khô hay dập kép.
- d. Phương pháp dập thẳng với bột aspirin, không cần tá dược.
- e. Phương pháp xát hạt kết hợp tá dược dính khô và ướt.

49. Chọn tá dược dính thích hợp cho viên nén aspirin 325mg:

- a. Gôm Arabic.
- b. Gôm Adragant.
- c. Hồ tinh bột.
- d. Avicel PH102.
- e. Dung dịch PVP 10% trong nước.

50. Chọn 1 phương pháp bào chế đơn giản nhất cho viên nén paracetamol 325 mg:

- a. Phương pháp xát hạt từng phần.
- b. Phương pháp xát hạt với hồ tinh bột.
- c. Phương pháp xát hạt khô hay dập kép.
- d. Phương pháp dập thẳng với bột paracetamol, không cần tá dược.
- e. Phương pháp xát hạt kết hợp tá dược dính khô và ướt.

51. Chọn tá dược dính rẻ tiền, thích hợp cho viên nén paracetamol 325 mg:

- a. Gôm Arabic.
- b. Gôm Adragant.
- c. Hồ tinh bột.
- d. Avicel PH102.
- e. Dung dịch PVP 10% trong cồn.

52. Chọn phương pháp bào chế thích hợp cho viên nén strychnin 0,5 mg - vitamin B₁ 10 mg, khối lượng viên 100 mg $\pm$ 7,5%:

- a. Phương pháp xát hạt từng phần.
- b. Phương pháp xát hạt với hồ tinh bột.
- c. Phương pháp xát hạt khô hay dập kép.
- d. Phương pháp dập thẳng với bột vitamin B₁, không cần tá dược.
- e. Phương pháp xát hạt kết hợp tá dược dính khô và ướt.

53. Chọn cặp tá dược đệm, rã thích hợp cho viên sủi bột paracetamol - vitamin C:

- a. Kali hidro carbonat - acid benzoic.

- b. Acid citric - Saccharose.
- c. Acid citric - Aspartam.
- d. PVP - Natri hidro carbonat.
- e. Acid citric - Natri hidro carbonat.

54. Chọn 1 phương pháp bào chế thích hợp cho viên sủi bột paracetamol - Vitamin C:

- a. Phương pháp xát hạt từng phần.
- b. Phương pháp xát hạt với dung dịch PVP 10% trong nước.
- c. Phương pháp xát hạt khô hay đập kép.
- d. Phương pháp đập thẳng.
- e. Phương pháp xát hạt kết hợp tá dược dính khô và ướt.

55. Viên vàng đắng - cỏ sữa: trước khi bào chế thành viên nén, 2 dược liệu này thường được chế biến:

- a. Sơ chế, loại bỏ vật lạ.
- b. Nghiền thành bột mịn.
- c. Sơ chế, bỏ hết phần lá của dược liệu, nghiền mịn.
- d. Chiết xuất theo kỹ thuật thích hợp.
- e. Chưng cất và chiết xuất bằng cồn.

56. Viên vàng đắng - cỏ sữa: sau khi bào chế thành viên nén, viên nên được:

- a. Đóng gói trong vỉ bấm bằng nhôm - nhựa.
- b. Đóng từng viên trong giấy nhôm - nhựa.
- c. Đóng trong chai, nắp nhựa và có gói Silicagel chống ẩm.
- d. Đóng gói nhôm nhiều viên.
- e. Bao phim hoặc bao bột.

57. Cách dùng thích hợp cho viên sủi bột chứa paracetamol và vitamin C:

- a. Bê viên và nuốt.
- b. Ngậm trong miệng cho tan dần.
- c. Nuốt cả viên.

- d. Hoà tan trong nước rồi uống.
- e. Không có cách dùng bắt buộc, duy nhất.

58. Kiểu bao bì thích hợp, kinh tế nhất để đóng gói viên sủi bọt vitamin C1000mg:

- a. Vi bấm chế tạo bằng nhôm - nhựa.
- b. Gói nhôm - nhựa cho từng viên.
- c. Chai, nắp nhựa đóng nhiều viên và có gói silicagel chống ẩm.
- d. Gói nhôm - nhựa cho nhiều viên.
- e. Ống (tube) nhựa cho nhiều viên, có nắp đặc biệt và gói silicagel chống ẩm.

59. Kiểu bao bì tiện dùng để đóng gói, bảo quản thuốc viên thông thường là:

- a. Chai, nắp nhựa đóng nhiều viên và có gói Silicagel chống ẩm.
- b. Gói nhôm - nhựa cho từng viên.
- c. Vi bấm chế tạo bằng nhôm - nhựa, có khuôn cho từng viên.
- d. Gói nhôm - nhựa cho nhiều viên.
- e. Ống (tube) nhựa cho nhiều viên, có nắp đặc biệt và gói silicagel chống ẩm.

60. Cấu trúc của viên bao có:

- a. Ba thành phần: hoạt chất, tá dược dính, tá dược màu.
- b. Một khối rắn định hình được bao phủ bằng màu thích hợp.
- c. Hai phần: viên nhân (chứa hoạt chất) và các lớp bao thường chỉ chứa tá dược.
- d. Hai phần: phần thuốc và vỏ bao có thể mở ra dễ dàng.
- e. Năm phần: hoạt chất, tá dược dính, độn, màu và tá dược làm bóng.

61. Viên bao được bào chế bởi các kỹ thuật và thiết bị thông thường là:

- a. Bao đường hoặc bao bột bằng nôi bao.
- b. Máy ép khuôn thuốc viên.
- c. Máy bao viên kiểu sấy tầng sôi.
- d. Máy dập thuốc viên đặc biệt.
- e. Máy đông khô.

62. Độ dày của lớp bao lớn nhất ở dạng thuốc:

- a. Vi nang.
- b. Thuốc viên bao đường cổ điển.
- c. Thuốc viên tròn có lớp bao bằng cách lăn bột.
- d. Thuốc viên bao phim.
- e. Thuốc viên bao bột hay bao đường cải tiến.

63. Độ dày của lớp bao nhỏ nhất ở dạng thuốc:

- a. Thuốc viên bao bằng cách nhúng parafin nóng chảy.
- b. Thuốc viên bao đường cổ điển.
- c. Thuốc viên tròn có lớp bao bằng cách lăn bột.
- d. Thuốc viên bao phim.
- e. Thuốc viên bao bột hay bao đường cải tiến.

64. Viên nén để bao (viên nhân) hầu như vẫn giữ được hình dạng và các dấu hiệu, nếu dùng kỹ thuật thích hợp là:

- a. Bao đường bằng nồi bao.
- b. Bao khô - bao bằng máy nén viên.
- c. Bao viên bằng cách nhúng parafin nóng chảy.
- d. Bao đường bằng nồi bao kết hợp sấy chân không.
- e. Bao phim bằng máy bao kiểu sấy tầng sôi.

65. Viên bao tan trong ruột là viên:

- a. Không tan ở dạ dày sau khi uống 15 phút.
- b. Không tan ở pH acid ($\approx 1,2$).
- c. Chỉ tan trong ruột (pH 6,8 - 8).
- d. Không có dấu hiệu tan ở dạ dày 2 giờ sau khi uống.
- e. Không có dấu hiệu tan ở dạ dày sau 2 giờ và tan ở ruột sau 60 phút.

66. Trong các loại viên nén, viên phải có độ mài mòn nhỏ nhất, ví dụ $\leq 0,2\%$, là:

- a. Viên nén để ngậm tan trong miệng.
- b. Viên nén đặt dưới lưỡi.

c. Viên nén để bao (viên nhân).

d. Viên nén sỏi bột.

e. Viên nén phụ khoa.

67. Tá dược tạo khung, nền cho viên bao đường hay dùng là:

a. Dẫn xuất cellulose như aceto - phtalat cellulose, acetat cellulose.

b. Gelatin hoặc gelatin formol hoá.

c. Kaolin, talc, tinh bột và các tá dược dính thích hợp.

d. Đường saccarose RE hoặc siro có nồng độ phù hợp.

e. Đường glucose hoặc các loại đường đơn,...

68. Giải pháp để khắc phục tác động của trọng lực gây sự bào mòn mặt viên và lớp bao kém đều có thể là:

a. Bao bằng nồi bao có đục lỗ để thông gió.

b. Bao bằng nồi bao kết hợp sấy hút chân không - bao viên trong chân không.

c. Bao bằng nồi bao có thiết bị hút bụi liên tục.

d. Bao bằng nồi bao hình oval, đặt nghiêng 45° .

e. Bao màng mỏng với tá dược tan trong nước,...

69. Bao màng mỏng với dung môi nước hoặc hỗn hợp dung môi có nước, nhằm:

a. Tạo màng phim nhanh.

b. Giảm giá thành do dung môi hữu cơ đắt tiền, tránh độc hại và nguy cơ cháy nổ.

c. Sử dụng được cho mọi nhóm tá dược bao phim.

d. Tránh độc hại.

e. Màng phim bền hơn với môi trường ẩm.

70. Nhóm tá dược bao phim có triển vọng bao với dung môi là nước đó là:

a. Gelatin hoặc gelatin formol hoá.

b. Aceto - phtalat cellulose hoặc cellulose vi tinh thể.

c. Chitosan hoặc dẫn chất acetyl hoá của chitosan.

d. Dẫn chất của acid acrylic phân tán được trong nước.

e. Tinh bột thủy phân.

71. Trong nghiên cứu tá dược bao phim, hay tạo màng phim theo phương pháp:

- a. Hoà tan tá dược trong dung môi hữu cơ thích hợp và đo tỷ trọng.
- b. Dàn mỏng dịch phim trên mặt kính hoặc phủ lên trụ quay trong điều kiện cụ thể.
- c. Nhúng viên nén vào dịch bao và sấy khô.
- d. Phun dịch tá dược vào viên nén trong nồi bao đang quay.
- e. Hoà tan tá dược trong dung môi hữu cơ thích hợp và đo độ nhớt.

72. Thời gian rã của viên tròn - viên hoàn được quy định giống như:

- a. Viên nén thường.
- b. Viên bao phim tan ở dạ dày.
- c. Viên bao phim tan ở ruột.
- d. Viên bao đường, bao bột.
- e. Viên nén có tác dụng kéo dài.

73. Khả năng hoà tan và giải phóng hoạt chất của các loại viên bao, có thể khảo sát theo phương pháp áp dụng cho:

- a. Thuốc tiêm bột.
- b. Thuốc dán ngoài da.
- c. Thuốc mỡ hoặc kem (creame) dùng ngoài da.
- d. Viên nén, viên nhộng (capsule).
- e. Thuốc mỡ tra mắt.

74. Bao phim cho viên nén, có thể tương tự như kỹ thuật thực hiện ở giai đoạn:

- a. Xát cốm khi cần tạo cốm khô, trợ để dập viên nén bao.
- b. Bao bảo vệ, chống ẩm với tá dược zein, cánh kiến đỏ trong bao đường.
- c. Bao màu trong quy trình bao đường.
- d. Bao nền trong cho viên bao đường.
- e. Đánh bóng viên bao đường.

75. Dập viên bao (bao khô), có thể dùng máy:

- a. Máy dập viên tâm sai.
- b. Máy dập viên kiểu xoay tròn.
- c. Máy ép viên tròn (pill making machines).
- d. Máy dập viên nén kép, đặc dụng.
- e. Máy ép nang mềm.

76. Màu dùng cho thuốc viên bao là các loại màu:

- a. Màu dùng trong xây dựng.
- b. Màu dùng trong mỹ thuật và in ấn.
- c. Màu bất kỳ nếu đạt được màu sắc như ý.
- d. Màu hay gặp trong thực phẩm, thức uống.
- e. Màu được ngành Y tế cho phép.

77. Thuốc viên tròn khi bào chế theo kỹ thuật bao bồi cổ điển, thường dùng dụng cụ, thiết bị sau:

- a. Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt theo nguyên tắc ly tâm.
- b. Thúng lắc hoặc nồi bao.
- c. Máy ép viên chuyên dụng.
- d. Máy nhỏ giọt chuyên dụng.
- e. Dụng cụ chia viên.

78. Thuốc viên tròn và thuốc hạt (pellet) có thể bào chế trên cùng thiết bị sau:

- a. Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt theo nguyên tắc ly tâm.
- b. Thúng lắc hoặc nồi bao.
- c. Máy ép viên chuyên dụng.
- d. Máy nhỏ giọt chuyên dụng.
- e. Dụng cụ chia viên.

79. Thuốc viên tròn và thuốc nang mềm có thể bào chế trên thiết bị có tên gọi giống nhau là:

- a. Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt theo nguyên tắc ly tâm.
- b. Thúng lắc hoặc nồi bao.
- c. Máy ép viên chuyên dụng.

d. Máy nhỏ giọt chuyên dụng.

e. Dụng cụ chia viên.

80. Thuốc viên tròn chứa Terpin 50mg - Codein 10mg pha chế theo đơn có thể dùng dụng cụ, thiết bị sau:

a. Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt theo nguyên tắc ly tâm.

b. Thúng lắc hoặc nồi bao.

c. Máy ép viên chuyên dụng.

d. Máy nhỏ giọt chuyên dụng.

e. Dụng cụ chia viên.

81. Viên hoàn mềm "Thập toàn đại bổ" trong sản xuất công nghiệp nên dùng dụng cụ, thiết bị sau:

a. Máy liên hợp tạo hạt và vo hạt kiểu ly tâm.

b. Thúng lắc hoặc nồi bao.

c. Máy ép viên chuyên dụng.

d. Máy nhỏ giọt chuyên dụng.

e. Dụng cụ chia viên.

B - Điền vào chỗ trống

82. Viên nén là dược phẩm rắn, có hình dạng.....(a)....., mỗi viên chứa lượng chính xác của một hoặc nhiều hoạt chất, được bào chế bằng cách...(b)... khối bột, hạt thuốc có tá dược hoặc không trên máy dập viên.

83. Thuốc viên bao là dạng thuốc rắn, phân liều, tạo thành bằng cách..... những lớp tá dược thích hợp lên bề mặt của viên nén.

84. Thuốc viên tròn là dược phẩm rắn, phân liều, có hình....., chứa một hay nhiều hoạt chất, thường dùng để uống.

85. Viên bao đường dùng tá dược bao chủ yếu là đường.....(a).... hoặc dịch.....(b)... và một số tá dược thích hợp khác.

86. Viên bao phim: Viên nén được bao phủ một lớp rất.....(a)....., thường khoảng 0,1mm, tạo bởi các tá dược có khả năng tạo màng bền vững, như.....(b)..... hữu cơ thiên nhiên hoặc tổng hợp.

87. Viên bao tan trong dạ dày: Sau khi bao, thuốc không thay đổi đặc tính rã viên trong..... (a).... hay kiểu phóng thích hoạt chất cổ điển. Như vậy, chất liệu của lớp bao chủ yếu có chức năng.....(b)..... và cải thiện cảm quan cho chế phẩm.

88. Viên bao tan trong ruột: Khi uống, viên không tan trong dạ dày, chỉ tan và phóng thích hoạt trong.....(a)..... Khi thử invitro, lớp bao phải bền ở pH thấp dưới 5 và tan rã, phóng thích hoạt chất ở pH.....(b).....
89. Trong viên nén, tá dược độn còn được gọi là tá dược... (a)~, được thêm vào để tăng... (b)... viên, cải thiện đặc tính cơ lý của thuốc, giúp dễ dập viên.
90. Trong viên nén, tá dược trơn ngoài việc làm cho hạt trơn chảy tốt, còn giúp thành phẩm.... (a)~, và cặp tá dược cổ điển hay dùng là talc và... (b).....
91. Quy trình bao đường thường có...(a)~, giai đoạn, nhưng bao màng mỏng thường tiến hành... (b)..... tới khi đạt yêu cầu.
92. Thời gian của một quy trình bao đường có thể kéo dài nhiều giờ hay vài ca sản xuất, nhưng bao phim thường chỉ gọn trong...(a)... ca sản xuất hay có khi chỉ cần vài... (c)...
93. Khối lượng của viên bao đường, bao bột có khi tăng lên tới 70% so với viên nhân, nhưng viên bao phim (bảo vệ), chỉ tăng khoảng... (a)%..., còn nếu bao tan ở ruột thì cũng chỉ tăng khoảng... (b)...%.
94. Tá dược tạo lớp bao dẻo dai vững chắc cho viên bao màng mỏng là các chất có bản chất.... (a).... và nguồn gốc.....(b)..... hoặc nhân tạo.
95. Thời gian rã viên trong ống nghiệm (in vitro) của viên nén thông thường là trong vòng...(a) ... phút, còn của viên tan trong ruột phải không có dấu hiệu rã viên trong vòng... (b)... phút ở pH1,2 và tan rã trong vòng.....(c)... phút ở đệm pH 6,8.
96. Dược điển Việt Nam 3, năm 2002 quy định: Thời gian rã viên của viên bao phim (tan trong dạ dày) phải trong vòng...(a)... phút, còn của viên đường là...(b)... phút.
97. Kỹ thuật bao viên có 2 mục đích chính là.....(a)..... chống tác động của môi trường và..... (b)..... hình thức kém hấp dẫn của viên nhân.
98. Hai nhược điểm chính của kỹ thuật bao đường là tăng nhiều..... (a)....của viên và lớp bao dễ.....(b)...., có thể khắc phục phần nào bằng kỹ thuật.....(c).....
99. Kỹ thuật bao phim có ưu điểm chính là tăng rất ít.....(a)..... so với viên nhân, và ít tốn..... (b).... cho mỗi lô thuốc.
100. Màng bao phim cần có các đặc điểm chính là: độ bền.....(a)... như tính đàn hồi và khả năng bảo vệ chống hút...(b).... và chống thấm...(c)... từ môi trường.
101. Trong xưởng bao thuốc viên, tiếng ồn thường gây bởi động cơ và sự va đập của viên thuốc với...(a).... và giữa các..... (b)..... với nhau.
102. Trong xưởng bao thuốc viên, nguy cơ cháy nổ có thể gây ra do các dung môi...(a)..... như acetone, cồn,... để pha dịch bao và bụi từ bề mặt..... (b)..... bị bào mòn tạo ra.
103. Nồi bao viên được chế từ kim loại có đặc tính quan trọng nhất là...(a)..... như bằng...(b).... hoặc..... (c).....
104. Nồi bao viên có 2 dạng chủ yếu như hình...(a)... hoặc hình...(b)....

- 105.** Bao viên bằng cách dập kép, được gọi là....(a).... vì dùng tá dược ở dạng....(b)... như trong dập viên nén.
- 106.** Viên bao đường có thể sử dụng qua đường miệng bằng cách...(a)... cả viên, hoặc....(b)... cho tan từ từ hoặc...(c)... rồi nuốt.
- 107.** Viên bao phim thường chỉ sử dụng qua đường miệng bằng cách...(a)... cả viên, mà...(b)... sử dụng bằng cách khác như viên bao đường.
- 108.** Theo Dược điển Việt Nam, nhãn của thuốc viên bao, ngoài nội dung chính như tên thuốc, hàm lượng, công thức, phải ghi rõ thêm viên...(a).....; viên...(b)..... hoặc viên...(c).....
- 109.** Bao bì đựng viên nén bao phải có khả năng bảo vệ, không làm...(a)...., chống... (b)....
- 110.** Chai/lọ đựng viên bao đường dù có nắp, nút...(a)...., vẫn nên đặt thêm gói chất chống ẩm như...(b)... trong chai.

C. Chọn câu đúng – sai (nếu đúng, đánh dấu × vào cột Đ; nếu sai, đánh dấu × vào cột S).

TT	Nội dung	Đ	S
111	Do viên nén là thể xốp với nhiều vi mao quản có lực mao dẫn hút dịch, nên có tác dụng làm viên rã và phóng thích hoạt chất tốt hơn.		
112	Viên nén có độ cứng càng lớn càng tốt.		
113	Độ cứng của viên nén trung bình khoảng 4kf, đó là thông số tham khảo, Dược điển không quy định thông số cho chỉ tiêu này.		
114	Khi dập viên, nếu lực nén lớn quá có thể làm viên khó rã, có thể ảnh hưởng không tốt đến tốc độ hoà tan của hoạt chất.		
115	Khi nén viên đến lực tới hạn, do phản lực mạnh, có thể làm cho viên bị đứt chỏm, bong mặt.		
116	Phương pháp dập thẳng là dập viên chỉ với hoạt chất. Khi đã trộn hoạt tính với tá dược rồi dập thì không gọi là dập thẳng.		
117	Điều kiện thiết yếu để hình thành viên nén gồm: tính dính của bột, hạt và lực nén của máy - chày nén vào khối bột, hạt thuốc được định liều trong cối.		
118	Viên bao đường ít bị nấm mốc hơn so với viên bao phim.		
119	Độ rã và tốc độ hoà tan hoạt chất của viên là đặc tính tỷ lệ thuận với lượng tá dược dính và độ cứng của viên.		
120	Các tá dược trơn bóng thường sơ nước, làm cho bề mặt viên trở nên khó thấm và có thể làm viên nén khó rã.		
121	Thuốc viên phóng thích hoạt chất nhắc lại hoặc viên tác dụng kéo dài là dạng bào chế duy trì thời gian trị liệu thường hơn 8 giờ, giúp bệnh nhân giảm số lần uống thuốc trong ngày.		
122	Các hoạt chất như aspirin, diclofenac,.... không nên bào chế ở dạng		

	viên tan trong ruột.		
123	Các viên chứa hoạt chất liều cao như aspirin 1000mg, paracetamol 1000mg, citamin C 1000mg,... nên điều chế ở dạng viên sủi bọt.		
124	Viên đặt phụ khoa phải dùng với các tá dược rã nhanh trong đường âm đạo và phù hợp với pH thấp ≈ 4 .		
125	Phạm vi ứng dụng của kỹ thuật bao đường, bao bột hẹp hơn kỹ thuật bao màng mỏng.		
126	Bao đường và bao màng mỏng có thể sử dụng các thiết bị tương đối giống nhau: nồi bao, máy phun tá dược bao, tủ sấy...		
127	Màng phim bao viên tan ở dạ dày, do bản chất là các polyme, rất dẻo dai và có độ bền cơ học cao, nên thời gian rã viên bao phim cho phép lớn hơn viên bao đường, bao bột.		
128	Thời gian rã viên có thể hiểu như khả năng giải phóng hoạt chất hay tính khả dụng sinh học của mẫu thử nghiệm.		
129	Lactose phun sấy có độ trơn chảy tốt hơn lactose thường.		
130	Khi bào chế viên nén, chỉ cần 2 điều kiện thiết yếu là: tính dính của hạt và lực nén, còn các điều kiện khác như độ trơn chảy, nồng độ hoạt chất,... không quan trọng.		
131	Dù hạt, bột thuốc đem nén viên không đồng nhất về nồng độ hoạt chất, nhưng nếu nén khối lượng viên đồng đều, thì thành phẩm vẫn đạt chất lượng.		
132	Viên bao phim đòi hỏi đáp ứng tiêu chuẩn độ đồng đều về khối lượng như viên nén (không bao), nhưng viên bao đường, bao bột không đòi hỏi đáp ứng yêu cầu này.		
133	Viên nén, viên bao đường, bao màng mỏng đều phải thử độ đồng đều hàm lượng hoạt chất theo quy định của Dược điển Việt Nam.		
134	Viên bao đường khó bảo quản hơn viên bao phim vì dễ hút ẩm, nhạy cảm với nhiệt độ và ánh sáng.		
135	Bao bì có khả năng chống ẩm và chống ánh sáng, song các lớp bao đường - bao phim... của viên bao cũng có khả năng này. Vậy thuốc viên bao không cần bao bì chống ẩm, chống ánh sáng.		
136	Không loại bao bì được phẩm nào có khả năng chống nhiệt, nhất là nhiệt độ cao. Vậy thuốc viên bao phải bảo quản trong bao bì thích hợp và tồn trữ trong điều kiện nhiệt độ mát, ổn định.		
137	Bao viên giúp bảo vệ hoạt chất. Nhưng nếu tá dược bao và kỹ thuật bao không tốt, lại tạo ra nguy cơ lớp bao không tự bảo vệ được trước tác động của môi trường.		
138	Các tá dược vô cơ như calci carbonat, magnesi carbonat dùng tốt cho viên chứa cao dược liệu.		

139	Hồ tinh bột hiện nay ít sử dụng vì làm chậm độ rã viên.		
140	PVP là tá dược dính, tan tốt trong nước và cồn ethylic nên hay được phối hợp trong quy trình bào chế viên xát hạt ướt hoặc xát hạt với dung môi khan.		
141	Viên nén rã nhanh chưa chắc đã tốt, vì còn phụ thuộc vào tốc độ phóng thích, hoà tan hoạt chất.		
142	Gôm arabic và gelatin làm viên rã chậm, nên có thể dùng bào chế viên nhai, viên ngậm.		
143	Viên nén, viên bao nên được sản xuất trong phân xưởng đạt GMP với việc áp dụng quy tắc "hành lang sạch" trong xử lý không khí.		
144	Thuốc viên chứa hoạt chất beta - lactam và các kháng sinh nói chung, theo GMP, nên được sản xuất trong phân xưởng có xử lý không khí theo quy tắc "hành lang dơ" hay áp suất âm.		
145	Phân xưởng bao viên theo GMP, cần có biện pháp chống độc hại của dung môi, tiếng ồn và bụi thuốc gây ô nhiễm chéo.		

D. Trả lời các câu hỏi ngắn

- 146.** Vẽ hình và giải thích hình dạng của thuốc viên nén.
- 147.** Vẽ hình và giải thích cấu trúc của thuốc viên nén bao.
- 148.** Phân biệt đặc điểm khác biệt nhất về cấu trúc viên bao đường - bao bột, viên bao phim và bao bằng cách nén.
- 149.** Nêu sơ lược các ưu, nhược điểm của thuốc viên nén và phân tích ý nghĩa của chúng.
- 150.** Nêu các ưu, nhược điểm của thuốc viên bao và phân tích ý nghĩa của chúng.
- 151.** Vẽ sơ đồ và giải thích quy trình bào chế viên nén theo kỹ thuật dập thẳng.
- 152.** Vẽ sơ đồ quy trình bào chế viên nén theo kỹ thuật xát hạt khô.
- 153.** Vẽ sơ đồ quy trình bào chế viên nén theo kỹ thuật xát hạt ướt.
- 154.** Vẽ sơ đồ quy trình bào chế viên bao đường.
- 155.** Nêu tên các nhóm tá dược chính dùng trong thuốc viên nén. Cho ví dụ mỗi nhóm 2 tá dược tiêu biểu.
- 156.** Vẽ hình sơ lược và ghi chú nguyên lý cấu tạo của máy dập viên kiểu tâm sai.
- 157.** Vẽ hình sơ lược và ghi chú nguyên lý cấu tạo của máy dập viên kiểu xoay tròn.
- 158.** Nêu tên các nhóm tá dược chính dùng trong bao đường - bao bột. Cho ví dụ mỗi nhóm 2 tá dược tiêu biểu.
- 159.** Vẽ hình và ghi chú 3 dạng nổi bao đường tiêu biểu và nêu tên các thiết bị, dụng cụ chủ yếu

kèm theo.

160. Sơ lược về kỹ thuật bao màng mỏng cho viên nén. Phạm vi ứng dụng của kỹ thuật này ngoài việc bao viên nén là gì?
161. Kể tên 2 nhóm tá dược bán tổng hợp hay dùng để bao màng mỏng và sơ lược cách dùng.
162. Lập bảng so sánh một số đặc điểm của viên bao đường và viên bao phim về: cảm quan; biểu tượng, chữ số trên viên; tỷ lệ lớp bao so với nhân; thời gian rã viên và tốc độ giải phóng hoạt chất; thời gian của một quy trình; khả năng tự động, đáp ứng GMP; tính ổn định của thành phẩm; số giai đoạn trong quy trình.
163. Nêu nguyên tắc 2 cách tạo ra màng phim trong nghiên cứu viên bao phim.
164. Một màng mỏng trước khi được sử dụng để bao thuốc viên cần nghiên cứu những đặc tính lý cơ nào? Nêu ý nghĩa của chúng.
165. Viết công thức tính lượng tá dược bao phim cho từng lô mẻ sản xuất.
166. Nêu 3 công thức tính diện tích bề mặt của thuốc viên hay gấp trong bao viên. Nêu nhận xét.
167. Vẽ hình và giải thích nguyên tắc hoạt động của máy bao viên kiểu sấy tầng sôi. Nêu nhận xét.
168. Nêu tên các thử nghiệm kiểm tra chất lượng viên nén. Phân tích ý nghĩa của các thử nghiệm đó.
169. Nêu những hiểu biết sơ lược nhất về sinh dược học của các dạng thuốc viên.
170. Những lĩnh vực nào được coi là có triển vọng trong nghiên cứu cải tiến kỹ thuật bao viên? Nêu nhận xét.
171. Nêu tóm tắt quy trình bào chế thuốc viên tròn bằng bàn chia viên. Nêu nhận xét.
172. Nêu tóm tắt quy trình bào chế thuốc viên tròn bằng phương pháp bao bồi. Nêu nhận xét.
173. Nêu tên các thử nghiệm kiểm tra chất lượng viên tròn. So sánh với viên bao đường và nhận xét.
174. Tìm hiểu nguyên lý cấu tạo của máy liên hợp tạo hạt và vo hạt để bào chế các dạng thuốc: viên hoàn, tiêu hoàn (viên hạt cải) và thuốc hạt pellet.
175. Phân tích chuyên luận "Viên nén Aspirin", (Dược điển Việt Nam 3, 2002, tr.4).
176. Phân tích chuyên luận "Viên nén Paracetamol", (Dược điển Việt Nam 3, 2002, tr.210).
177. Phân tích chuyên luận "Viên nén Vitamin B₁", (Dược điển Việt Nam 3, 2002, tr.281).
178. Phân tích chuyên luận "Viên bao Erythromycin", (Dược điển Việt Nam 3, 2002, tr.113 & 114).
179. Phân tích chuyên luận "Viên Magnesi - Nhôm hidroxit", (Dược điển Việt Nam 3, 2002, tr.166).

Chương 11 THUỐC VIÊN NANG VÀ VI NANG

Bài 1 VIÊN NANG (NANG THUỐC)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại, ưu, nhược điểm và thành phần căn bản của các loại viên nang.
2. Nêu được thành phần vỏ nang mềm, các phương pháp điều chế nang mềm và nguyên tắc xử lý dược chất để đóng nang.
3. Trình bày được tính chất của vỏ nang cứng và cách bảo quản vỏ nang, bào chế nang cứng.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA - PHÂN LOẠI VIÊN NANG

Viên nang là dạng thuốc phân liều rắn, thành phần gồm dược chất được chứa trong một lớp vỏ gọi là nang (capsule). Vỏ nang được chế tạo từ gelatin, tinh bột hoặc dẫn chất cellulose. Thông dụng nhất hiện nay là vỏ nang gelatin.

Viên nang thường được dùng để uống, đôi khi dùng đặt trực tràng, âm đạo.

Tuỳ theo thể chất của vỏ nang, viên nang được chia thành viên nang cứng và viên nang mềm.

2. VIÊN NANG MỀM

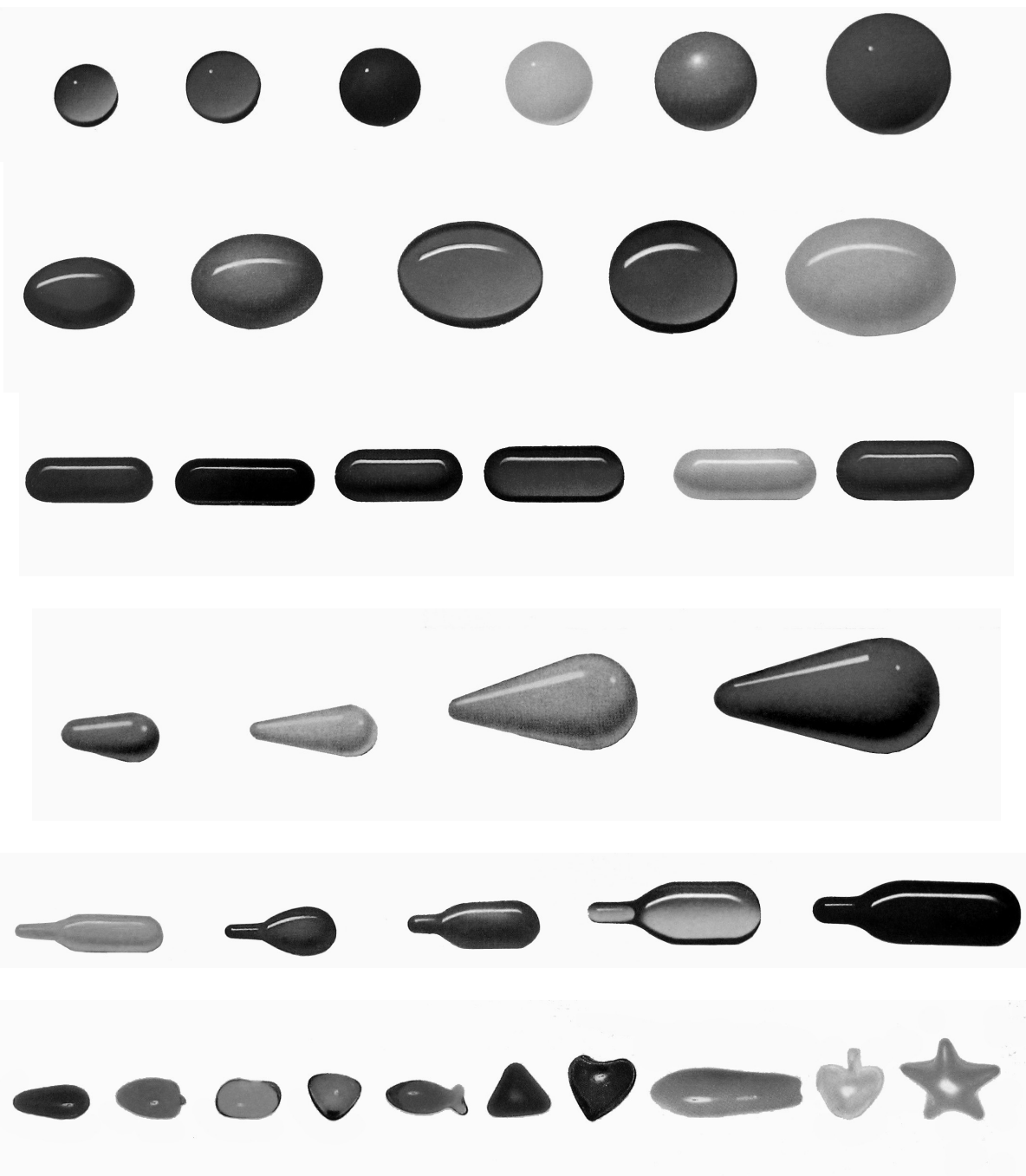
Nang mềm (Soft gelatin capsule - softgel): lớp vỏ của viên nang mềm có tính dẻo dai, đàn hồi.

Thuật ngữ: Nang mềm trước đây được gọi là *Soft, elastic gelatin capsule* (SEG) hoặc soft capsule, hiện nay được Hiệp hội Sản xuất Nang mềm gọi là Sofgel để phân biệt với viên nang cứng. Viên nang mềm thường có dạng hình cầu, hình trứng, hình trụ, hình viên đạn (hiếm) hoặc hình thuôn dài có một đầu nhọn.

Nang mềm có nhiều dung tích khác nhau, đặc trưng bằng một đơn vị đo lường là minim, 1 ml tương ứng với 16,23 minim.

Ngoài dạng dùng thông thường là uống, kỹ thuật điều chế viên nang mềm còn có thể được ứng dụng để điều chế viên đặt âm đạo, trực tràng, dùng ngoài, hoặc ứng dụng để điều chế dạng thuốc nhỏ

mắt hoặc nhỏ tai phân liều. Viên nang mềm còn có thể được bao để điều chế viên bao tan trong nước hoặc viên nhai dưới dạng viên nang mềm.



Hình 11.1. Các dạng viên nang mềm

2.1. Ưu điểm của viên nang mềm

- Chuyển dạng lỏng thành dạng rắn nên dễ uống hơn và có sự phân liều chính xác, nhất là đối với các dung dịch dầu, là dạng lỏng rất khó uống.
- Có thể sản xuất được viên nang có độ ổn định giữa các lô trong quá trình sản xuất do sự trộn các thể lỏng dễ dàng đạt sự đồng nhất hơn là trộn các thể rắn như trong trường hợp điều chế viên nén, viên nang cứng.
- Sinh khả dụng của dạng nang mềm cao hơn viên nén hoặc viên nang cứng do được chất được

hoà tan thành dung dịch hoặc phân tán thành hỗn dịch trước khi được đóng vào nang.

- Khi có những vấn đề về sinh khả dụng, có thể điều chỉnh công thức dễ dàng bằng cách thay đổi môi trường phân tán (thân nước hoặc thân dầu), thay đổi độ nhớt,... và có thể tạo được dạng thuốc đáp ứng yêu cầu điều trị dễ dàng.

2.2. Thành phần vỏ nang

Vỏ nang có chứa 3 thành phần chính là gelatin, chất hoá dẻo và nước; tùy theo từng công thức cụ thể có thể có thêm các chất phụ gia khác như chất bảo quản, chất màu, chất tạo độ đục, mùi, đường, acid hữu cơ. Đôi khi trong thành phần vỏ nang có chứa cả dược chất.

Gelatin. Thành phần chủ yếu của vỏ nang là gelatin. Đã có nhiều nguyên liệu được nghiên cứu dùng trong điều chế vỏ nang, nhưng gelatin vẫn là nguyên liệu thông dụng nhất được dùng vì 5 tính chất căn bản sau:

- Gelatin là nguyên liệu không độc, được sử dụng rộng rãi trong thực phẩm và được chấp nhận sử dụng trong ngành dược của tất cả các nước.

- Gelatin tan được dễ dàng trong dịch tiêu hoá ở nhiệt độ cơ thể.

- Có khả năng tạo được màng phim bền chắc, ngay cả trong trường hợp màng phim rất mỏng đến khoảng 100µm.

- Dung dịch có nồng độ cao đến 40% vẫn có tính linh động ở nhiệt độ 50°C (nhiệt độ thường áp dụng trong kỹ thuật đóng nang).

- Dung dịch gelatin trong nước hoặc nước có chứa chất hoá dẻo có thể chuyển từ trạng thái gel sang trạng thái sol ở nhiệt độ chỉ cao hơn nhiệt độ bình thường vài độ C. Sự chuyển dạng này có tính chất thuận nghịch. Tính chất này trái với các nguyên liệu có bản chất polyme dùng trong các dạng thuốc rắn: để chuyển từ trạng thái gel sang trạng thái sol cần phải sử dụng rất nhiều dung môi hoặc phải cung cấp một nhiệt lượng rất lớn.

Gelatin được điều chế bằng cách thủy phân collagen từ da, gân, xương động vật (chủ yếu là da heo). Chuỗi polypeptide này có chứa 18 acid amin, thu được bằng cách thủy phân da heo trong môi trường acid hoặc môi trường kiềm. Gelatin loại A được điều chế bằng cách thủy phân trong môi trường acid, có điểm đẳng điện trong khoảng 4,8 - 5,0. Quy trình thủy phân bằng acid mất khoảng 7 - 10 ngày, nguyên liệu sử dụng chủ yếu là da động vật.

Gelatin loại B thu được bằng cách thủy phân xương động vật trong môi trường kiềm, có điểm đẳng điện trong khoảng 7 - 9. Quy trình thủy phân bằng kiềm lâu hơn quy trình thủy phân bằng acid khoảng 10 lần do có nhiều công đoạn hơn.

Hai loại gelatin này có thể được sử dụng riêng, nhưng thường được phối hợp với nhau để điều chỉnh thể chất vỏ nang. Khi phối hợp với nhau, gelatin thủy phân từ xương tạo độ cứng cho vỏ nang, gelatin thủy phân từ da tạo độ trong và độ dẻo cho vỏ nang. Quy trình sản xuất gelatin ở quy mô công nghiệp gồm nhiều giai đoạn khác nhau: chiết, trung tính hoá, sấy khô và nghiền. Tính chất lý hoá của gelatin phụ thuộc phần lớn vào loại collagen đã dùng, phương pháp chiết, quá trình gia nhiệt và loại tác nhân thủy phân đã sử dụng.

Yêu cầu chất lượng gelatin dùng làm vỏ nang

Ngoài các quy định chung của gelatin theo Dược điển, gelatin

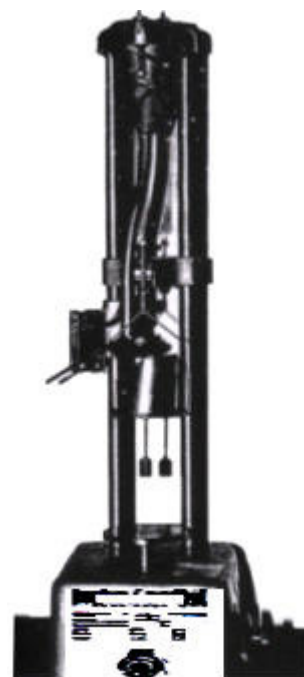
dùng làm vỏ nang mềm phải đạt các tiêu chuẩn kỹ thuật khác như độ bền gel, độ nhớt, giới hạn sắt và giới hạn vi sinh vật.

Độ bền gel

Độ bền gel được biểu thị bằng độ Bloom, là một đại lượng dùng đo lường độ kết dính của các liên kết chéo có trong gelatin. Độ Bloom được biểu thị bằng số gam cần thiết để đẩy một thanh hình trụ tròn có đường kính 0,5 inch di chuyển được một quãng đường 4 mm xuyên qua 1 khối gelatin có nồng độ 6,67% đã được giữ ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 17 giờ (trung bình 16 - 18 giờ). Độ Bloom của gelatin dùng điều chế vỏ nang mềm phải đạt khoảng 100 - 200 Bloom gam.

Độ nhớt

Độ nhớt của gelatin được xác định trên dung dịch gelatin 6,67%, gelatin dùng điều chế vỏ nang mềm nên có độ nhớt trong khoảng 25 - 45 milipoise ở 60°C. Tuy nhiên, nhiều nhà sản xuất quy định sử dụng loại gelatin có độ nhớt trong khoảng 38 ± 2 milipoise.



Hình 11.2. Thiết bị đo độ Bloom

Sự lựa chọn loại gelatin còn phụ thuộc vào thành phần khối dược chất bên trong, nên chọn loại gelatin có độ nhớt thấp (25 - 32 milipoise) và độ Bloom cao (180 - 200 Bloom gam) khi khối thuốc bên trong chứa dược chất thân nước.

Giới hạn sắt

Gelatin thường chứa sắt với hàm lượng thay đổi tùy thuộc vào nguồn nước đã dùng trong quá trình sản xuất gelatin. Giới hạn sắt trong gelatin dùng điều chế vỏ nang mềm là không quá 15 ppm.

Giới hạn vi sinh vật

Gelatin là một môi trường thuận lợi cho vi khuẩn phát triển nếu có hàm ẩm cao, nên cần thiết phải xác định giới hạn vi khuẩn. Một gam gelatin phải không được chứa nhiều hơn 1000 vi sinh vật và phải không được có *Samonella* hay *E. coli*.

Chất hoá dẻo: Có rất ít loại chất hoá dẻo được dùng trong sản xuất vỏ nang mềm. Hai chất thường dùng nhất là glycerin và sorbitol.

Tỷ lệ chất hoá dẻo: gelatin phụ thuộc vào độ cứng cần thiết của vỏ nang, tỷ lệ này thay đổi trong khoảng 0,7 đến 1,3 phần so với gelatin rắn tùy thuộc vào các yếu tố như độ nhớt của loại gelatin được sử dụng, loại dược chất chứa trong vỏ nang, điều kiện khí hậu dự kiến lưu hành chế phẩm, loại viên nang dự kiến. Tỷ lệ 0,8 hoặc 1,1 phần so với gelatin là tỷ lệ được sử dụng nhiều nhất.

Bảng 11.1. Tỷ lệ glycerin thường dùng trong các công thức vỏ nang mềm

<i>Độ cứng của vỏ nang</i>	<i>Tỷ lệ glycerin: Gelatin rắn</i>	<i>Phạm vi áp dụng</i>
Cứng	0,4: 1	Nang mềm dùng đường uống chứa khối thuốc thân dầu, hoặc các thuốc có thể làm mềm vỏ nang hoặc chế phẩm lưu hành ở vùng nóng ẩm.

Trung bình	0,6: 1	Nang mềm hình trứng dùng đường uống hoặc đặt âm đạo có chứa khối thuốc thân dầu hoặc thân nước hoặc chế phẩm dự kiến lưu hành ở vùng có nhiệt độ cao.
Mềm	0,8: 1	Nang mềm hình trụ có chứa hoạt chất hỗn hoà với nước hoặc có khả năng làm mềm vỏ nang hoặc chế phẩm dự kiến lưu hành ở vùng có khí hậu lạnh và khô.

Chất màu: Các chất màu là một thành phần quan trọng của vỏ nang. Cần lưu ý là màu của khối thuốc bên trong có ảnh hưởng đến màu của vỏ nang, do đó nên chọn màu để nhuộm vỏ nang sẫm hơn màu của khối thuốc bên trong. Quy tắc chung là chọn màu nhạt nếu khối thuốc bên trong là dung dịch, màu sẫm nếu khối thuốc là hỗn dịch. Tuy nhiên, có thể không theo quy tắc này để chọn màu đặc trưng cho nang. Đặc biệt, các nang dùng để uống có hình trụ và kích cỡ lớn (14 - 29 minim) nên chọn màu sẫm để có cảm giác là viên không quá lớn. Khi phối hợp với các chất màu, cần phải kiểm tra sự tương tác của các chất màu với vỏ nang. Đôi khi, vỏ nang có thể có những đốm màu khác thường do sự tương tác giữa các thành phần trong khối thuốc với vết sắt có trong khối gelatin.

Chất bảo quản: Thường dùng các dẫn xuất của paraben hoặc các sulfur oxid dưới dạng natri metasulfit hoặc natri sulfit.

2.3. Thành phần khối dược chất

Ngoại trừ nang mềm sản xuất bằng máy Accogel, khối dược chất bên trong có thể ở dạng rắn; thông thường, khối dược chất trong nang mềm ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Yêu cầu chất lượng của khối thuốc trong nang phụ thuộc vào phương pháp và thiết bị dùng đóng nang. Thành phần và cách điều chế khối thuốc bên trong cần được nghiên cứu thận trọng để có được sản phẩm đạt yêu cầu. Nguyên tắc chung là phải thiết kế sao cho có thể chọn được cỡ nang nhỏ nhất tương ứng với một liều. Các nang dùng để uống nên có dung tích 16 - 20 minim (hình trứng) hoặc 9 minim (hình cầu), nếu viên có dung tích lớn hơn 20 minim nên chọn dạng hình trụ để dễ nuốt.

Chất lỏng: Chất lỏng là thành phần chủ yếu của khối thuốc trong nang. Các loại chất lỏng vừa thân nước vừa bay hơi mạnh không thể là thành phần chính của khối thuốc vì chúng có thể tương tác với vỏ nang làm vỏ nang hư hỏng. Nước, cồn và các loại nhũ tương đều không thể là thành phần chủ yếu của khối thuốc. Tuy nhiên, trong trường hợp cần thiết phải dùng để hoà tan dược chất, có thể sử dụng một lượng cồn hoặc nước nhỏ không quá 10%.

Các chất lỏng có thể dùng để điều chế khối thuốc trong nang gồm các hydrocarbon mạch thẳng hay mạch vòng, hydrocarbon clor hoá, các alcol phân tử lượng cao hoặc các acid hữu cơ. Thường dùng nhất là dầu thực vật, dầu parafin, các chất diện hoạt không ion hoá (polysorbate 80), PEG 400 và PEG 600. Các chất này có thể dùng riêng hoặc phối hợp với một tỷ lệ thích hợp. Các hoạt chất dạng dầu như dầu cá cũng có thể dùng làm dung môi hoặc chất dẫn cho khối thuốc trong nang, ví dụ dùng dầu cá làm dung môi để điều chế nang vitamin A.

Ngoài mục đích chủ yếu là tạo ra được khối thuốc có tính chất vật lý tối ưu phù hợp với hoạt động của máy đóng nang, sự phối hợp của nhiều loại chất lỏng có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu dược chất (ví dụ vitamin A và polysorbate 80) hoặc có thể làm gia tăng độ tan của dược chất.

Chất rắn: Hầu hết các chất rắn vô cơ và hữu cơ đều có thể được đóng vào nang mềm dưới dạng hỗn dịch. Một số chất không thể đóng vào nang mềm do độ tan của chúng trong nước quá cao sẽ ảnh hưởng đến độ bền của vỏ nang, các chất này chỉ được đóng vào nang với một tỷ lệ rất thấp hoặc phối hợp với một chất mang để giảm tác động của chúng trên vỏ nang. Không nên đóng vào nang các dược chất có tính acid mạnh, kiềm mạnh, muối của acid hoặc kiềm mạnh và các muối ammoni. Các dược chất không bền với độ ẩm (ví dụ aspirin) không phù hợp với dạng nang mềm.

Các chất tạo độ nhót: Trong trường hợp khối thuốc ở dạng hỗn dịch, các chất tạo độ nhót giúp cho các tiểu phân chất rắn không bị lắng xuống trong quá trình pha chế khối thuốc, trong quá trình đóng nang và sau khi đã đóng nang. Nếu sử dụng chất tạo độ nhót ở một tỷ lệ thích hợp không những có tác dụng chống lắng mà còn có tác dụng làm trơn các tiểu phân rắn giúp cho quá trình đóng thuốc vào vỏ nang dễ dàng hơn. Ngoài hai chất tạo độ nhót căn bản là sáp (thân dầu) và PEG 4000 hoặc 6000 (thân nước), có thể sử dụng nhiều chất tạo độ nhót khác với các tỷ lệ thay đổi.

Bảng 11.2. Một số chất tạo độ nhót thường dùng trong điều chế khối thuốc

<i>Loại chất tạo độ nhót</i>	<i>Tỷ lệ sử dụng (%)</i>
<i>Chất tạo độ nhót thân dầu</i>	
Sáp ong trắng	5
Parafin rắn	5
Các stearat	1 - 6
Monostearat nhôm	3 - 5
Ethocel (100cps)	5 - 10
<i>Chất tạo độ nhót thân nước</i>	
PEG 4000 hoặc 6000	1 - 15
Các ester glycol dạng rắn	10
Monoglycerid acetyl hoá	5

Các chất điều chỉnh pH: pH của khối thuốc trong nang phải đảm bảo cho tính ổn định của dược chất, đồng thời đảm bảo độ bền vững của vỏ nang. Khối thuốc trong nang phải có pH trong khoảng 2,5 - 7,5. Độ acid quá cao sẽ xúc tác cho phản ứng thủy phân gelatin và làm cho vỏ nang hư hỏng, độ kiềm cao sẽ làm cho vỏ nang bị cứng lại do hiện tượng thuộc da, dẫn đến vỏ nang rã chậm hoặc khó tan. Để điều chỉnh pH có thể dùng các acid hữu cơ như acid citric, acid lactic, acid tartric hoặc các kiềm nhẹ như natri ascorbat, natri acetat.

Ưu tiên lựa chọn là điều chế khối thuốc dưới dạng dung dịch; ở dạng dung dịch, hoạt động đóng nang của máy dễ dàng hơn, độ đồng nhất cao hơn và sinh khả dụng sẽ tốt hơn là hỗn dịch. Đối với các sản phẩm dùng để uống, nên chọn dung môi có khả năng hoà tan dược chất tốt nhất để có thể đóng được trong nang có dung tích khoảng 16 - 20 minim (tương ứng 1 - 1,25 ml). Trường hợp dược chất khó tan có thể chọn dạng hỗn dịch, hầu hết các chất rắn hữu cơ và vô cơ đều có thể được điều chế dưới dạng hỗn dịch. Các chất rắn phải được nghiền đến khoảng 100 µm hoặc mịn hơn để phù hợp với hoạt động của máy và đảm bảo hỗn hợp được trộn đồng nhất.

Mặc dù có sinh khả dụng kém hơn nang mềm chứa dung dịch, nang mềm chứa khối thuốc ở dạng hỗn dịch vẫn là dạng chiếm tỷ lệ lớn vì ở dạng này có thể chọn nang có kích thước nhỏ mà vẫn đạt đủ hàm lượng trị liệu, đồng thời năng suất đóng nang sẽ cao hơn.

Sự phối hợp các dược chất để tạo thành hỗn dịch có thể được thực hiện tương tự những quy tắc chung để điều chế một hỗn dịch thuốc. Tuy nhiên, kỹ thuật có thể được thay đổi đôi chút để có thể đạt được khối thuốc có độ chảy tốt, ổn định về phương diện lý hoá và cho sinh khả dụng cao.

Các tiểu phân chất rắn phải được thấm ướt với chất dẫn. Trường hợp chất dẫn là các glycol và các chất dẫn không ion hoá có thể không cần sử dụng chất gây thấm. Nếu chất dẫn là dầu thì nên dùng chất gây thấm là lecithin ở nồng độ 2 - 3%.

Hỗn hợp thuốc trong nang phải không được chứa không khí và hoạt chất phải phân tán đồng nhất, đồng thời phải có độ chảy tốt ở nhiệt độ thường. Khối thuốc có độ nhớt trong khoảng 0,22 cps đến 3000 cps (ở 25°C) đều có thể dùng để đóng nang mềm. Tuy nhiên, độ nhớt không phải là yếu tố quyết định và có những trường hợp ngoại lệ, ví dụ glycerin có độ nhớt 450 cps ở 25°C nhưng lại khó đóng nang vì có thể gây tắc van hoặc bơm của máy đóng nang.

Lựa chọn đúng loại nguyên liệu, kỹ thuật điều chế tốt là các yếu tố căn bản giúp cho các thuốc dù ở dạng dung dịch hay hỗn dịch đều đạt đến độ ổn định cần thiết, giảm được sự tương tác của khối thuốc với vỏ nang đồng thời có thể gia tăng sinh khả dụng của thuốc.

2.4. Kỹ thuật điều chế viên nang mềm

Phương pháp nhúng khuôn

Nguyên tắc: Các khuôn kim loại hình quả trám được nhúng vào dung dịch gelatin đã đun đến nhiệt độ 45 - 50°C. Các khuôn sau đó được lấy ra, để khô tự nhiên ngoài không khí, gelatin khô sẽ tạo thành vỏ nang. Các vỏ nang được tách ra khỏi khuôn. Thao tác đóng thuốc vào nang được thực hiện thủ công bằng pipet, buret hoặc một bơm tiêm phân liều. Vỏ nang được hàn kín bằng cách nhỏ 1 giọt gelatin nóng chảy hoặc dùng một mỏ hàn để gia nhiệt cho gelatin nóng chảy.

Dù đã có nhiều cải tiến bằng cách dùng bộ khuôn có nhiều thanh định hình nhưng năng suất vẫn không cao nên phương pháp này hiện chỉ dùng để chế tạo một lượng viên nhỏ dùng trong nghiên cứu các dược chất mới. Phương pháp có ưu điểm là sự phân liều rất chính xác do dược chất được đóng vào từng vỏ nang bằng các bơm phân liều.

Phương pháp nhỏ giọt

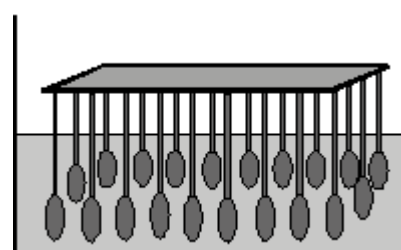
Phương pháp nhỏ giọt ứng dụng nguyên lý căn bản là khi một chất lỏng được để cho rơi tự do thì sẽ tạo thành giọt hình cầu do sức căng bề mặt của chất lỏng. Phương pháp nhỏ giọt được thực hiện theo nguyên tắc tạo giọt đồng thời và lồng vào nhau của dung dịch dược chất và dung dịch tạo vỏ nang.

Quy trình sản xuất viên nang theo phương pháp nhỏ giọt gồm 5 công đoạn chính:

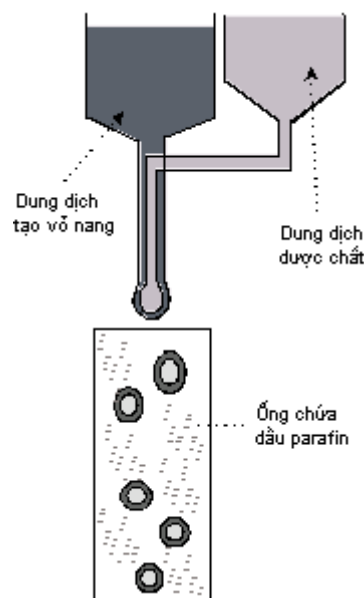
- Điều chế dung dịch gelatin
- Tạo hình vỏ nang và đóng thuốc vào vỏ nang
- Làm lạnh viên nang
- Rửa sạch viên nang
- Sấy khô viên nang

1. Điều chế dung dịch gelatin

Tính chất vật lý của dung dịch gelatin là yếu tố quan trọng quyết định chất lượng của viên nang được sản xuất theo phương pháp nhỏ giọt. Theo phương pháp này, cả hai loại gelatin A và B đều có thể được sử dụng; gelatin nên có



Hình 11.3. Các khuôn đang được nhúng vào dung dịch gelatin



độ bền gel khoảng 150 Bloom gam. Dung dịch gelatin nên được điều chế ngay trước mỗi lô mẻ.

Hình 11.4. Sơ đồ nguyên tắc sản xuất viên nang mềm theo phương pháp nhỏ giọt

2. Tạo hình vỏ nang và đóng thuốc vào vỏ nang

Bộ phận quan trọng nhất của thiết bị gồm 2 ống tạo giọt đồng tâm, ống trong nối với bình chứa dung dịch dược chất, ống ngoài nối với bình chứa dung dịch tạo vỏ nang. Gelatin cần được đun nóng và duy trì ở nhiệt độ 68 - 70°C để có thể chảy được với một tốc độ ổn định. Dung dịch dược chất được duy trì ở nhiệt độ thường, trường hợp dược chất có độ nhớt quá cao thì cần phải đun nóng dung dịch dược chất để đảm bảo độ đồng nhất hàm lượng của viên được tạo thành. Dung dịch thuốc nên có tỷ trọng trong khoảng 0,9 - 1,2 và độ nhớt trong khoảng 1 - 130 cps.

Tốc độ chảy của 2 ống được điều chỉnh sao cho lượng gelatin vừa đủ để tạo một lớp vỏ bao bọc lượng thuốc bên trong. Viên hình thành đi vào một ống chứa parafin lạnh. Một bộ phận tạo xung được thiết kế tại đầu ra của 2 ống đồng tâm giúp ngắt giọt và tạo ra được viên có kích thước mong muốn. Sự đồng bộ về tốc độ bơm dung dịch thuốc và tốc độ tạo xung sẽ giúp viên đạt độ đồng đều về khối lượng.

Các viên sẽ di chuyển trong ống chứa dầu parafin lạnh nhờ một bơm được thiết kế ngay trên đường ống dẫn dầu parafin lạnh, gelatin tạo vỏ sẽ bắt đầu đông lại khi viên bắt đầu di chuyển trong ống chứa dầu parafin lạnh. Sau khi viên được tách ra khỏi dầu parafin, dầu parafin sẽ được lọc, loại nước và được bơm trở lại vào hệ thống.

3. Làm lạnh viên nang

Các viên sau khi ra khỏi máy được hứng vào trong các thùng chứa dầu parafin và được làm lạnh ở nhiệt độ 4°C trong thời gian ít nhất 6 - 8 giờ để lớp gelatin đông lại hoàn toàn.

4. Rửa sạch viên nang

Các viên nang sau đó được lấy ra khỏi dầu parafin bằng cách ly tâm hoặc rây và được rửa bằng dung môi hữu cơ.

5. Sấy viên

Viên được xếp lên khay và được cho vào buồng sấy. Quá trình sấy phải được kiểm tra chặt chẽ các thông số nhiệt độ, lưu lượng khí và hàm ẩm của khí vào. Các viên nang cần được sấy ở nhiệt độ thấp, thông thường thời gian sấy cho 1 lô vào khoảng 12 giờ.

Tính chất của viên nang được sản xuất bằng phương pháp nhỏ giọt

- Viên nang có dạng hình cầu, không có gờ giữa viên. Khối lượng của viên có thể trong khoảng 20 - 750 mg, các máy được thiết kế tốt có thể điều chỉnh lượng thuốc trong nang với độ chính xác đến mg. Khối lượng của thuốc trong nang được điều chỉnh bằng cách thay đổi tốc độ tạo xung tại đầu nhỏ giọt.

- Các viên nang càng nhỏ, tỷ lệ gelatin/khối lượng viên càng cao: đối với viên lớn, lượng gelatin chiếm khoảng 20% khối lượng viên nang; đối với viên nhỏ (khối lượng dược chất <100 mg), lượng gelatin có thể chiếm 35 - 50% khối lượng viên.

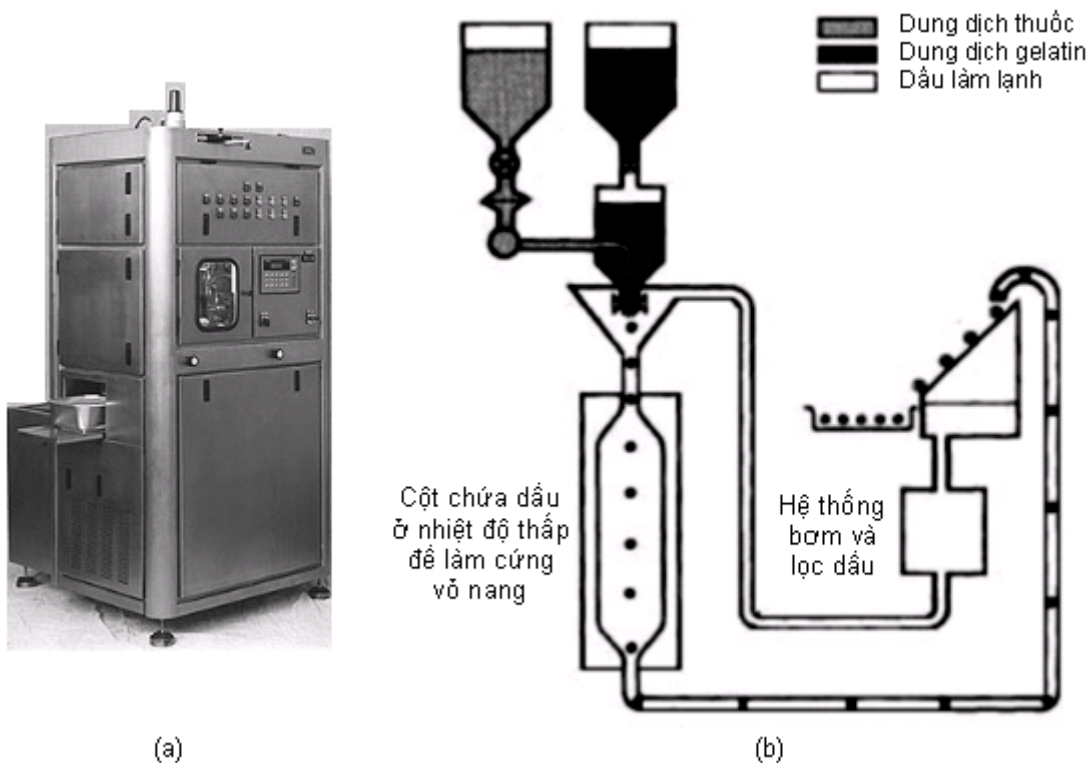
- Vỏ nang có thể có độ dày 0,1 - 0,5 mm, đường kính viên nang trong khoảng 0,8 - 12,0 mm.

Ưu điểm của phương pháp nhỏ giọt

- Thiết bị tương đối đơn giản hơn phương pháp ép trên trụ. Thiết bị nhỏ gọn, dễ lắp đặt và vệ sinh sau mỗi lần sản xuất.
- Năng suất cao: công suất có thể đạt 8.000 viên/giờ khi điều chế viên nang lớn (750 mg) và đạt khoảng 130.000 viên/giờ đối với viên nhỏ (20 mg).
- Lượng gelatin tiêu hao rất thấp.

Nhược điểm của phương pháp nhỏ giọt

- Chỉ có thể điều chế viên nang hình cầu, khối lượng viên không quá 0,75 gam.
- Dược chất đóng trong nang chỉ có thể là dung dịch dầu có độ nhớt thấp trong khoảng 1 - 130 cps và tỷ trọng trong khoảng 0,9 - 1,2.



Hình 11.5. (a) Máy sản xuất viên nang mềm theo phương pháp tạo giọt GLOBEX III và (b) Sơ đồ nguyên lý hoạt động của máy

Phương pháp ép trên khuôn cố định

Thiết bị gồm 2 tấm kim loại đối xứng, mỗi tấm được đục lỗ để tạo hình tương ứng với nửa viên nang. Dung dịch gelatin nóng khoảng 45 - 50°C sẽ được đổ trên mỗi tấm khuôn và để khô thành màng mỏng. Dung dịch hoặc hỗn dịch thuốc sẽ được đổ trên nửa khuôn bên dưới. Hai tấm khuôn được ép mạnh vào nhau để tạo thành các viên nang mềm. Phương pháp ép trên khuôn cố định cho hiệu suất rất thấp, hao hụt nguyên liệu có thể lên đến 15 - 20% và chênh lệch khối lượng thuốc trong nang có thể lên đến 20 - 40%.

Phương pháp ép trên trụ (máy đóng nang mềm tự động)

Nguyên tắc hoạt động và kỹ thuật vận hành: Khối gelatin từ bình cung cấp được tải qua một hệ thống phân liều và được trải thành lớp mỏng trên trống làm lạnh được duy trì ở nhiệt độ 13 - 14°C.

Gelatin được trải thành tấm với độ dày sai lệch không quá 10% so với độ dày dự kiến. Thông thường, tấm gelatin nên có độ dày trong khoảng 0,6 - 1,2 mm. Vỏ nang dày chỉ cần thiết trong trường hợp điều chế viên nang phải có độ bền vỏ cao. Dải băng gelatin sẽ được chuyển qua một bể dầu parafin và sau đó chảy qua một bộ phận tách trước khi được cho vào khuôn định hình.

Hỗn hợp thuốc được đóng vào nang sẽ chảy vào một hệ thống phân liều, đi vào phần giữa 2 tấm gelatin. Phần đáy của bộ phận tách có những lỗ nhỏ nằm đúng vị trí của các ô có trên khuôn tạo hình. Khi vỏ nang đã được hàn kín khoảng 1/2 thì được chất được bơm vào, vỏ nang được định hình và được hàn kín ngay lập tức. Sự hàn kín được thực hiện bằng lực ép của khuôn định hình và sự gia nhiệt của bộ phận phân phối thuốc lên đến 37 - 40°C.

Trong quá trình sản xuất các nang phải được lấy mẫu định kỳ để kiểm tra độ kín khít của vỏ nang và khối lượng thuốc trong nang. Vết nối giữa 2 phần vỏ nang có thể được kiểm tra bằng kính lúp. Nếu có sự cố, có thể điều chỉnh bằng cách thay đổi độ dày của tấm gelatin, lực ép của khuôn tạo hình hoặc nhiệt độ của bộ phận phân phối thuốc.

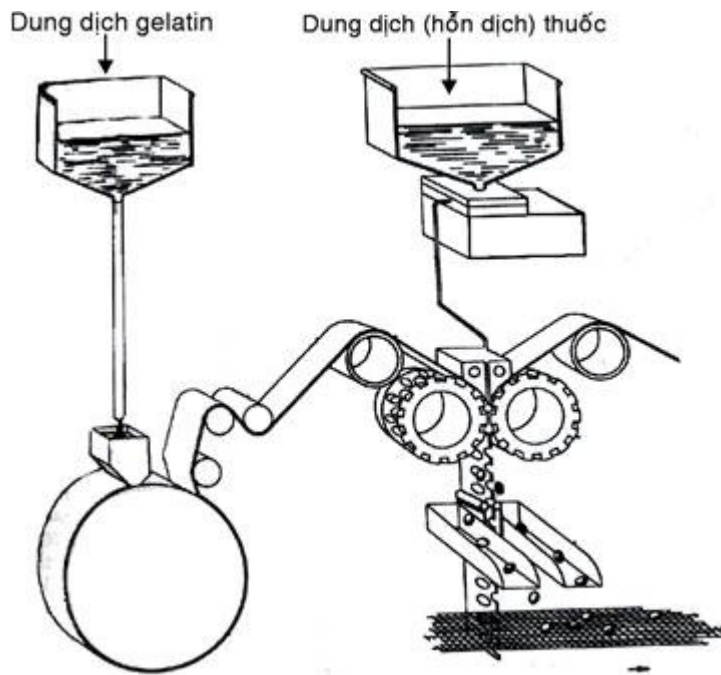
Khối lượng thuốc trong nang được kiểm tra bằng cách cân cả nang, cắt vỏ nang lấy hết thuốc ra, rửa vỏ nang bằng ether dầu hoả, sau đó cân lại vỏ nang. Nếu có sự cố phải điều chỉnh bơm để thu được nang đạt tiêu chuẩn.

Ngay sau khi được hình thành, nang được chuyển qua một bể để rửa loại dầu parafin. Các viên đã được rửa có thể được sấy sơ bộ bằng hệ thống hồng ngoại. Sự sấy sơ bộ bằng hồng ngoại có thể loại được 60 - 70% nước trong vỏ nang, hoặc xếp các nang lên khay để làm khô. Ngay cả các nang đã được sấy sơ bộ cũng phải được xếp lên khay và làm khô bằng cách cho đạt cân bằng ẩm ở nhiệt độ 21 - 24°C và độ ẩm tương đối của môi trường trong khoảng 20 - 30%.

Các viên nang đã đạt cân bằng ẩm ở nhiệt độ 21 - 24°C và độ ẩm tương đối 20 - 30% được xem là đã khô. Vỏ nang mềm có hàm ẩm khoảng 6 - 10% (phương pháp cất với toluen) tùy thuộc vào công thức điều chế vỏ nang. Cũng có thể sấy nang ở nhiệt độ thấp hơn 40°C, tuy nhiên phương pháp này ít dùng.

Sau khi sấy các nang được chuyển vào kho biệt trữ để thực hiện các kiểm tra, kiểm soát trước khi được đóng gói. Ngoài các tiêu chuẩn chung có thể kiểm tra thêm độ dày của mỗi nối, độ kín khít của mỗi nối, khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đến độ bền của vỏ nang.

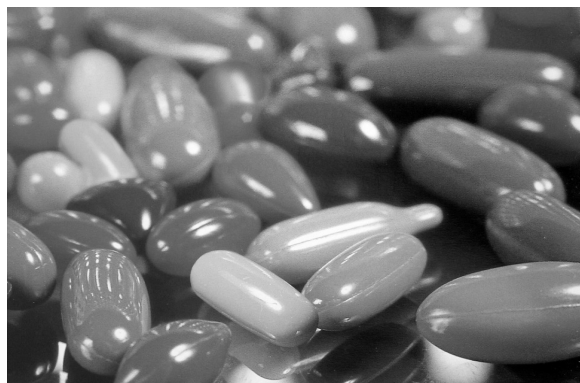
Trong các dây chuyền liên tục có thể thêm giai đoạn in bằng nhiệt hoặc in bằng mực.



Hình 11.6. Sơ đồ nguyên tắc chế tạo viên nang mềm bằng phương pháp ép trên trụ

Ưu điểm của phương pháp ép trên trụ

Phương pháp ép trên trụ cho phép điều chế nang mềm có nhiều hình dạng, kích thước khác nhau. Dược chất trong nang có thể ở các dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột nhão. Nang điều chế theo phương pháp này có một gờ ngay giữa vỏ nang.



Hình 11.7. Nang mềm được chế tạo bằng phương pháp ép trên trụ

2.5. Xác định cỡ nang

Kích thước nang rất quan trọng, nang càng nhỏ càng cần ít tá dược và năng suất của lô mẻ sản xuất sẽ cao hơn, dễ vận chuyển hơn và cũng giúp cho bệnh nhân nuốt thuốc dễ dàng hơn.

Nếu khối thuốc trong nang là chất lỏng, thể tích nang được tính toán từ khối lượng riêng của khối thuốc.

Đối với chất lỏng có độ nhớt cao, thể bán rắn, chất rắn thì phải tính toán trên cơ sở trị số hấp thu căn bản (Base Absorption Value).

Base absorption value (BAV) là số gam chất lỏng cần thiết để trộn với 1 gam dược chất để tạo thành 1 khối thuốc có độ chảy thích hợp để đóng nang.

Cách xác định: Thêm từng lượng chất lỏng vào trong hỗn hợp hoạt chất rắn cho đến khi thu được 1 chất lỏng có độ chảy tốt. Giá trị BAV có đơn vị g/g và BAV thay đổi tùy từng loại chất dẫn. Để tiện tính toán có thể chuyển giá trị này thành hệ số ml/g (MG factor).

MG factor: số ml tương ứng với 1 gam chất lỏng cần thiết để tạo được 1 khối thuốc có độ chảy tốt.

MG factor được tính theo công thức:

$$\text{ml/g} = \frac{(1 + B)}{D}$$

B: BAV; D: khối lượng riêng của hỗn hợp (g/ml)

Ví dụ: 30 gam niacinamid cần 18,0 gam dầu thì tạo được một hỗn hợp có độ chảy tốt

$$\text{BAV} = 18,0/30 = 0,6$$

Thực nghiệm cho thấy hỗn hợp có khối lượng riêng là 1,28 g/ml.

Do đó, MG factor:

$$(1 + B)/D = (1 + 0,6)/1,28 = 1,25\text{ml}$$

Như vậy, 1,25ml hỗn hợp tương ứng với 1 g niacinamid, từ đây có thể tính toán sao cho có lượng dược chất tương ứng với 1 liều.

2.6. Độ ổn định và điều kiện bảo quản của viên nang mềm

Nang mềm đạt đến cân bằng ẩm với điều kiện môi trường rất nhanh. Do đó cần phải lựa chọn điều kiện đóng gói thích hợp nhất để tránh tác động của môi trường. Thành phần của khối thuốc bên trong vỏ nang cũng có thể ảnh hưởng đến chất lượng vỏ nang. Vỏ nang với các thành phần khác nhau cũng cần có những điều kiện bảo quản khác nhau, nên cần có những tiêu chuẩn vật lý khác nhau cho mỗi loại sản phẩm.

Độ ổn định vật lý của vỏ nang phụ thuộc chủ yếu vào khả năng giữ ẩm hoặc mất nước của vỏ nang. Nếu chọn được bao bì tốt, vỏ nang có thể ổn định được các tính chất vật lý ngay cả khi bảo quản ở nhiệt độ lên đến 60°C.

Ở điều kiện độ ẩm thấp, vỏ nang có hàm ẩm là 9,4%. Nếu độ ẩm tương đối của môi trường đạt đến 60% (ở nhiệt độ 21 - 24°C), hàm ẩm của vỏ nang có thể đạt đến 17,4%. Hàm ẩm này được xem là tối đa vì kết quả kiểm định hàm ẩm bằng phương pháp cất với toluen thường thấp hơn hàm ẩm thực tế. Sự sai biệt này là do tương tác giữa chất hoá dẻo và gelatin.

Khi độ ẩm tương đối của môi trường cao hơn 60% (ở nhiệt độ 21 - 24°C), viên nang có thể mềm, dính nhau hoặc phồng lên. Tuy nhiên, vỏ nang sẽ không bị vỡ trừ khi các thành phần có trong khối thuốc tác động trực tiếp lên vỏ nang từ bên trong. Khi để trở lại điều kiện bảo quản tối ưu, bề mặt của các viên này sẽ mờ đi và các nang có thể dính nhau. Ở nhiệt độ cao hơn 45°C và hàm ẩm cao, vỏ nang sẽ bị chảy và dính vào nhau. Nang có chứa dược chất thân nước hoặc tan trong nước sẽ mau hỏng hơn do tương tác của các thành phần thân nước với vỏ nang xảy ra trong quá trình đóng nang hoặc sấy nang.

Thử nghiệm độ ổn định nhằm xác định độ bền vật lý của vỏ nang thường được hiện ở 3 điều kiện: (1) Nhiệt độ phòng - hàm ẩm 80%, (2) 40°C trong bao bì hở và (3) 40°C trong bao bì kín.

Quan sát định kỳ 2 tuần một lần, vỏ nang không được biến chất ngoại trừ điều kiện 1.

Đối với các chế phẩm mới, cần xem xét điều kiện bảo quản đến thời gian rã, sự rò rỉ của vỏ nang, các thay đổi vật lý của vỏ nang như đổi màu, thay đổi độ cứng...

Các thay đổi nhỏ cũng cần được khảo sát như sự hao hụt các thành phần bay hơi (nang nhẹ hơn ban đầu, thay đổi màu hoặc gờ bị nở rộng. Đôi khi vỏ nang bị mềm ở những vị trí tiếp xúc với khay hoặc với các nang khác trong giai đoạn sấy, những vị trí bị mềm này sẽ dần dần cứng lại do sự cân bằng ẩm tự nhiên xảy ra trong vỏ nang. Tuy nhiên, có trường hợp những vị trí này không thể cứng lại được do ảnh hưởng của các thành phần trong nang. Trong trường hợp này cần phải thay đổi thành phần công thức hoặc các điều kiện sản xuất như: thay đổi chất màu, điều chỉnh tốc độ máy, thay đổi khuôn định hình nang (trống quay).

Sau thử nghiệm tính nguyên vẹn của nang, các thử nghiệm khác cần được thực hiện với sản phẩm đóng trong bao bì dự kiến, thử nghiệm này phải được thực hiện toàn diện để đánh giá tuổi thọ của chế phẩm.

Cần phải rất thận trọng suốt quá trình sản xuất để đảm bảo chất lượng của nang mềm. Khi cần vận chuyển, bán thành phẩm phải được trữ trong túi PE có độ dày tối thiểu 0,08 mm trước khi cho vào thùng giấy. Loại bao bì này không phải là một màng chống ẩm tốt, nên sản phẩm cần được đóng gói càng sớm càng tốt. Nếu chưa đóng gói hoàn chỉnh được, bán thành phẩm cần được bảo quản ở nhiệt độ trong khoảng 21 - 24°C và độ ẩm tương đối không quá 45%.

Bao bì thương phẩm cho viên nang mềm có thể là lọ thủy tinh, nhựa hoặc vỉ bấm, vỉ xé với điều kiện các chất liệu phải không có tính thấm ẩm cao và phải được hàn kín. Cần tham khảo ý kiến của các nhà sản xuất bao bì để biết về khả năng thấm ẩm của các bao bì plastic và các phương pháp thử độ thấm ẩm của bao bì.

Ngoại trừ công đoạn điều khối gelatin, các khu vực sản xuất phải được trang bị máy điều hoà không khí và phải duy trì độ ẩm thấp phù hợp cho màng gelatin.

2.7. Sinh khả dụng của viên nang mềm

Viên nang mềm là dạng thuốc vừa có ưu điểm của dạng thuốc rắn (dễ vận chuyển, đóng gói và bảo quản) lại vừa có ưu điểm của dạng thuốc lỏng (dược chất đã được hoà tan hoàn toàn hoặc phân tán dưới dạng hạt mịn trong chất lỏng) nên sinh khả dụng cao hơn các dạng thuốc rắn (thuốc cốm, viên nén, viên nang cứng).

Khi tiếp xúc với dịch tiêu hoá, vỏ gelatin rã rất nhanh (trong 3 - 7 phút) để đưa dung dịch hoặc hỗn dịch dược chất trong nang tiếp xúc với môi trường.

Tuy nhiên, sinh khả dụng của viên nang mềm thay đổi rất nhiều tùy theo cấu trúc của dược chất bên trong.

- Dược chất hoà tan trong chất lỏng thân dầu: khi dược chất hoà tan trong dầu, có thể xảy ra 2 trường hợp sau:

+ Nếu dầu là loại tiêu hoá được, dung dịch dầu sẽ được nhũ hoá bởi các chất nhũ hoá có trong muối mật và dược hấp thu qua tràng vị theo quá trình hấp thu dầu mỡ. Một phần dược chất sẽ chuyển từ pha dầu sang pha nước và sẽ được hấp thu cùng pha nước.

+ Nếu dầu là loại không tiêu hoá được, sẽ có sự di chuyển được chất từ pha dầu sang pha nước, trong trường hợp này sinh khả dụng phụ thuộc nhiều vào hệ số phân bố dầu/nước của được chất.

- Được chất hoà tan trong chất lỏng thân nước (PEG, các polyol): do các dung môi này hỗn hoà với nước, nên quá trình hoà tan được chất vào môi trường rất nhanh.

- Được chất phân tán dưới dạng hỗn dịch trong dầu: được chất sẽ tách khỏi pha dầu và hoà tan vào pha nước để được hấp thu.

- Được chất phân tán dưới dạng hỗn dịch trong dung môi thân nước: do chất dẫn hỗn hoà được với môi trường dịch tiêu hoá nên được chất nhanh chóng được hoà tan để được hấp thu.

Trong cả 2 trường hợp hỗn dịch, tốc độ hấp thu phụ thuộc vào kích thước tiểu phân và tốc độ hoà tan vào dịch thể của được chất.

- Thời gian bảo quản: Thời gian bảo quản lâu, vỏ nang sẽ bị cứng vào kéo dài thời gian rã.

- pH của hỗn hợp được chất bên trong: nếu hỗn hợp được chất bên trong có pH cao hơn 7,5 sẽ làm vỏ nang cứng và kéo dài thời gian rã.

3. VIÊN NANG CỨNG

Viên nang cứng (hard capsule/hard gelatin capsule): chứa được chất ở thể rắn như bột, hạt, pellet, vi nang, viên nén nhỏ hoặc phối hợp giữa các dạng được chất khác nhau.

Vỏ nang thường được điều chế bằng gelatin, tuy nhiên có thể sử dụng nguyên liệu khác như tinh bột bắp hoặc hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC).

3.1. Ưu, nhược điểm

3.1.1. Ưu điểm

Viên nang cứng là dạng bào chế che dấu mùi, vị rất tốt. Hình dạng của viên nang giúp nuốt viên thuốc dễ dàng, nên gần đây, một số viên nén được sản xuất với hình dạng giống viên nang cứng (viên caplet). Viên nang cứng có thể được sản xuất ở quy mô nhỏ (đóng bằng tay hoặc bằng các máy thủ công) hoặc sản xuất trên quy mô công nghiệp. Trong thực hành pha chế tại bệnh viện, vỏ nang là công cụ tốt để cho thuốc theo liều cho từng cá thể một cách chính xác.

Do có thể đóng thuốc vào nang dễ dàng, viên nang cứng là dạng thường được lựa chọn khi thử nghiệm các được chất mới.

Về phương diện kỹ thuật, sự bào chế viên nang thường không quá phức tạp như viên nén vì khối bột thuốc có thể không cần phải nén lại thành khối cứng như viên nén. Thành phần của khối thuốc trong nang tương đối đơn giản hơn viên nén, không phải dùng nhiều loại tá dược như công thức của viên nén.

Sinh khả dụng của viên nang cứng có thể cao hơn viên nén chứa cùng loại được chất, thời gian rã chủ yếu bị chi phối bởi vỏ nang, phần được chất bên trong rất dễ rã do chưa bị nén chặt.

3.1.2. Nhược điểm

So với viên nén, viên nang thường có giá thành cao hơn. Viên nang cứng có thể bị giả mạo hoặc thay đổi được chất bên trong nếu không có biện pháp phòng ngừa chặt chẽ. Ngoài ra, viên nang cứng

là dạng thuốc tương đối khó bảo quản, cần phải có điều kiện chống ẩm, chống nóng thích hợp.

3.2. Kỹ thuật điều chế viên nang cứng

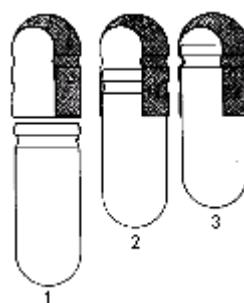
Quy trình sản xuất viên nang cứng gồm 2 giai đoạn: sản xuất vỏ nang và đóng thuốc vào nang.

3.2.1. Sản xuất vỏ nang gelatin: Giai đoạn này được thực hiện tại các nhà máy chuyên sản xuất vỏ nang.

Hình dạng. Vỏ nang thường có hình trụ, gồm 2 phần lồng vào nhau được gọi là nắp (cap) và thân nang (body). Vỏ nang có thành rất mỏng và kích thước chính xác đến $1/40$ mm. Thân nang và nắp nang có thể có những gờ khóa giúp viên nang chịu được những tác động mạnh trong quá trình đóng gói và vận chuyển sau khi đóng thuốc vào nang và đẩy nắp nang. Một số hãng sản xuất được phẩm còn hàn kín vỏ nang lại sau khi đóng thuốc bằng một băng dính để giúp vỏ nang không bị rời ra sau khi đóng thuốc.



Hình 11.8. Vỏ nang rỗng



Hình 11.9. Nắp nang và thân nang

1. Vị trí mở; 2. Đóng nắp tạm;
3. Đóng nắp sau khi đóng thuốc.

Kích thước. Vỏ nang được sản xuất với nhiều cỡ khác nhau, được đánh số từ 00 đến 5, mỗi cỡ có một dung tích nhất định. Các cỡ nang thông dụng là cỡ số 0, số 1 và số 2.

Ngoài ra còn có các cỡ nang lớn có thể đóng được từ 7,5 g đến 30 g được chất dùng cho thú y.

Bảng 11.3. Dung tích các cỡ nang

Cỡ nang	Dung tích (ml)
0	0,67
1	0,48
2	0,38
3	0,28
4	0,21
5	0,13

Thành phần vỏ nang

Gelatin: Gelatin dùng làm vỏ nang cứng nên có độ Bloom trong khoảng 150 - 280 g.

Độ nhớt của gelatin là một yếu tố quan trọng giúp kiểm soát độ dày của lớp gelatin trong kỹ

thuật điều chế vỏ nang cứng. Độ nhớt của gelatin dùng làm vỏ nang cứng phải trong khoảng 30 - 60 milipoise. Độ nhớt phải được xác định trên dung dịch gelatin có nồng độ 2(3) - 6% (KL/KL).

Chất màu: Các chất màu tan trong nước và không tan trong nước đều có thể được dùng trong vỏ nang cứng. Thường dùng nhất là các màu không tan trong nước như các oxid sắt.

Chất tạo độ đục: Chức năng của chất tạo độ đục là giúp được chất bên trong không bị tác động bởi ánh sáng, thường dùng nhất là titan dioxid.

Chất bảo quản. Thường dùng các dẫn xuất của paraben hoặc các sulfur dioxid dưới dạng natri metasuflit hoặc natri sulfit.

Nước: Nước khử khoáng được dùng để điều chế dung dịch gelatin. Vỏ nang cứng có hàm ẩm trong khoảng 12 - 16% nước. Nước tác động như một tác nhân hoá dẻo cho nang cứng. Nếu hàm ẩm thấp hơn 12%, vỏ nang thường giòn và dễ vỡ, khi hàm lượng nước cao, vỏ nang bị dẻo và dính vào nhau.

Quy trình sản xuất vỏ nang

Vỏ nang được sản xuất ở quy mô lớn trong những điều kiện rất ổn định về nhiệt độ và độ ẩm. Quy trình sản xuất vỏ nang gồm các công đoạn sau:

Điều chế dung dịch nhúng khuôn (dung dịch gelatin). Hoà tan gelatin trong nước khử khoáng để có dung dịch gelatin có nồng độ khoảng 30 - 40%, loại khí trong hỗn hợp, thêm các chất phụ gia khác, kiểm tra và điều chỉnh độ nhớt. Độ dày của vỏ nang phụ thuộc rất lớn và độ nhớt của dung dịch gelatin.

Nhúng khuôn: Các cặp khuôn bằng thép không gỉ được nhúng vào dung dịch gelatin đã được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 50°C. Thời gian nhúng trung bình vào khoảng 12 giây.

Quay tròn khuôn: Các cặp khuôn sau đó được quay tròn theo phương nằm ngang để giúp cho dung dịch gelatin phân phối đều trên khuôn và tránh tạo giọt ở đáy vỏ nang.

Sấy vỏ nang: Sự sấy khô được thực hiện chủ yếu là khử ẩm bằng cách cho một luồng không khí khô và lạnh thổi qua các bộ khuôn. Chỉ được phép gia tăng nhiệt độ lên khoảng vài độ C để tránh các vỏ nang bị chảy lỏng. Vỏ nang cần được sấy ở tốc độ vừa phải, sấy nhanh quá sẽ làm cho vỏ nang giòn, sấy quá chậm thì vỏ nang sẽ bị dính vào khuôn nên khó tách ở giai đoạn sau.

Tháo vỏ nang khỏi khuôn: Các nắp nang và thân nang sẽ được tháo ra khỏi khuôn bằng các kẹp.

Cắt: Các vỏ nang và thân nang sẽ được cắt theo chiều dài đã được xác định.



Hình 11.10. Tạo hình vỏ nang bằng cách nhúng các khuôn hình trụ bằng thép không gỉ vào dung dịch gelatin



Hình 11.11. Các vỏ nang đang được sấy trong buồng sấy

Đậy nắp nang: Các vỏ nang và thân nang sẽ được đậy lại theo từng cặp tương ứng.

Toàn bộ quy trình chế tạo vỏ nang mất khoảng 45 phút, trong đó 2/3 thời gian là công đoạn sấy.

Chọn nang: Các vỏ nang sau khi ra khỏi máy thường có hàm ẩm trong khoảng 15 - 18%. Các vỏ nang sẽ được cho di chuyển trên một băng tải và sẽ được kiểm tra từng đơn vị để loại các vỏ nang khiếm khuyết.

In tên thuốc hoặc ký hiệu lên vỏ nang. Công đoạn in chữ lên vỏ nang phải được thực hiện trước khi đóng thuốc vào nang. Các máy in chữ, ký hiệu hiện nay có thể in khoảng 750.000 vỏ nang/giờ.

Các loại vỏ nang khác

Vỏ nang tinh bột

Vỏ nang tinh bột được điều chế từ nguyên liệu chính là tinh bột bắp. Vỏ nang tinh bột được điều chế bằng phương pháp đúc khuôn, sản phẩm này đã được bán trên thị trường và đã được ghi vào Dược điển Mỹ 23.

Tính chất:

- Độ tan không thuộc vào pH.
- Có thể được bao phim (tan trong ruột, hoặc phóng thích kéo dài) dễ dàng hơn vỏ nang gelatin.
- Nước có trong vỏ nang liên kết chặt chẽ với tinh bột nên có thể đóng được các dược chất nhạy cảm với độ ẩm.
- Không sử dụng các chất bảo quản.
- Không có nguồn gốc động vật.

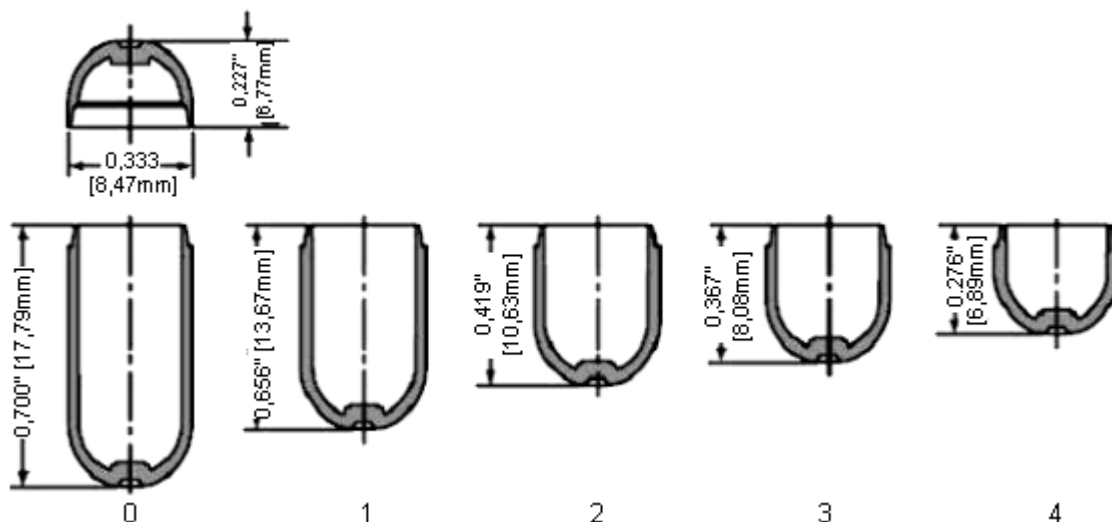


Hình 11.12. Vỏ nang tinh bột

Tương tự vỏ nang gelatin, vỏ nang tinh bột cũng gồm 2 phần là nắp (cap) và thân (body), 2 phần này được hàn kín bằng dung dịch cồn ngay khi vừa đóng thuốc xong.

Vỏ nang tinh bột gồm 4 cỡ nang, tất cả các cỡ nang đều có đường kính bằng nhau (nắp nang có thể dùng chung cho tất cả các cỡ nang) chỉ khác nhau về độ dài của thân nang.

Hàm ẩm của vỏ nang tinh bột vào khoảng 12 - 14%, tuy nhiên 50% lượng nước có trong vỏ nang liên kết chặt chẽ với tinh bột nên vỏ nang tinh bột rất thích hợp khi đóng các thuốc có nhạy cảm với ẩm.



Hình 11.13. Các cỡ vỏ nang tinh bột

Nhược điểm. Các máy đóng nang cần phải được cải tiến để có thể đóng thuốc vào nang và hàn kín vỏ nang sau khi đóng thuốc. Máy thường được dùng để đóng thuốc vào nang tinh bột là máy đóng nang bán tự động Bosch™ (GKF) 400C.

Vỏ nang dẫn chất cellulose

Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) đã được dùng thay thế cho gelatin để làm nguyên liệu sản xuất vỏ nang. So với vỏ nang gelatin, vỏ nang HPMC có độ bền cao hơn và ít có tương tác với dược chất bên trong.

Tính chất:

- Không sử dụng nguyên liệu có nguồn gốc động vật.
- Bền về mặt hoá học: có thể đóng được các hoạt chất có nhóm aldehyd.
- Bền với nhiệt: thành phẩm có thể được thử độ ổn định theo phương pháp già hoá cấp tốc ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%.
- Hàm ẩm thấp.
- Ít bị giòn, ngay cả trong trường hợp độ ẩm môi trường rất thấp.
- Vỏ nang tan nhanh.
- Phù hợp với các máy đóng nang tự động hiện đang sử dụng.

Hàm ẩm trong vỏ nang thấp (4 - 6%) so với vỏ nang gelatin (13 - 15%) ở nhiệt độ 20 - 25°C và RH 40% - 60%: có thể đóng vào nang các hoạt chất hoặc hỗn hợp dễ hỏng bởi độ ẩm. Vỏ nang không bị nứt khi hàm ẩm trong nang giảm đến 1%, vỏ nang gelatin bị dòn và nứt khi hàm ẩm trong vỏ nang giảm xuống thấp hơn 10%.

Bảng 11.4. So sánh các tính chất của vỏ nang gelatin và vỏ nang HPMC

	Vỏ nang HPMC	Vỏ nang gelatin

Hàm ẩm	4 - 6%	13 - 15%
Tính thấm ẩm	ít hơn gelatin	ít
Tính thấm của oxygen qua màng	Trung bình	ít
Khả năng bảo vệ hoạt chất tránh ánh sáng	Tốt	Tốt
Cho phản ứng Maillard	Không	Có
Khả năng hư hỏng bởi ánh sáng	Không	Có thể
Khả năng biến dạng bởi nhiệt	Trên 80°C	60°C (do sự biến tính của protein)
Khả năng sinh tĩnh điện	Yếu	Mạnh
Tác động bởi protease	Không	Có
Khả năng hoà tan trong nước ở nhiệt độ thường	Tan tốt trong nước ở nhiệt độ thường	Không hoà tan trong nước ở nhiệt độ thường

Hiện nay, vỏ nang dẫn chất cellulose chưa được sử dụng nhiều do giá thành khá cao.

3.2.2. Điều chế thuốc viên nang cứng

Điều chế khối thuốc: Khối thuốc được đóng vào vỏ nang cứng phải đạt các yêu cầu căn bản sau:

Có thể đóng được vào các nang với những khối lượng ổn định.

Có thể phóng thích được chất dễ dàng để hoạt chất có thể được hấp thu với một tốc độ ổn định theo như dự tính.

Có thể sản xuất ra những viên nang đạt được những yêu cầu của Dược điển như độ đồng nhất khối lượng, độ đồng nhất hàm lượng, thời gian rã, tốc độ phóng thích thuốc.

Không ảnh hưởng đến độ bền của vỏ nang.

Phù hợp với loại máy đóng nang dự kiến.

Khối thuốc được đóng vào nang đơn giản nhất là hỗn hợp của dược chất và các tá dược thông dụng thường dùng trong viên nén như tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính, tá dược trơn, tá dược làm ẩm,...

Các viên có hàm lượng nhỏ thường dễ đóng nang hơn là các viên có hàm lượng lớn. Khi hàm lượng của dược chất trong khối thuốc nhỏ hơn 20%, tính chất của khối thuốc phụ thuộc phần lớn vào tính chất của các tá dược có trong công thức. Khi hàm lượng của dược chất rất lớn, ví dụ các viên kháng sinh có thể có hàm lượng đến 500 mg, lượng tá dược có thể cho vào trong khối bột thuốc rất hạn chế. Như vậy, cần phải chọn tá dược có hiệu quả ở tỷ lệ rất thấp (nhỏ hơn 5%).

Xây dựng công thức cho viên nang

Khối thuốc (hạt, bột) để đóng vào nang phải có 2 tính chất cơ bản là độ trơn chảy, tính chịu nén. Các thuộc tính này có thể thay đổi nhất định tùy thuộc vào thiết bị đóng thuốc vào nang.

Khối thuốc trong nang nên có hàm lượng lớn hơn 10 mg, trong trường hợp hoạt chất có hàm

lượng thấp nên điều chế viên nén giá thành sẽ rẻ hơn. Cần lưu ý là các dược chất có tính hút ẩm cao có khả năng làm mềm vỏ nang, các dược chất có tính kiềm cao hoặc acid cao cũng có thể làm hỏng vỏ nang.

Để tăng độ chảy và tính chịu nén của khối thuốc, có thể áp dụng các phương pháp xát hạt khô hoặc xát hạt ướt.

Kích thước của hạt nên phù hợp để có thể đảm bảo được độ chảy vào nang, đồng thời hạn chế được sai số khối lượng thuốc trong nang.

Các tá dược thường dùng để điều chế khối bột gồm:

Tá dược độn

Các loại tá dược độn dùng trong viên nén như tinh bột, lactose, dicalci phosphat đều có thể được dùng trong viên nang. Các loại tinh bột đập thẳng như tinh bột tiền gelatin hoá, tinh bột phun sấy có thể được dùng để gia tăng độ chảy và tính chịu nén của khối hạt. Khi đóng nang bằng máy có vít phân liều, nên sử dụng các loại tá dược đập thẳng để giúp các khối thuốc không bị rời ra khi vít phân liều di chuyển từ vị trí nhận hạt đến vị trí vỏ nang.

Tá dược trơn

Tá dược trơn giúp cho hạt chảy đều, sự trơn chảy của khối hạt hoặc bột cần thiết cho tất cả các máy đóng nang khác nhau. Độ trơn chảy đặc biệt cần thiết trong trường hợp đóng thuốc theo nguyên tắc đĩa phân liều. Các tá dược trơn thường dùng là Mg stearat, talc,...

Tá dược chống dính

Các tá dược chống dính vừa có tác dụng làm tăng độ chảy vừa tránh sự kết dính của bột thuốc lên các bề mặt kim loại. Sự kết dính của bột trên piston của vít phân liều hoặc trên trục nén của máy hoạt động theo cơ chế đĩa phân liều là một nguyên nhân dẫn đến sai số khối lượng.

Tá dược rã

Tá dược rã có thể không cần thiết trong trường hợp đóng bột không nén vào nang. Trong trường hợp có xát hạt hoặc trong trường hợp có nén ép (máy có đĩa phân liều hoặc vít phân liều) thì nên có tá dược rã để giúp thuốc phóng thích nhanh. Nên sử dụng các tá dược siêu rã để có thể chọn được cỡ nang nhỏ.

Chất gây thấm

Trong trường hợp dược chất xơ nước, có thể thêm các chất diện hoạt như Na lauryl sulfat, Na docusat hoặc Tween để giúp bề mặt tiểu phân dược chất thấm ướt nhanh.

Đóng thuốc vào nang

Trong trường hợp điều chế một lượng nhỏ viên nang để dùng cho một số bệnh nhân hoặc thử nghiệm lâm sàng các thuốc mới, khối thuốc có thể được đóng vào nang bằng tay (không dùng thiết bị).

Trong sản xuất có thể sử dụng các máy đóng nang thủ công, bán tự động và máy đóng nang tự động tùy theo quy mô sản xuất khác nhau.

3.2.3. Các máy đóng nang thông dụng

Máy đóng nang thủ công

Trong sản xuất ở quy mô nhỏ, có thể dùng các máy đóng nang thủ công. Máy đóng nang thủ công có nhiều kích cỡ và năng suất khác nhau:

Loại đóng 24 nang/lần có công suất khoảng 2000 viên/ngày.

Loại đóng 150 nang/lần có công suất khoảng 200 viên/giờ.

Loại đóng 300 nang/lần có công suất khoảng 5000 viên/giờ.

Sự đóng thuốc vào nang được thực hiện chủ yếu bằng thao tác gạt để lượng thuốc trong nang vừa ngang bằng miệng của nang, nên cần phải tính toán để có thể đạt được viên có hàm lượng mong muốn khi đóng một lượng bột thuốc vừa bằng dung tích của vỏ nang (lượng thuốc được tính toán theo tỷ trọng biểu kiến).

Một số máy thủ công có mâm nén thuốc vào nang, tuy nhiên rất khó chuẩn hoá thao tác nén nên dễ mắc sai số khối lượng.

Tính trơn chảy của khối bột thuốc là yếu tố quan trọng nhất để đảm bảo sự đồng nhất khối lượng.

Ví dụ về cách tính và lựa chọn cỡ nang:

Với công thức đã được chọn, sau khi xát hạt, thu được hạt có tỷ trọng biểu kiến 0,90 g/ml. Hàm lượng hoạt chất có trong hạt là 80%. Cần điều chế viên nang có hàm lượng 250 mg/nang.

Khối lượng hạt tương ứng với 250 mg hoạt chất là 312,5 mg, tương ứng với thể tích chiếm chỗ là 0,347 ml ($\approx 0,35$ ml).

Cỡ nang được chọn là nang số 2. Phần thể tích còn thừa **Hình 11.14. Máy đóng nang thủ công** sau khi đóng thuốc là 0,03 ml.

Để có thể đóng nang bằng cách gạt bằng cần cho thêm tá dược độn (hoặc hạt trơ). Giả định tá dược độn (hoặc hạt trơ) có tỷ trọng biểu kiến là 0,85 g/ml; cần làm đầy nang phải dùng lượng hạt trơ tương ứng với 25,5 mg.

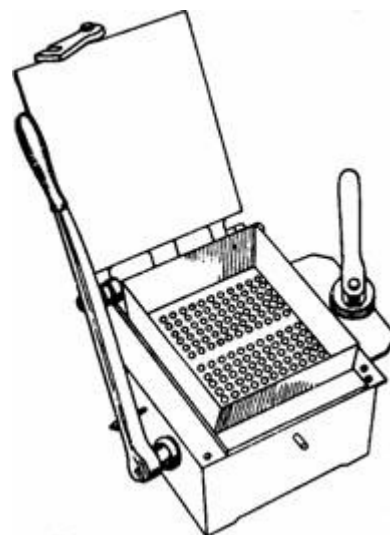
Thành phẩm cuối cùng sẽ có khối lượng lý thuyết là 275,5 mg.

Vậy trước khi đóng nang cần phải trộn hạt chứa hoạt chất với tá dược độn hoặc hạt trơ theo tỷ lệ 250: 25,5.

Máy đóng nang bán tự động và tự động

Các máy đóng nang bán tự động và tự động đều có một cơ chế hoạt động nạp vỏ nang và tách vỏ nang giống nhau gồm các giai đoạn:

- Chính hướng nang: Các vỏ nang được đổ vào phễu một cách ngẫu nhiên, các nang sẽ rơi vào

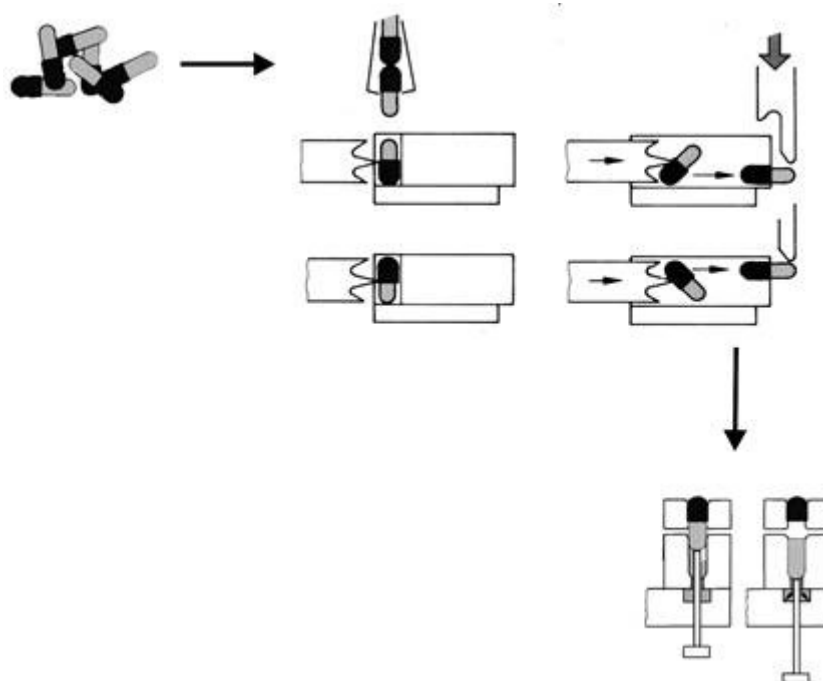


các khe ở phần cuối phễu tiếp liệu để di chuyển theo từng hàng dọc với chiều di chuyển không nhất định, có thể vỏ thân nang đi trước hoặc nắp nang đi trước, sau khi ra khỏi rãnh định hướng, các vỏ nang sẽ được đẩy 2 lần với tấm kim loại thiết kế đặc biệt, sau đó các vỏ nang sẽ xoay đầu để phân thân nang luôn luôn đi trước.

- Mở nắp nang: Các vỏ nang được sắp xếp vào trong các đĩa mang nang (hoặc các bush) nhờ lực hút của một hệ thống chân không. Các đĩa mang nang có kết cấu gồm 2 phần, phần trên có kích thước vừa khít với nắp nang, phần dưới có kích thước vừa khít với thân nang (phần dưới) và nắp (phần trên).

Đóng thuốc vào nang: có nhiều nguyên lý đóng thuốc vào nang, đặc trưng cho mỗi loại máy.

- Các đĩa mang nắp và thân nang sẽ khép lại với nhau để đẩy nắp nang. Ở giai đoạn này, các thanh kim loại tròn sẽ di chuyển từ dưới lên để đóng chặt nắp nang, đồng thời đẩy nang đã đóng thuốc và đẩy nắp ra.



Hình 11.15. Sơ đồ các công đoạn chỉnh hướng và mở nắp nang trong các máy đóng nang tự động và bán tự động

Máy đóng nang bán tự động

Khối thuốc ra khỏi phễu tiếp liệu nhờ một vít ép bột có trong phễu. Vít ép bột chỉ đưa bột ra khỏi phễu chứ không ép khối bột vào nang. Sự đóng thuốc vào nang chủ yếu dựa vào nguyên tắc thể tích.

Để tránh sai số khối lượng, khối bột phải có độ trơn chảy tốt để có thể chảy vào vỏ nang với một tốc độ ổn định. Thành phần của khối bột thuốc nên có thêm các tá dược điều hoà sự chảy và tá dược chống dính như talc, Mg stearat hoặc acid stearic...

Máy đóng nang tự động

Khối thuốc thường được nén thành khối cứng trước khi được đóng vào nang, nên cần có những tính chất sau:

- Có tính chịu nén để khối thuốc có thể được nén thành khối dễ dàng.

- Nên có tỷ trọng khối trung bình, khối bột có tỷ trọng khối thấp sẽ chứa nhiều không khí nên tính chịu nén sẽ thấp dẫn đến khuynh hướng tách ra tương tự như trường hợp đứt chỏm của viên nén.
- Có khả năng chống dính không bám vào các bộ phận của máy.
- Có độ chảy tốt.

3.3. Kiểm tra chất lượng viên nang

Các chỉ tiêu chất lượng của viên nang bao gồm định tính, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng, thời gian rã và tốc độ phóng thích hoạt chất.

Độ đồng đều khối lượng chỉ được tính trên lượng thuốc có trong nang, nên phải trừ khối lượng vỏ nang của từng viên trước khi tính toán.

Thử nghiệm độ hoà tan của viên nang thường được thực hiện bằng thiết bị giỏ quay để viên nang không nổi lên trong quá trình thử. Trường hợp dùng thiết bị cánh khuấy, viên nang cần được lồng vào trong một sợi kim loại có dạng xoắn ốc (sinker) để giữ cho viên chìm dưới đáy.

Trường hợp thử độ rã phải dùng đĩa đặt trên viên để viên luôn luôn nằm trong môi trường thử. Viên nang cứng phải rã trong thời gian không quá 30 phút.

3.4. Sinh khả dụng của viên nang cứng

Sinh khả dụng của viên nang cứng thường cao hơn viên nén vì trong viên nang được chất chứa bị nén nên có bề mặt tiếp xúc lớn, được chất dễ hoà tan hơn viên nén. Độ cứng của viên nang chủ yếu là do vỏ nang quyết định, vỏ nang rất dễ tan trong môi trường dịch vị ở nhiệt độ của cơ thể nên được chất giải phóng rất nhanh. Quá trình hoà tan giải phóng được chất gồm các giai đoạn sau:

* Giai đoạn mở vỏ nang:

Vỏ nang rất dễ rã trong môi trường dịch vị, thông thường chỉ mất khoảng 3 - 5 phút dịch vị đã có thể thấm vào khối thuốc bên trong để hoà tan được chất.

Thời gian rã của vỏ nang phụ thuộc vào:

- Vỏ nang càng lớn, thời gian rã càng dài. Tuy nhiên, điều này không ảnh hưởng nhiều đến khả năng phóng thích được chất vì các vỏ nang đều đạt chỉ tiêu về thời gian rã.
- pH dịch vị: pH càng acid, vỏ nang càng dễ rã, nên khi uống viên nang lúc đói sẽ giải phóng được chất nhanh hơn uống lúc no.
- Tương tác giữa vỏ nang và dược chất: Một số dược chất có xu hướng làm cứng vỏ nang. Aspirin tương tác chậm với vỏ nang làm vỏ nang cứng dần và thời gian rã của vỏ nang sẽ tăng.
- Sự già hoá và thời gian bảo quản: Viên nang bảo quản lâu sẽ khó rã hơn do vỏ nang bị già hoá.
- Các vỏ nang có bao chống ẩm, hoặc vỏ nang có băng chống giả mạo sẽ kéo dài thời gian rã.

* Giai đoạn thấm ướt và khuếch tán của dược chất:

Khả năng thấm ướt khối bột thuốc phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- *Bản chất của dược chất*: Dược chất thân nước hoặc dễ tan trong nước thì giai đoạn thẩm ướt và hoà tan dược chất xảy ra nhanh chóng. Với dược chất xơ nước, cần phải xem xét đến kích thước tiểu phân, độ xốp của hạt và phải dùng chất gây thấm nếu cần.

- *Độ xốp của khối bột*: Khối bột thuốc trong viên nang có một độ xốp nhất định do không bị nén nhiều. Khối bột càng bị nén thì khả năng hoà tan của dược chất càng kém. Do đó, kiểu máy đóng nang và phương pháp đóng thuốc vào nang có ảnh hưởng nhiều đến tốc độ hoà tan của dược chất; nếu đóng thuốc vào nang bằng phương pháp đóng đầy thân nang dựa trên tỷ trọng biểu kiến của khối bột, dược chất sẽ hoà tan nhanh; trường hợp đóng thuốc vào nang có nén hoặc dùng máy có hệ thống phân liều, dược chất sẽ khó hoà tan hơn do bị nén nhiều.

- *Thành phần khối bột thuốc trong nang*: các tá dược dùng trong điều chế viên nang cứng thường dùng là tá dược độn (tá dược pha loãng), tá dược điều hoà sự chảy (tá dược trơn) và tá dược gây thấm. Khi lượng dược chất trong nang nhỏ, cần phải dùng tá dược độn để có thể đóng đầy nang. Tá dược độn nên là các chất có độ chảy tốt để đảm bảo độ đồng nhất khối lượng khi đóng nang. Với dược chất tan tốt, nên chọn tá dược độn là chất ít tan (thường dùng tinh bột bắp); ngược lại nếu dược chất khó tan, nên chọn tá dược độn là loại tan được (thường dùng lactose) vì khi những tá dược này tan sẽ để lại những mao quản làm tăng độ xốp và bề mặt tiếp xúc giữa dược chất và môi trường. Tá dược trơn thường dùng trong điều chế viên nang như Aerosil, Mg stearat, talc,... là những chất sơ nước, do đó, chúng làm tăng tính sơ nước của khối bột nên làm tăng thời gian rã. Để khắc phục những nhược điểm của tá dược trơn, có thể thêm những chất diện hoạt vào khối bột thuốc, thường dùng natri lauryl sulfat hoặc natri stearyl fumarat.

Khi xây dựng công thức cho khối bột thuốc đóng vào nang cần phải xem xét ở cả 2 khía cạnh: khả năng đóng khối thuốc vào nang để có được nang thuốc đạt các tiêu chuẩn của viên nang; đồng thời phải xem xét đến khả năng phóng thích thuốc ra khỏi dạng thuốc.

Bài 2

VI NANG

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa, phân loại và phân tích được các ưu điểm của vi nang.*
2. *Trình bày được nguyên tắc của các phương pháp vi nang hoá.*

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

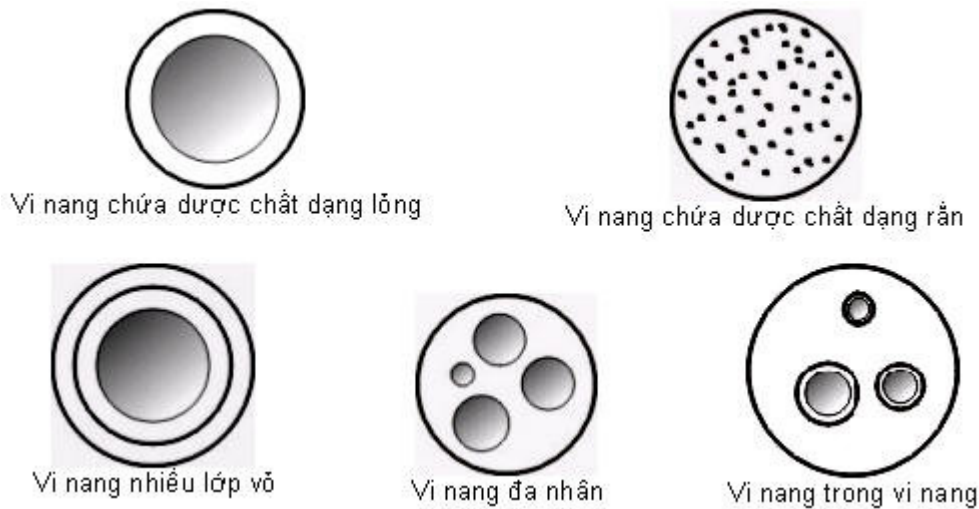
Vi nang là các tiểu phân kết tụ hình cầu hoặc không xác định, thành phần gồm dược chất (hoặc dược chất và tá dược) được bao trong một màng polyme thiên nhiên hoặc tổng hợp; có kích thước trong khoảng 1 - 5000 μm (trong thực tế thường điều chế vi nang trong khoảng 100 - 2000 μm).

Vi nang là thành phần của các dạng thuốc lỏng như hỗn dịch, hoặc các dạng thuốc rắn như thuốc bột, thuốc cốm, viên nang, viên nén.

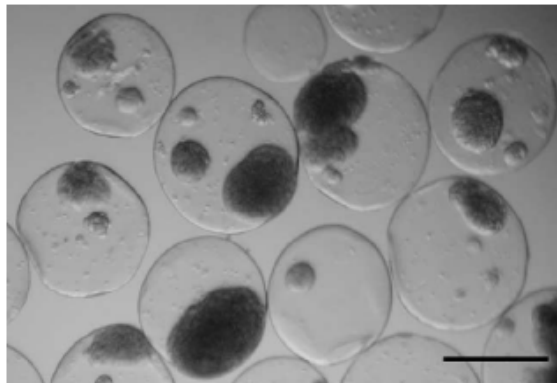
Dược chất trong vi nang có thể ở thể rắn, thể lỏng hoặc thể khí. Tùy thuộc vào dạng dược chất

trong nang có các loại sau:

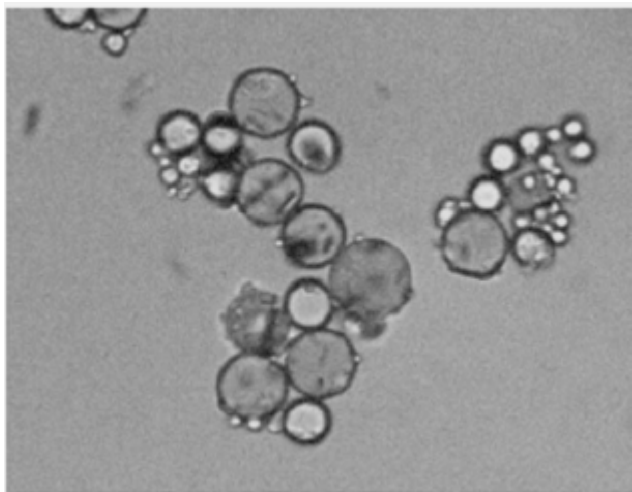
- Vi nang đơn nhân hoặc vi nang dạng bể chứa (mononuclear/reservoir microcapsule): dược chất bên trong tạo thành một khối hình cầu rõ rệt.
- Vi nang đa nhân (polynuclear microcapsule): dược chất bên trong có thể tạo thành nhiều nhân nhỏ.
- Vi nang nhiều lớp: Vi nang được thiết kế với nhiều lớp bao khác nhau, đôi khi dược chất có thể được hoà tan hoặc phân tán vào lớp bao.



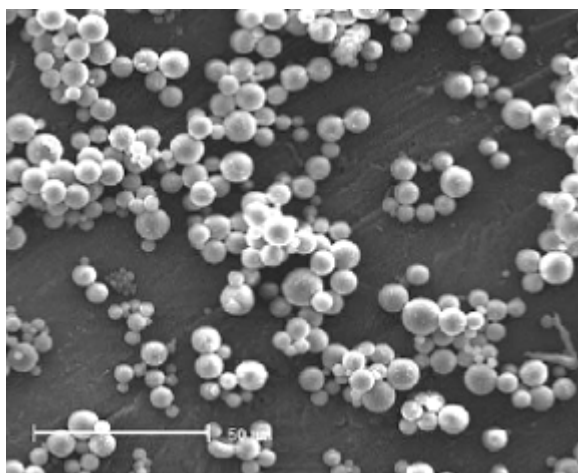
Hình 11.16. Các loại vi nang



Hình 11.17. Hình chụp vi nang đa nhân dưới kính hiển vi điện tử



Hình 11.18. Hình chụp vi nang có nhân dạng lòng



Hình 11.19. Hình chụp vi nang ketoprofen (có nhân rắn)

2. CÁCH GỌI TÊN VI NANG (DANH PHÁP)

Vi nang thường gồm 1 nhân chứa dược chất và 1 polyme tạo vỏ, đôi khi có thêm 1 polyme tạo khung. Do đó, tên của vi nang có thể được gọi theo tên của dược chất hoặc của polyme tạo thành khung hoặc vỏ nang. Tuy nhiên cũng có thể gọi kết hợp giữa dược chất và tên polyme, trong trường hợp này tên gọi vi nang sẽ rất dài.

Ví dụ: vi nang chứa hoạt chất là tinh dầu cam và lớp vỏ là tinh bột biến tính có thể được gọi với các tên như sau:

- Vi nang tinh dầu cam - *Orange oil microcapsule* - (gọi theo hoạt chất).
- Vi nang tinh bột biến tính - *Modified starch microcapsule* - (gọi theo polyme tạo vỏ nang).
- Vi nang tinh dầu cam bao bởi tinh bột biến tính - *Modified starch coated orange oil microcapsule* - (gọi theo tên hoạt chất có đề cập đến polymer tạo vỏ nang).
- Vi nang tinh bột biến tính chứa tinh dầu cam - *Orange oil loaded modified starch microcapsule* hoặc *Orange oil containing modified starch microcapsule* - (gọi theo tên vỏ nang, có đề cập đến hoạt chất).

- Tinh dầu cam vi nang hoá bởi tinh bột biến tính - *Modified starch microencapsulated orange oil hoặc orange oil microencapsulated in modified starch* - (tên mô tả).

3. ƯU ĐIỂM VÀ ỨNG DỤNG CỦA VI NANG

- Giúp phối hợp các hoạt chất có tính tương kỵ bằng cách vi nang hoá từng loại hoạt chất trước khi phối hợp vào dạng thuốc.

- Giúp trộn đều các hoạt chất không thể trộn lẫn được với nhau hoặc tương kỵ với nhau.

- Tăng độ ổn định của hoạt chất do lớp bao giúp cách ly được chất với những điều kiện bất lợi của môi trường (ánh sáng, oxy trong không khí)

- Che dấu mùi vị của dược chất.

- Chuyển dạng lỏng thành dạng rắn.

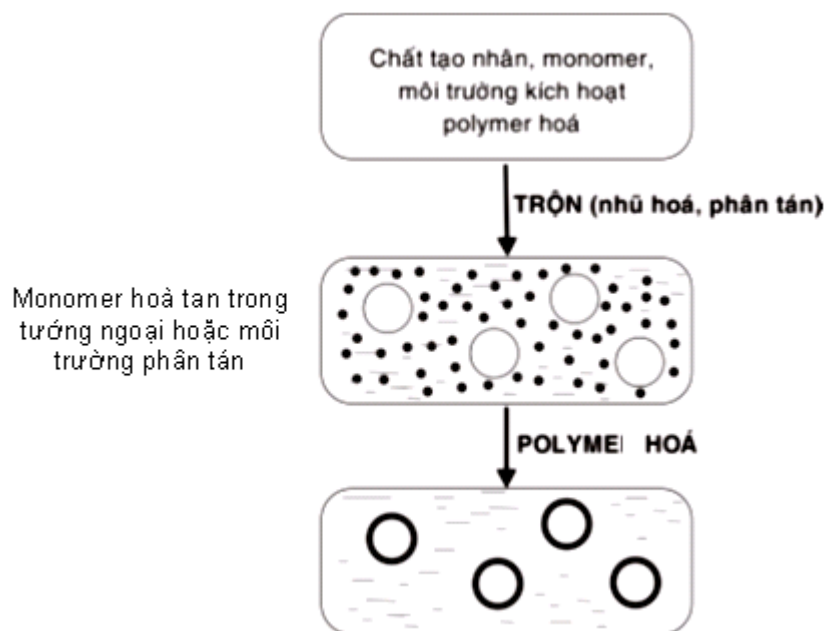
- Ứng dụng để điều chế dạng phóng thích kéo dài, hoặc phóng thích có kiểm soát.

- Ứng dụng để điều chế dạng thuốc tác động tại đích.

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VI NANG

4.1. Phương pháp polyme hoá liên bề mặt (interfacial polymeration)

Nguyên tắc: tạo một phản ứng polyme hoá ngay trên bề mặt tiểu phân phân tán.



Hình 11.20. Sơ đồ mô tả phương pháp polyme hoá

Để thực hiện phản ứng polyme hoá, các monome được hoà tan hoặc phân tán trong hỗn dịch chứa hoạt chất. Các hạt hoạt chất sẽ được bao bởi màng polyme tại thời điểm polyme được hình thành, do đó phương pháp này còn được gọi là phương pháp polyme hoá *in situ*. Sự polyme hoá các tiểu phân rắn được phân tán thành dạng hỗn dịch trong môi trường có chứa chất kích hoạt cho quá trình polyme hoá xảy ra tương đối nhanh với điều kiện là các tiểu phân hoạt chất phải có ái lực với các monome mạnh hơn môi trường polyme hoá.

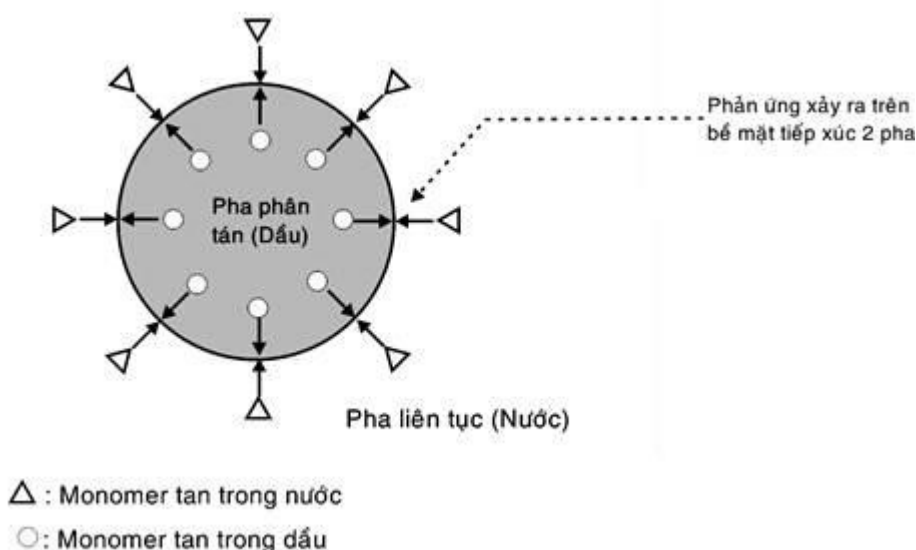
Phương pháp polyme hoá có thể được dùng để tạo vi nang chứa chất lỏng trong màng polyme, tuy nhiên phải khởi đầu với một nhũ tương.

Sau khi thực hiện phản ứng polyme hoá, các vi nang sẽ được tách ra khỏi môi trường lỏng bằng phương pháp ly tâm, lọc hoặc bằng cách cất loại dung môi.

Kích thước của vi nang điều chế bằng phương pháp polyme hoá phụ thuộc vào kích thước tiểu phân phân tán trong nhũ tương, thường trong khoảng 3 - 2000 μm .

4.2. Phương pháp ngưng tụ polyme hoá (polycondensation)

Phương pháp ngưng tụ polyme hoá liên bề mặt được ứng dụng rất nhiều để điều chế các vi nang. Nguyên tắc của phương pháp tương tự phương pháp polyme hoá, nhưng sử dụng 2 loại polyme, một phản ứng ngưng tụ được thực hiện để tạo thành một polyme mới có liên kết chéo (cross - link polymer) và có phân tử lượng lớn hơn bao quanh tiểu phân phân tán.



Hình 11.21. Sơ đồ mô tả quá trình ngưng tụ polyme hoá liên bề mặt

4.3. Phương pháp tách pha đông tụ

Phương pháp tách pha đông tụ thường áp dụng đối với các dung dịch polyme thân nước, polyme được dùng phải có khả năng tạo thành màng phim. Nguyên liệu làm nhân có thể là chất lỏng hoặc rắn: Nếu điều chế vi nang chứa nhân lỏng phải phân tán được chất thành dạng nhũ tương; nếu điều chế vi nang chứa được chất rắn phải phân tán thành dạng hỗn dịch.

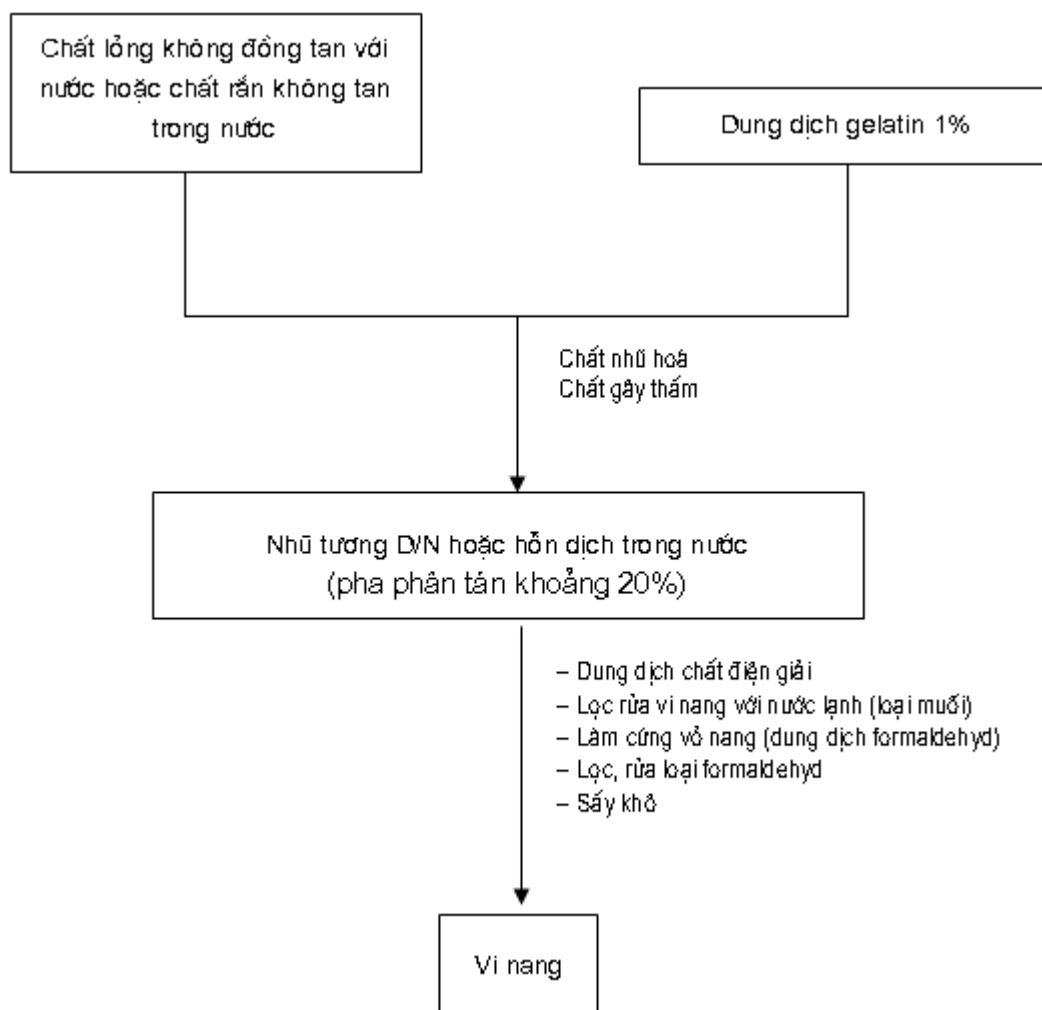
Nếu chỉ sử dụng một loại dung dịch keo thì gọi là phương pháp tách pha đông tụ đơn; nếu sử dụng nhiều loại dung dịch keo thì gọi là phương pháp tách pha đông tụ phức.

4.3.1. Phương pháp tách pha đông tụ đơn

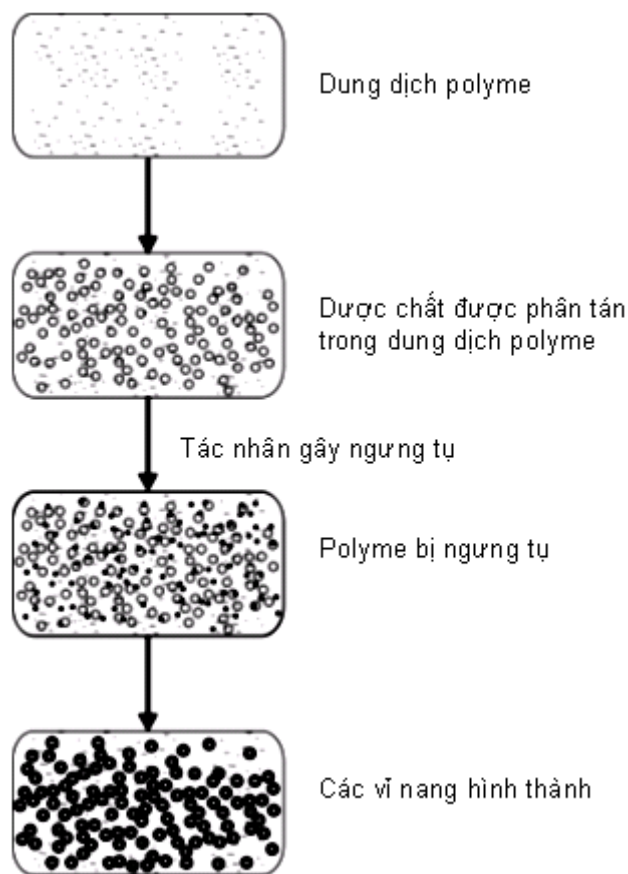
Nguyên tắc: Loại nước của các keo thân nước, như vậy làm giảm độ tan của các chất keo, các chất keo sẽ kết tủa lại trên bề mặt tiểu phân phân tán.

Sự tách pha được thực hiện bằng cách thay đổi nhiệt độ, tạo sự hoá muối hoặc thêm một dung môi thứ hai vào để giảm độ tan của chất keo thân nước.

Chất keo thân nước thường được sử dụng nhất là gelatin.



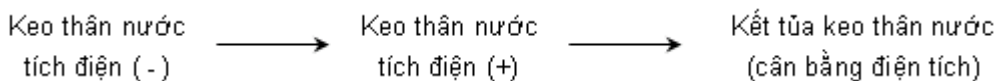
Hình 11.22a. Sơ đồ quy trình điều chế vi nang bằng phương pháp tách pha đông tụ đơn



Hình 11.22b. Các giai đoạn của quá trình tách pha đông tụ đơn

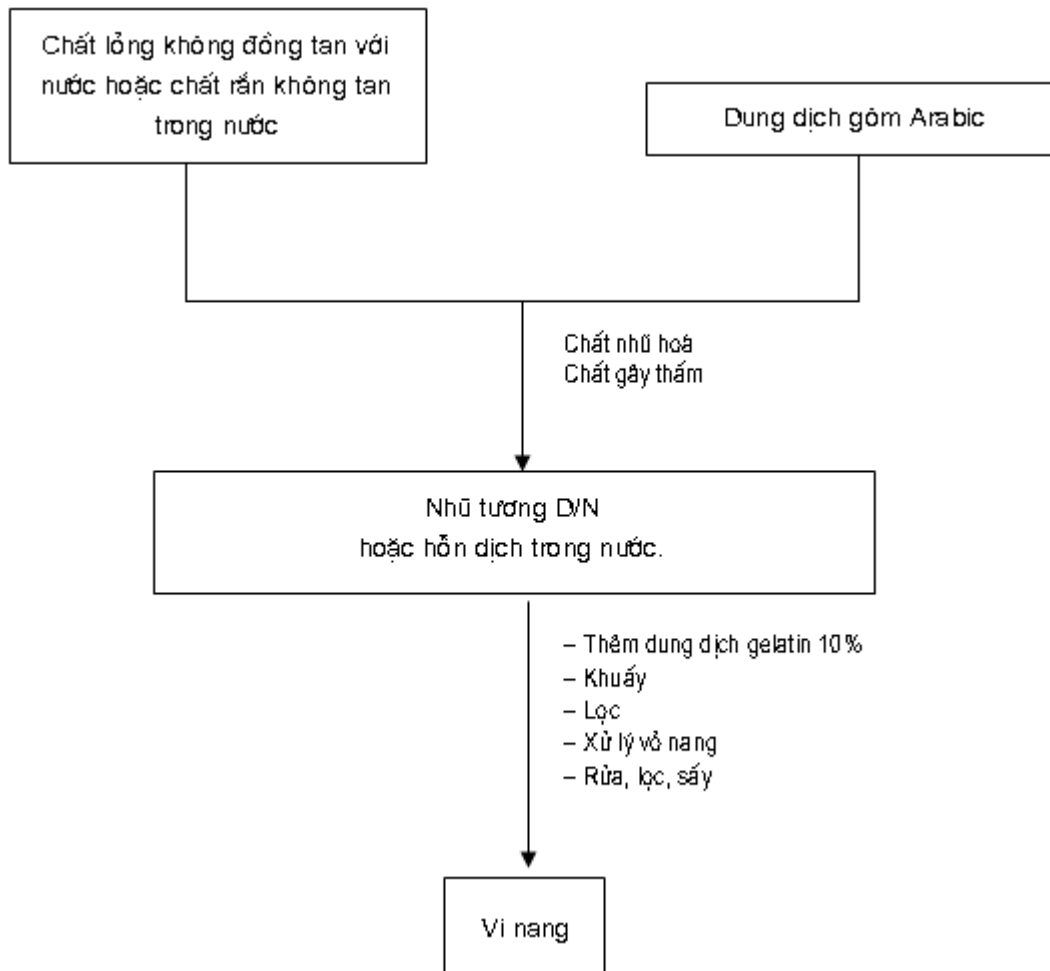
4.3.2. Tách pha đông tụ phức

Nguyên tắc: Sự đông tụ được thực hiện bằng cách kết tủa 2 chất keo thân nước tích điện trái dấu trên bề mặt tiểu phân phân tán.



Kích thước của vi nang phụ thuộc vào kích thước tiểu phân phân tán trong nhũ tương hoặc trong hỗn dịch, thường trong khoảng 5 - 5000 μ m. Tỷ lệ giữa lớp bao so với nhân (KL/KL) có thể trong khoảng 3 - 30%.

Phương pháp này có thể áp dụng dễ dàng ở quy mô sản xuất lớn với các thiết bị đơn giản như thùng phản ứng, hệ thống lọc loại dung môi, thiết bị kiểm tra pH và nhiệt độ...



Hình 11.23. Sơ đồ quy trình điều chế vi nang bằng phương pháp tách pha ngưng tụ phức

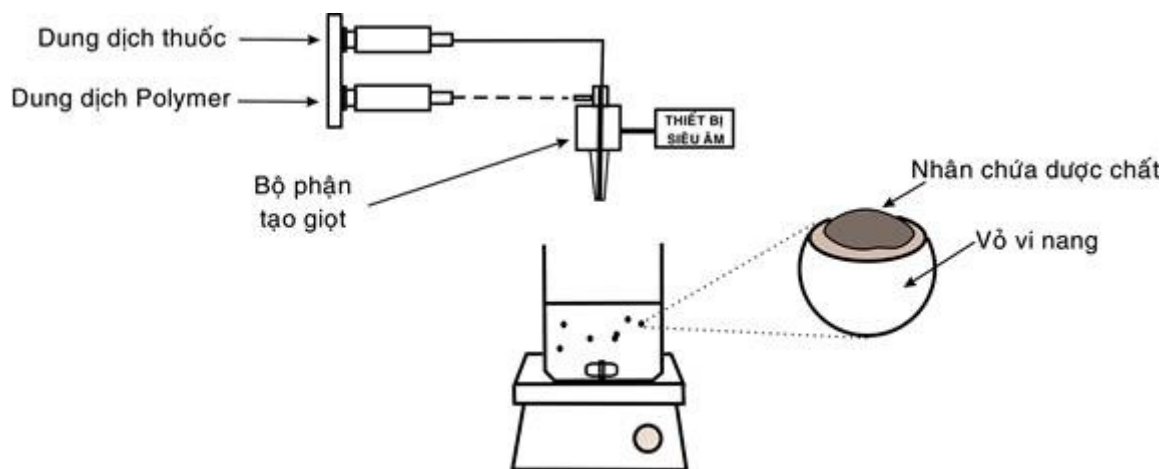
4.3.3. Phương pháp tách pha đông tụ trong dung môi hữu cơ

Sự tách pha trong dung môi hữu cơ được thực hiện tương tự như tách pha đông tụ trong dung môi nước. Tuy nhiên, trong giai đoạn đầu phải điều chế nhũ tương N/D hoặc hỗn dịch được chất rắn trong dầu. Các polyme tạo vỏ nang phải là loại tan được trong dung môi hữu cơ. Sự tách pha được thực hiện bằng cách thêm dung môi hữu cơ hỗn hoà với tương ngoại nhưng không hoà tan được polyme tạo vỏ nang.

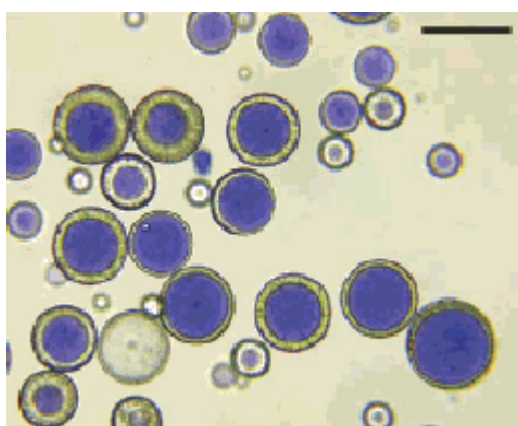
Vỏ nang được hoá rắn bằng cách thêm dung môi phân cực vào hỗn hợp, hoặc tách loại vi nang trước sau đó rửa bằng dung môi phân cực.

4.4. Phương pháp tạo giọt

Phương pháp tạo giọt có nguyên tắc tương tự như phương pháp nhỏ giọt trong điều chế viên nang mềm: vi nang được hình thành nhờ sự tạo giọt đồng thời và lồng vào nhau của dung dịch được chất và dung dịch tạo vỏ nang khi chảy qua 2 ống tạo giọt đồng tâm. Trong điều chế vi nang, sự nhỏ giọt không thể thực hiện bằng cách cho chảy tự nhiên nhờ vào trọng lực do các ống tạo giọt có đường kính rất nhỏ. Sự tạo giọt trong vi nang phải được thực hiện bằng cách ép các chất lỏng qua các ống đồng tâm, ở quy mô nhỏ có thể dùng các bơm tiêm để ép chất lỏng qua bộ phận tạo giọt. Hệ thống còn có thể được gắn thêm một thiết bị siêu âm để ngắt giọt nên có thể điều chỉnh được kích thước của vi nang.



Hình 11.24. Sơ đồ thiết bị tạo vi nang bằng phương pháp tạo giọt với tác động của siêu âm



Hình 11.25. Vi nang được điều chế bằng phương pháp tạo giọt kết hợp với siêu âm

4.5. Phương pháp ly tâm

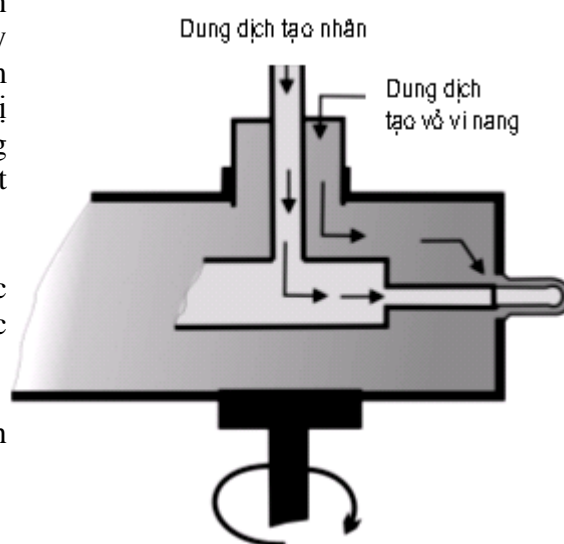
Phương pháp ly tâm được cải tiến trên cơ sở nguyên tắc của hệ thống nhỏ giọt. Trong trường hợp này, lực ly tâm được ứng dụng thay cho lực ép từ hệ thống bơm dung dịch tạo nhân và dung dịch tạo vỏ nang. Thiết bị có rất nhiều lỗ nên có thể chế tạo rất nhiều vi nang ứng với một vòng quay của thiết bị, nên cho năng suất rất cao.

Kích thước vi nang có thể được kiểm soát bởi các thông số như kích thước lỗ, tốc độ quay của thiết bị, tốc độ nạp chất lỏng tạo nhân và vỏ nang.

Vi nang sản xuất bằng phương pháp ly tâm có kích thước trong khoảng 100 - 200 μm .

4.6. Phương pháp phun sấy

Thiết bị phun sấy có thể ứng dụng điều chế vi nang chứa dược chất lỏng hoặc rắn.

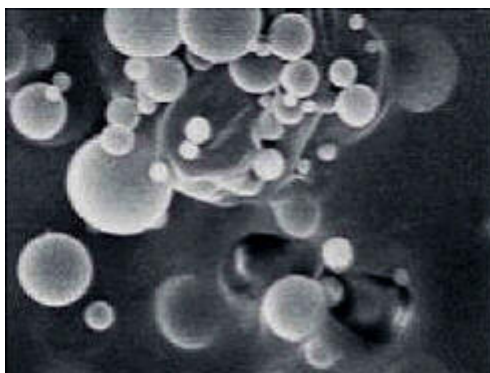


Hình 11.26. Sơ đồ nguyên tắc của thiết bị điều chế vi nang theo phương pháp ly tâm

- Dược chất dạng lỏng phải được phân tán trong dung dịch polyme thành dạng nhũ tương. Khi phun sấy, dung môi trong tương ngoại sẽ bay hơi và polyme sẽ kết tủa trên bề mặt tiểu phân phân tán.

- Dược chất dạng rắn phải được phân tán trong dung dịch polyme thành dạng hỗn dịch. Khi phun thành tia mịn, dung môi trong pha lỏng sẽ bay hơi và polyme sẽ kết tụ trên tiểu phân rắn.

Phương pháp này có thể ứng dụng dễ dàng trên quy mô sản xuất lớn. Nhược điểm chính của phương pháp là có thể tạo ra một hỗn hợp trộn lẫn giữa vi nang (có nhân) và các tiểu phân kết tụ rắn chỉ chứa polyme tạo vỏ nang (không nhân).



Hình 11.27. Vi nang chitosan (chứa vitamin D₂) điều chế bằng phương pháp phun sấy

4.7. Phương pháp bao

Phương pháp này chỉ ứng dụng để điều chế vi nang chứa nhân ở thể rắn. Nhân phải điều chế trước bằng các phương pháp thích hợp: phương pháp tạo hạt trực tiếp, phương pháp đun và vê hạt, phương pháp bồi lên nhân trơ...

Đôi khi, phương pháp bao cũng sử dụng để điều chế vi nang có nhân là các tinh thể dược chất.

Các thiết bị bao có thể là nồi bao đường kính điển hoặc các thiết bị bao tầng sôi. Thiết bị bao tầng sôi kiểu phun từ dưới lên (kiểu Wurster) được đánh giá là thiết bị bao hữu hiệu nhất khi điều chế vi nang.

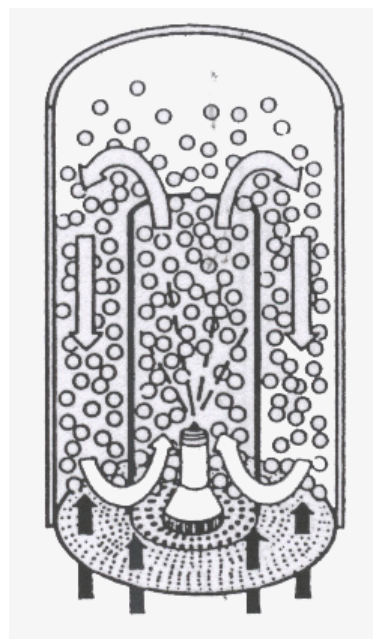
5. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG VI NANG

5.1. Kích thước vi nang

Đối với vi nang có kích thước lớn, có thể phân tích kích thước của các vi nang bằng phương pháp rây. Đối với vi nang có kích thước nhỏ, kích thước thường được xác định bằng phương pháp chụp và đo dưới kính hiển vi điện tử.

5.2. Tính chất màng bao

Độ dày của màng bao thường được quan sát và đo dưới kính hiển vi điện tử cắt lớp (Scanner Electric Microscope - SEM). Ngoài ra, bằng cách quan sát các mẫu thử trong thử nghiệm hoà tan, có



Hình 11.28. Sơ đồ nguyên tắc thiết bị bao tầng sôi kiểu phun từ dưới lên

thể kết luận được cơ chế phóng thích hoạt chất.

5.3. Đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất

Trong quá trình nghiên cứu, có thể đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất của các vi nang. Tuy nhiên, thực tế nhất là đánh giá khả năng phóng thích hoạt chất của từng dạng thuốc chứa vi nang cụ thể, ví dụ: viên nén, viên nang, hỗn dịch...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brian Jones, Hard gelatin capsules, in *Pharmaceutics The science of dosage form design*, edited by M.E.Auton, Second edition, Churchill Livingstone 2002.pp. 449 - 460.
2. Keith Hutchinson, Josephin Ferdinando, Soft gelatin capsules, in *Pharmaceutics The science of dosage form design*, edited by M.E.Auton, Second edition, Churchill Livingstone 2002.pp. 461 - 472.
3. Larry L.Augsburger, Hard and soft shell capsules, in *Modern pharmaceutics* edited by Gilbert S.Banker and Christopher T.Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 2002, pp. 335 - 380.
4. Joseph A.Batan, Microcapsulation, in *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, Inc., vol. 9, 1994, pp. 423 - 442.
5. Dale E.Wurster, Particle - coating methods, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*, edited by Herbert A.Liebermann, Leon Lachman and Joseph B.Schwartz, Marcel Dekker, Inc, vol 3., 1990, pp.161 - 195.
6. John Rakucewicz, *Seamless soft gel: An alternative to contract manufacturing*, Drug Development and Industrial Pharmacy 14 (2&3), 391 - 412 (1988).

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu đúng nhất

1. Thành phần quyết định tính dẻo dai, đàn hồi của vỏ nang mềm là:
 - a. Gelatin.
 - b. Nước.
 - c. Chất hoá dẻo.
 - d. Tính chất của khối thuốc bên trong vỏ nang.
2. 1 ml tương ứng với:
 - a. 1,63 minim.
 - b. 2,63 minim.

- c. 16,63 minim.
 - d. 26,3 minim.
3. Cỡ nang tối đa của viên nang mềm dùng đường uống là:
- a. 5 minim.
 - b. 10 minim.
 - c. 20 minim.
 - d. 40 minim.
4. Phương pháp đóng nang mềm cho năng suất cao nhất là:
- a. Phương pháp ép trên trụ.
 - b. Phương pháp nhỏ giọt.
 - c. Phương pháp nhúng khuôn.
 - d. Phương pháp ép trên khuôn cố định.
5. Phương pháp đóng nang nào chỉ sản xuất được nang mềm hình cầu?
- a. Phương pháp ép trên trụ.
 - b. Phương pháp nhỏ giọt.
 - c. Phương pháp nhúng khuôn.
 - d. Phương pháp ép trên khuôn cố định.
6. Khối lượng tối đa của viên nang mềm sản xuất bằng phương pháp nhỏ giọt là:
- a. 0,4 gam.
 - b. 0,6 gam.
 - c. 0,75 gam.
 - d. 0,9 gam.
 - e. 1 gam.
7. Khối thuốc trong nang nên có pH trong khoảng:
- a. 1 - 12.
 - b. 2 - 10.
 - c. 2,5 - 7,5.

- d. Trung tính.
- 8.** Hàm ẩm trung bình của vỏ nang mềm là:
- a. 10 - 20%.
 - b. 15 - 20%.
 - c. 6 - 10%.
 - d. 1 - 5%.
- 9.** Chất lỏng nào không nên dùng để pha chế khối thuốc trong nang mềm?
- a. Dầu thực vật.
 - b. Các alcol phân tử lượng thấp.
 - c. Các polyol.
 - c. Các alcol phân tử lượng cao.
- 10.** Vai trò chính của chất tạo độ nhớt trong khối thuốc để đóng vào nang mềm:
- a. Điều chỉnh độ chảy của khối thuốc vào vỏ nang.
 - b. Hạn chế sự tách lớp của các tiểu phân rắn trong giai đoạn bảo quản.
 - c. Hạn chế sự tách lớp của các tiểu phân rắn trong khối thuốc trong giai đoạn đóng thuốc.
 - d. Hạn chế tương tác giữa khối thuốc và vỏ nang.
- 11.** Độ Bloom được dùng để đánh giá:
- a. Độ cứng của vỏ nang.
 - b. Độ bền của vỏ nang.
 - c. Mức độ kết dính của gelatin.
 - d. Mức độ thủy phân của gelatin.
- 12.** Độ Bloom của gelatin dùng điều chế vỏ nang mềm:
- a. 50 - 100 Bloom gam.
 - b. 100 - 200 Bloom gam.
 - c. 200 - 400 Bloom gam.
 - d. Phải đạt ít nhất 400 Bloom gam.
- 13.** Độ nhớt của gelatin dùng điều chế vỏ nang mềm:

- a. 5 - 15 milipoise.
- b. 10 - 25 milipoise.
- c. 20 - 35 milipoise.
- d. 20 - 45 milipoise.
- e. 20 - 55 milipoise.

14. Các chất hoá dẻo thường dùng trong vỏ nang mềm:

- a. Triethyl citrate, PEG.
- b. PEG, các dẫn chất cellulose.
- c. Glycerin, sorbitol.
- d. Triethyl citrate, diethyl phtalat.
- e. Tất cả các chất trên đều dùng được.

15. Trong kỹ thuật điều chế viên nang mềm bằng phương pháp nhỏ giọt, khối thuốc bên trong nên có độ nhớt khoảng:

- a. 1 - 200cps.
- b. 1 - 130 cps.
- c. 1 - 300 cps.
- d. 1 - 400 cps.

16. Nguyên liệu nào không dùng để điều chế vỏ nang cứng?

- a. Hydroxypropyl methyl cellulose.
- b. Tinh bột.
- c. Ethyl cellulose.
- d. Gelatin.

17. Tiêu chuẩn về độ nhớt của gelatin dùng sản xuất vỏ nang cứng:

- a. Tối thiểu là 60 milipoise.
- b. Càng thấp càng tốt.
- c. 10 - 30 milipoise.
- d. 20 - 40 milipoise.

e. 30 - 60 milipoise

18. Vỏ nang tinh bột ít được sử dụng vì:

- a. Dễ nhiễm vi sinh vật.
- b. Không phù hợp với dược chất, dễ hỏng bởi độ ẩm.
- c. Chỉ áp dụng được với vài loại máy đóng thuốc vào nang.
- d. Tất cả các nguyên nhân trên.

19. Loại vỏ nang cứng có độ tan không ảnh hưởng bởi pH môi trường thử:

- a. Vỏ nang sản xuất với nguyên liệu là tinh bột.
- b. Vỏ nang cứng sản xuất với nguyên liệu là gelatin.
- c. Vỏ nang được sản xuất với nguyên liệu là hydroxypropyl methyl cellulose.
- d. Tất cả các loại vỏ nang nêu trên.

20. Loại vỏ nang cứng có đường kính bằng nhau cho mọi cỡ nang là:

- a. Vỏ nang sản xuất với nguyên liệu là tinh bột.
- b. Vỏ nang cứng sản xuất với nguyên liệu là gelatin.
- c. Vỏ nang được sản xuất với nguyên liệu là hydroxypropyl methyl cellulose.
- d. Cả 3 câu a, b và c đều không phù hợp.

21. Thời gian rã của viên nang cứng:

- a. 15 phút.
- b. 30 phút.
- c. 45 phút.
- d. 60 phút.

22. Tiêu chuẩn quan trọng nhất của khối bột thuốc khi đóng nang bằng máy bán tự động là:

- a. Tỷ trọng biểu kiến phù hợp với kích thước vỏ nang.
- b. Phải có tính chịu nén tốt.
- c. Khả năng chống ẩm cao.
- d. Cả 3 tiêu chuẩn trên đều quan trọng.

23. Tiêu chuẩn quan trọng nhất của khối bột thuốc khi đóng nang bằng máy tự động là:

- a. Tỷ trọng biểu kiến phù hợp với kích thước vỏ nang.
 - b. Phải có tính chịu nén tốt.
 - c. Có độ mịn cao.
 - d. Không hút ẩm.
- 24.** Nguyên liệu đầu trong kỹ thuật điều chế vi nang bằng phương pháp tách pha đồng tụ phức:
- a. Các monomer.
 - b. Các polymer trung hoà điện tích.
 - c. Các polymer tích điện trái dấu.
 - d. Tất cả các trường hợp trên.
- 25.** Nguyên liệu đầu trong kỹ thuật tách pha đồng tụ đơn để tạo vi nang:
- a. Monomer.
 - b. Polymer thân nước.
 - c. Polymer thân dầu.
 - d. Nhiều loại polymer phân tử lượng thấp.

Chương 12

THUỐC KHÍ DUNG

MỤC TIÊU

- 1. Nêu được định nghĩa và phân loại thuốc khí dung.*
- 2. Trình bày được đặc điểm, yếu tố hoá lý và sinh dược học ảnh hưởng đến sinh khả dụng và ứng dụng trị liệu của thuốc khí dung.*
- 3. Trình bày các thành phần chính của thuốc khí dung đóng khí nén dưới áp suất cao. Vẽ sơ đồ quy trình sản xuất.*
- 4. Nêu và phân tích các nội dung kiểm nghiệm đặc trưng của thuốc khí dung đóng khí nén dưới áp suất cao.*
- 5. Nêu được 5 ví dụ tiêu biểu cho từng loại thuốc trị liệu theo đường khí và trình bày sơ lược phương pháp bào chế các chế phẩm này.*

NỘI DUNG

1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

1.1. Định nghĩa và đặc điểm

Định nghĩa:

Thuốc khí dung (Pharmaceutical Aerosols) là dạng bào chế mà trong quá trình sử dụng dược chất được phun thành những hạt nhỏ với kích thước thích hợp, do thuốc được nén qua đầu phun bởi một luồng khí đẩy ở áp suất cao để tới nơi tác dụng, như trên da, tóc, niêm mạc mũi họng, phổi,...

Đặc điểm và tên gọi:

Đặc điểm nổi bật của thuốc khí dung là khi sử dụng, hoạt chất được phân tán đều dưới dạng hạt mịn ở thể lỏng, keo hoặc bột với kích thước phù hợp trong khí đẩy.

Kiểu phân tán hạt treo lơ lửng trong khí gọi là trạng thái khí dung hay sol - khí.

Hạt thuốc có thể là dung dịch, bột mịn, hoặc những tập hợp phức tạp khác, nên thuốc còn có những tên tương ứng để phân biệt như:

- Thuốc phun mù: Hạt thuốc ở thể rắn như hạt bụi trong khí (smog), ví dụ thuốc phun mù chứa oxytetracyclin, hydrocortison, fusafungin,...

- Thuốc phun sương: Hạt thuốc ở thể lỏng hay dung dịch, tương tự kiểu hạt sương trong không khí (mist). Ví dụ: thuốc phun sương chứa oxymetazolin, adrenalin, theophyllin, lidocain,...

- Thuốc phun keo: Hạt thuốc ở thể keo, lỏng, có độ nhớt cao, ví dụ: thuốc phun keo collagen, chitosan, povidon,... dùng ngoài da hoặc trên da đầu, tóc hoặc dạng được - mỹ phẩm keo phun (xịt) làm bóng tóc, dưỡng tóc.

Thực tế còn gặp 2 dạng thuốc khác có đặc điểm tương đồng với thuốc khí dung nhưng không đáp ứng với định nghĩa trên, đó là thuốc ống hít và thuốc bột.

Thuốc ống hít là dạng thuốc hoạt chất cũng phân tán trong khí nhưng đạt mức kích thước phân tử, thường dùng qua đường mũi, miệng,... nhờ hoạt chất dễ bay hơi hoặc thăng hoa.

Thuốc bột là dạng thuốc hoạt chất ở thể lỏng, thường là nhũ tương dùng khí đẩy, song thuốc không được phân tán thành hạt nhỏ mà chính khí đẩy lại phân tán trong thuốc thành các bọt khí và tự vỡ nhanh ngay sau khi được đẩy ra khỏi bình chứa, thuốc còn lại ở thể mềm, dễ bám dính, nên thuốc bột thường dùng ngoài da.

1.2. Phân loại

Có thể phân loại các thuốc khí dung như sau:

1.2.1. Theo đường sử dụng

- Thuốc dùng ngoài (topical aerosols) dùng phun xịt trên da, trên tóc,...

- Thuốc dùng theo đường miệng (oral aerosols): chữa bệnh răng miệng, hoặc tác dụng toàn thân: trị suyễn, đau nửa đầu,...

- Thuốc dùng theo đường hô hấp (nasal sprays): để trị bệnh ở mũi, họng, phổi, để gây tê, kháng khuẩn, kháng viêm,...

- Các vị trí khác: Thuốc khí dung dùng cho tai; phụ khoa; hậu môn, vệ sinh môi trường,...

1.2.2. Theo loại khí đẩy và trạng thái tập hợp của thuốc

Theo khí đẩy: Thuốc khí dung dùng khí nén là không khí, là khí trơ (khí carbonic, khí nitơ,...); hay hỗn hợp khí (n - butan, cloro fluoro carbon - CFC,...).

Theo trạng thái tập hợp: Với thuốc khí dung hoàn chỉnh, đóng trong bình khí nén khi ở trạng thái bảo quản, thuốc có thể tập hợp thành 2 pha, 3 pha hoặc dạng phức tạp.

- Trạng thái 2 pha: gồm pha khí nén và pha lỏng (thuốc dạng dung dịch, hỗn dịch). Pha lỏng gồm các dung môi - chất dẫn thông thường nhưng đặc biệt có thể là chất khí hoá lỏng (khí nén) hoặc hỗn hợp dung môi và khí hoá lỏng.

- Trạng thái 3 pha: hình thành khi dùng khí nén hoá lỏng (2 pha). Nếu thuốc không hỗn hoà trong pha khí hoá lỏng, mà nổi lên trên, hoặc chìm xuống dưới sẽ hình thành hệ tập hợp 3 pha.

- Trạng thái bột: hình thành bởi sự phân tán khí đẩy trong thuốc ở thể lỏng hay môi trường liên tục lỏng. Thuốc dạng bột được bào chế kiểu nhũ tương dầu trong nước, sau đó phân tán vào tương khí nén, khí sẽ đảo pha hình thành các bột khí trong tương dầu, tạo bột. Bột được nén trong bình áp suất cao, khi mở van bột sẽ phun ra và nhanh chóng vỡ để khí thoát ra, để lại nhũ tương thuốc. Loại này thường dùng khí hoá lỏng.

1.2.3. Theo kích thước của hạt

Theo kích thước của hạt, sự phân biệt theo quy ước sau:

- Thuốc khí dung thật (Nebulae): hoạt chất phân tán trong các hạt có kích thước rất mịn từ 0,1 - 5µm. Loại này sau khi được đẩy khỏi bình chứa, hạt có tốc độ sa lắng chậm, thời gian khuếch tán trong khí của hạt đủ để thuốc tới những vị trí cần thiết trong đường hô hấp và phổi.

- Thuốc khí dung thô (Atomizer/Spray): hạt thuốc có kích thước từ 5 - 100µm, các hạt thuốc này ngay sau khi được đẩy ra khỏi đầu phun sẽ sa lắng nhanh, nên chủ yếu để trị bệnh ở đường hô hấp trên và những vị trí khác.

Ngoài ra, tùy sự hiện diện của nước hay dung môi còn phân biệt:

- Khí dung khô (Nebulae siccae): các hạt thuốc ở trạng thái rắn, khô như oxytetracyclin, hydrocortison, streptomycin

- Khí dung ướt (Nebulae humidae): Nếu các hạt ở trạng thái ướt hoặc lỏng như adrenalin, ipratropium, theophyllin,...

Nếu hoạt chất được phân tán siêu mịn từ 0,001 - 0,1µm hay đến gần kích thước phân tử, lúc này thuốc không còn tồn tại hệ dị thể của các hạt trong khí mà hình thành hệ đồng thể khí hay hơi và được chi phối bởi các quy luật của chất khí, không thuộc hệ khí dung hay khí dung quy ước. Ví dụ, ống hít hoặc thuốc xông hơi chứa tinh dầu trầm, bạc hà, hoặc menthol,... có thể bay hơi hay thăng

hoa dễ hoà tan trong không khí khi dùng thuốc. Các thuốc gây mê theo đường hô hấp như ether ethylic, halothane, sevofluran cũng phân tán đồng thể trong khí.

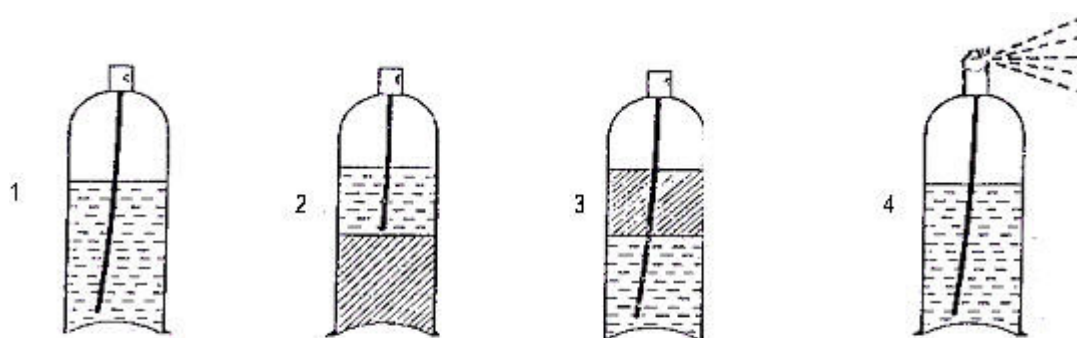
1.2.4. Theo kỹ thuật tạo khí dung

- Thuốc khí dung tạo bằng máy nén khí: dùng cho bệnh viện, tập thể nhiều người bệnh. Được coi như dạng pha chế theo đơn, người bệnh đến cơ sở điều trị để dùng thuốc theo chỉ dẫn.

- Thuốc khí dung dùng khí nén đóng sẵn: thuốc được đóng chai (lọ, bình), có gắn van, nén khí tro hoặc hỗn hợp khí hoá lỏng. Còn gọi là khí dung tự động vì chỉ bấm nút là thuốc được phun ra theo yêu cầu.

- Thuốc khí dung dùng dùng piston: đóng chai, bình có gắn van đồng thời với piston, người dùng tự bơm không khí trước khi thuốc được đẩy ra. Tương tự có loại thuốc khí dung đóng trong bơm tiêm với đầu phun phù hợp, tiện dùng cho thuốc phân liều nhỏ dùng một lần như thuốc gây tê, giảm đau, sát trùng vết thương.

- Các dạng khác: hộp chứa bột thuốc để hít; thuốc hít có bộ phận nghiền thuốc tạo bột mịn để hít, thuốc khí dung tạo bởi xung động (siêu âm hoặc điện cao tần); khí dung dùng quả bóp, hoặc dùng bao bì dẻo xếp nếp để nén bóp. Ngoài ra, những kiểu trị liệu cổ truyền như nổi xông, phòng, lều xông hơi thuốc hoặc máy xông hơi, thuốc hút,... có thể coi như kiểu khí dung dùng nhiệt độ cao.



Hình 12.1. Các trạng thái tập hợp của thuốc khí dung đóng khí nén

1. Trạng thái 2 pha. 2&3. Trạng thái 3 pha. 4. Thuốc phun ra khỏi bình.



1.3. Vài nét lịch sử phát triển và vị trí của thuốc khí dung

Với cách nhìn rộng cho các thuốc trị liệu theo hệ phân tán trong khí, thì dạng này có từ rất lâu, như kiểu đốt lá thuốc để xông; thuốc điều để hút hoặc xông hơi, tắm hơi.

Năm 1860, bác sỹ Bergson (Đức) phát minh dụng cụ xông với hơi nước nóng đun bằng ngọn lửa. Đây là tiền thân của các loại thuốc khí dung ngày nay, cho dù được hiện đại hoá nhưng vẫn giữ nguyên lý cơ bản của phát minh này.

Năm 1865, bác sỹ Clark (Anh), sáng chế ra dụng cụ thuốc khí dung dùng quả bóp cao su, mở ra kỹ thuật khí dung dùng khí nén.

Năm 1899 - 1941, các thử nghiệm gây mê tổng quát theo đường khí được thử nghiệm thành công như với hoạt chất ethyl clorid, methyl clorid và từ 1939 các patent về dùng khí đẩy (carbonic, dẫn chất hydrocarbon), để đóng thuốc tạo dạng bào chế hoàn chỉnh đã được thử nghiệm với tanin, ethylchlorid và một số chất sát khuẩn.

Năm 1942, những bình thuốc khí dung đóng sẵn dùng trong nông nghiệp được sản xuất tại Mỹ, chứa chất diệt sâu bệnh cây trồng.

Từ năm 1950 - hiện nay, thuốc khí dung đóng khí nén được sản xuất nhiều ở Mỹ, với nhiều hoạt chất sát trùng, gây tê, trị bỏng dùng trong da liễu và năm 1955 lần đầu tiên bình khí dung trị bệnh đường hô hấp với adrenalin.

Ở châu Âu, dạng bình khí dung chứa khí nén sản xuất công nghiệp phát triển sau Mỹ, song phát triển nhanh vào những năm cuối 1950 đầu 1960.

Năm 1984, máy xông mũi dùng hơi nóng, ẩm ở 43°C, có thuốc hay không do A. Lwoff và A. Neizmann chế tạo, được thương mại hoá, cho thấy trị liệu này rất có hiệu quả trị bệnh viêm, dị ứng, sổ mũi.

Trong ngành dược, thuốc khí dung chiếm khoảng 4 - 5% sản lượng, với mỹ phẩm dạng này chiếm tỷ lệ lớn hơn và còn có xu hướng phát triển. Thuốc khí dung tập trung chủ yếu vào một số nhóm hoạt chất sau:

- Thuốc giãn phế quản, chống co thắt phòng trị hen suyễn: atropin, theophyllin, ipratropin, oxytropin, salbutamol, terbutaline
- Thuốc kháng viêm: hydrocortison, dexamethazon, beclomethasol, fluticason propionat,...
- Thuốc kháng sinh - sát trùng kháng nấm, trị ký sinh trùng (streptomycin, penicilin và dẫn chất, chloramphenicol, fusafungi, chlohexidin, diethylphthalat DEP, benzylbenzoat, một số tinh dầu,...).
- Thuốc co mạch (oxymetazolin, adrenalin,...).
- Thuốc gây tê giảm đau (ethylchlorid, tetracain, lidocain, ether ethylic, menthol,...). - Vitamin và các chất tác động trên chuyển hoá chất (vitamin A, B, C, D, PP), calcitonin, insulin...).
- Thuốc chống co giật - dịu ho (papaverin, codein,...).
- Thuốc kháng histamin (prometazin, clorpheniramin,...).
- Các vaccin ngừa lao BCG, kháng nguyên phòng ngừa dị ứng, tạo kháng thể, tăng cường miễn dịch.
- Thuốc trị đau thắt ngực (glyceryl trinitrat), trị đau nửa đầu (dihydroer-gotamin).
- Thuốc kích thích mọc tóc (capillisil, minoxidil,...), lên da non (dexpanthenol,...).

Sơ bộ thống kê có hơn 20 nhóm dược chất được dùng trong trị liệu dạng khí dung, có những ứng dụng rất hiện đại như nghiên cứu chuyển hoá thuốc bằng nguyên tử đánh dấu qua đường hô hấp, thuốc phóng xạ,...

1.4. Ưu, nhược điểm của thuốc khí dung

1.4.1. Ưu điểm

- Thuốc khí dung có hiệu quả trị liệu cao, giảm được liều dùng: Do đặc tính phân tán nhanh và trải trên một diện tích rộng ở nơi thuốc được đưa tới (da, niêm mạc), thuốc khí dung có ưu điểm hơn so với thuốc bôi xoa. Với thuốc trị bệnh đường hô hấp, do không phải qua hệ tiêu hoá và tuần hoàn

gan mật nên hiệu quả trị liệu của khí dung tốt gần như thuốc tiêm.

- Giảm được độc tính: Với khí dung tác dụng toàn thân (qua phổi, qua niêm mạc dưới lưỡi, mũi, miệng), hầu như không gây tác động trên niêm mạc gây viêm, dị ứng, bội nhiễm trong các trị liệu dùng kháng sinh, kháng viêm. Điều này giúp thuận lợi cho các trị liệu dài ngày trong hen suyễn; ho; nhiễm trùng phổi, đường hô hấp.

- Các đặc tính tiện ích riêng:

Thuốc khí dung dùng ngoài da (gây tê, rửa vết thương, tạo màng phim cho bảo vệ vết bỏng) tỏ ra rất dễ chịu cho người bệnh vì tạo cảm giác mát, êm dịu.

Thuốc khí dung dùng qua mũi - họng: có thể không dùng uống, phải tiêm, nhưng nay dùng được qua khí dung: amphotericin B, insulin, dinatri cromoglycat... khiến việc dùng thuốc đơn giản. Ngay cả khí dung chứa nitroglycerin không hiệu quả hơn viên đặt dưới lưỡi nhưng vẫn được dùng nhiều vì dễ sử dụng.

Thuốc khí dung dùng đầu phun với máy nén khí (ở bệnh viện), sử dụng được nhiều thuốc một lúc, tương đương với đơn thuốc phải dùng cho cả đường uống, đường tiêm, nên hiệu quả trị liệu rất cao, rút ngắn thời gian trị bệnh và rẻ tiền.

Thuốc khí dung đóng bình kín thường ổn định hơn, không bị khí ẩm, nhiễm khuẩn giữa 2 lần sử dụng... Đặc biệt có thể phân liều nếu có van chuyên biệt, nên liều lượng chính xác. Điều này có ý nghĩa lớn với thuốc đắt tiền: kháng sinh, kháng viêm corticoid, nội tiết tố, hoặc kém ổn định: vitamin, adrenalin, penicilin,...

1.4.2. Nhược điểm

- Giá thành sản xuất đắt: do phải có trang thiết bị, bao bì tương đối phức tạp và quy trình sản xuất, nguyên phụ liệu nhiều hơn dạng thuốc khác.

- Phải biết sử dụng theo những hướng dẫn cụ thể, nếu không thuốc không đạt hiệu quả nhất là khi trị liệu bệnh phổi và các xoang của cơ thể hoặc làm thoát hết khí nén nếu đặt bình không đúng tư thế, bấm nút quá lâu.

- Thuốc đóng khí nén đặc biệt nhóm hydrocarbon dễ gây cháy nổ, phải thận trọng trong sản xuất, bảo quản và khi dùng, ngay cả khi đã dùng hết thuốc có thể gây nổ dưới tác động va đập, nhiệt độ cao.

- Khí nén chloro fluoro hydrocarbon ảnh hưởng không tốt tới tầng ozon của khí quyển trái đất, nên phải hạn chế sử dụng, trừ thuốc cho đường hô hấp, chứa kháng sinh, sát khuẩn.

1.5. Một số đặc điểm, các yếu tố hoá lý và sinh dược ảnh hưởng đến sinh khả dụng và ứng dụng trị liệu của thuốc khí dung

1.5.1. Đặc điểm về sự phân tán

Khi bảo quản ở trạng thái tĩnh thuốc khí dung có cấu trúc giống với dạng thuốc khác như dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, ngoại trừ dạng khí dung hoàn chỉnh được đóng trong bao bì ở áp suất cao.

Khi sử dụng ở trạng thái động, các hạt phân tán trong khí, nếu đủ nhỏ sự phân tán tuân theo những quy luật khí động học, nếu kích thước hạt đủ lớn, sự sa lắng của các hạt tuân theo các quy luật của định luật Raoult hoặc Stokes về tác động của các khí lưu trên sự chuyển động của hạt:

- Nếu hạt < 0,1µm: hệ phân tán gần như đồng thể, nên có thể coi như xu thế chuyển động là chủ yếu, giống như môi trường của các chất bay hơi, thăng hoa trong khí.

- Nếu hạt có kích thước từ 0,1 - 100µm: hạt phân tán dị thể, tùy theo kích thước mà hệ bền vững ít hay nhiều. Đây là kích thước của đa số các thuốc khí dung và đặc điểm này quy định vị trí tác động của hoạt chất: trị liệu tại chỗ (da, niêm mạc) hay theo đường hô hấp đến phổi.

- Nếu hạt có kích thước từ 100 - 200µm: khí đẩy thuốc gần như không tạo được hệ phân tán trong khí, mà thành từng khối, hay hệ sol - khí giả như kem, bột nhũ tương bền,...

Đặc điểm về phân tán của thuốc khí dung còn bị chi phối bởi tác động nhiệt, của điện trường - lực tĩnh điện và của chính bản thân hạt thuốc, độ nhớt, độ ẩm, hình dạng hạt.

1.5.2. Đặc điểm áp suất của hệ

Đối với dạng khí dung hoàn chỉnh khi sử dụng áp suất có thể giảm nhanh ngay sau khi phun, ngược lại, áp suất ổn định khi tạo thuốc khí dung bằng máy nén khí.

- Với thuốc khí dung đơn liều: khi phun thuốc, áp suất dư phải đạt tối thiểu 2atm để thuốc được phân tán và áp suất giảm về gần áp suất thường (1atm). Áp dụng cho trị liệu tại chỗ, dùng ngoài da hay tương tự ở vùng tai, miệng, phế quản. Nói chung thuốc cần sa lắng nhanh với hạt có kích thước thích hợp từ 20 - 100µm. áp suất đóng vai trò phân chia hạt ban đầu là chính, không cần vai trò giữ sự bền vững của phân tán đó.

- Với thuốc khí dung đa phân tán: dùng tạo dòng sol khí liên tục trong trị liệu bệnh phổi - thuốc tới tế bào, do vậy cần khoảng thời gian nhất định 5 - 10 giây để lưu chuyển trong đường khí quản. Ở đây cần sự phù hợp giữa áp suất khí nén hay lưu lượng khí vào phổi trong đơn vị thời gian, cũng như người bệnh phải tập thở hít - nín hơi để giữ thuốc. Trường hợp này, áp suất cần cho sự phân chia, phân tán và giữ vai trò ổn định của hệ nhằm đạt yêu cầu trị liệu. Áp lực nén khí thường được thiết kế trong máy tạo sol - khí: 0,6 - 0,8 atm, tạo lưu lượng khí ~ 15 - 20 l/phút. Kích thước hạt khoảng 1 - 20µm, nếu quá mịn, sa lắng chậm, thuốc bị thải theo pha thở ra.

1.5.3. Đặc điểm sinh dược và ứng dụng trong trị liệu khí dung

Thuốc khí dung được ứng dụng trong nhiều trị liệu, nên được nghiên cứu khá kỹ về sinh dược học.

Trường hợp dùng trị liệu tại chỗ:

Trên da, niêm mạc miệng, niêm mạc mũi, nướu răng,... thuốc được hấp thu tốt tương đương những thuốc bôi xoa, thuốc xúc miệng, thuốc nhỏ mũi... Đặc biệt dùng ngoài da, thuốc khí dung cho tác dụng nhanh hơn nhất là các thuốc gây tê, giảm đau do hiệu quả làm mát, làm tê của sự bay hơi khí đẩy hoặc bản thân khí đẩy gây tác dụng (ethyl chlorid). Mặt khác, trong khoa trị bỏng, hoặc trị đau nhức tại chỗ, việc thiết kế công thức gồm các chất có thể tạo gel - màng bảo vệ còn giúp thuốc chống nhiễm trùng như một lớp băng làm sạch, hoặc miếng đắp tại chỗ giúp kéo dài tác dụng.

Trường hợp trị liệu đường phổi:

Ở đường hô hấp trên: hốc mũi, xoang miệng, yết hầu... thuốc cho tác dụng tại chỗ và có thể hấp thu rất nhanh qua hệ thống lông nhầy - niêm mạc để tác dụng trên hệ cơ phế quản. Do vậy, được dùng để thay thế cho nhiều dạng thuốc cổ điển như thuốc nhỏ mũi, thuốc rửa miệng với các hoạt chất sát trùng, giảm đau, kháng viêm, làm thơm đường hô hấp, răng miệng. Đặc biệt thuốc phun trị liệu hen suyễn được phát triển những năm 1960 được coi là nhóm thuốc độc đáo, rất được hoan nghênh

tới ngày nay.

Trước đây, atropin và các dẫn chất nguồn gốc thiên nhiên được dùng trị hen suyễn do làm giãn phế quản, chống xuất tiết cholin ngừa cơn khó thở trong bệnh hen suyễn. Liệu pháp trước đây với bột xông hoặc thuốc hít chứa hoạt chất hay lá cà độc dược (*Datura* sp. *Solanaceae*), song tác dụng không ổn định, mùi khó chịu và có tác dụng phụ.

Sau này, thuốc phun dạng dung dịch chứa các hoạt chất như oxitropium bromid hoặc ipratropium bromid được phát minh, chứng tỏ thuốc hấp thu nhanh: ngay từ phút thứ nhất khi phun, đạt nồng độ tối đa ở phút 60 - 120 và kéo dài khoảng 6 giờ.

Ngoài ví dụ tiêu biểu trên, thuốc khí dung còn được nghiên cứu phát triển với nhiều hoạt chất khác: kháng viêm - chống dị ứng, thuốc kháng sinh, thuốc làm sạch đường hô hấp (nhóm diện hoạt amoni bậc 4, polisorbát), thuốc chẹn ngừa, thuốc hạ đường huyết (loại insulin).

Ở đường phổi: khí quản, phế quản và tế bào phổi.

Thuốc khí dung tác động nhanh do tác dụng tại chỗ và hấp thụ tương tự như với kiểu qua dạ dày - ruột - gan, song với nhiều ưu điểm: hệ enzym không làm hỏng thuốc, một số trường hợp thuốc không hấp thụ ở ruột song lại hấp thụ được qua niêm mạc đường phổi (amphotericin B, dinatri cromoglycat,...).

Các nghiên cứu sâu về vấn đề này đã chỉ rõ:

Thuốc vào tế bào phổi hấp thụ qua tế bào vào máu theo cơ chế khuếch tán thụ động và vận chuyển chủ động, đặc biệt thích hợp nếu thuốc bào chế ở pH sinh lý (7,4 hoặc rộng hơn từ 6,4 - 9,0), không làm ảnh hưởng kích thích hệ lông - nhày của đường này.

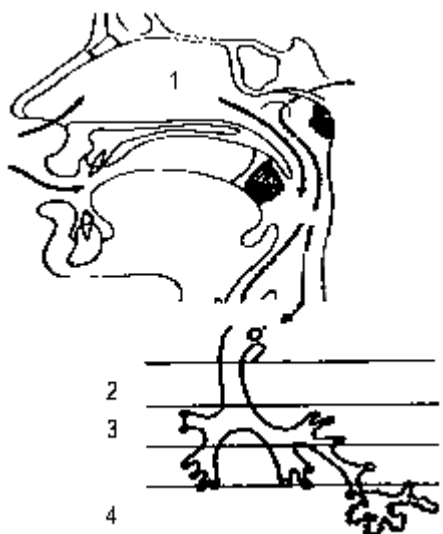
Thuốc không phải đi qua hệ gan - ruột, nên chỉ cần dùng nồng độ thấp, mà hiệu quả vẫn tốt, có trường hợp tốt hơn 10 - 15 lần (trường hợp salbutamol). Một lưu ý khác là tại tế bào phổi do ít chất dịch nên thuốc ít được hoà tan hơn so với tiêm, uống, song các nghiên cứu trị liệu với nhiều thuốc: sulphonamid, penicilin, ipropium cho thấy điều này không ảnh hưởng, thuốc vận chuyển qua tế bào phổi đều tốt.

Tuy nhiên, cần lưu ý tác dụng phụ, nhất là nhóm thuốc làm giãn cơ phế quản, co mạch dễ gây viêm, phù nề nếu dùng dài ngày. Đặc biệt một số thuốc, nhất là tá dược nếu dùng ở dạng bột mịn, nếu hấp thụ kém sẽ bị đào thải theo cơ chế thực bào. Song thực tế có thể gây kích ứng, hoặc gây tích tụ dài ngày kiểu như bệnh do bụi silic - talc. Do vậy, các thuốc bột và hỗn dịch hít qua đường hô hấp phải sử dụng các tá dược dễ chuyển hoá như lactose.

Về phương diện bào chế, thuốc phải được phân tán trong khoảng 1 - 30µm và ở kích thước này sự phân tầng, sa lắng hạt quyết định hiệu quả trị liệu, xem hình 12.2.

Hình 12.2. Cấu tạo của đường hô hấp và mức độ xâm nhập của thuốc khí dung tùy theo kích thước hạt

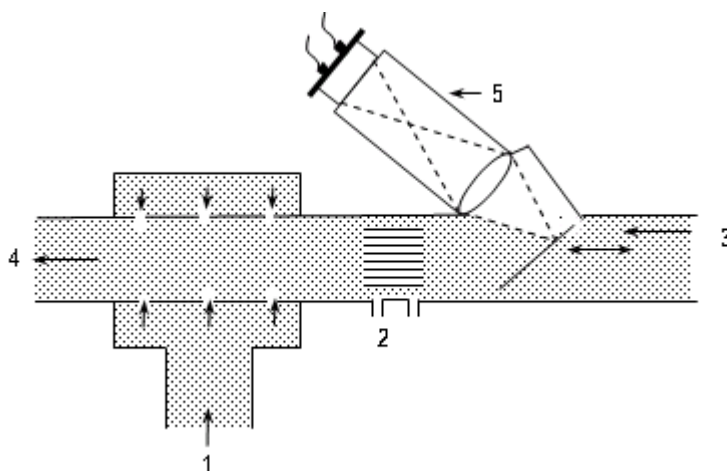
1. Hố mũi - hầu thanh quản
(Kích thước hạt > 30 µm)
2. Khí quản. (Kích thước hạt 20 - 30µm)
3. Phế quản và tiểu phế quản
(Kích thước hạt 10 - 20µm)



4. Tiểu phế quản tận cùng
(Kích thước hạt 3 - 10 μ m).

Để nghiên cứu sinh dược học thuốc khí dung qua đường phổi; nhiều mô hình có thể được thiết lập: mô hình phễu Silastic cast; theo dõi thuốc qua nguyên tử đánh dấu (iod 131, Chrom 51...), hoặc máy đếm hạt dùng tia laser, xem hình 12.3.

Với máy đếm hạt có thể xác định được sự hấp thu thuốc của người tình nguyện, cho thấy phân suất thuốc được hít vào và thải ra. Từ các nghiên cứu trên, có thể thấy, mỗi lần người bệnh hít vào 3000ml thuốc ở trạng thái khí dung với kích thước hạt 1 - 5 μ m phân suất sa lắng hạt thuốc theo vùng là: mũi, hầu, miệng $\approx$ 1%; cuống phổi $\approx$ 5,7% và phổi 93,3%.



Hình 12.3. Sơ đồ máy đếm hạt dùng tia laser để nghiên cứu thuốc khí dung

1. Cửa đưa thuốc vào. 2. Ống lọc thuốc. 3. Đầu hít thuốc.

4: Đầu thở ra. 5: Máy đếm hạt dùng tia laser.

1.5.4. Vài quy tắc trong trị liệu khí dung

Phải làm vệ sinh sạch vùng cần trị liệu (với trị liệu tại chỗ: da, niêm mạc, mũi, miệng) bằng cách thích hợp trước khi phun thuốc.

Với bệnh nhân nhiễm trùng da, bông nhất là bông nặng, diện rộng cần phòng bệnh có kiểm soát không khí chống nhiễm trùng bội nhiễm.

Phun thuốc trị bệnh phổi: làm vệ sinh bảo đảm đường khí được thông suốt (rửa, phun thuốc co mạch, giãn mở phế quản,...). Với bình khí nén: cần lưu ý bệnh nhân: đặt đầu phun đúng quy định, để bình thuốc đứng hoặc dốc ngược bình nếu cho phép. Bấm nút, hít thuốc vào, cố gắng hít trong vài

giây khi mở van và giữ trạng thái nín thở từ 3 - 5 giây để thuốc được sa lắng trước khi thở ra. Với đầu phun dùng máy tập thể cần có nhân viên y tế trực giúp bệnh nhân pha thuốc và hướng dẫn cách sử dụng cho đúng.

2. KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC KHÍ DUNG

2.1. Thành phần cấu tạo

Dù ở dạng hoàn chỉnh có thể bảo quản lâu, cấp phát từng bình cho người bệnh hoặc dạng chưa hoàn chỉnh, dùng ngay như dụng cụ tạo khí dung cho tập thể ở bệnh viện thì thuốc khí dung luôn gồm 3 phần:

- Hoạt chất và tá dược: được pha chế thường dưới dạng lỏng như dung dịch, hỗn dịch nhũ tương sau đó có thể dùng ngay hoặc đóng gói hoàn chỉnh.

- Bình chứa thuốc và đầu phun: Nếu bình hoàn chỉnh có kết nối giữa bình và van phân liều, đầu phun... hoặc đơn giản là một ống, hoặc cốc chứa thuốc, gắn với đầu phun. Bình hoàn chỉnh ngoài chức năng chứa thuốc, còn chứa khí nén đủ dùng cho liều thuốc mà nó chứa đựng.

- Khí đẩy: Khí đẩy có chức năng nén thuốc qua đầu phun, tạo ra hệ phân tán của hạt thuốc trong không khí, tới nơi cần trị liệu.

Khí đẩy có thể là:

- Không khí được xử lý, nén qua máy nén khí dùng trong khí dung tập thể, hoặc dụng cụ tạo khí dung kiểu quả bóp, kiểu piston,...

Các khí trơ như nitơ, carbonic, nitơ oxid hoặc khí loại hydrocarbon và dẫn chất halogeno như hydro fluoro carbon (HFC), cloro fluoro hydrocarbon (CFC). Các khí trơ thường dùng đóng các bình khí dung dưới áp suất cao dạng khí nén, hoặc khí nén hoá lỏng.

Với sự hiện diện của khí đẩy và áp suất cao đã đặt ra những vấn đề, trong bào chế, thiết kế bình chứa và hệ thống van.

2.2. Các phương pháp sản xuất

2.2.1. Dụng cụ tạo khí dung bằng máy nén khí (Air blast nebulizers)

Nguyên tắc: Nén một luồng khí vào ống có miệng rộng của đầu phun, khí nén này được thổi qua đầu của ống khác có miệng nhỏ (mao quản), nhúng trong thuốc ở thể lỏng. Thuốc sẽ thoát qua đầu mao quản và bị khí nén tán thành hạt mịn trong khí một cách liên tục (hình 12.4).

Cấu tạo: Hệ thống gồm 1 đầu phun để chứa thuốc, gắn kết với máy nén khí đẩy.

Khí đẩy thường là không khí sạch, tạo ra áp suất 0,6 - 0,8kf/cm², với lưu lượng khí khoảng 15 - 20 lít khí/phút, tương tự lượng khí lưu thông qua phổi cùng đơn vị thời gian. Thuốc được bào chế theo đơn, trực tiếp từ hoạt chất hoặc dạng thuốc được bào chế sẵn, (dung dịch, viên, bột), hợp thành dạng hỗn hợp lỏng. Trong điều kiện này, các hạt thuốc được tạo ra với cỡ từ 0,5 đến 30µm, tới các xoang của đường hô hấp trên, mũi họng hoặc phù hợp với trị bệnh ở phổi.

Vài lưu ý:

- Cấu tạo của bộ phận chứa thuốc và đầu phun: phần này thường chế tạo bằng thủy tinh trung

tính, được sử dụng riêng cho mỗi bệnh nhân, sau mỗi lần dùng được vệ sinh và dùng lại nhiều lần.

- Ống mao quản đặt trong đầu phun phải đủ nhỏ (đường kính trong của ống $\phi \approx 0,5 - 2\text{mm}$) và không quá cao (khoảng 10cm) để ít tổn năng lượng từ máy nén khí. Khi đó dòng khí nén đi qua đầu hở của mao quản tạo ra sự giảm áp mạnh, cuốn thuốc lỏng đi theo và phân tán thành hạt.

- Cơ cấu phân tán hạt thuốc: một cơ cấu tán nhuyễn và chọn lọc hạt được gắn vào đầu phun, có thể là màng lọc, hoặc các lá chắn đặt xen kẽ 2 bên, hoặc khối rỗng đồng bằng các hòn bi thủy tinh. Với cơ cấu này, chỉ hạt có kích cỡ đúng yêu cầu mới đi qua, hạt lớn lắng xuống và được phân tán ở những lần sau. Ngoài ra, còn có lỗ thông khí để điều chỉnh áp lực khí nén, tạo tốc độ phù hợp với khả năng hít thở của người bệnh. Chính điều này tạo cho khí dung có độ mịn cao ($\approx 0,5\mu\text{m}$) và quá trình sử dụng, hạt thuốc được tán mịn nhiều lần nếu chưa đạt độ nhỏ cần thiết. Đó là sự khác biệt rõ nét nhất so với kiểu khí dung khác, vì trong loại sau, hạt phải được làm mịn khi bào chế trước khi đóng bình khí nén.

- Máy nén khí: Một máy nén khí trung tâm tạo luồng khí ổn định và chia ra nhiều ngả dùng cho mỗi bệnh nhân.

Máy nén khí chạy điện, động cơ có công suất phù hợp, thường dùng máy nén kiểu cánh quạt và phải có màng lọc khí, đảm bảo khí sạch khi vào buồng nén.

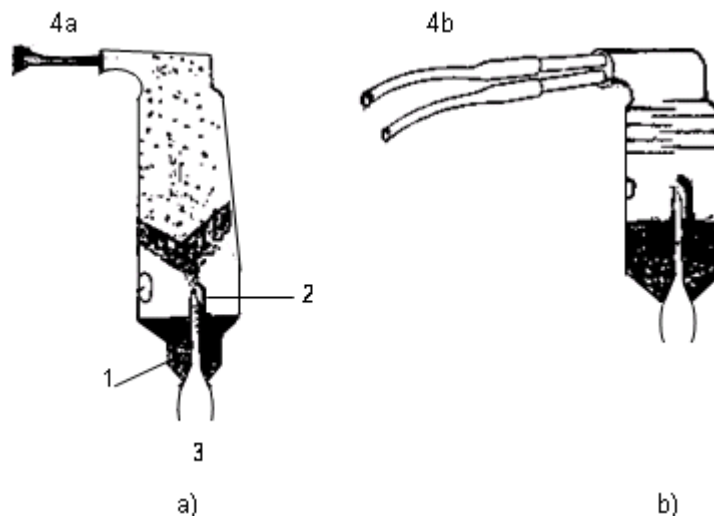
Kiểu dùng máy nén khí động cơ điện có ưu điểm là tạo được lượng khí lớn kéo dài, giúp trị liệu khí dung rất hiệu quả và kinh tế. Cứ mỗi lần trị liệu 30 phút, một người bệnh phải dùng hết ≈ 600 lít khí nén. Như vậy, việc dùng chai bình khí nén khí đẩy trở để thay thế là khó thực thi vì khí hết nhanh, phải nạp lại định kỳ và đắt tiền.

Vài lưu ý khác:

- Do đặc điểm khí dung vào đường hô hấp sẽ làm lạnh niêm mạc, nên gây cảm giác khó chịu, thậm chí có hại nên đầu phun có thể được đặt một điện trở làm nóng khí ở ngay lỗ đi ra của thuốc vào mũi, miệng người bệnh ở nhiệt độ phù hợp sinh lý (ở $37 - 40^\circ\text{C}$). Nếu không, có thể lưu ý bệnh nhân cầm chặt phần đầu phun, thân nhiệt cũng góp phần làm ấm thuốc trước khi vào cơ thể.

- Đầu dẫn thuốc của dụng cụ phải phù hợp cho từng bộ phận của cơ thể: 2 ống cho mũi, hình thìa để ngậm cho miệng,...

- Hướng dẫn cách sử dụng: Đây là dạng hay dùng trong bệnh viện nên phải có nhân viên y tế hướng dẫn. Trước hết, nhân viên này pha chế thuốc theo đơn hay chỉ cách cho người bệnh biết cách phối hợp. Khi cho thuốc vào dụng cụ không được đổ quá cao để làm ngập đầu phun và lưu ý bệnh nhân cách hít thở để đưa thuốc vào được hiệu quả.



Hình 12.4. Đầu phun tạo khí dung với máy nén khí (Nebulizer)

a – Kiểu màng lọc, b – Kiểu vách ngăn (cột Vigreux).

1. Phần chứa thuốc; 2. Ống mao quản dẫn thuốc; 3. Ống dẫn khí từ máy nén khí;
4. Đầu dẫn thuốc, 4a. Kiểu cho miệng, 4b. Kiểu cho mũi.

Nhận xét:

Hệ thống dùng máy nén thích hợp cho nhiều người bệnh cùng trị liệu và chế tạo lắp đặt dễ dàng nên khá phổ biến ở nhiều bệnh viện nhất là ở khoa tai mũi họng.

Cũng trên nguyên tắc này, một máy tạo khí dung dùng cho cá nhân được chế tạo với hướng thu nhỏ công suất máy, hoặc đơn giản hơn là dùng quả bóp.

2.2.2. Thuốc khí dung đóng khí nén áp suất cao (Cannisters)

2.2.2.1. Nguyên tắc cấu tạo

Thuốc khí dung đóng khí nén - còn gọi là dạng khí dung hoàn chỉnh - là chế phẩm mà khi sử dụng, khí nén trong bình có khả năng đẩy thuốc khỏi đầu phun, thành hệ phân tán gồm các hạt mịn trong khí.

Dạng khí dung hoàn chỉnh tạo thành từ 3 thành phần chính: thuốc và khí đẩy và bình chứa.

- Thuốc đôi khi là thể rắn - bột mịn, song thường ở dạng lỏng (hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương - bột) với các tá dược như dung môi - chất dẫn, các chất phụ....

- Khí đẩy: là khí chịu nén và trợ, ngoài vai trò là khí đẩy, khí có thể là dung môi trong trường hợp dùng khí hoá lỏng. Sau khi đẩy thuốc ra khỏi bình, khí nén phải bay hơi nhanh, để lại thuốc tại nơi trị liệu.

- Bình chứa ngoài chức năng thông thường là chứa đựng thuốc, phải đáp ứng thêm vai trò phân phối thuốc bằng 1 van đặc biệt, phải chịu được áp lực, đảm bảo an toàn khi sử dụng và bảo quản.

2.2.2.2. Bình chứa

Bình chứa gồm 3 phần chính: vỏ bình, van, đầu phun - nút bấm và nắp bảo vệ.

- *Vỏ bình:*

Vỏ hay thân chứa thuốc và khí đẩy có dạng hình trụ như các chai lọ hoặc bình, nhưng phải có cổ phù hợp với van và đầu phun.

Vật liệu: Thủy tinh trung tính, nhựa dẻo, kim loại với điều kiện cơ bản là bền hoá học và chịu áp lực cao.

Các bình thủy tinh phải dày để chịu áp suất và có thể bọc nhựa dẻo (vinyl hoặc epoxy) phần thân bình (trừ cổ, miệng) để phòng tránh vỡ bình. Bình thủy tinh có ưu điểm là ít có phản ứng tương kỵ, ăn mòn do thuốc; giá rẻ. Nhược điểm: khối lượng lớn, dễ vỡ. Tuy vậy, chất liệu này vẫn chiếm đa số; đặc biệt thích hợp với khí dung có áp suất khí nén trung bình 2 - 3 atm.

Kim loại: như nhôm, thép, chịu áp suất tốt (3 - 7 atm), thường được đúc toàn bộ, giá khá rẻ. Tuy vậy, dễ tương kỵ với alcol ethylic, nước... nên cần phải tráng các lớp vecni bảo vệ bề mặt trong của bình, nhất là bình nhôm.

Nhựa dẻo được dùng chế các bình kiểu quả bóp, kiểu piston, kiểu xếp nếp... không dùng riêng cho bình đóng thuốc áp suất cao do kém chịu áp lực, mà chỉ dùng để bọc vỏ ngoài.

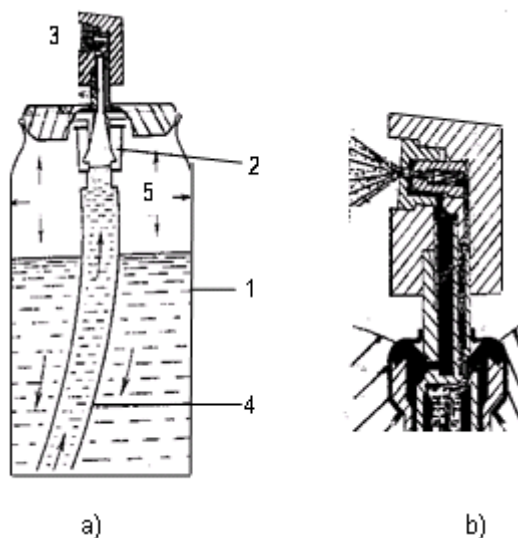
Thuốc khí dung thường đóng dưới áp suất dư 2 - 7 atm, nhưng nhà sản xuất phải lựa chọn vật liệu và cách chế tạo để bình có độ an toàn cao, chịu được điều kiện thử nghiệm 12,5 - 13,5 atm ở 54 → 55°C.

- Van:

Giữ bình kín dưới áp suất cao và cho thuốc thoát ra khi sử dụng với lượng thuốc ấn định. Có nhiều kiểu van được chế tạo phù hợp với kiểu cấu trúc của thuốc: hỗn dịch, bột nhũ tương, hay dung dịch và yêu cầu định liều hay không cần định liều.

Van không định liều hay van phun liên tục (continuous spray valves):

Khi nhấn lên van, thuốc sẽ phun những lượng phụ thuộc vào thời gian nhấn, thường vài giây, song có thể kéo dài hơn nếu cần; khi ngưng nhấn, van đóng lại.



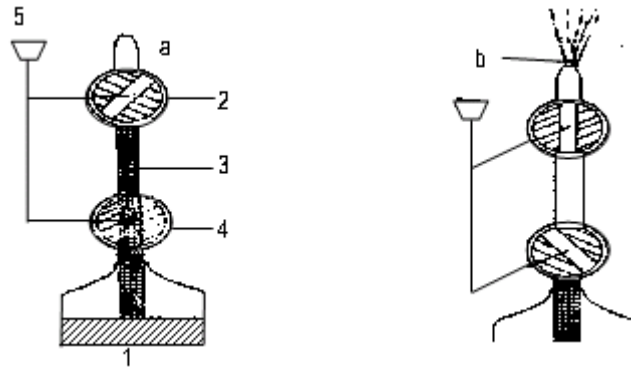
Hình 12.5. Cấu tạo hình sol – khí dùng khí nén đóng sẵn.

- a – Cấu tạo bình khí dung ở trạng thái van đóng. b – Trạng thái van mở
1. Vỏ bình. 2. Vòng đệm và lò xo. 3. Đầu phun.
4. Ống nhúng (mao quản) nhúng trong thuốc. 5. Khí nén.

Van định liều (Metering valves):

Van định liều cấp những liều thuốc chính xác, thường tính theo thể tích thuốc lỏng tương đương khoảng $50 \rightarrow 150\text{mg} \pm 10\%$ cho mỗi lần sử dụng và lưu lượng khoảng $0,5 - 2,0\text{g/s}$. Cấu tạo của van dựa trên nguyên tắc nén những thể tích thuốc chính xác vào một buồng trống tạo ra bởi một cơ cấu thích hợp.

Hình 12.6 là sơ đồ cấu tạo của một van định liều kiểu khoá kép, hoạt động ở thể thẳng đứng, gồm 2 khoá chuyển động xoay kiểu cánh quạt do lực đẩy của khí nén trên khối thuốc.



Hình 12.6. Sơ đồ cấu tạo van định liều kiểu khoá kép

1. Bình thuốc. 2. Khoá 1. 3. Buồng định thuốc. 4. Khoá 2.

5. Đầu nhấn – 5a: Trạng thái van đóng: định liều thuốc.

5b: Trạng thái van mở: phun thuốc.

Hình dạng của van còn bị chi phối bởi cách dùng thuốc: thuốc phun theo thể thẳng đứng hoặc dốc ngược bình (trong trường hợp dùng khí hoá lỏng).

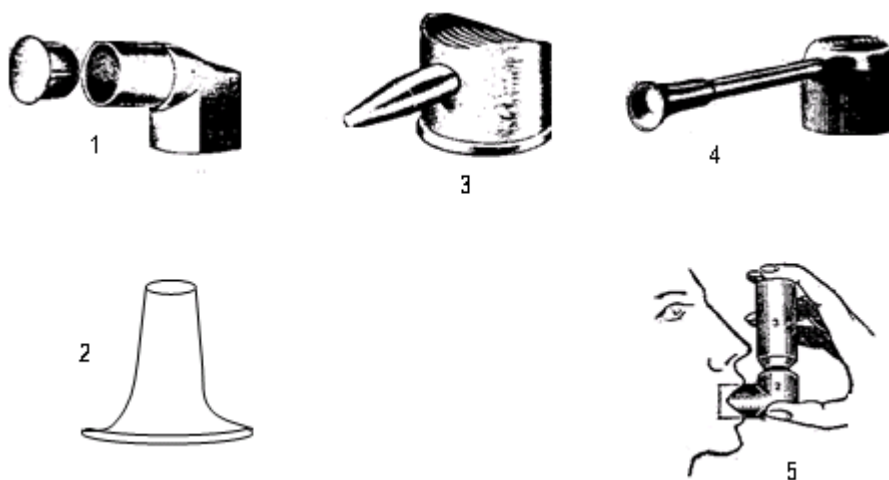
Đầu phun - nút bấm và nắp bảo vệ:

Đầu phun là một ống dẫn thuốc gắn liền với van, thường đồng thời là nút bấm để đẩy van về vị trí mở cho thuốc thoát ra được chế tạo liền một khối. Đầu phun thuốc có thể thẳng đứng hay nằm ngang và có hình dạng phù hợp với nơi sử dụng như miệng, mũi, tai.

Nắp bảo vệ có chức năng giữ đầu phun khỏi biến dạng và tránh ô nhiễm, phù hợp với chai, lọ, bình như nắp chai lọ thông thường.

2.2.2.3. Khí đẩy

Khí đẩy được nén vào bình chứa ở áp suất cao $2 - 7\text{ kgf/cm}^2$, với chức năng ép đẩy thuốc vào van và phun thuốc tạo ra hệ phân tán hạt trong khí.



Hình 12.7. Một số kiểu đầu phun và tư thế sử dụng

1. Kiểu hít qua miệng. 2. Kiểu phun xịt vào mũi. 3. Kiểu phun xịt vào răng.
4. Kiểu phun vào họng. 5. Tư thế hít thuốc với bình khí dung dốc ngược.

Khí đẩy có thể ở trạng thái khí hoặc trạng thái lỏng gồm 2 nhóm thông dụng: nhóm khí nén và nhóm khí hoá lỏng

Chức năng của khí đẩy:

Đẩy thuốc qua van để tạo hệ phân tán trong khí. Khí đẩy được coi như "trái tim" của bình thuốc khí dung.

Tham gia vào công thức pha chế của thuốc như là dung môi, chất pha loãng (khí hoá lỏng), hoặc tham gia vào hệ nhũ tương - bột.

Bảo vệ thuốc không bị ảnh hưởng của các tác động: độ ẩm, oxy, vi sinh vật xâm nhiễm từ môi trường. Với thao tác kỹ thuật phù hợp có thể đuổi hết oxy, không khí ra khỏi bình trước khi đóng thuốc, giúp cho thuốc thực sự được đóng trong môi trường khí trơ.

Yêu cầu chất lượng của khí đẩy: Có 2 đặc tính quan trọng của một khí đẩy được chọn dùng: đặc tính giãn nở tốt và an toàn trong sản xuất và sử dụng.

- Đặc tính giãn nở tốt: Trong điều kiện áp suất hoạt động của bình, giúp đẩy thuốc ra khỏi bình và phân tán thuốc thành hạt mịn.

Đối với nhóm khí trơ áp suất nén 3 - 7kg/cm², ở điều kiện này khí không hoá lỏng và giãn nở tốt, ở khoảng 3 đến 10 lần thể tích khí ra khỏi bình về áp suất thường.

Đối với nhóm khí hoá lỏng, ở áp suất tương tự, chúng tồn tại cả pha lỏng và khí, do vậy thể tích cùng 1 lượng khí được thu gọn nhiều lần, tiết kiệm được thể tích bình, nhưng vẫn đầy và phân tán thuốc tốt do khả năng tăng thể tích gấp khoảng 240 lần khi chuyển từ lỏng sang khí.

Mặt khác, độ tan cũng ảnh hưởng đến khả năng phân tán thuốc: các khí trơ rất ít hoặc không tan trong thuốc lỏng, song pha lỏng của khí hoá lỏng tan một phần trong thuốc lại là điều kiện thuận lợi cho phân tán thuốc mịn hơn, vì các giọt khí lỏng vỡ nhanh thành hơi trong không khí, một lần nữa phân chia hạt thuốc.

Cách đẩy và phân tán thuốc theo cách thứ nhất của pha khí là lực đẩy cơ học. Còn theo cách thứ 2 do pha lỏng của khí hoá lỏng là lực vật lý tạo bởi sức căng bề mặt giúp sự bay hơi nhanh, tức thì.

- Đặc tính an toàn của khí đẩy:

An toàn hoá lý hay tính trơ, không ảnh hưởng tới thuốc và vật liệu của bình, không gây cháy nổ.

An toàn sinh học: không độc cho người sử dụng.

An toàn môi trường: không làm hại môi sinh, môi trường.

Các yêu cầu khái quát trên mang tính hướng dẫn, không thể có một khí đẩy đáp ứng được trọn vẹn, mà sự lựa chọn sao cho đáp ứng được càng nhiều càng tốt yêu cầu trên.

Một số khí đẩy hay dùng:

Có hơn 10 chất được ghi nhận, được phân biệt thành 2 nhóm: nhóm khí nén và nhóm khí hoá lỏng.

- Các khí nén gồm 3 chất: khí carbonic, khí nitơ và khí nitơ oxid.

Khi nén trong bình khí dung để thực hiện chức năng đẩy, phun thuốc, các khí này tuân theo định luật Boyle:

$$P = k \cdot \frac{1}{V}$$

Trong đó:

P: áp suất (atm) - áp suất nén khí ban đầu.

V: thể tích của hệ (cm³) = không thay đổi.

k: hệ số, ở nhiệt độ ổn định, P.V = const.

Từ áp suất đóng gói về áp suất thường trong sử dụng, các khí nén này giãn nở tốt. Như vậy, áp suất khí trong bình giảm dần sau mỗi lần sử dụng, đây là nhược điểm lớn nhất của chúng. Do đó thường áp suất ban đầu của bình phải cao 6 - 7 atm, sao cho áp suất tối thiểu khi hết thuốc là 3 atm, tương đương với 15 - 50% dung tích bình chứa.

Áp dụng: hay dùng cho khí dung hỗn dịch, dung dịch hoặc dạng bột để dùng ngoài.

Do đặc tính trơ, được coi như có khả năng bảo quản, ổn định hoạt chất nên nhóm này còn dùng rộng rãi để sản xuất dạng phun xịt trong mỹ phẩm như xà phòng shampoo, kem đánh răng, keo xịt tóc,... thực phẩm: si rô, gia vị,...

Để khắc phục nhược điểm giảm áp trong sử dụng, các bình được cải tiến như đóng khí nén dưới đáy bình, khí nén được kiểm soát qua 1 piston, cho mỗi lần nén phụt thuốc lên trên qua van, hoặc hỗ trợ bằng bình kiểu quả bóp,...

Lưu ý: Dù được coi là khí trơ, phù hợp với đa số các hoạt chất trong dược phẩm, mỹ phẩm nhưng các khí này có khả năng gây ngạt nên chỉ thích hợp với thuốc dùng ngoài, ít dùng cho thuốc qua đường hô hấp. Riêng khí carbonic có thể tương kỵ với một số vật liệu như các hợp kim nhôm, titan..., hoặc hoà tan trong nước làm giảm pH, làm tủa một số chất như calci..., vì vậy nên dùng trong sol - khí lỏng dung môi khan. Ở khía cạnh bảo vệ môi trường, việc dùng, thải nhiều khí carbonic có thể gây hiệu ứng nhà kính, làm tăng nhiệt độ của trái đất.

Các khí hoá lỏng: Gồm 2 nhóm chính là hidrocarbon và halocarbon, được sản xuất tồn trữ dưới dạng hoá lỏng.

Các khí hoá lỏng được đóng trong bình khí dung luôn tồn tại 2 pha: pha khí và pha khí lỏng trong trạng thái cân bằng tùy áp suất nén và nhiệt độ. Do áp suất của bình được duy trì khá đều trong suốt quá trình sử dụng từ 2 - 6 atm, đồng thời chiếm $\leq 25\%$ dung tích bình chứa và khả năng giãn nở thể tích khi về áp suất thường tới 240 lần. Bình khí dung chứa khí hoá lỏng có thể dốc ngược khi dùng.

Nhóm hidrocarbon gồm 3 chất:

Propan (C_3H_8) : A70

n - Butan (C_4H_{10}) : A17

Isobutan(C_4H_{10}) : A31

Các chất này bền vững nếu có hiện diện của nước và không gây tương kỵ với đa số dược chất. Có thể dùng riêng từng chất, song thông dụng hơn là phối hợp các chất với nhau để phù hợp với hoạt chất, ví dụ hỗn hợp CAD30 gồm n - Butan (60) + Isobutan (29) + Propan (11)%. Hoặc phối hợp với các halocarbon để hạn chế khả năng cháy của nhóm này. Cũng có thể phối hợp với chất dimethyl ether ($CH_3 - O - CH_3$) - một khí đẩy khác, để tăng khả năng hoà tan hoạt chất thân nước. Nói chung tùy loại khí dung, trong hỗn hợp khí đẩy, hidrocarbon tham gia $\approx 5 - 95\%$ (W/W), như dạng nhũ tương - bột, nhóm này thường chiếm 4 - 5%, dạng lỏng (hỗn dịch, dung dịch), nhóm này chiếm 50 - 95% khí đẩy được dùng. Sự phối hợp các khí được xác định bởi các phương trình toán - lý để tạo các công thức có áp suất hơi mong muốn.

Nhóm halocarbon gồm 7 chất thông dụng:

Dichloro difluoro methan	= $C Cl_2 F_2$	(Propellant 12, Freon 12)
Dichloro tetrafluoro ethan	= $C_2 Cl_2 F_4$	(Propellant 114, Freon 114)
Trichloro monfluoro methan	= $C Cl_3 F$	(Propellant 11, Freon 11)
Chlorodifluoro ethan	= $C_2 H_3 Cl F_2$	(Propellant 142 ^b)
Hepta fluoro propan	= $C_3 H F_7$	(Propellant 227)
Difluoro ethan	= $C_2 H_4 F_2$	(Propellant 152 ^a)
Tetra fluoro ethan	= $C_2 H_4 F_2$	(Propellant 134 ^a)

Đây là các chất nhân tạo, đắt tiền so với các hidrocarbon vốn là các chất thu từ thiên nhiên.

Các chất trên được sử dụng trong nhiều loại khí dung, có thể dùng riêng hay phối hợp 2 hoặc 3 chất. Đặc biệt với các dạng khí dung phân liều dùng qua đường hô hấp nhóm 3 chất chloro fluoro carbon 12, 114, 11 hay sử dụng nhất.

Về khía cạnh môi trường, các chất chloro fluoro carbon hiện đang được khuyến cáo hạn chế sử dụng (trừ dạng phân liều dùng cho đường hô hấp), vì cho rằng chúng là một trong những nguyên nhân phá hủy tầng ozon và gây hiệu ứng nhà kính. Các chất fluoro carbon không có tác hại này, song về đặc tính an toàn, không độc, khả năng phân tán không bằng nhóm trên.

Lưu ý sử dụng: các khí hoá lỏng khi phun trực tiếp cho cảm giác lạnh hoặc ớn lạnh trên da, niêm mạc và có thể kích thích nhu mô phổi. Nhưng do đa số các khí hoá lỏng thoát khỏi thuốc rất nhanh và việc sử dụng các van đặc biệt nên các khí này hiện được coi là rất an toàn. Riêng trong bào chế cần có chế độ bảo vệ công nhân bằng các biện pháp chống ngạt, chống cháy nổ, chống bỏng lạnh do

tiếp xúc.

Mặc khác, mỗi chất có độ bền khác nhau nên phải xem xét kỹ trong bào chế, như nhóm chloro fluoro carbon nếu có mặt của >5% nước trong thuốc, có thể bị phân huỷ, gây độc và tương kị.

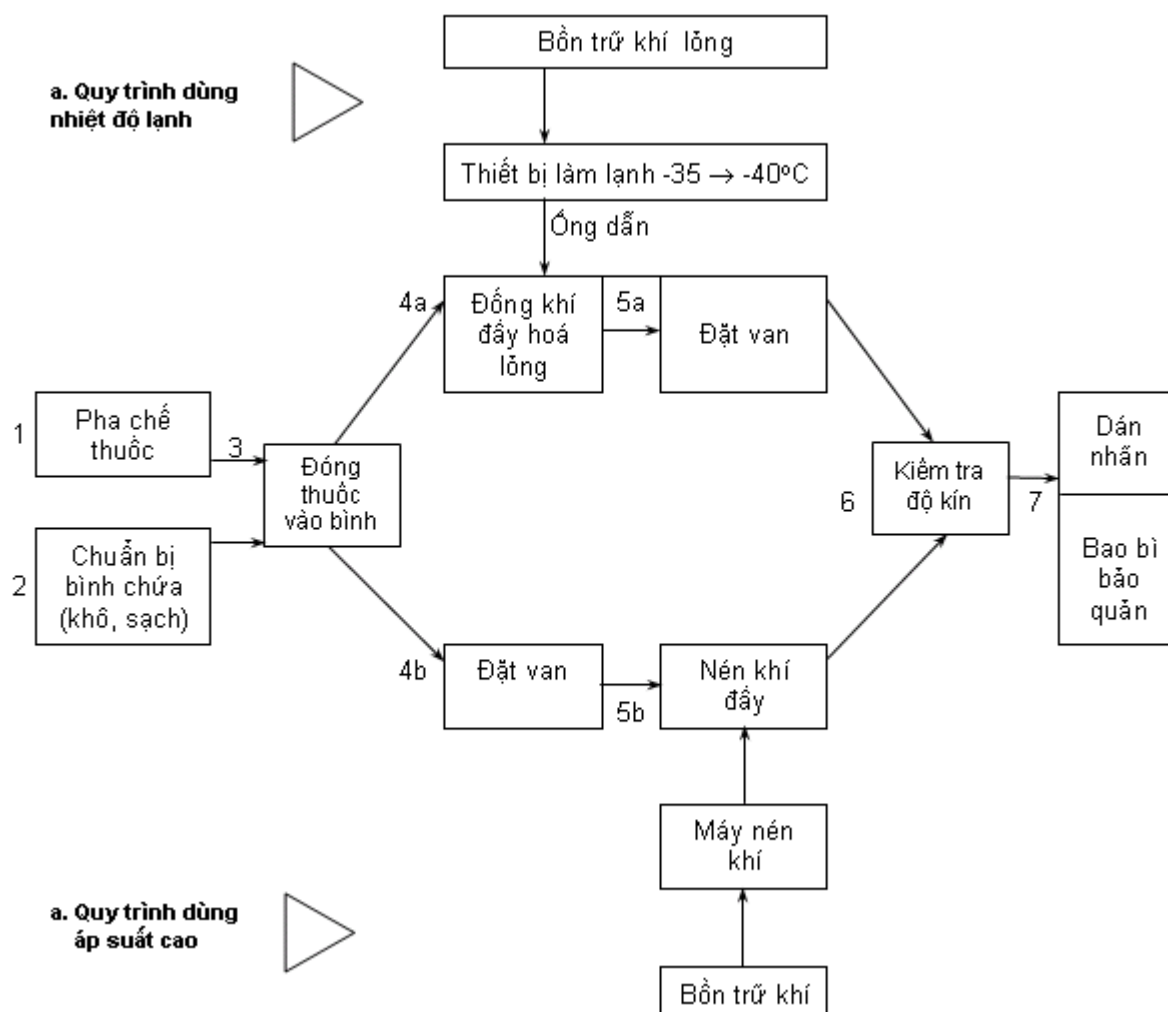
2.2.2.4. Quy trình sản xuất thuốc khí dung đóng sẵn khí đẩy ở áp suất cao

Do đặc điểm nhạy cảm với nhiệt độ khác nhau của khí đẩy, 2 quy trình bào chế được tiến hành gồm:

- Quy trình dùng áp suất cao, nhiệt độ cao: thường sử dụng áp suất cao để nén khí đẩy vào bình thuốc đã đóng sẵn van. Kỹ thuật này áp dụng được cho cả hai loại khí đẩy, khí nén (khí nén hoá lỏng).

- Quy trình lạnh: dùng riêng cho khí nén hoá lỏng.

Quy trình sản xuất của cả 2 cách đều có 7 giai đoạn như sơ đồ 12.8.



Hình 12.8. Sơ đồ quy trình sản xuất thuốc khí dung đóng sẵn khí đẩy ở áp suất cao

Một số nhận xét:

- Thứ tự thao tác: Hai quy trình đều có 7 thao tác chính: pha chế thuốc, chuẩn bị bình chứa, đóng thuốc vào bình..., dán nhãn và hoàn thiện bao bì bảo quản.

Nhưng có 2 thao tác thực hiện trước hay sau tùy quy trình là: đặt van và đóng khí đẩy. Ở quy trình dùng áp suất cao, van có vai trò giữ khí trong bình, nên van được đặt trước. Ngược lại, với khí hoá lỏng có thể thao tác như cân, đóng rót một chất lỏng thông thường, vì ở nhiệt độ lạnh âm - 40 đến - 35°C, pha khí chưa hình thành, van được đặt sau khi đã đóng khí hoá lỏng trong bình.

- *Pha chế thuốc*: Thuốc chứa trong bình khí dung có thể bào chế dưới dạng dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương như các dạng thuốc khác. Song với sự tham gia của khí đẩy sẽ xuất hiện những vấn đề mới, như độ tan của hoạt chất trong dung dịch, khả năng phân tán và kết tinh trở lại của chúng trong hỗn dịch... chắc chắn có ảnh hưởng bởi áp suất bề mặt do khí nén gây ra. Đặc biệt với kiểu nhũ tương - bọt, mà khí đẩy tham gia vào tương nội của nhũ tương D/N, sẽ có sự phối hợp của khí đẩy ngay trong quá trình pha chế. Những vấn đề khác như độ mịn của hạt phân tán trong sử dụng, khả năng phân li, tính sinh khả dụng của thuốc... là những vấn đề rất phức tạp, không trình bày chi tiết ở tài liệu này. Sau đây là một số tóm lược:

+ *Dạng dung dịch*: dung môi có thể là khí hoá lỏng CFC, HFC... hoặc đơn thuần là nước, ethanol, glycerin nếu dùng khí đẩy CO₂, N₂..., song sự phối hợp giữa khí hoá lỏng với các dung môi ethanol, PEG, propylenglycol, aceton hay được áp dụng.

Các hoạt chất trong dạng này như vitamin C, adrenalin, oxymetazolin, ephedrin, isoproterenol, atropin,...

+ *Dạng hỗn dịch*: chất dẫn được lựa chọn trên cơ sở như với dung dịch, song các chất phụ phức tạp hơn: chất chống đông tụ, tách lớp, gây phân tán (sorbitaneste, lecithin, glycol và dẫn chất...), các chất làm trơn, chống bám dính van, mao quản (acid oleic, parafin,...).

Hoạt chất phải tán siêu mịn. Ví dụ: Hoạt chất như đề xông hít 1 - 5µm, dùng tại chỗ nhỏ hơn 50µm. Các nhóm hoạt chất là kháng viêm, kháng sinh, co mạch như hydrocortison, dexametazon, oxytetracyclin, fusafungin, ephedrine sulfat, isoproterenol sulfat,...

+ *Dạng nhũ tương*: Nếu cấu trúc N/D, sử dụng các khí đẩy thân dầu nên cấu trúc này tồn tại trong quá trình sử dụng, dưới dạng hạt mịn.

Nếu cấu trúc D/N, khí đẩy hoà tan 1 phần trong dầu (pha nội), tạo hệ nhũ tương - bọt đặc biệt. Các hoạt chất ở dạng này: tinh dầu bạc hà, long não, menthol, vitamin A, D, E; dexpanthenol... Cấu trúc bọt xốp có thể dùng ngoài da hoặc dùng qua đường miệng.

Các chất phụ dùng cho nhũ tương như: triethanol amin stearat, polyoxy ethylen glycol,... các dầu thực vật, khoáng vật...

Như vậy, việc lựa chọn dung môi, chất phụ (chất diện hoạt, bảo quản...) trong dạng thuốc này cũng phải tuân thủ các nguyên tắc chung tùy các yếu tố: độ tan, độ mịn... của hoạt chất. Khi thuốc được đóng gói, tùy cấu trúc của hệ và sự lựa chọn chất đẩy mà hình thành một số thông số chung có thể tham khảo trong thiết kế thuốc (xem bảng 12.1).

Bảng 12.1. Thống kê các thông số tiêu biểu trong khí dung

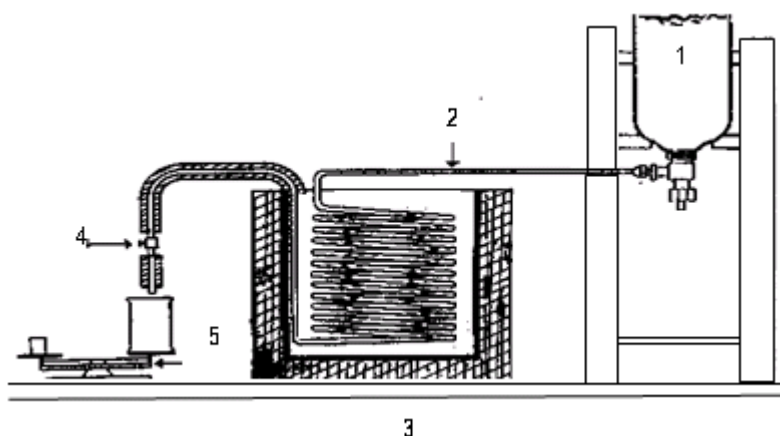
STT	Nội dung	Khí dung mịn φ hạt < 50µm	Khí dung thô φ hạt ≥ 50 - 200µm	Khí dung bọt (Nhũ tương D/N)
1	Tỷ lệ thuốc so với dung tích bình (%)	2 - 20	20 - 75	90 - 95
2	Tỷ lệ khí đẩy (%)	80 - 98	25 - 80	5 - 10 (có 10 - 15% khí)

				tham gia vào cấu trúc nhũ tương)
3	Khí đẩy được chọn	CFC, HFC, (khí trơ ít dùng)	CFC, HFC N ₂ , N ₂ O, CO ₂	CFC, HFC N ₂ O, CO ₂
4	Áp suất ban đầu của khí đẩy (PSI Pounds per square inch, ở 20°C)	30 - 40	25 - 30 (90 - 100 với khí trơ)	35 - 40 (90 - 100 với khí trơ)

- Quy trình nhiệt độ lạnh: chỉ áp dụng cho khí hoá lỏng CFC: (Propellant 11, 12, 114) phải có thiết bị làm lạnh khí xuống - 35 → - 40°C (thường dùng tuyết carbonic hoặc tuyết khô acetone... Ở nhiệt độ này, khí hoá lỏng hoàn toàn). Không dùng cho khí hoá lỏng hydrocarbon vì dễ thoát khí khỏi thiết bị, gây cháy nổ và thậm trọng với loại florocarbon vì dễ thoát khí gây ngạt. Lượng khí lỏng đóng vào từng chai/lọ/bình được xác định bằng phép cân.

- Quy trình dùng áp suất cao nén khí: phải có thiết bị nén khí ở áp suất cao 80 - 150 PSI, trong một chu trình kín, có thể áp dụng cho cả khí nén hoặc khí hoá lỏng:

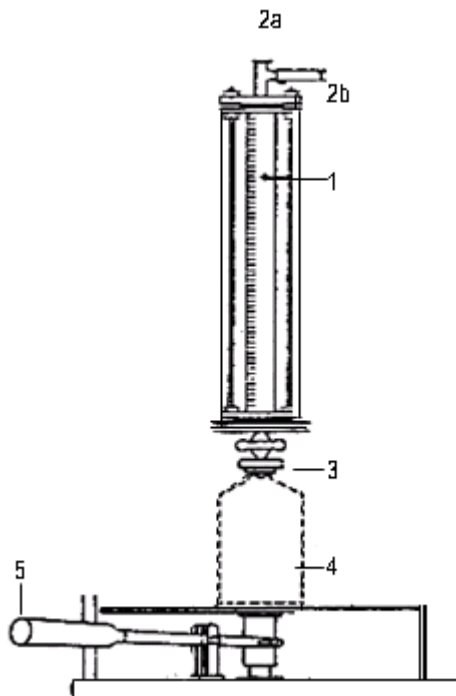
+ Với khí hoá lỏng: dùng một burette có thể đo những thể tích nhất định 100 - 1000 ml khí hoá lỏng, nén từ bồn trữ vào bình chứa thuốc đã đóng van. Hệ thống đóng khí này có một van 3 ngã vừa nhận khí hoá lỏng, vừa có thể nối với máy nén khí hoặc bình khí trơ nitơ N₂ để đẩy khí từ buret vào bình thuốc. Hệ thống được kiểm soát bằng đồng hồ đo áp suất và số phụ tùng khác (xem hình 12.9; 12.10).



Hình 12.9. Sơ đồ thiết bị đóng khí đẩy trong sản xuất thuốc khí dung theo phương pháp ở nhiệt độ lạnh

1. Bồn trữ khí CFC. 2. Ống dẫn khí. 3. Tủ lạnh - 35 đến - 40°C.
4. Van chỉnh lượng khí lỏng. 5. Cân xác định lượng khí vào bình.

+ Với khí nén: Các khí này được tồn trữ trong các bồn chứa ở áp suất cao (≈ 150PSI), nên có thể bơm vào bình chứa thuốc đã gắn van, qua đường ống nối với 1 đầu bơm có gắn áp kế, điều chỉnh bằng tay hoặc cài đặt tự động. Trong trường hợp cần hoà tan một lượng lớn khí đẩy trong thuốc, khí carbonic, nitơ dioxit được bơm vào trong trạng thái lỏng bình khí nén khí. Trường hợp để tăng lượng khí đẩy trong bình cũng dùng 2 khí trơ trên.



Hình 12.10. Sơ đồ đóng khí đầy vào bình thuốc khí dung bằng phương pháp áp suất với buret

1. Thân buret có vạch khắc thể tích (ml).
2. Khoá 3 ngã; 2a: Dẫn khí đẩy từ buồng chứa.
- 2b: ống nối với máy nén khí hoặc bình nitơ.
3. Khoá dẫn khí đẩy qua van vào bình thuốc.
4. Bình đã đóng thuốc và đặt van.
5. Đòn bẩy.

Trong cả 2 quy trình dùng nhiệt độ lạnh hoặc dùng áp suất cao đều có thao tác đuổi không khí khỏi bình trước khi đóng khí đầy. Có thể thực hiện bằng hút chân không liên kết với nén khí trong quy trình dùng áp suất cao, hoặc đơn giản đặt vào bình một ít khí hoá lỏng, khí hoá hơi sẽ ở lại bình và đuổi không khí khỏi bình.

Ở quy mô công nghiệp, quy trình dùng áp suất cao được ưa chuộng hơn vì nhiều lý do: ít bị ô nhiễm từ môi trường; ít thoát khí đầy; máy đóng năng suất cao (đóng trong lồng kín nhiều bình, đóng bằng máy xoay tròn nhiều đầu bơm tự động). Phương pháp lạnh năng suất không cao,... song được dùng nếu quy mô nhỏ và dạng đóng van phân liều do áp suất ổn định khi dùng khí hoá lỏng.

Thao tác kiểm tra độ kín: rất đơn giản, nhúng bình đã hoàn chỉnh trong nồi cách thuỷ ở 54 - 55°C, phát hiện bình hở để loại bỏ nếu thấy xuất hiện bọt khí.

Thao tác dán nhãn và hoàn chỉnh bao bì: tương tự như các dạng thuốc khác. Do bình khí dung bằng các vật liệu kim loại, hoặc phủ nhựa nên thường in sẵn nhãn hiệu trong khâu sản xuất bao bì, nên không phải dán nhãn.

Bảo quản: các bình khí dung luôn ở trạng thái áp suất cao nên không được để nén bình, chọc vật cứng, nhất là không chế nhiệt độ nơi tồn trữ < 50°C... để tránh nổ bình hoặc nổ cháy với những chất khí đầy dễ cháy.

2.2.3. Sơ lược về bào chế một số dạng thuốc khí dung khác

2.2.3.1. Dụng cụ tạo thuốc khí dung khô (Dry powder generators)

Có thể tạo hệ phân tán các hạt mịn hoạt chất trong khí bằng bình khí nén, song đơn giản và hiệu quả nếu dùng các dụng cụ tạo bột thuốc vi mịn, để bệnh nhân hít thuốc qua đường miệng, mũi. Cách trị liệu bằng hoạt chất dạng bột khô rất hiệu quả vì thuốc không bị pha loãng, phân tán bởi dung môi, ít ảnh hưởng bởi các chất phụ.

Các kiểu dụng cụ: có 3 kiểu chính: kiểu ống hút có vít xoay, kiểu đĩa hút và kiểu hộp hít chạy điện.

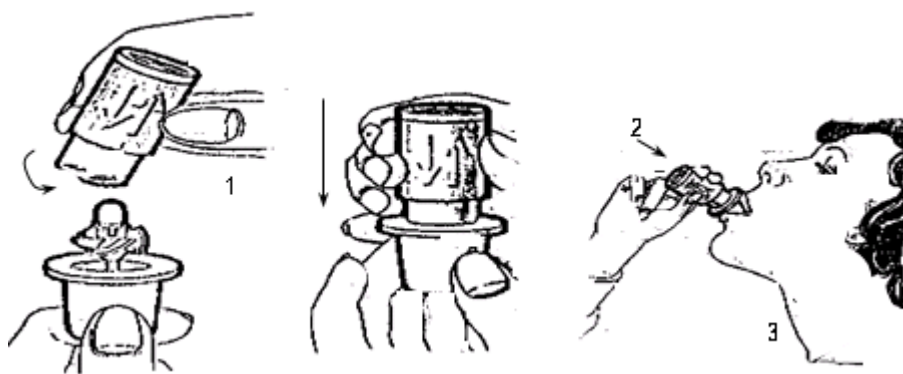
Kiểu thuốc ống hút có vít xoay (Spinhalers)

Dụng cụ gồm 2 phần:

- Phần miệng để hút; đồng thời mang một vít có cánh quạt ở trong để xoay làm mịn hạt thuốc.
- Phần thân là một hình ống để giữ hạt thuốc được phân tán và có cơ cấu khớp với phần miệng để xoay cánh quạt khi ấn lên xuống (hình 12.11).

Sử dụng:

- Dụng cụ bán kèm theo các thuốc bột đóng nang gelatin đặc biệt (Rotacap) với liều thích hợp. Có thể gặp thuốc kháng sinh, kháng viêm, giãn phế quản... như sulfamid, oxytetracyclin, hydrocortison, salbutamol... thường trình bày ở dạng này.



Hình 12.11. Thuốc ống hút kiểu Spinhalers

1. Ống tháo rời và nắp nang thuốc (cartridge).
2. Ấn phần thân lên xuống vài lần cho vít xoay... 3. Tư thế hút thuốc qua miệng.

- Khi hút phải tuân thủ các hướng dẫn, đặc biệt luồng khí được tạo ra do chính người bệnh hít vào, vì vậy sự cộng tác của họ là rất quan trọng.
- Sau mỗi lần dùng phải vệ sinh dụng cụ và được dùng lại cho lần sau.

Kiểu thuốc đĩa hút (Diskhalers)

Cấu tạo và sử dụng: gồm một hộp có đầu để hút, trong hộp đựng 1 đĩa tròn, có đục lỗ xung quanh. Mỗi lỗ trên đĩa chứa một liều thuốc bột mịn, khi lỗ chứa thuốc tới đầu hút, người bệnh hút thuốc qua miệng. Hết liều thuốc, đến lần sau, quay đĩa cho liều thuốc mới tới đầu hút và sử dụng. Mỗi hộp có thể có tới 60 liều thuốc dùng 20 - 30 ngày, rất thích hợp cho bệnh nhân bị hen suyễn, dị ứng đường hô hấp mãn tính.

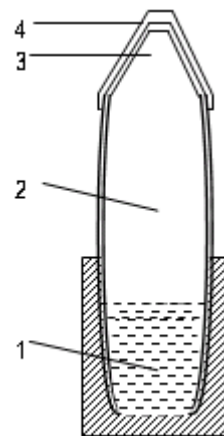
Kiểu hộp thuốc hút chạy điện (Turbohalers)

Nguyên tắc cấu tạo: tương tự kiểu vít xoay, song cơ cấu lớn hơn để có thể hút, hút qua đường mũi, miệng và đĩa xoay hình xoắn ốc thẳng đứng trong hộp được chạy bằng một motor điện để phân tán thuốc tốt hơn. Thuốc được phân liều dùng cho máy có thể là viên nén, nang thuốc, thuốc bột.

2.2.3.2. Thuốc ống hút (Inhalers)

Kiểu phân tán hoạt chất ở trạng thái khí, dùng cho các chất dễ bay hơi, thăng hoa: tinh dầu bạc hà, long não, menthol, eucalytol,... Hoạt chất được trộn trong tá dược dầu sáp và ép thành khối xốp bằng vật liệu thích hợp, đặt trong ống.

Cấu tạo: (xem hình 12.12).



Hình 12.12. Sơ đồ cấu tạo của ống hít

1. Phần thân chứa khối thuốc xốp, dễ bay hơi.
2. Phần đầu rỗng giữ thuốc ở trạng thái khí.
3. Miệng ống để hít qua mũi.
4. Nắp bảo vệ.

2.2.3.3. Máy xông hơi (Evaporation - condensation generators)

Nội xông hoặc lều xông, phòng xông hơi để giải cảm, trị nhiễm trùng đường hô hấp, hoặc tắm hơi như một liệu pháp vật lý chữa bệnh, giảm stress được dùng rất lâu trong dân gian hay y học cổ truyền đông tây.

Trong liệu pháp trên tác dụng của hơi nước ở nhiệt độ cao vừa phải có tác dụng trị bệnh và hiệu quả hơn nếu phối hợp với các dược liệu cây cỏ hoặc hoạt chất dễ cuốn theo hơi nước: các tinh dầu (bạc hà, bạch đàn, ngũ thảo, sả, hương nhu)...., menthol, long não, cineol, các mùi thơm thích hợp,...

Máy xông hơi dựa trên, cơ sở trên, dùng điện và thường điều chỉnh tự động cung cấp hơi nóng ẩm ổn định ở nhiệt độ 43°C. Khi dùng có thể phối hợp với các thuốc sát khuẩn loại tinh dầu hoặc không. Rất hiệu quả để xông mũi - họng trong trường hợp viêm xoang, sổ mũi, cảm lạnh. Sử dụng đơn giản, gọn nhẹ.

2.2.3.4. Máy tạo khí dung bằng siêu âm (Ultrasonic nebulizers)

Máy tạo khí dung có rung động siêu âm ≈ 1 MHz, tác động lên một lá kim loại mỏng, trên đó các giọt dung dịch thuốc được nhỏ vào đều đặn. Các giọt thuốc được phân chia thành hạt rất mịn $\approx 5\mu\text{m}$, phân tán trong không khí của 1 lồng kín, có ống dẫn cho bệnh nhân hít - hút. Máy thường dùng cho điều trị ở bệnh viện và giá thành đắt.

2.2.3.5. Bình thuốc khí dung kiểu piston

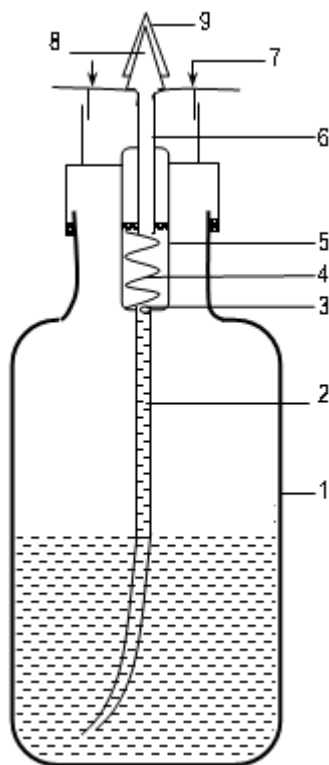
Bình phun thuốc dạng lồng, chủ yếu là dung dịch thuốc theo cơ chế lực đẩy cơ học, bằng piston nén không khí có sẵn trong bình, đẩy thuốc qua đầu phun.

Cấu tạo và hoạt động (xem hình 12.13):

- Bình chứa: thường bằng chất dẻo, cứng với dung tích $\approx 30 - 70$ ml (hay gấp trong dược phẩm) hoặc lớn hơn (hay dùng trong mỹ phẩm). Thuốc chỉ nên đựng tối đa 50% dung tích bình để lượng khí tương đối lớn dễ dàng cho bơm thuốc. Bình được gắn đầu phun, hoạt động như cơ chế nén khí

trong xy lanh - piston.

Hoạt động: Khi ấn đầu phun lần thứ nhất, piston hạ xuống, không khí trong bình bị nén. Buồng ra, lò xo đẩy piston chuyển về vị trí cũ trong lòng buồng định liều thuốc, đóng vai trò như một xy lanh, tạo chân không khiến van mở - hòn bi được đẩy lên, thuốc sẽ ép vào đầy buồng, van sẽ đóng lại. ấn đầu phun lần 2, thuốc bị ép chảy vào một đường dẫn xoắn trong đầu phun dẫn đến lỗ phun thuốc ra ngoài, thành các hạt rất mịn. Buồng piston, hiện tượng lại lặp lại, thuốc vào buồng định liều, sẵn sàng cho lần ấn sau.



Hình 12.13. Cấu tạo bình khí dung kiểu piston

1. Bình chứa thuốc.
2. Ống nhúng, dẫn thuốc.
3. Van (kiểu hòn bi thủy tinh).
4. Lò xo đẩy piston.
5. Buồng chứa thuốc (lòng cylinder).
6. Ống phun mang piston.
7. Vai để ấn đầu phun.
8. Lỗ phun thuốc.
9. Nắp bảo vệ.

Bình kiểu này thích hợp cho dạng dung dịch hoặc nhũ tương, hỗn dịch thật loãng vì áp suất nén không cao. Có thể tận dụng được bình chứa bằng cách làm sạch và thêm thuốc. Đặc biệt góp phần giảm nhẹ các nhược điểm dùng các khí CFC, và halocarbon cũng như các khí khác: đắt tiền, ô nhiễm môi trường,...

Tuy vậy, khó áp dụng cho thuốc đậm đặc hoặc phải ấn bằng tay, không phải đối tượng nào cũng ưa sử dụng.

Ngoài ra, còn gặp dạng thuốc phun qua đầu phun gắn trên bơm tiêm, bình khí dung kiểu quả bóp cao su hoặc bằng chất dẻo xếp nếp.

3. MỘT SỐ NỘI DUNG KIỂM NGHIỆM TRONG BÀO CHẾ THUỐC KHÍ DUNG

Các nội dung đo lường kiểm nghiệm trong nghiên cứu, trong sản xuất thuốc khí dung cũng gồm phần chung như các thuốc khác và những phần đặc trưng của dạng thuốc: áp suất khí nén, phân bố cỡ hạt, khả năng phân liều của van, đặc tính an toàn: điểm bắt lửa, khả năng chịu áp lực...

3.1. Kiểm nghiệm nguyên phụ liệu

Hoạt chất, chất đẩy và các chất phụ khác theo quy định của Dược điển.

3.2. Kiểm tra, kiểm soát bán thành phẩm

Thuốc đậm đặc sau khi pha chế, trước khi đóng gói trong bình với khí đẩy.

Ở các nội dung này ngoài các chỉ tiêu đánh giá thường thấy về hoá - lý, còn thấy các kiểm nghiệm đặc biệt: áp suất hơi, khả năng tương hợp và đẩy thuốc của khí đẩy... được xây dựng từ các nghiên cứu về độ ổn định của chế phẩm và độ kín của bình.

3.3. Kiểm nghiệm bao bì

Trước khi đưa bao bì vào sản xuất, các mẫu được trích xuất để kiểm nghiệm. Do bình đựng thuốc khí dung có nhiều phần, nên cần kiểm từng phần tháo rời của chúng, bao gồm:

3.3.1. Thân bao bì (lọ/chai/bình)

Dung tích hay khả năng chứa, khối lượng của bao bì. Các khuyết tật, nhất là ở đáy, miệng, vai bao bì. Các kiểm nghiệm về vật liệu chế tạo bình cũng được tiến hành.

3.3.2. Các phụ tùng

Ống nhúng, van, đầu bấm được kiểm nghiệm theo các quy định cụ thể, đặc biệt nếu van phân liều phải kiểm nghiệm chỉ tiêu khả năng phân liều của chúng.

Khả năng phân liều của van có thể tiến hành như sau: Lấy 25 van bất kỳ cho mỗi mẫu, ráp với bình chứa thích hợp đã đóng dung dịch thử (S_T) và đầu bấm. Để ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ với áp suất thường. Bấm van ít nhất trong 2 giây để đẩy hết lượng dung dịch thử và lặp lại 10 lần. Cân tổng lượng dung dịch thử Mst. Tính ra liều hay thể tích. Mỗi van lặp lại kết quả 2 lần hay 50 kết quả/mẫu.

$$\text{Thể tích của van } (\mu\text{l}) = \frac{\text{Khối lượng ST (mg)}}{10.d}$$

Trong đó: d: Tỷ trọng của mẫu.

Mst: Tổng lượng dung dịch thử.

(S_T): Dung dịch thử, dùng hỗn hợp khí đẩy CFC với alcol etylic hoặc isopropyl myristat với lượng thích hợp để có các dung dịch với tỷ trọng phù hợp, tương đương tỷ trọng các thuốc hay gắp. Có 3 công thức để lựa chọn hoặc thử trên cả 3 để tham khảo, gồm S_{T1} , S_{T2} , S_{T3} (xem bảng 12.2).

Bảng 12.2. Công thức pha chế dung dịch thử S_T

TT	Tên chất	Khối lượng (% W/W)		
		S_{T1}	S_{T2}	S_{T3}
1	Dicloro difloromethan	25	49,95	50,25
2	Dicloro tetrafloro ethan	25	49,95	24,75
3	Isopropyl myristat	0,1	0,10	0,10
4	Alcol etylic	49,9	00	00
5	Tricloro monofloro methan	00	00	24,90

Tỷ trọng ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$	1,092	1,384	1,388
-------------------------------------	-------	-------	-------

Yêu cầu: Van phải đạt giới hạn sai số tùy thể tích van:

Với van có liều nhỏ hơn hoặc bằng 54 μl : giới hạn sai số cho phép $\pm 15\%$.

Với van có liều từ 55 đến 200 μl : giới hạn sai số cho phép $\pm 10\%$.

Ngoài ra, nếu gặp trường hợp: có 3 lần thử không đạt (trong 50 lần), được phép lấy lại mẫu với 25 van mới. Nếu có 4 lần thử không đạt, mẫu không được chấp nhận,...

3.4. Kiểm nghiệm thành phẩm

Các kiểm nghiệm thông thường: định tính, định lượng, các chỉ tiêu lý hoá (hàm ẩm, pH, khối lượng thuốc, khối lượng bao bì,...), chỉ tiêu vi sinh, sinh học...

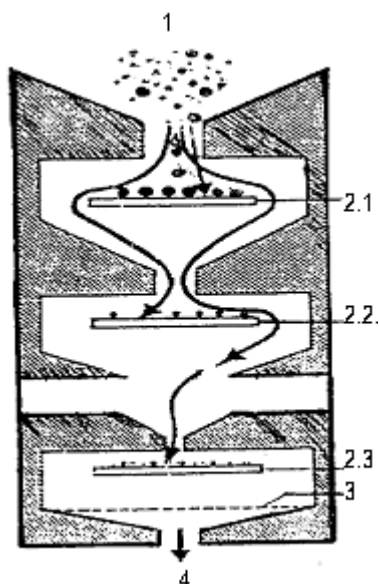
Các kiểm nghiệm đặc biệt: áp suất, phân liều thuốc (thể tích và hàm lượng hoạt chất), đặc tính của hệ phân tán trong khí: bột xốp, kích thước hạt.

3.4.1. Kích thước hạt

Kích thước hạt được kiểm nghiệm bằng máy hay dụng cụ phân loại hạt, hoạt động theo nguyên tắc va chạm phân tầng (cascade impactor), xem hình 12.14.

Máy gồm 3 phân tầng. Thuốc được nén vào máy do sức đẩy của khí nén và đi qua máy đồng thời với lực hút chân không, các hạt lớn sẽ va chạm và bị giữ ở đĩa 1, các hạt nhỏ hơn được giữ ở 2 tầng sau. Thu gom thuốc ở từng đĩa và đánh giá qua kết quả phân tích cỡ hạt so với mẫu chuẩn để so sánh cỡ hạt của thuốc trong khoảng từ 0,1 - 30 μm và kết hợp định lượng hoạt chất trong từng lớp.

Độ mịn hay kích thước hạt khi phun xịt thuốc còn có thể thực hiện đơn giản bằng cách đặt 1 tấm kính vuông góc với đường đi của dòng khí đẩy thuốc từ bình, cách lỗ phun 30 cm. Khi phun thuốc, các giọt thuốc hoặc bột thuốc sẽ bám trên kính. Đo kích thước và đếm số lượng hạt dưới kính hiển vi có gắn thước đo.



Hình 12.14. Sơ đồ dụng cụ phân loại hạt thuốc khí dung

1. Miệng phễu nơi phun thuốc vào với khí nén.
2. Các đĩa gom thuốc ở 3 tầng 2.1, 2.2 và 2.3.
3. Màng lọc.
4. Máy hút chân không.

3.4.2. Diện tích tiếp xúc của dòng khí dung

Diện tích tiếp xúc của dòng khí dung có ý nghĩa đặc biệt khi dùng ngoài. Được xác định bằng cách phun lên giấy có mặt đã xử lý bằng hỗn hợp bột talc và phẩm màu, sau đó xác định diện tích.

3.4.3. Tốc độ phun thuốc

Lấy mẫu 4 bình, phun thuốc trong 5 giây ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$, tư thế bình đứng. Cân bình, xác định lượng thuốc phát ra trong mỗi giây.

3.4.4. Chất lượng của van

Trong quá trình bảo quản, van cũng như bao bì bị ảnh hưởng của ăn mòn hoá lý và tác động của môi trường, song van vẫn phải đáp ứng yêu cầu: phân tán thuốc, liều lượng. Chất lượng của van được nhận xét qua tổng hợp các kết quả: khả năng phân liều, độ mịn hạt, tốc độ phun thuốc...

3.4.5. Độ kín của bao bì hay tốc độ rò rỉ thuốc

Trong điều kiện luôn bị tác động của áp suất cao, khí đẩy có thể thoát ra, làm giảm khối lượng thuốc. Thử nghiệm với mẫu 12 bình, đặt trong điều kiện quy định, trong 36 giờ. Xác định sự giảm khối lượng thuốc trong mỗi giờ và suy ra phân suất giảm trong một năm.

Yêu cầu: mức rò rỉ giới hạn nhỏ hơn hoặc bằng 3,5%/năm, không có bình nào vượt quá 5%/năm.

Để đáp ứng thử nghiệm này, một dụng cụ đo khí rò rỉ (eudiometer) được thiết kế để thay phương pháp trên, giúp tiến hành đơn giản hơn.

3.4.6. Áp suất hơi

Dùng áp suất kế có đầu phù hợp với van để xác định áp suất dư trong bình.

Nói chung có hơn 10 chỉ tiêu được được điển quy định cần kiểm nghiệm cho bình sol khí đóng khí nén, với dạng khí dung khác thì số chỉ tiêu sẽ ít hơn vì tính chưa hoàn thiện hoặc cấu tạo đơn giản của chế phẩm.

4. MỘT SỐ THÍ DỤ

4.1. Đơn thuốc trị liệu kiểu khí dung

Streptomycin sulfat, lọ	1 g
Penicilin, ống	500000 I.U
Eucalyptin, ống 2 ml = 200 mg	1 ống
Vitamin C, ống 5 ml = 500 mg	1 ống
Hidroocortison, viên 5 mg	1 viên
Nước cất vô trùng	5ml

Dùng 1 lần/ngày $\times$ 7 - 15 ngày.

Đây là đơn trị viêm xoang mũi và các bệnh viêm nhiễm trùng mãn phế quản phổi. Dùng đầu phun gắn máy nén khí trong bệnh viện.

Nghiền mịn viên hydrocortison, trộn chung với các thành phần khác trong đầu phun.

Hướng dẫn người bệnh hít qua đường mũi họng trong khoảng 30 phút.

4.2. Thuốc khí dung cắt cơn hen suyễn: (dùng đầu phun quả bóp cao su)

Theophyllin	1 g
Adrenalin HCl	4 g
Natrisulfit	0,2 g
Dung dịch acid hydrochloric 10%, vừa đủ pH = 3,5	
Acid benzoic	0,5 g
Kali clorid	0,7 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

Pha chế, đóng chai 10ml, có kèm đầu bóp nhỏ giọt.

Thuốc được bào chế dưới dạng dung dịch vô trùng.

Trình bày: Hộp 1 chai, kèm theo dụng cụ phun thuốc: đầu phun có đầu thích hợp với họng hầu và quả bóp cao su.

Cách dùng: nhỏ 10 giọt thuốc vào đầu phun. Ngậm đầu phun và bóp thuốc hít vào họng.

Còn gắp dạng đóng dưới khí nén hoá lỏng như CFC 12, chai 15 - 30ml.

4.3. Chai thuốc khí dung dạng dung dịch

Mỗi chai chứa:

Lidocain HCl	3,80 g
Ethanol 95%	27,30 g
Propylen glycol	6,82 g
Tinh dầu bạc hà	0,08 g
Hỗn hợp khí đẩy	27 g

(đồng lượng 50: 50 của dichloro difloromethan và dichloro tetrafloroethan)

Thuốc được bào chế đóng trong bao bì với khí đẩy hoá lỏng, van định liều (tương đương 4,8mg lidocain base/lần phun).

Dùng gây tê tại chỗ trong các khoa: răng hàm mặt, da liễu, phụ khoa, thần kinh và tai mũi họng.

4.4. Bình thuốc khí dung kiểu hỗn dịch

Oxytetracyclin HCl	0,4 g
Hydrocortison	0,133 g
Acid oleic	0,05 g
Khí đẩy hoá lỏng A70 (Propan)	vừa đủ 100 g

Đóng bình 100g. Dùng ngoài da.

Hỗn dịch được tạo thành do phân tán các hạt mịn 5µ m của hoạt chất trong tương lỏng propan. Acid oleic có tác dụng gây phân tán và làm trơn.

Dùng tại chỗ: phun lên các vết thương, vết phỏng, ngứa bội nhiễm ngoài da.

4.5. Bình thuốc bột có khí đẩy

Dexpanthenol	4,63 g
Tá dược tạo bột vừa đủ	100 g

Bột thuốc được bào chế bởi hoà tan hoạt chất trong hỗn hợp sáp ong - dầu parafin, nhũ hoá tạo nhũ tương D/N. Trộn với khoảng 3,5 - 5% hỗn hợp propan - butan (khí đẩy hoá lỏng), tạo bột xốp. Nén vào bình chứa.

Bình chứa bằng hợp kim nhôm, phủ nhựa, mặt trong xử lý không rỉ. Gắn đầu van đặc biệt dùng cho dạng bột.

Dùng xoa ngoài da, bảo vệ da do tổn thương, kích thích phục hồi da do tác động của hoạt chất và tạo gel bảo vệ của tá dược. Chống hăm nách, bẹn... cho trẻ nhỏ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Bộ môn Bào chế - Trường Đại học Dược Hà Nội - 2002: Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, Nhà xuất bản Y học, tập 2, tr. 5 - 38.
2. Bộ Y tế - Hội đồng Dược điển Việt Nam: Dược điển Việt Nam - 3, năm 2002, trg PL 18, 131 - 137.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

A. Chọn phương án trả lời đúng hoặc đúng nhất

1. Trạng thái phân tán hoạt chất trong khí của thuốc khí dung được hình thành khi:
 - a. Thuốc đã được đóng trong bao bì.
 - b. Thuốc được bào chế dưới dạng bột.
 - c. Thuốc được bào chế dưới dạng lỏng.
 - d. Thuốc được đẩy ra khỏi bao bì.
 - e. Thuốc đang pha chế.
2. Khi bán thuốc khí dung cho người bệnh, nhân viên bán thuốc cần hướng dẫn cách sử dụng, đặc biệt để tránh nổ chai thuốc, vì:
 - a. Thuốc là hoạt chất hữu cơ.
 - b. Thuốc có chứa cồn ethylic.

- c. Thuốc có chứa khí nén ở áp suất cao.
 - d. Thuốc được đóng đầy chai.
 - e. Thuốc chứa chất oxy hoá.
3. Thuốc khí dung được gọi là thuốc phun sương khi:
- a. Thuốc dưới dạng dung dịch.
 - b. Thuốc dưới dạng bột.
 - c. Thuốc dưới dạng khí.
 - d. Thuốc được nén ở áp suất cao.
 - e. Thuốc dưới dạng bột.
4. Hai loại khí trơ tự nhiên hay dùng làm khí đẩy cho thuốc khí dung là:
- a. Khí oxy và carbonic.
 - b. Khí nitơ và carbonic.
 - c. Metan và propan.
 - d. Khí carbonic và helium.
 - e. Khí butan và helium.
5. Nhóm các khí nhân tạo hay dùng trong thuốc khí dung, nhưng ảnh hưởng không tốt đến môi trường là:
- a. Butan (khí).
 - b. Propan (khí).
 - c. Khí isobutan.
 - d. Khí freon (các loại chứa gốc cloro -).
 - e. Khí nitơ và carbondioxid.
6. Thuốc khí dung dùng ngoài là loại để phun:
- a. Vào tai.
 - b. Vào mũi.
 - c. Lên da, tóc.
 - d. Vào miệng.

- e. Vào không khí, làm thơm.
- 7.** Một dạng thuốc có nhiều điểm tương đồng với thuốc khí dung là:
 - a. Thuốc bột xoa ngoài da.
 - b. Thuốc kem bôi da.
 - c. Thuốc nhỏ mũi.
 - d. Ống hít Inhaler.
 - e. Thuốc bơm rửa.
- 8.** Thuốc khí dung khác các dạng thuốc thông thường bởi một thành phần sau đây:
 - a. Khí đẩy.
 - b. Chất làm thơm
 - c. Chất nhuộm màu.
 - d. Hoạt chất thân dầu.
 - e. Chất tạo bọt.
- 9.** Khi sử dụng thuốc khí dung, cần tránh phun vào vùng:
 - a. Mắt.
 - b. Mũi.
 - c. Miệng.
 - d. Da tay.
 - e. Tóc.
- 10.** Thuốc khí dung trị bệnh phổi. Khi dùng bệnh nhân phải được hướng dẫn hít thuốc theo:
 - a. Kiểu hít thuốc ống hít.
 - b. Nhịp hít - thở,...
 - c. Nhịp tim mạch.
 - d. Nhịp ngày - đêm.
 - e. Nhu cầu công tác.
- 11.** Thuốc khí dung được gọi là thuốc phun mù, khi:
 - a. Thuốc dưới dạng nhũ - bột.

- b. Thuốc dưới dạng dung dịch.
 - c. Thuốc dưới dạng bột.
 - d. Thuốc dưới dạng gel.
 - e. Thuốc dưới dạng đặc sánh, siro.
- 12.** Dạng thuốc có thể coi là nguồn gốc của thuốc khí dung là:
- a. Thuốc nhỏ mũi.
 - b. Thuốc sỏi bột.
 - c. Thuốc thụt rửa.
 - d. Thuốc xông (hoặc nồi xông Đông Y).
 - e. Thuốc xoa ngoài da.
- 13.** Bao bì (bình/chai) đựng thuốc khí dung khác biệt nhất so với các chai thuốc thông thường ở bộ phận:
- a. Nắp đậy
 - b. Thân chai chứa thuốc.
 - c. Đầu phun thuốc với van phân liều.
 - d. Nhãn in thẳng trên chai.
 - e. Van phân liều.
- 14.** Đầu phun thuốc khí dung có 2 lỗ thích hợp cho:
- a. Mắt.
 - b. Tai.
 - c. Mũi.
 - d. Họng.
 - e. Da.
- 15.** Trạng thái của các thành phần trong thuốc khí dung có thể 2 pha hoặc 3 pha phụ thuộc nhiều nhất vào:
- a. Khí nén.
 - b. Chất phụ.
 - c. Chất làm thơm.

d. Chất nhuộm màu.

e. Chất điện hoạt.

16. Dạng thuốc (cổ truyền) trị bệnh đường hô hấp giống thuốc phun mù hiện đại là:

a. Thuốc tể.

b. Thuốc đắp.

c. Thuốc bút chì.

d. Thuốc hút.

e. Thuốc tắm.

17. Thuốc giảm đau nhanh, tiện dùng khi cấp cứu chấn thương trình bày ở dạng:

a. Thuốc mỡ.

b. Cao dán.

c. Thuốc khí dung.

d. Thuốc tiêm.

e. Cồn xoa bóp.

18. Đặc điểm khí động học của thuốc khí dung phụ thuộc vào nhiều yếu tố, song có 2 yếu tố quan trọng nhất là:

a. Nhiệt độ của bệnh nhân và nhịp hít thở của họ.

b. Nhiệt độ của bệnh nhân và trạng thái đói/no của họ.

c. Nhiệt độ của bệnh nhân và kích thước của hạt sol.

d. Kích thước hạt sol và áp suất của khí nén tạo ra.

e. Kích thước của hạt sol và độ ẩm của môi trường.

19. Kích thước của hạt sol trong thuốc thuốc khí dung phải:

a. Mịn khoảng 1 - 100 μ m.

b. Càng mịn càng tốt hay < 1 μ m.

c. Càng thô càng tốt.

d. Càng mịn và dễ bay hơi càng tốt.

e. Mịn khoảng 100 - 200 μ m.

- 20.** Khí dung tạo bởi máy nén khí, có áp suất khí đầy 0,6 - 0,8atm/cm² và lưu lượng 15 - 20 L/phút, được thiết lập nhằm:
- a. Làm mát cho bệnh nhân.
 - b. Làm cho bệnh nhân ấm hơn.
 - c. Làm cho bệnh nhân yên tâm.
 - d. Làm cho cho thuốc lưu thông phù hợp với lưu lượng phổi.
 - e. Làm cho thuốc ổn định.
- 21.** Khí dung trị bệnh phổi có tác dụng tương tự hoặc tốt hơn thuốc tiêm, nếu cỡ hạt sol đạt kích cỡ:
- a. $\geq 100 \mu\text{m}$.
 - b. 50 - 100 μm .
 - c. 30 - 50 μm .
 - d. 10 - 30 μm .
 - e. 3 - 10 μm .
- 22.** Muốn trị liệu tập thể (cho nhiều người dùng chung một thiết bị), nên sử dụng thuốc khí dung kiểu:
- a. Một máy nén khí và nhiều đầu phun thuốc.
 - b. Quả bóp cao su và đầu bơm thuốc.
 - c. Bình khí nén gắn với 1 đầu phun thuốc.
 - d. Bình sol - khí kiểu piston.
 - e. Bình sol - khí nén gas hoá lỏng.
- 23.** Các hoạt chất insulin, dihydro ergostamin đạt hiệu quả trị liệu tốt nhất ở dạng bào chế:
- a. Viên nén/uống.
 - b. Viên nén/ngậm.
 - c. Thuốc khí dung.
 - d. Thuốc dán qua da.
 - e. Thuốc tiêm.
- 24.** Dạng thuốc khí dung hiện nay được coi là an toàn nhất, không gây ô nhiễm môi trường là

kiểu:

- a. Dùng piston.
- b. Dùng khí nén.
- c. Dùng khí nén hoá lỏng.
- d. Dùng khí nén butan.
- e. Dùng khí nén propan.

25. Kiểm nghiệm sự phân liều của thuốc khí dung là đánh giá khả năng của 2 yếu tố:

- a. Bình chứa và cỡ hạt sol.
- b. Bình chứa và áp suất khí nén.
- c. Nắp đậy và áp suất khí nén.
- d. Ống dẫn thuốc và áp suất khí nén.
- e. Van và áp suất khí nén.

B. Điền vào chỗ trống

26. Thuốc khí dung dùng cho nhiều bệnh nhân trong bệnh viện và khí dung piston, khí đẩy chính là.....(a)....., nhưng ở bệnh viện phải dùng máy.....(b).....

27. Quy trình sản xuất thuốc khí dung loại chứa khí nén áp suất cao, ở nhiệt độ thường, gồm các công đoạn chính sau:

Chuẩn bị bình chứa	}	(a)... → (b)... → Đóng khí đẩy → In dán nhãn...
Pha chế thuốc		

28. Quy trình sản xuất thuốc khí dung loại chứa khí nén hoá lỏng, ở nhiệt độ lạnh, gồm các công đoạn chính sau:

Chuẩn bị bình chứa	}	(a)... → (b)... → Đóng van → In dán nhãn...
Pha chế thuốc		

29. Thuốc khí dung là dạng bào chế mà trong quá trình.....(a)....., dược chất được phun thành những.....(b)..... với kích thước thích hợp....

30. Dạng thuốc khác có đặc điểm tương đồng với thuốc khí dung, mà khi sử dụng hoạt chất cũng phân tán trong khí nhưng đạt mức kích thước phân tử, đó là...(a)..... và loại này thường dùng qua đường.....(b).....

C. Chọn câu đúng hoặc sai: Đúng = Đ. Sai = S.

STT	Nội dung	Đ	S
31	Khí đẩy trong thuốc khí dung có áp suất càng lớn càng tốt.		
32	Thuốc khí dung kiểu piston nên hạn chế sản xuất do có thể gây hiệu ứng nhà kính.		
33	Thuốc bột dùng khí đẩy chỉ nên dùng ngoài da.		
34	Thuốc khí dung thường ở dạng lỏng (hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương - bột) song không có dạng rắn hay bột mịn.		
35	Kiểm nghiệm kích thước hạt sol của thuốc khí dung dùng qua đường hô hấp cần thiết và rất quan trọng.		

D. Câu hỏi có trả lời ngắn

36. Nêu những hiểu biết cơ bản về thuốc khí dung đóng sẵn khí đẩy ở áp suất cao (khí dung tự động).
37. Muốn trị liệu tập thể (cho nhiều người dùng), nên sử dụng thuốc khí dung kiểu nào và khí đẩy thường là chất gì?
38. Nêu những hiểu biết cơ bản về thuốc ống hít và kiểu ống hít có vít xoay. Vẽ hình cấu tạo.
39. Nêu những hiểu biết cơ bản về thuốc khí dung kiểu piston có vẽ hình cấu tạo.
40. Nêu những hiểu biết cơ bản về những kiểm nghiệm đặc trưng của thuốc khí dung: áp suất, phân liều thuốc (thể tích và hàm lượng hoạt chất), đặc tính của hệ phân tán trong khí: bột xốp, kích thước hạt.
41. Phân tích đơn thuốc trị liệu kiểu khí dung có: streptomycin sulphat, penicilin, eucalytin, vitamin C, hydrocortison, nước cất vô trùng,...
42. Nêu những hiểu biết cơ bản thuốc khí dung cắt cơn hen suyễn Theophyllin dùng đầu phun quả bóp cao su.
43. Nêu những hiểu biết cơ bản thuốc bột có khí đẩy Dexpantenol.
44. Nêu những hiểu biết cơ bản về thuốc khí dung Oxytetracyclin.HCl và Hydrocortison.
45. Nêu những hiểu biết cơ bản về sinh dược học của thuốc khí dung qua đường hô hấp.

Chương 13

CÁC DẠNG THUỐC ĐẶC BIỆT - CÁC HỆ THỐNG TRỊ LIỆU

MỤC TIÊU

1. Phân tích được đặc điểm, ưu, nhược điểm của hệ thống phóng thích thuốc kéo dài (phóng thích kéo dài viết tắt, PTKD).
2. Trình bày được cấu trúc, cơ chế phóng thích, đặc điểm của các hệ thống PTKD.
3. Trình bày được cơ sở khoa học, thực tiễn đối với yêu cầu chuyển giao chọn lọc thuốc đến đích tác động, các giải pháp đưa thuốc đến mục tiêu.
4. Trình bày được nguyên tắc, đặc điểm, phương pháp bào chế các hệ thống đưa thuốc đến mục tiêu.

NỘI DUNG

Trong trị liệu, các yếu tố cơ bản quyết định nồng độ phù hợp của thuốc tại cơ quan đích là: sự tuân trị của bệnh nhân, sự khác biệt cá thể và tình trạng bệnh, sự kiểm soát phóng thích và hấp thu thuốc.

Đóng góp quan trọng ở vị trí của nhà bào chế trong vấn đề đã nêu là đã thiết kế điều chế các dạng thuốc đặc biệt - các hệ thống trị liệu có thể kiểm soát sự phóng thích, hấp thu, nồng độ thuốc trong máu, kể cả kiểm soát việc đưa thuốc đến nơi tác động. Mặc dù các dạng thuốc quy ước vẫn giữ vai trò phổ biến và quan trọng, các hệ thống trị liệu đã thu hút sự quan tâm phát triển trong hiện tại và triển vọng trong tương lai. Cho đến nay, các hệ thống trị liệu mới được sự quan tâm và đã phát triển thương mại là hệ thống phóng thích kéo dài và hệ thống đưa thuốc đến mục tiêu tác động.

I – HỆ THỐNG PHÓNG THÍCH KÉO DÀI

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Các khái niệm

1.1.1. Hệ thống PTKD (extended release systems)

Các hệ thống hay dạng thuốc có khả năng phóng thích hoạt chất một cách liên tục hoặc gián đoạn theo thời gian để duy trì nồng độ hoạt chất trong phạm vi điều trị trong khoảng thời gian dài nhằm giảm bớt số lần dùng thuốc, nâng cao hiệu quả điều trị, giảm bớt tác dụng không mong muốn.

Thuốc được xem là PTKD khi làm giảm tối thiểu 2 lần tần số dùng thuốc.

1.1.2. Hệ thống phóng thích có kiểm soát (controlled release systems)

Khi hoạt chất được phóng thích từ hệ thống có tốc độ phóng thích hằng định (tốc độ bậc 0), có thể tiên đoán và chậm hơn bình thường.

1.1.3. Dạng thuốc có tác dụng kéo dài hay hệ thống trị liệu có tác dụng kéo dài

Các dạng thuốc hay các hệ thống tạo được tác dụng trị liệu và duy trì được hiệu lực điều trị trong khoảng thời gian dài hơn so với dạng quy ước có cùng dược chất. Thường dạng tác dụng kéo dài được bào chế bằng cách kéo dài sự phóng thích hoạt chất, do đó 2 thuật ngữ này có thể được dùng thay thế nhau. Ví dụ:

- Viên clorpheniramin maleat 4mg là dạng thông thường có hiệu lực trị liệu trong 4 - 6 giờ. Viên chlor - Trimeton với hoạt chất clorpheniramin maleat 8mg là dạng PTKD có hiệu lực điều trị trong 12 giờ.

- Viên voltaren với hoạt chất diclofenac sodium dạng thông thường có hiệu lực trị liệu trong 6 - 8 giờ. Viên voltaren LP 75mg hoặc 100mg là dạng PTKD có hiệu lực điều trị trong 24 giờ.

Các dạng thuốc PTKD thường được ký hiệu như: LP (libération prolongée); SR (sustained release); LA (libération allongée); CR (controlled release), hoặc dùng các thuật ngữ Extended, Modified, Timed, Slow (release), Repetabs, Depocaps,...

1.2. Đặc điểm trị liệu với dạng thuốc phóng thích kéo dài

Để đảm bảo sự nhanh chóng có hiệu lực và duy trì hiệu lực điều trị trong 1 khoảng thời gian dài, dạng thuốc PTKD thường được thiết kế gồm 2 phần:

- Phần phóng thích tức thời: chứa 1 tỷ lệ dược chất nhất định, dược chất ở phần này phóng thích ngay sau khi dùng để được hấp thu và đạt được nồng độ trị liệu trong thời gian ngắn nhất.

- Phần phóng thích dược chất từ từ: chứa 1 tỷ lệ dược chất nhiều hơn, sự phóng thích và hấp thu dược chất được tính toán sao cho tương đương với lượng dược chất bị chuyển hoá hoặc thải trừ để duy trì được nồng độ thuốc ổn định trong khoảng nồng độ trị liệu với thời gian định trước.

Tuy nhiên, do cách thiết kế và cấu trúc khác nhau, đặc điểm đồ thị nồng độ máu của các hệ thống này cũng khác nhau (hình 13.1).

- Trường hợp dạng thuốc được thiết kế với nhiều liều bằng nhau phóng thích dược chất ở các thời điểm khác nhau. Dạng này có đặc điểm:

+ Nồng độ thuốc trong máu có sự dao động, tương ứng với chế độ điều trị đa liều.

+ Ưu điểm là giảm số lần dùng thuốc của bệnh nhân.

- Trường hợp dược chất được phóng thích có kiểm soát theo một tốc độ hằng định có đặc điểm:

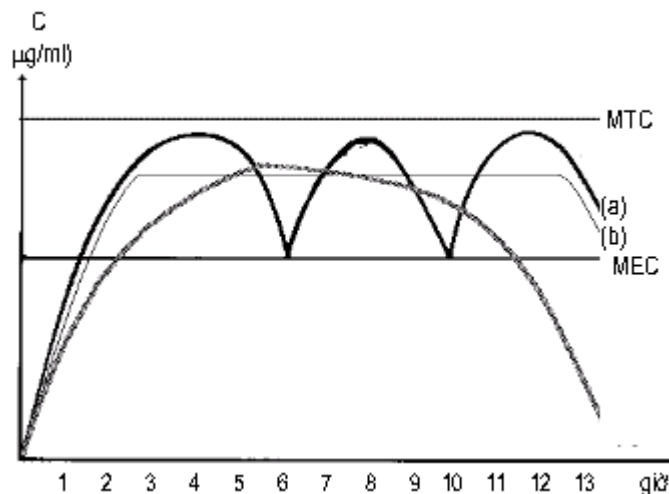
+ Duy trì được nồng độ hằng định của thuốc trong huyết tương, không có sự dao động.

+ Giảm số lần dùng thuốc của bệnh nhân.

- Trường hợp dược chất phóng thích với tốc độ chậm và kéo dài.

+ Hoạt chất được phóng thích theo động học bậc I, nhưng chậm và kéo dài.

+ Giảm số lần dùng thuốc của bệnh nhân.



Hình 13.1. Đồ thị nồng độ thuốc trong máu tiêu biểu của các dạng PTKD

1.3. Ưu, nhược điểm của dạng thuốc PTKD

- Tạo thuận lợi, tránh phiền phức do giảm số lần dùng thuốc, điều này góp phần quan trọng cho sự tuân trị của bệnh nhân.

- Nâng cao hiệu quả trị liệu do duy trì liên tục nồng độ thuốc trong khoảng trị liệu ngay cả lúc ngủ, điều này cho phép kiểm soát tình trạng bệnh tốt hơn, đặc biệt các điều trị nhiễm trùng, các điều trị bệnh mạn tính như cao huyết áp, điều trị duy trì đường huyết cao, ngừa biến chứng bệnh tim mạch.

- Giảm thiểu hoặc loại bỏ tác dụng phụ, độc tính của thuốc do khắc phục được tình trạng dao động nồng độ trong huyết tương hoặc duy trì được nồng độ tối thiểu cần thiết khi dùng liều mức thấp.

- Nâng cao sinh khả dụng của một số thuốc do cách điều chế và cấu trúc đặc biệt có thể bảo vệ được chất tránh được tác động của môi trường sinh học.

- Kinh tế hơn do tiết kiệm được được chất trong 1 đợt điều trị, giảm thiểu thời gian điều trị...

Tuy nhiên, để điều chế dạng thuốc có phóng thích kéo dài, cần thiết có các điều kiện:

- Dược chất phải có những tính chất thích hợp cho việc thiết kế và sử dụng dưới hình thức phóng thích và có tác dụng kéo dài.

- Yêu cầu trình độ công nghệ và trang thiết bị hiện đại phù hợp để đảm bảo sự thiết kế chính xác, tốc độ phóng thích được chất ổn định, đồng đều giữa các lô mẻ theo đúng hoạch định.

- Sự sai sót về kỹ thuật cũng như sự sử dụng không đúng cách có thể gây phóng thích ồ ạt hoạt chất dẫn đến tình trạng quá liều đối với bệnh nhân.

1.4. Dạng bào chế, đường sử dụng và nhóm hoạt chất thông dụng

- Hệ thống PTKD có thể được bào chế trong nhiều dạng như: viên nén, viên bao, viên nang, hỗn dịch uống, bột pha tiêm, thuốc tiêm, băng dán hấp thu qua da (TTS), dạng cấy dưới da, dụng cụ đặt tử cung...

- Có thể sử dụng theo nhiều đường khác nhau như đường uống, tiêm chích, đặt trên da, đặt trong

tử cung, đặt trong hốc mắt...

- Các loại hoạt chất thường được bào chế trong dạng phóng thích kéo dài: thuốc tim mạch, kháng sinh, kháng viêm corticoids, giảm đau kháng viêm non - steroids, hen phế quản và chống dị ứng, hormone, giảm đau gây nghiện, trị chứng tăng lipid máu, hạ đường huyết...

2. CẤU TRÚC VÀ CƠ CHẾ KIỂM SOÁT SỰ PHÓNG THÍCH KÉO DÀI

Có thể kiểm soát và tạo sự phóng thích kéo dài bằng cách thiết kế các kiểu cấu trúc và sử dụng các cơ chế khác nhau. Sự phân loại các hệ thống phóng thích kéo dài cũng dựa trên các yếu tố này, bao gồm:

- Hệ thống phóng thích và kiểm soát bằng quá trình khuếch tán (hệ thống khuếch tán).
- Hệ thống phóng thích và kiểm soát bằng quá trình hoà tan (hệ thống hoà tan).
- Hệ thống phóng thích và kiểm soát bằng áp suất thẩm thấu (bơm thẩm thấu).
- Hệ thống phóng thích kéo dài do tạo phức với nhựa trao đổi ion.
- Các tiền dược phóng thích kéo dài (prodrug).

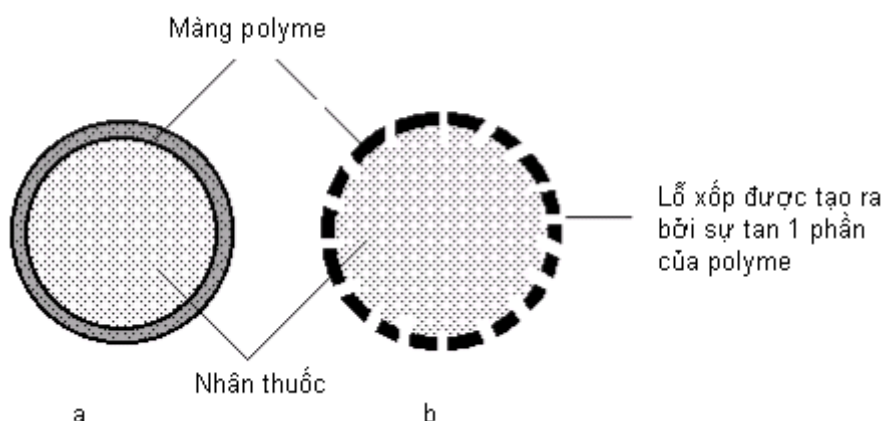
2.1. Hệ thống khuếch tán

Trong hệ thống này, tốc độ phóng thích của dược chất được kiểm soát bởi quá trình khuếch tán qua khối xốp hoặc màng xốp của polyme không tan trong dịch thể.

Tuỳ theo cấu trúc, hệ thống khuếch tán được chia làm 2 loại:

2.1.1. Cấu trúc kiểu bể chứa (reservoir devices)

Hệ thống này được cấu tạo gồm nhân thuốc bao bọc bởi màng polyme không tan hoặc tan 1 phần.



Hình 13.2. Cấu trúc kiểu bể chứa với màng khuếch tán

a. Màng polyme không tan trong nước; b. Màng polyme tan 1 phần trong nước.

Nhân thuốc có thể là một tiểu phân, một hệ phân tán kiểu cơ học, kiểu hỗn dịch, dược chất lỏng đậm đặc...

Màng bao có thể từ một vật liệu polyme có tính xốp hoặc màng bán thấm kết hợp với polyme

hoà tan hoặc 1 hỗn hợp nhiều polyme khi hoà tan 1 phần tạo các lỗ xốp trên màng. Các vật liệu dùng làm màng bao phải đáp ứng yêu cầu không tan và sự khuếch tán là cơ chế kiểm soát tốc độ phóng thích dược chất. Khả năng khuếch tán phụ thuộc vào bản chất của polyme và bề dày của lớp bao, độ xốp của màng, khả năng của dược chất khuếch tán qua màng.

Các polyme có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc phối hợp như: methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methacrylate (Eudragit RL, RS, NE,...), polyvinyl acetat, các loại sáp.

Các phương pháp điều chế có thể sử dụng:

- Vi nang hoá (phương pháp cơ học, hoá lý, hoá học...).
- Bao các vi hạt, nhân thuốc.
- Bao bằng cách ép...

Lượng thuốc phóng thích qua màng khuếch tán được tính theo hệ thức của Fick.

Sự phóng thích dược chất tùy thuộc hình dạng của hệ thống. Đối với hệ thống đơn giản nhất - dạng phiến mỏng có bề mặt phẳng, tốc độ phóng thích tính bằng hệ thức:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{d}$$

M: khối lượng thuốc phóng thích sau thời gian t

$\frac{dM}{dt}$: tốc độ phóng thích ở trạng thái ổn định

A: diện tích bề mặt của hệ thống

K: hệ số phân bố của thuốc qua màng

D: hệ số khuếch tán của thuốc qua màng tính bằng đơn vị diện tích/thời gian

ΔC : sự chênh lệch nồng độ thuốc ngang qua màng

d: bề dày của màng

Nhược điểm của hệ thống:

- Tốc độ phóng thích dược chất khó đạt bậc 0.
- Khó chuyển giao các dược chất có phân tử lượng lớn hoặc độ tan quá nhỏ.

Một số sản phẩm có cấu trúc kiểu bề chứa

STT	Tên sản phẩm	Dược chất	Hãng bào chế
1	NICO - 400	Nicotinic acid	Jones
2	NITRO - BID	Nitroglycerin	Marion

3	CERESPAN	Papaverin hydrochlorid	Rhone - Poulenc Rorer
4	HISTAPAN CAPSULES	Chlorpheniramin maleat Phenylephrin hydrochlorid Methscopolamin	Rorer
5	NITROSPAN CAPSULES	Nitroglycerin	Rorer

2.1.2. Cấu trúc kiểu khung xốp (matrix devices)

Trong hệ thống này, dược chất dạng hoà tan hoặc tiểu phân rắn được phân tán đồng nhất trong khối polyme không tan thân nước hoặc thân dầu.

Sự phân tán có thể được thực hiện với khối polyme nung chảy hoặc hoà tan trong dung môi dễ bay hơi. Sau khi để nguội hoặc làm bốc hơi dung môi, khối rắn thu được có thể được xát hạt dập viên hoặc đóng vào nang.

Sự phóng thích thuốc được kiểm soát bởi quá trình khuếch tán của thuốc qua khối xốp không tan và được tính theo phương trình Higuchi:

$$M = [2C_s D_m (2C_o - C_s) t]^{\frac{1}{2}}$$

Ở đây:

M: lượng thuốc phóng thích sau thời gian t .

C_s : nồng độ bão hoà của thuốc.

C_o : lượng thuốc có trong hệ thống.

D_m : hệ số khuếch tán của thuốc qua màng.

t : thời gian

Thường $C_o \gg C_s$ nên C_s không đáng kể, hệ thức trở thành:

$$M = [2C_s D_m C_o t]^{\frac{1}{2}}$$

Tốc độ phóng thích dược chất ở trạng thái ổn định:

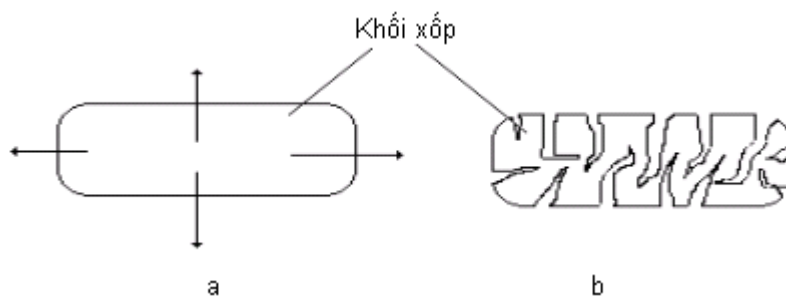
$$\frac{dM}{dt} = \left(\frac{C_s D_m C_o}{2t} \right)^{\frac{1}{2}}$$

Các polyme thường sử dụng gồm có:

- Các polyme không tan: methyl acrylate, methyl methacrylate, polivinyl chlorid, polyethylen...

- Các polyme thân nước: methyl cellulose, hydroxy propylmethyl cellulose, natri carboxy methyl cellulose.

- Hợp chất béo: sáp carnauba, glyceryl tristearate...



Hình 13.3. Cấu trúc kiểu khung xốp (matrix) không tan

a. Dược chất hoà tan khuếch tán qua khối xốp.

b. Dược chất hoà tan khuếch tán qua lỗ xốp hoặc các mao quản trong khối xốp.

Một số sản phẩm có cấu trúc khung xốp không tan

<i>Tên sản phẩm</i>	<i>Dược chất</i>	<i>Hãng bào chế</i>
Desoxyn - gradumet	Methamphetamine hydrochloride	Abbott
Ferro - gradumet tablet	Ferrous sulfat	Abbott
PBZ SR	Tripelennamine	Geigy
Procan SR	Procainamid hydrochloride	Parke - Davis
Choledyl SA	Oxitriphyllin	Parke - Davis

2.2. Hệ thống hoà tan

Trong hệ thống này, dược chất được phóng thích do sự hoà tan chậm của lớp bao hoặc khung tá dược.

Tốc độ phóng thích phụ thuộc vào tốc độ hoà tan của các polyme dùng làm màng bao hoặc khung.

Tuỳ theo cấu trúc, hệ thống hoà tan được chia làm 2 loại:

- Hệ thống hoà tan được nang hoá.
- Hệ thống với cấu trúc khung hoà tan.

2.2.1. Hệ thống hoà tan được nang hoá

Hệ thống này được cấu tạo gồm tiểu phân hoặc hỗn hợp thuốc được bao bọc bởi màng polyme có thể hoà tan trong dịch thể. Sự hoà tan của polyme phụ thuộc vào độ dày và bản chất của polyme.

Sự phóng thích kéo dài của hệ thống hoà tan có thể thực hiện bằng cách:

- Phối hợp trong cùng viên nén hoặc viên nang các hạt được bao với độ dày khác nhau hoặc các polyme khác nhau (hình 13.4).

Độ dày có thể thay đổi từ $1\mu\text{m}$ - $200\mu\text{m}$ bằng cách thay đổi số lượng chất bao từ 3 - 30% trọng lượng. Những hạt có lớp bao mỏng nhất phóng thích trước nhất để cho liều khởi đầu. Các hạt có lớp bao dày hơn sẽ lần lượt hoà tan để duy trì nồng độ thuốc.

Nguyên tắc này được áp dụng phổ biến trong dạng spansule.

Nếu chỉ phối hợp một vài loại hạt hình thành hệ thống phóng thích theo kiểu lặp lại.

Nếu phối hợp nhiều loại hạt khác nhau có thể duy trì sự phóng thích gần như liên tục và nồng độ thuốc trong máu hằng định hơn.

- Thiết kế các hệ thống có nhiều lớp riêng biệt, sự phóng thích thuốc xảy ra theo từng đợt (hình 13.5).

Lớp ngoài cùng hoà tan phóng thích tức thời để chuyển giao liều khởi đầu.

Các lớp trong phóng thích theo từng liều duy trì, nguyên tắc này được áp dụng trong viên nén kép, viên nhiều lớp.

Hệ thống phóng thích kéo dài mặc dù không phải theo kiểu có kiểm soát thực sự nhưng hiệu quả trị liệu có thể tương tự.

Quá trình hoà tan được kiểm soát tương tự quá trình khuếch tán.

Tốc độ hoà tan ở trạng thái ổn định được tính theo phương trình Nerst - Bruner.

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

Ở đây:

$\frac{dC}{dt}$: tốc độ hoà tan.

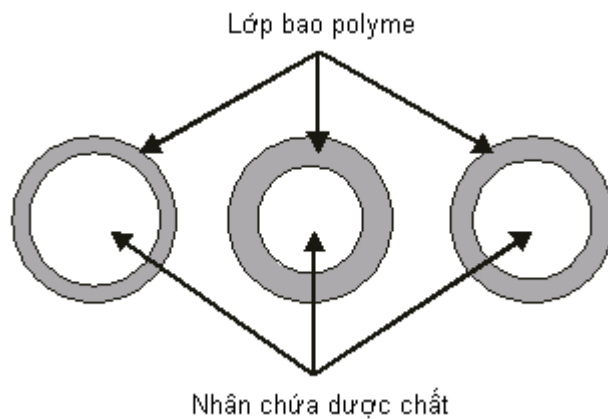
K_D : hằng số tốc độ hoà tan

D : hệ số khuếch tán

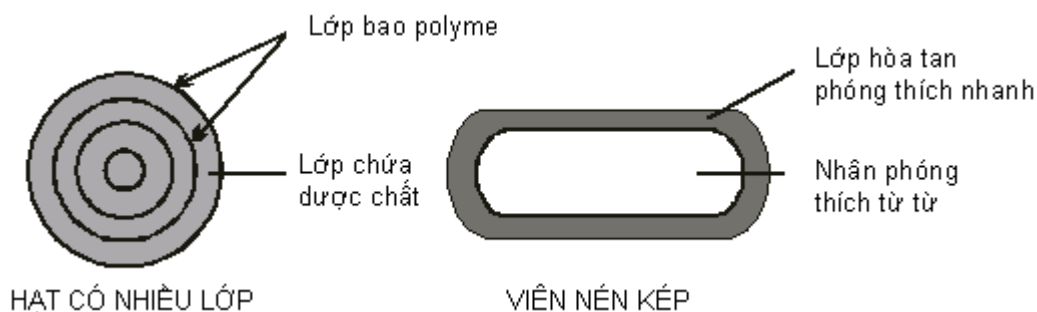
C_s : nồng độ bão hoà của dược chất

C : nồng độ dược chất trong khối dung dịch

A : diện tích bề mặt tiếp xúc với dịch thể



Hình 13.4. Cấu trúc nang với lớp bao có độ dày khác nhau, hoà tan ở các thì khác nhau



Hình 13.5. Cấu trúc có nhiều lớp hoà tan ở nhiều thì khác nhau

2.2.2. Hệ thống có cấu trúc khung hoà tan

Hệ thống này được cấu tạo bởi dược chất hoà tan hoặc tiểu phân được phân tán đồng nhất trong khối polyme có thể tan chậm hoặc bị bào mòn từ từ trong ống tràng vị.

Tốc độ phóng thích dược chất tùy thuộc vào tốc độ hoà tan của polyme.

Có 2 phương pháp điều chế hỗn hợp:

- Phương pháp làm đông đặc: trộn đều dược chất với polyme hoặc sáp tan chảy rồi làm lạnh hoặc phun lạnh. Các tiểu phân thu được có thể dập viên hoặc đóng nang.

- Phương pháp phân tán dược chất vào dung dịch polyme: polyme được hoà tan trong dung môi, sau khi phân tán đồng nhất dược chất, hỗn hợp được phun khô hoặc phân tán vào môi trường không hỗn hoà và làm bốc hơi dung môi.

Các tiểu phân thu được có thể dập viên hoặc đóng nang.



a. Hệ thống phóng thích dược chất được kiểm soát bởi độ dày và sự hoà tan lớp bao

b. Hệ thống phóng thích dược chất được kiểm soát bởi sự hoà tan hoặc bào mòn khung polyme chứa dược chất.

Hình 13.6. Cấu trúc kiểu nang hoá và kiểu khung hoà tan.

Các sản phẩm có cấu trúc khung hoà tan

Sản phẩm	Hoạt chất	Nhà sản xuất
Dimetane Extentabs	Brompheniramine maleat	Robins
Dimetapp Extentabs	Brompheniramine maleat Phenylephrine hydrochloride Phenylpropanolamine hydrochloride	Robins
Donatal Extentabs	Phenobarbital Hyoscyamine sulfat Atropin sulfat Scopolamine hydrobromide	Robins
Quinidex Extentabs	Quinidine sulfat	Robins
Mestinon Extentabs	Pyridostigmine bromide	Robins

2.3. Hệ thống thẩm thấu (osmotic system)

Hệ thống thẩm thấu còn gọi là bơm thẩm thấu (osmotic pump).

Trong hệ thống này, tốc độ phóng thích dược chất được kiểm soát bởi áp suất thẩm thấu hình thành sau khi dùng thuốc.

Hệ thống được cấu tạo theo 2 kiểu cấu trúc sau:

2.3.1. Hỗn hợp dược chất và chất điện giải phối hợp chung

Hệ thống gồm có nhân và màng bao.

- Nhân chứa thuốc ở dạng dung dịch hay hỗn hợp rắn và các muối, chất điện giải có khả năng tạo áp suất thẩm thấu khi hoà tan.

- Nhân được bao bởi một màng bán thấm không tan, được đục lỗ bằng tia LASER có kích thước

nhỏ và rất chính xác gọi là lỗ phân phối thuốc. Có thể có 1 hoặc nhiều lỗ phân phối thuốc.

- Màng bán thấm là loại polyme cho phép nước thấm qua tự do trong khi không cho phép thuốc và các chất điện giải đi qua (hình 13.7A).

Cơ chế phóng thích dược chất:

- Khi viên tiếp xúc với nước hoặc dịch thể, nước khuếch tán qua màng bán thấm vào nhân hoà tan hoạt chất và các chất điện giải tạo ra một áp suất thẩm thấu nhất định.

- Áp suất thẩm thấu hình thành thu hút nước tiếp tục đi vào với một tốc độ hằng định song song với quá trình đẩy dung dịch thuốc đi ra qua lỗ phân phối.

2.3.2. Thuốc được chứa trong túi riêng

Dược chất dạng dung dịch được chứa trong túi mềm dẻo không thấm dịch trong hệ thống, chất điện giải xung quanh túi (hình 13.7 B).

Khi sử dụng áp suất thẩm thấu hình thành thu hút nước vào hệ thống tạo lực ép cơ học lên màng chứa thuốc và thuốc được đẩy ra qua lỗ phân phối.

Trong cả hai dạng, để sự phóng thích thuốc được liên tục và hằng định cần đảm bảo các điều kiện:

- Kích thước lỗ phân phối phải đồng nhất ở các viên.

- Áp suất thẩm thấu được duy trì hằng định.

Tốc độ thấm của nước qua màng bán thấm là:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{kA}{h} (\Delta\pi - \Delta p)$$

k: khả năng thấm qua màng của nước

A: diện tích bề mặt viên

h: bề dày màng bao

$\Delta\pi$: sự chênh lệch áp suất thẩm thấu

Δp : sự chênh lệch áp suất thuỷ tĩnh

Nếu lỗ phân phối đủ lớn, sự chênh lệch về áp suất thuỷ tĩnh không đáng kể so với sự chênh lệch áp suất thẩm thấu thì phương trình trên trở thành:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{kA}{h} \Delta\pi$$

Như vậy, tốc độ của dòng nước vào viên được xác định bởi:

- Khả năng thấm.

- Diện tích bề mặt của màng.
- Bề dày của màng.
- Áp suất thẩm thấu được tạo ra.

Áp suất thẩm thấu được duy trì hằng định, do đó thuốc sẽ được bơm ra khỏi hệ thống với một tốc độ hằng định, tương ứng với tốc độ đi vào của nước nhân với nồng độ bão hoà của thuốc.

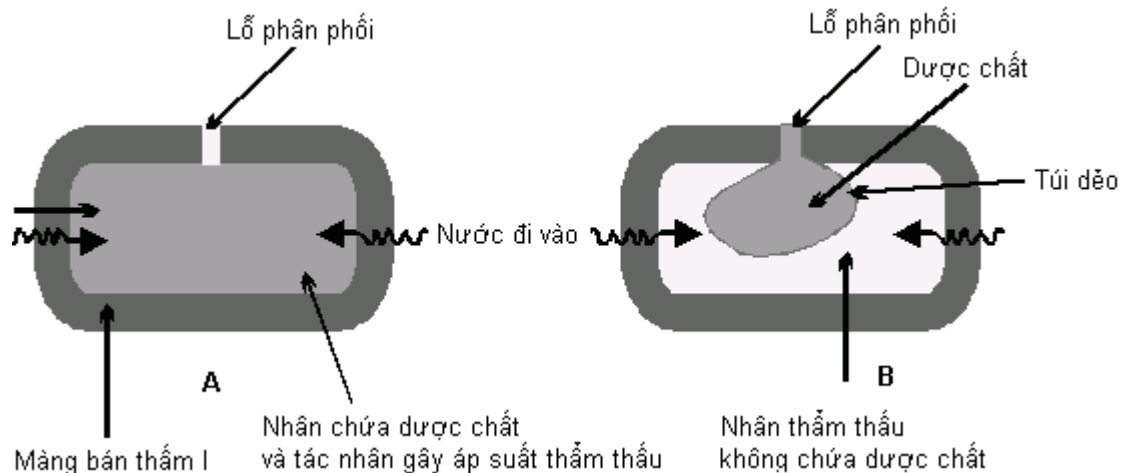
$$\frac{dV}{dt} = \frac{kA}{h} \times C_s$$

Tốc độ phóng thích sẽ hằng định đến khi nồng độ của thuốc bên trong giảm xuống dưới mức bão hoà.

Ưu điểm của hệ thống bơm thẩm thấu:

- Sự phóng thích được chất độc lập với môi trường, tốc độ phóng thích có thể tiên đoán chính xác, theo tốc độ bậc 0.
- Có thể nạp lại thuốc cho hệ thống.
- Không cần thay đổi công thức tạo cấu trúc khi áp dụng cho được chất khác.

Các vật liệu tạo màng bán thấm: PVP, polyuretan, cellulose acetat, ethyl cellulose, polivinyl chloride.



Hình 13.7. Mô hình hệ thống thẩm thấu
 A - Dược chất và thuốc trong hỗn hợp
 B - Dược chất chứa trong túi riêng

2.4. Hệ thống phóng thích kéo dài nhờ sự tạo phức với nhựa trao đổi ion

Đối với các dược chất ion hoá, có thể thiết kế hệ thống phóng thích kéo dài bằng cách tạo phức với nhựa trao đổi ion.

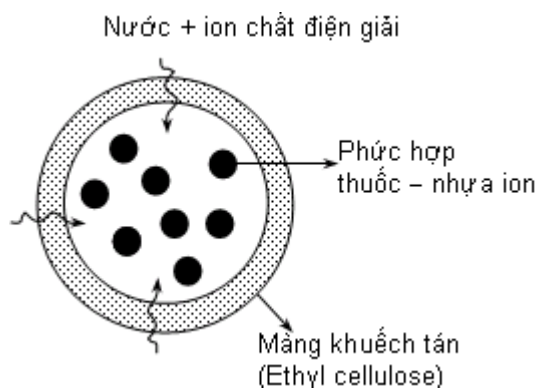
Cho thuốc tiếp xúc lặp lại hoặc liên tục với nhựa mang các điện tích trái dấu (thuốc cation với nhựa anion chứa $-\text{SO}_3^-$ hoặc thuốc anion với nhựa cation chứa $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, phức hợp thuốc và nhựa

hình thành chứa một hàm lượng thuốc nhất định.

Trong ống tràng vị, ion thuốc được phóng thích tự do nhờ sự tái trao đổi ion giữa nhựa và các ion điện giải hiện diện trong môi trường dịch thể thường với lượng cao và hằng định.

Tốc độ phóng thích dược chất được kiểm soát bằng quá trình tái trao đổi này và tiếp theo là sự khuếch tán của dược chất ra khỏi nhựa ion. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự phóng thích dược chất như bề mặt khuếch tán, chiều dài của đoạn khuếch tán, tính chất liên kết giữa nhựa ion và thuốc.

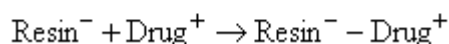
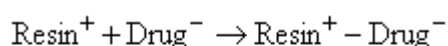
Ngoài cách tạo tiểu phân phức hợp với nhựa ion, hệ thống phức có thể được tăng cường kiểm soát bằng cách bao bởi màng khuếch tán để làm chậm quá trình phóng thích thuốc. Sơ đồ cấu tạo như sau:



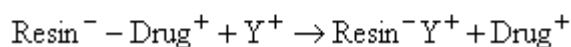
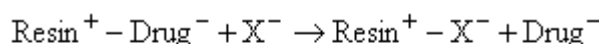
Hình 13.8. Sơ đồ hệ thống phóng thích kéo dài sử dụng nhựa trao đổi ion và màng khuếch tán

Cơ chế của quá trình như sau:

- Sự tạo phức giữa dược chất và nhựa trao đổi ion:



- Sự tái trao đổi ion và phóng thích thuốc:



X^- , Y^+ là những ion có trong ống tràng vị.

Các nhựa cation chứa các nhóm sulfonic thường dùng để trao đổi với các thuốc có nhóm anion: amphetamin, phenyl - t - butylamine (phentermine).

Hệ thống có ưu điểm trong trường hợp dược chất dễ bị phân huỷ bởi enzym. Tuy nhiên sự phóng thích dược chất dễ chịu ảnh hưởng bởi nồng độ của các ion nơi dùng thuốc, bởi chế độ ăn uống, khối lượng các chất trong ruột...

2.5. Tiền dược (prodrug)

Tiền dược là một dạng đã được biến đổi về mặt hoá học của dược chất có đặc điểm:

- Tiền dược không có hoạt tính sinh học.

- Trong cơ thể, tiền dược sẽ trải qua quá trình chuyển hoá (sinh học, enzym, thuỷ giải...) phóng thích trở lại dược chất ban đầu có tác dụng sinh học.

- Nơi giải phóng dược chất có thể là ruột, gan, mô, huyết tương...

Tiền dược được sử dụng với nhiều mục đích khác nhau:

1. Thay đổi mùi vị khó chịu của dược chất. Ví dụ: chloramphenicol palmitat.

2. Làm tăng sự ổn định của dược chất trong hệ tràng vị. Ví dụ: erythromycin stearate.

3. Gia tăng sự hấp thu, giảm biến dưỡng qua gan. Ví dụ: talampicilin.

4. Tiền dược cũng là hình thức đưa thuốc đến nơi tác động nếu dược chất được phóng thích tại nơi tác động.

5. Tiền dược đặc biệt có thể kéo dài quá trình phóng thích dược chất tạo tác dụng kéo dài.

Trong dạng phóng thích kéo dài, tốc độ biến đổi trở lại dạng có hoạt tính sẽ quyết định tốc độ phóng thích dược chất.

Ví dụ: 7,7'-succinyl ditheophyllin là tiền dược của theophyllin.

II – HỆ THỐNG TRỊ LIỆU ĐƯA THUỐC ĐẾN MỤC TIÊU (TDD – Target Oriented Drug Delivery System)

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Hệ thống trị liệu đưa thuốc đến mục tiêu là hệ thống được kiểm soát sao cho phần lớn tác nhân trị liệu được phân phối một cách chọn lọc đến đích tác động, hạn chế đến mức tối thiểu sự phân phối đến các cơ quan khác gây tác dụng không mong muốn.

Hệ thống TDD có thể phóng thích dược chất tức thời hoặc phóng thích kéo dài, được xem là hệ thống phóng thích có kiểm soát theo vị trí tác động.

1.2. Cơ sở khoa học, thực tiễn của yêu cầu đưa chọn lọc thuốc đến mục tiêu

Trong sử dụng thuốc, để tạo được tác dụng trị liệu dược chất, thuốc phải đến được nơi tác động với nồng độ đạt trong khoảng nồng độ trị liệu và duy trì được nồng độ này trong suốt liệu trình. Yêu cầu này thường khó đạt vì:

- Đa số dược chất đều thiếu tính phân bố chọn lọc đến mục tiêu trị liệu; ngược lại, thường được phân bố rộng khắp cơ thể, nghĩa là vừa đến đích tác động tạo hiệu quả trị liệu vừa đến các cơ quan, các mô, các bộ phận khác tạo phản ứng không mong muốn, hiệu ứng phụ và độc tính. Đặc trưng này thể hiện ở tương quan giữa hiệu quả trị liệu và độc tính của thuốc. Ví dụ độc tính của thuốc điều trị ung thư.

- Dược chất trong các dạng thông thường khi được phóng thích và vận chuyển trong cơ thể có thể bị phân huỷ, bị chuyển hoá bởi các yếu tố sinh học (pH, enzym...), bị ly trích bởi các cơ quan (gan, phổi...) làm giảm tỷ lệ thuốc nguyên vẹn đến được nơi tác động do đó làm giảm hiệu quả điều trị.

- Có những cơ quan hoặc các trường hợp bệnh lý thuốc khó đến được khi sử dụng đường toàn thân như khi điều trị viêm khớp, bệnh ở hệ thần kinh não tuỷ, một số bệnh nhiễm, ký sinh trùng...

Như vậy, mục đích bào chế hệ thống đưa thuốc đến mục tiêu là nhằm đưa thuốc một cách có chọn lọc tới nơi tác động dược lý trong điều kiện và cách thức sao cho có thể đạt được hiệu quả trị liệu tối đa, ngăn ngừa sự phân huỷ, sự bất hoạt của thuốc trong quá trình vận chuyển đến nơi tác động và hạn chế các phản ứng phụ do sự phân bố rộng khi dùng thuốc.

1.3. Sự phân cấp đưa thuốc đến mục tiêu

Có thể phân cấp việc đưa thuốc đến mục tiêu thành 3 bậc:

- Bậc I: Là sự đưa thuốc trực tiếp đến mô hoặc cơ quan riêng biệt, ví dụ: tiêm trực tiếp vào khớp, tiêm vào tuỷ sống, tiêm vào cơ tim...

- Bậc II: Là sự đưa thuốc đến các loại tế bào đích trong 1 mô hoặc cơ quan. Ví dụ: đưa thuốc đến tế bào ung bướu trong khối tế bào hoặc cơ quan bình thường.

- Bậc III: là sự chuyển giao tới đích (là các ngăn riêng biệt trong tế bào). Ví dụ: đưa thuốc đến lysosome trong tế bào.

2. PHƯƠNG THỨC VÀ CÁC HỆ THỐNG ĐƯA THUỐC ĐẾN MỤC TIÊU

Ngoài cách đưa trực tiếp thuốc đến các ngăn riêng biệt của cơ thể bằng cách can thiệp, có thể dùng đường tuần hoàn đưa thuốc đến đích với các giải pháp kỹ thuật bào chế sau:

- Dùng hệ thống tiền dược: Sử dụng các dẫn chất không có hoạt tính sinh học có khả năng biến đổi trở lại thành chất gốc có hoạt tính tại đích tác động, đây chính các tiền dược hoặc tiền dược kép.

- Dùng hệ thống mang hay chuyên chở dược chất: Sử dụng các hệ thống hoặc các chất trợ có khả năng mang dược chất đến mục tiêu chuyên biệt, phóng thích dược chất và tạo tác động tại nơi chuyên biệt này.

2.1. Các hệ thống tiền dược

Điều kiện cần để hệ thống tiền dược đạt yêu cầu một hệ thống trị liệu đưa thuốc đến mục tiêu:

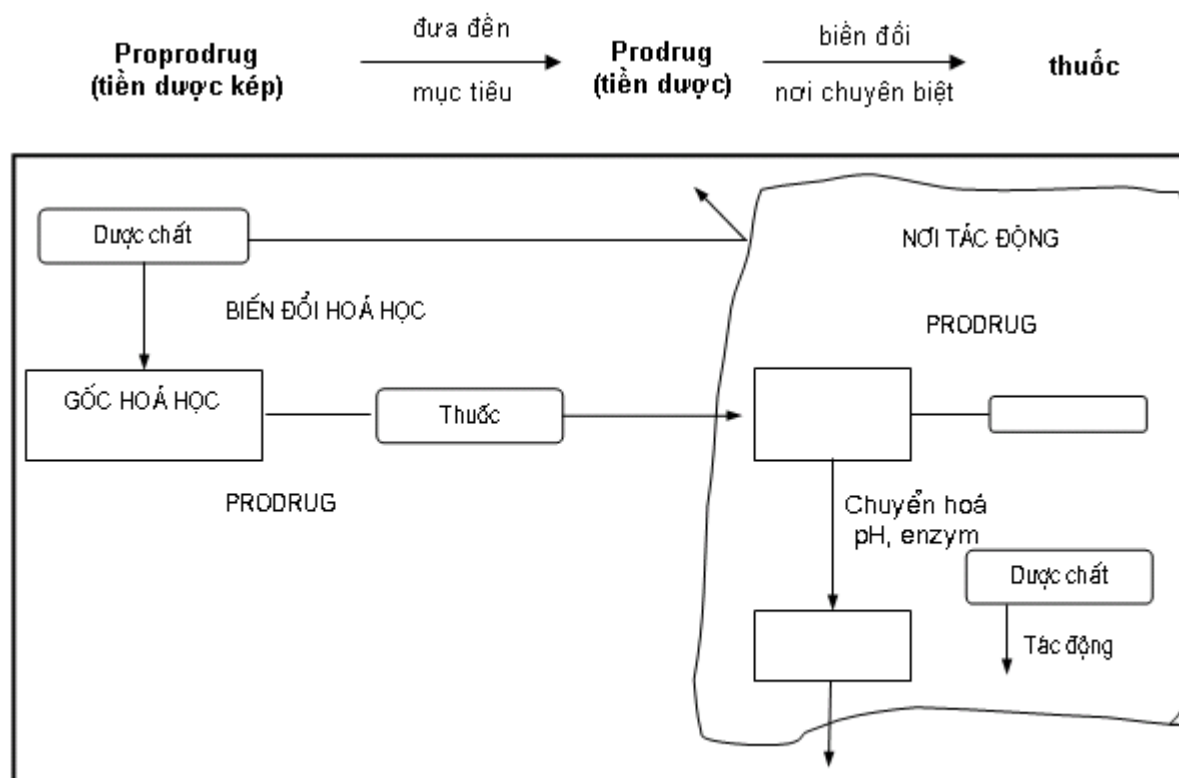
- Tiền dược được vận chuyển dễ dàng đến cơ quan đích và được tiếp nhận nhanh chóng vào nơi này.

- Tại mô đích, tiền dược được chuyển thành dạng dược chất ban đầu nhờ các tác nhân phù hợp (pH, men...).

- Dược chất có hoạt tính được duy trì tại nơi tác động trong một thời gian đủ dài để tạo ra hiệu quả điều trị (hạn chế đi vào tuần hoàn chung). Nguyên tắc của hệ thống được trình bày trong hình 13.9.

Nếu tiền dược vẫn chưa đạt yêu cầu đưa thuốc đến mục tiêu chuyên biệt, có thể sử dụng dạng

tiền dược kép (proprodrug). Nguyên tắc của tiền dược kép như sau:



Hình 13.9. Sơ đồ nguyên tắc đưa thuốc đến mục tiêu của hệ thống Prodrug

Các tiền dược kép phải trải qua 2 lần biến đổi để hoàn nguyên trở lại dược chất gốc.

Ngoài ra, có thể kết hợp tiền dược với hệ thống chất mang có khả năng đưa tiền dược đến mục tiêu.

Một số dược chất được đưa đến mục tiêu dưới hình thức tiền dược:

- L - dopa (L - 3,4 dihydroxy phenylalanine) đưa đến não.
- Dẫn chất dipivaloyl của epinephrine tới mắt.
- γ - Glutamyl - L - dopa tới thận.
- β D - glucoside dexamethasone và dẫn chất prednisolone tới ruột già.
- Thiamin - tetra hydrofuryl disulfit tới tế bào hồng cầu.
- Các dẫn chất amino acid của các tác nhân kháng ung thư như daunorubicin, acivicin, doxorubicin, phenyledediamine... tới tế bào ung bướu.

Ví dụ: L - dopa là tiền dược của dopamin khi dùng uống thường phân bố khắp cơ thể kể cả não. Sự biến đổi L - dopa thành dopamin trong thể vân (corpus striatum) tạo phản ứng trị liệu và ở các mô ngoại biên gây phản ứng phụ.

Sự chuyển giao trực tiếp dopamin đến não bằng cách dùng hệ thống tiền dược kép được phát triển bởi Bodor và Simpkins. Phương pháp này dựa vào đặc tính dẫn chất với dihydropyridine dễ dàng đi vào não. Ở đây, dẫn chất bị oxy hoá thành muối bậc 4 tương ứng. Chất này khó đi qua hàng

rào máu não sẽ duy trì trong não. Ngược lại, muối bậc 4 hình thành ở ngoại biên bị thải trừ nhanh do bài tiết qua thận và mật. Kết quả này làm tích lũy một cách có ý nghĩa nồng độ muối bậc 4 trong não và giảm đáng kể độc tính toàn thể của dopamin.

Sự thuỷ giải do enzym hoặc hoá học của muối bậc 4 trong não sẽ phóng thích từ từ thuốc trong dịch não tủy cho phép duy trì được nồng độ trị liệu trong một thời gian.

2.2. Hệ thống mang thuốc đến mục tiêu

Nguyên tắc: dùng các vật thể hoặc có nguồn gốc nội sinh, nhân tạo hoặc các chất trợ về sinh học có khả năng mang được chất đến đích, tác động một cách chọn lọc trong cơ thể.

Có hai loại hệ thống mang được chất đến mục tiêu: hệ thống mang dạng tiểu phân và hệ thống mang là đại phân tử hoà tan.

Phương thức dùng chất mang có đặc điểm là sự phân bố thuốc trong cơ thể chỉ phụ thuộc tính chất lý hoá của chất mang mà không phụ thuộc vào được chất, có thể điều chỉnh sự phân bố thuốc bằng cách chọn chất mang phù hợp hoặc thay đổi tính chất của chất mang.

Hệ thống mang thuốc có thể được đưa đến mục tiêu theo các cơ chế hoặc phương pháp khác nhau.

Cơ chế thụ động: với cơ chế này, hệ thống TDD được đưa đến mục tiêu nhờ các phản ứng hoặc điều kiện sinh lý tự nhiên của cơ thể, gồm:

- *Sự thực bào:* các tiểu phân lạ có kích thước $5\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn bị thực bào chủ yếu bởi các đại thực bào của hệ nội mạc võng mô (RES), do đó khi dùng toàn thân tiểu phân dễ dàng bị thực bào và bị lấy khỏi tuần hoàn huyết và theo đại thực bào định vị ở các cơ quan của RES.

- *Sự lọc cơ học:* các mao quản có đường kính nhỏ sẽ giữ lại tiểu phân có kích thước lớn hơn. Ví dụ, hệ thống TDD bị giữ lại ở phổi do mao quản phổi khi tiêm tĩnh mạch, bị giữ lại tại cơ quan khi tiêm vào động mạch tương ứng.

Đưa trực tiếp đến mục tiêu riêng biệt:

Phương pháp đưa đến mục tiêu kiểu thụ động: cũng bao gồm cách đưa trực tiếp hệ thống đến các ngăn riêng trong cơ thể như các vùng khác nhau của hệ tiêu hoá, mắt, mũi, âm đạo, ống hô hấp... Phương thức này tạo hiệu quả cao trong điều trị các bệnh có yêu cầu phơi bày thường trực và kéo dài với thuốc.

Phương pháp chủ động: sử dụng các hệ thống hoặc các chất mang có thể được nhận diện và tương tác với tế bào, mô hoặc cơ quan chuyên biệt của cơ thể. Để đạt yêu cầu này, các chất mang có thể được biến đổi về kích thước phân tử, tính chất bề mặt, liên kết với các ligand chuyên biệt, với receptor của tế bào...

Phương pháp định hướng mục tiêu nhờ tác nhân lý hoá: liên quan đến các hệ thống mang chỉ phóng thích được chất khi tiếp xúc với vi môi trường lý hoá đặc biệt, ví dụ sự thay đổi pH, nhiệt độ, từ trường...

2.2.1. Các hệ thống mang dạng tiểu phân

Tiểu phân có kích thước khác nhau từ 20 - $300\mu\text{m}$ đã được nghiên cứu và đề nghị sử dụng để đưa thuốc đến mục tiêu.

Hệ thống dạng tiểu phân có thể được dùng theo nhiều cách khác nhau: đưa trực tiếp vào tuần hoàn trung tâm như tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, đưa vào các ngăn của cơ thể như tiêm vào khớp, hít dạng khí dung vào phổi và mũi, dùng đường dưới da hoặc phúc mạc để đưa thuốc đến hệ bạch huyết hoặc hạch bạch huyết khu vực.

Sự định hướng đến mục tiêu

Hệ thống mang dạng tiểu phân đưa thuốc đến mục tiêu chủ yếu nhờ cơ chế thụ động và phụ thuộc vào kích thước của tiểu phân.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, tùy theo kích thước, tiểu phân chứa được chất sẽ bị giữ lại ở các vị trí khác nhau:

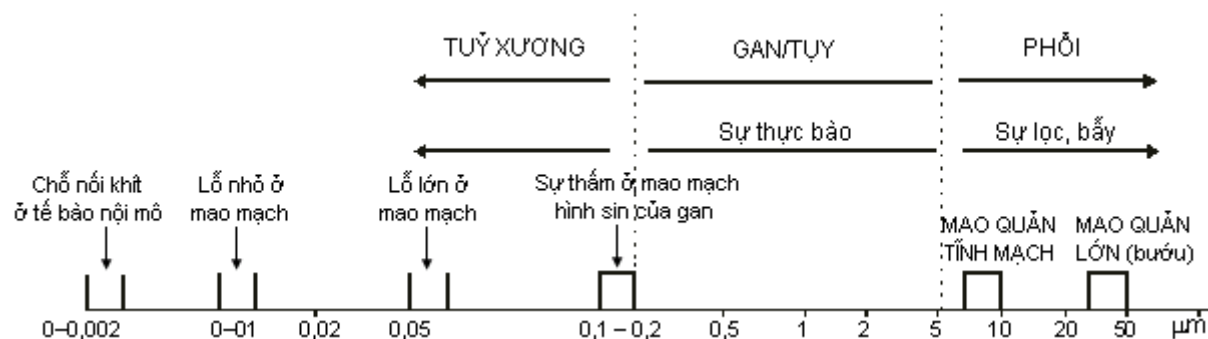
- Tiểu phân có kích thước lớn hơn $7\mu\text{m}$ bị giữ lại do cơ chế lọc cơ học bởi các mao quản nhỏ nhất của phổi. Ví dụ với các tiểu phân $15\mu\text{m}$ có thể được phân bố khắp phổi, còn tiểu phân $137\mu\text{m}$ chỉ phân bố ở khu vực ngoại biên.

- Tiểu phân từ $2 - 7\mu\text{m}$ có thể vượt qua lòng mao quản phổi nhỏ nhất và bị giữ lại bởi mạng mao quản của gan, tụy.

- Tiểu phân có kích thước $0,5 - 2\mu\text{m}$ không bị giữ lại theo cơ chế lọc, nhanh chóng bị lấy khỏi hệ tuần hoàn bởi đại thực bào (phần lớn bởi tế bào Kupffer) của hệ nội mạc võng mô do sự thực bào. Sự bắt giữ tiểu phân bởi đại thực bào của hệ RES có thể tới 90% hoặc lớn hơn, thông thường $t_{1/2}$ của quá trình thanh thải do thực bào đối với các tiểu phân mang thuốc không quá 1 phút. Sự hướng đích tự nhiên này đưa hệ thống đến gan, tạo cơ hội điều trị các bệnh nhiễm ở gan như leishmaniasis, candidiasis.

Khi tiêm động mạch, tiểu phân lớn hơn $7\mu\text{m}$ và sẽ bị giữ lại trong lòng mao quản tại cơ quan mà động mạch đi đến. Ví dụ: Tiêm vào động mạch treo mạc ruột, động mạch cửa, động mạch thận, tiểu phân bị giữ lại toàn bộ ở ruột, gan, thận tương ứng. Đối với cơ quan mang khối u, phương pháp này có thể đưa hệ thống đến tế bào ung thư.

Do các khoảng trống của biểu bì gan có kích thước $0,01\mu\text{m}$, các tiểu phân có kích thước nhỏ hơn có thể thấm và vượt qua để định vị ở tụy và tủy xương.



Hình 13.10. Kích thước lòng mạch và sự định hướng mục tiêu thụ động

Sự định hướng hệ thống theo phương thức chủ động đến các mục tiêu ngoài hệ RES được thực hiện bằng cách liên kết tiểu phân với kháng thể đơn dòng, các ligand đặc biệt của tế bào, glycoprotein, các immunoglobulin cơ thể, hoặc bằng cách thay đổi các đặc tính bề mặt của tiểu phân, ví dụ dùng chất dính sinh học, chất điện hoạt không ion hoá để chúng không được nhận biết và bắt giữ bởi hệ RES như là chất lạ.

Các hình thức bào chế của hệ thống chuyên chở dạng tiểu phân bao gồm: vi hạt (microparticle) và siêu vi hạt (nanoparticle), Liposome, Niosome, Lipoprotein, các vật thể chuyên chở loại tế bào như hồng cầu, bạch cầu.

Một số hệ thống TDD dạng tiểu phân

<i>Vật liệu mang thuốc dạng tiểu phân</i>	<i>Đường kính (μm)</i>	<i>Cách dùng đề nghị hoặc có ý định</i>	<i>Dược chất đã có hoặc đề nghị</i>
Lipoprotein tỷ trọng thấp	0,017 - 0,025	Chuyển giao đến tế bào ung thư	methotrexate, tác nhân kháng ung thư
Polyalkyl cyanoacrylate	0,2	Đến lysosome sau khi tiêm IV	daunorubicin, actinomycin - D, triamcinolone
	0,213	Điều hoà glucose huyết sau khi tiêm	insuline, triamcinolone diacetate
Polyacrylamide	0,7	Đến lysosome sau khi tiêm IV để trị thiếu enzyme (người lớn, bệnh Gaucher...)	enzymes
Dẫn chất cellulose	40 - 160	Không phân huỷ sinh học, tiêm để chuyển giao thuốc đến phổi	methotrexate
Gelatin	0,28	Chuyển giao đến gan và tụy sau khi tiêm IV	bleomycin, thuốc tan trong nước
Ferromagnetic Albumine	1 - 2	Chuyển giao đến bướu bằng điều khiển bên ngoài	doxorubicine
	1 - 2, 2 - 4, 3 - 7	Tiêm IV chuyển giao đến phổi, động mạch chuyển giao thuốc đến động mạch chân	doxorubicine

2.2.2. Hệ thống mang là đại phân tử hoà tan

Ưu điểm: So với hệ thống mang dạng tiểu phân, hệ thống mang dạng hoà tan có ưu điểm:

- Ít bị ngăn cản bởi hàng rào sinh học và có thể di chuyển đến những cơ quan khác nhau.
- Có thể di chuyển vào tế bào theo cơ chế ẩm bào, là cơ chế phổ biến ở tất cả tế bào.
- Có thể duy trì trong máu nhiều giờ sau khi dùng thuốc trong khi dạng tiểu phân bị thanh thải rất nhanh bởi hệ RES.

Chất mang: Các đại phân tử hoà tan có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp.

Yêu cầu đối với chất mang hoà tan

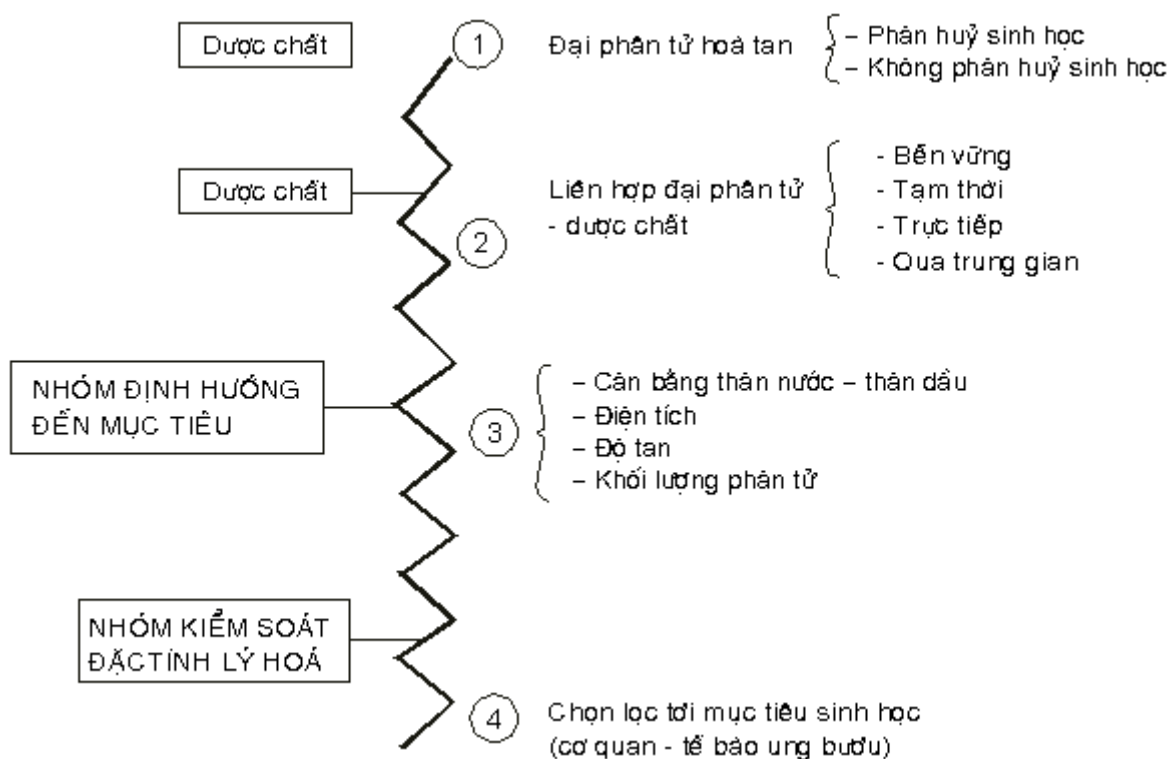
Sự lựa chọn chất mang phải căn cứ vào mục tiêu dự kiến trong điều trị và bản chất của dược chất. Nói chung, chất mang lý tưởng phải đảm bảo các yêu cầu:

- Chất mang và sản phẩm phân huỷ của nó phải phân huỷ sinh học (hoặc ít nhất không tích tụ trong cơ thể), không có độc tính, không có tính kháng nguyên, không làm thay đổi tính kháng nguyên của tác nhân trị liệu.

- Chất mang phải có khả năng chứa đủ lượng thuốc - nghĩa là đủ các nhóm chức năng để kết hợp với phân tử của tác nhân trị liệu.
- Chất mang phải giữ được tính tan trong nước sau khi đã liên hợp với thuốc.
- Khối lượng phân tử chất mang phải đủ lớn để không bị lọc qua cầu thận, nhưng phải đủ nhỏ để đi đến tế bào đích.
- Liên hợp thuốc và chất mang phải giữ được tính chuyên biệt của chất mang nguyên thủy và hoạt tính nguyên thủy của dược chất.
- Liên hợp thuốc - chất mang phải ổn định trong dịch thể nhưng phải phân huỷ chậm trong ngăn ngoại bào hoặc trong lysosome.
- Trường hợp hệ thống định hướng vào lysosome, đại phân tử phải không gây ảnh hưởng đến quá trình thành lập pinosome ở bề mặt tế bào và các quá trình dung hợp liên bào sau đó. Hơn nữa, liên kết đại phân tử và dược chất phải nhạy cảm với sự thủy giải acid hoặc phân rã bởi các enzym đặc hiệu của lysosome.

Mô hình và đặc điểm cấu trúc mang thuốc đến mục tiêu

Mô hình cấu trúc của liên hợp đại phân tử và dược chất tiêu biểu được trình bày như sau (hình 13.10).



Hình 13.11. Sơ đồ trình bày mô hình cấu trúc lý tưởng của liên hợp đại phân tử - dược chất

Các đại phân tử hoà tan có thể bị phân huỷ sinh học hoặc không.

Dược chất nối trực tiếp hoặc gián tiếp (thông qua phân đệm) với đại phân tử một cách bền vững hoặc tạm thời.

Hệ thống liên hợp có nhóm định hướng đến mục tiêu (ví dụ kháng thể hoặc ligand với receptor chuyên biệt) để đi vào chọn lọc hoặc tương tác chọn lọc với tế bào đích.

Hệ thống liên hợp có nhóm hoá học để tạo tính chất lý hoá đặc trưng.

Số phận của liên hợp đại phân tử và thuốc trong cơ thể tùy thuộc đặc tính phân bố và thải trừ của nó.

Nói chung $t_{1/2}$ huyết tương của hệ thống tùy thuộc các yếu tố: Trọng lượng phân tử chất mang, bản chất ion, cấu hình, khuynh hướng tương tác trong môi trường sinh lý.

Mặc dù hệ RES là mục tiêu tự nhiên, các cơ quan khác của cơ thể cũng là mục tiêu của hệ thống. Đặc biệt tế bào ung bướu có hệ mạch có tính thấm cao với các đại phân tử, do đó các hệ thống mang thuốc dạng hoà tan cũng là hệ thống có tiềm năng được nghiên cứu trong điều trị ung thư.

2.2.3. Các hệ thống TDD dạng hoà tan

Các đại phân tử tự nhiên hoặc tổng hợp được nghiên cứu sử dụng làm chất mang, cách sử dụng được trình bày trong bảng sau.

Hệ thống mang thuốc dạng đại phân tử hoà tan được nghiên cứu sử dụng

<i>Chất mang</i>	<i>Mục tiêu / Bệnh/Trị liệu</i>
1. Các protein	
- Kháng thể, một phần kháng thể	Nơi thương tổn thành mạch, tế bào ung bướu
- Albumine, Glycoprotein	Trị liệu ở tế bào gan
- Lipoprotein	Gan, ung thư buồng trứng và tuyến sinh dục
Hormon	Tế bào ung bướu
2. Dextrans và các polysaccharide khác	Tế bào ung bướu
3. Deoxyribonucleic acid (DNA)	Tế bào ung bướu
(chất mang hướng lysosome)	
4. Các polyme tổng hợp	
Poly - L - Lysine và polyglutamic acid	Chất mang đến tế bào ung thư
Poly - L - aspartic acid	Chất mang đến tế bào ung thư
Poly (hydroxypropylmethacrylamid – HPMA)	Chất mang hướng lysosome
Pyran copolyme	Chất mang hướng lysosome

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

Modern Pharmaceutics. Third edition:

1. Sustained - And Controlled - Release Drug Delivery Systems. G Wen M. Jantzen And Joseph,

Chương 14

TƯƠNG KÝ TRONG BÀO CHẾ

MỤC TIÊU

- 1. Phân loại được các loại tương ký cơ bản trong bào chế.*
- 2. Phân tích và nêu được cách khắc phục, pha chế các công thức thuốc được nêu trong bài giảng.*

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Một công thức thuốc thường được xây dựng với nhiều hoạt chất nhằm đạt được hiệu quả điều trị mong muốn như tăng cường tác dụng, giảm liều dùng, giảm tác dụng phụ. Do có sự phối hợp nhiều thành phần trong một công thức nên có thể xảy ra sự tác động qua lại giữa chúng với nhau và có thể đưa đến tương ký.

1.1. Định nghĩa

Tương ký trong bào chế (TKBC) là hiện tượng xảy ra, trong điều kiện xác định, do sự tác động qua lại giữa:

- Các hoạt chất với nhau, hoạt chất với tá dược trong cùng công thức.
- Hoạt chất hoặc tá dược với vật liệu bao bì.
- Hoạt chất trong công thức với môi trường xung quanh.

Sự tác động qua lại đó dẫn đến làm thay đổi một phần hay hoàn toàn tính chất lý, hoá và tác dụng điều trị của dạng bào chế.

Nhà bào chế có nhiệm vụ phát hiện và khắc phục các tương ký đó.

1.2. Phạm vi xem xét của TKBC

Trong chương này, chỉ xem xét chủ yếu sự tương ký giữa hoạt chất với hoạt chất, hoạt chất với tá dược **trong cùng một công thức thuốc**. Đây là các dạng tương ký thường gặp khi xây dựng công thức thuốc mới hay trong quá trình pha chế thuốc.

Sự tác động qua lại giữa hoạt chất với vật liệu bao bì, giữa hoạt chất với môi trường xung quanh sẽ được xem xét trong môn Bảo quản thuốc và khi nghiên cứu tính ổn định của từng dạng bào chế.

Sự tương tác giữa các thuốc khi sử dụng phối hợp với nhau được nghiên cứu ở môn Dược lâm sàng.

Dạng tương kỵ ẩn được nêu trong TKBC cũng là một khía cạnh được xem xét trong Sinh dược học bào chế.

1.3. Tầm quan trọng của TKBC

Hiện nay, tuy công tác pha chế theo đơn tại bệnh viện thu hẹp dần nhưng những kiến thức liên quan đến TKBC vẫn luôn luôn cần thiết khi xây dựng một công thức thuốc mới hay trong quá trình pha chế thuốc.

1.4. Tính phức tạp của TKBC

Cùng một hiện tượng xảy ra nhưng bản chất, mục đích của tương kỵ có thể khác nhau. Ví dụ:

Công thức số 1

Kẽm sulfat	
Kali sulfur aa	5 g
Glycerin	
Nước cất hoa hồng vừa đủ	100 ml

Công thức số 2

Hỗn hợp Bonain

Cocain clohydrat	aa	1 g
Phenol		
Mentol		

2 công thức thuốc trên được xây dựng cố ý để tương kỵ xảy ra (*tạo tử lưu huỳnh mới sinh để tăng hiệu quả trị liệu trong công thức số 1 và tạo hỗn hợp otecti chảy lỏng để giúp sự hoà tan trong công thức số 2*) nên không cần khắc phục.

Hiện tượng tương kỵ có xảy ra hay không còn tùy thuộc vào một số yếu tố như độ tan, nồng độ, thời tiết lúc pha chế...

Công thức số 3

Natri phenobarbital	10 centigam
Amoni clorid	5 g
Siro cam	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml

Theo lý thuyết, tương kỵ sẽ xảy ra do phenobarbital dạng acid sẽ bị kết tủa trong môi trường acid (*do siro cam và amoni clorid tạo ra*). Tuy nhiên, do độ tan của phenobarbital là 1:1000 nên trong

trường hợp này, thuốc không xuất hiện do lượng nước đủ để hoà tan phenobarbital dạng acid.

Công thức số 4

Cafein	
Natri bromid $\overline{aa}$	0,3 g
Natri hydrocarbonat	

Natri bromid hấp ẩm làm cho thuốc bột bị ẩm nhưng nếu pha chế trong điều kiện môi trường có độ ẩm thấp (*thời tiết khô ráo*) thì tương kỵ không xảy ra.

Đôi khi có hiện tượng tương kỵ ẩn: trạng thái bên ngoài của thuốc không thay đổi nhưng tác dụng của thuốc bị thay đổi. Loại tương kỵ này thường hay gặp khi trong công thức có sử dụng các chất có tính hấp phụ mạnh hay một số tá dược mới như các chất diện hoạt, các chất cao phân tử...

Công thức số 5

Phenol	1 g
PEG 400	10 g
Kẽm oxyd	15 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

PEG 400 làm giảm hoạt tính của phenol nhưng không thể nhận biết được nếu chỉ nhìn vào tính chất cảm quan bên ngoài.

Hiện tượng tương kỵ xảy ra với mức độ khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế: Tương kỵ hoá học xảy ra nhanh chóng trong dung dịch hơn là trong dạng thuốc rắn. Ví dụ: Vitamin C trong dung dịch tiêm bị oxy hoá nhanh hơn khi ở dạng viên nén.

Do tính phức tạp của TKBC nên việc nhận biết tương kỵ và đề ra biện pháp khắc phục hợp lý đòi hỏi ở nhà bào chế một kiến thức tổng hợp liên quan đến các môn học khác như Hoá dược, Dược lý...

2. PHÂN LOẠI TƯƠNG KỶ

Có nhiều cách phân loại tương kỵ:

- Theo trạng thái cảm quan: gây vẩn, đổi màu, biến đổi thể chất, toả khí...
- Theo các khâu kỹ thuật: trong bào chế, trong bảo quản, trong sử dụng.
- Trong chương này, sẽ xem xét cách phân loại theo **bản chất của hiện tượng tương kỵ** gồm tương kỵ vật lý, tương kỵ hoá học hay tương kỵ dược lý (*tương kỵ sinh học*).

2.1. Tương kỵ vật lý

2.1.1. Tương kỵ vật lý gây biến đổi thể chất

Tạo thành hỗn hợp ơtecti (eutectie): xảy ra khi phối hợp 2 chất trong một công thức thuốc bột theo một tỷ lệ nhất định thì điểm chảy của hỗn hợp thấp hơn điểm chảy của mỗi thành phần. Nếu điểm chảy này thấp hơn nhiệt độ của môi trường thì hỗn hợp bị ẩm, nhão hoặc hoá lỏng.

Thông thường, các hoạt chất có chứa nhóm chức phenol, ceton, aldehyd khi phối hợp với nhau theo tỷ lệ nhất định có thể tạo thành hiện tượng otecti.

Ví dụ:

- Phenol với mentol, acid salicylic, long não.
- Cloral hydrat với acid salicylic.
- Resorcin với acid salicylic, thymol, urethan.

Công thức số 6

Mentol
Long não
Talc

Khắc phục: Gọt riêng từng hoạt chất hoặc bao hoạt chất bằng bột trợ như lactose, magnesi oxyd, kaolin,... trước khi phối hợp chung.

Tạo thành hỗn hợp ẩm

Một số hoạt chất dễ hút ẩm. Thường các chất sau đây dễ bị hút ẩm: CaCl_2 , NaCl , NH_4Cl , MgCl_2 , NaBr , NaI , KI , Na citrat, Na glycerophosphat, cao khô được liệu, chế phẩm tạng liệu...

Công thức số 7

Atropin sulfat	Ba centigam
Kali bromid	5 g
Na hydrocarbonat	10 g
Bismuth carbonat	10 g

Một vài hoạt chất khác ngậm một số phân tử nước. Tùy theo nhiệt độ và áp suất hơi nước của khí quyển, nước kết tinh có thể được phóng thích.

Công thức số 8

Natri phosphat ngậm 12 phân tử H_2O	25 g
Magnesi sulfat ngậm 7 phân tử H_2O	10 g
Calci gluconat ngậm 1 phân tử H_2O	10 g
Calci lactat ngậm 1 phân tử H_2O	5 g

Độ ẩm làm ảnh hưởng đến thể chất của thuốc bột và là điều kiện thuận lợi cho các tác nhân khác gây phân hủy thuốc như oxy, ánh sáng.

Khắc phục: Chọn một trong các biện pháp sau:

- Pha chế khi thời tiết hanh khô.

- Sấy khô bột trước khi phối hợp chung (*điều chỉnh lại liều sử dụng*).
- Sử dụng bao bì chống ẩm.
- Đôi khi đổi thành dạng dung dịch, siro.

Tạo thành hỗn hợp rắn khi để lâu

Công thức số 9

Na hydrocarbonat	5 g
Magnesi oxyd	3 g
Calci carbonat	3 g
Bismuth nitrat base	5 g

Công thức số 10

Lưu huỳnh	10 g
Magnesi oxyd	10 g
Calci carbonat	40 g
Calci phosphat	40 g

2 công thức thuốc trên khi để lâu khối bột sẽ bị đóng bánh rắn.

Khắc phục:

- Bảo quản chống ẩm.
- Sử dụng ngay.

2.1.2. Tương kỵ vật lý gây kết tủa và phân lớp

Hoạt chất không tan trong dung môi đã được ghi

Công thức số 11

Acid salicylic	10 g
Dung dịch lugol	60 ml

Công thức số 12

Ephedrin clohydrat	0,2 g
Eucalyptol	0,2 g
Dầu lạc trung tính vừa đủ	20 ml

Công thức số 13

Terpin hydrat	4 g
Siro codein	25 g

Siro gồm	25 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Công thức số 14

Cloramphenicol	5 g
Dexametason	0,1 g
Nước tinh khiết vừa đủ	100 ml

Khắc phục: Chọn một trong các biện pháp sau:

- Thay đổi dung môi (*công thức số 11*).
- Thay thế bằng dẫn chất dễ tan (*công thức số 12*).
- Điều chế dưới dạng hỗn dịch (*công thức số 13, 14*).
- Dùng chất trung gian hoà tan.

Hai chất lỏng không đồng tan gây hiện tượng phân lớp

Công thức số 15

Metyl salicylat	3 g
Dầu long não 10%	50 ml
Cồn 70°	50 ml

Công thức số 16

Tinh dầu quế	X giọt
Dầu lạc	10 g
Cồn 90%	20 g

Công thức số 17

Diethylphtalat	10 g
Glycerin	90 g

Công thức số 18

Bôm Peru	10 g
Lanolin	10 g
Vaselin	80 g

Khắc phục: Thay một trong 2 chất lỏng hoặc điều chế dưới dạng nhũ tương.

Thay đổi độ tan: độ tan của một chất có thể thay đổi khi thêm một dung môi khác vào và gây ra hiện tượng kết tủa.

Các chất tan trong cồn sẽ bị tủa khi phối hợp với nước do thay đổi dung môi.

Công thức số 19

Strychnin sulfat	Một centigam
Natri glycerophosphat	10 g
Cồn mã tiền	5 g
Cồn canh ki na	15 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml

Công thức số 20

Cồn kép opibenzoic	20g
Sirô đơn	20g
Nước cất vừa đủ	100ml

Natri borat tan trong nước bị tủa trở lại khi thêm cồn.

Công thức số 21

Natri borat	4 g
Nước cất	100 g
Cồn 90%	100 g

Trong một số dịch chiết cồn, tanin tồn tại cùng với alcaloid nhưng không tủa. Khi hoà loãng cồn với nước sẽ xuất hiện tủa.

Khắc phục: Không phối hợp chung hai dung môi hoặc điều chế dưới dạng hỗn dịch.

Hiện tượng hoá muối (*salting out*)

Khi cho thêm một muối dễ tan vào trong dung dịch của một muối có độ tan kém hơn, có thể làm cho chất sau này trở thành không tan.

Công thức số 22

Calci bromid	6 g
Natri bromid	6 g
Papaverin.HCl	30 ctg
Siro đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml

Công thức số 23

Quinin clohydrat	2 g
Amoni clorid	2 g

Nước cất vừa đủ	100 ml
-----------------	--------

Công thức số 24

Kali bromid	8 g
Nước long não vừa đủ	60 ml

Khắc phục: Tăng lượng dung môi.

Nhũ tương bị phá huỷ

Các chất điện giải mạnh, cồn cao độ, acid mạnh... có thể làm phá huỷ cấu trúc của nhũ tương.

Công thức số 25

Calci bromid	6 g
Nhũ dịch dầu hạnh nhân	100 g

Khắc phục: Tránh phối hợp với chất gây hỏng nhũ tương.

Đồng vốn dung dịch keo

Các chất điện giải mạnh, cồn cao độ, acid mạnh... có thể làm đông vốn dung dịch keo.

Công thức số 26

Protargol	0,2 g
Acid boric	0,3 g
Nước cất vừa đủ	10 ml

Khắc phục: Tránh phối hợp chung với gây tương kỵ.

2.1.3. Tương kỵ vật lý gây hấp phụ (tương kỵ ẩn)

Các chất gây hấp phụ mạnh như kaolin, bentonit, nhôm hydroxyd, than thảo mộc, tinh bột,...có thể làm chậm tốc độ giải phóng hoạt chất và tác dụng của thuốc bị giảm.

Công thức số 27

Cao belladon	10 centigam
Papaverin HCl	30 centigam
Than hoạt	0,5 g

Khi lọc để loại bỏ các chất tủa (được tạo ra khi phối hợp cồn vô quýt và rượu bồ quinquina với nước) có thể làm mất strychnin sulfat do chất này bị tủa hấp phụ.

Công thức số 28

Strychnin nitrat
Nước cất

Cồn vỏ quýt hay rượu bồ quinquina

2.2. Tương kỵ hoá học

Các tương kỵ hoá học thường phức tạp hơn và gay khó khăn cho người pha chế.

2.2.1. Tương kỵ hoá học gây phản ứng kết tủa

Do phản ứng trao đổi:

Giữa muối kim loại kiềm thổ với một số anion như carbonat, phosphat, sulfat, citrat, salicylat...

Công thức số 29

Natri citrat	5g
Siro calci bromid	30g
Nước cất vừa đủ	100ml

Giữa muối của acid hữu cơ mà gốc acid khó tan trong nước (acid benzoic, acid salicylic, barbituric dạng acid...) với acid vô cơ (acid hydrocloric, acid sulfuric...) hay với acid hữu cơ mạnh (acid citric, acid tartric).

Công thức số 30

Natri salicylat	1 g
Siro chanh	5 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Công thức số 31

Natri sulfatiazol	0,65g
DD. acid boric 2% vừa đủ	15ml

Khắc phục: Trung hoà hay thay bằng một chất khác không tạo ra môi trường acid.

Giữa các muối alcaloid với các base mạnh (NaOH, KOH) hay các muối kiềm (natri carbonat, natri hydrocarbonat, muối natri của barbituric, muối natri của sulfamid, urotropin, dung dịch Fowler, nước vôi nhè...).

Công thức số 32

Ephedrin.HCL	1 g
Kali iodid	15 g
Cồn Lobelin	20 g
Cồn tiểu hồi ammoniac	2 g
Nước cất vừa đủ	250 ml

Khắc phục: Pha riêng hay thay bằng chất khác không tạo ra môi trường kiềm.

Giữa anion và cation tạo ra chất kết tủa

Công thức số 33

Butacain sulfat	650 mg
Bạc nitrat	65 mg
Nước cất vừa đủ	30 ml

Khắc phục: Tương kỵ loại này thường không khắc phục được. Nếu cần thiết thì pha chế và sử dụng riêng.

Do phản ứng kết hợp:

Tanin với alcaloid: hiện tượng kết tủa này thay đổi tùy theo bản chất và nguồn gốc của tanin.

Công thức số 34

Tanin	2 g
Morphin.HCl	10 centigam
Siro Tolu	60 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

Tanin với một số chất như gelatin, urotropin, novocain...

Công thức số 35

Novocain.HCl
Siro búp ôi
Nước bạc hà

Công thức số 36

Gelatin	1 g
Tanin	0,3 g
Glicerin	6 g
Nước cất	1,5 ml

Tanin tạo tủa với các muối của Ca, Zn, Pb, Hg, Fe

Công thức số 37

Sắt sulfat	2 g
Siro quinquina	50 g
Nước bạc hà vừa đủ	150 ml

Công thức số 38

Calci clorid	60 g
--------------	------

Cao mềm cựa lữa mạch	3 g
Tanin	20 g
Siro codein	30 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Khắc phục: acid hoá nhẹ môi trường để làm tan tủa. Hỗn hợp cồn glicerol cũng có thể làm tan tủa tanat alcaloid.

Iod và IK (kiểu thuốc thử Buchardat) với alcaloid

Công thức số 39

Papaverin.HCl	60 centigam
Natri nitrit	10 g
Kali bromid	20 g
Kali iodid	20 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Khắc phục: Pha chế riêng tác nhân gây tương kỵ.

2.2.2. Tương kỵ hoá học gây phản ứng thuỷ phân

Theo cơ chế ion

Các muối của base mạnh - acid yếu hay ngược lại, làm thay đổi pH.

Trong đa số trường hợp, phản ứng thuỷ phân xảy ra chậm ở nhiệt độ thường và ở pH trung tính nhưng nhanh hơn ở nhiệt độ cao và ở pH acid hay kiềm. Sự thuỷ phân dẫn đến sự thay đổi pH môi trường và kéo theo hiện tượng tương kỵ với các hoạt chất khác...

Công thức số 40

Amoni clorid	4 g
Natri benzoat	3 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

Công thức số 41

Thuỷ ngân (II) clorid	50 centigam
Natri borat	4 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Công thức số 42

Sắt (III) clorid	40 g
Nước vừa đủ	120 ml

Khắc phục: Không sử dụng hoặc thay thế tác nhân gây thay đổi pH.

Theo cơ chế phân tử

Sự thủy phân các hoạt chất hữu cơ đáng chú ý hơn nhiều vì phản ứng này có thể làm phân huỷ cấu trúc hoá học của các phân tử hoạt chất và tác dụng của hoạt chất bị thay đổi một cách sâu sắc.

- Este: novocain, anesthesin, atropin, muối alcaloid dễ bị thủy phân trong pH kiềm.
- Amid: barbituric, cloramphenicol.
- Lactam: penicilin thủy phân trong pH acid.
- Ete: glycosid, streptomycin thủy phân trong pH acid.

Công thức số 43

Amoni clorid	4 g
Urotropin	3 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml

Công thức số 44

Anesthesin	3 g
Cồn tinh dầu tiểu hồi	10 g
ammoniac	30 g
Siro đơn	150 g
Nước cất vừa đủ	

Công thức số 45

Atropin sulfat	50 centigam
Natri borat	2 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

Khắc phục: điều chỉnh pH, dùng dung môi khan hoặc pha chế riêng.

2.2.3. Tương kỵ hoá học gây phản ứng oxy hoá - khử

Giữa các chất có tính oxy hoá mạnh với các chất có tính khử

- *Chất oxy hoá như:*

Các muối clorat, iodat, permanganat, Fe^{3+} , Hg^{2+} ...

Các oxyd như peroxyd, H_2O_2 , ...

Các halogen như clo, brom, iod...

Các acid như acid cloric...

Men oxydase...

- Các chất khử hay các chất dễ bị oxy hoá:

Các acid như acid sulfuro, acid asenior, acid hypophosphorơ...

Các muối như asenit, sulfit, Fe^{2+} , Hg^+ , các hợp chất như phenol (hydroquinon, pirogallon, morphin),...

Công thức số 46

Natri nitrit	10 g
Amoni clorid	60 g
Kali iodid	50 g
Nước cất vừa đủ	200 ml

Công thức số 47

Kali permanganat	0,1 g
Glicerin	10 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

Công thức số 48

Cồn iod 10%	5 g
Tinh dầu thông	5 g

Công thức số 49

Kali clorat	1 g
Tanin $\overline{\text{aa}}$	
Đường trắng	

Giữa các chất có tính khử mạnh với oxy trong dung dịch hay trong không khí

Khả năng tham gia phản ứng oxy hoá - khử phụ thuộc vào pH của môi trường (thường xảy ra nhanh trong pH kiềm) và một số yếu tố khác như oxy tan trong môi trường, trong không khí, ánh sáng, chất xúc tác...

Công thức số 50

Eserin sulfat	50 centigam
Nước cất vừa đủ	50 ml

Công thức số 51

Acid ascorbic	10 g
---------------	------

Natri hydrocarbonat	4,8 g
Natri metabisulfit	0,2 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100 ml

Công thức số 52

Euphylin	4 g
Acid ascorbic	2 g
Siro đơn	50 g

2.2.4. Tương kỵ hoá học gây toả khí

Khi gặp acid, các muối như carbonat, hydrocarbonat, nitrit, sulfit giải phóng các khí tương ứng CO₂, NO₂ hoặc SO₂.

Công thức số 53

Natri borat	5 g
Glycerin	60 g
Natri hydrocarbonat	3 g

Natri borat tác dụng với glycerin tạo thành acid glyceroboric, chất này làm phân huỷ natri hydrocarbonat làm phóng thích khí CO₂.

Công thức số 54

Natri sulfit	0,25 g
Siro cam	50 g
Nước cất vừa đủ	120 ml

2.2.5. Tương kỵ hoá học do phản ứng tạo phức (tương kỵ ẩn)

Một số tá dược như chất diện hoạt, chất cao phân tử có thể tạo phức với hoạt chất, từ đó làm chậm sự giải phóng hoạt chất và làm giảm tác dụng của thuốc:

- Tween ảnh hưởng đến tác dụng bảo quản của một số dẫn chất của acid p - hydroxybenzoic.
- PVP tạo phức với acid salicylic, phenobarbital, sulfatiazol, cloramphenicol, novocain clohydrat, acid benzoic,...
- PEG tạo phức với các chất có H⁺ hoạt động, với nipa este, phenobarbital, aspirin, penicilin, một số sulfamid,...
- Methyl cellulose tạo phức với nipa este, cloresol, nitrat phenyl mercuric, bạc nitrat, bacitracin, streptomycin,...

2.2.6. Tương kỵ hoá học trong các dạng thuốc rắn

Những nghiên cứu mới nhất chứng minh rằng ở trạng thái rắn vẫn có phản ứng hoá học với nhau.

Tất nhiên phản ứng xảy ra chậm hơn so với trong dung dịch. Tương kỵ thường xảy ra trong thời gian bảo quản. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, ngay khi bào chế vẫn có thể nhận thấy các biểu hiện của tương kỵ này. Khi nghiền trộn, nhiều muối ngậm nước có thể thay đổi áp suất hơi làm giải phóng nước kết tinh và bột trở nên ẩm. Nước kết tinh giải phóng sẽ thúc đẩy quá trình tạo muối kép có số phân tử nước kết tinh ít hơn hay tạo điều kiện cho phản ứng xảy ra như trong dung dịch.

Công thức số 55

Thiamin hydrobromid
Calci carbonat
Tinh bột
Talc
Magnesi stearat

Môi trường kiềm do calci carbonat, magnesi stearat làm thủy phân thiamin hydrobromid.

Khắc phục: Thay thế thành phần gây tương kỵ.

2.3. Tương kỵ dược lý

Xây dựng công thức không hợp lý do:

*** Chọn đường sử dụng không hợp lý**

Các nội tiết tố như ACTH, hypophysin, testosterone, foliculin, các men như trypsin, pancreatin, insulin (trừ dạng liposom), kháng sinh như penicilin (trừ penicilin V) không dùng dưới dạng uống trực tiếp do bị dịch vị phá hủy.

Hoạt chất khi vào trong cơ thể sẽ phản ứng tạo ra chất độc

Công thức số 56

Asen trioxyd	6 centigam
Sắt khử	3 g
Bột cam thảo	1,5 g

Khi uống thuốc vào cơ thể, nhất là khi bụng đói, sắt khử sẽ phản ứng với acid hydrocloric trong dịch vị tạo ra khí hydrogen. Khí này tác dụng với asen trioxyd để tạo ra H_3As rất độc.

Phối hợp các hoạt chất không hợp lý

Công thức số 57

Anesthesin	2 g
Sufanilamid	30 g
Tanin	10 g
Bột talc	58 g

Anesthesin làm giảm tác dụng của sulfamid vì vậy thay thế anesthesin bằng một chất gây tê khác.

BÀI TẬP TỰ LƯỢNG GIÁ

Phân tích tương kỵ, nêu cách khắc phục và cách điều chế các công thức thuốc sau:

1. Phenol hay long não	
Mentol aa	30 g
Cloral hydrat	
2. Long não	20 g
Mentol	30 g
Vaselin vừa đủ	100 g
3. Potio I:	
Na hydrocarbonat	3,5 g
Siro đơn	15 g
Nước cất vừa đủ	100 ml
Potio II	
Acid citric	4 g
Siro acid citric	15 g
Nước cất vừa đủ	100 ml
4. Kali - natri tartrat	2 g
Natri sulfat	3 g
Natri hydrocarbonat	2 g
Nước cất vừa đủ	25 ml
5. Pepsin	0,1 g
Pancreatin	0,1 g
6. Dionin	0,2 g
Kali iodid	0,6 g
Cafein	1 g
Nước cất	20 ml
7. Atropin sulfat	10 ctg
Dầu lạc trung tính vừa đủ	10 ml
8. Hydrocortison acetat vi tinh thể	1,25 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100 ml
9. Creosot	3 g
Natri benzoat	4 g
Cồn ô đầu	1 ml
Siro codein	30 g
Nước tinh khiết vừa đủ	150 ml
10. Natri benzoat	5 g
Thiocol	6 g
Siro đơn	60 ml
11. Phenyl salicylat	5 g
Dầu oliu	30 g

Nước cất vừa đủ	60 ml
12. Cao belladon	
Cao opi	
Glicerin	
Dầu hạnh nhân	
13. Mentol	2 g
Cồn 90%	10 g
Nước cất	100 g
14. Cồn cánh kiến trắng	2 g
Siro cam	30 g
Nước cất vừa đủ	100 g
15. Kali - natri tartrat	2 g
Natri sulfat	3 g
Natri hydrocarbonat	2 g
Nước cất vừa đủ	25 ml
16. Calci bromid	3 g
Natri bromid	3 g
Papaverin.HCl	30 centigam
Sirô đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml
17. Nhũ dịch dầu thầu dầu	
Natri sulfat	
18. Magnesi sulfat	8 g
Cao belladon	150 mg
Promedol (Trimeperidin)	100 mg
Nhũ dịch dầu hạnh nhân	200 ml
19. Protargol	0,1 g
Natri clorid	0,18 g
Nước cất vừa đủ	20 ml
20. Cocain.HCl	20 centigam
Protargol	1 g
Nước cất vừa đủ	100 g
21. Atropin sulfat	10 ctg
Than hoạt	30 g
22. Natri benzoat	5 g
Cafein citrat	4 g
Siro cam	50 g
Nước cất vừa đủ	100 ml
23. Natri salicylat	7,5 g
Phenobarbital	585 mg
Cồn ngọt vitamin phức hợp	240 ml
24. Natri phenobarbital	1 g
Amoni clorid	5 g

Kali bromid	5 g
Natri bromid	5 g
Siro acid citric	5 g
Nước cất vừa đủ	200 ml
25. Cồn mã tiền	1 g
Cồn đại hoàng	2 g
Cồn quinquina	5 g
Cồn long đởm	5 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vừa đủ	150 ml
26. Tanin	20 g
Siro codein	30 g
Nước cất vừa đủ	200 ml
27. Kẽm sulfat	32,5 mg
Natri borat	1300 mg
Nước hoa hồng vừa đủ	30 ml
28. Natri phenobarbital	20 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100 ml
29. Natri salicylat	8 g
Natri hydrocarbonat	15 g
Nước bạc hà vừa đủ	180 ml
30. Aspirin	0,5 g
Na hydrocarbonat	0,25 g
31. Cocain.HCl	325 mg
Acid boric	1300 mg
Natri borat	1300 mg
Nước cất vừa đủ	60 ml
32. Oxy già	100 ml
Kali permanganat	5 g
33. Benzalkonium clorid	1/5000
Dung dịch Amaranth	
34. Cloral hydrat	4 g
Na borat	10 g
Nước cất vừa đủ	300 ml
35. Natri hydrocarbonat	
Bismuth nitrat base	
Nước cất vừa đủ	
36. <i>(Phân tích về mặt tương kỵ dược lý)</i>	
Natri citrat	5 g
Siro calci bromid	30 g
Nước cất vừa đủ	100 ml

ĐÁP ÁN

Chương 6. HỖN DỊCH – NHỮ TƯƠNG

1. e	11. e	21. d	31. c	41. c
2. b	12. b	22. b	32. c	42. e
3. c	13. d	23. b	33. d	43. c
4. c	14. a	24. d	34. d	44. c
5. e	15. a	25. a	35. e	45. e
6. b	16. a	26. c	36. b	46. b
7. c	17. d	27. b	37. b	47. c
8. d	18. d	28. b	38. a	48. e
9. c	19. d	29. b	39. b	49. d
10. d	20. c	30. d	40. e	50. c

51. > 200; 1-50
52. nhỏ; lớn; lớn.
53. ví dụ thể; lỏng; 0,1; 100 micromet; lỏng
54. 2%
55. 0,2
56. D/N
57. đậu nành
58. a. Tăng tỉ trọng môi trường phân tán; b. Giảm tỉ trọng của tương phân tán.
59. nhỏ
60. D/N; lecithin
61. a. Các chất nhũ hoá keo thân nước phân tử lớn; b. Các chất diện hoạt; c. Các chất rắn dạng hạt nhỏ.
62. a. Làm giảm sức căng liên bề mặt; b. tạo áo bảo vệ xung quanh các tiểu phân tương phân tán.
63. a. Không đủ chất nhũ hoá; b. Chất nhũ hoá không thích hợp.
64. a. Đóng chai có thể tích lớn hơn thể tích thuốc; b. Nhãn có dòng chữ “Lắc trước khi dùng”.
65. a. Phương pháp pha loãng; b. Phương pháp nhuộm màu;
c. Phương pháp đo độ dẫn điện
66. ngoại
67. Những giọt chất lỏng hình cầu màu xanh
68. N/D
69. ngoại

Chương 7. THUỐC MỠ

1. e	11. e	21. c	31. c	41. b	51. e
2. e	12. c	22. b	32. d	42. d	52. d
3. e	13. d	23. b	33. e	43. c	53. b
4. e	14. a	24. b	34. d	44. c	54. c
5. b	15. c	25. a	35. b	45. d	55. e
6. c	16. d	26. c	36. c	46. c	56. d
7. e	17. d	27. c	37. e	47. c	
8. d	18. d	28. c	38. d	48. d	
9. e	19. b	29. a	39. d	49. d	
10. c	20. c	30. c	40. a	50. b	

Chương 8. THUỐC ĐẶT

Từ câu 1 đến câu 11: Xem tài liệu

- | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 12. S | 16. S | 20. Đ | 24. S | 28. Đ | 32. Đ |
| 13. Đ | 17. S | 21. Đ | 25. Đ | 29. S | |
| 14. Đ | 18. S | 22. Đ | 26. S | 30. Đ | |
| 15. S | 19. S | 23. Đ | 27. S | 31. Đ | |

Chương 9. THUỐC BỘT VÀ THUỐC CỐM PHẦN KỸ THUẬT NGHIÊN TÁN

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. S | 3. Đ | 5. Đ | 7. S | 9. S |
| 2. S | 4. S | 6. S | 8. S | |

10. Máy nghiền trục – máy nghiền mâm

11. Máy nghiền có búa – Máy nghiền có hòn bi – Máy đập bể có hàm – Máy nghiền dùng luồng không khí.

12. Bản chất nguyên liệu – Kích thước nguyên liệu – Số lượng nguyên liệu.

13. Thu được bột có kích thước đồng đều, khô tơi.

14. Độ ẩm của bột – Bề dày lớp bột – Tốc độ chuyển động của khối bột – Chiều dài đường đi của khối bột – Hình dạng, kích thước lỗ mắt rây.

15. Dùng nhiệt độ – Dùng nước – Dùng dung môi.

16. 95 % - 40%.

- | | |
|-------|-------|
| 17. a | 21. c |
| 18. a | 22. a |
| 19. d | 23. e |
| 20. c | |

PHẦN THUỐC BỘT

- | | | | |
|------|------|-------|-------|
| 1. Đ | 5. Đ | 9. S | 13. Đ |
| 2. S | 6. Đ | 10. S | 14. S |
| 3. Đ | 7. S | 11. Đ | 15. S |
| 4. S | 8. Đ | 12. Đ | 16. S |

17. Điều chế đơn giản – Ít xảy ra tương kỵ hoá học – Hoạt chất ổn định về mặt hoá học – Sinh khả dụng cao hơn các dạng thuốc rắn khác.

18. Thuốc bột đơn – Thuốc bột kép.

19. Thuốc bột uống – Thuốc bột tiêm – Thuốc bột dùng ngoài.

20. Thuốc bột phân liều – Thuốc bột không phân liều.

21. Kích thước tiểu phân – Hình dạng tiểu phân – Lực liên kết tiểu phân – Độ trơn chảy của khối bột.

22. Lực bám dính – Lực kết dính – Lực tĩnh điện.

23. Thay đổi phân bố kích thước tiểu phân – Thay đổi hình dạng tiểu phân – Sấy khô bột – Thêm tá dược trơn chảy.

24. Khối lượng bột – thời gian – $V_c = m/t$.

25. 5.

26. 10.

27. 10% - chất rắn.

28. Ước lượng bằng mắt – Theo thể tích – Theo khối lượng.
 29. <50mg
 30. Bột thô – Bột nửa thô – Bột nửa mịn – Bột mịn – Bột rất mịn.
 31. Sấy khô riêng từng chất – Dùng bột khan tương ứng.

- | | | | |
|-------|-------|-------|-------|
| 32. c | 36. c | 40. e | 44. c |
| 33. b | 37. c | 41. a | 45. a |
| 34. c | 38. b | 42. b | 46. e |
| 35. d | 39. a | 43. c | |

Chương 10. THUỐC VIÊN

- | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. b | 13. a | 25. d | 37. a | 49. d | 61. a | 73. d |
| 2. c | 14. c | 26. a | 38. d | 50. b | 62. b | 74. b |
| 3. a | 15. d | 27. d | 39. c | 51. c | 63. d | 75. d |
| 4. d | 16. a | 28. c | 40. d | 52. a | 64. e | 76. e |
| 5. c | 17. b | 29. d | 41. d | 53. e | 65. e | 77. b |
| 6. e | 18. e | 30. e | 42. b | 54. a | 66. c | 78. a |
| 7. b | 19. b | 31. a | 43. d | 55. d | 67. d | 79. d |
| 8. c | 20. a | 32. e | 44. b | 56. e | 68. b | 80. e |
| 9. d | 21. c | 33. a | 45. e | 57. d | 69. b | 81. c |
| 10. a | 22. e | 34. b | 46. b | 58. e | 70. d | |
| 11. e | 23. b | 35. b | 47. e | 59. c | 71. b | |
| 12. d | 24. d | 36. e | 48. c | 60. c | 72. d | |
-
- | | |
|--|---|
| 82. a - nhất định; b - nén | 98. a - hút ẩm; b - bao bột. |
| 83. bao phủ | 99. a - khối lượng; b - thời gian |
| 84. hình cầu | 100. a - cơ học; b - ẩm; c - khí |
| 85. a - saccharose; b - siro đơn | 101. a - nôi bao; b - viên thuốc |
| 86. a - rất mỏng; b - các polymer | 102. a - hữu cơ; b - viên thuốc - (viên nhân) |
| 87. a - dày; b - bảo vệ | 103. a - không rỉ; b - thép inox; c - đồng |
| 88. a - ruột; b - 6,8 - 8 | 104. a - hình cầu; b - hình elip |
| 89. a - pha loãng; b - khối lượng | 105. a - bao khô; b - bột/hạt |
| 90. a - nhẵn bóng; b - magnesi stearat | 106. a - nuốt; b - ngậm; c - nhai |
| 91. a - 5 (năm); b - liên tục | 107. a - nuốt; b - không |
| 92. a - một; b - giờ | 108. a - viên bao đường; b - bao tan trong ruột; c - bao phim |
| 93. a - 2 – 5%; b - 5 – 15% | 109. a - vỡ viên; b - hút ẩm |
| 94. a - polyme; b - thiên nhiên | 110. a - kín; b - silicagel |
| 95. a - 15; b - 120; c - 60. | |
| 96. a - 30; b - 60 | |
| 97. a - bảo vệ; b - che dấu | |
-
- | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| 111. Đ | 118. S | 125. Đ | 132. Đ | 139. S |
| 112. S | 119. Đ | 126. Đ | 133. Đ | 140. Đ |
| 113. Đ | 120. Đ | 127. S | 134. Đ | 141. Đ |
| 114. Đ | 121. Đ | 128. S | 135. Đ | 142. Đ |
| 115. Đ | 122. S | 129. Đ | 136. Đ | 143. Đ |
| 116. S | 123. Đ | 130. S | 137. Đ | 144. S |
| 117. Đ | 124. Đ | 131. S | 138. Đ | 145. Đ |

Các câu hỏi ngắn (146 – 180), sinh viên tự soạn đáp án. Việc giải đáp có thể tổ chức theo hình thức seminar, do thầy hướng dẫn trên lớp.

Chương 11. THUỐC VIÊN NANG VÀ VI NANG

1. c	6. c	11. b	16. c	21. b
2. c	7. c	12. b	17. e	22. a
3. c	8. c	13. d	18. c	23. b
4. a	9. b	14. c	19. a	24. c
5. b	10. c	15. b	20. a	25. b

Chương 12. THUỐC KHÍ DUNG

1. a	6. c	11. c	16. d	21. e
2. c	7. d	12. d	17. c	22. a
3. a	8. a	13. c	18. d	23. c
4. b	9. a	14. c	19. a	24. a
5. d	10. b	15. a	20. d	25. e
26. a - không khí; b - nén khí		27. a - đóng thuốc; b - đóng van		
28. a- đóng thuốc; b - đóng khí đẩy		29. a - sử dụng; b - hạt nhỏ		
30. a - thuốc hít; b - mũi, miệng				
31. S	32. S	33. Đ	34. S	35. Đ

Các câu hỏi ngắn (36 – 45), sinh viên tự soạn đáp án. Việc giải đáp có thể tổ chức theo hình thức seminar, do thầy hướng dẫn trên lớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Dược điển Việt Nam, tập III*, 2002.
2. Trường Đại học Dược Hà Nội, Bộ môn Bào chế, *Kỹ thuật bào chế và Sinh dược học các dạng thuốc*, NXB Y học, 2002.
3. Vũ Văn Thảo (2003), “Các dạng thuốc đặt”, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược – Trường Đại học Dược Hà Nội, Tập II.
4. A. Le Hir (2000), *Giản yếu bào chế học (Tài liệu dịch)*, Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
5. Võ Xuân Minh (2003), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Khoa Dược – Trường Đại học Dược Hà Nội, Tập II.
6. Arthur H. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Edition, 2000.
7. BP 2003.
8. Brian Jones, Hard gelatin capsules, in *Pharmaceutics The science of dosage form design*, edited by M.E.Auton, Second edition, Churchill Livingstone 2002.
9. C. J. de Blaey and J.J. Tukker (2002), “Suppositories and pessaries”, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, 2002.

10. Dale E. Wurster, Particle-coating methods, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*, edited by Herbert A. Liebermann, Leon Lachman and Joseph B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc, vol 3., 1990.
11. Graham Buckton (2002), “Solid-state properties”, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd, pp. 141-151.
12. John Staniforth (2002), “Particle-size analysis”, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd.
13. John Staniforth (2002), “Powder flow”, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone, London, 2nd.
14. Joseph A. Batan, Microcapsulation, in *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, Inc., vol. 9, 1994.

THUẬT NGỮ CỦA MỘT SỐ DẠNG BÀO CHẾ

Tiếng Latin	Tiếng Việt	Tiếng Anh	Tiếng Pháp
Aqua	Nước	Water	Eau
Aqua destilla	Nước cất	Distilled water	Eau distillée
Aerosolum	Thuốc sol khí	Aerosol	Aérosol
Auristillarum	Thuốc nhỏ tai	Ear drop	Goutte auriculaire
Bolus	Viên tễ	Bolus	Bol
Capsula	Viên nang	Capsule	Capsule, Gélule
Cataplasma	Thuốc đắp	Cataplasm	Cataplasme
Collutorium	Thuốc rửa miệng	Collutory	Collutoire
Collyrium	Thuốc nhỏ mắt	Eye drop	Collyre
Comprimatum, tabletta	Viên nén	Tablet	Comprimé
Crema	Thuốc crem (kem)	Cream	Crème
Dragee	Viên bao đường	Sugar coated tablet	Comprimé dragée
Elixir	Cồn thuốc ngọt	Elixir	Elixir
Emulsum, Emulsio	Nhũ tương	Emulsion	Emulsion
Emplastrum	Thuốc dán	Adhesive plaster	Emplastre
Extractum	Cao	Extract	Extrait
Gargarisma	Thuốc súc miệng	Gargle	Gargarisme
Granula	Thuốc cốm	Granule	Granulés
Gutta, guttae	Giọt	Drop	Goutte
Inhalatio	Thuốc xông mũi họng	Inhaler	Inhaler

Injectio	Thuốc tiêm	Injection	Soluté injectable
Linimentum	Thuốc xoa	Liniment	Liniment
Lotio	Thuốc xức	Lotion	Lotion
Mixtura	Hợp dịch	Mixture	Mixture
Pasta	Bột nhão	Paste	Pâte
Pastillus	Thuốc ngậm	Lozenge	Pastille
Pilula	Viên hoàn	Pills	Pilules
Pulvis, pulveris	Thuốc bột	Powder	Poudre
Sirupus	Siro	Sirup	Sirop
Solutio	Dung dịch	Solution	Solution
Suppositoria rectalis	Thuốc đặt trực tràng	Rectal suppository	Suppositore rectale
Suppositoria vaginalis	Thuốc đặt âm đạo	Vaginal suppository	Suppositore vaginale
Suspensio	Hỗn dịch	Suspension	Suspension
Tinctura	Cồn thuốc	Tincture	Teinture
Unguentum, pomata	Thuốc mỡ	Ointment	Pommade

MỘT SỐ CHỮ VIẾT TẮT BẰNG TIẾNG LATIN DÙNG TRONG ĐƠN THUỐC

Viết tắt	Viết đầy đủ	Dịch sang tiếng Việt
Aa	Ana	Lượng như nhau
Aeq.	Aequalis	Bằng nhau
Bib.	Bibe	Hãy uống
Div.	Divide	Hãy chia
Div. in. p. aeq.	Divide in partes aequales	Hãy chia thành những phần bằng nhau
D. t. d.	Da tales doses	Cấp phát những liều như thế
D.S.	Da, Signa	Cấp phát, ghi nhãn
D	Dosis	Liều lượng
F.	Fiat, fiant	Làm thành
M.	Misce	Hãy trộn
M. D. S.	Misce, Da, Signa	Trộn, cấp phát, ghi nhãn
M.f.	Misce fiat	Trộn làm thành

Nº	Numerus, numero	Số
Rp.	Recipe	Hãy lấy
Steril.	Sterilisa	Hãy tiệt khuẩn
Us. Ext.	Usus externus	Dùng ngoài
Us. int	Usus internus	Dùng trong

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO

Chịu trách nhiệm nội dung:

Chủ tịch HĐQT kiêm Giám đốc Công ty CP Sách ĐH – DN
TRẦN NHẬT TÂN

Biên tập và sửa bản in:
NGUYỄN THU HUYỀN

Trình bày bìa:
BÙI QUANG TUẤN

Chế bản:
THÁI SƠN

BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC – TẬP 2

Mã số: 7K724M7– DAI

In 1.000 bản, (QĐ: 96), khổ 19 × 27 cm, tại Công ty CP In Anh Việt

Địa chỉ: Số 74, ngõ 310 đường Nghi Tâm, Tây Hồ, Hà Nội

Số ĐKKH xuất bản: 770– 2007/CXB/6– 1676/GD

In xong và nộp lưu chiểu tháng 1 năm 2008.