UBND TỈNH BẠC LIÊU

TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ BẠC LIÊU.

GIÁO TRÌNH

MÔN HỌC: BÀO CHẾ

NGÀNH/NGHỀ: DƯỢC HỌC

TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG HỆ VỪA LÀM VỪA HỌC

Ban hành kèm theo QĐ Số 118B/QĐ-CĐYT Ban hành giáo trình đào tạo ngành Dược trình độ cao đẳng hệ vừa làm vừa học, Ngày ban hành 25/6/2021

Bạc Liêu, năm 2021

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc với mục đích kinh doah thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

LỜI GIỚI THIỆU

Môn học Bào chế là môn học chuyên ngành, giới thiệu những kiến thức cơ bản về một số dạng bào chế và kỹ thuật bào chế trong ngành Dược**.** Môn học Bào chế được thực hiện sau khi sinh viên học xong môn học Thực hành dược cơ bản. Nội dung chuyên môn đảm bảo cơ bản về kiến thức, tính chính xác và khoa học. Tuy nhiên vì do lần đầu biên soạn nên chắc chắn không khỏi thiếu sót. Bộ môn rất mong nhận được ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp và sinh viên để giáo trình ngày càng hoàn thiện và có chất lượng hơn.

Bạc Liêu, ngày 25 tháng 03 năm 2021

Tham gia biên soạn

1. CHỦ BIÊN

DS. Tiền Thị Trúc Loan

2. Tham gia biên soạn

1. Ds. Tiền Thị Trúc Loan

2. Lê Thị Bạch Yến

MỤC LỤC

BÀI 1 ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ HỌC VÀ NƯỚC CẤT 6-16

BÀI 2 DUNG DỊCH THUỐC 17

BÀI 3 SIRO, POTIO.....23

BÀI 4 THUỐC TIÊM, TIÊM TRUYỀN 32

BÀI 5 THUỐC NHỎ MẮT 44-49

BÀI 6 CAO THUỐC, CỒN THUỐC 50

BÀI 7 NHŨ TƯƠNG THUỐC 57

BÀI 8 HỖN DỊCH THUỐC.....63

BÀI 9 THUỐC MỠ 67-75

BÀI 10 THUỐC ĐẠN VÀ THUỐC TRỨNG 77-85

BÀI 11 THUỐC BỘT, CỐM.....**Error! Bookmark not defined.**-94

BÀI 12 VIÊN NÉN 96

BÀI 13 THUỐC VIÊN NANG.....110

BÀI 14 KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN.....116-123

BÀI 15 TƯƠNG KỴ THƯỜNG GẶP TRONG BÀO CHẾ.....125

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: BÀO CHẾ

Mã môn học: D.11

Vị trí, tính chất, ý nghĩa và vai trò của môn học:

Vị trí: Môn học Bào chế được thực hiện sau khi sinh viên học xong môn học Thực hành dược cơ bản

Tính chất: Môn học Bào chế là môn học chuyên ngành, giới thiệu những kiến thức cơ bản về một số dạng bào chế và kỹ thuật bào chế trong ngành Dược**.**

Mục tiêu của môn học/mô đun:

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của các dạng thuốc

1.2. Phân biệt được các dạng bào chế thông dụng

1.3. Trình bày được tính chất các nguyên liệu trong công thức bào chế

1.4. Trình bày được phương pháp bào chế các dạng thuốc

2. Kỹ năng:

2.1.Vận dụng kiến thức đã học để phân tích một công thức bào chế cụ thể

2.2. Điều chế được một thành phẩm thuốc đạt chất lượng được qui định trong chương trình

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm

3.1. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học trong thực hành nghề

3.2. Luôn có tinh thần ý thức trách nhiệm cao trong học tập

3.3. Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao

3.4. Rèn luyện tác phong thận trọng, tỉ mỉ, chính xác, trung thực trong bào chế thuốc

BÀI 1 ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ HỌC VÀ NƯỚC CẤT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được mục tiêu, đối tượng của môn Bào chế học.

1.2. Nêu mối liên quan giữa Bào chế học và các môn học khác

1.3. Nêu được một số khái niệm hay dùng trong bào chế.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

NỘI DUNG

A. ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ HỌC

I. VÀI NÉT SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN CỦA BÀO CHẾ

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

Từ thời nguyên thủy con người đã biết dùng cây cỏ và khoáng vật quanh mình để chữa bệnh. Trong các tài liệu cổ cách đây khoảng 3000 năm, đã có những sách ghi chép về kỹ thuật bào chế các dạng thuốc.

Ví dụ: Trong kinh "Vedas" của Ấn Độ hay trong "Bản thảo cương mục" của Trung Quốc đã mô tả các dạng thuốc bột, viên tròn,..

Khoảng 400 năm trước công nguyên, Hypocrat đã đưa khoa học vào thực hành y dược dựa trên cơ sở thực nghiệm và đã biên soạn nhiều sách y dược có giá trị.

Tuy nhiên, bào chế chỉ được coi là bắt đầu với sự cống hiến của Claudius Galenus (131-210 trước công nguyên) ông đã để lại hơn 400 tác phẩm về y dược trong đó có nhiều sách viết về phân loại thuốc, công thức thuốc, cách pha chế một số dạng thuốc. Từ đó ông được coi là người sáng lập ra môn Bào chế học.

Từ thế kỷ XIX, cùng với sự phát triển của các ngành khoa học liên quan như vật lý, hóa học, sinh học…ngành Dược nói chung và Bào chế học nói riêng đã phát triển mạnh mẽ, một số dạng thuốc mới ra đời như thuốc tiêm, viên nén,.. Lý thuyết về bào chế học được xây dựng trên cơ sở khoa học do vận dụng thành tựu của các môn khoa học cơ bản và cơ sở. Ngành công nghiệp dược phẩm ra đời.

Ở nước ta, từ lâu nền y dược học cổ truyền đã ra đời và phát triển. Các danh y lớn như Tuệ Tĩnh (thế kỷ XIV) đã viết cuốn "Nam dược thần hiệu" và Hải Thượng Lãn Ông (thế kỷ XVII) với bộ sách "Y tông tâm lĩnh".

Dưới thời Pháp thuộc, Trường Đại học y dược Đông Dương được thành lập (1902), trong đó có môn bào chế học (1935).

Từ những ngày đầu của cuộc kháng chiến chống Pháp, "Viện khảo cứu và chế tạo dược phẩm" thuộc cục quân y được thành lập. Ngành bào chế đã có những đóng góp đáng kể trong việc pha chế thuốc cung cấp cho bộ đội và nhân dân.

Hoà bình lập lại, hệ thống các cơ sở sản xuất, các xí nghiệp dược phẩm, các phòng dược, khoa dược bệnh viện đã được xây dựng rộng rãi và phát triển nhanh chóng. Nhờ vậy đã đáp ứng kịp thời nhu cầu về thuốc cho công tác phòng và chữa bệnh.

Ngày nay, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học – công nghệ, ngành Dược Việt Nam cũng được phát triển nhanh chóng. Nhiều dạng thuốc mới, nhiều dây chuyền công nghệ sản xuất thuốc hiện đại đã và đang được trang bị, nhiều xí nghiệp, cơ sở sản xuất thuốc đã đạt tiêu chuẩn khu vực và thế giới, cung cấp ngày càng nhiều thuốc tốt phục vụ nhu cầu phòng và chữa bệnh cho nhân dân.

II. KHÁI NIỆM VỀ MÔN BÀO CHẾ

1. Định nghĩa:

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

2. Mục tiêu của môn bào chế:

- Tìm cho mỗi dược chất một dạng thuốc thích hợp nhất cho điều trị một bệnh xác định.
- Nghiên cứu hoạt tính trị liệu, độc tính, độ ổn định của thuốc.

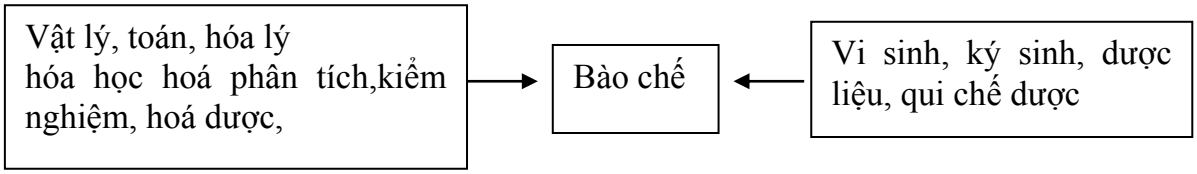
3. Đối tượng của Bào chế học:

- Nghiên cứu cơ sở lý luận về các dạng thuốc.
- Nghiên cứu các tá dược, các kỹ thuật và thiết bị sử dụng trong bào chế các dạng thuốc.

4. Mối quan hệ giữa môn bào chế với các môn học khác:

Bào chế học là một môn khoa học ứng dụng, vì vậy đòi hỏi người dược sĩ phải có những kiến thức vững các môn khoa học cơ bản và các môn học chuyên môn nghiệp vụ khác.

Mối liên quan giữa bào chế với các môn học khác được thể hiện qua sơ đồ sau đây:



+ Toán: áp dụng tính toán công thức
+ Vật lý, hóa học, hóa lý: để lựa chọn dược chất, tá dược, bao bì,….
+ Vi sinh, ký sinh: để biết cơ chế tác động của các thuốc kháng sinh, kháng nấm…
+ Hóa dược, dược lý: để phối hợp dược chất trong công thức
+ Qui chế dược: để áp dụng trong pha chế. Bảo quản hay trong thiết kế bao bì.
+ Dược liệu: để nghiên cứu các chế phẩm thuốc từ dược liệu
+ Phân tích, kiểm nghiệm thuốc: để kiểm tra chất lượng của nguyên liệu hay dạng thuốc.

III. MỘT SỐ KHÁI NIỆM HAY DÙNG TRONG BÀO CHẾ

1. Dạng thuốc:

Là sản phẩm cuối cùng của quá trình bào chế, trong đó dược chất được pha chế và trình bày dưới dạng thích hợp để đảm bảo an toàn, hiệu quả, thuận tiện cho người dùng, dễ bảo quản, giá thành hợp lý. Dạng thuốc bao gồm dạng bào chế và các thành phần: bao bì đóng gói, nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Ví dụ: Chloramphenicol người ta thường chế thành dạng viên nén, viên nang cứng để hạn chế vị đắng, người bệnh dễ tiếp nhận thuốc, nâng cao hiệu quả điều trị.

Sơ đồ bào chế thuốc:

+ Dược chất:

- Có tác dụng dược lý
- Chưa được sự dụng trực tiếp chữa bệnh cho người bệnh

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

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

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

+ Tá dược:

- Không có tác dụng dược lý
- Tạo thuận lợi cho việc bào chế

- Cải thiện hiệu quả của dược chất
- Bảo đảm tính ổn định
- Giúp bảo quản thuốc

+ Bao bì:

- Bảo vệ thuốc
- Trình bày thuốc
- Định danh thuốc
- Thông tin về thuốc

*** Phân loại dạng thuốc:**

- Theo thể chất: thuốc lỏng (siro thuốc, cao lỏng,…); thuốc mềm (cao mềm, thuốc mỡ,…); thuốc rắn (viên nén, nang cứng,…)
- Theo đường dùng:
    - Đường tiêu hóa (men tiêu hóa, thuốc đặt, thuốc thụt,…);
    - Đường hô hấp (thuốc nhỏ mũi, thuốc phun mù,…);
    - Qua da (thuốc mỡ, thuốc bột,…);
    - Thuốc tiêm (Tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch).

- Theo cấu trúc hệ phân tán:

HỆ PHÂN TÁN				
Đồng thể (phân tử)		Keo	Dị thể	
Dung dịch	Dịch chiết		Cơ học	Kết hợp
- dung dịch nước - dung dịch cồn - dung dịch dầu - potio, siro - dung dịch tiêm - dung dịch nhỏ mắt	- cồn thuốc - cao thuốc	dung dịch keo (dung dịch gôm, dung dịch bạc keo)	- hỗn dịch - nhũ tương - thuốc bột - thuốc viên	- thuốc mỡ - thuốc đặt - thuốc sol khí

2. Dược chất generic là dược chất đã hết thời hạn bảo hộ sở hữu trí tuệ và mang tên gốc của dược chất tên chung quốc tế INN-International non proprietary name).

3. Chế phẩm generic là chế phẩm được bào chế từ dược chất generic, có thể mang tên gốc hoặc mang tên biệt dược do nhà sản xuất đặt ra nhưng không trùng tên với biệt dược của nhà phát minh ra dược chất generic.

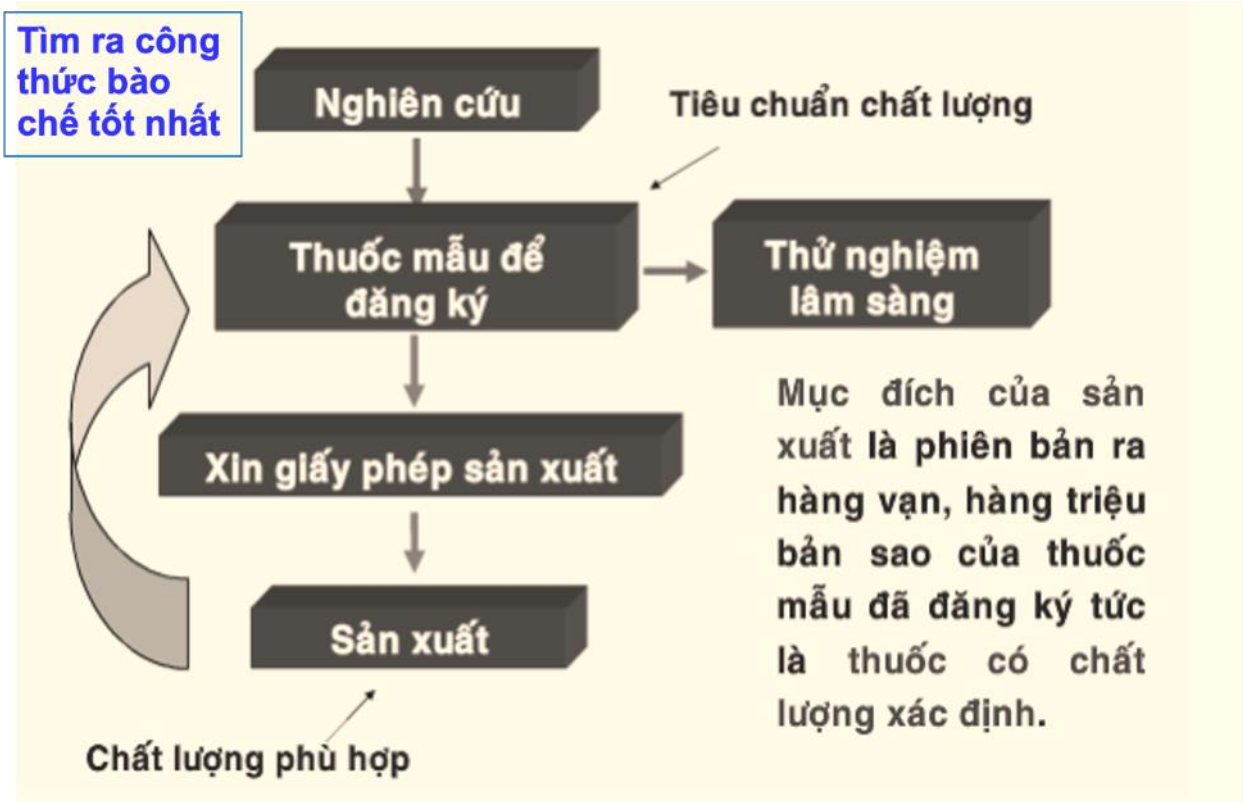
4. Biệt dược: Là chế phẩm bào chế lưu hành trên thị trường dưới một tên thương mại do nhà sản xuất khác nhau đặt ra. Ví dụ: Panadol

5. Dược điển:

Là bộ tiêu chuẩn nhà nước về chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm đối với thuốc và nguyên liệu làm thuốc. Dược điển cũng qui định thành phần, cách pha chế và kiểm nghiệm một số dạng thuốc và chế phẩm. Dược điển được bổ sung định kỳ và tái bản.

Hiện nay đã tái bản 5 lần: Dược điển Việt nam I (1970)
Dược điển Việt nam II (1994)
Dược điển Việt nam III (2002)
Dược điển Việt nam IV (2010)
Dược điển Việt Nam V (2018)

IV. TÓM TẮT QUÁ TRÌNH NGHIÊN CỨU THUỐC MỚI



✍ **Vai trò của người dược sĩ trong sản xuất**

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

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Kể tên 3 thành phần của một dạng thuốc:

A. …… B. …… C. ……

2. Nêu hai mục tiêu của môn Bào chế học

A. …… B. ……

3. Bộ sách "Nam dược thần hiệu" của danh y:…….

4. Cụ Tuệ Tĩnh là danh y ở thế kỷ: ……

5. Vai trò của bao bì đựng thuốc gồm có: ……

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2007), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

B. NƯỚC CẤT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được mục tiêu, đối tượng của môn Bào chế học.

1.2. Nêu mối liên quan giữa Bào chế học và các môn học khác

1.3. Nêu được một số khái niệm hay dùng trong bào chế.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

I. ĐỊNH NGHĨA

Nước cất là nước điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất. Nước cất được dùng trong bào chế thuốc có 2 loại:

* Nước cất một lần: Là nước cất được điều chế từ các nguồn nước hợp vệ sinh
* Nước cất hai lần: là nước cất được điều chế từ nước cất một lần

2. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG NƯỚC CẤT (DĐVN V): Nước cất phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Nước tinh khiết".

2.1. Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không vị

2.2. Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/1

2.3. Độ dẫn điện không quá 4,3µS/cm ở 20^{o}C

2.4. Cắn sau khi bay hơi không quá 0,001%

2.5. Kim loại nặng không được quá 0,1 phần triệu

2.6. Nitrat không được quá 0,2 phần triệu

2.7. Amoniac không được quá 0,2 phần triệu

2.8. Nội độc tố vi khuẩn không quá 0,25 EU/ml

2.9. Tổng số vi sinh vật hiếu khí sống lại được không được lớn hơn 10^2 CFU/ml

2.10. Không có sulfat, acid-kiềm, calci và magie, clorid và giới hạn chất khử.

III. NGUYÊN TẮC CẤT NƯỚC (nguyên lý cất nước):

Nguyên lý cất nước cất cũng nguyên lý cất một chất lỏng bay hơi khác là làm bốc hơi nước thiên nhiên (nước uống hay nước tinh khiết) ở nhiệt độ sôi của nó, rồi dẫn tới bộ phận làm lạnh (ống sinh hàn), nước ngưng tụ lại là nước cất, được mô tả như sau:

Có 2 bình A và B thông với nhau bằng ống dẫn C

Bình A có chứa một lượng chất lỏng (có khả năng bay hơi). Lúc này hệ thống có cùng áp suất p. Nếu cung cấp nhiệt cho bình A đến khi chất lỏng sôi và hóa hơi thì áp suất trong bình A sẽ tăng lên và có chỉ số P (tức P > p). Do chênh lệnh áp suất nên hơi chất lỏng từ bình A sẽ chuyển sang bình B qua ống dẫn C, khi bình B được làm lạnh thì một phần hơi sẽ ngưng tụ lại thành chất lỏng ban đầu.

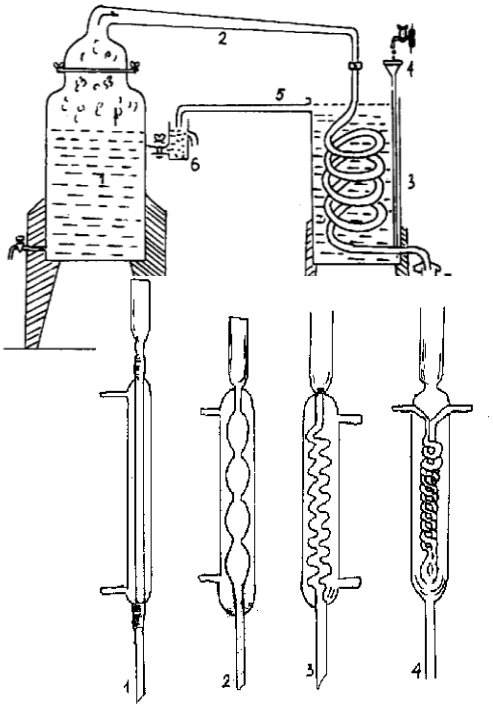
Nếu tiếp tục cung cấp nhiệt cho bình A và làm lạnh bình B thì quá trình này sẽ diễn ra liên tục. Như vậy ta đã thực hiện hai quá trình cung cấp nhiệt (hóa hơi) và làm lạnh (ngưng tụ) chất lỏng cùng một lúc và đó chính là nguyên lý cất chất lỏng nói chung và cất nước nói riêng.

Theo nguyên lý trên nếu quá trình hóa hơi càng nhanh và quá trình làm lạnh càng mạnh thì hiệu suất cất nước càng cao. Nhưng trong thực tế, do quá trình cất còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nên hiệu suất cất nước chỉ đạt giá trị cao khi quá trình làm lạnh ở mức độ hợp lý. Nếu làm lạnh nhanh quá hiệu suất sẽ giảm.

IV. DỤNG CỤ ĐIỀU CHẾ NƯỚC CẤT: Gồm có

1. Bộ phận hoá hơi (Nồi đun nước)
2. Hệ thống dẫn nước và hơi nước
3. Bộ phận làm lạnh (sinh hàn)

Tất cả 3 bộ phận này được gọi là nồi cất nước. Nồi cất nước có thể được chế tạo theo phương pháp thủ công hoặc bằng công nghệ hiện đại (máy cất nước).



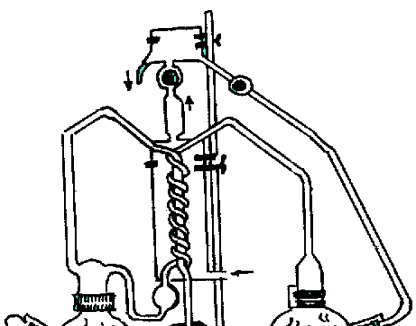
Nồi cất thường

1. Nồi đun
2. Ống dẫn hơi nước
3. Bộ phận làm lạnh
4. Ống dẫn nước làm lạnh vào
5. Ống dẫn nước nóng ra
6. Bộ phận tiếp nước vào nồi
7. Bình hứng nước cất

Các kiểu ống sinh hàn

1. Ống sinh hàn thẳng
2. Ống sinh hàn bầu

3 và 4: Ống sinh hàn xoắn



Nồi cất nước 2 lần

A. Bình chứa nước đã xử lý
B. Bình chứa nước cất 1 lần
C. Bình chứa nước cất 2 lần

V. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

1. Chuẩn bị:

* Cơ sở điều chế nước cất: có phòng cất và phòng thu bảo quản nước cất riêng (nếu không có điều kiện thì dùng bàn gỗ tốt, sơn trắng đảm bảo thu và bảo quản nước cất tốt). Làm vệ sinh thường xuyên sau mỗi lần cất.

* Nhiên liệu: Dùng than, điện..

* Nồi nước cất: Cần được xử lý và rửa sạch trước khi tiến hành cất nước.

* Nguồn nước: Nước dùng để cất phải đạt tiêu chuẩn nước uống hay nước tinh khiết. Nếu nước chưa đạt tiêu chuẩn phải xử lý nước trước khi cất, có 4 cách xử lý nước như sau:

- **Loại tạp chất cơ học:** Để lắng, gạn, lọc.

- **Loại tạp chất hữu cơ:** Các chất hữu cơ được phá huỷ bởi Kali permanganat ($KMnO_4$), lượng Permanganat kali phụ thuộc vào hàm lượng các chất hữu cơ có trong nguồn nước (0,025g $KMnO_4$/lít nước). Oxy mới tạo thành sẽ phá huỷ chất hữu cơ.

$$2KMnO_4 + H_2O \longrightarrow 2KOH + 2MnO_2 + 3O$$

- **Loại tạp chất bay hơi (NH_3):** Đun nước sôi trong một dụng cụ không có nắp hoặc cho nước tác dụng với những hợp chất có khả năng cố định NH_3 thường dùng phèn chua. do tác dụng của acid H_2SO_4 (tạo thành khi phèn chua bị thuỷ phân) với NH_3 thu được $(NH_4)_2SO_4$ không bay hơi.

$$KAl(SO_4)_2 + NH_4OH \longrightarrow (NH_4)_2SO_4 + K_2SO_4 + Al(OH)_3$$

Lượng phèn chua phụ thuộc vào lượng NH_3 (thường dùng 5%) nếu nước có ion clo vào cuối giai đoạn cất nước sẽ xuất hiện acid HCl do thuỷ phân $AlCl_3$ tạo thành từ phèn chua.

$$2KAl(SO_4)_2 + 6NaCl \longrightarrow 2AlCl_3 + 2Na_2SO_4 + K_2SO_4$$

$$AlCl_3 + 3H_2O \longrightarrow Al(OH)_3 + 3HCl\uparrow$$

Vì vậy ta thường thêm Dinatri photphat khoảng 2/3 lượng phèn chua để ngăn cản phản ứng tạo thành acid HCl theo cơ chế sau.

$$2AlCl_3 + 3Na_2HPO_4 \longrightarrow Al_2(HPO_4)_3 + 3NaCl$$

- Loại tạp chất vô cơ: Thường gặp $Ca(HCO_3)_2$, $Mg(HCO_3)_2$, $CaCl_2$, $CaSO_4$, $MgSO_4$. Nước có chứa một lượng lớn Canxi, Magiê gọi là nước cứng, ngược lại là nước mềm. Nếu điều chế nước cất từ nước cứng thì quá trình đun nóng dưới tác dụng của nhiệt $Ca(HCO_3)_2$ và $Mg(HCO_3)_2$ sẽ cho các muối tương ứng.

$$Ca(HCO_3)_2 \xrightarrow{t^oC} CO_2 \uparrow + H_2O + CaCO_3\downarrow$$

$$Mg(HCO_3)_2 \xrightarrow{t^oC} CO_2 \uparrow + H_2O + MgCO_3\downarrow$$

Những muối này bám thành lớp cặn ngăn cách sự dẫn nhiệt, do đó năng xuất dẫn nước kém, hao nhiên liệu. thường xử lý bằng cách.

- Đun nước sôi trước khi cất để các muối canxi, magiê bị phân huỷ trước.

- Dùng nước vôi để loại nước cứng.

$$Ca(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \longrightarrow 2H_2O + 2CaCO_3\downarrow$$

$$Mg(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \longrightarrow 2\,H_2O + CaCO_3 + MgCO_3$$

Các $Ca(HCO_3)_2$, $Mg(HCO_3)_2$,thuỷ phân thành carbonat tủa ta loại bỏ

- Dùng cột trao đổi ion cho nước đi qua những cột chứa cationit để giữ lại các cation và đi qua cột ationit giữ lại anion.

2. Tiến hành điều chế nước cất: Có 2 phương pháp

2.1. Phương pháp cất gián đoạn: Gồm các bước tiến hành như sau

- Chuẩn bị nồi cất nước, bình hứng nước cất, vệ sinh buồng cất, nước đã xử lý.
- Đổ nước đã sử lý vào nồi đun khoảng 2/3 nồi, lắp toàn bộ hệ thống cất vào nồi cho chắc chắn và kín, cung cấp nhiệt.
- Đun nước trong nồi sôi, để hơi nước trong nồi xì ra 5 – 10 phút (nhằm tiệt khuẩn toàn bộ hệ thống cất)
- Mở van cho nước làm lạnh chảy qua bộ phận sinh hàn, hứng nước cất đầu khoảng 100ml đổ bỏ.
- Hứng lấy nước cất sau, kiểm tra sơ bộ, nếu đạt tiêu chuẩn mới hứng vào bình vô trùng.
- Dừng cất khi nước trong nồi còn khoảng 1/4 so với lượng nước ban đầu cho vào.

- Rửa sạch nồi cất cất lại chỗ cũ (nếu tiếp tục cất làm như trên).

2.2. Phương pháp cất liên tục :

Trình tự làm như phương pháp gián đoạn, nhưng chỉ khác là nước làm lạnh (đã loại tạp chất bay hơi) sau khi qua ống sinh hàn chảy thẳng vào nồi đun qua bộ phận tiếp nước ở thành nồi để giữ cho lượng nước trong nồi đun không đổi và được đun sôi liên tục trong suốt quá trình cất.

VI. KIỂM NGHIỆM NƯỚC CẤT: Nước cất sau khi điều chế phải được kiểm nghiệm theo các tiêu chuẩn chất lượng đã ghi trong DĐVN V.

VII. BẢO QUẢN: Nước cất vừa mới cất ra, kiểm nghiệm đạt yêu cầu chất lượng là nước vô trùng nên phải đựng trong chai thuỷ tinh sạch vô trùng, đậy kín. Nếu dùng để pha thuốc tiêm nên dùng trong 24 giờ.

VIII. LƯU Ý KHI CẤT

* Khi cất không để nước làm lạnh nóng quá
* Lửa đun phải đều
* Chỉ cất liên tục khi nước làm lạnh đã xử lý

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Dược điển Việt Nam qui định nước cất có Amoniac không được quá:

A. 0.01 phần triệu B. 0.1 phần triệu C. 0.02 phần triệu D. 0.2 phần triệu

2. Dược điển Việt Nam qui định nước cất có cắn sau khi bay hơi không quá:

A. 0,001% B. 0,01% C. 0,1% D. 0,11%

3. Kể tên 3 dụng cụ chính để điều chế nước cất:

A. ……....

B. ……

C. ……

4. Kể 2 phương pháp cất nước:

A. …….

B. …….

5. Dược điển Việt Nam qui định nước cất có kim loại nặng không quá:

A. 0,001% B. 0,01 phần triệu C. 0,1 phần triệu D. 0,2 phần triệu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 1, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 2 DUNG DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, thành phần và phân loại dung dịch thuốc.

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế dung dịch thuốc

2. Kỹ năng

Phân tích một số công thức dung dịch thuốc qui định trong chương trình.

3. Thái độ

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐỊNH NGHĨA

Dung dịch thuốc là dạng thuốc lỏng điều chế bằng cách hoà tan một hay nhiều dược chất trong một dung môi hay hỗn hợp dung môi.

II. THÀNH PHẦN: Có 2 thành phần chính

1. Dược chất (chất hoà tan): Dùng để pha chế dung dịch thuốc có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí (ít gặp).

2. Dung môi: Dùng để pha dung dịch thuốc thường là nước (nước cất, nước khử khoáng, nước thơm...). Đôi khi dung môi cũng có thể là cồn hay hỗn hợp cồn - glycerin, hỗn hợp cồn - glycerin - nước hoặc một chất lỏng khác như ether, dầu...

III. PHÂN LOẠI: Có nhiều cách phân loại dung dịch thuốc

1. Dựa trên cách dùng ta có:

* Dung dịch dùng trong: Là dung dịch dùng để uống như dung dịch lugol, calci B_{12}, dung dịch dùng để tiêm như Adrenalin 0,1%, Vitamin C...

* Dung dịch dùng ngoài: là dung dịch chỉ được dùng ngoài (không được uống) như dung dịch cloramphenicol, argyrol...

2. Dựa trên các cách khác như:

* Theo bản chất của dung môi: dung dịch thuốc nước, dung dịch dầu, dung dịch ethanol, dung dịch Glycerin.

* Theo công thức: dung dịch pha chế theo đơn, dung dịch dược dụng.

* Theo tên riêng...

IV. ƯU NHƯỢC ĐIỂM CỦA DUNG DỊCH THUỐC

1. Ưu điểm:

* Cấu trúc dung dịch bền vững về mặt nhiệt động học, phương pháp bào chế đơn giản.

* Hấp thu vào máu nhanh nên gây tác dụng nhanh hơn thuốc ở dạng rắn (viên, bột...)

* Một số dược chất ở dạng dung dịch thuốc không kích ứng niêm mạc như ở dạng rắn (dung dịch Cloral hydrat, Natri bromid).

* Dễ sử dụng cho trẻ em và đối tượng khó nuốt.

2. Nhược điểm:

* Kém bền vững, khó bảo quản được lâu

* Liều dùng kém chính xác hơn dạng thuốc rắn

* Bao bì cồng kềnh, vận chuyển khó khăn.

* Một số dung dịch thuốc có mùi vị khó chịu rất khó uống khi sử dụng.

V. KỸ THUẬT PHA CHẾ DUNG DỊCH THUỐC

1. Chuẩn bị:

1.1 Dược chất: Phải đạt tiêu chuẩn qui định của dược chất dùng làm thuốc.

1.2 Dung môi: Chọn dung môi thích hợp, tùy theo yêu cầu tính chất của dược chất và kỹ thuật pha chế và phải đạt tiêu chuẩn qui định.

Có thể phân biệt 3 loại dung môi:

- Dung môi phân cực mạnh: nước, ethanol, glycerin…

- Dung môi phân cực yếu hoặc bán phân cực: aceton, cloroform…

- Dung môi không phân cực: ether, dầu parafin, dầu thảo mộc…

Dung môi thường dùng pha chế: nước, hỗn hợp ethanol nước, glycerin, dầu thực vật.

***1.2.1 Nước*:** là dung môi phân cực mạnh hòa tan nhiều các hợp chất vô cơ (acid, base, đường…), hợp chất hữu cơ khả năng kém hơn alcol.

Nước không hòa tan được nhựa, chất béo, alcaloid base.

Nước thường được sử dụng là nước cất, nước khử khoáng, nước thẩm thấu ngược.

1.2.2 Ethanol

- Hòa tan được acid, kiềm hữu cơ, các alkaloid và muối của chúng, một số glycosid, nhựa, tinh dầu, một số lipid, phẩm màu.

1.2.3 Glycerin

- Glycerin khan dễ hút ẩm và gây kích ứng da niêm mạc, vì vậy glycerin dược dụng có chứa 3% nước.

- Ở nồng độ lớn hơn 20% glycerin có tác dụng diệt khuẩn thường dùng trong hỗn hợp dung môi với nước, ethanol, đặc biệt trong các dạng thuốc dùng ngoài vì glycerin giúp giữ ẩm và bám dính tốt.

1.2.4 Dầu thực vật:

- Dầu là dung môi không phân cực không tan trong nước, ít tan trong ethanol (trừ dầu thầu dầu), dễ hòa tan trong cloroform, ether và ether dầu hỏa.

- Hòa tan được một số dược chất hữu cơ như salol, long não, menthol, tinh dầu, các alkaloid, một số vitamin A, D, E, K. Dùng làm dung môi hòa tan các dược chất cho thuốc nhỏ mũi, nhỏ tai, thuốc tiêm và tướng dầu cho nhũ tương, thuốc mỡ…

1.3 Dụng cụ, thiết bị hoà tan, lọc...

1.4 Đồ bao gói, nhãn thuốc...

2. Hoà tan: Tùy theo tính chất của dược chất, dung môi có trong công thức mà chọn phương pháp hoà tan thích hợp.

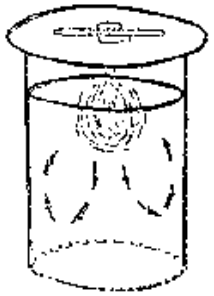
*** Hoà tan thường:** Áp dụng cho những dược chất dễ tan trong dung môi thì cho dược chất vào dung môi rồi khuấy đều cho tan hết. Ví dụ như Natri clorid, glucose...

*** Hoà tan nóng:** Áp dụng cho dược chất chậm tan ở nhiệt độ thường, dễ tan trong dung môi nóng thì cho dược chất vào dung môi đun nóng cho tan hết. Khi hoà tan nóng, cần chú ý dùng dụng cụ thủy tinh chịu được nhiệt độ cao. Ví dụ như acid boric, thủy ngân II clorid...

*** Nghiền với một ít dung môi** trong cối để dùng lực cơ học, áp dụng hoà tan một số dược chất khó tan trong dung môi. Ví dụ như Calci hypoclorid, iod...

*** Ngâm:** Áp dụng cho dược chất khó tan trong dung môi, dễ hỏng ở nhiệt độ cao. Cho dược chất vào dung môi ngâm trong vài giờ tới hàng ngày cho tan dần ra. Ví dụ như calci hydroxyd.

*** Phương pháp hoà tan từ trên xuống hay phương pháp hoà tan chạy vòng (ngâm treo):** Đây là phương pháp hoà tan bằng cách tán nhỏ dược chất rồi rắc nhẹ lên bề mặt của dung môi hoặc cho vào túi vải treo tiếp xúc với bề mặt dung môi. Dược chất khi tiếp xúc với dung môi sẽ tan dần tạo thành lớp dung dịch bão hoà phía trên, lớp này có tỷ trọng lớn hơn nên chuyển động xuống dưới đẩy lớp dung môi có tỷ trọng nhỏ lên trên tiếp tục hoà tan dược chất. Quá trình này thường dùng hoà tan các chất có tính keo như argyrol...và một số chất khác.



*** Dùng chất trung gian:** Là phương pháp hoà tan bằng cách cho thêm một chất khác có khả năng làm tăng độ tan của dược chất trong dung môi nhưng không làm ảnh hưởng tới tác dụng của dược chất. Chất làm tăng độ tan của dược chất được gọi là chất trung gian hoà tan. Ví dụ thêm kali iodid để hoà tan iod, dùng benzoat hay natri salicyliat để hoà tan cafein, dùng acid citric để hoà tan calci glycerophosphat...

*** Cho hai chất phản ứng với nhau khi hoà tan để tạo thành chất mới dễ hoà tan trong dung môi vừa có tác dụng điều trị.**

Ví dụ như cho asentrioxyt phản ứng với kali carbonat tạo kali asenid trong điều chế dung dịch Fowler (dung dịch kali asenit)...

3. Làm trong dung dịch thuốc:

* Dung dịch thuốc sau khi hoà tan đều phải lọc trong

* Để đảm bảo chất lượng thuốc, kỹ thuật lọc phải tuân theo nguyên tắc **nhanh, trong, vô khuẩn.**

* Tùy thuộc vào tính chất dung dịch thuốc, yêu cầu độ trong mà chọn vật liệu lọc, dụng cụ lọc và phương pháp lọc thích hợp.

* Muốn dịch lọc được trong có thể tiến hành lọc đi lọc lại nhiều lần.

4. Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản:

* Dung dịch thuốc sau khi bào chế xong thường đóng gói trong chai, lọ, ống làm bằng thủy tinh hay chất dẻo.

* Với dung dịch thuốc dễ hỏng bởi ánh sáng cần đóng trong chai thủy tinh màu và bảo quản chỗ tối, nếu không chai thủy tinh màu thì nên để ở trong hộp kín hay gói lại bằng giấy đen.

* Đồ bao gói dung dịch thuốc phải chắc chắn, nút kín bằng loại nút thích hợp.

* Dán nhãn đúng qui chế, để nơi thoáng mát, cao ráo, tránh ánh sáng.

VI. KIỂM SOÁT DUNG DỊCH THUỐC

Dung dịch thuốc sau khi pha chế xong cần kiểm tra, kiểm soát theo các nội dung sau:

1. Dung dịch thuốc phải trong suốt, có màu sắc, mùi vị của dược chất dùng để pha chế.

2. Dung tích phải có dung tích đạt dung tích sai cho phép so với dung tích ghi trên nhãn.

3. Thành phần, nồng độ hoặc hàm lượng dược chất có trong dung dịch phải đạt yêu cầu theo qui định.

4. Độ vô khuẩn: Dung dịch thuốc phải đạt độ vô khuẩn cho phép

VII. DUNG DỊCH MẸ

1. Khái niệm về dung dịch mẹ:

* Dung dịch thuốc thường được dùng pha chế theo đơn với số lượng ít do đó trong pha chế mất nhiều thời gian cân đong, hoà tan, lọc...

Để rút ngắn thời gian trong pha chế, tránh sai số do cân, đong số lượng ít, người ta thường dùng dung dịch pha sẵn có nồng độ nhất định, thay cho các dược chất nguyên chất. Những dung dịch đó gọi là dung dịch mẹ.

* Dung dịch mẹ thường pha ở nồng độ 5%, 10%, 20%, 50% tương ứng tỷ lệ 1/20, 1/10. 1/5/ 1/2.

* Ví dụ: Dung dịch mẹ calci bromid 1/5 có nghĩa là dung dịch chứa 20% calci bromid nguyên chất.

2. Những điều cần chú ý khi pha dung dịch mẹ:

* Khi pha dung dịch mẹ, tránh pha dung dịch gần bão hoà, phải điều chế chính xác và phải định kỳ kiểm tra lại nồng độ.

* Dung dịch mẹ nói chung rất kém bền vững, không bảo quản được lâu, cho nên chỉ pha với lượng vừa đủ dùng (nhiều nhất là trong một tháng và ít nhất là 1 - 2 ngày) tùy thuộc vào từng loại hoá chất.

* Nước cất dùng pha dung dịch mẹ phải dùng nước cất đun sôi, chai lọ đựng, dụng cụ pha chế phải được tiệt trùng cẩn thận trước khi dùng.

* Dung dịch mẹ sau khi pha xong phải lọc trong và định lượng để xác định nồng độ và điều chỉnh lại cho chính xác.

* Việc sử dụng dung dịch mẹ nên gắn với hệ thống buret hay ống hút trong hệ thống kín.

3. Cách pha một số dung dịch mẹ:

*** Dung dịch bromofor 1/10**

- Công thức:

+ Bromofor dược dụng 10,0g

+ Glycerin dược dụng 30,0g

+ Ethanol 90^0 60,0g

- Cánh pha: Cho lần lươt ethanol, bromofor, glycerin vào chai thủy tinh nút mài, đậy kín, lắc đều, dung dịch có tỷ trọng bằng 1. Một gam = 1ml = LX giọt (60giọt).

*** Dung dịch calci bromid 1/5**

- Công thức:

+ Calci bromid dược dụng 20,0g

+ Nước cất vđ 100,0ml

- Cách pha: Cân chính xác 20g calcibromid (trên mặt kính đồng hồ)bằng phương pháp cân kép borda, hoà tan calci bromid với nước cất cho tan hết, thêm nước vừa đủ 100ml, lọc trong đóng chai.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phương pháp ngâm áp dụng

A. Dược chất khó tan trong dung môi B. Dược chất dễ hỏng ở nhiệt độ cao

C. Câu A, B đúng D. Câu A, B sai

2. Nguyên tắc làm trong dung dịch thuốc là nhanh, trong và vô khuẩn

A. Đúng B. Sai

3. Dung dịch mẹ thường được pha chế theo đơn

A. Đúng B. Sai

4. Liệt kê cho đủ các phương pháp điều chế dung dịch thuốc:

A. Hoà tan thường

B. ……...

C. Nghiền với một ít dung môi

D. ……

E. Phương pháp hoà tan từ trên xuống hay phương pháp hoà tan chạy vòng (ngâm treo)

F. …….

G. Cho hai chất phản ứng với nhau khi hoà tan để tạo thành chất mới dễ hoà tan trong dung môi vừa có tác dụng điều trị

5. Ưu điểm dung dịch thuốc:

A…….

B…….

C…….

D……

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 3 SIRO, POTIO

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, thành phần và kỹ thuật điều chế siro thuốc, potio thuốc.

1.2. Kể được tính chất, đặc điểm của siro, potio thuốc.

2. Kỹ năng:

Phân tích được một số công thức siro, potio thuốc trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

NỘI DUNG

A. SIRO

I. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

1. Định nghĩa: Là dạng thuốc lỏng, ngọt, sánh, dùng để uống, chứa tỷ lệ đường khá cao (khoảng 64% khối lượng chế phẩm).

2. Phân loại: Có nhiều cách phân loại siro, có thể theo thành phần hay theo phương pháp điều chế. Theo thành phần siro được chia thành hai loại.

* Siro đơn còn gọi là siro đường chỉ có nước và đường

* Siro thuốc là siro đường có chứa dược chất

II. TÍNH CHẤT CỦA SIRO

Siro đơn hay siro thuốc tuy có thành phần khác nhau nhưng có một số tính chất chung sau đây:

* Siro là dạng thuốc lỏng, sánh, vị rất ngọt do có tỷ lệ đường cao (siro đơn 64%, siro thuốc 54 – 64%).

* Siro phải có tỷ trọng 1,32 ở 20^0C (35 độ baume) hoặc 1,26 ở 105^0C (26 độ baume) trừ siro gôm tỷ trọng 1,33, siro iodotanic 1,30 ở 20^0C.

* Siro thường uống bằng thìa canh (một thìa canh tương ứng 15ml và bằng khoảng 20g siro).

* Siro có ưu điểm dễ uống vì có khả năng che dấu được mùi vị khó chịu của một số dược chất. Do đó, siro thuốc là dạng bào chế rất thích hợp với trẻ em.

* Siro thường bảo quản được lâu đồng thời có tác dụng dinh dưỡng.

III. THÀNH PHẦN SIRO THUỐC: Thường có 3 thành phần

1. Dược chất: Gồm nhiều loại khác nhau

* Hoá chất: Codein, morphin….

* Dược liệu thảo mộc: Mạch môn, khuynh diệp…

* Chế phẩm bào chế: Cồn opi, cồn phụ tử, cao thuốc…

* Chất nhựa: Nhựa thông, cánh kiến…

2. Đường: Đường được dùng điều chế siro là đường saccarose dược dụng.

3. Chất dẫn, dung môi: Chất dẫn dùng trong điều chế siro phổ biến nhất là nước cất. Ngoài ra người ta có thể dùng các dung dịch thuốc, dịch ép hoa quả hay các dung dịch khác để làm chất dẫn thay cho nước cất. Trong một số trường hợp, thành phần của siro thuốc còn có thêm chất làm thơm, chất bảo quản, chất làm ngọt (saccarin, sorbitol) hay chất làm sánh (gôm cellulose).

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

1. Siro đơn (Siro đường): Có 2 phương pháp điều chế

1.1. Phương pháp điều chế siro nguội :

a. Công thức :

- Đường trắng	180g
- Nước cất (nước mưa)	100g (100ml)

b. Cách làm: Nghiền đường ra cho nhỏ, lấy 1 cốc khác cho nước vào, rồi cho từng ít 1 đường vào hoà tan, sau đó lọc đóng vào chai đã khử trùng nút kín.

1.2. Phương pháp điều chế siro nóng:

a. Công thức:

- Đường trắng 165g
- Nước cất (nước mưa) 100ml

b. Cách làm: Cho đường với nước vào nồi vừa đun vừa khuấy cho tan hết đường cho đến khi trên mặt có 1 lượt váng mỏng là được. Để nguội, lọc đóng vào chai đã khử trùng.

2. Siro thuốc: Có 2 phương pháp

2.1. Hoà tan đường trong dung dịch dược chất theo phương pháp nóng hay nguội :

a. Chuẩn bị dung dịch dược chất: Các dung dịch dược chất dùng để điều chế siro thuốc rất đa dạng và thu được bằng nhiều cách khác nhau như nước cất thơm, dịch chiết thảo mộc, dung dịch thuốc...theo phương pháp cất, sắc, hãm, ngấm kiệt....

b. Hoà tan đường trong dung dịch dược chất có thể theo phương pháp nóng hay nguội.

c. Kiểm tra nồng độ đường trong siro và đưa nồng độ đường về đúng qui định:

* Cách xác định nồng độ đường trong siro**:** Có nhiều cách để kiểm tra nồng độ đường trong siro để điền chỉnh và đưa siro đến nồng độ qui định. Dược điển Việt Nam qui định siro đơn đúng độ phải có tỷ trọng 1,32 ở 20^0C (35 độ Baume) hoặc 1,26 ở 105^0C (26 độ baume) và tương ứng với nồng độ đường là 64%. Thông thường người ta xác định tỷ trọng rồi suy ra nồng độ đường trong siro. Để xác định tỷ trọng trong siro, thường dùng tỷ trọng kế hay phù kế, thông dụng nhất là phù kế baume.

- Tỷ trọng kế (dùng loại đo chất lỏng nặng hơn nước). Tỷ trọng kế là loại phù kế chia vạch theo g/l hoặc g/ml. Khi thả tỷ trọng kế vào siro, tỷ trọng kế nổi tới vạch nào, vạch đó tương ứng với tỷ trọng của siro ở nhiệt độ lúc đo.

- Phù kế baume (dùng để đo chất lỏng nặng hơn nước). Khi thả phù kế vào siro, phù kế nổi tới mức nào thì mức đó là độ baume của siro ở nhiệt độ khi đo.

Tỷ trọng và độ baume của một chất có liên quan với nhau, nếu biết được tỷ trọng sẽ tính được độ baume và ngược lại. Mối quan hệ giữa tỷ trọng và độ baume đực biểu thị bằng công thức sau:

$$d = \frac{145}{145 - n} \longrightarrow n = 145 - \frac{145}{d}$$

d là tỷ trọng

n là độ baume

Như vậy nếu biết được độ baume ta sẽ tính được tỷ trọng của siro.

Để thuận tiện cho việc tính toán, người ta đã xây dựng bảng tương quan giữa độ baume và tỷ trọng só sẵn sau:

Độ baume	Tỷ trọng	Độ baume	Tỷ trọng
28^0	1,2407	34^05	1,3100
29^0	1,2515	35^0	1,3202
30^0	1,2624	36^0	1,3324
31^0	1,2736	37^0	1,3448
32^0	1,2849	38^0	1,3574
33^0	1,2964	39^0	1,3703
34^0	1,3082	40^0	1,3834

Ngoài các cách xác định trên, người ta còn có thể dùng các phương pháp khác để đo nồng đường trong siro như dùng đường kế, cân, dùng lọ đo tỷ trọng, xác định nhiệt độ sôi…

*** Điều chỉnh nồng độ đường của siro đến đúng độ qui định:** Sau khi xác định nồng độ đường bằng phương pháp thích hợp, nếu siro có nồng độ đường thấp hơn qui định thì phải tiếp tục cô đến độ qui định (với siro chế nóng). Nếu siro đậm hơn qui định phải pha loãng bằng nước.

- Nếu dùng phù kế baume để đo, ta áp dụng công thức sau:

E = 0,033.S.D

E: Là lượng nước cần thêm vào tính bằng gam

S: Khối lượng siro đậm đặc cần pha loãng tính bằng gam

D: là độ baume chênh lệch (vượt quá 35^0).

Ví dụ: Để đưa 5000g siro đơn đo được 38^0 baume về 35^0 baume, lượng nước cần thêm vào là:

E = 0.033 . S . D = 0,033 x 5000 x 3 = 495g hoặc 495ml

- Nếu dùng tỷ trọng kế để đo, ta áp dụng công thức sau:

$$X = \frac{a.\ d_2\ (d_1 - d)}{\qquad\qquad}$$

$$d_1 (d - d_2)$$

X: Là lượng nước cần thêm (g) a: Là lượng siro cần pha loãng (g)

d_1: Là tỷ trọng của siro cần pha loãng d: Là tỷ trọng của siro đúng độ

d_2: Là tỷ trọng của dung môi cần pha loãng (d_2 = 1 nếu dung môi là nước)

d. Cách làm trong xiro: Có thể tiến hành bằng nhiều cách khác nhau

*** Lọc:** Dùng phương pháp lọc qua các vật liệu như vải gạc, giấy lọc (loại lỗ xốp to).

*** Dùng bột giấy lọc:** Dùng giấy lọc không có hồ ngâm vào nước và dùng đũa thủy tinh nghiền cho nát nhừ, ép cho hết nước rồi cho vào siro lúc đang nấu, khuấy đều, để nguội đến 40 – 50^0C, lọc qua túi vải. Có thể lọc như vậy vài lần để siro được trong. Tỷ lệ bột giấy thường dùng là 1 – 2g cho 1 lít siro.

*** Dùng lòng trắng trứng:** Dùng lòng trắng trứng hoà với một ít nước cất nguội, trộn đều vào siro nguội. Đun nhỏ lửa cho đến sôi (quá trình đun không được khuấy). Khi đun nóng lòng trắng trứng vón lại kéo theo các chất bẩn lơ lửng nổi trên mặt siro, vớt bỏ váng bẩn bằng giá thủng, đun lại siro cho đúng độ, để nguội 40 – 50^0C, lọc qua vải. Phương pháp này chỉ áp dụng với siro đơn, không dùng để làm trong siro thuốc..

Phương pháp này có nhược điểm tạo ra các sản phẩm phân hủy của albumin hoà tan trong siro. Các sản phẩm này dễ làm cho siro biến chất trong quá trình bảo quản và gây tương kỵ nếu phối hợp siro với tanin, cồn…

* Khử màu siro: Thường dùng than hoạt với tỷ lệ 3 – 5%. Cho than hoạt vào siro, khuấy đều, đun sôi, lọc qua giấy lọc. Phương pháp chỉ dùng cho siro đơn, không áp dụng được cho việc làm trong và khử màu siro thuốc.

2.2. Trộn siro đơn với dung dịch dược chất:

Phương pháp này được dùng để điều chế đa số các siro thuốc. Nó không đòi hỏi một kỹ thuật đặc biệt nào ngoài việc chuẩn bị trước dung dịch dược chất. Thường tuỳ theo độ tan của dược chất được hoà tan trước trong một lượng tối thiểu nước hoặc cồn. Sau trộn lẫn với siro đơn. Sau đây một số nguyên tắc phối hợp chung:

a. Siro thuốc điều chế với dược chất là hóa chất:

- Nếu là hoá chất khó tan có thể hoà tan dược chất trong một ít dung môi thích hợp (cồn, nước cất) rồi trộn với siro. Ví dụ siro codein.

- Nếu hóa chất dễ tan trong nước có thể hoà tan thẳng vào siro. Ví dụ siro bromid.

b. Siro thuốc điều chế với dược chất là chế phẩm bào chế:

- Nếu là cồn thuốc trộn cồn thuốc với siro. Ví dụ siro opi…

- Nếu là cao thuốc:

+ Với cao lỏng, cao mềm hoà tan thẳng vào siro đơn. Ví dụ siro lạc tiên..

+ Với cao đặc, cao khô thì hoà tan cao trong một ít dung môi thích hợp (cồn, glycerin) rồi trộn với siro đơn hoặc hoà tan trong một ít siro đơn đun nóng. Ví dụ siro ipeca

+ Nếu là dịch chiết đậm đặc: Thường người ta điều chế thành các dịch chiết đậm đặc 1/10 để pha siro thuốc được nhanh. Khi dùng chỉ việc trộn một phần dịch chiết đậm đặc 1/10 với 9 phần siro để được 10 phần siro thuốc.

c. Siro thuốc điều chế với dược chất là dược liệu:

* Với chất nhựa:

- Nếu chất nhựa dễ tan thì hầm với siro cho tan. Ví dụ siro nhựa thông.

- Nếu chất nhựa khó tan thì hầm riêng lấy dịch chiết rồi thêm đường theo tỷ lệ 180g đường sacarose cho 100ml dịch hầm. Ví dụ Siro tolu

* Với dược liệu thảo mộc:

- Nếu hoá chất trong dược liệu dễ tan trong nước, cần chế dược liệu thành nước hãm 1/10 hoặc 1/5 rồi thêm đường theo tỷ lệ điều chế siro nguội. Ví dụ siro viễn chí.

- Nếu hoạt chất trong dược liệu dễ tan trong cồn, ngâm dược liệu trong cồn 30 – 70^0 trong 12giờ, rồi thêm nước sôi để hãm, lọc lấy dịch hãm rồi thêm đường theo tỷ lệ siro nguội. Ví dụ siro vỏ cam, vỏ quít.

* Với dịch quả, dịch thảo mộc: Ép lấy dịch, lọc, đo tỷ trọng dịch ép để tính lượng đường cần thêm vào theo bảng sau:

Tỷ trọng dịch quả ở 20^0C	Lượng đường dùng cho 1000g dịch quả (g)
1,022	1638
1,029	1584
1,036	1530
1,044	1476
1,052	1422
1,066	1368
1,075	1260

Nếu trong thành phần siro có nhiều loại dược chất thì phương pháp điều chế có phức tạp hơn. Cần vận dụng các kỹ thuật chung để điều chế siro.

V. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG VÀ BẢO QUẢN

1. Kiểm soát chất lượng

Ngoài những đặc điểm chung của siro như đã nêu, siro thuốc còn có những đặc tính cảm quan, lý hóa học riêng tùy thuộc vào thành phần dược chất có trong siro.

Để kiểm soát chất lượng siro, người ta thường định lượng đường, định tính và định lượng dược chất có trong thành phần của siro theo từng chuyên luận riêng.

5.2. Bảo quản:

Siro điều chế đúng độ có thể bảo quản được khá lâu. Nếu siro có nồng độ đường thấp, sau một thời gian bảo quan sẽ bị đục, sủi bọt…do nấm mốc làm lên men. Ngược lại, nếu siro quá đậm đặc, khi bảo quản sẽ có hiện tượng kết tinh đường ở đáy chai và làm cho siro bị loãng và chóng hỏng.

Để bảo quản tốt siro cần chú ý:

- Đóng chai vừa phải
- Chai, lọ đựng cần phải khô và tiệt trùng.
- Bảo quản siro ở nơi khô mát
- Có thể thêm chất bảo quản như cồn, clorofor, natri benzoat, acid benzoic…

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nồng độ đường trong siro thuốc là:

A. 20- 30 % B. 40- 50% C. 50- 60% D. 54 -64%

2. Ở nhiệt độ 105^0C, siro có tỷ trọng:

A. 1,02 B. 1,12 C. 1,20 D. 1,26

3. Lượng nước thêm vào được tính theo công thức:

A. E= 0,33xSxD B. E = 0, 003xSxD C. E= 0,033xSxD D. Tất cả

4. Lượng nước để điều chế siro đơn với 180g đường là: ……..

5. Lượng đường và nước để điều chế được 150g siro đơn là:…….

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

B. POTIO

I. ĐỊNH NGHĨA: Potio là dạng thuốc nước ngọt chứa một hoặc nhiều dược chất, thường pha chế theo đơn và được uống từng muỗng (10 – 15ml). Potio thường có công thức thay đổi, rất hay gặp trong pha chế theo đơn. Tuy vậy các dược điển cũng có qui định một số công thức potio như potio cồn quế, potio chống nôn.

II. PHÂN LOẠI: Được chia thành 3 loại

1. Potio chính tên (Potio dung dịch): Là potio có các thành phần hoà tan hoàn toàn thành một dung dịch đồng nhất.

2. Potio hỗn dịch: Là potio được điều chế dưới dạng hỗn dịch, trong đó dược chất không tan trong dung môi hay chất dẫn mà tồn tại dưới dạng tiểu phân rất mịn.

3. Potio nhũ dịch: Là potio được điều chế dưới dạng nhũ dịch (nhũ tương).

Potio nhũ dịch và potio hỗn dịch thường đục vì các tiêu phân phân tán không hoà tan hoàn toàn trong dung môi, chất dẫn. Do đó, khi điều chế loại potio này tuyệt đối không được lọc và bao giờ cũng có nhãn phụ "lắc trước khi dùng"

III. THÀNH PHẦN: Thành phần của potio nói chung khá phức tạp vì công thức luôn thay đổi. Nhưng potio vẫn có 3 thành phần chính sau:

1. Dược chất: Dược chất trong potio rất đa dạng và phong phú với nguồn gốc và bản chất lý hoá học khác nhau. Có thể là cồn thuốc, cao thuốc, các hoá chất (tan trong nước hay không tan trong nước), các chất dễ bay hơi (tinh dầu, ether)…

2. Chất dẫn, dung môi: Dung môi và chất dẫn trong potio thường là nước cất, nước cất thơm, nước hãm hay nước sắc dược liệu. Có trường hợp dùng cồn thấp độ như trong potio cồn quế.

3. Chất làm ngọt: Chất làm ngọt trong potio thường là sioro đơn, siro thuốc, glycerin hay hỗn hợp các siro.

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Potio là một dạng thuốc lỏng và trong khi pha chế phải sử dụng một số kỹ thuật gần như khi pha chế dung dịch thuốc. Vì vậy có thể xếp dạng thuốc này vào các dạng thuốc pha chế bằng phương pháp hoà tan đơn giản. Mặt khác do thành phần của potio rất phức tạp nên khó đề ra được một phương điều chế chung cho tất cả. Trong phạm vi chương trình, chỉ nêu ra một số điểm cần chú ý khi pha chế potio mà chúng ta thường gặp:

1. Potio điều chế với hoá chất:

1.1. Với hoá chất dễ tan: Thì chỉ việc hoà tan chúng trong dung môi hoặc trong chất dẫn thích hợp, lọc, rồi phối hợp với siro.

1.2. Với hoá chất không tan: Thì phải tán mịn rồi trộn đều vớt bột gôm, thêm siro để làm thành hỗn dịch với chất dẫn.

* Potio điều chế dạng hỗn dịch thì không lọc và phải có nhãn phụ "lắc trước khi dùng".

* Nếu dược chất là Terpin phải dùng ít đường (làm chất trung gian) để tán mịn.

1.3. Với hoá chất dễ bay hơi: Thì cho vào sau cùng trong quá trình điều chế đậy nút kín và lắc đều.

1.4. Với hoá chất lỏng không tan: Như dầu thảo mộc, động vật, dầu parafin… thì phải dùng chất nhũ hoá thích hợp để điều chế potio dạng nhũ dịch. Trong trường hợp này người ta thường dùng chất nhũ hoá là gôm Arabic với tỷ lệ thích hợp.

2. Potio điều chế với các chế phẩm bào chế:

2.1. Với cồn thuốc, cao lỏng: Phải trộn kỹ cồn thuốc, cao lỏng với lượng siro có trong đơn trước khi cho thêm các chất khác và chất dẫn.

Nếu lượng cồn và cao thuốc nhỏ hơn 2g có thể lấy theo giọt bằng ống đếm giọt.

Nếu lượng cồn, cao thuốc 2g phải dùng cân.

2.2. Với cao mềm, cao đặc: Hoà tan cao siro nóng hoặc glycerin rồi trộn đều với siro và các chất khác.

2.3. Với tinh dầu: Phải nghiền tinh dầu với một ít đường để phân tán đều tinh dầu rồi trộn kỹ với lượng siro có trong công thức.

3. Potio điều chế với dược liệu thảo mộc: Tùy theo lượng nước có trong đơn, đun sôi nước để sắc hoặc hãm dược liệu lấy dịch chiết làm chất dẫn. Nếu không có chỉ dẫn đặc biệt thì tỷ lệ dược liệu thường dùng để điều chế nước sắc hay nước hãm là 2% (với dược liệu là hoa, lá), 4% (là gỗ, thân, rễ).

Chú ý:

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

* Potio nhũ dịch, hỗn dịch không lọc và có nhãn phụ "lắc trước khi dùng".

V. BẢO QUẢN:

1. Potio là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc nên khó bảo quản được lâu. Do đó chỉ điều chế potio khi dùng hay điều chế với lượng đủ dùng trong 1 đến 2 ngày. Không nên điều chế với khối lượng lớn.

2. Đóng chai nên đóng từ 60 – 150ml, nút kín.

3. Bảo quản potio nơi mát

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Potio chính tên còn được gọi là:

A. Potio nhũ dịch B. Potio dung dịch C. Potio hỗn dịch D. Tất cả đúng

2. Khi điều chế potio, tỷ lệ dược liệu (hoa, lá) dùng để điều chế nước sắc là:

A. 2% B. 4% C. 6% D. 8%

3. Nồng độ đường trong Potio thuốc:

A. 20- 30 % B. 40- 50% C. 50- 60% D. 54 -64%

4. Phương pháp nào sau đây được áp dụng để làm mịn Terpin được điều chế dưới dạng Potio thuốc?

A. Lắc đều với nước B. Trộn với đường để nghiền

C. Tán với bột gôm D. Phải dùng Lecithin nhũ hóa

5. Lưu ý trên nhãn phụ của Potio hỗn dịch là:

A. Thuốc bán theo đơn B. Lắc trước khi uống

C. Lắc trước khi dùng D. Thuốc không bán theo đơn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 4 THUỐC TIÊM, TIÊM TRUYỀN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Nêu được tiêu chuẩn chất lượng chung của thuốc tiêm, tiêm truyền.

1.2. Trình bày được kỹ thuật chung trong điều chế thuốc tiêm, tiêm truyền.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

A. THUỐC TIÊM

1. ĐỊNH NGHĨA: Thuốc tiêm là các dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn, để tiêm vào cơ thể bằng các đường tiêm khác nhau.

2. ƯU NHƯỢC ĐIỂM CỦA THUỐC TIÊM

2.1. Ưu điểm:

* Thuốc có tác dụng nhanh do được đưa trực tiếp vào cơ thể. Vì vậy cùng một loại dược chất, thuốc tiêm được dùng với liều lượng ít hơn so với các dạng thuốc khác.

* Tránh được sự phân hủy và biến đổi dược chất do tác dụng của các yếu tố như men, pH…

* Tránh được một số tác dụng phụ hay mùi vị khó chịu của một số dược chất. Ví dụ như uống Morphin gây táo bón, uống Emetin gây nôn.

* Có tác dụng ở nơi theo ý muốn. Ví dụ gây tê tại chỗ hay toàn toàn.

* Dùng trong cấp cứu rất hiệu quả.

2.2. Nhược điểm:

* Sử dụng thuốc tiêm hơi phiền phức, đòi hỏi phải có dụng cụ thích hợp và cán bộ chuyên môn thực hiện.

* Một số thuốc tiêm dễ kích ứng gây phản ứng và gây đau cho người dùng.

* Vì thuốc phát huy nhanh nên khi nhầm lẫn thì khó cứu chữa.

* Kỹ thuật pha chế phức tạp và đòi hỏi phải có các điều kiện trang thiết bị kỹ thuật nhất định.

* Khó bảo quản được lâu (hạn dùng ngắn).

3. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CHUNG CỦA THUỐC TIÊM: Theo qui định của DĐVN thuốc tiêm phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng qui định được ghi trong dược điển và các chuyên luận riêng. Nếu không có những qui định riêng thì thuốc tiêm phải đạt các tiêu chuẩn sau:

3.1. Độ trong: Dung dịch thuốc tiêm trong nước và trong dầu phải trong (khi soi bằng mắt thường với ánh sáng ban ngày). Với các dung dịch treo, nhũ dịch khi lắc kỹ phải cho dung dịch đồng nhất, không lổn nhổn thành hạt to.(Phụ lục 11.8 mục B-DĐVN IV)

3.2. Màu sắc: Phải có màu sắc đạt yêu cầu theo qui định trong từng chuyên luận và theo cách thử ghi trong DĐVN.(theo chuyên luận riêng)

3.3. Vô trùng: Thuốc tiêm phải đạt độ vô trùng theo cách thử ghi trong DĐVN.

3.4. pH: Nói chung thuốc tiêm có pH trung tính. Trong một số trường hợp do yếu tố kỹ thuật có thể pH xa vùng trung tính nhằm thực hiện sự hoà tan hoạt chất hoặc để ổn định thuốc (theo chuyên luận riêng).

3.5. Chất gây sốt: Thuốc tiêm không được có chất gây sốt theo cách thử ghi trong DĐVN. Đặc biệt, các thuốc tiêm có ghi trên nhãn "không có chất gây sốt" hoặc có thể tích từ 15ml trở lên, thuốc tiêm truyền thì nhất thiết phải thử chất gây sốt theo cách thử ghi trong DĐVN và phải đạt yêu cầu theo qui định.

3.6. Thể tích: Thể tích trong mỗi ống, lọ thuốc tiêm phải lớn hơn thể tích ghi trên nhãn và được qui định như sau:

Thuốc tiêm đơn liều Thể tích ghi trên nhãn (ml)	Giới hạn thể tích thừa
≤5ml	+15%
>5ml	+10%
Thuốc tiêm đa liều, thuốc tiêm truyền Thể tích ghi trên nhãn (ml)	Giới hạn thể tích thừa
Tới 50ml	+10%
Trên 50ml	+5%

Cách xác định thể tích thuốc tiêm được tiến hành theo cách thử ghi trong DĐVN.

3.7. Chênh lệch khối lượng: Tiêu chuẩn này được qui định đối với thuốc bột tiêm. Nếu không có chỉ dẫn riêng trong các chuyên luận thì độ chênh lệch về khối lượng được qui định theo bảng sau:

Thuốc bột pha tiêm (đơn liều)	% chênh lệch so với KLTB
>40mg	10%

3.8. Nồng độ, hàm lượng, khối lượng phải đạt trong dung sai cho phép.

3.9. Thuốc tiêm phải đạt các tiêu chuẩn qui định về: Định tính, định lượng dược chất có trong thuốc tiêm và hạn dùng theo yêu cầu của từng chuyên luận riêng, đồng thời phải được đóng gói, ghi nhãn, bảo quản theo đúng qui chế và yêu cầu của mỗi loại thuốc tiêm.

4. THÀNH PHẦN CỦA THUỐC TIÊM:

4.1. Dược chất: Dược chất dùng để pha tiêm phải tinh khiết, đạt tiêu chuẩn pha thuốc tiêm theo qui định của dược điển.

4.2. Dung môi hay chất dẫn: Các dung môi dùng để pha tiêm đạt tiêu chuẩn theo qui định của từng chuyên luận riêng hoặc theo qui định của DĐVN. Các dung môi dùng pha thuốc tiêm thường dùng là:

*** Nước cất:** Nước cất dùng pha thuốc tiêm phải là nước mới cất hoặc nước cất đã tiệt trùng sau khi hứng và bảo quản trong điều kiện vô trùng, không được có chất gây sốt. Thông thường trước khi dùng nước cất để pha chế thì nên đun sôi trong khoảng 20 – 30 phút để loại bỏ các chất khí hoà tan trong nước cất rồi để nguội mới đem pha chế.

*** Dầu thực vật:** Thường dùng các loại dùng có độ nhớt thấp, trong, tinh khiết, trung tính và đã được tiệt khuẩn ở 115 – 120^{0}C. Các loại dầu thường dùng pha chế thuốc tiêm gồm có:

- Dầu oliu

- Dầu đậu phọng (lạc)
- Dầu mè (Vừng)
- Dầu hướng dương
- Dầu hạt thuốc phiện…

Các dầu này được điều chế theo phương pháp ép nguội. Người ta chỉ dùng dầu để pha thuốc tiêm khi dược chất không tan được trong nước hoặc với mục đích nhằm kéo dài tác dụng của thuốc.

*** Dung môi tổng hợp:** alcol và các poly alcol.

Alcol có thể là dạng tự do hoặc dạng este hóa như polyetylenglycol, benzyloleat, etyloleat…Các dung môi tổng hợp thường dùng pha thuốc tiêm nói chung phải đáp ứng các yêu cầu sau nay:

- Không độc và không có tác dụng dược lý riêng
- Không ảnh hưởng đến quá trình hấp thụ thuốc
- Phải bền vững về mặt hoá học.
- Có độ nhớt thích hợp.
- Có thể đồng tan với nước và một số dung môi hữu cơ
- Có thể tiệt trùng được bằng sức nóng.
- Rẻ tiền và dễ kiếm

4.3. Các thành phần khác (chất phụ): Một số thuốc tiêm ngoài 2 thành phần chính là dược chất và dung môi, cần phải cho thêm một số chất phụ để làm tăng độ tan, ổn định, bảo quản. Nhưng các chất phụ không được có tác dụng dược lý riêng, không tương tác với dược chất làm giảm hoặc làm mất tác dụng của thuốc và gây hại cho người dùng. Các chất phụ thường dùng trong pha chế thuốc tiêm gồm có:

*** Chất làm tăng độ hoà tan của dược chất:** Vai trò của các chất làm tăng độ hoà tan của dược chất khi pha thuốc tiêm là làm tăng độ hoà tan của các dược chất trong dung môi nhằm pha được các thuốc tiêm đạt nồng độ qui định. Ví dụ như dùng natri benzoate để làm tăng độ tan của cafein trong nước. Hiện nay người ta đã tìm ra các chất diện hoạt được sử dụng rộng rãi để làm tăng độ tan của nhiều chất vốn không tan hay rất khó tan trong nước thành chất dễ tan như vitamin A, D, K…

*** Chất ổn định:** Vai trò của các chất ổn định là làm hạn chế các quá trình phân hủy thuốc do các phản ứng hóa học hoặc các quá trình vật lý gây nên.

- Chất chống oxy hoá: Thường dùng natri sulfite, natri bisulfit, cystin, acid etylendiamin tetraacetic (EDTA) và muối natri của nó, hoặc đóng thuốc trong khí nén trơ (nitrogen, cacbondioxyt)…để ổn định các dung dịch dễ bị oxy hóa như Vitamin C, Novocain, Apomorpin…

- Chất chống hiện tượng thủy phân, racemic hoá: Thường dùng acid hydrocloric, acid citric và một số hệ đệm.

Nói chung việc lựa chọn các chất ổn định cho thêm vào thuốc tiêm đòi hỏi phải nghiên cứu tỉ mỷ, khoa học và đạt các yêu cầu sau:

- Không được có tác dụng dược lý riêng và không gây phản ứng phụ. (nếu chọn được chất ổn định có tác dụng cộng lực với dược chất thì càng tốt)

- Có độ bền vững cao về mặt hoá học

- Có độ tinh khiết cao

- Không được gây tương kỵ với dược chất và dung môi

*** Chất bảo quản:** Vai trò của chất bảo quản là để ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn nhất là các thuốc tiêm điều chế từ nguyên liệu là động vật. *Chất bảo quản thường được dùng với nồng độ thấp và không được dùng đối với các thuốc tiêm tĩnh mạch, tiêm tủy sống, tiêm truyền tĩnh mạch.* Các chất bảo quản thường dùng la phenol 0,5%, este của acid para aminobenzoic,cresol 0,3%...

Ngoài các chất phụ đã nêu trong pha chế thuốc tiêm người ta còn có thể cho thêm một số chất phụ khác như chất điều chỉnh pH, chất kéo dài tác dụng, chất giảm đau, chất gây co mạch của thuốc. Ví dụ: để kéo dài tác dụng của thuốc tiêm insulin, người ta thêm protamin kẽm, thuốc tiêm penicillin thêm procain, thêm kẽm và acid tanic vào B_{12} …

4.4. Bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc: Bao bì đựng thuốc tiêm là một thành phần không thể thiếu để có sản phẩm thuốc tiêm. Bao bì đóng thuốc tiêm có vai trò bảo vệ và duy trì độ vô khuẩn của thuốc, tạo điều kiện thuận lợi khi vận chuyển, bảo quản và sử dụng. Bao bì thuốc tiêm có thể là ống tiêm thủy tinh được hàn kín sau khi đóng thuốc, chai, lọ bằng thủy tinh được đậy kín bằng nút cao su và có chụp nhôm bên ngoài, túi hay chai bằng chất dẻo hay là hệ bơm kim tiêm được đóng sẵn thuốc ở trong.

Bao bì đóng thuốc tiêm có nhiều hình dạng và kích cỡ khác nhau tùy thuộc vào yêu cầu của nhà sản xuất và mục đích sử dụng và phải đảm bảo yêu cầu chất lượng của thuốc.

Bao bì đóng thuốc tiêm lý tưởng phải có các đặc tính:

- Không ảnh hưởng đến các thành phần có trong thuốc

- Có bề mặt bền vững ngay cả khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ và áp xuất cao

- Có độ trong thích hợp đủ để phát hiện các tiểu phân, sự ô nhiễm và các biểu hiện biến chất của thuốc.

- Có khả năng cản trở ánh sáng trong trường hợp dược chất dễ bị phân hủy dưới tác động của ánh sáng.

- Giá rẻ để có thể bỏ đi sau khi dùng hoặc dễ rửa sạch để dùng lại.

Thực tế khó có loại bao bì nào có được đầy đủ các đặc tính tính nêu trên, vì vậy nhà bào chế phải có những hiểu biết nhất định về một số vật liệu hay dùng làm bao bì thuốc tiêm như thủy tinh, chất dẻo, cao su, để có cơ sở lựa chọn bao bì thích hợp cho từng thuốc tiêm cụ thể:

4.4.1. Đối với vỏ đựng làm bằng thủy tinh: Thủy tinh dùng để làm vỏ đựng thuốc tiêm phải đạt các yêu cầu sau đây:

- Phải bền vững về mặt hóa học.
- Bền vững và chịu được nhiệt độ cao.
- Phải không có gợn, bọt, hạt sạn.
- Phải trong suốt.
- Phải tương đối dễ chảy để kéo thành ống và dễ hàn.
- Phải đạt yêu cầu về tạp chất hoá học theo qui định của DĐVN

4.4.2. Đối với vỏ đựng bằng chất dẻo:

- Phải bền vững về mặt hoá học và chịu nhiệt.
- Không hấp phụ dược chất.
- Không thấm hơi, thấm khí.
- Bền về mặt cơ học.

5. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ THUỐC TIÊM:

5.1. Chuẩn bị:

5.1.1. Cơ sở pha chế:

Phải bố trí dây truyền sản xuất thuốc tiêm theo hệ thống một chiều để đảm bảo vô khuẩn. Giữa các phòng trong dây truyền phải có vách ngăn và được thông với nhau qua hệ thống cửa nhỏ và thiết kế theo kiểu cửa lùa. Nền nhà phải được lát gạch hoặc tráng xi măng để dễ lau rửa.

Buồng vô khuẩn (phòng pha chế) phải ngăn cách với bên ngoài. Tường được lát gạch men trắng hay sơn trắng cao 1, 6m tính từ nền nhà.

Trước khi pha chế, không khí trong phòng pha chế phải được tiệt khuẩn bằng tia cực tím hoặc hơi focmon, sau đó khử focmon bằng ammoniac.

5.1.2. Người pha chế: Trước lúc vào phòng pha chế phải được tắm rửa sạch sẽ và thay toàn bộ quần áo, guốc dép đang dùng bằng quàn áo, guốc dép của phòng pha chế, đội mũ, đeo khẩu trang vô trùng và làm động tác vô trùng tay trước khi pha chế.

5.1.3. Nguyên phụ liệu, dung môi: Phải đạt tiêu chuẩn dược dụng dùng để pha chế thuốc tiêm

5.1.4. Vỏ đựng thuốc tiêm đã được xử lý bằng cách:

* Chọn ống tốt, trong suốt, trung tính, rửa ngoài bằng nước hợp vệ sinh, rửa lại bằng nước cất rồi cắt đầu ống.

* Rửa trong bằng nước cất đã lọc bằng cách đóng nước cất vào ống, vẩy sạch nước trong ống ra bằng tay hoặc bằng máy.

* Tiệt khuẩn ống bằng cách sấy ở 160 – 180^{0}C trong 30 phút hay hấp 100^{0}C trong một giờ.

Cần chú ý nếu vỏ đựng dùng để đóng thuốc tiêm là bột, dung dịch dầu, nhũ tương hay hỗn dịch phải được sấy thật khô.

5.1.5. Dụng cụ pha chế: Phải xử lý sạch sẽ, tráng nước cất rồi tráng lại bằng nước cất đã khử khuẩn và sấy khô nếu cần.

5.2. Tiến hành pha chế: Quá trình pha chế thuốc tiêm dạng dung dịch được tiến hành qua các giai đoạn chính như sau:

* Hoà tan

* Lọc

* Đóng dung dịch vào vỏ đựng và hàn (ống) hay đóng nút (chai, lọ).

* Tiệt trùng

* Soi, in hay dán nhãn.

* Đóng gói.

5.2.1. Hoà tan: Tính toán và cân lượng dược chất chính xác theo công thức định pha chế. Nồng độ thuốc tiêm thường được tính theo khối lượng/thể tích. Vì vậy người ta hoà tan dược chất và chất phụ (nếu có) vào trong một lượng dung môi thích hợp, khuấy cho tan hết rồi thêm dung môi vừa đủ thể tích đã định. Việc hoà tan dược chất có thể được tiến hành ở nhiệt độ thuường hoặc đun nóng trong một số trường hợp đặc biệt hoặc dung môi là dầu nhưng phải thận trong với các dược chất bay hơi.

5.2.2. Lọc dung dịch tiêm: Trừ nhũ tương, hỗn dịch, các dung dịch tiêm nói chung đều phải lọc để loại bỏ tạp chất cơ học như bụi, lóc thủy tinh, xơ bông…ra khỏi dung dịch. Quá trình lọc dung dịch tiêm phải đảm bảo nhanh chóng và kín để tránh nhiễm khuẩn từ môi trường bên ngoài.

5.2.3. Đóng và hàn ống:

* Đóng ống: Dung dịch tiêm sau khi lọc xong phải đóng ống ngay bằng phương pháp thích hợp. Phương pháp đóng ống thông dụng nhất cho các cơ sở pha chế vừa và nhỏ là đóng ống bằng chân không. Với qui mô công nghiệp thì việc đóng ống thường được tiến hành bằng các thiết bị tự động. Thể tích thuốc tiêm vào ống phải lớn hơn so với thể tích ghi trên nhãn và được qui định theo bảng ở mục 3.6.

Đóng ống thuốc tiêm có chứa chất dễ oxy hoá cần được tiến hành trong bầu khí trơ (CO_2, N_2) hoặc phải đuổi hết không khí ra khỏi dung dịch thuốc trước khi đóng ống.

Đối với dung dịch dầu và hỗn dịch, phương pháp đóng ống cần có thêm thiết bị sục khí trơ hoặc máy khuấy để đảm bảo độ đồng nhất dược chất trong các ống thuốc.

Sau khi đóng ống các dung dịch có dược chất là chất hữu cơ thì cần phải rửa sạch đầu ống bằng cách phun hơi nước nóng trước khi hàn ống.

*** Hàn ống:** Thuốc tiêm sau khi đóng ống phải hàn kín ngay bằng các phương pháp thủ công hay bằng máy tuỳ theo điều kiện trang thiết bị hiện có.

Hàn ống bằng phương pháp thủ công: Dùng đen hàn lia ngọn lửa vào đầu ống, vừa lia vừa quay tròn đầu ống cho đến khi ống được hàn kín. Có thể lia ngọn lửa đèn hàn qua từng hàng ống đã được xếp sẵn trong cơi.

Khi hàn ống cần chú ý không để đầu ống quá lâu trên ngọn lửa (để tránh tạo thành những bong bóng thủy tinh trên đầu ống. Các bong bóng này có thành rất mỏng và rất dễ vỡ).

*** Tiệt trùng thuốc tiêm:** Tùy theo tính chất dược chất và thành phần của thuốc tiêm mà lựa chọn phương pháp tiệt trùng cho thích hợp, đảm bảo an toàn cho thuốc và người dùng. Các phương pháp và kỹ thuật tiệt trùng đã được trình bày chi tiết trong bài "kỹ thuật khử khuẩn trong bào chế thuốc". Sau khi tiệt trùng xong cần kiểm tra các ống hở, nứt bằng cách cho ống tiêm đang còn nóng vào nước có pha chất màu (thường dùng xanh methylen…), ống nào hở, nứt thì dung dịch trong ống sẽ nhuộm màu và cần được loại bỏ.

*** Soi, in và dán nhãn:** Thuốc tiêm sau khi tiệt trùng xong, lau khô, soi ống dưới ánh sáng ban ngày để loại bỏ những ống vẩn đục (trừ nhũ tương, hỗn dịch). Những ống đạt tiêu chuẩn được in hoặc dán nhãn đúng quy chế.

5.2.4. Đóng gói, bảo quản: Thuốc tiêm đóng trong đồ bao gói thích hợp và bảo quản đúng kỹ thuật và theo các chế độ quy định.

6. KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM: Thuốc tiêm trước khi đóng gói, xuất xưởng, nhập kho cần được kiểm nghiệm, kiểm soát chất lượng theo qui định. Việc kiểm nghiệm chất lượng thuốc tiêm bao gồm các nội dung sau:

6.1. Độ trong, màu sắc: Thuốc tiêm phải trong suốt, không được vẩn đục (trừ nhũ tương, hỗn dịch), màu sắc đúng qui định.

6.2. Thể tích thuốc trong ống: Dung tích thuốc lớn hơn thể tích ghi trên nhãn. Độ chênh lệch thể tích thuốc trong ống phải dựa trên bản qui định được ghi trong DĐVN. Cách xác định thể tích thuốc trong ống được tiến hành theo phương pháp ghi trong DĐVN.

6.3. Nồng độ, hàm lượng: Phải đạt yêu cầu qui định và được xác định theo cách thử được ghi trong từng chuyên luận.

6.4. pH: Đạt tiêu chuẩn yêu cầu qui định và được xác định theo cách thử được ghi trong từng chuyên luận hoặc theo DĐVN.

6.5. Định tính: Thuốc tiêm phải có đủ các thành phần dược chất có ghi trong công thức và được xác định theo cách thử được ghi trong từng chuyên luận hoặc theo DĐVN.

6.6. Định lượng: Dùng phương pháp theo qui định. Thuốc phải có nồng độ, hàm lượng dược chất đúng, đạt tiêu chuẩn.

6.7. Độ vô khuẩn, chất gây sốt: Phải tuyệt đối vô khuẩn không được có chất gây sốt theo cách thử được ghi trong DĐVN.

7. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM:

7.1. Thuốc tiêm dung dịch calci clorid 10%

a. Công thức:

- Calci clorid kết tinh 10,0g

- Nước cất để pha thuốc tiêm vđ 100,0ml

Đóng ống 5ml

b. Nhận xét:

- Calci clorid có tác dụng cầm máu và cung cấp calci cho cơ thể, rất dễ tan trong nước, khi hoà tan trong nước có hiện tượng toả nhiệt.

- Nước cất pha tiêm là dung môi hoà tan.

c. Tiến hành:

- Chuẩn bị dụng cụ pha chế, cân hoá chất theo công thức

- Hoà tan calci clorid với khoảng 2/3 lượng nước được ghi trong công thức cho tan hết, thêm nước vừa đủ 100ml, lọc trong, đóng ống 5ml và hàn kín, tiệt trùng bằng cách luộc sôi trong 30 phút hoặc hấp ở 120^0C trong 15 – 20 phút, in hay dán nhãn thành phẩm thuốc thường dùng trong.

d. Công dụng: Cầm máu, cung cấp calci cho cơ thể khi bị chảy máu hoặc giảm calci huyết.

e. Chú ý: Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch.

7.2. Thuốc tiêm dung dịch Magnesi sulfat 25%

a. Công thức:

- Magnesi sulfat	250g
- Nước cất để pha tiêm vđ	1000ml

b. Nhận xét:

- Magnesi sulfat là dược chất có tác dụng chống co thắt, dễ tan trong nước

- Nước cất pha tiêm là dung môi hoà tan

c. Tiến hành:

- Chuẩn bị dụng cụ pha chế, cân hoá chất theo công thức

- Hoà tan magnesi sufat với khoảng 2/3 lượng nước được ghi trong công thức cho tan hết, thêm nước vừa đủ 1000ml, lọc trong, đóng ống hoặc đóng chai rồi hàn kín hoặc nút kín, tiệt trùng bằng cách luộc sôi trong 30 phút, dán nhãn thành phẩm thuốc thường.

d. Công dụng: Phòng chống sản giật trong sản khoa.

B. THUỐC TIÊM TRUYỀN

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

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA THUỐC TIÊM TRUYỀN:

2.1. Dược chất dùng pha chế thường là các chất không độc và không có tác dụng mạnh.

2.2. Dung môi pha chế là nươc cất**.**

2.3. Được sử dụng với liều lượng lớn từ vài trăm ml đến vài ngàn ml trong một ngày.

2.4. Cần phải đẳng trương, có pH và thành phần ion càng giống với máu càng tốt.

2.5. Phải tuyệt đối không có chất gây sốt và chất bảo quản.

2.6. Đóng ống, chai có dung tích lớn (300ml, 500ml…)

3. PHÂN LOẠI: Việc phân loại thuốc tiêm truyền có nhiều cách khác nhau.

3.1. Dựa vào tác dụng, công dụng của thuốc người ta có thể phân loại như sau:

3.1.1. Dung dịch tiêm truyền bù nước, chất điện giải: Loại dung dịch này có tác dụng bù nước, điều hoà các chất điện giải.

3.1.2. Dung dịch tiêm truyền cung cấp dinh dưỡng: Có tác dụng nuôi dưỡng, cung cấp năng lượng cho cơ thể như DD glucose, đạm thủy phân (plasmosan), acid amin (Moriamin).

3.1.3. Dung dịch tiêm truyền để tái lập thăng bằng kiềm – toan: thuốc tiêm natri hydrocarbonat 1.4%

3.1.4. Dung dịch keo và chất thay thế máu:

Loại này chủ yếu là các dung dịch keo thân nước. Chúng có tác dụng là giữ được lâu trong máu hơn là các dung dịch khác. Nhờ đó mà duy trì được huyết áp an toàn và chống được hiện tượng trụy mạch.

Hiện nay hay dùng dung dịch dextran 40 (khối lượng phân tử trung bình từ 35.000 - 45.000) và dextran 70 (có khối lượng phân tử trung bình từ 63.000 - 77.000) pha với nồng độ 5 – 6% trong nước.

3.2. Trong thực tế dựa vào áp suất thẩm thấu của các dung dịch: Được chia làm 2 loại

3.2.1. Dung dịch đẳng trương: Là dung dịch có áp suất thẩm thấu tương đương với áp suất thẩm thấu của máu. Loại này có thể dùng tiêm truyền hay bằng các cách khác (tiêm bắp, tiêm dưới da…). Ví dụ như dung dịch glucose 5%, Natri clorid 0,9%.

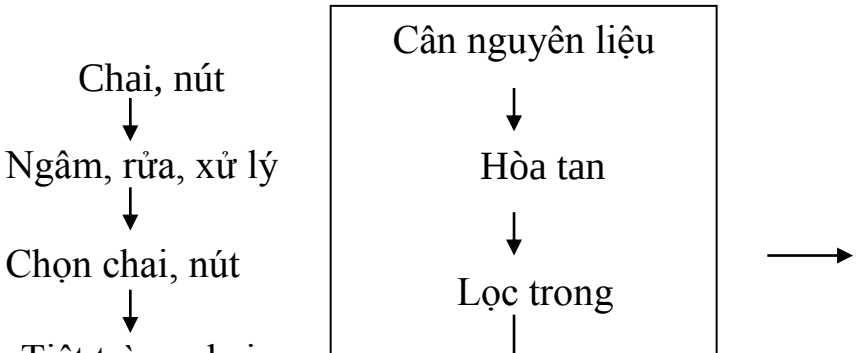
3.2.2. Dung dịch ưu trương: Là dung dịch có áp suất thẩm thấu lớn hơn áp suất thẩm thấu của máu. Loại này nhất thiết chỉ được tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm tiêm tĩnh mạch. Tuyệt đối không được tiêp bắp hay tiêm dưới da. Ví dụ như dung dịch glucose 10 – 30%, dung dịch natri clorid 10%.

4. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC TIÊM TRUYỀN:

Thuốc tiêm truyền phải đạt các yêu cầu về tiêu chuẩn chất lượng được qui định như đối với thuốc tiêm và yêu cầu về độ trong quy định chặt chẽ hơn thuốc tiêm.

5. KỸ THUẬT PHA CHẾ: Về kỹ thuật pha chế nói chung thuốc tiêm truyền và thuốc tiêm không khác nhau nhiều. Do đó kỹ thuật pha chế thuốc tiêm truyền được thực hiện như đã trình bày trong bài "thuốc tiêm"

Qui trình pha chế thuốc tiêm truyền được mô tả theo sơ đồ sau:



K/N bán thành phẩm

K/N thành phẩm

☞ **Chú ý:** Các giai đoạn nằm trong khung là phải tiến hành trong phòng pha chế vô khuẩn.

6. KỸ THUẬT XỬ LÝ CHAI, NÚT: Trong pha chế thuốc tiêm truyền, chai nút có ý nghĩa hết sức quan trọng vì nó ảnh hưởng lớn đến chất lượng thuốc. Vì vậy, lựa chọn và xử lý tốt chai nút đựng thuốc tiêm truyền là một khâu hết sức quan trọng. Sau đây là kỹ thuật xử lý chai nút thường được áp dụng:

6.1. Cách lựa chọn chai, nút: Chai đựng thuốc tiêm truyền cần phải làm bằng thủy tinh trung tính. Nút cao su phải là nút tốt, không nhả tạp chất, không bị thôi màu khi luộc. Nút không bị chảy dính và phải khít miệng chai khi đóng. Nút xoáy nhôm hoặc nhựa phải vừa với miệng chai, chịu được áp suất và nhiệt độ.

6.2. Xử lý chai thủy tinh:

6.2.1. Chai mới:

* Rửa kỹ trong và ngoài chai bằng chổi lông với nước xà bông.

* Rửa lại nhiều lần cho sạch

* Đóng dung dịch natri clorid 20 – 30% vào chai, nút kín hấp ở 120^0C trong 1 giờ.

* Rửa lại cho sạch.

* Đóng nước vào chai rồi hấp tiếp ở 100^0C trong 1 giờ.

* Làm nhiều lần như trên đến khi kiểm tra dung dịch trong chai không còn mảnh lóc thủy tinh và có pH trung tính.

6.2.2. Chai cũ:

* Rửa kỹ trong và ngoài chai bằng chổi lông với nước xà bông.

* Ngâm chai vào dung dịch sulfoccromic hoặc dung dịch acid hydrochloric 10% trong 6 giờ.

* Rửa lại bằng nước sạch.

* Tráng rửa 2 lần bằng nước cất tốt.

* Sấy khô ở 100 – 180^{0}C trong 30 phút hoặc hấp ướt ở 100^{0}C trong 1giờ. (chai có chứa 1/3 thể tích là nước cất vô khuẩn)

6.3. Xử lý nút cao su:

6.3.1. Nút mới: Rửa sạch và ngâm vào dung dịch Natri carbonat 5 – 10% ít nhất là trong 1giờ. Sau đó lấy ra rửa sạch và luộc sôi với nước cất cho đến khi nước luộc không màu và không vẩn đục là được.

6.3.2. Nút cũ:

* Rửa sạch với xà bông.

* Rửa sạch nước xà bông.

* Luộc sôi với nước cất pha tiêm trong 30phút.

6.3.3. Nút xoáy bằng nhôm hoặc bằng nhựa:

* Cọ rửa nút xoáy bằng bàn chải với nước xà bông nhiều lần.

* Rửa lại bằng nước cất cho sạch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Vai trò của chất ổn định trong pha chế thuốc tiêm

A. Hạn chế các quá trình phân hủy thuốc

B. Ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn

C. Câu A, B đúng D. Câu A, B sai

2. Thuốc tiêm phải đẳng trương

A. Đúng B. Sai

3. Thuốc tiêm phải trong suốt, không được vẩn đục

A. Đúng B. Sai

4. Thuốc tiêm là dạng thuốc vô khuẩn

A. Đúng B. Sai

5. Dựa vào áp suất thẩm thấu của các dung dịch thuốc tiêm có hai dạng sau

A……... B…….

6. Dây chuyền sản xuất thuốc tiêm theo hệ thống ……

7. Thành phần của một thuốc tiêm:

A……..

B……..

C……..

D…….

8. Nêu các giai đoạn pha chế thuốc tiêm truyền tiến hành trong phòng pha chế vô khuẩn:

A……..

B……..

C……..

D…….

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2018) , Dược điển Việt Nam V tập 2, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 5 THUỐC NHỎ MẮT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1 Trình bày được định nghĩa, thành phần và tiêu chuẩn chất lượng thuốc tra mắt.

1.2 Trình bày được kỹ thuật điều chế thuốc tra mắt.

2. Kỹ năng

Phân tích một số công thức thuốc tra mắt qui định trong chương trình.

3. Thái độ

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐỊNH NGHĨA: Theo DĐVN IV, Thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hoặc nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt. Chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng khô, vô khuẩn được hòa tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

II. THÀNH PHẦN THUỐC NHỎ MẮT: Thường có 3 thành phần chủ yếu

1. Dược chất: Dược chất được dùng trong bào chế thuốc nhỏ mắt rất là đa dạng, với nhiều tác dụng khác nhau nhưng đều phải đạt tiêu chuẩn tương tự như dược chất dùng pha chế thuốc tiêm. Phần lớn các dược chất dùng pha chế thuốc nhỏ mắt thuộc các nhóm kháng sinh kháng khuẩn, sát khuẩn như Sulfacylum, Cloramphenicol, bạc nitrat, argyrol, Kẽm sulfat, đồng sulfat, nhóm gây tê, giảm đau như Dionin, Cocain…, nhóm co giãn đồng tử như pilocarpin, Eserin, Atropin, Homatropin…

2. Các chất phụ:

Giúp bảo đảm thuốc nhỏ mắt đạt yêu cầu, gồm có: các chất đệm, chất đẳng trương hóa, chất bảo quản, chất ổn định, chất làm tăng độ nhớt…

* Mục đích của việc thêm vào thành phần thuốc nhỏ mắt các chất phụ là nhằm:

- Để bảo quản thuốc (chống nhiễm khuẩn, chống oxy hoá).
- Để điều chỉnh độ đẳng trương, độ nhớt của thuốc.
- Để điều chỉnh và ổn định độ pH của thuốc.

* Yêu cầu đối với các chất phụ là:

- Không được làm ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc nhỏ mắt.
- Không được kích ứng.
- Không gây khó khăn cho việc định tính, định lượng hoạt chất trong thành phẩm.
- Không tương kỵ với dược chất và có hiệu lực lâu dài.

2.1 Chất bảo quản:

Alcol benzylic, Benzakonium clorid, Nipagin M, Nipagin P…

2.2 Chất đệm:

- Acid boric – natri carbonat pha thuốc nhỏ mắt có pH từ 4.6 – 8.5
- Acid – borat: có thể thêm chất đẳng trương hóa như NaCl, khi phối hợp 2 dung dịch đệm trên với tỉ lệ khác nhau sẽ có các dung dịch đệm có pH từ 6.8 – 8.0
- Acid boric – Natriacetat, thuốc nhỏ mắt bạc nitrat có thể pha ở pH từ 4.5 – 6.0

2.3 Chất đẳng trương hóa: (NaCl, $NaSO_4$, $NaNO_3$, KNO_3**)**

- Không tương kỵ với các thành phần khác trong công thức
- Không có tác dụng dược lý riêng
- Không gây kích ứng mắt
- Chất đẳng trương hóa thông dụng là NaCl.

Tuy nhiên, có những yêu cầu đặc biệt trong điều trị, thuốc nhỏ mắt được pha chế ưu trương.

Ví dụ: Thuốc nhỏ mắt sulfacylum ưu trương 10%, 20%, 30% dùng trong đau mắt hột, viêm giác mạc, viêm kết mạc… giúp thuốc dễ hấp thu vào các tổ chức mắt, giúp

kéo nước từ trong các màng tế bào ra ngoài làm mắt bớt viêm. Nếu pha ở nồng độ đẳng trương sulfacylum 3.85%, thuốc không có tác dụng kháng khuẩn.

2.4 Chất làm tăng độ nhớt:

*** Mục đích:**

- Giúp kéo dài tác dụng của thuốc tại mắt
- Làm bóng mắt
- Khắc phục tình trạng mắt khô ở người già.

Có thể dùng:

- Metyl cellulose 4000cps, tỉ lệ dùng 0.5 -1%
- Hydroxymetylpropylcellulose 4500cps, tỉ lệ dùng 0.7 -1.5%
- Dung dịch PVP 3% (Polyvinylpyrrolidon)
- Alcol propylic 1.4%
- CMC (Carboxymetylcellulose) PEG (Polyetylenglycol)

*** Nhược điểm:**

- Khó lọc
- Không dùng cho thuốc nhỏ mắt dùng trong phẫu thuật.
- Các PVP có thể làm chậm hấp thu thuốc do tạo phức với hoạt chất là kháng sinh, sulfamid.
- Metylcellulose có thể tạo phức với chất bảo quản như nipagin, nipasol… làm giảm tác dụng bảo quản.

2.2.5 Chất chống oxy hóa (Natri metabisulfit, natribisulfit, Natri thiosulfat, EDTA)

Dùng cho những hoạt chất nhạy cảm với oxy như: epinephrin, physostigmin…

2.2.6 Chất diện hoạt: benzakoniumcloric

3. Dung môi hoà tan: Thông thường dung môi dùng trong bào chế thuốc nhỏ mắt cũng tương tự như trong thuốc tiêm, nhưng thông dụng nhất là nước cất, đôi khi có thể dùng dung môi là dầu thực vật.

* Nước cất phải đủ tiêu chuẩn pha thuốc tiêm (nước cất vô trùng hoặc nước cất đã tiệt trùng sau khi hứng - nước mới cất)

* Dầu thực vật: Phải đạt yêu cầu như dầu dùng pha tiêm. Người ta thường dùng dầu lạc, dầu oliu, dầu vừng, dầu hướng dương, phải là loại dầu ép nguội, tinh khiết, trung tính và được tiệt khuẩn ở 135 – 140^{0}C trong 1 giờ. Tuyệt đối không được dùng các loại dầu bị ôi, khét để pha thuốc nhỏ mắt vì dễ gây kích ứng mắt.

III. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CHUNG CỦA THUỐC NHỎ MẮT: Thuốc nhỏ mắt tuy là thuốc dùng ngoài nhưng vì sử dụng cho con mắt là một cơ quan tinh tế, dễ mẫn cảm với các chất nên đòi hỏi thuốc phải có chất lượng tốt.

1. Thuốc nhỏ mắt phải không có chứa tạp chất

2. Đẳng trương với nước mắt và có pH thích hợp để đảm bảo thuốc bền vững và không gây đau, xót mắt khi dùng. (6.4 – 7.8)

3. Độ trong và kích thước tiểu phân (Phụ lục 11.8)

4. Độ vô khuẩn (Phụ lục 13.7)

5 Giới hạn về thể tích: Mọi thể tích + 10%

6. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt không được làm ảnh hưởng đến chất lượng và tác dụng của thuốc. Một số thuốc nhỏ mắt đạt được các tiêu chuẩn chất lượng nêu trên là thuốc lý tưởng.

7 Các yêu cầu kỹ thuật khác: thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

IV. KỸ THUẬT BÀO CHẾ

Thuốc nhỏ mắt phải có chất lượng tương đương thuốc tiêm.

1. Chuẩn bị:

1.1. Cơ sở pha chế: Phải đảm bảo các tiêu chuẩn như pha chế thuốc tiêm, tốt nhất là có phòng pha chế riêng. Nếu không có phòng pha chế riêng thì có thể dành một bàn riêng, trên đó có đặt một tủ kính dành cho pha chế thuốc nhỏ mắt.

Mọi thao tác kỹ thuật như cân, đong, hoà tan, lọc đóng gói đều phải tiến hành trong tủ pha chế. Cơ sở và tủ pha chế thuốc nhỏ mắt phải được vệ sinh sạch sẽ và tiệt khuẩn bằng đèn tử ngoại hoặc lau bằng dung dịch phenol 2% - 3% trước khi tiến hành pha chế.

1.2. Nguyên phụ liệu: Phải đạt tiêu chuẩn dược dụng, dung môi phải đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm.

1.3. Dụng cu pha chế, đong đo: Phải chính xác và đã rửa sạch, tiệt trùng bằng phương pháp thích hợp. Dụng cụ thủy tinh cần được luộc sôi trong nước cất 30 phút, hấp ở 120^0C trong 15 phút hoặc sấy ở 160 – 180^0C trong 1giờ, riêng giấy lọc thì rửa kỹ bằng nước cất và sấy khô.

1.4. Đồ đựng thuốc nhỏ mắt và cách xử lý: Đồ đựng thuốc nhỏ mắt thường dùng lọ làm bằng thủy tinh hay chất dẻo có kèm theo ống nhỏ giọt hay ống nhỏ giọt gắn liền với nút và phải được xử lý cẩn thận trước khi dùng.

- Nếu đồ đựng bằng thủy tinh thì chọn lọ không bị nứt vỡ, sứt mẻ, đem cọ rửa trong ngoài bằng nước thường rồi bằng nước xà bông cho sạch (nếu đồ đựng là thủy tinh kiềm phải ngâm vào dung dịch sulfocromic trong 24giờ rửa lại bằng nước thường 3 – 4 lần cho sạch và cuối cùng rửa bằng nước cất rồi luộc sôi 15phút đến 30 phút trong nước cất đã lọc.

- Nếu lọ nút là chất dẻo thì rửa sạch trong và ngoài bằng nước thường rồi bằng nước xà bông cho sạch, rửa bằng nước thường nhiều lần cho sạch xà bông rồi rửa lại nhiều lần bằng nước cất tốt (có thể trước đó tráng bằng cồn 70^0). Riêng nút nhựa sau khi làm như trên, ngâm vào ethanol 70^0 trong 15 – 20 phút rồi rửa lại bằng nước cất cho sạch cồn, tráng lại bằng nước cất tốt. Nút cao su nên dùng loại nút cao su tốt, trung tính, rửa sạch rồi ngâm vào dung dịch natri carbonat 5% ít nhất 1 giờ, vớt ra cọ rửa

trong ngoài (từng nút một) bằng nước thường cho sạch, rửa lại bằng nước cất, rồi luộc sôi 30 phút trong nước cất đã lọc.

1.5. Người pha chế thuốc nhỏ mắt phải rửa tay và làm các động tác vô trùng đúng qui định (nhất là đôi tay).

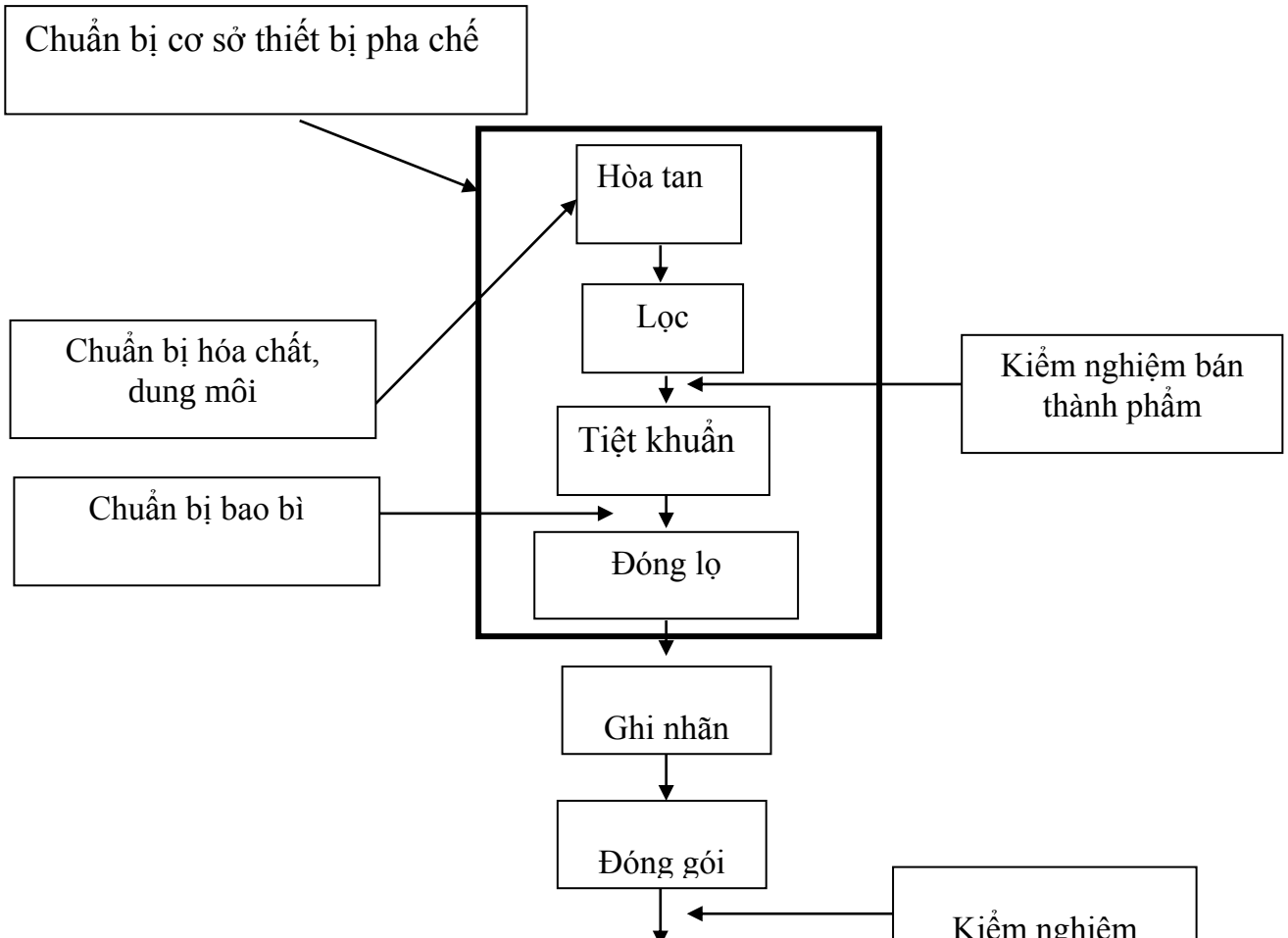
2. Tiến hành pha chế: Được tiến hành theo các bước sau:

4.2.1. Hoà tan dược chất và các chất phụ trong dung môi bằng phương pháp thích hợp

4.2.2. Lọc trong (trừ hỗn dịch)

4.2.3. Đóng lọ

4.2.4. Dán nhãn, đóng gói



Sơ đồ các giai đoạn
sản xuất dung dịch nhỏ mắt

1. Thuốc nhỏ mắt là dạng có thể chất:

A. Lỏng B. Mềm C. Bán rắn

D. Nhũ tương E. Cả 4 dạng trên

2. Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol thường có nồng độ:

A. 0.25% B. 0.4% C. 0.6% D. 4%

3. Vai trò của chất bảo quản trong thuốc nhỏ mắt là:

A. Chống sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc.

B. Chống sự xâm nhập của vi khuẩn, nấm mốc.

C. Giúp thuốc ổn định với oxy, ánh sáng.

D. Giúp thuốc có tác dụng kéo dài hơn.

4. Phần lớn thuốc nhỏ mắt có yêu cầu pH:

A. 4.0 -5.0 B. 5.1 – 6.4 C. 6.4 -7.8 D. 7.1 – 7.4

5. Ý nghĩa pH của thuốc nhỏ mắt là:

A. Giúp mắt không bị kích ứng B. Giúp hoạt chất ổn định

C. Giúp hoạt chất dễ hấp thu D. A, B đúng E. A, B, C đúng

6. Chất làm tăng độ nhớt trong thuốc nhỏ mắt có mục đích kéo dài tác dụng của thuốc

A. Đúng B. Sai

7. Nipagin là chất bảo quản dùng trong điều chế thuốc nhỏ mắt

A. Đúng B. Sai

8. Không được lọc thuốc nhỏ mắt hỗn dịch

A. Đúng B. Sai

9. Thuốc nhỏ mắt là …….. hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hoặc nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt

10. Thành phần của một thuốc nhỏ mắt:

A…….

B…….

C…….

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2018) , Dược điển Việt Nam V tập 2, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 6 CAO THUỐC, CỒN THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được cách phân loại cao thuốc, cồn thuốc.

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế cao thuốc, cồn thuốc.

2. Kỹ năng:

Phân tích một số công thức cao thuốc, cồn thuốc qui định trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

A. CAO THUỐC

1. Định nghĩa: Là dạng thuốc điều chế bằng cách làm bốc hơi đến một thể chất nhất định các dịch chiết thu được từ dược liệu thảo mộc, động vật trong những dung môi thích hợp như nước, ethanol dược dụng....

2. Đặc điểm:

- Loại một phần hay hoàn toàn các tạp chất có trong dịch chiết.
- Tỉ lệ hoạt chất trong cao thuốc (cao đặc, cao khô,…) thường cao hơn hoặc bằng tỉ lệ hoạt chất trong dược liệu.
- Ít khi được sử dụng trực tiếp, thường là chế phẩm trung gian để điều chế các dạng thuốc khác.
- Chứa toàn bộ hoạt chất và các chất có tác dụng hỗ trợ.

3. Phân loại:

3.1. Dựa vào thể chất: Cao thuốc được chia làm 4 loại

3.1.1. Cao lỏng : Thể chất lỏng, hơi sánh (gần như siro), rót được dễ dàng, điều chế bằng cách ngấm kiệt hoặc nấu sôi trong một thời gian nhất định (1kg cao lỏng tương ứng với 1kg dược liệu khô đem dùng). Ví dụ cao lỏng lạc tiên, cao lỏng ích mẫu…

3.1.2. Cao mềm: Thể chất sánh như mật đặc hoặc sền sệt chứa khoảng 20% nước. Ví dụ cao actiso, cao qui bản…

3.1.3. Cao đặc: Thể chất dẻo, mềm như kẹo mạch nha, sờ không dính tay chứa 10% - 15% nước. Ví dụ cao opi, cao cà độc dược…

3.1.4. Cao khô: Chứa 5% nước, tán thành bột dễ dàng. Ví dụ cao mã tiền

3.2. Dựa vào dung môi điều chế:

3.2.1. Cao nước: Dung môi là nước. Ví dụ cao cam thảo, cao canh ki na

3.2.2. Cao cồn: Dung môi là cồn. Ví dụ cao lạc tiên, cao cà độc dược.

3.2.3. Cao ether: Dung môi là ether. Ví dụ cao dương xỉ đực

4. Kỹ thuật bào chế cao thuốc: Thường phải qua các giai đoạn sau:

4.1. Điều chế dịch chiết: Phần lớn nguyên liệu dùng để điều chế cao thuốc là dược liệu thảo mộc, với các bộ phận khác nhau như hoa, lá, vỏ, rễ, gỗ...Dược liệu có thể tươi hay khô. Để chiết suất hoạt chất trong điều chế cao thuốc, người ta có thể áp dụng nhiều phương pháp.

4.1.1. Nấu (hầm sôi):

Là phương pháp thường dùng nhất, dụng cụ nấu thường là thùng nhôm hoặc tráng men không dùng thùng sắt. Giữa lòng thùng có đặt chiếc ống đục nhiều lỗ để múc nước thuốc ra.

Dược liệu dùng để nấu cao phải được chia nhỏ (phiến) và sao tẩm đúng qui cách rồi xếp vào thùng (chung quanh chiếc ống đặt trong thùng). Trên mặt dược liệu có đặt vỉ để khi sôi dược liệu không nổi lên. đổ nước (lượng nước thường gấp 4 đến 6 lần khối lượng dược liệu), phải ngập dược liệu trên 5 - 10cm.

- Thường dược liệu thân, rễ cứng thì nấu 6 - 8 giờ nấu 2 lần.

- Nếu là hoa, lá, cành nhỏ thì nấu 4 - 6 giờ nấu 2 lần

- Nếu là xương động vật thì nấu 12 - 36 giờ nấu 3 lần.

Khi đun nếu cạn thì cho thêm nước sôi. Nấu 2 lần khi được cả nước 1 và nước 2 thì trộn đều đem đi cô.

4.1.2. Ngâm lạnh: Ngâm ở nhiệt độ thường, một phần dược liệu với 8 - 12 phần dung môi. Với dung môi là nước thời gian ngâm thường không quá 24giờ. Với dung môi là cồn thì thời gian ngâm có thể kéo dài hơn (4 đến 7ngày).

4.1.3. Hãm: Xem bài chè thuốc.

4.1.4. Sắc: Xem bài thuốc thang

4.1.5. Ngâm nhỏ giọt (ngấm kiệt): Phương pháp này dùng để điều chế cao rất tốt vì

* Tiết kiệm được thời gian và dung môi

* Nước thuốc chiết được rất đậm đặc và rút kiệt được các hoạt chất.

* Không phải dùng sức nóng nên thuốc bào chế ra có chất lượng cao hơn cách nấu.

4.2. Loại tạp chất: Các dịch chiết thu được trong quá trình chiết xuất hoạt chất thường có lẫn tạp chất như chất nhày, albumin, tinh bột, nhựa, chất béo...các chất này thường làm cho cao thuốc dễ lên men, ôi khét trong quá trình bảo quản. Vì vậy cần thiết phải loại bỏ trước khi cô đặc. Việc loại tạp chất trong dịch chiết cần căn cứ vào bản chất của từng loại tạp chất để lựa chọn phương thích hợp.

* Loại tạp chất tan trong nước (chất nhày, albumin, gôm, tinh bột): Người ta loại bằng cách đun sôi hoặc cô dịch chiết cho tới khi còn 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, để lắng 2 - 3 ngày ở nơi mát, gạn lọc, thu lấy dịch trong hoặc bằng cách thêm 1 - 3lần thể tích cồn vào một phần dịch chiết đã cô đặc bằng một nửa lượng dược liệu dùng. Để lắng 5 - 6 ngày ở chỗ mát, gạn, lọc, thu lấy dịch trong.

* Loại tạp chất tan trong cồn (nhựa, chất béo): dùng nước nóng, nước acid hóa hoặc parafin rắn.

- Cô đặc dịch chiết đến thể chất cao mềm. Thêm nước có acid hóa nhẹ và đun nóng đến 80^{o}C theo tỉ lệ 80ml nước cho 100g cao mềm. Khuấy kỹ để ở chỗ lạnh, gạn lọc riêng phần chất béo, chất nhựa không tan. Có thể làm 2-3 lần trên với nước acid hóa có 0.05% HCl hoặc 0.2% acid tartric.

- Cô dịch chiết còn từ 1/4-1/3 thể tích ban đầu. Thêm parafin rắn vào dịch chiết nóng. Khuấy trộn kỹ sau đó để nguội, hoặc cho vào chỗ lạnh, parafin đông đặc kéo theo tạp chất, loại bỏ dễ dàng.

- Có thể loại chất béo, chất nhựa trong thành phần cao khô hoặc dược liệu trước khi chiết với dung môi hữu cơ (hexan, benzen,…)

* Loại tạp bằng cách thay đổi pH (dùng sữa vôi, acid sulfuric): áp dụng đối với dược liệu chứa flavonoid và alkaloid.

4.3. Cô dịch chiết: Sau khi loại tạp chất, dịch chiết cần được cô đặc đến thể chất qui định. Để cao giữ được chất lượng tốt, khi cô đặc cần thực hiện nguyên tắc:

* Cô dịch chiết ở nhiệt độ càng thấp càng tốt

* Thời gian cô càng ngắn càng tốt

* Tránh tác dụng của oxy trong không khí

Tùy theo yêu cầu điều chế thành cao lỏng, cao đặc hay cao khô, người ta tiến hành cô đặc khác nhau. Dụng cụ để cô thường dùng nồi nhôm rộng miệng hay chậu thau đổ dung dịch nước thuốc vào khoảng 3/4 nồi hoặc chậu đem cô cách thuỷ, tuyệt đối không được cô trực tiếp trên lửa.

4.3.1. Cao lỏng: Để được cao lỏng, người ta tiến hành cô dịch chiết cho đến khi 1kg cao lỏng tương ứng với 1kg dược liệu khô đem dùng.

Trong trường hợp điều chế cao lỏng bằng phương pháp ngấm kiệt thì phải để riêng phần dịch chiết đầu đậm đặc (bằng 4/5 lượng dược liệu đem dùng). Trước tiên cô cách thủy các phần dịch chiết tiếp theo ở nhiệt độ 80^0C. Nếu có điều kiện thì cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không quá 60^0C cho đến khi hết dung môi rồi hoà tan vào dịch chiết đầu hoặc thêm dung môi để thu được lượng cao lỏng bằng lượng dược liệu đem dùng (tỷ lệ 1:1) hoặc để được cao có tỷ lệ hoạt chất đạt yêu cầu theo qui định. Để cao lỏng chỗ mát trong thời gian ít nhất 3 ngày, lọc, đóng gói, dán nhãn.

4.3.2. Cao mềm: Thì cô tới khi sánh như mật.

4.3.3. Cao đặc và cao khô: Điều chế thành cao đặc và cao khô, người ta tiến hành cô dịch chiết đến thể chất đặc (được cao đặc) hoặc cô tới thể chất đặc rồi sấy khô (được cao khô). Nếu có điều kiện thì nên sấy khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không quá 60^0C. Nếu không có điều kiện thì cô cách thủy và sấy ở nhiệt độ không quá 80^0C.

4.4. Điều chỉnh hàm lượng hoạt chất trong cao: Đối với các loại cao có qui định tỷ lệ hoạt chất thì sau khi cô đến thể tích nhất định, phải định lượng nồng độ hoạt chất trong cao và nếu cần thì phải điều chỉnh để đạt tỷ lệ hoạt chất đúng qui định.

* Nếu cao có hàm lượng hoạt chất thấp hơn qui định thì điều chỉnh bằng cách trộn với cao cùng loại có hàm lượng hoạt chất cao hơn, hoặc cô bớt dung môi (cao lỏng)

* Nếu cao có hàm lượng hoạt chất cao hơn qui định thì điều chỉnh bằng cách pha loãng bằng cách trộn với cao cùng loại có hàm lượng hoạt chất thấp hơn hoặc dùng dung môi điều chế cao để pha loãng (nếu là cao lỏng) hay dùng chất độn trơ để pha loãng (nếu là cao đặc, cao khô).

Các chất trơ thường dùng để pha loãng cao đặc là lactose, dextrin, glucose, saccarose, mật, mạch nha hoặc cao cam thảo hay cao râu ngô...

Các chất trơ thường dùng để pha loãng cao khô là lactose, đường, bột, tinh bột khô, bột cam thảo, magnesi oxyd, magnesi carbonat...

5. Kiểm soát chất lượng cao thuốc: Cao thuốc phải đảm bảo yêu cầu chất lượng qui định trong từng chuyên luận riêng và các yêu cầu được ghi trong DĐVN

5.1. Cao lỏng:

* Phải đạt tiêu chuẩn về độ tan
* Phải đạt tiêu chuẩn về cắn sau khi bốc hơi
* Phải đạt tiêu chuẩn về hàm lượng hoạt chất

5.2. Cao đặc, cao khô:

* Phải đạt tiêu chuẩn về mất khối lượng do sấy khô
* Phải đạt tiêu chuẩn về hàm lượng hoạt chất.

6. Bảo quản cao thuốc: Cao thuốc trong quá trình bảo quản thường xảy ra các hiện tượng làm giảm chất lượng như:

* Biến đổi thể chất: Cao thuốc sẽ trở nên khô hơn hay mềm ướt hơn do thay đổi độ ẩm trong không khí.
* Biến màu do chất diệp lục bị oxy hoá hay do tanin bị phân hủy
* Bị chua do nấm mốc
* Giảm tỷ lệ hoạt chất do bị phân hủy trong quá trình bảo quản

Để tránh được các hiện tượng trên, cao thuốc cần được bảo quản đúng kỹ thuật.

Cao lỏng phải được đựng trong chai có dung tích vừa phải, nút kín, để nơi mát, tráng ánh sáng.

Cao đặc và cao khô được đóng gói trong lọ nhỏ, rộng miệng, nút kín, để nơi khô ráo.

B. CỒN THUỐC

1. Định nghĩa: Cồn thuốc là loại thuốc lỏng chế bằng cách hoà tan những hoạt chất, cao thuốc hoặc chiết xuất hoạt chất có trong dược liệu thảo mộc (tươi hay khô), động vật (tươi hay khô) vào rượu, cồn cũng có khi cho thêm đường hoặc siro đơn vào để làm giảm tính kích ứng của cồn (như các rượu bổ)

2. Phân loại:

2.1. Dựa theo thành phần dược liệu ta chia ra

2.1.1. Cồn thuốc đơn

2.1.2. Cồn thuốc kép

2.2. Dựa trên nguồn gốc dược liệu

2.2.1. Cồn thuốc (cồn thuốc) thảo mộc

2.2.2. Cồn thuốc động vật

2.2.3. Cồn thuốc hoá chất

2.3. Dựa trên phương pháp điều chế

2.3.1. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh

2.3.2. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt (ngâm nhỏ giọt)

2.3.3. Cồn thuốc chế bằng phương pháp hoà tan cao lỏng, cao đặc, hoạt chất.

3. Thành phần:

3.1. Nguyên liệu:

3.1.1. Thảo mộc: Thường là vỏ rễ, cây, thân rễ, thân củ, rễ củ, vỏ quế...

3.1.2. Động vật: Rắn, tắc kè....

3.1.3. Hoá chất, cao thuốc: Iod, acid benzoic....

3.2. Dung môi: Dùng ethanol dược dụng có nồng độ thích hợp.

Tuỳ theo bản chất của nguyên liệu mà chọn cồn cho thích hợp. Nếu cồn được điều chế từ các dược liệu thường không có chứa tinh dầu thường dùng ethanol 60^0, dược liệu có chứa alcaloid, glycosid thì thường dùng cồn 70^0, cồn 70^0 còn dùng điều chế cồn thuốc có chứa tinh dầu (cồn vỏ quýt), nếu điều chế dược liệu có chứa tinh dầu, nhựa và dược liệu hoạt chất dễ bị thủy phân (cồn Aconit) thì dùng cồn 90^0.

4. Kỹ thuật điều chế: Theo DĐVN qui định có thể điều chế cồn thuốc bằng 3 phương pháp sau:

4.1. Phương pháp hoà tan:

Cho hoá chất vào cồn có nồng độ thích hợp rồi khuấy, lắc cho tới khi tan hoàn toàn. thường áp dụng cho các hoá chất hoà tan hoàn toàn trong cồn như iốt, tinh dầu bạc hà, cao thuốc.

4.2. Phương pháp ngâm lạnh (ngâm thường):

Áp dụng cho các dược liệu không hoà tan hoàn toàn.

Dược liệu đã chế biến sao tẩm, rồi tán nhỏ ngâm vào cồn 3- 10 ngày. Quá trình ngâm thỉnh thoảng phải khuấy trộn. Sau đó gạn lấy dung dịch cồn trong, còn bã thì ép. Gộp dịch chiết, dịch ép, bổ sung ethanol để thu được dịch chiết qui định. Sau đó để lắng lọc. Dụng cụ ngâm lành thường được đậy kín để tránh mất mát dung môi.

Phương pháp này thường dùng để chế các rượu thuốc không chứa hoạt chất độc mạnh dung môi là cồn 60^0 (cồn tỏi), cồn 70^0 (cồn vỏ quít), cồn 90^0 (cồn gừng).

4.3. Phương pháp ngấm kiệt (ngâm nhỏ giọt) :

Thường áp dụng để điều chế cồn thuốc có hoạt chất độc mạnh, dung môi thường là cồn 70^0 (cồn benladon.....) riêng cồn phụ tử có hoạt chất (aconitin) dễ bị phân huỷ trong nước nên dùng cồn 90^0.

4.3.1. Nguyên tắc: Là phương pháp chiết xuất hoạt chất bằng cách cho dung môi chảy rất chậm và đều qua một khối dược liệu đã được chia nhỏ thích hợp đựng trong một dụng cụ đặc biệt gọi là bình ngấm kiệt. Trong suốt thời gian chiết xuất không có khuấy trộn, dung môi chỉ tiếp xúc 1 lần với dược liệu và sự tiếp xúc này mới xảy ra dưới tác dụng của trọng lực. Cho dược liệu vào bình ngấm kiệt và đổ dung môi lên mặt khối dược liệu, dung môi sẽ ngấm từ từ vào các khe hở gọi là các không gian mao dẫn trong lòng khối dược liệu, khi nào độ nhớt của dung môi và lực mao dẫn cân

bằng với tác dụng của trọng lực thì dung môi sẽ đứng yên không chảy xuống nữa và bị giữ lại trong lòng khối bột, bắt đầu có hiện tượng của quá trình hoà tan chiết xuất.

4.3.2. Cấu tạo bình ngấm kiệt: Có thể làm bằng thuỷ tinh, sứ, sành, thép không gỉ, tráng men, hình dạng có thể là hình trụ hay hình nón cụt kích thước có thể thay đổi theo lượng dược liệu dùng.

* Loại hình trụ :

- Ưu điểm : Dung môi chảy điều hoà không gây xáo trộn dịch chiết với dung môi.

- Khuyết điểm: Kích thước lớn dung môi hay tập trung ở giữa bình và thoát ra ngoài bằng ống tháo, phần dược liệu 2 bên ở gần đáy không được chiết kiệt hoạt chất. Nếu kích thước nhỏ việc tháo dỡ bã dược liệu rất khó, dược liệu trương nở bị nén chặt vào 2 bên thành bình.

* Loại hình nón :

- Ưu điểm: Tháo dỡ bã dược liệu dễ dàng, thành nghiêng nên dược liệu trương nở trong quá trình ngấm sẽ nở về phía trên.

- Khuyết điểm: Dung môi chảy thành luồng quấy động nên dịch chiết và dung môi dễ bị trộn lẫn.

4.3.3. Các giai đoạn kỹ thuật (bào chế) :

* Chuẩn bị dược liệu: Dược liệu phơi khô dưới độ ẩm 5% và phân chia thành bột thô hoặc bột mịn vừa.

* Làm ẩm dược liệu: 2 - 4 giờ với mục đích để dược liệu trương nở một phần. * Ngâm dược liệu: Dược liệu sau khi làm ẩm xong cho vào bình nhưng trước khi cho ta phải chuẩn bị bình như sau :

- Mở khoá bình

- Ở dưới đáy lót 1 lớp gòn thấm nước trên có 1 tấm kim loại đục lỗ, trên đó là 1 tờ giấy lọc.

- Cho dược liệu vào khoảng 2/3 bình không được nén, chỉ nên vỗ nhẹ thành bình. - Trên mặt dược liệu có 1 tấm kim loại đục lỗ, 1 tờ giấy lọc, trên giấy lọc để sỏi hoặc bi thuỷ tinh (tránh khi cho dung môi vào không làm xáo trộn dược liệu) đổ dung môi vào cho đến khi chảy 5 - 10giọt khoá bình lại, tiếp tục đổ dung môi (mức dung môi luôn luôn cao hơn dược liệu 2 - 3 cm). Thời gian ngâm tuỳ theo dược liệu.

* Rút dịch chiết :

- Nếu lượng dược liệu dưới hay bằng 1kg tốc độ chảy 5 - 10 giọt.

- Nếu lượng dược liệu từ 1 - 5kg tốc độ chảy 10 - 20 giọt

- Nếu lượng dược liệu trên 5 kg tốc độ chảy 20 - 60 giọt

5. Kiểm soát chất lượng: Một loại cồn thuốc phải đạt yêu cầu chất lượng ghi trong từng chuyên luận riêng cho từng loại cồn thuốc.

Theo qui định của DĐVN cồn thuốc phải được thử các tạp chất: ceton, isopropanol, butanol bậc 3 và methanol. Các tạp chất này phải đạt yêu cấu theo cách thử đã được ghi trong DĐVN

6. Bảo quản: Cồn thuốc để lâu có thể xuất hiện một số biến đổi: có cặn, vẩn đục, biến màu, giảm nồng độ hoạt chất... nên đóng chai đầy và chai có màu, nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng. Trong quá trình bảo quản nên định kỳ kiểm tra nồng độ hoạt chất trong cồn thuốc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Giai đoạn làm ẩm dược liệu theo phương pháp ngấm kiệt thời gian là bao nhiêu?

A. 2 - 4 giờ B. 3 – 5 giờ C. 5-6 giờ D. Tất cả sai

2. Loại tạp chất nhày bằng cách:

A. Đun sôi B. Dùng cồn C. Câu A, B đúng D. Câu A, B sai

3. Định nghĩa cao thuốc: là dạng thuốc điều chế bằng cách làm bốc hơi đến một thể chất nhất định các …… thu được từ dược liệu thảo mộc, động vật trong những dung môi thích hợp như nước, ethanol dược dụng....

4. Nêu các phương pháp điều chế cồn thuốc

A……

B……

C……

5. Kể tên các loại cao thuốc dựa vào thể chất:

A……

B……

C……

D……

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2018) , Dược điển Việt Nam V tập 2, Nhà xuất bản Y học.

4. Trường Đại học Dược Hà Nội (2004), Kỹ thuật chế biến và bào chế thuốc cổ truyền, Chủ biên: PGS.TS. Phạm Xuân Sinh, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 7 NHŨ TƯƠNG THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, thành phần và kỹ thuật điều chế nhũ tương.

1.2. Giải thích được tướng nội, tướng ngoại trong thành phần nhũ tương.

1.3. Trình bày được phương pháp điều chế một số nhũ tương qui định trong chương trình

2. Kỹ năng

Phân tích một số công thức điều chế một số nhũ tương qui định trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐỊNH NGHĨA

Nhũ tương là những hệ phân tán cơ học vi dị thể, tạo bởi hai chất lỏng không đồng tan, trong đó một chất lỏng được phân tán đồng đều vào chất lỏng thứ hai (môi trường phân tán) dưới dạng các tiểu phân có đường kính từ 0,1 đến hàng chục micromet. Hai chất lỏng không đồng tan ở đây được qui ước là:

1.1. Dầu: Bao gồm các loại dầu mỡ, sáp, tinh dầu, nhựa và các dược chất không tan trong nước nhưng tan trong dầu.

1.2. Nước: Bao gồm nước cất, nước cất thơm, nước sắc, nước hãm, dung dịch trong nước của các dược chất, cũng có thể là các chất lỏng phân cực khác như cồn, glycerin…

Nhũ tương thuốc là những dạng thuốc lỏng hoặc mềm có cấu trúc nhũ tương dùng để uống, tiêm hay dùng ngoài.

Dạng nhũ tương lỏng làm thuốc uống thường được gọi là nhũ dịch.

II. THÀNH PHẦN CỦA NHŨ TƯƠNG THUỐC: Có 3 thành phần chính

2.1. Tướng dầu: Là khái niệm chỉ các chất lỏng không phân cực và các chất khác tan được trong dầu nhưng không tan trong nước trong đó có cả dược chất. Ví dụ như các dung môi hữu cơ, tinh dầu, dầu, mỡ và các chất không hoà tan trong nước khác.

2.2. Tướng nước: Là khái niệm chỉ các chất lỏng phân cực và các chất khác tan trong nước nhưng không tan trong dầu. Ví dụ như nước cất, dịch chiết thảo mộc với dung môi là nước, dung dịch thuốc với dung môi là nước, các dược chất tan trong nước.

2.3. Chất nhũ hoá (chất gây phân tán): Là chất thêm vào để giúp cho việc tạo thành nhũ tương, ngoài ra còn có tác dụng ổn định và bảo quản nhũ tương. Chất nhũ hoá có vai trò quyết định kiểu nhũ tương, tùy thuộc vào tính hoà tan và tính thấm của nó.

* Nhóm chất nhũ hoá tan trong nước hoặc dễ thấm nước thì sẽ tạo nhũ tương kiểu D/N. Ví dụ như gôm Arabic, gôm adragant, thạch, tinh bột, gelatin, casein, xà bông kim loại kiềm….

* Nhóm chất nhũ hoá tan trong dầu và dễ thấm dầu sẽ tạo nhũ tương kiểu N/D. Ví dụ như lanolin, sáp ong, spemaceti, metyl cellulose.

III. PHÂN LOẠI: Có hai cách phân loại nhũ tương thường được áp dụng phổ biến đó là phân loại theo nguồn gốc và theo kiểu cấu tạo.

3.1. Theo nguồn gốc: Có 2 loại nhũ tương

3.1.1. Nhũ tương thiên nhiên: Gồm các sản phẩm có sẵn trong thiên nhiên dưới dạng nhũ tương (sữa, lòng đỏ trứng) và các loại nhũ tương thu được từ hạt có dầu (hạt lạc, hạnh nhân, bí…)

3.1.2. Nhũ tương nhân tạo: Là tất cả các nhũ tương được tạo thành mà khi điều chế phải thêm chất nhũ hoá.

3.2. Theo kiểu cấu tạo: Theo cách này cũng có 2 loại

3.2.1. Nhũ tương kiểu dầu trong nước, ký hiệu D/N:

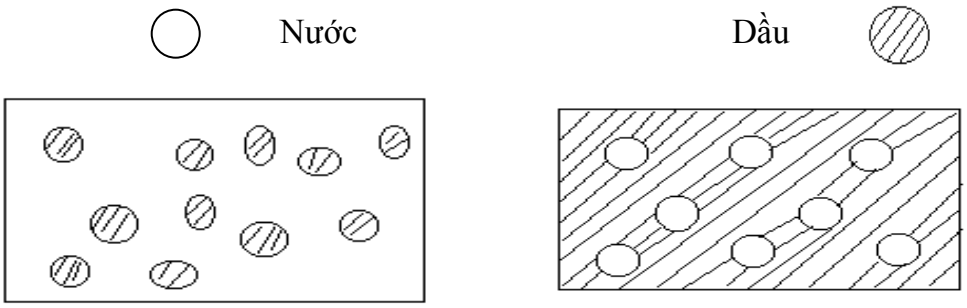
* Dầu là tướng phân tán (tướng nội)

* Nước là môi trường phân tán (tướng ngoại).

3.2.2. Nhũ tương kiểu nước trong dầu, ký hiệu N/D:

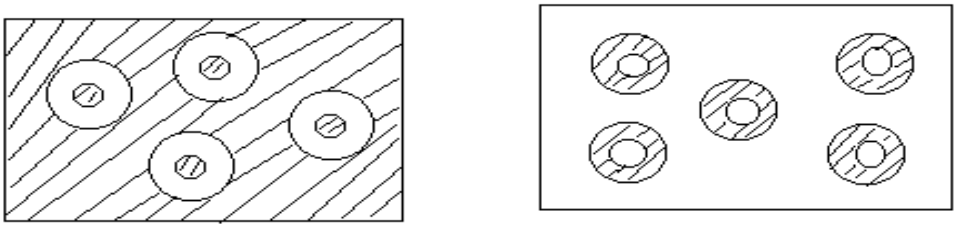
* Nước là tướng phân tán (tướng nội).

* Dầu là môi trường phân tán (tướng ngoại).



D/N N/D

Ngoài ra còn có nhũ tương kiểu nước/Dầu/Nước và Dầu/Nước/Dầu.



D/N/D N/D/N

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CỦA NHŨ TƯƠNG:

* Khi quan sát bằng mắt thường, nhũ tương phải có thể chất mềm, mịn màng và đồng nhất giống như kem, còn nhũ dịch phải đục trắng và đồng nhất giống như sữa.

* Nhũ tương và nhũ dịch được coi như bị hư khi hai tướng không đồng tan và tách riêng nhau và bằng cách khuấy hay lắc cũng không khôi phục lại được trạng thái đồng nhất.

V. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH VÀ ĐỘ BỀN VỮNG CỦA NHŨ TƯƠNG: Để giúp quá trình điều chế và bảo quản nhũ tương được tốt, cần chú ý đến các yếu tố ảnh hưởng đến dạng thuốc này. Có 6 yếu tố ảnh hưởng đến nhũ tương:

5.1. Sức căng bề mặt tiếp xúc giữa 2 tướng lỏng không đồng tan với nhau, lực này càng nhỏ thì sự hình thành nhũ tương khi điều chế càng dễ và độ bền vững càng lớn và ngược lại.

5.2. Tỷ trọng của 2 tướng lỏng: nếu tỷ trọng giữa 2 tướng lỏng không đồng tan càng gần nhau càng tốt và ngược lại.

5.3. Độ nhớt của môi trường phân tán (tướng ngoại): nếu độ nhớt của môi trường phân tán càng lớn thì càng tốt và ngược lại.

5.4.. Kích thước tiểu phân của tướng phân tán (tướng nội): nếu tiểu phân của tướng phân tán càng nhỏ thì càng tốt và ngược lại.

5.5. Nồng độ tướng phân tán: Nồng độ của tướng phân tán càng thấp thì nhũ tương càng bền vững và ngược lại.

5.6. Chất nhũ hoá: Chất nhũ hoá ngoài vai trò quyết định kiểu nhũ tương còn có ảnh hưởng đến sự hình thành và độ bền vững của nhũ tương. Vì vậy phải lựa chọn chất nhũ hoá thích hợp cho từng nhũ tương cụ thể. Mọi yếu tố làm thay đổi tính chất hay làm hư chất nhũ hoá sẽ dẫn đến ảnh hưởng không tốt tới nhũ tương, đặc biệt chú ý tới các yếu tố như pH, nhiệt độ, chất điện giải, các chất hút nước…

6. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ NHŨ TƯƠNG:

6.1. Phương pháp thứ 1: Chất nhũ hoá được tán mịn, trộn đều với toàn bộ tướng nội và một lượng tướng ngoại thích hợp đủ để hoà tan chất nhũ hoá. Dùng lực gây phân tán để tạo nhũ tương đậm đặc, bền vững. Thêm dần từng lượng nhỏ tướng ngoại còn lại, khuấy trộn đều. Phương pháp này thường áp dụng để điều chế nhũ tương kiểu Dầu/nước cho kết quả tốt ở quy mô nhỏ với dụng cụ thô sơ như cối, chày.

6.2. Phương pháp thứ 2: Hoà tan chất nhũ hoá vào tướng ngoại, thêm dần tướng nội vào từng lượng nhỏ, đồng thời dùng lực gây phân tán để tạo nhũ tương. Phương pháp này thường được áp dụng phổ biến để điều chế nhũ tương thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc bôi xoa, thuốc đạn trứng kiểu nhũ tương Nước/ Dầu).

6.3. Phương pháp thứ 3: Người ta dùng một dung môi có thể đồng tan với tướng ngoại để hoà tan tướng nội và chất nhũ hoá. Sau đó phối hợp dung dịch đã hoà tan tướng nội và chất nhũ hoá với tướng ngoại.

7. NGUYÊN NHÂN KHÔNG THÀNH CÔNG TRONG ĐIỀU CHẾ NHŨ TƯƠNG:

Việc không thành công trong điều chế nhũ tương có thể do nhiều nguyên nhân. Nhưng chung qui lại có thể do một trong các nguyên nhân sau nay:

7.1. Lựa chọn chất nhũ hoá không thích hợp.

7.2. Lượng chất nhũ hoá chưa đủ.

7.3. Chọn phương pháp nhũ hoá và sử dụng dụng cụ gây phân tán không thích hợp.

7.4. Nồng độ hai tướng không tương ứng.

7.5. Tỷ trọng giữa hai tướng chênh lệch quá lớn.

7.6. Môi trường phân tán không đủ nhớt.

7.7. Nhiệt độ khi tiến hành điều chế không thích hợp.

7.8. Phối hợp với những chất làm hỏng chất nhũ hoá như acid, tannin, chất điện ly mạnh.

8. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN NHŨ TƯƠNG THUỐC:

8.1. Nhũ tương là dạng thuốc dễ hư, khó bảo quản nên chỉ điều chế dùng ngay hoặc chỉ bảo quản trong thời gian ngắn.

8.2. Phải đựng trong lọ khô, sạch, nút kín để nơi mát và tối, nhiệt độ ổn định

8.3. Có thể thêm chất bảo quản, đặc biệt là nhũ tương D/N.

* Nhũ tương dùng uống có thể dùng: cồn. Glycerin, nipazin, nipazon với một lượng thích hợp.

* Nhũ tương dùng ngoài có thể dùng Clocresol, benzalkonium clorid…

* Đóng chai có dung tích lớn hơn thể tích thuốc.

Chú ý: Các nhũ tương lỏng phải có nhãn phụ "lắc trước khi dùng"

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phương pháp thường áp dụng để điều chế nhũ tương kiều nước/ dầu và nhũ tương thuốc dùng ngoài:

A. Keo khô B. Dùng dung môi chung C. Keo ướt D. Tất cả đún

2. Chất tạo nhũ tương kiểu dầu/ nước:

A. Lanolin B. Sáp ong C. Spermaceti D. Gôm Arabic

3. Nhũ tương uống dùng các chất bảo quản sau, ngoại trừ:

A. Glycerin B. Nipazin C. Clocresol D. A, B đúng

4.Nhũ tương là những hệ:

A. Phân tán dị thể B. phân tán cơ học dị thể

C. Phân tán vi dị thể D. Phân tán cơ học vi dị thể

5. Thành phần của nhũ tương là:……, ……, ……

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

Bài 8 HỖN DỊCH THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm hỗn dịch thuốc.

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc.

2. Kỹ năng

Phân tích được một số hỗn dịch thuốc trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

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

II. PHÂN LOẠI

1. Dựa trên tính chất của chất dẫn: Gồm có

* Hỗn dịch nước: Có chất dẫn là nước
* Hỗn dịch dầu: Chất dẫn là các loại dầu thực vật
* Hỗn dịch glycerin: Chất dẫn là glycerin..

2. Dựa trên kích thước các tiểu phân phân tán: Gồm có

*** Hỗn dịch thô:** Là hỗn dịch có kích thước các tiểu phân phân tán trong khoảng 10μm - 100μm. Loại này thường hay lắng đọng các tiểu phân dược chất dưới đáy chai nên khi dùng nhất thiết phải lắc đều. Vì vậy người ta còn gọi hỗn dịch này là "hỗn dịch phải lắc". Đây là loại hỗn dịch thuộc hệ phân tán dị thể thô hay cơ học.

*** Hỗn dịch mịn:** Là hỗn dịch có kích thước các tiểu phân phân tán trong khoảng 0,1μm - 1μm, nhỏ như các hạt keo nên tuân theo chuyển động brown và các hiện tượng nhiệt động khác nên hệ phân tán này khá bền vững, ít lắng xuống đáy chai hơn làm cho dung dịch luôn ở trạng thái đục. Vì vậy loại hỗn dịch này còn được gọi là "hỗn dịch đục". Đây là loại hỗn dịch thuộc hệ phân tán vi dị thể.

3. Dựa theo đường sử dụng:

- Hỗn dịch uống
- Hỗn dịch dùng ngoài
- Hỗn dịch tiêm

III. THÀNH PHẦN CỦA HỖN DỊCH THUỐC: Thường có 3 thành phần chính

1. Dược chất: Thường là những dược chất rắn không tan hay ít tan trong chất dẫn. Chúng có thể là hợp chất vô cơ như kẽm oxyd, muối carbonat không tan…, cũng có thể là các hợp chất hữu cơ như long não, sulfamid…

2. Chất dẫn: Dùng trong hỗn dịch thuốc cũng rất đa dạng và phong phú. Chúng có thể là nước cất, dung dịch dầu thực vật không có tác dụng dược lý riêng, cũng có thể là một nhũ tương, cồn hay glycerin…Trong đó nước cất là chất dẫn phổ biến nhất.

3. Chất phụ: Ngoài hai thành phần chất dẫn và dược chất, trong hỗn dịch thuốc còn có thêm các chất phụ khác. Các chất phụ thường gặp trong thành phần của hỗn dịch thuốc gồm:

* Các chất giúp cho hình thành và có tác dụng ổn định hỗn dịch. Theo qui ước, các chất này được gọi là các chất gây phân tán, chất ổn định, chất gây thấm…

Ví dụ:

- Chất gây thấm theo cơ chế làm giảm sức căng liên bề mặt lỏng – rắn như: Tween 80, Tween 60, lecithin, natri lauryl sulfat,….
- Các chất làm giảm sức căng bề mặt lỏng – khí như: alcol, glycerol,
- Chất gây thấm theo cơ chế hấp phụ như: Gôm Arabic, gôm adragan..

* Các chất làm ngọt, làm thơm. Ví dụ như đường, siro, vanillin…

* Các chất bảo quản chống nhiễm khuẩn, nấm mốc…

IV. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM CỦA HỖN DỊCH THUỐC

1. Ưu điểm:

* Có thể điều chế dạng thuốc lỏng từ dược chất rắn không tan hay rất ít tan trong dung môi mà các dạng thuốc khác không thực hiện được.

* Hạn chế được nhược điểm của một số dược chất mà khi hoà tan không bền hoặc có mùi vị khó chịu, kích ứng niêm mạc bộ máy tiêu hoá.

* Làm cho dược chất đạt được tác dụng đặc biệt như kéo dài được thời gian tác dụng hoặc tác dụng tại chỗ.

2. Nhược điểm:

* Khó điều chế và thường không ổn định.

* Không đảm bảo được liều lượng chính xác nếu không điều chế và sử dụng cẩn thận.

V. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ HỖN DỊCH THUỐC: Có thể áp dụng một trong những phương pháp sau:

1. Phương pháp phân tán: Được thực hiện qua các giai đoạn

1.1. Nghiền khô dược chất rắn trong cối đến độ mịn tối đa

1.2. Nghiền ướt dược chất để tạo thành khối nhão, đặc, mịn. Trong giai đoạn này cần chia ra hai trường hợp để áp dụng.

* Nếu dược chất dễ thấm chất dẫn: thêm vào bột dược chất một lượng chất dẫn vừa đủ để tạo thành khối nhão, đặc và tiếp tục nghiền kỹ cho đến khi thu được hỗn hợp nhão, đặc, mịn. Lượng chất dẫn thường dùng trong trường hợp này thường bằng 1/2 lượng bột.

* Nếu dược chất khó thấm chất dẫn: cần cho thêm vào bột dược chất một lượng chất gây thấm và một lượng chất dẫn vừa đủ nhằm tạo với bột một khối nhão, đặc rồi tiếp tục nghiền kỹ cho đến khi thu được hỗn hợp nhão, đặc, mịn.

1.3. Phối hợp dược chất với chất dẫn bằng cách thêm dần từng lượng nhỏ chất dẫn vào khối bột nhão (vừa cho vừa nghiền quấy).

1.4. Đóng chai, dán nhãn đúng qui định (đóng vơi, có nhãn phụ "lắc trước khi dùng").

2. Phương pháp ngưng kết: Đây là phương pháp điều chế hỗn dịch thuốc mà các tiểu phân dược chất được tạo ra trong quá trình điều chế bằng cách kết tủa nhờ thay đổi dung môi hoặc nhờ phản ứng hoá học. Người ta hoà tan dược chất vào trong một dung môi thích hợp, sau đó phối hợp dung dịch có chứa dược chất với chất dẫn. Khi áp dụng phương pháp này cần chú ý:

* Nếu kết tủa do thay đổi dung môi thì phải phối hợp dung dịch dược chất từ từ từng ít một vào chất dẫn (vừa cho vừa khuấy hay lắc) mà không làm ngược lại.

* Nếu kết tủa do phản ứng hoá học thì dùng toàn bộ lượng chất dẫn để hoà tan riêng từng dược chất tham gia phản ứng thành các dung dịch thật loãng. Sau đó mới phối hợp dần với nhau (vừa phối hợp vừa quấy, trộn hay lắc).

3. Điều chế thành bột, cốm để chế thành hỗn dịch: Phương pháp này được áp dụng khi dược chất không bền vững trong chất dẫn (Ví dụ một số kháng sinh) không thể điều chế thẳng thành hỗn dịch mà phải điều chế thành dạng bột, cốm nhỏ có chứa sẵn chất gây phân tán và ổn định để khi dùng có thể pha thành hỗn dịch bằng cách lắc với một chất dẫn thích hợp.

Khi điều chế hỗn dịch, ngoài các phương pháp đã nêu, cần căn cứ vào đặc điểm, tính chất của từng công thức mà vận dụng thích hợp. Có thể áp dụng kỹ thuật hoà tan, tạo nhũ tương…trong điều chế hỗn dịch thuốc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hỗn dịch thô có kích thước các tiểu phân phân tán trong khoảng:

A. 10µm - 100µm B. 10mm – 100mm

C. 0,1µm – 1µm D. 0,1mm – 1mm

2. Hỗn dịch thuốc có các thành phần sau, ngoại trừ:

A. Dược chất B. Chất dẫn C. Chất nhũ hóa D. Chất gây thấm

3. Chất gây thấm theo cơ chế hấp phụ, ngoại trừ:

A. Gôm Arabic B. Gôm adragan C. Bentonit D. Alcol

Vai trò các thành phần trong công thức?

4. Dựa vào đường sử dụng, hỗn dịch có loại nào sau đây?

A. Hỗn dịch thô B. Hỗn dịch mịn C. Hỗn dịch nước D. Hỗn dịch tiêm

5. Dựa vào tính chất chất dẫn, hỗn dịch có loại nào sau đây?

A. Hỗn dịch thô B. Hỗn dịch mịn C. Hỗn dịch nước D. Hỗn dịch tiê

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 9 THUỐC MỠ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, thành phần, tiêu chuẩn chất lượng thuốc mỡ.

1.2. Nêu được nguồn gốc, tính chất, tác dụng, công dụng các tá Dược dùng trong điều chế thuốc mỡ.

1.3. Trình bày được kỹ thuật chung trong điều chế thuốc mỡ.

2. Kỹ năng

Phân tích được một số công thức thuốc mỡ qui định trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐỊNH NGHĨA: Thuốc mỡ là dạng thuốc mềm, dùng để bôi lên da hay niêm mạc, nhằm mục đích bảo vệ da hoặc đưa thuốc thấm qua da. Tùy theo thành phần và thể chất, thuốc mỡ còn có những tên gọi khác nhau như

* Bột nhão: Là thuốc mỡ có chứa một tỷ lệ bột lớn

* Kem: Là thuốc mỡ có chứa một lượng nước lớn, có thể chất mềm hơn các thuốc mỡ khác.

II. THÀNH PHẦN: Có 2 phần phần chính

2.1. Dược chất

2.2. Tá dược

Ngoài 2 thành phần trên, để thuốc mỡ tăng thêm tính hấp dẫn cho người dùng, người ta còn cho thêm các chất làm thơm và một số chất khác.

III. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Theo qui định của DĐVN, thuốc mỡ phải đạt các yêu cầu chất lượng sau:

3.1. Thuốc mỡ phải mịn, không tan chảy ở nhiệt độ thường, dễ bám thành lớp mỏng khi bôi lên da, niêm mạc.

3.2. Các thành phần trong thuốc mỡ phải đồng nhất.

3.3. Bền vững (về lý, hóa, vi sinh) trong quá trình bảo quản.

3.4. Không gây kích ứng da và niêm mạc.

3.5. Gây được hiệu quả điều trị cao đúng với mục đích và yêu cầu khi thiết kế công thức

3.6. Không gây bẩn quần áo, dễ rửa sạch bằng xà phòng và nước.

Riêng thuốc mỡ tra mắt, ngoài các qui định chung còn phải đảm bảo các tiêu chuẩn chất lượng riêng là:

* Phải đạt yêu cầu về độ rò rỉ của các ống thuốc theo cách thử ghi trong DĐVN.

* Phải đạt yêu cầu về sự có mặt của các phần tử kim loại theo cách thử ghi trong DĐVN (nếu không có chỉ dẫn riêng trong chuyên luận).

* Phải đạt yêu cầu về kích thước các phần tử trong thuốc mỡ theo cách thử ghi trong DĐVN.

IV. PHÂN LOẠI

4.1. Theo thể chất và thành phần cấu tạo:

- Thuốc mỡ mềm: Thể chất mềm gần giống mỡ lợn hoặc vaselin. Tá dược thường dùng trong dạng này là các chất béo, hydrocarbon, silicon… hoặc tá dược nhũ tương khan.
- Thuốc mỡ đặc (bột nhão): là dạng thuốc mỡ có hàm lượng cao các hoạt chất rắn (≥ 40%) được phân tán dưới dạng hạt mịn. Tá dược thường dùng trong dạng này là tá dược thân dầu, tá dược thân nước.
- Sáp: là dạng thuốc mỡ có thể chất dẻo.
- Kem: là dạng thuốc mỡ có thể chất rất mềm và rất mịn do trong thành phần có hàm lượng lớn các chất lỏng thường có cấu trúc kiểu D/N hoặc N/D.
- Gel: là dạng thuốc mỡ được cấu tạo bởi các chất lỏng được gel hóa nhờ các tác nhân tạo gel thích hợp.

4.2. Tính chất lý hóa:

- TM hệ phân tán dị thể: dược chất và tá dược không hòa tan với nhau
- TM hệ phân tánh đồng thể: dược chất và tá dược hòa tan với nhau

4.3. Theo mục đích sử dụng:

- Thuốc mỡ bảo vể da và niêm mạc
- Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ
- Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị toàn thân

V. CÁC TÁ DƯỢC DÙNG TRONG ĐIỀU CHẾ THUỐC MỠ

Yêu cầu của tá dược thuốc mỡ

- Tạo với dược chất thành hỗn hợp đồng đều, dược chất phân tán đều trong tá dược.
- Không có tác dụng dược lý riêng, không cản trở tác dụng của dược chất.
- pH trung tính hoặc acid nhẹ
- Không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da.
- Giải phóng dược chất với tốc độ và mức độ mong muốn.
- Bền vững: Lý, hoá, vi sinh.
- Ít gây bẩn da & quần áo, dễ rửa sạch.
- Có thể tiệt khuẩn được.

Phân loại tá dược: tá dược thân dầu, thân nước, nhũ tương (nhũ tương khan và nhũ tương hoàn chỉnh).

1. Loại tá dược thân dầu:

1.1 Dầu mỡ động vật, thực vật:

*** Mỡ lợn:**

Được điều chế bằng lấy các lá mỡ lợn mới mổ, thái thành miếng nhỏ, đun cách thủy cho chảy lỏng, lọc qua gạc, khuấy đều đến khi thành khối trắng đục, đồng nhất.

Mỡ heo có màu trắng mịn, vị nhạt, có thể hút được 16 - 20% nước, ít tan trong cồn, tan trong ete, clorofor, benzen...độ chảy 35 - 40^{0}C. Chỉ số acid không quá 2.

Mỡ heo mới điều chế là một tá dược tốt, không kích ứng niêm mạc, ngấm qua da dễ dàng, dễ rửa sạch. Nhưng mỡ heo cũng có một số nhược điểm như dể lâu dễ bị ôi khét, có thể tác dụng với một số xyd kim loại làm biết đổi dược chất.

Muốn giữ cho mỡ heo khỏi ôi khét, người ta điều chế mỡ heo cánh kiến hoặc thêm 3% cách kiến, 25% phèn chua, 5% cồn cánh kiến hoặc 0,02 - 0,03% butytat hydroxytoluen (B.H.T) hoặc 0,02 - 0,03% butytat hydroxyanisol (B.H.A).

Để điều chế mỡ heo cánh kiến, người ta hầm mỡ heo cách thủy ở 80^{0}C với cánh kiến trắng đã tán nhỏ (bọc trong gạc) trong 2 giờ, để nguội khuấy đều, đựng trong lọ sứ.

*** Dầu thực vật:** Bao gồm dầu lạc, dầu vừng, dầu thầu dầu...

Loại này thường không dùng đơn độc mà dùng phối hợp với các tá dược khác làm cho thuốc mỡ được mịn, tăng khả năng ngấm qua da và niêm mạc.

Dầu lạc: dùng phối hợp để điều chỉnh thể chất thuốc mỡ, tăng độ thấm, giúp dễ nghiền mịn một số hoạt chất, làm tướng dầu trong các nhũ tương

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

Dầu thầu dầu: thường được dùng trong các thuốc dùng ngoài chứa một số hoạt chất sát trùng và các mỹ phẩm.

Có thể hydrozen hoá, xà phòng hoá hay oxy hoá các dầu để tạo ra các tá dược thuốc mỡ khác.

1.2. Các hydrocarbon:

*** Vaselin:**

Vaselin là hỗn hợp của hydrocarbon no ở trạng thái rắn và lỏng được chế tạo từ sản phẩm chưng cất dầu mỏ. Đây là tá dược thuốc mỡ thông dụng nhất trong các loại tá dược thuốc mỡ.

Vaselin không tan trong nước, ít tan trong cồn, dễ tan trong ete, clorofor, benzen, carbon sulfur, rất tan trong các loại dầu, mỡ, sáp (trừ dầu thầu dầu). Có tính ổn định cao, trung tính, không bị acid, kiềm làm hỏng, có khả năng hòa tan nhiều loại hoạt chất không phân cực..

Tỷ trọng ở 20^{0}C là 0,835 - 0,900, độ chảy 38 - 42^{0}C. Vaselin có nhược điểm là khả năng hút nước yếu (khoảng 5%) và khả năng ngấm qua da kém, giải phóng hoạt chất chậm, khó rửa sạch.

Vaselin thường dùng làm tá dược để điều chế các thuốc mỡ bảo vệ da, sát khuẩn cục bộ. Để khắc phục nhược điểm trên khi dùng người ta thêm lanolin (hỗn hợp lanovaselin), cholesterol (eucerin), parafin.

* **Parafin:** Là hỗn hợp của hydrocarbon no cũng được chế tạo từ sản phẩm chưng cất dầu mỏ. Parafin có thể tồn tại ở dạng rắn hay dạng lỏng (dầu parafin). Parafin có

những tính chất và ưu nhược điểm như vaselin. Parafin thường được dùng phối hợp với các tá dược khác nhằm làm cho thuốc mỡ có thể chất đặc hơn.

1.3. Silicon: Là hợp chất trùng hợp cao phân tử, được tạo thành nhờ các phản ứng trùng hợp. Silicon có tính chất ổn định, bền vững, không kích ứng da và niêm mạc, dễ trộn đều với dược chất, giải phóng hoạt chất tương đối nhanh, là một tá dược thuốc mỡ tốt bảo vệ da hoặc phối hợp trong thuốc mỡ cần tá dược khan như thuốc mỡ kháng sinh.

1.4. Các loại sáp:

1.4.1. Lanolin: cấu tạo chủ yếu bởi este của béo với các alcol béo cao và các alcol thơm có nhân steroid. Lanolin có thành phần gần giống chất bã nhờn ở da người nên có tác dụng dịu da và khả năng thấm cao. Mặt khác do thành phần có alcol thơm có nhân steroid nên có khả năng hút nước và các chất lỏng phân cực (có thể hút nước tới 150%) tạo thành nhũ tương kiểu dầu/nước, lanolin cũng có thể hút được 140% glycerin, 40% cồn, và rất dễ tan trong ete, clorofor, aceton, các dung môi hữu cơ khác. Tỷ trọng ở 20^0C là 0,940 - 0,946, độ chảy là 38 - 42^0C, chỉ số acid là 0,3 - 0,5.Có 2 loại

- Lanolin loại khan: Chứa dưới 0,25% nước, có khả năng hút nước mạnh hơn loại ngậm nước.

- Lanolin loại ngậm nước: Chứa 25 - 30% nước

Lanolin có tính chất tương đối ổn định, khó bị oxy hoá hơn dầu mỡ động, thựcvật. Tuy nhiên do thể chất dẻo quánh nên khó bám thành lớp mỏng lên da và niêm mạc, vì vậy chỉ nên dùng phối hợp với tá dược khác như thường phối hợp với vaselin (lanovaselin) để làm cho thuốc mỡ được trơn mịn và có thể chất tốt hơn. Lanolin để lâu bị thủy phân và đặc lại, biến màu thành nâu sẫm hoặc vàng sẫm, bị oxy hoá có mùi hôi khó chịu và gây kích ứng.

1.4.2 Sáp ong:

Theo DĐVN sáp ong dược dụng là chất lấy từ tổ của các loài ong, tồn tại ở dạng khối rắn, kích thước không đều, màu vàng hoặc trắng (loại trắng thu được bằng cách tẩy màu sáp ong vàng bằng ánh sáng mặt trời hoặc bằng than hoạt).

Sáp ong không tan trong nước, ít tan trong cồn sôi, tan trong ete, clorofor, benzen, các dầu và tinh dầu.

Tỷ trọng ở 20^0C là 0,960 - 0,966, độ chảy 62 - 67^0C.

Khả năng hút nước yếu hơn lanolin, sau khi hút nước tạo thành nhũ dịch kiểu nước/dầu.

Sáp ong không dùng đơn độc mà thường dùng phối hợp với các tá dược có độ chảy thấp để làm cho thuốc mỡ có thể chất thích hợp (với tỷ lệ từ 5 - 10%).

1.4.3 Specmaxetin (Xetin):

Loại tá dược này được lấy từ hốc đầu của một loài cá voi, là chất rắn màu trắng hoặc trắng ngà không tan trong cồn lạnh, tan trong cồn sôi, ete, clorofor, carbon sulfid.

Độ chảy là 45 - 49^{0}C, xetin không dùng đơn độc mà thường phối hợp với các tá dược khác làm cho thuốc mỡ đặc hơn và trơn hơn.

2. Tá dược thân nước:

2.1. Polyetylen glycol (P.E.G):

PEG có tính chất thay đổi tùy theo phân tử lượng. Thông thường người ta dùng hỗn hợp đun chảy đồng lượng của PEG 1540 với PEG 300 hoặc hỗn hợp PEG 4000 với PEG 400.

Hỗn hợp PEG bề ngoài giống vaselin, có độ dính thích hợp, dễ hỗn hợp với nước, không làm bẩn quần áo, dễ rửa sạch, không kích ứng niêm mạc. Tính chất ổn định, hoà tan được nhiều loại dược chất. PEG có nhược điểm là dễ hút ẩm làm cho thuốc thuốc mỡ dễ bị mềm hoặc chảy lỏng khi bảo quản

2.2. Gel alginate: được điều chế từ muối kiềm của acid alginic trong rong biển. Nồng độ thường dùng từ 5-10%, pH 4-10.

2.3. Gel bentonic: thường dùng gel đặc với nồng độ 10-20% bentonic và 10-20% glycerin hoặc sorbitol.

2.4. Gel carbomer: là các sản phẩm cao phân tử được trùng hợp bởi các acid acrylic, thường ở dạng bột trắng không tan hoặc ít tan trong nước nhưng trương nở trong nước và tạo gel không sánh, có pH acid.

2.5 Dẫn chất cellulose:

Đặc điểm:

- Trương nở trong nước tạo gel
- Bền vững với nhiệt pH
- Dễ bị nhiễm khuẩn
- Tương kị với một số hoạt chất

Các chất hay dùng: methyl cellulose (MC); carboxy methyl cellulose(CMC), Na. CMC, hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC)

3. Tá dược nhũ tương

3.1. Tá dược nhũ tương khan:

- Loại này chỉ có tướng dầu và chất nhũ hóa.
- 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.
- Chất nhũ hóa bao gồm: lanolin, DMS, các hydrocarbon

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: tướng nước, tướng dầu, chất nhũ hóa. Có hai kiểu tá dược nhũ tương: D/N, N/D

- Tướng dầu: có thể cấu tạo bởi các DMS, H.C, silicon… chiếm tỉ lệ cao nhằm làm cho tá dược có thể chất cần thiết

- Tướng nước: tùy trường hợp chiếm tỉ lệ 10-80% (Glycerin, nước tinh khiết, P.E.G)
- Chất nhũ hóa: sáp ong, alcol béo cao, chất diện hoạt cation, anion…

VI. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ:

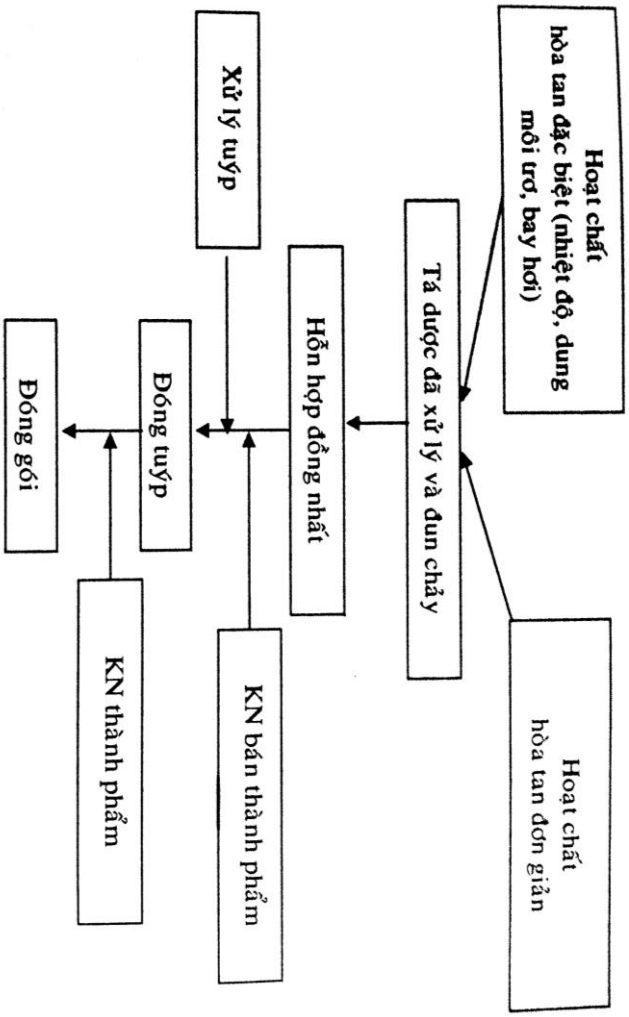
Tùy theo thành phần, bản chất của dược chất và tá dược trong công thức, mà chọn 1 trong các phương pháp điều chế sau đây:

Phương pháp hoà tan

Phương pháp trộn đều đơn giản

Phương pháp trộn đều nhũ hoá

1. Phương pháp hoà tan: Thường áp dụng để điều chế thuốc mỡ có dược chất dễ tan trong tá dược. Người ta chỉ việc hoà tan dược chất trong tá dược ở nhiệt độ thường hoặc tá dược đã đun chảy, khuấy trộn đều. Đối với chất dễ bay hơi thì nên hoà tan ở nhiệt độ thấp.



Sơ đồ: Tóm tắt qui *òa tan*

2. Phương pháp trộn đề

Các giai đoạn chính:

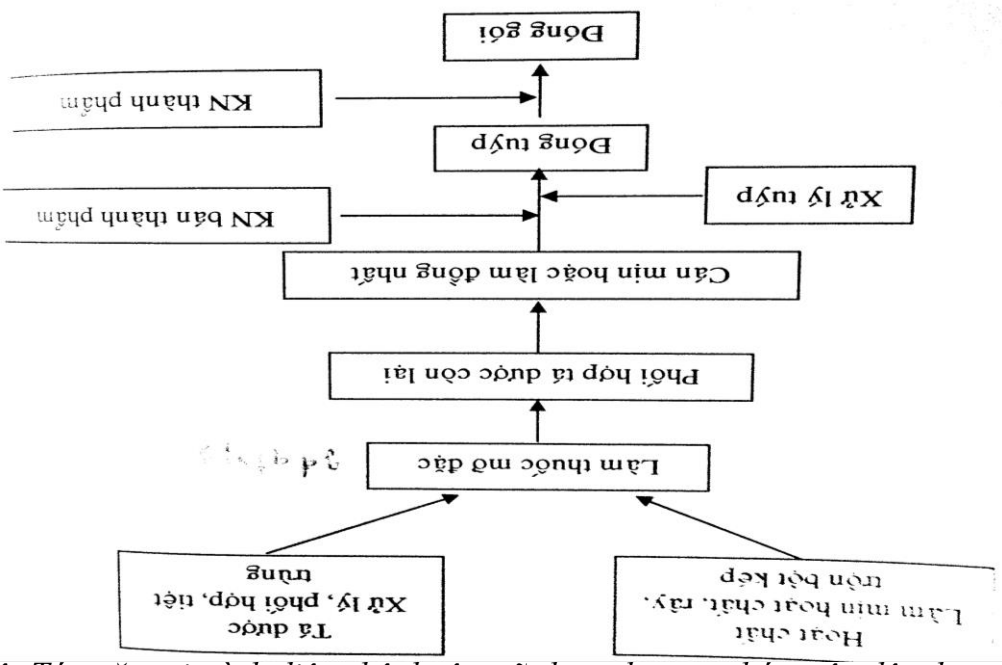
- Chuẩn bị dược chất: Làm bột đơn, tán bột kép. Chú ý: Độ mịn, độ đồng nhất.
- Chuẩn bị tá dược:
- Phối hợp dược chất với tá dược:

+ Làm TM đặc.

+ Phối hợp TM đặc với tá dược còn lại.

+ Làm đồng nhất.

+ Đóng gói, dán nhãn



Sơ đồ: Tóm tắt qui trình điều chê thuốc mỡ theo phương pháp trộn đều đơn giản

3. Phương pháp trộn đều nhũ hóa:

Có 2 trường hợp:

- Trộn đều nhũ hóa
- Nhũ hóa trực tiếp

3.1 Với tá dược nhũ tương được chuẩn bị trước: Áp dụng khi:

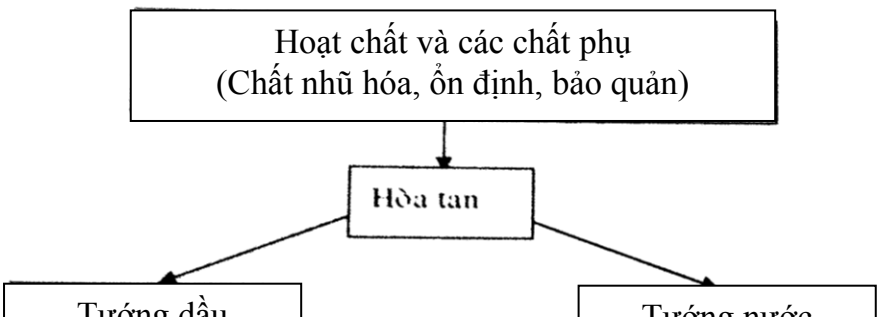
- Hoạt chất lỏng không đồng tan với tá dược.

- Hoạt chất rắn, mềm không đồng tan với tá dược nhưng dễ tan trong dung môi trơ 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…

3.2. Với tá dược nhũ tương chưa có sẵn: Áp dụng:

- Hoạt chất lỏng hoặc rắn nhưng hòa tan được trong tướng Nước hoặc trong tướng Dầu
- Tá dược là nhũ tương hoàn chỉnh.
- Thuốc mỡ tạo thành được gọi là kem có cấu trúc nhũ tương D/N hay N/D.



Sơ đồ: Tóm tắt qui trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp trộn đều nhũ hóa

VII. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN: Thuốc mỡ được đựng trong các bao bì là hộp, lọ có nắp hoặc nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Tất cả các vật liệu làm bao bì đóng gói thuốc mỡ không được làm ảnh hưởng đến tính chất và tác dụng của thuốc. Khi đóng gói thuốc mỡ cần chú ý:

- Dụng cụ đóng gói phải tiệt khuẩn

- Thuốc mỡ có chứa acid, kiềm, tanin, iod, thủy ngân...không được đóng trong hộp kim loại.

- Thuốc mỡ có chứa tinh dầu, các chất dễ bay hơi phải đựng trong lọ rộng miệng có nắp hoặc nút kín, dưới nắp có lót giấy tráng parafin hoặc giấy không thấm nước.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Thuốc mỡ không được chảy ở nhiệt độ:

A. 37^o B. 38^o C. 39^o D. 40^o

2. Khả năng hút nước của lanolin ngậm nước:

A. 25% B. 50% C.100% D. 150%

3. Định nghĩa của thuốc mỡ, ngoại trừ:

A. Thể 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 than
F. Thấm qua da và niêm mạc.

4. Kể tên hai loại tá dược thân dầu

A…… B…….

5. Nêu các phương pháp điều chế thuốc mỡ:

A……..

B……..

C……..

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2018), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 12 **THUỐC ĐẠN VÀ THUỐC TRỨNG**

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa; thành phần; đặc điểm và yêu cầu chất lượng thuốc đặt.

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế; đóng gói bảo quản và kiểm soát thuốc đặt.

2. Kỹ năng

Phân tích một số công thức, giải bài tập tính toán công thức điều chế thuốc đặt.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc đạn và thuốc trứng là các chế phẩm rắn, chứa một hoặc nhiều dược chất dùng để đặt vào các hốc tự nhiên của cơ thể. Thuốc có thể có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân.

Thuốc đạn, thuốc trứng có thể bị chảy và mềm ra ở thân nhiệt hoặc hòa tan chậm trong những dịch tiết.

II. THÀNH PHẦN: Thường có 2 thành phần chính:

1. Dược chất: có thể chứa một hay nhiều dược chất khác nhau.

2. Tá dược: có thể là một tá dược hay hỗn hợp tá dược có khả năng bị chảy và mềm ra nhanh chóng ở thân nhiệt hoặc hòa tan trong những dịch tiết để giải phóng dược chất.

III. ĐẶC ĐIỂM:

1. Thuốc đạn: Thường có 3 dạng chính: hình trụ, hình nón và hình thủy lôi. Đường kính từ 10 – 15mm; chiều dài từ 30 – 40mm; khối lượng từ 1g đến 3g. Trung bình 2g. Loại dùng cho trẻ em thường có khối lượng 1g.

Hình trụ

Hình nón

Hình thủy lôi

- *Thuốc đạn có tác dụng tại chỗ*: để chữa táo bón, trĩ, viêm trực tràng.

- *Thuốc đạn có tác dụng toàn thân*: có thể thay thế cho thuốc tiêm và thuốc uống (để trị an thần gây ngủ, hạ sốt giảm đau, chữa hen phế quản, ….).

Sau khi dược chất được giải phóng khỏi tá dược, chuyển sang niêm dịch, dược chất được hấp thu qua niêm mạc trực tràng rồi vào hệ thống tuần hoàn.

2. Thuốc trứng: Thường có 3 dạng chính: hình cầu, hình trứng, hình lưỡi. Khối lượng từ 3 – 10g. Trung bình 5g.

Hình cầu

Hình trứng

Hình lưỡi

- *Thuốc trứng có tác dụng tại chỗ* (chủ yếu): như sát trùng, chống nấm, cầm máu, làm dịu, làm săn se …

- *Thuốc trứng có tác dụng toàn thân* (ít).

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC ĐẠN, THUỐC TRỨNG

1. Phải có hình thù, kích thước và khối lượng phù hợp nơi đặt thuốc.

2. Phải đồng đều về khối lượng viên.

3. Viên 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.

4. Phải chảy lỏng ở thân nhiệt hoặc hòa tan trong niêm dịch để giải phóng hoạt chất.

5. Phải dịu với niêm mạc nơi đặt và gây được tác dụng mong muốn.

6. Phải đạt giới hạn hoạt chất trong từng viên thuốc.

7. Phải giải phóng hoạt chất tốt.

V. TÁ DƯỢC DÙNG TRONG ĐIỀU CHẾ THUỐC ĐẠN, THUỐC TRỨNG

1. Vai trò của tá dược: *Thường chiếm tỷ lệ cao và rất quan trọng vì :*

* Tá dược quyết định hình dạng, kích thước, độ bền cơ học của viên thuốc.

* Tá dược quyết định các yếu tố liên quan đến chất lượng thuốc như : độ chảy, khả năng lan tỏa, sự giải phóng và hấp thu hoạt chất …

Cùng một hoạt chất nhưng chế với các tá dược khác nhau thì hiệu lực điều trị cũng rất khác nhau.

2. Yêu cầu của một tá dược thuốc đặt :

2.1. Nhiệt độ nóng chảy thấp hơn 36,5^{0}C hoặc dễ hòa tan hay phân tán khi gặp niêm dịch.

2.2. Hoàn toàn không độc, không gây kích ứng nơi đặt.

2.3. Thích hợp với nhiều loại hoạt chất.

2.4. Có khả năng co rút thể tích để dễ dàng lóc khuôn.

2.5. Ổn định trong thời gian bảo quản : không thay đổi màu, mùi hay khả năng giải phóng hoạt chất.

2.6. Thích hợp với các phương pháp điều chế thuốc đặt.

3. Phân loại tá dược: Dựa vào khả năng hòa tan và cơ chế giải phóng hoạt chất, tá dược thuốc đặt được chia thành 3 nhóm :

* *Nhóm 1*: Tá dược thân dầu không tan trong niêm dịch nhưng chảy lỏng ở thân nhiệt để giải phóng hoạt chất.

- Các dầu mở, sáp: bơ, cacao …

- Các dẫn chất dầu mỡ, sáp: dầu mỡ hydrogen hóa, các triglycerid bán tổng hợp …

* *Nhóm 2*: Tá dược thân nước, hòa tan trong niêm dịch để giải phóng hoạt chất.

- Keo thân nước tự nhiên : gelatin, thạch …

- Keo thân nước tổng hợp : xà phòng, polietylenglycd …

* *Nhóm 3*: Tá dược nhũ hóa vừa có khả năng chảy lỏng vừa có khả năng hút niêm dịch làm cho viên thuốc tan rã để giải phóng hoạt chất.

4. Các tá dược thường dùng :

a. Tá dược béo:

* *Bơ Cacao*: Được lấy từ hạt cây Cacao bằng cách chiết hay ép. Bơ Cacao là chất rắn màu vàng nhạt, thể chất mịn màng và có mùi thơm dễ chịu. Nhiệt độ chảy 29 – 34^{0}C, đông rắn ở 25^{0}C.

- Ưu điểm: Mịn màng, trung tính, dễ chảy khi gặp thân nhiệt, không gây tương kỵ với dược chất, thích hợp với các cách điều chế.

- Nhược điểm :

+ Nhiệt độ chảy quá thấp nên khó bảo quản

+ Không có khả năng co rút thể tích khi làm nguội nên khó lóc khuôn khi điều chế.

+ Thành phần bơ Cacao có hàm lượng acid oleic khá cao (acid chưa no) nên dễ bị oxy hóa không bền về mặt hóa học.

* *Dầu mở hydrogen hóa*: Dẫn chất dầu lạc (Astrafat); dẫn chất dầu bông (Xalomat); dẫn chất dầu dừa (Suppositol)…

Thu được bằng cách làm phản ứng cộng hợp hydro các loại dầu mỡ có chứa gốc acid béo chưa no.

Ưu điểm : Bền vững, có độ chảy ổn định, dễ đổ khuôn và dễ lóc khuôn khi điều chế thuốc đạn, trứng.

* *Triglycerit bán tổng hợp*: là sản phẩm este hóa giữa glycerin với các acid béo bậc cao có phân tử lượng từ 10 – 18 cabon và có tên thương mại là Witepsol.

Ưu điểm: Rất thích hợp để điều chế thuốc đạn trong các điều kiện khí hậu, thời tiết khác nhau.

Thông dụng nhất là : Witepsol H, Witepsol W, Witepsol S, Witepsol E.

b. Tá dược thân nước:

* *Tá dược gelatin – glycerin*: Theo DĐVN tá dược gelatin có thành phần như sau:

Gelatin	10p
Glycerin	60p
Nước	30p

- Làm nhỏ gelatin, ngâm vào nước cho trương nở hoàn toàn.

- Đun cách thủy glycerin lên khoảng 60^0C, cho gelatin đã trương nở vào, tiếp tục đun cách thủy và khuấy nhẹ nhàng đến khi tan hoàn toàn.

- Lọc nóng (nếu cần).

* *Tá dược 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.

* *Tá dược xà phòng*.

* *Tá dược polietylenglycol (P.E.G)*

c. Tá dược nhũ hóa:

Được tạo bởi 1 chất hoặc hỗn hợp các chất có khả năng nhũ hóa mạnh. Để đảm bảo sự giải phóng hoạt chất tốt, thường sử dụng các chất nhũ hóa có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn 37^0C.

Ưu điểm:

- Giải phóng hoạt chất nhanh.
- Có khả năng phối hợp với nhiều loại hoạt chất để điều chế thuốc đặt.
- Thích hợp với nhiều phương pháp điều chế.

* *Tween 61*:

* *Monolen (propylenglycol mono stearat)*

Ngoài các tá dược đã nêu, trong thực tế còn có nhiều loại tá dược khác cũng được dùng trong điều chế thuốc đạn, trứng.

VI. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ THUỐC ĐẠN, TRỨNG:

Có 3 phương pháp chủ yếu để điều chế thuốc đạn, trứng.

1. Phương pháp nặn bằng tay:

2. Phương pháp ép khuôn:

Nguyên tắc của hai phương pháp trên là hoạt 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 hoạt chất đều vào tá dược.

3. Phương pháp đun chảy đổ khuôn:

* *Nguyên tắc*: Hoạt chất được hòa 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.

Đây 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 hoạt chất vào tá dược và đổ khuôn.

a. Chuẩn bị dụng cụ và nguyên liệu:

a.1. <u>Dụng cụ</u>:

 Ở quy mô nhỏ :

- Dao thái hay bàn mài để làm nhỏ tá dược rắn.

- Cối chày để nghiền hoạt chất.

- Chén sứ để đun chảy tá dược và phối hợp hoạt 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 (sấy, lau bằng cồn…)

Sau đó bôi trơn khuôn để viên thuốc không dính khuôn:

* Nếu thuốc được điều chế với tá dược béo thì bôi trơn bằng cồn xà phòng.

* Nếu thuốc được điều chế với tá dược thân nước thì bôi trơn bằng dầu parafin (hay vaselin).

Làm lạnh khuôn.

 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.

a.2. <u>*Nguyên liệu*</u>**:**

Khi tính toán lượng nguyên liệu để điều chế thuốc đặt bằng phương pháp đun chảy đổ khuôn, cần lưu ý:

* Lượng nguyên liệu dùng phải lấy tăng lên 10% để trừ lượng hư hao.

* Phải tính toán lượng tá dược cần dùng để sao cho viên đảm bảo được hàm lượng dược chất, đồng thời phải có kích thước đạt yêu cầu.

Vì vậy, để đơn giản, người ta dựa trên hệ số thay thế để lấy cho chính xác.

- Hệ số thay thế (HSTT) thuận (E): là lượng dược chất thay thế được 1 gam tá dược về mặt thể tích.

- HSTT nghịch (F = 1/E): là lượng tá dược thay thế được cho 1 gam dược chất về mặt thể tích.

Các HSTT được tính toán sẵn và lập thành bảng để tra cứu khi cần.

<u>*Ví dụ*</u>: Tính lượng tá dược cần lấy để điều chế 10 viên thuốc đạn trong công thức sau:

- Decmatol 1,5g
- Ichthiol 1,5g
- Bơ cacao vđ

Làm thành 10 viên thuốc đạn.

Giả sử, khuôn thuốc đạn 3 gam, có nghĩa là nếu đầy mỗi khuôn sẽ chứa được 3g bơ cacao chưa có dược chất.

Như vậy, muốn có 10 viên thuốc thì ta phải cần lượng bơ cacao bằng 30g trừ đi lượng cacao được thay thế bởi 3 g dược chất.

Ta biết: E của Decmatol = 2,7 (tức là 2,7 Decmatol thay thế được 1g bơ cao cao.

Như vậy, với 1,5g Decmatol chỉ thay được:

X= (1X 1,5)/2,7 = 0,56g bơ ca cao

Tương tự ta tính được 1,5g Ichthiol (có E = 1,1) thay thế được:

V= (1 X 1,5)/1,1 = 1,36g bơ ca cao

Vậy lượng bơ cacao do dược chất thay thế được là:

0,56 + 1,36 = 1,92g

Vậy lượng bơ cacao cần dùng trong đơn sẽ là:

30g – 1,92g = 28,08g (làm tròn là: 28,10g)

Nhưng trong thực tế, do hao hụt nên phải tính tăng thêm 10% bơ cacao và dược chất. Công thức là:

- Decmatol 1,65g
- Ichthiol 1,65g
- Bơ cacao 30,91g

b. Phối hợp dược chất với tá dược và đổ khuôn:

b.1. *Phối hợp dược chất với tá dược*: cần vận dụng các phương pháp thích hợp tùy thuộc vào tính chất của các dược chất và tá dược.

* Đối với tá dược béo : thường thái nhỏ các tá dược rắn, đun chảy ở nhiệt độ thấp. Sau đó phối hợp với tá dược lỏng (nếu có) và dược chất thành hỗn hợp đồng nhất, để nguội gần nhiệt độ đông đặc rồi đổ khuôn.

Trong khi phối hợp, cần chú ý các trường hợp cụ thể sau :

* Dược chất dễ tan trong tá dược : Hòa tan dược chất trong một lượng tá dược vừa đủ đã đun chảy hay tá dược lỏng (nếu có), thêm tá dược còn lại vào khuấy đều, để nguội đến nhiệt độ thích hợp, đổ khuôn.

* Dược chất là chất lỏng phân cực hay dễ tan trong một dung môi phân cực : thì ta hòa tan dược chất trong một lượng dung môi tối thiểu thích hợp rồi nhũ hóa vào lá dược bằng phương pháp phù hợp.

* Dược chất không tan trong tá dược và các dung môi khác : thì nghiền mịn dược chất rồi trộn thành hỗn hợp đều với khoảng 1/3 lượng tá dược đã làm nhỏ. Đun chảy phần tá dược còn lại rồi phối hợp vào, trộn đều, để nguội đến nhiệt độ thích hợp, đổ khuôn.

* Nếu dược chất có thành phần phức tạp, có tính chất lí hóa học khác nhau thì tùy trường hợp cụ thể để chọn phương pháp phối hợp hợp lý như hòa tan, nhũ hóa… và chú ý tránh tương kỵ xảy ra khi phối hợp.

* Đối với dược thân nước : ta cũng phân thành 4 trường hợp cụ thể sau đây khi phối hợp dược chất.

* Dược chất dễ tan trong nước và glycerin : thì hòa tan trong một lượng tối thiểu dung môi, sau đó đem dung dịch phối hợp với tá dược mới điều chế hay đã đun chảy, trộn đều, đổ khuôn.

* Dược chất là chất lỏng không phân cực (tinh dầu, dầu cá..) thì hòa tan trong một lượng tối thiểu dầu thảo mộc trơ rồi nhũ hóa vào tá dược.

* Dược chất không tan trong tá dược và các dung môi khác : thì nghiền mịn, thêm glycerin và tiếp tục nghiền kỹ, cho dần tá dược vào trộn đều, đổ khuôn.

* Nếu dược chất có thành phần phức tạp thì tùy từng trường hợp cụ thể để chọn phương pháp phối hợp hợp lí.

b.2. Đổ khuôn :

Khi đổ khuôn cần chú ý một số điểm sau:

1). Phải chờ nhiệt độ hỗn hợp nguội gần đến nhiệt độ đông đặc rồi mới đổ khuôn (với tá dược bơ cacao thì nhiệt độ đổ khuôn khoảng 27-28^{o}C, với tá dược gelatin là 37-38^{o}C).

2). Nếu tỷ trọng dược chất và tá dược chênh lệch nhau thì phải vừa khuấy vừa đổ khuôn.

3). Nên làm lạnh khuôn trước khi đổ để thuốc đông rắn nhanh tránh được sự tách lớp.

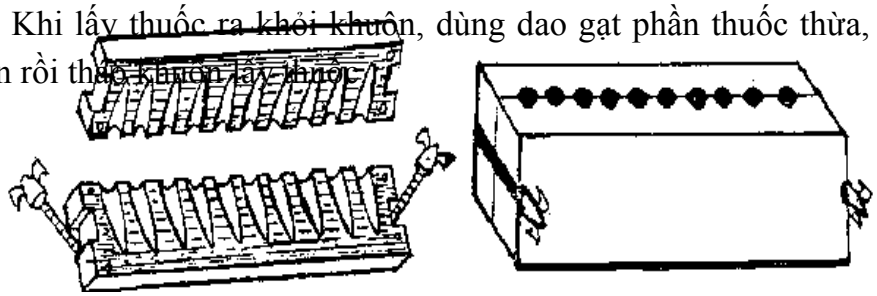
4). Phải đổ đầy (cao hơn bề mặt lỗ khuôn 1-2mm)

5). Phải đổ từng viên nhanh liên tục.

6). Nếu đổ chưa xong mà hỗn hợp bị đông đặc thì đun chảy trở lại trên cách thủy rồi đổ tiếp.

7). Sau khi đổ xong, phải để tủ lạnh để thuốc đông rắn hoàn toàn.

8). Khi lấy thuốc ra khỏi khuôn, dùng dao gạt phần thuốc thừa, gõ nhẹ khuôn xuống bàn rồi tháo khuôn lấy thuốc.



Khuôn thuốc đạn

VII. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN THUỐC ĐẠN, TRỨNG:

Tùy theo điều kiện trang thiết bị và quy mô bào chế, thuốc đạn trứng được đóng gói khác nhau.

Với quy mô thủ công : đóng gói thuốc đạn trứng bằng cách bọc từng viên bằng giấy chống ẩm như : giấy nến, giấy bóng, giấy thiếc … rồi xếp vào hộp giấy có ngăn riêng hay trong lọ thủy tinh rộng miệng.

Với quy mô công nghiệp : Người ta đóng gói thuốc đạn, trứng trong vỉ làm bằng chất dẻo hay bằng giấy nhôm tráng chất dẻo.

Bảo quản thuốc đạn, trứng : đựng trong bao gói kín, để nơi khô mát ($< 30^0$C).

VIII. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG THUỐC ĐẠN, TRỨNG:

Người ta đánh giá chất lượng thuốc đạn, trứng về các mặt sau đây :

1. Hình dạng bên ngoài:

- Viên thuốc phải có hình thù, kích thước đạt yêu cầu.
- Dùng dao mỏng bổ dọc viên, mặt cắt phải mịn màng.

2. Khối lượng viên thuốc:

- Phải đạt độ đồng đều về khối lượng theo quy định của từng chuyên luận hay DĐVN. Khối lượng viên không được chênh lệch quá 5% khối lượng trung bình theo quy cách thử ghi trong DĐVN.

3. Một số tính chất vật lý:

- Phải đạt thời gian tan rã theo cách thử ghi trong DĐVN.
- Phải đạt độ cứng quy định.

4. Khả năng giải phóng dược chất:

Phải đạt yêu cầu theo cách thử quy định.

5. Định tính, định lượng :

Phải đạt yêu cầu theo quy định của từng chuyên luận.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hình dạng của thuốc đạn, ngoại trừ:

A. Hình trụ B. Hình nón C. Hình thủy lôi D. Hình trứng

2. Tá dược nào là tán dược thân nước:

A. Bơ ca cao B. Gelatin C. Witepsol D. Tất cả đúng

3. Bơ ca cao là tá dược thân nước.

A. Đúng B. Sai

4. Thuốc trứng chỉ có tác dụng tại chỗ

A. Đúng B. Sai

5. Tá dược thuốc đặt quyết định hình dạng, kích thước, độ bền cơ học của viên thuốc

A. Đúng B. Sai

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2018), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 11: THUỐC BỘT, CỐM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, phân loại và yêu cầu chất lượng của thuốc bột, cốm.

1.2. Trình bày được kỹ thuật chung trong điều chế thuốc bột, cốm.

1.3. Trình bày được kỹ thuật điều chế một số thuốc bột, cốm qui định trong chương trình.

2. Kỹ năng

Phân tích một số công thức thuốc bột, cốm qui định trong chương trình**.**

3. Thái độ:

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

THUỐC BỘT

I. ĐỊNH NGHĨA

Theo DĐVN V, thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô tơi có độ mịn xác định, có chứa một hay nhiều loại dược chất. Ngoài dược chất, thuốc bột còn có thể thêm các tá dược như tá dược độn, tá dược màu, tá dược điều hương, vị…

Thuốc bột có thể dùng để uống, để pha tiêm hay để dùng ngoài.

II. THÀNH PHẦN

Thành phần của thuốc bột rất đa dạng, dược chất dùng điều chế thuốc bột phần lớn là chất rắn, ngoài ra cũng có những dược chất có thể chất đặc, sánh, lỏng như cao thuốc, cồn thuốc, tinh dầu… nhưng thành phần này không được quá nhiều để khỏi ảnh hưởng tới thể chất khô tơi của thuốc bột.

Ngoài thành phần chính là dược chất, trong thuốc bột đôi khi còn cho thêm vào các loại tá dược thích hợp (tá dược độn, tá dược hút, tá dược màu…), các tá dược này không được tương kỵ với các dược chất chính. Bản thân thuốc bột là một dạng thuốc, nhưng trong nhiều trường hợp thuốc bột được coi là bán thành phẩm để bào chế các dạng thuốc khác.

II. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM VÀ PHÂN LOẠI THUỐC BỘT

1. Ưu điểm:

* Tăng tác dụng của thuốc do nó làm tăng tốc độ hoà tan hoạt chất khi thuốc được điều chế từ dược liệu.

* Tăng khả năng hoà tan của dược chất nên thuốc hấp thu nhanh

* Giảm thể tích, dễ làm khô, dễ vận chuyển

* Kỹ thuật bào chế tương đối đơn giản

* Thích hợp cho trẻ em

2. Nhược điểm:

* Khó uống, nhất là với những thuốc bột có mùi vị khó chịu (thuốc bột từ dược liệu)

* Khó bảo quản (dễ hút ẩm, nấm, mốc)

* Chia liều khó chính xác

3. Phân loại: Có nhiều cách phân loại

3.1. Dựa vào số lượng dược chất có trong thành phần: Có 2 loại

* Thuốc bột đơn: Thành phần chỉ có 1 dược chất

* Thuốc bột kép: Thành phần có từ hai dược chất trở lên

3.2. Dựa vào cách dùng: Có 2 loại

* Thuốc bột dùng ngoài (bôi xoa…)

* Thuốc bột dùng trong (uống, pha thuốc tiêm…)

3.3. Dựa vào cách đóng gói: Có 2 loại

* Thuốc bột đã chia liều (được đóng gói theo liều dùng)

* Thuốc bột chưa chia liều (phải chia liều trước khi dùng)

3.4. Dựa vào mức độ chia nhỏ:

* Thuốc bột thô (1400/355)

* Bột nửa thô (710/250)

* Thuốc bột nửa mịn (355/180)

* Thuốc bột mịn (180/125)

* Thuốc bột rất mịn (125/90)

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG THUỐC BỘT

Thuốc bột phải đạt yêu cầu chất lượng được quy định theo DĐVN V:

* Phải khô tơi, không được ẩm, vón, màu sắc đồng nhất

* Độ ẩm không quá 9% (trừ các chỉ dẫn khác)

* Phải có mùi, vị đặc trưng của các dược liệu có trong đơn

***** Phải đạt độ mịn theo qui định. Nếu không có chỉ dẫn khác, độ mịn của thuốc bột được xác định qua phép thừ Cỡ bột và rây (Phụ lục 3.5).

* Thuốc bột chứa một hay nhiều dược chất, trong đó có dược chất có hàm lượng nhỏ hơn 2mg hoặc nhỏ hơn 2%(kl/kl) thì phải được thử đồng đều về hàm lượng.

* Thuốc bột phải có khối lượng đạt giới hạn biến thiên cho phép (Phụ lục 11.3) qui định theo bảng sau:

Bảng : Độ đồng điều khối lượng cho chế phẩm thuốc bột đa liều

Khối lượng ghi trên nhãn - KLN (gói, lọ), (g)	**% chênh lệch so với KLN**
- Dưới hoặc bằng 0,5	± 10,0
- Trên 0,5 – 1,5	± 7,0

- Trên - Trên	1,5 – 6,0 6,0	± 5,0 ± 3,0

Bảng : Độ đồng điều khối lượng cho chế phẩm thuốc bột đơn liều

Khối lượng trung bình (KTB)	**% chênh lệch so KLTB**
- Nhỏ hơn 300mg - Bằng hoặc lớn hơn 300mg	± 10,0 ± 7,5

* Thuốc bột dùng rắc lên vết thương phải bào chế trong điều kiện vô khuẩn

* Thuốc bột pha tiêm phải đạt them về yêu cầu chất lượng về thuốc tiêm, tiêm truyền dạng bột.

* Phải đảm bảo các yêu cầu khác như định tính, định lượng, giới hạn nhiễm khuẩn, ghi nhãn, bảo quản

V. DỤNG CỤ ĐIỀU CHẾ

* Thuyền tán (thường dùng tán các dược liệu có nguồn gốc thảo mộc và có khối lượng nhiều)

* Cối chày: Có nhiều loại tùy theo tính chất của dược chất

* Rây: Lưới rây có thể dột bằng sợi kim loại hoặc sợi các vật liệu khác thích hợp và dệt thành những mắt vuông. Lưới của rây dùng để rây bột thuốc được phân loại bằng những con số, chủng biểu thị kích thước lỗ rây quy định tính bằng milimét (Bảng 3.5).Tùy theo yêu cầu của từng loại thuốc bột mà chọn loại cho thích hợp.

VI. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

1. Kỹ thuật bào chế bột đơn: Tuỳ theo tính chất của dược liệu mà ta áp dụng các phương pháp cho thích hợp.

* Nếu là khoáng vật, hoá chất đủ tiêu chuẩn thì tán thành bột rồi rây.

* Nếu là thực vật, động vật trước khi tán phải sử lý dược liệu, sau đó mới sao tẩm (nếu có) rồi mới tán thành bột và rây.

2. Kỹ thuật bào chế bột kép: Điều chế qua 2 giai đoạn chính là nghiền bột đơn và trộn bột kép

* Nghiền, tán riêng từng thứ bột. Chất có khối lượng lớn nghiền trước. Chất có tỷ trọng lớn nghiền mịn hơn chất có tỷ trọng nhỏ.

* Rây qua rây cùng một cỡ cho độ mịn như nhau

* Trộn đều các bột trong cối theo nguyên tắc trộn đều là:

- Đồng lượng: thứ nào ít cho vào trước, rồi cho dần từng ít một những thứ bột nhiều vào sau (mỗi lần cho thêm bột vào phải trộn đều rồi mới cho thêm lượt khác, số lượng bột nhiều cho vào sau phải bằng với lượng bột trong cối).

- Ít trước, nhiều sau

- Nặng trước, nhẹ sau

** Trường hợp bột kép có chất độc*

- Nếu bột có thuốc độc A và B khi trộn cho thuốc độc A vào trước rồi đến thuốc độc B, sau đó tiếp tục cho các chất khác.

- Nếu bột độc không màu thì cho vào cối bột độc có số lượng ít nhất thêm bột có màu (thường dùng bột phẩm ăn như màu đỏ, hồng, không được dùng phẩm nhuộm vì độc). Để dễ nhận xem hỗn hợp đã trộn đều chưa. Khi đã đều thì thêm dần dần các bột khác trộn như trên.

- Nếu bột độc có màu (như chu sa, thần sa) thì không cần thêm bột màu.

- Nếu lượng thuốc độc ít quá thì trước khi cho vào cối nên cho một ít bột trơ để tráng cối (kaolin) hoặc phải sử dụng bột mẹ chứa 1/10 đến 1/100 thuốc độc đã trộn với tá dược (lactose) và cho thêm từ 0,25 - 1% bột màu để kiểm tra sự đồng đều.

** Trường hợp có dược chất lỏng*: cần qui khối lượng chất lỏng đó ra số giọt tương ứng.

- Nếu lượng chất lỏng không quá 2 giọt cho 1 gam thuốc bột chỉ việc nhỏ từ từ vào đầu chày rồi trộn đều với bột.

- Nếu lượng chất lỏng nhiều hơn 2 giọt cho 1 gam thuốc bột có thể cô để giảm bớt khối lượng chất lỏng đi hoặc thêm tá dược vào để đảm bảo thể chất thuốc bột nhưng phải chú ý lượng tá dược đã thêm vào (tá dược thường dùng là lactose, saccarose, bột talc…)

** Trường hợp có chất gây dơ* (xanh metylen, than hoạt, than thảo mộc) thì phối hợp vào giai đoạn cuối bằng cách cho các chất này vào giữa khối bột rồi nghiền trộn nhẹ nhàng cho đồng nhất.

** Trường hợp có chất dễ bay hơi* như tinh dầu.. thì nên phối hợp sau cùng bằng cách nhỏ từ từ vào đầu chày rối phối hợp vào bột có sẵn trong cối.

** Trường hợp có chứa chất tạo hỗn hợp eutecti*: Một số chất hữu cơ ở dạng kết tinh có nhiệt độ nóng chảy thấp, có các nhóm chức phenol, ceton, aldehyd,…như long não, menthol, thymol, cloral hydrat,…khi phối hợp nhau tạo ra hỗn hợp có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của riêng từng chất nên sẽ làm ẩm bột. Khắc phục bằng cách bao riêng từng hoat chất với bột trơ như lactose, talc,..rồi trộn nhẹ nhàng lại với nhau.

3. Chia liều: Là một trong những bước quan trọng trong điều chế thuốc bột vì nó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Thường áp dụng các cách sau:

* Chia liều ước lượng: Cách này đơn giản nhưng sai số thường cao (± 10%).

* Dùng dụng cụ đong: Dụng cụ này có kích thước qui định để chia liều với khối lượng từ 0,5 – 2g. Chia liều thuốc bột bằng thìa thuận lợi là nhanh chóng (sai số thương không quá ± 4%). Thìa này thường được làm bằng gỗ, thép không gỉ, bằng nhựa…

* Dùng cân: Đây là cách chia liều chính xác, thường dùng để chia liều thuốc bột có thuốc độc nhưng có nhược điểm là chia liều chậm.

* Trong thực tế có nhiều thuốc bột không chia liều mà được đóng gói thành túi, bao, hộp, lọ lớn dùng để pha thuốc khác hoặc người bệnh tự chia liều khi dùng.

4. Đóng gói:

4.1. Bao bì: Tùy theo tính chất của thuốc, yêu cầu bảo quản, sử dụng, điều trị mà có cách đóng gói cho thích hợp.

* Giấy: Thường dùng loại giấy dày có mặt nhẵn, ít hoặc không thấm nước, có độ bền cơ học tốt, không có tạp chất, không tương tác với thuốc. Các loại giấy thường dùng:

- Giấy dầu: Thường dùng để gói bột dược liệu thảo mộc

- Giấy nến: Dùng để gói thuốc có hoá chất dễ bay hơi như long não, menthol..

- Giấy bóng kính: Thường dùng loại giấy màu vàng hoặc mờ để gói thuốc bột có chứa tinh dầu, dầu mỡ, các bột dễ chảy ẩm, dễ hút ẩm và dễ biến chất do ánh sáng.

* Màng polyetylen (P.E): Thường làm thành túi, loại này có ưu điểm là rẻ tiền, ít thấm ẩm, dễ bảo quản.

* Chai, lọ bằng thủy tinh hoặc polyme: Loại bằng thủy tinh nay ít dùng vì giá thành cao, dễ gây đổ bể, khó bảo quản, vận chuyển, loại chai lọ làm bằng polyme được sử dụng phổ biến nhất hiện nay do nhiều ưu điểm

* Nang: Dùng nang tinh bột (Vỏ nhện) hoặc nang gelatin cứng.

Cần chú ý nếu thuốc bột có nhiều thành phần và tỷ trọng chênh lệch nhau quá nhiều thì khi đóng chai không được đóng đầy để thỉnh thoảng lắc chống phân lớp.

4.2. Yêu cầu trong đóng gói thuốc bột:

* Phải đảm bảo chế độ vô khuẩn

* Bao bì phải thích hợp (có kích thước phù hợp, không tương tác với thuốc, bảo quản thuốc tốt).

* Thuốc bột kép đóng trong chai, lọ không được đóng đầy để khi sử dụng có thể lắc, trộn cho đều.

VII. BẢO QUẢN

Thuốc bột dễ hỏng do dễ hút ẩm, chảy lỏng, lên men mốc, biến màu, mất mùi…nên pha chế từng lượng nhỏ, không nên chế sẵn thuốc bột quá nhiều và để quá một năm.

VIII. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Để kiểm tra chất lượng thuốc bột, phải căn cứ vào các tiêu chuẩn qui định trong từng chuyên luận. Nếu không có chỉ dẫn gì khác thì áp dụng các phương pháp qui định trong DĐVN.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Chất gây dơ phải cho vào trong đơn thuốc bột kép khi nào?

A. Trước tiên trong quá trình trộn B. Giai đoạn giữa trong quá trình trộn

C. Giai đoạn cuối trong quá trình trộn D. Lúc nào cũng được

2. Thuốc bột có ưu điểm nào?

A. Che lấp được mùi vị khó chịu của dược chất B. Hấp thu nhanh

C. Có thể chủ động điều chỉnh vị trí tan rã thuốc trong ống tiêu hoá D. Tất cả đúng

3. Thuốc bột chia liều và chưa chia liều phân loại dựa vào:

A. Số lượng dược chất có trong thành phần B. Cách dùng

C. Cách đóng gói D. Mức độ chia nhỏ

4. Thuốc bột thô, bột nửa thô phân loại dựa vào:

A. Số lượng dược chất có trong thành phần B. Cách dùng

C. Cách đóng gói D. Mức độ chia nhỏ

5. Nguyên tắc đúng khi trộn bột kép?

A. Đồng lượng B. Ít trước, nhiều sau

C. Nặng trước, nhẹ sau D. Tất cả đúng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

4. Trường Đại học Dược Hà Nội (2004), Kỹ thuật chế biến và bào chế thuốc cổ truyền, Chủ biên: PGS.TS. Phạm Xuân Sinh, Nhà xuất bản Y học.

THUỐC CỐM

I. ĐỊNH NGHĨA

Theo DĐVN V, Thuốc cốm là dạng thuốc rắn có dạng hạt nhỏ xốp hay sợi ngắn xốp, thường dùng để uống với một ít nước hay một chất lỏng thích hợp, hoặc pha thành dung dịch, hỗn dịch hay sirô.

Thuốc cốm chứa một hoặc nhiều dược chất, ngoài ra có thêm các tá dược độn, tá dược dính, tá dược điều hương vị, tá dược màu…

II. PHÂN LOẠI

Dựa vào tính chất (tính tan) của thuốc cốm mà phân biệt 2 loại sau:

1. Thuốc cốm tan: Là thuốc cốm tan được trong các chất lỏng như cồn, nước hay siro.

2. Thuốc cốm không tan: Là thuốc cốm không tan trong các chất lỏng như cồn, nước hay siro.

⇨ 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 hóa học do đó có thể phối hợp với nhiều loại dược chất khác nhau trong cùng một công thức.
- Chế phẩm dạng rắn bền vững về mât hóa học hơn chế phẩm dạng lỏng.
- Dược chất từ thuốc cốm để 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.

III. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Thuốc cốm có thể chứa một hay nhiều dược chất, ngoài ra còn có tá dược và các chất làm thơm, làm ngọt…Theo DĐVN thuốc cốm phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng sau đây:

1. Thuốc cốm phải có thể chất khô, đồng đều về hình dạng, màu sắc.

2. Thuốc cốm phải có kích thước hạt đúng qui định.

* Toàn bộ cốm không được qua rây số 2000

* Tỷ lệ vụn nát (lượng cốm lọt qua rây 250) không quá 8%

3. Thuốc cốm phải đạt yêu cầu về độ ẩm (hàm lượng nước trong cốm) không được quá 5% theo cách thử ghi trong DĐVN.

4. Thuốc cốm phải đạt yêu cầu về tính hoà tan (với loại cốm tan) theo cách thử ghi trong DĐVN.

5. Thuốc cốm phải đạt tiêu chuẩn về biến thiên khối lượng theo cách thử ghi trong Dược điển Việt Nam.

6. Thuốc cốm phải đạt tiêu chuẩn về thành phần và hàm lượng dược chất theo yêu cầu của từng chuyên luận.

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Để điều chế thuốc cốm, thường phải qua các bước sau đây.

1. Chuẩn bị:

* Dược chất: Phải đạt tiêu chuẩn kỹ thuật qui định và được nghiền tán thành bột.

* Các chất phụ như đường, tá dược đều được nghiền thành bột.

* Siro

* Cối chày, máy nhào, trộn, máy xát hạt…

* Đồ bao gói, nhãn…

2. Tiến hành:

*** Làm hạt hay sợi cốm:** Tùy thuộc vào từng loại cốm mà người ta tiến hành điều chế theo một trong 2 cách sau:

- Với thuốc cốm tan: Hoà tan dược chất trong siro hay cồn, hỗn hợp cồn nước (nếu dược chất là thể rắn hoặc cao thuốc) hay cô dịch chiết đến thể tích vừa phải (nếu dược chất là dịch chiết dược liệu), thêm bột đường rồi nhào trộn thành khối bột dẻo đồng nhất, xát qua rây.

- Với thuốc cốm không tan: Nghiền trộn hóa chất, dược liệu thành bột thật mịn rồi trộn với bột đường, thêm siro vừa đủ, nhào trộn thành khối dẻo đồng nhất, xát hạt qua rây.

Trường hợp trong thành phần có khối lượng dược liệu quá lớn thì có thể chế thành cao thuốc, siro thuốc trước khi điều chế thành thuốc cốm.

*** Sấy cốm:**

Rải mỏng hạt trên các dụng cụ thích hợp rồi đem sấy khô trong tủ sấy ở nhiệt độ từ 30 – 60^0C.

*** Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản:** Cốm sau khi sấy khô, cần loại các hạt cốm bị vón cục và hạt quá vụn nát rồi đem đóng gói trong các bao bì thích hợp và nhãn đúng qui chế.

Cần chú ý là cốm rất dễ hút ẩm làm cho chế phẩm dễ bị mềm ra hay chảy dính, nên phải đóng gói trong các bao bì kín, không thấm ẩm.

Bảo quản thuốc cốm ở nơi khô ráo, tránh ẩm

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trong điều chế thuốc cốm, nhiệt độ sấy cốm từ:

A. 30 – 60^{o}C B. 30 – 70^{o}C C. 40 – 60^{o}C D. 40 – 70^{o}C

2. Độ ẩm của thuốc cốm không quá:

A. 5% B. 6% C. 7% D. 8%

3. Theo tiêu chuẩn kích thước hạt cốm, toàn bộ cốm không được qua rây số:

A. 2000 B. 1400 C. 355 D. 180

4. Dựa vào khả năng tan trong nước của hoạt chất, hãy liệt kê 2 loại thuốc cốm:

A. ……. B. ……..

5. Tỷ lệ vụn nát của thuốc cốm bao nhiêu thì đạt?

A. 8% B. 5% C. 7% D. Tất cả đúng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2007), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

4. Trường Đại học Dược Hà Nội (2004), Kỹ thuật chế biến và bào chế thuốc cổ truyền, Chủ biên: PGS.TS. Phạm Xuân Sinh, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 12 VIÊN NÉN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm thuốc viên nén.

1.2 Trình bày được một số tá dược dùng trong điều chế viên nén

1.3 Trình bày được kỹ thuật bào chế viên nén.

2. Kỹ năng

Phân tích được một số công thức thuốc viên nén trong chương trình.

3. Thái độ

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

I. KHÁI NIỆM

Theo DĐVN V, viên nén là dạng thuốc rắn, mỗi viên là một đơn vị phân liều, dùng để uống, nhai, ngậm, đặt hoặc hòa với nước để uống, để súc miệng, để rửa…Viên nén chứa một hoặc nhiều hoạt chất, có thể thêm các tá dược độn, tá dược rã, tá dược dính, tá dược trơn… được nén thành khối hình trụ dẹt, thuôn hoặc các hình dạng khác. Viên có thể được bao.

II. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM VÀ PHÂN LOẠI

1. Ưu điểm:

* Đã được chia liều một lần tương đối chính xác
* Viên có thể tích nhỏ và dễ che dấu màu, mùi vị khó chịu (nếu có) của hoạt chất.
* Khối lượng và thể tích nhỏ nên dễ vận chuyển, tồn trữ, mang theo người.
* Dược chất ổn định, tuổi thọ dài hơn dạng thuốc lỏng.
* Có thể sản xuất với qui mô công nghiệp nên giá thành rẻ.
* Diện sử dụng rộng: có thể để nuốt, nhai, ngậm, cấy, đặt, pha thành dung dịch hay hỗn dịch.
* Người bệnh dễ sử dụng: Phần lớn viên nén dùng uống, trên viên thường có khắc chữ dễ nhận biết tên thuốc.

2. Nhược điểm:

* Không bảo quản lâu vì viên dễ bị biến chất như rắn lại, rã ra, biến màu…khi gặp điều kiện không thuật lợi.
* Tác dụng chậm nên ít dùng trong cấp cứu.
* Khó dùng cho trẻ em và người cao tuổi (đặc biệt là viên có mùi vị khó chịu).

3. Phân loại: Có nhiều cách phân loại, nhưng trong thực tế thường gặp:

3.1. Viên nén dùng để uống: Gồm có

* Viên nén không bao (viên trần)

* Viên sủi bọt
* Viên bao
* Viên bao tan trong ruột
* Viên ngậm
* Viên nén nhả dần hoạt chất…

3.2. Viên nén dùng khác đường uống: Gồm có

* Viên nén đặt âm đạo
* Viên cấy dưới da
* Viên khử khuẩn, tẩy uế…

III. THÀNH PHẦN: Có hai thành phần chính

1. Dược chất: Gồm các thành phần như hoá chất, chế phẩm bào chế, bột dược liệu…

2. Tá dược: Là chất cần thêm vào để làm được thành viên đạt tiêu chuẩn về khối lượng và hình dạng, màu sắc.

IV. CÁC LOẠI TÁ DƯỢC THƯỜNG DÙNG TRONG BÀO CHẾ VIÊN NÉN

1. Tá dược độn (fillers): Vai trò của tá dược độn là nhằm pha loãng dược chất, tăng khối lượng, tăng thể tích của viên. Những tá dược độn thường dùng là:

1.1. Nhóm tan trong nước:

a. Saccarose (Bột đường): Là một loại đường thực phẩm, có vị ngọt khi hút ẩm sẽ kết khối nên còn có độ dính, ngoài ra nó còn có tác dụng làm ngọt. Bột đường dùng phối hợp với tinh bột hay với tinh bột – dectrin cho hỗn hợp tá dược khá tốt, dễ làm hạt, làm cho viên đẹp và có độ cứng tốt. Cần chú ý những viên nén có dược chất acid thì không dùng bột saccarose

b. Lactose: Là tá dược độn dùng khá phổ biến trong viên nén, dễ tan trong nước, vị dễ chịu, trung tính, ít hút bụi, dễ phối hợp với nhiều dược chất. Lactose là đường khử, do đó tương kỵ với các dược chất có nhóm amin như acidamin, salicylamid…làm cho viên bị sẫm màu.

c. Glucose: Dễ tan trong nước, vị ngọt hơn lactose, do đó hay dùng cho viên hoà tan như bột đường. Glucose trơn chảy kém, dễ hút ẩm, dễ đảm bảo độ bền cơ học cho viên nhưng có xu hướng làm cho viên cứng dần trong quá trình bảo quản nhất là glucose khan. Glucose cũng có thể làm biến màu các dược chất kiềm và amin hữu cơ trong quá trình bảo quản giống lactose.

d. Manitol: Rất dễ tan trong nước, vị hơi ngọt , để lại cảm giác mát dễ chịu trong miệng khi ngậm, do đó rất hay được dùng cho viên ngậm, viên nhai. Manitol ít hút ẩm, hạt tạo ra không chắc như bột đường và glucose.

e. Sorbitol: là đồng phân quang học của manitol, dễ tan và vị dễ chịu như manitol, cho nên hay dùng trong viên ngậm, viên nhai phối hợp với manitol. Sorbitol có nhiều dạng kết tinh và vô định hình khác nhau. Sorbitol có thể dập thẳng, tuy nhiên do háo ẩm hơn manitol nên tỷ lệ tá dược trơn phải dùng nhiều hơn và độ ẩm trong phòng dập viên phải < 50%.

1.2. Nhóm không tan trong nước

a. Bột thảo mộc: Thường dùng loại bột mịn (bột cam thảo, bột sâm bố chính)… ngoài vai trò của tá dược độn, loại tá dược này còn có tác dụng hút các thành phần có trong viên như cao thuốc, tinh dầu…

b. Tinh bột: Là tá dược rẻ tiền, dễ kiếm, do đó hay được dùng ở nước ta hiện nay. Tinh bột của các loại ngũ cốc, khoai, sắn…Tinh bột không tan trong nước, cồn, trơn chảy và chịu nén kém, hút ẩm, làm cho viên bở dần ra và dễ bị nấm mốc trong quá trình bảo quản, khi dùng tinh bột thường phối hợp với khoảng 30% bột đường để đảm bảo độ chắc của viên

c. Cellulose vi tinh thể: Là tá dược được dùng ngày càng nhiều, nhất là trong viên nén dập thẳng, do có nhiều ưu điểm: chịu nén tốt, trơn chảy tốt, làm cho viên dễ rã. Trên thị trường có nhiều loại với tên thương mại khác nhau như Avicel, Emcocell, Paronen…hay dùng nhất là Avicel.

d. Calci phosphat: Là muối vô cơ màu trắng, dạng bột mịn. Trong thực tế thường dùng loại calci hydrophosphat, tricalci phosphate để bào chế viên có chứa cao thuốc, tinh dầu.

e. Calci carbonat, magnesi carbonat: Là bột trắng mịn và rất ổn định, không tan trong nước. Ngoài tác dụng làm tá dược độn, có tác dụng hút tinh dầu trong viên. Khi uống viên có tá dược này sẽ có tác dụng làm giảm lượng acid dịch vị vì nó có tính base.

2. Tá dược dính (Binder): Vai trò của tá dược này là làm cho các thành phần có trong viên liên kết với nhau, giảm lực ép của máy. Những tá dược dính thường dùng:

2.1. Nước cất: Tuy không có độ dính nhưng khi phối hợp với cao khô và dược liệu có tinh bột sẽ trở nên keo dính.

2.2. Ethanol: Cũng như nước, khi phối hợp với bột dược liệu sẽ trở nên keo dính. Ethanol thường dùng trong bào chế viên có chứa cao thảo mộc hay các bột dược liệu. Tùy thành phần của viên mà nên chọn ethanol có độ cồn thích hợp. Ví dụ bột dược liệu có hoạt chất dễ tan trong nước, thời tiết nóng dùng ethanol có độ cồn cao. Khi dùng ethanol thao tác phải nhanh vì nó là chất dễ bay hơi.

2.3. Hồ tinh bột: Khi khuấy tinh bột với nước ở 70^0C sẽ tạo dung dịch keo có độ dính cao. Căn cứ tính chất dược chất trong viên và yêu cầu của hạt dập viên xốp hay

chặt mà pha hồ có nồng độ tinh bột thích hợp. Nồng độ hồ tinh bột thường dùng từ 5 – 20% (phổ biến nhất là 10%).

2.4. Dectrin: Có độ dính kém tinh bột, do đó người ta thường pha thành hỗn hợp 10% dectrin với tinh bột. Dectrin thường dùng làm tá dược dính trong bào chế viên có bột thảo mộc.

2.5. Siro và bột đường: Có độ dính tương đối lớn, thường được dùng trong bào chế viên có chứa bột dược liệu thảo mộc và thường được dùng phối hợp với hồ tinh bột theo tỷ lệ 10% – 70%. Dùng nồng độ đường cao sẽ tạo ra hạt chắc, giảm được bột vụn, tránh dính chày, vỡ viên, nhưng nếu nồng độ cao quá thì viên hút ẩm mạnh, dễ làm bở viên và biến chất, khó bảo quản.

2.6. Natri carboxymetyl cellulose (Na.CMC): Có độ dính khá lớn, thường dùng dạng dung dịch 1 – 2% trong nước để làm tá dược dính trong bào chế thuốc viên nén, Natri carboxymetyl cellulose có đặc điểm là khi gặp nước sẽ trương nở ra có thể gấp 10 lần thể tích ban đầu nên còn có thể dùng làm tá dược rã.

2.7. Bột cellulose: Là tá dược dính tốt, tạo hạt trơn, chuyển động dễ dàng khi dập viên, dễ sấy khô sau khi dập viên có độ cứng tốt. Bột cellulose khi hút nước thể tích tăng làm viên dễ rã. Nếu dùng cho viên chứa bột thảo mộc là 5 đến 10% với bột cao là 10 – 20%, với hoá chất là 10%.

2.8. Các chất khác: Ngoài các chất trên người ta còn dùng hồ gôm Arabic 2- 5%, hồ bạch cập 2%, pectin, colophan, gelatin…để làm tá dược dính trong bào chế viên nén.

3. Tá dược rã (Disintegrants): Mục đích thêm tá dược rã vào viên là nhằm làm cho viên tan rã trong bộ máy tiêu hoá, giải phóng dược chất thực hiện quá trình hấp thu. Tá dược rã được chia làm 3 loại dựa trên cơ chế làm tan rã viên.

3.1. Loại tá dược khi tiếp xúc với niêm dịch hệ tiêu hoá hay nước sẽ hoà tan, phá vỡ cấu trúc của viên ra và làm cho viên bị tan rã. Các tá dược thuộc loại này gồm các loại đường, các loại muối tan.

3.2. Loại tá dược khi tiếp xúc với niêm dịch hệ tiêu hoá hay nước sẽ trương nở ra làm viên tan rã. Các tá dược thuộc loại này gồm có tinh bột, bột thảo mộc, bột cellulose, Natri carboxymetyl cellulose. Các tá dược độn thường có cả vai trò tá dược rã. Tá dược thường dùng nhất là tinh bột đã sấy khô ở 40 – 50%. Tỷ lệ tinh bột được dùng từ 5 – 20% so với lượng hạt khô.

3.3. Loại tá dược khi tiếp xúc với niêm dịch hệ tiêu hoá hay nước sẽ xảy ra phản ứng hoá học giải phóng chất khí làm tan rã viên. Các tá dược thuộc loại này gồm các muối carbonat (calci carbonat, magnesi carbonat, Natri carbonat). Các chất này khi gặp môi trường acid dịch vị trong dạ dày sẽ tạo khí carbonic (CO_2) làm tan rã viên.

4. Tá dược trơn (Lubricants): Mục đích thêm tá dược này vào viên là nhằm làm cho hạt trơn, chuyển động dễ và đều vào cối, giảm bớt ma sát giữa cối và chày, dễ đẩy viên ra, làm cho viên không dính vào máy, đồng thời làm cho bề mặt viên bóng đẹp. Các tá dược trơn bóng thường dùng là:

4.1. Magnesi stearat: Là bột trắng, mịn dễ trộn đều với hạt. Tùy theo tính chất của dược chất (khả năng hút ẩm, tính dính…), mà dùng lượng magnesi stearat nhiều hay ít thường là 0,5 – 1% so với khối lượng hạt, nếu dùng tỷ lệ cao quá sẽ ảnh hưởng tới độ tan rã của viên.

4.2. Talcum (bột talc): Là bột mịn, có tỷ trong lớn, độ trơn bóng kém hơn magnesi stearat, không tan trong nước, làm viên khó rã, tỷ lệ thường dùng là 1 – 3%. Để khắc phục nhược điểm của bột talc, người ta thường dùng hỗn hợp talcum với magnesi stearat. Bột talc thường lẫn calci carbonat và tạp chất khác nên phải tinh chế và kiểm tra trước khi dùng.

4.3. Các chất khác: Ngoài các chất trên, người ta còn dùng các chất khác để làm tá dược trơn bóng như acid boric tỷ lệ 2 – 5%, dầu paraffin 0,5% – 1%, dầu thảo mộc.

5. Tá dược màu:

* Mục đích cho thêm loại tá dược màu vào viên là nhằm để kiểm tra độ đồng đều của dược chất có trong viên, phân biệt các loại viên khác nhau tránh nhầm lẫn khi sử dụng, đồng thời làm cho viên đẹp, hấp dẫn đối với người dùng.

* Các tá dược màu phải là những chất màu thực phẩm, không độc, không tương tác với dược chất, không có tác dụng riêng, bền vững trong quá trình bảo quản.

* Một số tác dược màu thường dùng: màu trắng (Titan dioxid, calci carbonat…), màu đỏ (Erythrosine, Carmin…), màu nâu (sắt oxid…)…

* Hiện nay người ta hay dùng các tá dược màu tổng hợp có nhiều ưu điểm hơn.

6. Tá dược làm ẩm: Loại tá dược này thường được dùng khi dược chất, tá dược có trong viên khô nhanh hoặc dễ bay bụi trong quá trình bào chế. Các chất thuộc loại này là glycerin, triethanolamin stearat, natri laurylsulfat, tween.

7. Tá dược hút: Mục đích thêm tá dược hút vào viên là để hút các dược chất thể lỏng, chất dễ hút ẩm, chảy lỏng, các chất như cồn thuốc, cao thuốc, tinh dầu, dầu…có trong thành phần của viên nén. Các tá dược hút thường dùng là bột thảo mộc, magnesi carbonat, calci carbonat, kaolin….

V. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

1. Chuẩn bị:

* Dược chất: Phải đạt tiêu chuẩn, dược liệu thảo mộc được xử lý rồi xay nhỏ hoặc chiết lấy dịch chiết cô thành cao, cất lấy tinh dầu, chiết lấy hoạt chất…phần lớn dược chất được chia nhỏ thích hợp rồi làm thành bột kép.

* Tá dược: Dựa vào thành phần, tính chất dược chất và yêu cầu của viên mà chọn các tá dược thích hợp.

* Dụng cụ, máy móc, thiết bị: Dựa vào điều kiện cụ thể và qui mô để chọn dụng cụ, trang thiết bị, máy móc cần thiết.

* Đồ bao gói, nhãn…

2. Kỹ thuật tiến hành: có 2 phương pháp bào chế

2.1. Phương pháp tạo hạt:

a. Mục đích tạo hạt là nhằm:

- Làm tăng sự liên kết giữa các tiểu phân chất rắn, làm cho viên chắc hơn, bảo quản tốt hơn.

- Giảm lực ma sát giữa các tiểu phân, giúp hạt phân phối đều vào cối khi dập viên.

- Tạo sự đồng nhất các dược chất có tỷ trọng khác nhau trong viên, tránh phân lớp ảnh hưởng tới hàm lượng của viên.

- Tránh được sự bay bụi và hiện tượng bột bám chày, cối trong quá trình dập viên

b. Cách tạo hạt: Có hai cách tạo hạt là tạo hạt ướt và tạo hạt khô.

*** Cách tạo hạt ướt:** Là phương pháp thông dụng nhất hiện nay do có nhiều ưu điểm như: Dễ đảm bảo độ bền cơ học của viên, dược chất dễ phân phối vào từng viên (Do đó dễ đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng viên và về hàm lượng dược chất). Qui trình và thiết bị đơn giản, dễ thực hiện.

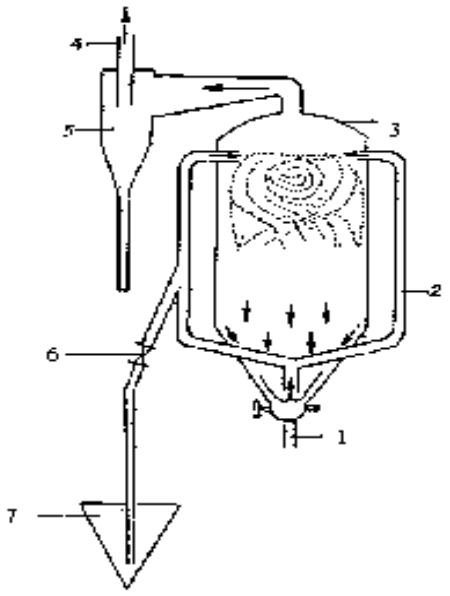
Tuy nhiên cũng có những nhược điểm như: Chịu tác động của ẩm và nhiệt (khi sấy hạt), có thể làm giảm độ ổn định của dược chất. Qui trình kéo dài trải qua nhiều công đoạn, tốn mặt bằng và thời gian sản xuất (nếu là xát hạt qua rây). Cách tạo hạt ướt thường qua các công đoạn sau:

- Trộn bột kép – tạo hạt: Căn cứ vào thành phần dược chất có trong viên, mà chọn cách tạo hạt ướt cho thích hợp, thường thực hiện bằng cách xát hạt qua rây hoặc bằng thiết bị tầng sôi.

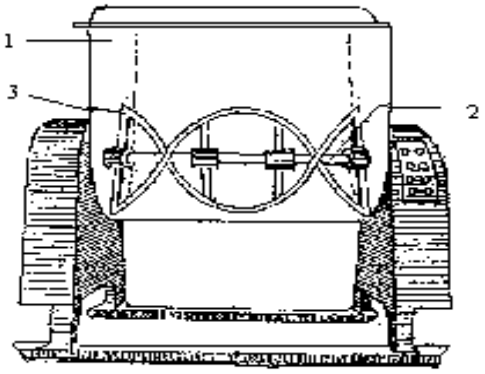
+ Nếu toàn bộ thành phần viên là bột mịn thì trộn thành bột kép, thêm tá dược dính vừa đủ trộn đều thành khối ẩm rồi xát qua rây thích hợp làm thành hạt.

+ Nếu thành phần viên là cao khô có độ dính tốt thì chỉ việc nghiền và rây qua rây làm thành hạt. Nếu cao có độ dính kém không thể dập thành viên thì cho thêm tá dược dính vừa đủ sau khi đã nghiền rồi trộn đều và làm thành hạt.

+ Nếu thành phần viên là cao mềm thì đem trộn với bột dược liệu có trong viên hoặc tá dược vừa đủ và xát thành hạt.



Máy trộn bột
1. lấy bột kép ra
2.Ống dẫn bột để trộn
3. Bình trộn bột
4. Ống hút khí
5. Ống hứng bột thừa
6. Van cho bột vào
7. Bình chứa bột đem trộn



Máy nhào
1. Thùng trộn bột
2. Trục quay
3. Que trộn

- Sấy hạt:

+ Tất cả các loại hạt ướt đều phải đem sấy ngay ở nhiệt độ từ 60^{o}C đến 80^{o}C, nếu không hạt sẽ kết khối và biến dạng.

+ Với hạt có chứa chất thơm, tinh dầu, glycoside, dược chất dễ hỏng ở nhiệt độ cao thường sấy ở nhiệt độ 50^{o}C.

+ Với hạt chứa nhiều tinh bột, đường thì không được sấy ở nhiệt độ cao quá 70^{o}C vì tinh bột sẽ hoá hồ, đường sẽ chảy, hạt bị rắn lại.

+ Trước khi đem sấy rải hạt đều trên khay (chiều dày không quá 2cm) rồi đem sấy, trong quá trình sấy thỉnh thoảng phải đảo để hạt khô đều, động tác đảo phải nhẹ nhàng để tránh hạt vón, vụn nát.

+ Khi sấy phải tăng nhiệt độ từ từ để tránh hiện tượng mặt ngoài hạt khô quá nhanh tạo thành màng cứng làm cho nước bên trong hạt không thoát ra được.

+ Độ ẩm hạt sau khi sấy thường đạt từ 0,5 – 7% là được. Nếu hạt quá khô khi dập viên dễ rỗ mặt, khó rã; nếu hạt ẩm quá thì viên dễ bở, sứt, vỡ.

+ Sấy hạt có thể dùng tủ sấy, phòng sấy, tia hồng ngoại…tùy theo điều kiện trang thiết bị của cơ sở.

- Sửa hạt trước khi dập viên:

+ Làm đều hạt: Để làm đều hạt người ta thường rây hạt qua rây thích hợp tùy thuộc vào khối lượng viên dập.

☞ Với viên có khối lượng trên 0,3g làm đều hạt qua rây có cỡ mắt rây từ 1000 - 2000µm.

☞ Với viên có khối lượng từ 0,1 – 0,3g làm đều hạt qua rây có cỡ mắt rây từ 400 - 1000µm.

☞ Với viên có khối lượng dưới 0,1g làm đều hạt qua rây có cỡ mắt rây từ 400 đến 600µm.

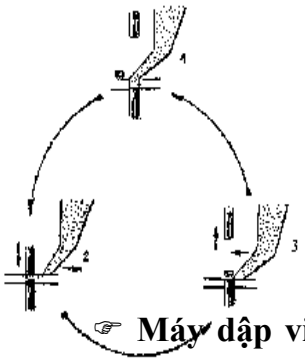
+ Thêm tá dược trơn và tá dược rã vào hạt, trộn đều.

- Dập thành viên:

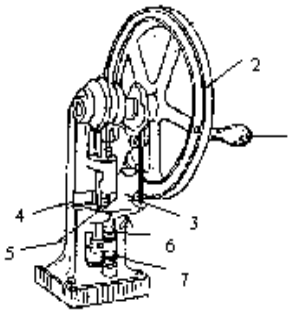
+ Để dập thành viên, người ta phải sử dụng máy dập viên. Có thể sử dụng máy dập viên quay tay hay chạy bằng động cơ, máy có thể một chày hoặc nhiều chày. Máy dập viên dùng phổ biến hiện nay thường có hai kiểu là máy tâm sai và máy quay tròn.

☞ **Máy dập viên tâm sai:** Là máy mà lực nén do lực tâm sai tạo nên. Loại máy này khi hoạt động lực nén mạnh tạo nên cùng một lúc nên máy thường gây tiếng ồn lớn, rung nhiều, viên bị nén mạnh, nhiệt độ lúc nén tăng cao, viên thường không đều, chất lượng viên kém, hiệu suất thấp nên hiện nay ít dùng.

Chù kỳ của động tác dập viên



Máy dập viên quay tay



1. Tay quay 2. Bánh đà
3. Phễu nhả hạt 4. Chày trên
5. Cối 6. Chày dưới
7. Ốc điều chỉnh khối lượng viên

☞ **Máy dập viên xoay tròn:** Loại máy này gồm 2 hệ thống chày trên và chày dưới được nâng lên và hạ xuống từ từ đồng thời với hệ thống khuôn (cối) trên mâm quay tròn. Viên được tạo ra do nén từ từ nên chất lượng tốt. Một vòng quay của máy có thể có từ 2 – 3 bộ chày cối cùng dập nên có hiệu suất cao, có thể dập được hàng ngàn viên trong một giờ. Đây là loại máy thông dụng nhất hiện nay.

+ Máy dập viên có nhiều bộ phận khác nhau nhưng có 2 bộ phận chính quan trọng nhất của bất kỳ một máy dập viên là chày cối và bộ phận nhả hạt – gạt viên (phễu).

- Chày cối: Chày có chày trên và chày dưới

+ Chày trên có tác dụng nén, ép tạo thành viên tạo độ chắc của viên

+ Chày dưới có nhiệm vụ điều chỉnh khối lượng viên và đẩy viên ra khỏi khuôn (cối) sau khi dập xong.

Chày cối hiện nay có nhiều kiểu với hình dạng, kích cỡ khác nhau, trên mặt chày có thể khắc chữ, khắc ngấn nhằm tạo chữ hay ký hiệu trên viên. Mặt chày phải thật nhẵn bóng, cạnh mặt chày phải sắc không được sứt mẻ.

- Phễu nhả hạt – gạt viên: Đây là bộ phận cung cấp và nhả hạt vào cối để dập thành viên, đồng thời cũng là bộ phận gạt viên ra khỏi miệng cối sau khi dập xong viên

*** Cách tạo hạt khô (dập kép):** Áp dụng cho những dược chất dễ bị hỏng khi gặp ẩm và nhiệt độ như Aspirin, vitamin C, kháng sinh…thường được tiến hành qua các công đoạn:

- Trộn bột kép: Chủ yếu là bột dược chất với tá dược dính khô, tá dược rã.

- Dập thành viên to – tạo hạt: Bột được dập thành viên to không cần đều lắm (Đường kính khoảng 1,5 – 2cm), rồi xát thành hạt qua rây hoặc bằng máy cán, xát hạt khô để tạo thành những hạt tương đối đều nhau.

- Dập viên: như phương pháp tạo hạt ướt

2.2. Phương pháp dập thẳng: là phương pháp dập viên không qua công đoạn tạo hạt. Do đó tiết kiện được mặt bằng sản xuất và thời gian, đồng thời tránh được tác động của ẩm và nhiệt tới dược chất. Viên dập thẳng thường dễ rã, ra nhanh nhưng độ bền cơ học không cao và chênh lệch hàm lượng dược chất giữa các viên.

3. Bao viên:

Bao viên là kỹ thuật bao phủ mặt ngoài của viên bằng một hoặc nhiều chất bao viên, khi lớp bao mỏng thì gọi là bao phim.

Chất bao viên là hỗn hợp nhiều chất khác nhau như các chất nhựa thiên nhiên hay tổng hợp, các chất độn không tan, đường, các chất hóa dẻo, các cồn đa chức, sáp ong, các chất màu, các chất làm thơm đã qui định. Lớp bao viên cũng có thể chứa các hoạt chất.

3.1. Mục đích bao viên:

* Che lấp mùi vị khó chịu của thuốc, làm hấp dẫn người dùng.

* Bảo quản thuốc được tốt hơn, tránh được các tác động bất lợi của các yếu tố làm hỏng thuốc (không khí, độ ẩm, dịch tiêu hoá…)

* Chủ động trong việc lựa chọn vị trí tan rã của thuốc trong ống tiêu hoá (tan tại dạ dày, tan tại ruột non…) phục vụ mục đích điều trị.

* Tránh được kích ứng hay tương tác của một số dược chất với dịch tiêu hoá hoặc giữa các thành phần có trong viên khi uống.

* Phân biệt được nhiều loại viên khác nhau, tránh nhầm lẫn.

3.2. Các chất và hỗn hợp thường dùng để bao viên:

**** Yêu cầu chung của các chất dùng để bao:***

- Dễ dàng bám đều trên mặt viên
- Bền vững và có khả năng ngăn cách các yếu tố ngoại cảnh và giữa các thành phần của viên.
- Không kích ứng và ảnh hưởng tới dược chất của viên, không có tác dụng sinh học riêng.
- Có mùi vị, màu sắc hấp dẫn, rẻ tiền, dễ kiếm.

**** Các chất bao thường dùng:***

- Các chất bao tan ở dạ dày:
  + Bột thảo mộc: Lycopot, cam thảo, sâm bố chính, tinh bột, quế…
  + Bột hoá chất: Talc, magnesi carbonat, calci carbonat, kaolin, saccarose, dectrin.
- Các chất bao tan ở ruột thường dùng:
  + Salol có thể dùng riêng hoặc phối hợp với một số chất khác.
  + Gelatin formol hoá (chú ý nồng độ formol và thời gian, vì nồng độ cao, quá lâu sẽ không tan).
  + Keratin: có 2 loại (acid, base) nên khi dùng cần chú ý.
  + Shellac: Không tan trong môi trường acid, dễ tan trong môi trường kiềm. Sellak rất ít dùng đơn độc mà phải kết hợp với các chất khác như các hỗn hợp sau: (Sellak – Butylstearat – Dầu thầu dầu – Ethanol 95^0) theo tỷ lệt (5,5 – 0,5 - 89,5) hoặc (Sellak - dầu thầu dầu - Ethanol 95^0) theo tỷ lệ (31,25- 6,25- 62,5).
  + Cellulose acetatphtalat là chất bao tốt với mọi loại viên. Khi dùng pha với aceton ở nồng độ 5%.
- Bao màng mỏng (bao phim), các chất thường dùng gồm có:
  + Carbowax 6000, PEG trong ethanol 25%, zein 15%, tween 20% đến 30%.
  + Carbowax 6000 70g, dung dịch cellulose catatphtalat 10% 300ml, aceton vừa đủ 500ml (dễ tan trong nước, dạ dày)
  + Carbowax 6000 70g, dung dịch cellulose catatphtalat 10% 300ml, phẩm vàng, aceton vừa đủ 500ml. Công thức khác tương tự thêm sáp ong 5g.
- Tá dược dính khi bao: Thường dùng dung dịch siro có nồng độ 50% - 60% (dễ thấm sâu làm mềm viên) để tăng độ dính thường thêm gelatin, gôm, metylcellulose…
- Tá dược bao nhẵn: Thường dùng bột talc, tylose KN 25, acrosil, titandiocid, khi dùng thường trộn đều vào dung dịch siro.

- Tá dược làm bóng viên: Thường dùng sáp ong, paraffin, stearin…theo các công thức có sẵn.

- Tá dược màu dùng để bao:

+ Tá dược màu không tan trong nước dùng ở dạng bột rất mịn trộn đều với tá dược khác khi bao.

+ Tá dược màu tan trong nước hoà vào dung dịch siro khi bao nhẵn.

3.3. Kỹ thuật bao viên:

*** Chuẩn bị:**

- Viên nén dùng để bao là loại viên dập lồi hai mặt và phải được xử lý trước khi bao.
- Các chất dùng để bao.
- Trang thiết bị: Nồi bao viên, máy dập viên bao và các dụng cụ cần thiết khác.

* Tiến hành bao viên: Trong thực tế người ta thường dùng nồi bao viên và có hai phương pháp bao, đó là bao đường và bao phim

***- Bao đường*:** Được tiến hành qua các giai đoạn sau:

+ Bao cách ly nhân: mục đích bảo vệ nhân khỏi bị tác động bất lợi trong tiến trình bao.

+ Bao nền: Cho viên vào nồi bao rồi cho nồi bao hoạt động, cho thêm tá dược dính vào (hồ gelatin 10 – 15%), có thể thêm gôm Arabic 3%) làm cho mặt viên bám đều tá dược dính. Thêm từ từ bột talc vừa đủ vào rồi để mặt viên được bám đều một lớp bột talc, làm khô viên bằng cách thổi không khí 30 – 50^0C vào nồi. Sau khi viên đã khô, tiếp tục bao như trên để được 4 - 5lớp.

+ Bao nhẵn: làm bề mặt viên nhẵn để các bước sau cùng tạo bề mặt tốt hơn. Tiến hành bao như trên nhưng không dùng chất bao mà toàn dùng siro, nhiệt độ bao không quá 40^0C.

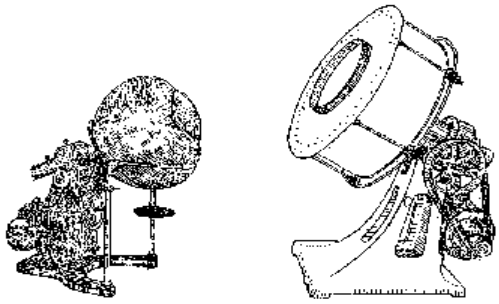
+ Bao màu: màu đặc trưng, rất riêng của nhà sản xuất. Trộn đều chất màu với bột bao hoặc hoà tan vào siro để tiến hành bao như trên tới khi lớp màu đạt yêu cầu, nhiệt độ khi bao màu thường 35 – 40^0C.

+ Đánh bóng: Cho chất làm bóng vào nồi bao đã có viên tới khi mặt viên nhẵn bóng, đều đẹp và đạt yêu cầu.

- Bao màng mỏng (bao film): Được tiến hành như bao đường nhưng dùng các chất tạo màng mỏng để bao như hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), Cellulose acetat phthalat (CAP), Eudragit L và S…

+ Ưu điểm: Tiết kiệm được nguyên liệu, đơn giản, nhanh, viên trơn, bóng, màng bao rất mỏng khối lượng viên ít thay đổi.

+ Nhược điểm: Giá thành cao, có thể gây độc cho người sản xuất vì phải tiếp xúc với một số dung môi hữu cơ có trong chất bao.



Nồi bao viên và đánh bóng viên

3.4. Đóng gói và bảo quản:

Viên sau khi bào chế xong loại bỏ viên không đạt yêu cầu. Sấy viên thật khô.

Dùng đồ bao gói như túi PE, chai, lọ thủy tinh, hộp kim loại hoặc nhựa đã được xử lý và khử khuẩn có thể đóng viên vào vỉ ngày nay hay dùng.

Không nên đóng lượng lớn hơn 100 viên

Dán nhãn đúng qui chế

Bảo quản: Để nơi mát, khô ráo, thoáng, tránh ẩm nóng, định kỳ kiểm tra chất lượng viên.

VI. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

1. Tiểu chuẩn Dược điển: Theo DĐVN V, yêu cầu kỹ thuật chung của thuốc viên nén bao gồm:

1.1. Độ rã: Thiết bị và điều kiện thử nghiệm được qui định trong dược điển. Mỗi lần thử 6 viên: Không được còn cắn trên mặt lưới của đĩa đậy, nếu còn cắn thì chỉ là một khối mềm không có nhân khô rắn sờ thấy được. Nếu viên bị dính vào các đĩa, thì làm lại thử nghiệm trên 6 viên khác nhưng không cho đĩa vào ống. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu 6 viên rã hết.

Viên nén không bao hay viên nén trần phải tan rã trong vòng 15 phút.

Viên bao bảo vệ rã trong vòng 30 phút.

Viên sủi bọt: rã và tan hoàn toàn trong nước ở 15-25^{0}C trong vòng 15 phút.

1.2. Độ đồng đều về khối lượng: Thử với 20 viên. Độ lệch cho phép theo bảng sau

Khối lượng trung bình (KLTB)	**% Chênh lệch so với KLTB**
Nhỏ hơn hoặc bằng 80mg	10mg

Lớn hơn 80 và nhỏ hơn 250 mg	7,5mg
Bằng hoặc lớn hơn 250 mg	5 mg

Riêng với viên bao đường cho phép chênh lệch 10% so với khối lượng trung bình Không được quá hai viên có độ lệch vượt quá giới hạn cho phép và không được có viên nào gấp đôi giới hạn đó.

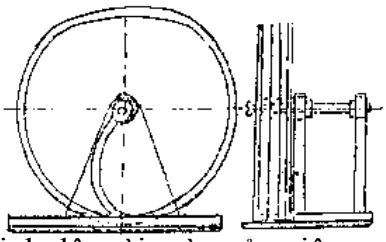
Viên tan trong ruột không thử chỉ tiêu này.

1.3. Độ đồng đều về hàm lượng: Áp dụng cho viên có hàm lượng dược chất ít hơn 2mg hoặc ít hơn 2% khối lượng viên. Thử với 10viên, không được có viên nào nằm ngoài giới hạn 85 – 115% hàm lượng trung bình. Nếu có một viên nằm ngoài giới hạn trên nhưng nằm trong giới hạn 75 – 125% hàm lượng trung bình thì thử lại với 20 viên khác. Viên tan trong nước không thử độ đồng đều hàm lượng.

1.4. Định lượng: Thử với 10 – 20viên theo chuyên luật riêng, tính hàm lượng hoạt chất trong mỗi viên theo khối lượng trung bình của viên.

2. Tiêu chuẩn nhà sản xuất: Để nâng cao chất lượng viên nén, đảm bảo đồng nhất giữa các lô mẻ sản xuất, các nhà sản xuất còn đưa ra một số chỉ tiêu chất lượng khác cho viên nén như:

2.1. Độ mài mòn: Không quá 3%

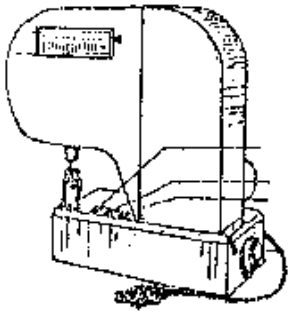


Sơ đồ dụng cụ xác định độ mài mòn của viên

2.2 Độ cứng:

Xác định bằng thiết bị đo độ cứng

Nguyên tắc: tác động 1 lực qua đường kính viên cho đến lúc viên bị vỡ. Xác định lực gây vỡ viên. Lực này phụ thuộc vào tốc độ tác động, vào đường kính viên. Giới hạn lực gây vỡ viên tuỳ thuộc vào từng loại viên.



Sơ đồ thiết bị ERWEKA đo độ cứng

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Viên nén không có đặc điểm nào sau đây?

A. Dạng rắn
B. Uống, nhai, ngậm, pha nước để tiêm
C. Đơn liều hoặc đa liều
D. B, C đúng

2. Đặc điểm nào là của viên nén?

A. Rắn
B. Uống, nhai, ngậm, pha nước để tiêm
C. Đơn liều hoặc đa liều
D. A, B đúng

3. Các ưu điểm sau là của thuốc viên nén, <u>ngoại trừ</u>:

A. Liều chính xác và an toàn
B. Có thể sản xuất với qui mô công nghiệp
C. Khối lượng và thể tích nhỏ nên dễ vận chuyển
D. Tuổi thọ ngắn hơn dạng thuốc lỏng

4. Vai trò tá dược độn trong điều chế viên nén:

A. Tăng thể tích, khối lượng viên
B. Kiểm tra độ đồng đều của dược chất
C. Tăng khả năng dính của viên
D. Tăng khả năng rã

5. Đặc điểm sau là của tinh bột:

A. Làm cho viên dễ rã
B. Có tính trơn
C. Làm cho viên dính tốt
D. Tất cả đúng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2007), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 13 THUỐC VIÊN NANG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, thành phần và phân loại thuốc viên nang .

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế thuốc viên nang.

2. Kỹ năng

Phân tích được một số công thức thuốc viên nang qui định trong chương trình.

3. Thái độ

Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm

A. KHÁI NIỆM THUỐC VIÊN NANG (DĐVN IV):

Thuốc viên nang là dạng thuốc uống chứa một hay nhiều dược chất trong vỏ nang với nhiều hình dạng và kích thước khác nhau. Vỏ nang được làm chủ yếu từ gelatin hoặc polymer….

Ngoài ra trong vỏ nang còn chứa các tá dược khác như: chất hóa dẻo, chất màu, chất bảo quản…

B. PHÂN LOẠI THUỐC NANG:

Dựa vào đặc điểm cấu tạo và tính chất của vỏ nang, thuốc nang phân làm 2 loại:

1. Viên nang mềm:

Loại thuốc nang mà có vỏ là một khối mềm chứa dược chất và tá dược đóng trong vỏ kín với nhiều hình dạng và kích cỡ khác nhau.

*** ƯU ĐIỂM:**

+ Dễ uống

+ Phân liều chính xác

+ Sinh khả dụng cao hơn viên nén và viên nang cứng

Vỏ nang có chứa 3 thành phần chính: gelatin, chất hóa dẽo, nước. Tùy công thức có thể thêm chất phụ gia khác như chất bảo quản, chất màu, đường, chất tạo độ đục,..

+ Gelatin: là thành phần chủ yếu của vỏ nang, dùng điều chế nang mềm nên có độ nhớt trong khoảng 25-45 milipoise ở 60^{o}C, tuy nhiên nhiều nhà sản xuất qui định sử dụng loại gelatin có độ nhớt trong khoảng 38±2 milipoise

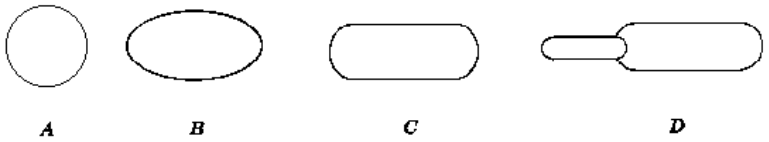
+ Chất hóa dẻo: hai chất thường dùng là glycerin và sorbitol.

Tỉ lệ chất hóa dẻo gelatin phụ thuộc vào độ cứng cần thiết của vỏ nang, tỉ lệ này thay đổi trong khoảng 0,7-1,3 phần so với gelatin rắn tùy thuộc vào các yếu tố như độ nhớt của loại gelatin sử dụng, các dược chất chứa trong vỏ nang, loại viên nang dự kiến. Tỉ lệ thường sử dụng nhất: 0,8 hoặc 1,1

+ Chất màu: là một thành phần quan trọng của vỏ nang. Lưu ý 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.

Qui tắc chung: màu nhạt nếu khối thuốc bên trong là dung dịch; màu sẫm nếu khối thuốc bên trong là hỗn dịch. Khi phối hợp với các chất màu cần kiểm tra sự tương tác của các chất màu với vỏ nang.

+ Chất bảo quản: natri sulfit, natri metasulfit



A. Hình tròn, B. Hình oval, C. Hình thuôn, D. Hình ống

2. Viên nang cứng: (Capsule)

*** ƯU , NHƯỢC ĐIỂM:**

- Ưu điểm:

+ Dễ uống

+ Phân liều chính xác

+ Sản xuất ở qui mô nhỏ và qui mô công nghiệp

+ Kỹ thuật bào chế tương đối dễ dàng

- Nhược điểm:

+ Giá thành cao

+ Dễ giả mạo hoặc thay đổi dược chất bên trong

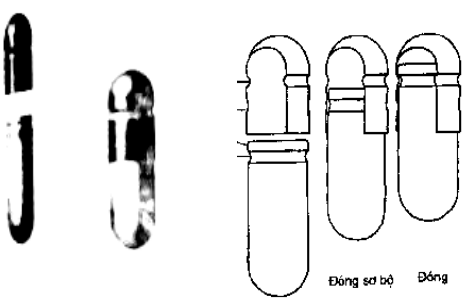
+ Khó bảo quản

Các loại vỏ nang: gelatin, tinh bột bắp, dẫn chất cellulose

✵ Vỏ nang gelatin:

Là loại thuốc nang có vỏ nang cứng gồm hai phần nắp nang và thân nang hình trụ lồng khít vào nhau bằng khớp trên vỏ nang. Thuốc nang cứng chứa dược chất ở dạng rắn (bột, hạt…)

Vỏ nang rỗng



Nang và thân nang
Nắp
1. vị trí mở; 2. Đóng nắp

.

Thành phần của vỏ nang cứng:

+ Gelatin: 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 30-60milipoise..

+ Chất màu: các chất màu tan trong nước và không tan trong nước. Thường dùng nhất là các chất màu không tan trong nước (oxid sắt)

+ Chất tạo độ đục: giúp tránh dược chất tác động của ánh sáng. Ví dụ: titan dioxid.

+ Chất bảo quản: natri sulfit, natri metasulfit.

+ Nước: dùng để đều chế dung dịch gelatin. Vỏ nang cứng có hàm ẩm 12-16% nước. Nước tác động như là một tác nhân hóa dẻo cho nang cứng.

❋ **Vỏ nang tinh bột bắp:** tương tự vỏ nang gelatin, vỏ nang tinh bột bắp cũng cấu tạo gồm hai phần là nắp và than, hai 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 vỏ 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 thân nang.

+ Hàm ẩm của vỏ nang tinh bột khoảng 12-14%

❋ **Vỏ nang dẫn chất cellulose:** (HPMC) 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. Nhưng chưa được sử dụng nhiều do giá thành quá cao.

Hàm ẩm trong vỏ nang thấp 4-6%.

C. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC NANG:

Hiện nay do kỹ nghệ dược phẩm phát triển nên việc sản xuất vỏ nang và viên nang thường thực hiện ở qui mô công nghiệp, công xuất rất lớn. Nhờ đó mà dạng thuốc nang hiện nay đang phát triển rất mạnh.

Yêu cầu của vỏ nang:

* Phải tan được trong đường tiêu hoá

* Phải trơ, không gây kích ứng đường tiêu hoá, không tương tác với dược chất.

* Không bị dược chất bên trong làm mềm hay hoà tan

* Riêng với thuốc nang tan trong ruột, ngoài các yêu cầu trên còn phải có đặc tính là không tan trong dịch vị dạ dày mà chỉ tan trong dịch ruột.

1. Kỹ thuật điều chế viên nang mềm

1.1 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^{0}C, lấy ra để khô tự nhiên. Đóng thuốc vào nang bằng pipet, buret hoặc một bơm tiêm phân liều. Vỏ nang hàn kính bằng 1 giọt gelatin nóng chảy.

- Ưu điểm: phân liều chính xác

- Nhược điểm: năng suất không cao

1.2 Phương pháp nhỏ giọt

Nguyên tắc: Là phương pháp tạo giọt đồng thời và lồng vào nhau giữa dung dịch dược chất và dung dịch tạo vỏ nang

Qui trình sản xuất viên nang theo phương pháp 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 sạch viên nang

+ Rửa sạch viên nang

+ Sây khô viên nang

- Ưu điểm:

+ Thiết bị tương đối đơn giản

+ Năng suất không cao

+ Lượng gelatin tiêu hao thấp

- Nhược điểm:

+ Chỉ có thể điều chế viên nang hình cầu, khối lượng viên không quá 0.75g

+ Dược chất chỉ có thể là dung dịch dầu có đột nhớt thấp.

1.3 Phương pháp ép trên khuôn cố định

Thiết bị gồm hai 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^{o}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.

Nhược điểm: hiệu suất thấp, hao hụt nguyên liệu có thể lên đến 15 -20%, chênh lệch khối lượng thuốc trong nang có thể lên đến 20 – 40%

1.4 Phương pháp ép trên trụ (máy đóng nang mềm tự động)

Nguyên tắc: Khối gelatin từ bình cung cấp được tải qua hệ thống phân liều và được trải thành lớp mỏng trên trống làm lạnh (nhiệt độ 13 – 14^{o}C). Gelatin được trải thành tấm, sau đó được chuyển qua bể dầu parafin, sau đó chảy qua một bộ phận tách trước khi khuôn định hình.

Hỗn hợp thuốc đóng vào nang sẽ chảy vào một hệ thống phân liều, đi vào phần giữa hai tấm gelatin. Khi vỏ nang được hàn kín phân nửa thì dược chất được bơm vào, vỏ nang được định hình và được hàn kín ngay lập tức.

*** Ưu điểm:** viên nang mềm có nhiều hình dạng, kích thước khác nhau; dược chất có thể ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột nhão.

2. Kỹ thuật điều chế viên nang cứng

Cỡ nang	00	0	1	2	3	4	5
Dung tích (ml)	0,95	0,67	0,48	0,38	0,28	0,21	0,13

Trong phạm vi chương trình, không giới thiệu phương pháp sản xuất vỏ nang và thuốc nang theo qui mô công nghiệp mà chỉ đề cặp một cách khái quát kỹ thuật bào chế thuốc nang theo phương pháp thủ công.

- Sản xuất vỏ nang: giai đoạn này được thực hiện tại các nhà máy chuyên sản xuất vỏ nang.

- Điều chế khối thuốc

Khối thuốc để đóng vào viên nang phải có hai tính chất cơ bản là độ trơn chảy, tính chịu nén.

+ Phương pháp điều chế: xát hạt khô hoặc xát hạt ướt.

+ Tá dược dùng điều chế khối bột gồm: (xem thêm các tá dược dùng trong điều chế viên nén).

Tá dược độn: tinh bột, lactose, dicalci phosphat…

Tá dược trơn: Magnesi stearat, talc, acid stearic…

Tá dược rã: tinh bột, avicel, bột cellulose, acid alginic…

Chất gây thấm: chất diện hoạt như Na laurylsulfat, Na docusat, Tween…

- Đóng thuốc vào nang:

+ Máy đóng nang thủ công.

- Loại đóng 24 nang/lần có công suất khoảng 2000 viên/ngày
- Loại đóng 150 nang/lần có công suất khoảng 200 viên/ngày
- Loại đóng 300 nang/lần có công suất khoảng 5000 viên/ngày

- Nguyên tắc: Sự đóng thuốc vào nang chủ yếu bằng thao tác gạt để lượng thuốc trong nang vừa ngang bằng miệng của nang.

+ Máy đóng nang tự động và bán tự động

Các máy đóng nang tự động và bán tự động đều có một cơ chế hoạt động nạp vỏ nang và tách vỏ nang giống nhau gồm các giai đoạn:

- Chỉnh hướng nang
- Mở nắp nang
- Đóng thuốc vào nang
- Các đĩa mang nắp và thân nang sẽ khép lại với nhau để đậy nắp nang

+ 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.

- Nguyên tắc: Dựa vào nguyên tắc thể tích

+ Máy đóng nang tự động

• Nguyên tắc: Nén hạt thành khối trước khi đóng vào nang

3. Kiểm soát, đóng gói, ghi nhãn, bảo quản: Thuốc nang sau khi bào chế phải được kiểm soát chất lượng, theo một số tiêu chuẩn sau:

* Để tủ ấm 37^0C trong 8 giờ, nang không được chảy và dính viên nọ với viên kia.

* Viên phải tan trong dung dịch giống với dịch vị hay dịch tụy ở 37^0C

* Viên phải chịu được lực nén 1kg không vỡ.

* Phải đảm bảo hàm lượng dược chất qui định

Nếu thuốc nang đạt yêu cầu thì đóng gói, ghi nhãn theo đúng qui định, được bảo quản nơi khô, mát, tránh ẩm và nhiệt độ cao.

D. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC NANG:

1. Các tiêu chuẩn chung các loại thuốc nang (DĐVN IV):

1.1. Phải đạt yêu cầu về kết quả định tính, định lượng các dược chất theo từng chuyên luận riêng.

1.2. Phải đảm bảo về độ đồng đều về hàm lượng: PL 11.2 (trừ các thuốc nang có chứa nhiều vitamin và nguyên tố vi lượng**).**

1.3. Phải đảm bảo về độ đồng đều về khối lượng: PL 11.3.

1.4. Phải đạt yêu cầu về độ hòa tan: PL 11.4 (Các thuốc nang có yêu cầu thử độ hòa tan sẽ có qui định cụ thể trong chuyên luận riêng).

2. Các tiêu chuẩn riêng đối với từng loại thuốc nang:

2.1. Thuốc nang cứng:

* Phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng chung của thuốc nang (đạt tiêu chuẩn về độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng và định lượng)

* Phải đạt yêu cầu về độ tan rã theo cách thử ghi trong DĐVN IV(thuốc phải tan rã hoàn toàn trong vòng 30phút nếu không có chỉ dẫn riêng).

2.2. Thuốc nang mềm:

* Phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng chung của thuốc nang (đạt tiêu chuẩn về độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng và định lượng)

* Phải đạt yêu cầu về độ tan rã theo cách thử ghi trong DĐVN IV (thuốc phải tan rã hoàn toàn trong vòng 30phút nếu không có chỉ dẫn riêng).

2.3. Thuốc nang tan trong ruột:

* Phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng chung của thuốc nang (đạt tiêu chuẩn về độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng và định lượng)

* Phải đạt yêu cầu về độ tan rã theo cách thử ghi trong DĐVN IV.

2.4. Thuốc nang tác dụng kéo dài:

* Phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng chung của thuốc nang (đạt tiêu chuẩn về độ đồng đều hàm lượng, độ đồng đều khối lượng và định lượng)

* Phải đạt yêu cầu về độ hòa tan theo yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng trong DĐVN IV.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Thành phần quyết định tính dẻo dai, đàn hồi của vỏ nang mềm:

A. Gelatin B. Nước

C. Chất hóa dẻo D. Tính chất của khối thuốc bên trong vỏ nang

2. Phương pháp nào chỉ đóng được viên nang hình cầu:

A. Phương pháp ép trên trụ B. Phương pháp nhỏ giọt

B. Phương pháp nhúng khuôn C. Phương pháp ép trên khuôn cố định

3. Thời gian rã của viên nang cứng:

A. 15 phút B. 30 phút C. 45 phút D. 60 phút

4. Nêu 3 thành phần chính của một vỏ nang mềm:

A…….. B…… C……

5. Nêu các phương pháp điều chế viên nang mềm:

A…….. B……

C…….. D……

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2007), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 14 KỸ THUẬ BÀO CHẾ THUỐC THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được cách phân loại thuốc thang, chè thuốc.

1.2. Trình bày được kỹ thuật điều chế thuốc thang, chè thuốc .

1.3. Trình bày được tiêu chuẩn chất lượng của chè thuốc

2 Kỹ năng:

Vận dụng kiến thức đã học để phân tích một công thức bào chế cụ thể.

Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

NỘI DUNG

CHÈ THUỐC

I. ĐỊNH NGHĨA

Chè thuốc là dạng thuốc rắn được bào chế từ hoa, lá hoặc bột thô dược liệu và các tá dược thích hợp dưới dạng gói hay bánh nhỏ. Khi dùng đem hãm với nước sôi trong khoảng thời gian thích hợp để uống.

➢ Ưu điểm:

- Điều chế đơn giản
- Vận chuyển dễ
- Khắc phục được nhược điểm phải sắc của thuốc thang

➢ Nhược điểm:

- Tác dụng điều trị hạn chế
- Không áp dụng được cho tất cả dược liệu.

II. THÀNH PHẦN

2.1. Dược liệu: Gồm các dược liệu có trong đơn (thường là thảo mộc), ở dạng khô

2.2. Dung môi: Nước sôi

III. DỤNG CỤ ĐIỀU CHẾ: Dao to, dao lưỡi mỏng, thớt

IV. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Có 3 phương pháp bào chế chè thuốc tùy theo nguyên liệu khác nhau.

1. Làm chè gói: chủ yếu áp dụng cho các dược liệu có cấu tạo mỏng manh, dễ chiết xuất. Dược liệu sau khi phân chia, gói thành gói nhỏ. Kỹ thuật bào chế chỉ là kỹ thuật phân chia dược liệu.

1.1. Xử lý dược liệu:

- Thu hái dược liệu: Tuỳ theo công thức.

- Lựa chọn: Tuỳ theo yêu cầu của từng loại.

- Làm sạch dược liệu: Tuỳ theo cấu trúc của từng loại.

- Phân chia dược liệu : dược liệu được sao nhỏ lửa hay sấy nhẹ đến khô rồi vò thành mảnh nhỏ xát qua rây có cở mắt rây 2 – 5mm. Các dược liệu rắn chắc nếu có tỉ lệ thích hợp đưa tán dập hay làm thành bột thô để chiết dược tối đa hoạt chất. Khi các dược liệu này chiếm tỉ lệ tương đối lớn trong đơn thì chuyển thành cao lỏng để phun vào chè trong khi sấy.

1.2. Trộn dược liệu: Các dược liệu đã được sử lý xong, căn cứ vào liều lượng qui định có trong công thức mà cân từng dược liệu rồi trộn đều với nhau.

1.3. Đóng gói: túi PE hay túi giấy thường.

⇨ Chú ý: Trường hợp trong công thức chè thuốc có chất lỏng như cao lỏng thì phun đều vào dược liệu rồi mới sấy.

2. Làm chè bánh: áp dụng khi trong đơn có nhiều dược liệu có cấu tạo tương đối rắn chắc. Dược liệu sau khi phân chia, thêm tá dược dính, ép thành bánh có khối lượn quy định.

Kỹ thuật phân chia dược liệu cũng như chè gói. Dược liệu có cấu tạo rắn chắc chủ yếu làm thành bột thô qua rây có số rây 1000 đến 2000. Với một số dược liệu khó chiết xuất chuyển thành cao lỏng hay cao khô.

Phối hợp dược liệu: sau khi phối hợp các dược liệu, cho thêm tá dược dính, trộn đều tạo thành khối ẩm rồi nén thành bánh theo khuôn. Tháo khuôn đem sấy đến độ ẩm không được vượt quá 7%. (PL 9.6).

3. Làm chè tan:

Là dạng hạt nhỏ, dễ tan trong nước, rất tiện dùng. Chè tan được bào chế bằng hai cách:

- Đi từ cao mềm: dược liệu trong công thức được chiết xuất bằng phương pháp thích hợp, loại tạp và cô thành cao mềm. Khi bào chế che 2tan người ta phối hợp vào cao các tá dược độn, rã, tạo khối dẻo và xát qua rây thành hạt rồi sấy khô đến độ ẩm quy định. (có thể cho thêm tá dược làm thơm).

- Đi từ cao lỏng: dược liệu trong công thức được chiết xuất và loại tạp bằng phương pháp thích hợp, rồi cô thành cao lỏng 1/1. Cho thêm tá dược độn, rã và điều hương vị rồi tiến hành phun sương để thu được bột hoặc hạt nhỏ. Bột phun sương dễ tan trong nước nhưng dễ hút ẩm. Phương pháp này đòi hỏi phải có thiết bị phun sương và sản phẩm phải được đóng gói chống ẩm tốt.

Chè tan thường được đóng gói khoảng 3-5g trong túi nhôm hàn kín (chè sâm..)

V. CÁCH DÙNG: Hãm vào nước sôi thay nước uống hàng ngày, nhưng cần chú ý

- Với dược liệu là hoa, lá, có chứa tinh dầu thì hãm từ 10 - 15 phút.
- Với dược liệu là vỏ rễ, thân, quả thì hãm từ 30 - 60 phút

VI. TIÊU CHUẨN

- Kích thước các mảnh dược liệu phải tương đối đều nhau.
- Chè thuốc phải có mùi thơm của các dược liệu có trong công thức.
- Không mốc mọt, không lẫn các tạp chất.
- Chè gói: độ ẩm không được vượt quá 10%.
- Chè bánh: độ ẩm không được vượt quá 7%.

VII. BẢO QUẢN

Kho tàng phải cao ráo thoáng mát, sạch sẽ thường xuyên kiểm tra, phát hiện kịp thời các hiện tượng mốc mọt để có biện pháp sử lý.

MỘT SỐ BÀI TRÀ (CHÈ) THANH NHIỆT MÁT GAN

*** Bài 1:** Nhân trần, xa tiền thảo (bông mã đề), bán biên liên, mỗi thứ 150g, tất cả sấy hoặc phơi khô, tán vụn, mỗi ngày lấy 50g hãm với nước sôi trong bình kín, sau 15 phút thì dùng được, uống thay trà trong ngày.

Công dụng : thanh nhiệt lợi thấp, mát gan lợi mật

*** Bài 2:** Nhân trần 150g, chi tử 90g, trần bì 70g, tất cả sấy khô, tán vụn, mỗi ngày lấy 30g hãm với nước sôi trong bình kín, sau 15 phút thì dùng được, uống thay trà trong ngày.

Công dụng : thanh nhiệt lợi thấp, mát gan nhuận hạ.

*** Bài 3:** Linh chi 60g, cam thảo 50g, nhân trần 150g, tất cả sấy khô, tán vụn, mỗi ngày lấy 20g hãm với nước sôi trong bình kín, sau 20 phút thì dùng được, uống thay trà trong ngày. Công dụng : bổ trung ích khí, thanh nhiệt mát gan.

*** Bài 4:** Râu ngô 300g, vỏ bí đao khô 150g, đậu đỏ sao thơm 300g, tất cả đem sấy khô, tán vụn, mỗi ngày lấy 50g hãm với nước sôi trong bình kín, sau chừng 20 phút thì dùng được, uống thay trà trong ngày.

Công dụng : thanh nhiệt giải độc, mát gan lợi niệu.

*** Bài 5:** Nhân trần 150, hạ khô thảo 150g, mạch môn 200g, tất cả sấy khô, tán vụn, mỗi ngày lấy 50g hãm với nước sôi trong bình kín, sau 20 phút thì dùng được, uống thay trà trong ngày.

Công dụng : thanh nhiệt dưỡng âm, mát gan lợi niệu.

LƯỢNG GIÁ VÀ BÀI TẬP

1. Kể hai phương pháp điều chế chè thuốc:

A. …….

B. …….

2. Kể 2 thành phần của chè thuốc:

A. …….

B. ……...

3. Độ ẩm chè gói được quy định theo DĐVN là:

A. Không quá 10%
B. Không quá 7%
C. Không quá 5%
D. Không quá 8%

4. Độ ẩm chè bánh được quy định theo DĐVN là:

A. Không quá 10%
B. Không quá 7%
C. Không quá 5%
D. Không quá 8%

5. Chè thuốc có đặc điểm nào sau đây?

A. Được sử dụng dạng nước hãm
B. Tác dụng bị hạn chế
C. Thành phần thường là thảo mộc
D. Tất cả đúng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Trường Đại học Dược Hà Nội (2004), Kỹ thuật chế biến và bào chế thuốc cổ truyền, Chủ biên: PGS.TS. Phạm Xuân Sinh, Nhà xuất bản Y học.

THUỐC THANG

I. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc thang được cấu tạo từ các vị thuốc đã qua chế biến và phối hợp theo phương pháp của y học cổ truyền, bao gồm 2 dạng: Thuốc sắc và thuốc ngâm rượu. Với dạng sắc, thường được bào chế bằng cách đun sôi với nước sạch; dạng ngâm rươu thường được ngâm với ethanol 30% - 40% trong thời gian thích hợp.

Phân loại thuốc thang theo mục đích và tác dụng có 3 loại:

* Thuốc thang giải cảm, giải độc
* Thuốc thang chữa bệnh
* Thuốc thang bổ dưỡng

Cách phân loại này có tính chất tương đối vì nhiều khi trong một thang thuốc thường có vị thuốc chữa bệnh và vị thuốc bổ.

II. CẤU TẠO CỦA THUỐC THANG

Một bài thuốc thang được phối hợp tính năng của mỗi vị được gọi là phối ngũ, gồm có 4 phần:

1. Vị Quân: chủ dược, trị liệu chứng chính của bệnh.
2. Vị Thần: phó dược, hỗ trợ cho vị Quân phát huy hết tính năng.
3. Vị Tá: giải quyết các triệu chứng phụ.
4. Vị Sứ: dẫn thuốc và điều hòa các vị thuốc.

Đôi khi, những phương thuốc gia truyền, hoặc các phương thuốc trong dân gian cũng không hoàn toàn theo nguyên tắc đó, nhưng phải đảm bảo tính an toàn và hiệu quả cao trong điều trị người bệnh.

III. ƯU, NHƯỢC ĐIỂM

2.1. Ưu điểm:

***** Có thể gia giảm theo triệu chứng của bệnh thường hiệu quả cao trong điều trị.

***** Thuốc không tiếp xúc trực tiếp với nguồn lửa, hoạt chất của thuốc ít bị ảnh hưởng.

* Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa.
* Dung môi là nước nên giảm được kích thích, tác dụng phụ, rẻ tiền, dễ kiếm
* Dung cụ và phương pháp bào chế đơn giản

2.2. Nhược điểm:

* Thuốc thang thường dùng cho cá thể.
* Số lượng thuốc phải dùng nhiều, mùi vị không ngon nên khó uống.
* Không bảo quản được lâu (dễ mốc, mọt)
* Sử dụng hơi phiền phức (phải sắc hoặc phải ngâm rượu)

IV. DỤNG CỤ: Thường dùng siêu hoặc nồi đất, thép không gỉ, ấm nhôm, tránh dùng bằng đồng, sắt.

V. THÀNH PHẦN

* **Dung môi:** Nước cất, nước uống, nước khử khoáng, rượu...

* **Dược liệu:** Thuộc nhiều nguồn gốc khác nhau như:

- Nguồn gốc thảo mộc: thường dùng các vị thuốc đã được bào chế dưới dạng thuốc phiến, dạng thuốc bột.
- Nguồn gốc động vật: Thuyền thoái, địa long…
- Nguồn gốc khoáng vật: Thạch cao, thạch tín…
- Các chế phẩm bào chế: Cao thuốc, mật ong…

VI. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Kỹ thuật sắc thuốc là đun sôi nhẹ nhàng và đều lửa giữa dược liệu và dung môi trong một thời gian nhất định.

1. Kỹ thuật sắc chung:

a. Đối với thuốc giải cảm :

Áp dụng phương pháp sắc nhanh, dùng nhiệt độ cao (lửa to) thời gian ngắn 1 phần dược liệu 5 phần dung môi. loại thuốc này chỉ sắc 1 lần để xông hoặc uống nóng.

b. Đối với các loại thuốc bổ và thuốc chữa bệnh thông thường khác:

Áp dụng phương pháp sắc chậm, dùng nhiệt độ thấp (lửa nhỏ) thời gian kéo dài. loại này thường sắc 2 lần – 3 lần. Lần sắc đầu theo tỷ lệ 1 phần dược liệu 5 - 6 phần dung môi, thời gian 30 phút đến 1 giờ. lần sắc sau lượng dung môi và thời gian giảm xuống 1/2 đến 3/4 lượng dung môi sắc lần đầu.

Đối với loại thuốc trên thường thực hiện nguyên tắc chung là trước khi sôi dùng lửa to (vũ hoả) sau khi sôi dùng lửa nhỏ (văn hoả) căn cứ vào bản chất dược liệu mà có các phương pháp sắc khác nhau.

2. Kỹ thuật sắc riêng:

Do thành phần của thang thuốc rất phức tạp bao gồm nhiều loại dược liệu có bản chất khác nhau cho nên ngoài phương pháp sắc chung, phải có những phương pháp sắc riêng với những vị thuốc đặc biệt để đảm bảo chất lượng của thuốc.

2.1. Với dược liệu có cấu trúc rắn chắc khả năng chịu nhiệt cao khó sắc ta đem sắc trước các dược liệu khác 15 - 20 phút sau đó sắc chung với các dược liệu còn lại.

2.2. Với dược liệu có cấu trúc rắn chắc nhưng khả năng chịu nhiệt kém người ta mài vào nước sắc khi gần nguội.

2.3. Với các dược liệu có cấu trúc mỏng manh như hoa lá, dược liệu có chứa tinh dầu hoặc dược chất dễ bị phân huỷ bởi nhiệt độ ta sắc sau các dược liệu khác 10 - 15 phút hoặc cho vào khi thuốc sắc gần xong.

2.4. Với dược liệu quí: sắc riêng, sau đó gộp với dịch sắc các dược liệu trong đơn.

2.5. Với dược liệu ở dạng bột hay hạt nhỏ (hoạt thạch hay hạt mã đề...) khi sắc sắc với các dược liệu khác sẽ lắng xuống đáy siêu dễ gây cháy và hạn chế sự truyền nhiệt, nên ta khắc phục bằng cách gói vào các túi vải để cách đáy siêu qua các dược liệu khác.

2.6. Ngoài các dược liệu sắc như trên, trong thang thuốc còn có mặt một số chất tan được trong nước nóng tạo thành dung dịch thật hay dung dịch keo như các muối vô cơ (phèn chua, muối ăn) các hợp chất hữu cơ (đường...) các chế phẩm bào chế (mật ong,cao thuốc..) các chất này nếu sắc cùng với các dược liệu khác sẽ làm cho nồng độ dịch sắc chóng bão hoà, làm tăng độ nhớt môi trường. Như vậy sẽ làm hạn chế sự khuếch tán các chất tan từ dược liệu, có thể gây tủa một số thành phần trong dịch sắc, làm ảnh hưởng đến chất lượng của dịch sắc. Khắc phục bằng cách hoà tan riêng các chất này vào 1 lượng tối thiểu dung môi và phối hợp từ từ với dịch sắc sau khi đã sắc xong.

VI. LƯU Ý:

Trong quá trình sắc thuốc:

- Phải đảm bảo cho thuốc sôi đều, nhẹ nhàng
- Tránh trào ra ngoài
- Hạn chế sự bay hơi

VII. CÁCH UỐNG THUỐC

Tùy theo bệnh và theo tính chất của thang thuốc mà việc uống thuốc có thể khác nhau.

- Phối hợp các dịch thuốc giữa các lần sắc:

- Nước một có thể uống iêng
- Nước hai – ba (phối hợp)- chia 2 lần uống
- Phối hợp nước một, hai, ba, chia 2-3 lần uống/ trong ngày.

- Uống lúc nóng hay nguội?

Các bệnh thuộc thể hàn: cần uống khi còn nóng.

Các bệnh thể nhiệt: thường uống nguội.

- Uống lúc no hay đói?

Các thang thuốc mang tính chất bổ: uống sau khi ăn 1,5 giờ – 2 giờ.

Các thang thuốc mang tính tẩy trùng: uống lúc đói.

VIII. CẤM KỴ

8.1. Nếu uống thuốc mang tính ôn nhiệt, cần kiêng thức ăn sống lạnh: ốc, rau giền….

8.2. Nếu uống thuốc mang tính hàn lương, cần kiêng thức ăn cay nóng, kích thích: ớt, rượu, hạt tiêu….

8.3. Một số thuốc thang có các vị có tính độc, phải kiêng cho phụ nữ có thai hoặc sau khi đẻ hoặc trẻ <15 tuổi: phụ tử chế, quế chi, cà độc dược…

8.4. Thuốc kích thích tiêu hoá bổ dạ dày kiêng ăn các chất dầu mỡ.

IX. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

Các vị thuốc khi phối hợp thành thang thuốc phải đạt yêu cầu chất lượng quy định riêng trong từng chuyên luận riêng.

Thuốc thang phải đạt độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 1.11 bảng 1.11.3), giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Khi sử dụng thuốc thang mang tính ôn nhiệt cần kiêng dùng:

A. Thức ăn cay nóng B. Các chất dầu mỡ

C. Ốc, rau dền D. Thức ăn kích thích

2. Khi sắc thang thuốc với dược liệu có cấu trúc rắn chắc khả năng chịu nhiệt cao ta cần:

A. Sắc trước các dược liệu khác 15 – 20 phút

B. Mài vào dịch sắc gần nguội

C. Hoà tan riêng vào một lượng tối thiểu dung môi rồi phối hợp với dịch sắc

D. Bỏ vào túi vải cách đáy siêu qua các dược liệu khác khi sắc

3. Các thang thuốc mang tính chất bổ nên uống sau khi ăn:

A. 20 - 30 phút B. 30 phút – 60 phút

C. 90 – 120 phút D. Tất cả sai

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 1, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2017), Dược điển Việt Nam V, tập 2, Phụ lục 1, Nhà xuất bản Y học.

3. Trường Đại học Dược Hà Nội, Kỹ thuật chế biến và bào chế thuốc cổ truyền, Chủ biên: PGS.TS. Phạm Xuân Sinh, Nhà xuất bản Y học.

BÀI 15 TƯƠNG KỴ THƯỜNG GẶP TRONG BÀO CHẾ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được định nghĩa, nguyên tắc chung, biện pháp chung khắc phục một số hiện tượng tương kỵ.

1.2. Trình bày được một số hiện tượng tương kỵ và cách khắc phục.

2. Kỹ năng

Phân tích hiện tượng tương kỵ một số công thức thuốc cụ thể trong chương trình.

3. Thái độ: Có thái độ nghiêm túc khi học tập, làm bài tập nhóm.

I. ĐẠI CƯƠNG

Trong kê đơn cũng như trong pha chế thường phối hợp nhiều vị thuốc, nhiều dược chất với nhau để nhằm làm tăng tác dụng, giảm liều dùng, đề phòng tai biến…

Trong quá trình phối hợp đó có thể xảy ra các hiện tượng bất lợi, gây khó khăn cho công tác pha chế hoặc gây nguy hại cho sức khoẻ người dùng, đó là hiện tượng tương kỵ. Vì vậy người làm công tác pha chế thuốc phải biết được những khó khăn sẽ xảy ra để tìm cách khắc phục thích hợp.

1. Định nghĩa

Tương kỵ là hiện tượng 2 hay nhiều dược chất (bao gồm cả dược chất và các chất phụ) khi phối hợp chúng cùng một chế phẩm, thì chúng sẽ bị thay đổi ít nhiều hoặc hoàn toàn về tính chất vật lý, hóa học hoặc dược lý, làm cho chế phẩm không đạt yêu cầu chất lượng về các mặt như tính đồng nhất, tính bền vững hoặc về tác dụng dược lý, dẫn đến làm mất hiệu quả phòng và điều trị bệnh của thuốc.

Tương kỵ thường xảy ra trong một thời gian ngắn, có khi tức thì. Tương tác thường xảy ra chậm hơn, kết quả của tương tác có thể trở thành tương kỵ.

2. Nguyên nhân gây tương kỵ

1. Người có lý tưởng về công thức cho một dạng thuốc chỉ chú ý tới việc phối hợp nhiều dược chất, nhằm mục đích điều trị mà không chú ý tới tính chất lý học, hoá học của dược chất một cách đầy đủ vì vậy có thể dẫn tới tương tác giữa dược chất với tá dược, giữa các dược chất hoặc giữa các tá dược với nhau.

2. Người pha chế không theo đúng quy trình sản xuất gốc và các quy trình thao tác chuẩn

3. Sử dụng thuốc không theo đúng hướng dẫn

II. PHÂN LOẠI TƯƠNG KỴ: Tương kỵ trong bào chế thuốc là hiện tượng xảy ra muôn hình muôn vẻ và rất phức tạp nên có nhiều cách phân loại khác nhau:

1. Phân loại theo hiện tượng bên ngoài: Kết tủa, sủi bọt, đổi màu…

2. Phân loại theo biện pháp khắc phục: Thay thế dược chất, chất phụ, dung môi…

3. Phân loại theo bản chất gây hiện tượng tương kỵ: Tương kỵ vật lý, tương kỵ hóa học, tương kỵ dược lý…

Trong bào chế tương kỵ vật lý và tương kỵ hóa học là hai hiện tượng tương kỵ quan trọng nhất. Vì vậy người làm công tác pha chế cần phải có những hiểu biết nhất định để áp dụng các kỹ thuật đặc biệt nhằm khắc phục các hiện tượng tương kỵ có thể xảy ra khi pha chế thuốc.

III. NGUYÊN TẮC, BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC MỘT SỐ HIỆN TƯỢNG TƯƠNG KỴ TRONG BÀO CHẾ THUỐC:

1. Nguyên tắc chung: Khi khắc phục các hiện tượng tương kỵ trong bào chế cần tuân thủ các nguyên tắc chung sau đây:

1.1. Không làm thay đổi tác dụng dược lý của thuốc.

1.2. Phát huy tốt tác dụng dược lý của các dược chất, hạn chế tối đa các nhược điểm của chúng.

1.3. Phải lựa chọn phương pháp thích hợp, phù hợp với điều kiện thực tế của cơ sở pha chế.

2. Các biện pháp chung thường được áp dụng trong khắc phục tương kỵ: Để khắc phục các hiện tượng tương kỵ trong bào chế thuốc đảm bảo các nguyên tắc chung, người ta có thể chọn một trong các biện pháp sau:

2.1. Lựa chọn trình tự pha chế, phối hợp khoa học và hợp lý nhất (tức là thực hiện đúng qui trình kỹ thuật trong pha chế). Trong thực tế, có những trường hợp thực tế không có tương kỵ. Nếu pha chế đúng qui trình, nhưng nếu pha sai thì trở nên có tương kỵ.

2.2. Thay đổi dược chất hoặc chất phụ có trong công thức pha chế bằng các chất khác có tác dụng dược lý hay vai trò tương tự nhưng lại không gây tương kỵ khi pha chế.

2.3. Bỏ bớt một số chất không cần thiết mà gây trở ngại cho pha chế.

2.4. Sử dụng các chất trung gian thích hợp như: chất gây thấm, chất nhũ hoá, chất trung gian hoà tan, các chất bao, các acid, kiềm, các chất chống oxy hoá, các chất sát khuẩn, bảo quản…

2.5. Pha chế, đóng gói riêng.

2.6. Nếu không có cách gì khắc phục thì liên hệ với thầy thuốc để sửa hay đổi đơn thuốc.

3. Một số hiện tượng tương kỵ vật lý điển hình và cách khắc phục:

3.1. Với các dạng thuốc lỏng:

a. Do phối hợp dược chất với chất dẫn không phù hợp:

* Phối hợp dược chất không tan hay ít tan trong nước với chất dẫn là nước như tinh dầu, menthol, long não…

* Phối hợp dược chất không tan hay ít tan trong dầu với chất dẫn là dầu như muối alcaloid.

* Phối hợp dược chất vào các dung môi gần bão hoà như phối hợp quá nhiều chất tan trong nước vào siro.

* Biện pháp khắc phục: Tùy điều kiện cụ thể trong từng trường hợp, người ta có thể khắc phục các hiện tượng nêu trên bằng cách:

- *Thay dược chất hay dung môi:*

Ví dụ: Trong công thức sau

Atropin sulfat	100mg
Dầu lạc trung tính	5g

Atropin sulfat không tan trong dầu, tan trong nước. Có thể khắc phục bằng cách thay atropin sulfat bằng Atropin base hoặc thay đổi dung môi dầu bằng nước.

- *Thêm chất trung gian hoà tan thích hợp:*

Ví dụ: Trong công thức sau

Cafein	25g
Nước cất vđ	100ml

Cafein tan trong 80 phần nước, muốn pha dung dịch 25% phải thêm Natri benzoat hoặc Natri salicylat để tăng độ hoà tan của cafein.

- *Tăng lượng dung môi (đối với các dung dịch uống):* Trong trường hợp này phải hướng dẫn thay đổi liều lượng dùng.

* Điều chế thuốc dạng hỗn dịch: Trường hợp này được áp dụng khi không áp dụng được các biện pháp nêu trên. Có nghĩa là dược chất không tan được trong các dung môi và chất dẫn thông dụng khác.

* Điều chế thuốc dạng nhũ tương: Trường hợp này thường được áp dụng khi trong đơn có chất lỏng không đồng tan với chất dẫn.

b. Do hiện tượng hoá muối: Là hiện tượng các chất điện ly mạnh khi phối hợp với dung dịch các chất không điện ly hay điện ly yếu thì sẽ đẩy các chất này ra khỏi dung dịch và gây kết tủa. Hiện tượng này hay xảy ra khi phối hợp các muối halogen kim loại kiềm và kiềm thổ với dung dịch có muối alcaloid. Trong trường hợp này người ta khắc phục bằng cách:

* Phải hoà tan riêng các chất điện ly mạnh thành dung dịch thật loãng sau đó phối hợp với dung dịch chất điện ly yếu.

* Thêm lượng chất dẫn thích hợp, nếu nồng độ các chất điện ly quá đậm đặc.

c. Do thay đổi dung môi nên gây kết tủa: Là hiện tượng một chất tan dung môi này nhưng khi phối hợp với dung môi khác sẽ bị kết tủa. Ví dụ như chất nhựa, tinh dầu tan trong cồn, khi thêm nước dễ bị kết tủa.

Trong trường hợp này người ta khắc phục bằng cách:

- *Dùng chất trung gian hoà tan thích hợp (Tween 20, 80…)*

- *Bào chế thuốc dưới dạng hỗn dịch mịn.*

Ví dụ: Trong công thức sau:

Cồn cánh kiến trắng	10ml
Glycerin	20ml
Nước cất vđ	200ml

Khi phối hợp cồn cánh kiến với nước và glycerin sẽ bị tủa do thay đổi dung môi. Khắc phục bằng cách thêm Tween 20 hay 80 để hoà tan hoặc chế dạng hỗn dịch mịn.

d. Do các chất keo bị ngưng kết, đông vón: Khi thêm một dung dịch chất điện giải mạnh hay cồn cao độ vào các dung dịch chất keo sẽ bị đông vón.

Ví dụ: Các chất bạc keo, các loại gôm, thạch, pectin, gelatin, protein…khi phối hợp với chất điện giải mạnh hay cồn sẽ bị kết tủa.

Trong trường hợp này, để khắc phục, người ta có thể áp dụng các phương pháp sau:

- *Bỏ bớt một trong hai chất (cồn hay chất điện giải mạnh).*
- *Thay thế một trong hai chất trên bằng một chất khác có tác dụng tương tự.*
- *Pha chế thành hai dạng thuốc riêng.*

Ví dụ: Trong công thức sau:

Protargol	3g
Dung dịch Natri clorid 0,9% vđ	100ml

Dung dịch natri clorid 0,9% là chất điện giải mạnh nên sẽ gây tủa Protargol. Để khắc phục dùng glucose thay thế, vì dung dịch natri clorid 0,9% có tác dụng đẳng trương hoá.

3.2. Với các dạng bột: Các hiện tượng tương kỵ trong bào chế thuốc bột thường gặp là chảy ẩm, chảy lỏng, đóng bánh… Nguyên nhân gây ra các hiện tượng này là do:

a. Do dược chất có tính hút nước mạnh: Biện pháp khắc phục chung là ngăn không cho các dược chất hút ẩm tiếp xúc với không khí ẩm bằng cách: Nếu dược chất hút ẩm chiếm tỷ lệ nhỏ thì dùng các chất bột khác có trong công thức hoặc cho thêm một lượng tá dược khác để bao.

Ví dụ: Trong công thức sau

Atropin sulfat	Ba miligam
Kali bromid	5g
Natri hydrocarbonat	10g
Bismuth carbonat	10g

Trong công thức có kali bromid là chất rất hút ẩm dễ chảy lỏng nhưng có natri hydrocarbonat và bismuth carbonat lại có khả năng hút nước tạo lớp bao. Vì vậy có thể điều chế bình thường mà không xảy ra tương kỵ.

b. Do các chất kết tinh ngậm nước: Các chất này khi nghiền trộn, dưới tác dụng cơ học sẽ giải phóng nước kết tinh làm cho chế phẩm trở nên ẩm ướt hay

chảy lỏng. Cách khắc phục là dùng muối khan thay thế hoặc sau khi điều chế phải sấy khô ở 1000C trong 2giờ.

c. Do các chất tạo hỗn hợp eutecti: Hiện tương này là khi trộn các chất theo tỷ lệ nhất định thì hỗn hợp sẽ chảy lỏng.

Ví dụ: Long não, Antipirin, mentol…

Biện pháp khắc phục là tránh cho các dược chất tiếp xúc với nhau bằng cách:

- *Dùng tá dược hay bột khác để bao*
- *Đóng gói riêng…*

4. Một số hiện tượng tương kỵ hoá học điển hình và cách khắc phục:

Các hiện thường gặp trong tương kỵ hoá học thường xảy ra với các thuốc dạng lỏng (đặc biệt là dạng dung dịch).

Tương kỵ hoá học chủ yếu là do xảy ra các phản ứng hóa học giữa các dược chất hay chất phụ khi phối hợp với nhau trong đơn thuốc.

4.1. Tương kỵ do xảy ra phản ứng trao đổi: Biểu hiện chung của loại tương kỵ này là xuất hiện kết tủa hay vẩn đục thuốc và do các nguyên nhân sau:

a. Do các muối hoà tan trao đổi ion với nhau: Thường gặp nhất của loại này là khi phối hợp các muối tan các kim loại kiềm thổ với các muối carbonat, sulfat, phosphat, citrat, salicylat, benzoat kim loại kiềm. Cách khắc phục tương kỵ này tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể, có thể áp dụng một trong các cách sau:

* Tăng lượng chất dẫn một cách thích hợp

* Thay một trong hai dược chất gây tương kỵ bằng một chất khác có tác dụng dược lý tương tự.

* Bào chế thành 2 dung dịch riêng rẽ

Ví dụ:	Calci clorid kết tinh	30g
	Natri salicylat	15g
	Siro đơn	30g
	Nước cất vđ	200ml

Trong đơn có sự trao đổi giữa hai ion Ca2+ và ion Na+ tạo tủa calci salicylat. Để khắc phục cách tốt nhất là tăng lượng dung môi lên gấp đôi (vì độ tan của calci salicylat trong nước là 1/25).

b. Do xảy ra phản ứng trao đổi giữa một số ion muối acid hữu cơ yếu với ion H+.

Trong trường hợp này thường sẽ gây tủa các acid hữu cơ (vì đa số acid hữu cơ yếu rất ít tan trong nước). Để khắc phục người ta có thể:

- *Trung hoà môi trường acid thành trung tính hoặc kiềm nhẹ trước khi phối hợp.*
- *Thay thế dược chất gây tương kỵ bằng chất khác có tác dụng tương tự*
- *Bào chế thành 2 dung dịch riêng rẽ*

Ví dụ:	Natri salicylat	10g
	Siro chanh	50ml
	Nước cất vđ	200ml

Trong đơn có tương kỵ giữa acid citric có trong siro chanh với natri salicylat (cho tủa acid salicylic). Để khắc phục, có thể thay siro chanh bằng siro vỏ chanh hay siro đơn.

c. Do xảy ra phản ứng trao đổi giữa một số ion muối base hữu cơ yếu với ion OH-.

Trong các chế phẩm có chứa các chất có tính kiềm, khi phối hợp với các hợp chất muối của các base hữu cơ yếu sẽ gây kết tủa base hữu cơ. Thường gặp hiện tượng tương kỵ này trong các đơn thuốc có muối alcaloid.

Để khắc phục người ta có thể áp dụng các cách sau:

- Chuyển môi trường kiềm thành môi trường acid nhẹ hay trung tính bằng cách thay dược chất tạo môi trường kiềm bằng chất khác hay điều chỉnh bằng acid thích hợp.

- Bào chế thành 2 dung dịch riêng rẽ.

Ví dụ:	Cocain hydroclorid		Ba mươi centigam
	Protargol		1g
	Nước cất	vđ	100ml

Trong đơn có tương kỵ là Protargol tạo môi trương kiềm, nên sẽ gây tủa cocain base. Khắc phục bằng cách trung hoà môi trường bằng một acid hữu cơ yếu (acid glutamic khoảng 1g), trước khi phối hợp với cocain hydroclorid.

4.2. Do xảy ra các phản ứng kết hợp:

Biểu hiện của loại tương kỵ này là thường xảy ra trong các dạng thuốc lỏng, làm cho dung dịch vẩn đục

Tương kỵ này xảy ra khi kết hợp tanin hay chế phẩm chứa nhiều tanin (chế phẩm được bào chế từ dược liệu thảo mộc) với một số dược chất như: muối alcaloit, glycosid, các chất hữu cơ khác, các chất keo, muối kim loại kiềm thổ, kim loại nặng…do tạo các muối tanat.

Để khắc phục tương kỵ loại này, người ta có thể áp dụng một trong các biện pháp sau:

- Acid hoá môi trường một cách thích hợp (vì các tủa tanat dễ tan trong môi trường acid).

- Hoà tan tủa tanat bằng cồn hay glycerin hoặc hỗn hợp hai dung môi trên.

- Bào chế thành 2 dung dịch riêng biệt.

Ví dụ:	Cao lỏng mã tiền	Năm gam
	Cồn canh ki na	10g
	Cao lỏng cola	10g

Trong đơn có tương kỵ giữa tanin có trong cao lỏng cola với alcaloid trong cao lỏng mã tiền và cồn canh ki na do tạo tủa tanat. Có thể khắc phục khi acid hoá môi trường bằng cách nhỏ thêm dung dịch HCl 10%.

4.3. Do xảy ra phản ứng oxy hoá khử:

Tương kỵ này xảy ra khi phối hợp trong chế phẩm các chất có tính oxy hoá và các chất có tính khử. Hiện tượng có thể xảy ra chậm, âm thầm hay có khi mãnh liệt (có thể gây cháy, nổ),

Để khắc phục tương kỵ loại này, người ta có thể áp dụng các biện pháp thích hợp tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể:

- *Thay thế dược chất gây tương kỵ.*
- *Dùng chất trung gian bào chế, tránh tiếp xúc giữa các chất gây tương kỵ.*
- *Pha chế, đóng gói riêng*
- *Thay đổi pH môi trường*
- *Loại bỏ các tác nhân gây phản ứng (không khí, ánh sáng, men…).*

4.4. Do các phản ứng thủy phân:

Đây là tương kỵ do nước phản ứng với một số chất tan trong nước. Kết quả sẽ làm hỏng hoặc làm mất tác dụng của thuốc.

Để khắc phục tương kỵ loại này, tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể mà áp dụng một trong các biện pháp sau:

- *Thay đổi pH môi trường (tránh thủy phân muối vô cơ).*
- *Thay thế dược chất*
- *Pha chế, đóng gói riêng.*

Ví dụ:

- Cồn digital	Năm gam
- Amoni bromid	6g
- Codein phosphat	0,2g
- Cồn tinh dầu tiểu hồi amoni clorid	3ml
- Siro đơn	30ml
- Nước cất vđ	150ml

Trong đơn có tương kỵ giữa các glycosid có trong cồn digittal với các muối amoni. Vì các muối amoni tạo môi trường acid sẽ thủy phân các glycosid làm giảm tác dụng của thuốc. Khắc phục bằng cách thay amoni bromid bằng natri hay kali bromid., bỏ cồn tiểu hồi (vì chỉ có tác dụng làm thơm).

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tương kỵ vật lý Eutecti là hiện tượng……
2. Tương kỵ do thay đổi dung môi gây nên hiện tượng kết tủa khắc phục bằng cách:

A……
B……..

3. Cho công thức sau:

Cồn cánh kiến trắng	10ml
Glycerin	20ml
Nước cất vđ	200ml

A. Có hiện tượng tương kỵ nào xảy ra:……
B. Khắc phục bằng cách:……..

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2007), Bào chế và sinh dược học tập 2, Chủ biên: PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Huỳnh Văn Hóa, Nhà xuất bản Giáo dục.

2. Bộ Y Tế (2008), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2, Chủ biên: GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Phạm Ngọc Bùng, Nhà xuất bản Y học.