

<https://nhathuocngocanh.com/>

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC - ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
BỘ MÔN BÀO CHẾ CÔNG NGHIỆP DƯỢC

TS. NGUYỄN DUY THƯ (Chủ biên)

GIÁO TRÌNH  
**BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC**  
(Tập 1)



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI NGUYÊN**  
**Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược**

**TS. NGUYỄN DUY THƯ**  
**(Chủ biên)**

**GIÁO TRÌNH**  
**BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC**  
**TẬP 1**  
**(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)**

**NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**  
**NĂM 2020**

**Tham gia biên soạn**

TS. Đồng Thị Hoàng Yến

ThS. Đồng Quang Huy

ThS. Phạm Thị Thanh Tâm

ThS. Nguyễn Mạnh Linh

ThS. Nguyễn Thị Ngọc

ThS. Nguyễn Thị Hồng Thúy

ThS. Nguyễn Lan Hương

MÃ SỐ:  $\frac{06 - 72}{ĐHTN - 2020}$

## MỤC LỤC

<b>LỜI NÓI ĐẦU</b> .....	5
<b>DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT</b> .....	4
Bài 1. Đại cương về bào chế và sinh dược học .....	6
Bài 2. Dung dịch thuốc .....	22
Bài 3. Nhũ tương thuốc .....	58
Bài 4. Hỗn dịch thuốc .....	74
Bài 5. Thuốc tiêm .....	92
Bài 6. Thuốc nhỏ mắt .....	129
Bài 7. Các dạng thuốc bào chế bằng phương pháp chiết xuất .....	146
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	181

## **DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT**

DC	Dược chất
Eu	Eudragit
FDA	Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm (Food Drug)
Gli	Glipizid
HPMC	Hydroxypropylmethyl cellulose
HPMCP	Hydroxypropylmethyl cellulose phthalat
kl	Khối lượng
MEC	Nồng độ tối thiểu có tác dụng (Minimum effective concentration)
MTC	Nồng độ tối thiểu gây độc (Minimum toxic concentration)
MgSt	Magnesi stearat
PEG	Polyethylen glycol
PVP	Polyvinyl pyrolidon
SKD	Sinh khả dụng
vđ	Vừa đủ
WHO	Tổ chức Y tế Thế Giới (World health organization)
SDH	Sinh dược học
KTTP	Kích thước tiểu phân

## LỜI NÓI ĐẦU

Để làm tài liệu học tập và tham khảo cho sinh viên Đại học Dược năm thứ 3, tập thể giảng viên Bộ môn Bào chế công nghiệp dược đã biên soạn giáo trình “**Bào chế và sinh dược học - tập 1**” nhằm cung cấp các kiến thức cơ bản về cơ sở lý luận và kỹ thuật pha chế, sản xuất các dạng thuốc; về tiêu chuẩn chất lượng, đóng gói và bảo quản các dạng thuốc đó nhằm phát huy cao nhất hiệu lực điều trị của thuốc, đảm bảo an toàn, thuận tiện cho người dùng.

Nội dung giáo trình căn cứ vào mục tiêu, yêu cầu đào tạo, khối lượng thời gian của học phần Bào chế và sinh dược học trong chương trình đào tạo dược sĩ đại học hệ chính quy và chuẩn kiến thức kỹ năng của chuẩn đầu ra của Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên. Tài liệu “**Bào chế và sinh dược học - tập 1**” được trình bày ngắn gọn, dễ hiểu và cập nhật thêm các kiến thức mới để giúp cho sinh viên thuận lợi trong học tập.

Nội dung gồm có 7 chương: chương 1 giới thiệu đại cương về bào chế và sinh dược học, các chương 2 đến chương 7 giới thiệu về các dạng thuốc như: dung dịch thuốc, hỗn dịch thuốc, nhũ tương thuốc, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, các thuốc bào chế bằng phương pháp chiết xuất.

Giáo trình mới xuất bản lần đầu với thời gian biên soạn có hạn nên có thể còn nhiều thiếu sót, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, sinh viên và các bạn đọc để cuốn sách được hoàn thiện hơn cho lần tái bản.

**Các tác giả**

## BÀI 1

# ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC

### MỤC TIÊU

1. Trình bày được một số khái niệm về bào chế, sinh dược học và cách đánh giá sinh khả dụng, ý nghĩa.
2. Nêu được thành phần của một dạng thuốc và phân loại dạng thuốc
3. Phân tích được các yếu tố dược học và sinh học ảnh hưởng đến sinh khả dụng

## 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ

### 1.1. Khái niệm về bào chế

Bào chế là môn học về nguyên lý cấu tạo và kỹ thuật pha chế, sản xuất các dạng thuốc. Kỹ thuật bào chế là quá trình chế biến nhằm đưa dược chất vào dạng thuốc để người bệnh tiện dùng, dễ hấp thu, hiệu quả nhanh, nhằm làm giảm triệu chứng hoặc bệnh tật.

Nội dung nghiên cứu của môn học bào chế bao gồm:

- a. Thành phần dạng thuốc, phương pháp bào chế, quy cách đóng gói và bảo quản, độ ổn định, tiêu chuẩn chất lượng,
- b. Đánh giá về sinh dược học, sinh khả dụng, các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng nhằm tối ưu hiệu quả điều trị của thuốc, tiện dùng, an toàn, kinh tế cho bệnh nhân

*Mục tiêu của môn học bào chế bao gồm:*

1. Phân tích được thành phần chính, nguyên tắc bào chế của dạng thuốc.
2. Giải thích được quy cách đóng gói, bảo quản, tiêu chuẩn chất lượng, độ ổn định dạng thuốc.

3. Áp dụng được kiến thức môn học để xây dựng công thức bào chế phù hợp cho dạng thuốc, pha chế một số dạng thuốc và hướng dẫn sử dụng thuốc.

## **1.2. Tóm tắt lịch sử phát triển môn Bào chế**

Từ thời nguyên thủy, con người đã biết tự chữa bệnh bằng cách sử dụng cây cỏ, khoáng vật có sẵn trong tự nhiên. Các tài liệu cổ cách đây 3000 năm đã có ghi chép về kỹ thuật bào chế các dạng thuốc. Vào thế kỷ thứ V trước công nguyên, các nhà triết học kiêm thầy thuốc của La Mã - Hy Lạp như Platon, Aristot... đã đi sâu nghiên cứu các phương pháp chữa bệnh và bào chế thuốc. Sự phát triển của môn học bào chế được đánh dấu bằng các nghiên cứu của Claudius Geneus (131 - 210 trước Công nguyên). Ông đã để lại 500 tác phẩm về y học, trong đó có tập sách dành cho việc phân loại thuốc có ghi chi tiết về cách pha chế một số dạng thuốc. Ông được coi là người sáng lập ra môn bào chế học và người ta đã lấy tên Ông để đặt tên cho môn học.

Thế kỷ thứ XIX, do sự phát triển của các ngành khoa học như vật lý, hoá học, sinh học... Ngành Dược và kỹ thuật bào chế đã có sự phát triển mạnh mẽ. Các dạng thuốc mới ra đời: thuốc tiêm, viên nén, viên nang mềm... Lý thuyết về bào chế đã được xây dựng trên cơ sở khoa học do vận dụng các thành tựu của các môn khoa học cơ bản và cơ sở. Ngành công nghiệp dược phẩm ra đời, bào chế quy ước đạt đến đỉnh cao. Hàng loạt biệt dược được sản xuất ở quy mô công nghiệp với máy móc hiện đại năng suất cao, có hình thức trình bày đẹp, hấp dẫn đã thay thế dần các chế phẩm pha chế theo đơn hoặc bào chế ở quy mô nhỏ.

Từ những năm 60, các nghiên cứu về dạng thuốc cho thấy các biệt dược của cùng một dạng thuốc, có hàm lượng dược chất như nhau, nhưng đáp ứng sinh học lại không giống nhau, đó là cơ sở cho sự phát triển của môn sinh dược học. Việc ra đời của sinh dược học đánh dấu một giai đoạn chuyển tiếp từ bào chế quy ước sang bào chế hiện đại. Trong bào chế hiện đại, chất lượng dạng thuốc không chỉ được đánh giá về mặt lý hoá học mà còn được đánh giá về phương diện giải phóng và hấp thu dược chất. Nhiều dạng thuốc có sinh khả dụng cải tiến đã ra đời: Thuốc tác dụng kéo dài, thuốc giải phóng có kiểm soát, thuốc giải phóng theo chương trình... Đây là những hệ điều trị có khả năng duy trì nồng độ thuốc trong máu trong phạm vi điều trị trong một khoảng thời gian khá dài nhằm nâng cao sinh khả dụng của thuốc.



Ở Việt Nam, từ lâu nền y học cổ truyền đã ra đời và phát triển. Các dạng thuốc cao, đơn, hoàn, tán được dùng khá phổ biến trong nhân dân. Các danh y như Tuệ Tĩnh, Hải Thượng Lãn Ông đã có nhiều pho sách lớn mô tả các vị thuốc và các phương pháp chế biến, bào chế các dạng thuốc cổ truyền.

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

Trong những năm gần đây, nhiều xí nghiệp đã tích cực đầu tư trang thiết bị và quy trình công nghệ. Nhiều thiết bị và kỹ thuật mới được đưa vào nước ta: Máy dập viên năng suất cao, máy đóng nang, máy ép vi, máy bao màng mỏng tự động, máy tạo hạt tầng sôi, máy đóng hàn ống tiêm tự động... Do vậy dạng bào chế đang thực sự đổi mới về hình thức.

Hiện nay, hàng trăm xí nghiệp, công ty Dược phẩm đã đạt tiêu chuẩn GMP -WHO với dây chuyền sản xuất thuốc, thực phẩm chức năng nhằm cung cấp ngày càng nhiều thuốc tốt phục vụ nhu cầu phòng và chữa bệnh cho nhân dân.

### **1.3. Một số khái niệm**

*Thuốc* là chế phẩm có chứa dược chất hoặc dược liệu dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chẩn đoán bệnh, chữa bệnh, Điều trị bệnh, giảm nhẹ bệnh, Điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể người bao gồm thuốc hóa dược, thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm.

*Nguyên liệu làm thuốc* là thành phần dược sử dụng công thức thuốc bao gồm dược chất, dược liệu, tá dược, vỏ nang được sử dụng trong quá trình sản xuất thuốc.

*Dược chất* (Hoạt chất) là chất hoặc hỗn hợp các chất dùng để sản xuất thuốc, có tác dụng dược lý hoặc có tác dụng trực tiếp trong phòng bệnh, chẩn đoán bệnh, chữa bệnh, điều trị bệnh, giảm nhẹ bệnh, điều chỉnh chức năng sinh lý cơ thể người.

*Dược liệu* là nguyên liệu làm thuốc có nguồn gốc tự nhiên từ thực vật, động vật, khoáng vật và đạt tiêu chuẩn làm thuốc.

*Thuốc hóa dược* là thuốc có chứa dược chất đã được xác định thành phần, công thức, độ tinh khiết và đạt tiêu chuẩn làm thuốc bao gồm cả thuốc tiêm được chiết xuất từ dược liệu, thuốc có kết hợp dược chất với các dược liệu đã được chứng minh về tính an toàn và hiệu quả.

*Thuốc dược liệu* là thuốc có thành phần từ dược liệu và có tác dụng dựa trên bằng chứng khoa học, trừ thuốc cổ truyền.

*Thuốc cổ truyền* (bao gồm cả vị thuốc cổ truyền) là thuốc có thành phần dược liệu được chế biến, bào chế hoặc phối hợp theo lý luận và phương pháp của y học cổ truyền hoặc theo kinh nghiệm dân gian thành chế phẩm có dạng bào chế truyền thống hoặc hiện đại

*Chế phẩm* là sản phẩm bào chế nói chung của một hoặc nhiều dược chất. Trong nhiều trường hợp, chế phẩm bào chế chỉ là một sản phẩm trung gian để bào chế các dạng thuốc khác (cao thuốc, vi nang, pellet...).

*Biệt dược* là chế phẩm bào chế lưu hành trên thị trường dưới một tên thương mại do nhà sản xuất đặt ra và giữ bản quyền nhãn hiệu hàng hoá. Từ một dược chất tên gốc thường có nhiều biệt dược khác nhau do các nhà sản xuất khác nhau đặt ra.

*Biệt dược gốc* là thuốc đầu tiên được cấp phép lưu hành trên cơ sở có đầy đủ dữ liệu về chất lượng, an toàn, hiệu quả.

*Thuốc generic* là thuốc có cùng dược chất, hàm lượng, dạng bào chế với biệt dược gốc và thường được sử dụng thay thế biệt dược gốc.

*Hạn dùng của thuốc* là thời gian sử dụng ấn định cho thuốc mà sau thời hạn này thuốc không được phép sử dụng. Hạn dùng của thuốc được thể hiện bằng khoảng thời gian tính từ ngày sản xuất đến ngày hết hạn hoặc thể hiện bằng ngày, tháng, năm hết hạn. Trường hợp hạn dùng chỉ thể hiện tháng, năm thì hạn dùng được tính đến ngày cuối cùng của tháng hết hạn.

*Dược điển* là bộ tiêu chuẩn nhà nước về chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm đối với thuốc và nguyên liệu làm thuốc.

#### 1.4. Thành phần của dạng thuốc

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

Thành phần của dạng thuốc gồm có dược chất, tá dược/chất phụ và bao bì (trực tiếp hoặc gián tiếp) như sau:

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

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

- *Tá dược hay chất phụ*: là các chất được thêm vào công thức nhằm tạo thuận lợi cho quá trình bào chế, tăng hiệu quả điều trị hoặc giúp tăng độ ổn định, bảo quản dạng thuốc.

*Yêu cầu của tá dược*: không có tác dụng dược lý, không tương tác với hoạt chất, các tá dược khác và bao bì.

- *Bao bì*: được sử dụng để đựng, bảo vệ và trình bày dạng thuốc.

*Bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc* là bao bì chứa đựng thuốc, tiếp xúc trực tiếp với thuốc, tạo ra hình khối hoặc bọc kín theo hình khối của thuốc. Bao bì tiếp xúc trực tiếp với dược chất nên có thể ảnh hưởng đến chất lượng dạng thuốc.

#### 1.5. Phân loại dạng thuốc

*Theo đường dùng*

- Đường tiêu hoá: thuốc uống, ngậm hay nhai, thuốc đặt và thuốc thụt.
- Đường tiêm: tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.
- Đường hô hấp: gồm các dạng thuốc để xông, hít, phun mù, nhỏ mũi...
- Ngoài da: thuốc mỡ, thuốc bột, thuốc nước, cao dán, hệ điều trị qua đường da, thuốc phun mù...

### *Theo thể chất*

- Thể rắn: thuốc bột (uống/ tiêm), thuốc côm, viên nén, nang cứng, viên tròn...

- Thể lỏng: dung dịch thuốc (uống/tiêm, tiêm truyền), siro thuốc, potio, elixir, cao lỏng, hỗn dịch thuốc, nhũ tương thuốc...

- Thể bán rắn: thuốc mỡ, cao mềm...

### *Theo cấu trúc hệ phân tán*

- Theo cấu trúc và mức độ phân tán của dược chất trong hệ, có thể chia các dạng bào chế như sau.

- Hệ phân tán đồng thể: dung dịch thuốc uống, thuốc tiêm có dược chất phân tán dưới dạng phân tử hoặc ion, dung dịch keo (Hệ micel), dịch chiết dược liệu...

- Hệ phân tán dị thể: nhũ tương và hỗn dịch thuốc

- Hệ phân tán cơ học: gồm các dạng thuốc rắn như thuốc bột, nang cứng, thuốc viên...

### *Theo nguồn gốc công thức*

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

- Thuốc pha chế theo đơn: là những chế phẩm pha chế theo đơn của thầy thuốc. Pha chế theo đơn rất phù hợp với tình trạng bệnh của từng cá thể người bệnh, do đó hiệu quả điều trị cao, cần được duy trì và phát triển.

### **1.6. Liên quan giữa bào chế với môn học khác**

Bào chế là một trong các môn học chuyên ngành dược, là môn học tổng hợp, vận dụng kiến thức của nhiều lĩnh vực khoa học.

- Toán tối ưu được ứng dụng để thiết kế công thức.

- Vật lí, hoá học được dùng trong các phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu và chế phẩm bào chế như xác định giới hạn tạp, định tính, định lượng, xác định hạn dùng, nghiên cứu SKD ...

- Sinh lí - giải phẫu, dược động học có thể sử dụng trong nghiên cứu quá trình sinh dược học của thuốc.

- Dược liệu, dược học cổ truyền được dùng trong bào chế thuốc từ dược liệu. Dược lâm sàng dùng trong hướng dẫn sử dụng thuốc

## **2. ĐẠI CƯƠNG VỀ SINH DƯỢC HỌC**

### **2.1. Một số khái niệm**

#### **2.1.1. Sinh dược học**

Do có nhiều chế phẩm giống nhau về dược chất, hàm lượng, dạng bào chế nhưng hiệu quả điều trị lại không giống nhau, các nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình giải phóng và hấp thu hoạt chất từ dạng thuốc trong cơ thể đã dẫn tới Môn sinh dược học bào chế với các nhà sáng lập như Levy, Wagner, Nelson, Higuchi,... đã ra đời.

Benet cho rằng " Sinh dược học (SDH) là khoa học đưa thuốc vào cơ thể". Thuốc phải được dùng cho người bệnh dưới một dạng bào chế tối ưu với cách dùng thích hợp để phát huy cao nhất hiệu quả điều trị, an toàn, kinh tế.

Sinh dược học là môn học nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình hấp thu dược chất từ một chế phẩm bào chế trong cơ thể nhằm nâng cao hiệu quả điều trị của chế phẩm đó.

Nội dung của SDH gồm 2 lĩnh vực: sinh học và dược học.

Lĩnh vực dược học nghiên cứu các yếu tố dược học ảnh hưởng đến giải phóng, hấp thu dược chất trong cơ thể như đặc tính của dược chất, kỹ thuật bào chế,...

Lĩnh vực sinh học: nghiên cứu về các yếu tố sinh học gồm giới tính, tuổi, đường dùng, liều dùng,...

Để có tác dụng trên lâm sàng khi sử dụng một dạng thuốc, dược chất sẽ được giải phóng ra khỏi thuốc đầu tiên và sau đó hoà tan tại vùng hấp thu. Vì vậy, Quá trình SDH của dạng thuốc trong cơ thể có thể gồm 3 giai đoạn: Giải phóng - Hoà tan - Hấp thu.

- *Giải phóng* (Liberation): là giai đoạn dược chất được giải phóng khỏi dạng thuốc dưới dạng tiểu phân rắn như viên nén rã ra giải phóng dược chất. Giai đoạn này tùy thuộc vào tá dược, kỹ thuật bào chế, môi trường giải phóng.

- *Hoà tan* (Dissolution): là giai đoạn tiểu phân dược chất hòa tan trong môi trường (dịch vị) và chuyển thành dược chất ở dạng hòa tan. Giai đoạn này phụ thuộc nhiều vào đặc tính hòa tan của dược chất và tính chất của môi trường hoà tan. Các dược chất ít tan thường bị hạn chế hấp thu do quá trình hoà tan.

- *Hấp thu* (Absorption): là giai đoạn dược chất ở dạng hòa tan được hấp thu qua màng sinh học tại vùng hấp thu. Quá trình hấp thu dược chất phụ thuộc vào đặc tính hấp thu của dược chất, đặc điểm của vùng hấp thu và sự giải phóng, hoà tan của dược chất.

Tùy theo dạng thuốc và đường dùng, quá trình sinh dược học có thể khác nhau. Ví dụ như với viên nén khi uống thì quá trình sinh dược học gồm cả 3 giai đoạn giải phóng, hòa tan và hấp thu. Nhưng với dung dịch thuốc nước, dược chất đã được hòa tan nên chỉ có giai đoạn hấp thu.

Để làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc có thể thay đổi quá trình hấp thu bằng cách tác động vào quá trình giải phóng, hoà tan dược chất.

### **2.1.2. Sinh khả dụng**

*Sinh khả dụng* là đại lượng biểu thị tốc độ và mức độ hấp thu của dược chất hoặc chất có tác dụng từ một thuốc vào cơ thể để dược chất hoặc chất có tác dụng đó xuất hiện tại nơi có tác dụng trong cơ thể.

Hiện nay, hiệu quả điều trị của thuốc phụ thuộc vào nồng độ dược chất tại cơ quan đích). Nhưng do khó khăn trong định lượng dược chất tại cơ quan đích, nên người ta căn cứ vào nồng độ dược chất trong máu để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc trên cơ sở phải có sự tương quan đồng biến giữa nồng độ dược chất trong máu và ở nơi tác dụng. Theo quan điểm này, thuốc tiêm tĩnh mạch có SKD 100%. Một viên nén khi uống có 80% dược chất được hấp thu vào tuần hoàn thì có SKD 80% so với thuốc tiêm tĩnh mạch.

Do vậy, SDH có thể hiểu là môn học nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến SKD và các biện pháp nâng cao SKD cho các dạng thuốc.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SKD của thuốc bao gồm:

*Yếu tố dược học*: gồm các yếu tố thuộc về dược chất (tính chất lý hoá, đặc tính hấp thu,...), đặc điểm công thức, kỹ thuật bào chế.

*Các yếu tố sinh học:* bao gồm người dùng thuốc, đường dùng thuốc.

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

### *Một số khái niệm về sinh khả dụng*

SKD *in vitro* là đại lượng đánh giá khả năng giải phóng, hoà tan được chất từ dạng thuốc trên các thiết bị thử độ rã, độ hòa tan.

SKD *in vivo* là đại lượng đánh giá khả năng hấp thu dược chất từ chế phẩm bào chế khi thử nghiệm trên người hoặc động vật thí nghiệm.

Khi đánh giá tương đương sinh học có 2 loại SKD *in vivo* tùy theo chế phẩm đối chiếu: SKD tuyệt đối là đại lượng được xác định khi so sánh tỷ lệ AUC của chế phẩm thử với dung dịch tiêm tĩnh mạch (t.m) chứa cùng liều dược chất với chế phẩm thử. SKD tương đối là đại lượng được xác định khi so sánh tỷ lệ AUC của mẫu thử với chế phẩm đối chiếu là thuốc uống.

## **2.2. Cách đánh giá sinh khả dụng**

### **2.2.1. Sinh khả dụng *in vitro***

Đánh giá SKD *in vitro* là thử nghiệm đánh giá khả năng giải phóng, hoà tan được chất từ dạng thuốc.

*Độ rã* là thử nghiệm đầu tiên nhằm đánh giá bước giải phóng dược chất từ dạng thuốc. Dược điển Việt Nam V và qui định Phép thử độ rã cho viên nén, viên nang, thuốc đạn, thuốc trứng (Phụ lục 11.6) và viên bao tan trong ruột (Phụ lục 11.7) nhằm xác định dạng bào chế có rã hay không trong khoảng thời gian quy định, khi được đặt trong môi trường lỏng ở những điều kiện thử nghiệm chỉ định.

Chế phẩm viên nén, viên nang rã không có nghĩa là hòa tan hoàn toàn đơn vị chế phẩm hay thành phần hoạt chất, với thuốc đạn và thuốc trứng thì được xác định có rã hoặc mềm đi hay không.

Thiết bị thử độ rã viên nén và nang gồm: Giá đỡ ống thử, cốc đáy bằng dung tích 1 lít chứa môi trường thử, bộ phận điều nhiệt 35 -39 °C và bộ phận chuyển động lên xuống cho giá đỡ ống thử ở tần số hằng định từ 29 - 32 r/min.

*Độ hòa tan* đã được quy định trong Dược điển Việt Nam V, USP, BP nhằm qui định giới hạn hòa tan của dược chất từ dạng bào chế của các dạng thuốc rắn phân liều dùng đường uống như dạng thuốc giải phóng tức thời (viên nén, viên nang chứa dược chất ít tan), giải phóng kéo dài hoặc giải phóng muông.

Phương pháp thử độ hòa tan gồm phương pháp giỏ quay hoặc cánh khuấy và phương pháp buồng dòng chảy. Điều kiện thử cố gắng mô phỏng điều kiện in vivo (nhiệt độ, pH, nhu động...), giảm nhỏ sai số do thiết bị gây ra và tự động hoá quá trình thao tác.

*Cách thử:* Chuẩn bị môi trường hoà tan, đun nóng đến 37°C. Cho mẫu thử vào cốc và cho máy chạy ở tốc độ qui định. Lấy mẫu thử và định lượng dược chất theo mô tả trong chuyên luận.

Có những thiết bị đánh giá độ hoà tan mỗi dạng thuốc khác nhau. Sau đây là hai loại thiết bị thử hoà tan dùng cho viên nén, nang thuốc và một số dạng thuốc rắn khác.

#### *Cấu tạo thiết bị thử hoà tan*

a. Kiểu giỏ quay (rotary basket) dùng để thử hòa tan nang cứng và viên nén có tỉ trọng thấp, rẽ chậm để tránh mẫu thử nổi lên trên bề mặt môi trường thử hòa tan hoặc kiểu cánh khuấy (paddle) dùng thử hòa tan các loại viên nén. Gồm 3 bộ phận chính:

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

#### *Điều kiện thử hoà tan*

- Môi trường hoà tan: nước cất, hệ đệm có pH được điều chỉnh như hệ đệm phosphate pH 4 - 8 hoặc acid hydrochloric loãng (0,001 - 0,1N) ở 37°C ± 0,5°C, thể tích từ 500-1000ml (≥ 3 lần nồng độ bão hoà của dược chất).

- Thời gian thử: thường là 30 - 60 phút (± 2%) với lượng dược chất hoà tan nằm trong giới hạn 70 - 80%. Lâu hơn với dạng bào chế giải phóng kéo dài.



- Tốc độ khuấy: 50, 75, 100 vòng/phút.

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

- Phương pháp định lượng: tùy từng dược chất có thể dùng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV VIS hoặc HPLC.

*Tiêu chuẩn Dược điển* quy định giới hạn hoà tan dược chất tối thiểu sau mỗi khoảng thời gian nhất định (30, 45, 60 phút).

Dược điển Việt Nam V (2018) qui định thử trên 6 viên, không được có viên nào giải phóng thấp hơn 70% lượng dược chất quy định. Nếu có 1 viên không đạt thì thử tiếp lần 2 với 6 viên khác và 6 viên này đều phải đạt yêu cầu..

Dược điển Mỹ qui định thử giai đoạn đầu với 6 viên, nếu không đạt thì thử tiếp giai đoạn 2 với 6 viên khác và tính kết quả trên 12 viên. Nếu giai đoạn 2 vẫn chưa đạt thì thử giai đoạn 3 và tính kết quả trên 24 viên.

*Tiêu chuẩn nhà sản xuất:* khi đăng ký thuốc, nhà sản xuất thường xây dựng đồ thị hoà tan dược chất theo thời gian. Việc dùng đồ thị cho phép đánh giá cụ thể hơn tốc độ hoà tan dược chất và sự đồng nhất giữa các viên thử.

#### *Ý nghĩa của sinh khả dụng in vitro*

- SKD in vitro không phản ánh đầy đủ hiệu quả lâm sàng của chế phẩm thử.

- Là công cụ xây dựng công thức, kiểm soát chất lượng các dạng thuốc rắn để uống và để đảm bảo sự đồng nhất chất lượng giữa các lô mẻ sản xuất, giữa các nhà sản xuất.

- SKD in vitro dùng để sàng lọc, định hướng cho đánh giá SKD in vivo để giảm bớt chi phí, thời gian và được dùng thay thế cho SKD in vivo trong trường hợp đã chứng minh được có sự tương quan đồng biến giữa SKD in vitro và in vivo với điều kiện công thức và qui trình sản xuất không thay đổi.

#### **2.2.2. Sinh khả dụng in vivo**

SKD in vivo là thử nghiệm đánh giá mức độ và tốc độ hấp thụ dược chất từ chế phẩm bào chế khi sử dụng trên người hoặc động vật thí nghiệm. Được thể hiện qua các thông số dược động học như:

- *Diện tích dưới đường cong* (AUC) biểu thị mức độ hấp thu của dược chất từ chế phẩm, có thể tính theo phương pháp tích phân hoặc có thể tính đơn giản hơn theo quy tắc hình thang.

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

- *Thời gian đạt nồng độ cực đại* ( $t_{max}$ ): biểu thị tốc độ hấp thu được chất từ dạng thuốc,  $t_{max}$  càng ngắn tức là thuốc được hấp thu càng nhanh và càng chóng đạt nồng độ điều trị.

#### *Điều kiện thử*

Đối tượng thử: người tình nguyện hoặc động vật thí nghiệm khoẻ mạnh được ăn uống và sinh hoạt theo chế độ quy định.

Cách lấy mẫu: số lượng mẫu phải đủ đặc trưng cho pha hấp thu và pha thải trừ, đủ để xác định được đỉnh nồng độ và cho phép xác định được diện tích dưới đường cong của đồ thị ở ít nhất 3 lần thời gian bán thải của dược chất.

Mẫu đối chiếu: là sản phẩm gốc của nhà phát minh hoặc sản phẩm có uy tín trên thị trường, đã được xét duyệt cấp giấy phép sản xuất và lưu hành trên cơ sở đã được thử lâm sàng.

Thiết kế thử nghiệm: có thể sử dụng phương pháp thiết kế chéo ngẫu nhiên. Chia thành 2 nhóm người tình nguyện uống thuốc 2 lần (12 - 24 người), ngẫu nhiên sử dụng 1 trong 2 sản phẩm (thử hoặc đối chiếu). Thời gian giữa 2 lần dùng thuốc ít nhất bằng 5 lần thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) của dược chất để đảm bảo thuốc của lần dùng trước đã được đào thải hết rồi mới dùng thuốc lần thứ 2. Số liệu thu được được xử lý bằng phương pháp thống kê.

#### *Ý nghĩa của sinh khả dụng in vivo*

- SKD in vivo phản ánh được hiệu quả điều trị của thuốc. Nâng cao SKD chính là nâng cao hiệu lực tác dụng của chế phẩm.

- Đánh giá SKD in vivo thực chất là xác định TĐSH giúp cho thầy thuốc lựa chọn được đúng chế phẩm thay thế.

- Việc đánh giá SKD đánh dấu chuyển từ bào chế quy ước sang bào chế hiện đại. Trong bào chế hiện đại, kỹ thuật bào chế gắn với hiệu quả lâm sàng của dạng thuốc.

#### *Khái niệm về tương đương*

Tương đương bào chế: hai chế phẩm bào chế chứa cùng loại và cùng một lượng dược chất, đồng thời đạt các tiêu chuẩn chất lượng qui định.

Thế phẩm bào chế là hai chế phẩm bào chế cùng chứa một loại dược chất và có thể khác nhau về hàm lượng, về dạng thuốc hoặc về dạng muối/ester của dược chất.

Tương đương sinh học là sự tương tự nhau về SKD giữa hai thuốc khi được so sánh trong cùng một điều kiện thử nghiệm. Do vậy, hai chế phẩm bào chế có tốc độ và mức độ hấp thu dược chất như nhau trên cùng đối tượng và điều kiện thử thì được coi là tương đương sinh học.

Tương đương điều trị chỉ hai chế phẩm thuốc có đáp ứng dược lý như nhau và hiệu quả điều trị triệu chứng/bệnh giống nhau.

### **2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng**

#### **2.3.1. Yếu tố dược học**

Bao gồm các yếu tố có thuộc về dược chất, dạng bào chế, kỹ thuật bào chế thể ảnh hưởng đến quá trình giải phóng, hòa tan, hấp thu dược chất thì có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

#### **Đặc tính lý hóa của dược chất**

##### *- Độ tan của dược chất*

Độ tan của dược chất ảnh hưởng nhiều đến SKD do dược chất phải được hoà tan trong dịch sinh học trong cơ thể trước khi được hấp thu. Do đó, độ tan làm hạn chế sự hấp thu với dược chất ít tan, vì vậy các thuốc chứa dược chất ít tan (độ tan < 1%) thường có vấn đề về SKD.

Các thuốc chứa dược chất dễ tan, có thể hấp thu nhanh khi uống và nhanh đạt nồng độ đỉnh, nếu vượt quá giới hạn an toàn sẽ gây tác dụng không mong muốn, ngộ độc.

Do vậy, các biện pháp làm thay đổi độ tan và tốc độ hoà tan được sử dụng nhằm cải thiện và nâng cao SKD của thuốc

- *Kích thước tiểu phân dược chất rắn*

Kích thước tiểu phân rắn lớn hay nhỏ khác nhau có diện tích bề mặt tiếp xúc với môi trường hoà tan khác nhau nên có thể ảnh hưởng đến tốc độ hoà tan của dược chất rắn.

Kích thước tiểu phân càng nhỏ thì diện tích bề mặt càng lớn nên các dược chất rắn ít tan được làm giảm kích thước tiểu phân (nghiền mịn hơn) để làm tăng tốc độ hoà tan, tăng tốc độ hấp thu và có thể giảm liều dùng. Ví dụ như hydrocortison, dexamethason, griceofulvin dạng bột siêu mịn...

Lưu ý không nên nghiền mịn quá với dược chất dễ bị phân huỷ bởi dịch vị hoặc dược chất có mùi vị khó chịu.

- *Trạng thái kết tinh hay vô định hình.*

Dược chất rắn có thể tồn tại dưới nhiều dạng kết tinh và dạng vô định hình. Dạng kết tinh thường khó hoà tan hơn dạng vô định hình do có cấu trúc mạng lưới tinh thể khá bền vững. Dạng vô định hình dễ hoà tan hơn nên có thể có SKD cao hơn dạng kết tinh.

- *Tinh thể đa hình (polymorphisme)*

Dược chất có thể có nhiều dạng kết tinh khác nhau có thể có tính chất vật lý, độ tan, tốc độ hoà tan, độ bền khác nhau, dẫn đến có thể ảnh hưởng đến SKD của thuốc.

- *Tinh thể khan hoặc ngậm nước (hydrat hoá)*

Dạng khan có thể tan trong nước nhanh hơn dạng ngậm nước nên thường hấp thu nhanh hơn.

*Độ ổn định của dược chất:*

Một số dược chất có thể không bền với ẩm, nhiệt hoặc không bền về mặt hoá học như dễ bị oxy hoá, dễ bị thủy phân, dễ bị phân huỷ trong môi trường tiêu hóa bởi enzym, pH môi trường acid hoặc base.... Dẫn đến có thể ảnh hưởng đến SKD của thuốc khi sử dụng hoặc trong quá trình bào chế và bảo quản. Do vậy, các biện pháp như bao bảo vệ, bao tan ở ruột, vi nang hoá... có thể được sử dụng nhằm đảm bảo SKD của thuốc.

### *Dạng bào chế, kỹ thuật bào chế*

Mỗi công thức mỗi dạng bào chế có khác nhau về đặc điểm thành phần, cấu tạo, phương pháp bào chế... nên có thể khác nhau về sinh khả dụng. Sinh khả dụng có xu hướng giảm theo thứ tự từ dung dịch thuốc > hỗn dịch > thuốc nang > viên nén. Phương pháp bào chế, kỹ thuật, thiết bị sử dụng có thể có tác động đến đặc tính hòa tan, độ ổn định của dược chất và cấu trúc của dạng thuốc nên có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng.

### **Đặc tính hấp thu của dược chất**

- *Hệ số phân bố dầu nước (HSPB D/N):*

Là hệ số biểu thị tỷ lệ hòa tan trong pha dầu và pha nước của dược chất. HSPB D/N có liên quan tới khả năng khuếch tán của dược chất qua màng sinh học với thành phần chủ yếu là lipoprotein. Nên các dược chất HSPB D/N có tỷ lệ tan trong pha dầu nhiều hơn trong pha nước có thể dễ hấp thu qua màng sinh học.

- *Khả năng ion hoá phân tử dược chất:*

Khi hòa tan trong nước dược chất có thể ở dạng phân tử không ion hóa hoặc dạng ion hóa. Ở dạng ion hóa, dược chất tan trong nước nên sẽ khó có khả năng đi qua phân lipid của màng. Ví dụ như các acid yếu trong pH acid dạ dày hấp thu nhanh do chủ yếu ở dạng không ion hoá, nhưng các base yếu hầu hết được hấp thu ở ruột non.

- *Tạo muối hoặc tạo ester*

*Tạo muối* làm tăng độ tan trong nước của một số dược chất là acid yếu hoặc base yếu như: acid nalidixic, acid salicylic... nhưng có thể thay đổi hấp thu. Với dạng muối của acid yếu, sự hấp thu ở dạ dày tăng lên rất nhiều do tạo thành vùng micro pH. Với dạng muối của các base yếu, sự hấp thu ở ruột tăng (tetracylin hydroclorid).

*Tạo ester (các tiền thuốc):* Một số dược chất được chuyển thành ester tạo ra các tiền thuốc (pro - drug) để tăng SKD. Tuy nhiên ester dễ bị thủy phân hoặc có thể khó tan

### **2.3.2. Yếu tố sinh học**

Các yếu tố sinh học có ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của thuốc, bao gồm:

### *Yếu tố sinh lí*

- Tuổi: trẻ em và người cao tuổi có sự khác biệt so với tuổi trưởng thành dẫn đến sự khác biệt về sự hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ thuốc.

Với trẻ sơ sinh và đang bú, trước hết phải tránh dùng thuốc. Nếu buộc phải dùng thuốc thì phải xem xét giảm liều.

Người cao tuổi: có thể có suy giảm chức năng như suy giảm chức năng gan nên phải lưu ý khi sử dụng thuốc chuyển hoá qua gan lần đầu. Nếu có suy giảm chức năng thận cùng với giảm thanh thải sẽ làm giảm thải trừ một số thuốc và có nguy cơ bị ngộ độc.

- Thể trọng: có thể ảnh hưởng nhiều đến sự phân bố, tích lũy thuốc.

- Phụ nữ có thai: Phụ nữ có thai có thể bị suy giảm chức năng gan do hormon sinh sữa, nên cần thận trọng khi sử dụng các thuốc phân huỷ ở gan.

- Đường dùng thuốc: đường dùng khác nhau có đặc điểm khác nhau nên có thể ảnh hưởng đến sự giải phóng, hoà tan, hấp thu của dược chất, do đó ảnh hưởng đến SKD của thuốc.

### *Các yếu tố bệnh lý:*

Đáp ứng với thuốc có thể có sự khác nhau khi sử dụng giữa các đối tượng khoẻ mạnh. Đặc biệt, trên đối tượng bệnh nhân, khi bị bệnh cơ thể đã bị tổn thương một số chức năng hoặc cơ quan dẫn đến đáp ứng thuốc thuốc có thể thay đổi do ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, chuyển hóa, thải trừ của thuốc. Đặc biệt trong trường hợp suy giảm chức năng gan thận khi sử dụng các thuốc có khoảng điều trị hẹp thì phải điều chỉnh liều và theo dõi giám sát diễn biến điều trị của từng bệnh nhân.

## **CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày được một số khái niệm: dạng thuốc, biệt dược, sinh khả dụng, tương đương sinh học
2. Trình bày cách đánh giá sinh khả dụng, ý nghĩa.
2. Nêu thành phần của một dạng thuốc, phân loại dạng thuốc theo đường dùng
3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc

## BÀI 2

### DUNG DỊCH THUỐC

#### MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm và kỹ thuật bào chế của dung dịch thuốc.
2. So sánh các loại nước tinh khiết dùng trong bào chế dung dịch thuốc về nguyên tắc điều chế, tiêu chuẩn chất lượng và phạm vi sử dụng.
3. Phân tích được các biện pháp nhằm cải thiện độ tan của dược chất ít tan trong bào chế dung dịch thuốc.
4. Giải thích được đặc điểm công thức và trình tự bào chế của một số dung dịch thuốc.

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

##### 1.1. Định nghĩa

Dung dịch thuốc là các chế phẩm được điều chế bằng cách hòa tan một hoặc nhiều dược chất trong một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi. Dung dịch có thể được dùng trong hoặc dùng ngoài nhằm tác dụng tại chỗ hay tác dụng toàn thân, theo nhiều đường sử dụng khác nhau.

##### 1.2. Phân loại

- *cấu trúc hoá lý*: dung dịch thật, dung dịch keo, dung dịch cao phân tử.

- *Trạng thái tập hợp*: Dung dịch chất rắn trong chất lỏng, dung dịch chất lỏng trong chất lỏng, dung dịch chất khí trong chất lỏng. Cần lưu ý khái niệm dung dịch trong hệ phân tán có thể mềm và rắn, là khái niệm mở rộng ngoài phạm vi các dạng thuốc lỏng. Ví dụ, thuốc mỡ có cấu trúc dung dịch. Trong ngành dược, gần đây áp dụng các phương pháp tạo ra dung dịch dược chất rắn ít tan trong các chất rắn thân nước, làm tăng độ tan của dược chất, từ đó tăng sinh khả dụng của các dạng thuốc rắn.

- *Bản chất dung môi*: Dung dịch nước, dung dịch dầu, dung dịch cồn.

- *Xuất xứ công thức pha chế*: Dung dịch pha chế theo công thức quy định trong Dược điển, gọi là dung dịch dược dụng. Các dung dịch pha chế theo đơn của bác sĩ, gọi là dung dịch pha chế theo đơn.

- *Phân loại theo quy ước*: Potio, elixir, siro, thuốc nước chanh.

### **1.3. Ưu nhược điểm của dung dịch thuốc**

#### ***Ưu điểm***

- Phương pháp bào chế đơn giản; cấu trúc dung dịch thuốc bền vững về mặt nhiệt động học.

- Khi sử dụng dưới dạng dung dịch thuốc, dược chất được hấp thu nhanh hơn các dạng thuốc rắn do không phải trải qua giai đoạn hòa tan trong dịch cơ thể.

- Một số dược chất giảm kích ứng dưới dạng dung dịch (natri bromid, cloral hidrat...).

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

#### ***Nhược điểm***

- Dưới dạng dung dịch thuốc, dược chất thường có độ ổn định kém do các phản ứng hóa học (phản ứng thủy phân, oxy hóa - khử, tạo phức...); là môi trường dễ bị nhiễm vi sinh vật, nấm mốc.

- Thể tích to, công kênh bất tiện trong đóng gói vận chuyển, bảo quản,

- Khó che dấu mùi vị khó chịu của dược chất so với dạng thuốc rắn.

- Khó phân liều chính xác đối với các chế phẩm đa liều.

### **1.4. Thành phần của dung dịch thuốc**

Dung dịch thuốc được cấu tạo bởi hai thành phần, là dung môi và chất tan. Chất tan trong dung dịch thuốc bao gồm dược chất và các chất phụ ( tá dược), với các vai trò như sau:

- Chất làm tăng độ tan.

- Chất bảo quản (hạn chế vi khuẩn, nấm mốc)

- Chất phụ ổn định (chống oxy hoá, thủy phân...)



- Chất tạo hệ đệm pH, điều chỉnh pH (đảm bảo độ ổn định, sinh khả dụng của thuốc, tránh kích ứng...)

- Các chất đẳng trương (thường dùng trong dung dịch thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt).

Dược chất và dung môi, được dùng để pha chế dung dịch thuốc phải đạt các tiêu chuẩn Dược điển về lý hoá tính, độ tinh khiết, độ ổn định, độ hòa tan...

## **2. DUNG MÔI CHÍNH DÙNG ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC**

### **2.1. Yêu cầu của dung môi dùng trong bào chế dung dịch thuốc**

- Khả năng hòa tan rộng

- Sẵn có; rẻ tiền, dễ kiếm

- Trung tính, bền vững

- Ít hoặc không gây tương tác với dược chất, tá dược có trong thành phần cũng như bao bì đựng trong thời gian bảo quản và sử dụng.

- Sử dụng an toàn: không độc; không gây dị ứng; không gây cháy nổ

### **2.2. Nước tinh khiết**

Nước là một dung môi phân cực mạnh, rẻ tiền, sẵn có, an toàn, khả năng hòa tan lớn đối với nhiều loại hợp chất vô cơ, đối với hợp chất hữu cơ khả năng hòa tan của nước kém hơn alcol.

Nước hòa tan được các chất như: các acid, base, đường có nhóm phân cực, phenol, aldehyd, ceton, amin, aminoacid, glicozid, gôm, tanin, polypeptid, enzym... Trong phân tử có các gốc hydrocarbon càng lớn và cồng kềnh càng làm giảm độ tan của các hợp chất hữu cơ trong nước. Nước acid hóa hòa tan được các alcaloid base. Nước kiềm hóa hòa tan được các acid, chất lưỡng tính, các saponin. Nước không hòa tan được các chất nhựa, chất béo, alcaloid base.

Dung môi nước được sử dụng phổ biến cho nhiều dạng thuốc vì nước phù hợp với môi trường sinh lý trong cơ thể, hoà tan với dịch thể, cho phép giải phóng được dược chất hoàn toàn, không cản trở sự hấp thu thuốc vào cơ thể, không có tác dụng dược lý riêng. Tuy nhiên, dược chất trong môi trường nước dễ bị phân hủy do các phản ứng lý hóa, vi sinh vật nấm mốc dễ phát triển.

Nước tinh khiết là nước được làm tinh khiết từ nước thông thường bằng phương pháp cất, trao đổi ion hoặc bằng các phương pháp thích hợp khác (thẩm thấu ngược).

### **2.2.1. Nước cất**

Là nước được điều chế từ nước sinh hoạt bằng phương pháp cất: Nước được đun sôi và hóa hơi, sau đó ngưng tụ bằng cách làm lạnh thu được nước cất.

Điều chế nước cất gồm 2 giai đoạn:

• Xử lý nước trước khi cất: nước cần phải được làm sạch sơ bộ, trước khi đưa vào nồi cất để điều chế nước cất. Phương pháp làm sạch phụ thuộc vào tạp chất có trong nước. Trong điều kiện đơn giản, việc loại tạp trong nguồn nước dùng để điều chế nước cất có thể thực hiện như sau:

+ Tạp chất cơ học như bùn, đất, cát, sỏi... có thể loại bỏ bằng cách để lắng và lọc hoặc sử dụng phèn chua.

+ Tạp chất hữu cơ có nguồn gốc từ rác thải; nước thải sinh hoạt, công nghiệp... có thể được loại bỏ bằng kali permanganat ( $KMnO_4$ ).

+ Tạp chất bay hơi (ammoniac): có thể loại bỏ bằng cách đun sôi nước trong những dụng cụ không nắp hoặc cho nước tác dụng với phèn chua.

+ Tạp vô cơ: thường hay gặp nhất là calci hydrocarbonat và magnesi hydrocarbonat. Nước chứa một lượng lớn muối calci và magnesi gọi là nước cứng. Để làm mềm nước, người ta thêm vào nước một lượng calci hydroxyd và natri carbonat đã được tính sẵn, tùy theo độ cứng của nước.

• Cất nước: Nước sau khi được xử lý loại bỏ các tạp chất, sẽ được đưa vào nồi cất tiến hành cất để thu được nước cất.

Nồi cất thường gồm 3 bộ phận :

- Nồi bốc hơi (nồi đun), trong đó nước được đun sôi và hoá hơi. Bộ phận này thường làm bằng đồng tráng thiếc, thép không gỉ...có hình trụ.

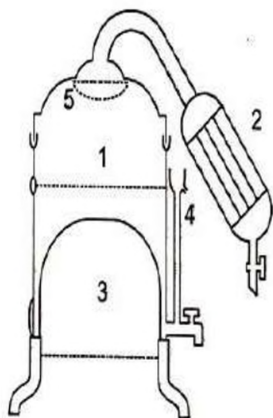
- Bộ phận ngưng tụ có ống sinh hàn, làm theo nhiều kiểu khác nhau: ống xoắn ruột gà, ống dài hoặc hình đĩa. Có khi người ta phối hợp các kiểu trên để tăng diện tích làm lạnh.

- Bình hứng nước cất bằng thủy tinh hoặc thép không gỉ.

Nguyên lý hoạt động: nước được cho vào nồi đun và được đun sôi; sau đó hơi nước nóng theo đường ống dẫn sang bộ phận ngưng tụ được làm lạnh để thu được nước cất vào bình hứng.

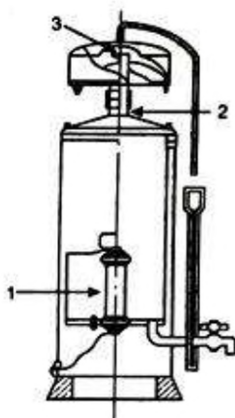
Nồi cất nước được chế tạo theo nhiều kiểu khác nhau có thể là những nồi cất nước hoạt động liên tục hoặc không liên tục.

• Nồi cất nước thông thường:



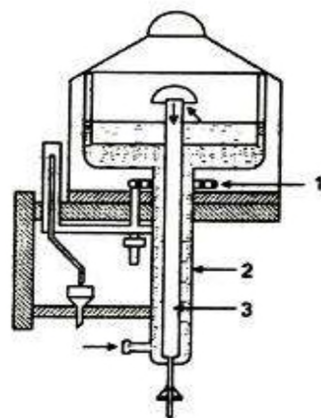
**Hình 2.1.** Nồi cất có bộ phận ngưng tụ cạnh bộ phận bốc hơi

1. Bộ phận bốc hơi,
2. Bộ phận ngưng tụ,
3. Bộ phận đốt nóng,
4. Kênh nước
5. Van chặn nước



**Hình 2.2.** Nồi cất có bộ phận ngưng tụ trên bộ phận bốc hơi

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



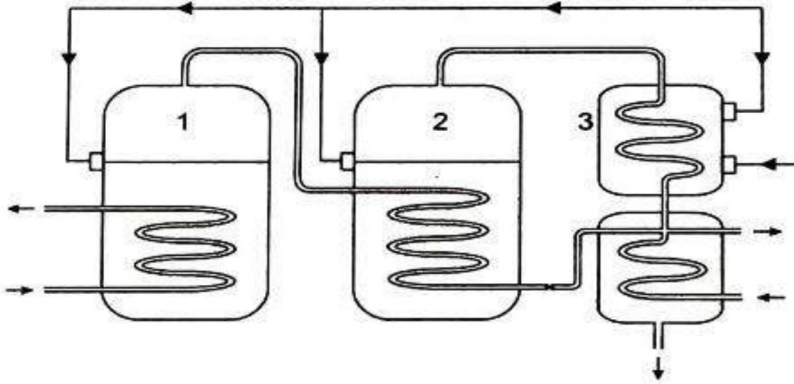
**Hình 2.3.** Nồi cất có bộ phận ngưng tụ dưới bộ phận bốc hơi

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

Với loại nồi cất hoạt động không liên tục, thường thu được nước cất từ những phần nước riêng biệt. Muốn đổ nước vào bộ phận bốc hơi, phải tạm ngừng quá trình cất. Ở các nồi cất liên tục, nước làm lạnh ở bộ phận ngưng tụ, sau khi nóng lên do tiếp xúc với hơi nước nóng trong ống sinh hàn, được tự động tiếp sang bộ phận bốc hơi. Phương pháp cất liên tục cho hiệu suất cao hơn và tốn ít nhiệt lượng hơn. Cần chú ý nước ở bộ phận ngưng tụ (nước làm

lạnh) được tự động tiếp thẳng vào bộ phận bốc hơi nên nước làm lạnh cũng cần phải được xử lý trước.

- Nồi cất nước kép:



**Hình 2.4.** Sơ đồ cấu tạo nồi cất nước kép

Nồi cất nước kép là thiết bị phức tạp hơn nồi cất thường. Thiết bị gồm 2 nồi hơi bằng thép không gỉ. Nước khử khoáng được đi qua bình ngưng tụ đến 2 nồi hơi có mực nước cố định. Nồi số 1 được đun nóng bằng một ống xoắn, dẫn hơi nước nóng với áp suất cao (khoảng 2,5 atm). Nồi này được giữ ở áp suất khoảng 1,5 atm, do đó nước sẽ sôi ở 110°C. Hơi nước do nồi số 2 cung cấp sẽ ngưng tụ trong ống xoắn của bình ngưng tụ 3 và truyền nhiệt cho nước dùng để cất. Nước ngưng tụ ở đây, tiếp tục nguội trong bình làm lạnh 4 và hợp với hơi nước của nồi 1 ngưng tụ trong ống xoắn của nồi số 2.

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

Nước cất đạt độ tinh khiết về lý, hóa học và vi sinh vật theo tiêu chuẩn Dược Điển. Nước cất được sử dụng làm dung môi pha chế các dạng thuốc thông thường như thuốc uống, thuốc dùng ngoài.... và các dạng thuốc vô khuẩn như thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhãn khoa. Ngoài ra, nước cất còn dùng để rửa tráng bao bì và dụng cụ pha chế.

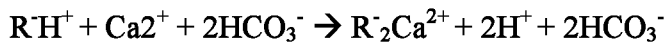
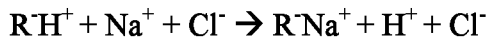
### **2.2.2. Nước khử khoáng (nước trao đổi ion)**

Nước khử khoáng là nước tinh khiết về mặt hóa học do quá trình loại bỏ các tạp chất hóa học khi cho nước thường đi qua các cột nhựa trao đổi ion.

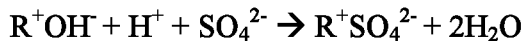
Nguyên tắc của phương pháp điều chế nước khử khoáng là cho nước sinh hoạt đi qua một cột chứa cationit để giữ lại các cation và sau đó cho qua một cột chứa anionit để giữ lại các anion.

Các cationit là các acid mạnh (với nhóm hoạt động là - SO<sub>3</sub>H) hoặc acid yếu (với nhóm - COOH, - OH phenol). Các anionit là các base mạnh (với nhóm hoạt động amoni bậc 4) hoặc base yếu (với các nhóm base amin bậc thấp).

Khi đi qua các cột cationit dưới dạng acid, các cation bị hấp phụ và trao đổi với H<sup>+</sup> vào dung dịch theo phương trình sau:



Sau đó tiếp tục đi qua cột anionit dưới dạng kiềm, các anion bị hấp phụ và trao đổi ion OH<sup>-</sup> vào dung dịch, để tạo thành nước tinh khiết và trung tính:



Các muối carbonat và hydrocarbonat tạo thành sẽ bị phân hủy trong môi trường acid. Khí carbonic được loại trừ bằng cách đun nóng.

Khi cationit và anionit không còn khả năng trao đổi ion, có thể tái sinh cationit bằng cách xử lý dung dịch acid clorhidric 3 - 6%, anionit với dung dịch natri hydroxid 3 - 4%.

Một số sản phẩm nhựa trao đổi ion thương mại như Wofatit, Amberlit, Dowex...

Nước khử khoáng đạt tiêu chuẩn tinh khiết về lý, hóa học nhưng không đảm bảo các chỉ tiêu về vi sinh, chất hữu cơ, có thể chứa các tạp hòa tan từ nhựa trao đổi ion do đó chỉ được sử dụng pha chế các dạng thuốc thông thường (thuốc dùng ngoài, thuốc uống...) hoặc dùng làm nước rửa phục vụ pha chế thuốc hoặc dùng để điều chế nước cất.

### ***2.2.3. Nước thẩm thấu ngược***

Nước thẩm thấu ngược là nước tinh khiết thu được bằng cách nén nước qua màng bán thấm như cellulose acetate ở áp suất cao. Màng bán thấm chỉ cho nước qua từ dung dịch nước có nồng độ ion chất tan thấp sang dung dịch có

nồng độ ion cao. Khi tác động một áp suất khá mạnh ( $140 \text{ kf/cm}^2$ ) lên ngăn chứa dung dịch đậm đặc nhất sẽ làm đảo ngược lại: nước đi qua màng bán thấm từ dung dịch có nồng độ cao sang dung dịch có nồng độ thấp.

Nước thẩm thấu ngược tinh khiết về mặt lý, hóa, vi sinh vật do có thể loại được 80 - 98% các ion hòa tan, loại hoàn toàn các vi sinh vật và chỉ nhiệt tố. Nước thẩm thấu ngược có thể được dùng làm dung môi trong pha chế thuốc uống, thuốc dùng ngoài; tráng rửa ống tiêm và điều chế nước cất.

### **2.3. Các dung môi phân cực thân nước**

#### **2.3.1. Các alcol**

Alcol là những dung môi phân cực do có nhóm -OH. Alcol bậc thấp là những chất tan trong nước và là dung môi hòa tan tốt các chất phân cực mạnh. Các alcol bậc cao có nhiều nhóm -OH có tính phân cực mạnh hơn các alcol tương ứng chỉ có một nhóm -OH.

Trong các alcol, ethanol được sử dụng rộng rãi nhất. Nó có thể hòa tan các acid, các kiềm hữu cơ, các alcaloid và muối của chúng, một số glycozit, nhựa, tinh dầu, một số lipid, phẩm màu... Ethanol không hòa tan pectin, gôm, protid, enzym... (nhóm keo thân nước). Ethanol tạo hỗn hợp ở bất cứ tỉ lệ nào với nước và glycerin. Đối với một số dược chất, hỗn hợp ethanol - nước có khả năng hòa tan cao hơn so với các thành phần ethanol và nước riêng rẽ.

Ethanol được dùng làm chất bảo quản hạn chế vi khuẩn, nấm mốc phát triển với nồng độ lớn hơn 15%, dùng làm dung dịch sát trùng ở nồng độ 60-90%, dùng làm dung môi chiết xuất dược liệu, dung môi cho các thuốc dùng ngoài, thuốc uống, thuốc tiêm...,

Một số dược chất bền vững trong ethanol cao hơn trong nước, tăng độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên, ethanol cũng có nhược điểm là dễ bay hơi, dễ cháy, làm đông vón albumin, các enzym và dễ bị oxy hóa, gây kích thích rồi ức chế thần kinh, độc với gan.

Ngoài ra, một số các alcol khác cũng được sử dụng như isopropanol dùng cho dung dịch dùng ngoài hay sát khuẩn phòng pha chế. Alcol benzylic: giảm đau, sát khuẩn, dùng cho thuốc tiêm.

### 2.3.2. Các glycol

#### *Glycerin*

Là sản phẩm thu được khi xà phòng hoá chất béo, chất lỏng không màu, sánh, vị ngọt nóng, có phản ứng trung tính. Glycerin tạo hỗn hợp với ethanol và nước ở bất cứ tỷ lệ nào, không hoà tan cloroibrm, ether, dầu mỡ.

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

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

#### *Propylen glycol*

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

#### *Polyethylen glycol (PEG, Macrogol)*

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



Tùy theo mức độ trùng hiệp, có các PEG có phân tử lượng khác nhau, thể chất khác nhau.

Các PEG 300, 400, 600 ở thể lỏng

Các PEG 1000, 1500 ở thể mềm

Các PEG 2000, 4000, 6000 ở thể rắn.

Để làm dung môi cho dung dịch thuốc thường dùng các PEG ở thể lỏng. PEG làm tăng cả tốc độ và mức độ hòa tan do đó cải thiện đáng kể độ tan của dược chất ít tan trong nước. Ngoài ra, PEG có khả năng sát khuẩn.

### 2.4. Các dung môi không phân cực thân dầu

**Dầu thực vật** là hỗn hợp các glycerid của acid béo bậc cao. Thường dùng dầu lạc, dầu hướng dương. Các dầu thực vật không tan trong nước, ít hoà

tan trong cồn, dễ hoà tan trong cloroform, ether và ether dầu hoả. Dầu thực vật hoà tan được một số dược chất hữu cơ như long não, menthol, tinh dầu, các alkaloid base, vitam in A, D, E.

### **3. KỸ THUẬT CHUNG ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH THUỐC**

Kỹ thuật điều chế bao gồm các giai đoạn chính sau đây

- Cân; đong dược chất dung môi
- Hòa tan
- Lọc
- Hoàn chỉnh chế phẩm

#### **3.1. Cân, đong dược chất và dung môi**

Cân, đong chính xác chất tan và dung môi đúng theo thành phần và khối lượng (thể tích) trong công thức bào chế, để đảm bảo đồng đều hàm lượng dược chất và đồng đều về khối lượng (thể tích) giữa các lô mẻ sản xuất

#### **3.2. Hòa tan**

##### **3.2.1. Định nghĩa**

Hòa tan là quá trình phân tán đến mức phân tử hoặc ion chất tan trong dung môi để tạo thành hỗn hợp một tướng lỏng duy nhất và đồng nhất gọi là dung dịch.

- **Chất tan:** là chất bị phân tán, chất tan có thể ở trạng thái rắn, lỏng hoặc khí.
- **Dung môi:** là môi trường phân tán, dung môi có thể là một chất lỏng hoặc một hỗn hợp nhiều chất lỏng hoàn toàn đồng tan với nhau.
- **Dung dịch:** là sản phẩm của quá trình hoà tan, là hỗn hợp đồng nhất về lý hóa của hai hay nhiều thành phần hay nói cách khác là hệ phân tán ở mức phân tử.

Hệ phân tán kiểu dung dịch có thể ở thể lỏng, thể rắn hoặc thể khí. Tuy nhiên, dung dịch ở thể lỏng là quan trọng và tiêu biểu nhất nên theo quy ước thuật ngữ dung dịch dùng để chỉ dung dịch ở thể lỏng. Nếu chất bị phân tán ở mức ion hoặc phân tử kích thước nhỏ ta có dung dịch thật. Nếu chất bị phân tán là chất cao phân tử hoặc sự hòa tan tạo ra các micelle (tập hợp phân tử) dung dịch thu được là dung dịch keo hoặc dung dịch giả.



### **3.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hòa tan**

Trong kỹ thuật hòa tan để điều chế dung dịch thuốc cần nắm vững các yếu tố ảnh hưởng đến độ hòa tan, tốc độ hòa tan và vận dụng hợp lý các yếu tố này.

#### **Yếu tố ảnh hưởng đến độ tan**

##### **- Bản chất hóa học của chất tan và dung môi**

Là yếu tố quyết định độ tan của một chất trong dung môi. Trong bào chế phải lựa chọn dung môi phù hợp với dược chất hoặc kết hợp với các yếu tố ảnh hưởng khác để làm tăng độ tan của dược chất. Ví dụ: dung môi phân cực dễ hòa tan các dược chất phân cực và ngược lại.

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

##### **- Nhiệt độ**

Với quá trình hoà tan dược chất có sự thu nhiệt việc tăng nhiệt độ (cung cấp nhiệt) sẽ thúc đẩy quá trình hoà tan, làm tăng độ tan của dược chất. Ngược lại khi dược chất hoà tan toả nhiệt, việc tăng nhiệt độ sẽ làm giảm độ tan của dược chất.

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

##### **- Đặc tính kết tinh và dạng thù hình của dược chất**

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

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

- *Kích thước tiêu phân dược chất*

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

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

Trong đó, s là độ tan của tiêu phân dược nghiền mịn, có đường kính r, S<sub>0</sub> là độ tan của dược chất có kích thước tiêu phân ban đầu, E là năng lượng tự do trên bề mặt tiếp xúc, M là khối lượng phân tử, p là tỷ trọng chất rắn, R là hằng số khí T là nhiệt độ nhiệt động học. Như vậy, việc nghiền mịn dược chất rắn sẽ làm tăng độ tan ở một mức độ nào đó.

- *Ảnh hưởng của pH dung dịch đến độ tan*

pH của dung dịch có ảnh hưởng nhiều đến độ tan của các chất tan có bản chất là các acid yếu, base yếu và lưỡng tính (mang cả 2 tính acid yếu và base yếu).

- Các acid yếu: các barbituric, phenylbutazon,....,

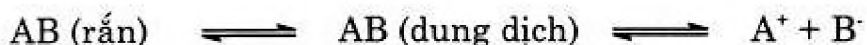
- Các base yếu: các alcaloid, clopromazin,....

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

- Với một số chất lưỡng tính: như các acid amin, các sulphonamid, oxytetracyclin..., các chất này có ít nhất 2 hằng số điện ly. Tăng pH ở dưới điểm đẳng điện sẽ làm giảm độ tan của chất lưỡng tính và ở trên điểm đẳng điện sẽ làm tăng độ tan.

- *Ảnh hưởng của các ion cùng tên*

Trong dung dịch, các ion cùng tên A<sup>+</sup> hoặc B<sup>-</sup>, với các ion của chất tan tham gia vào cân bằng phân li của chất tan AB.



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

- *Ảnh hưởng của các chất điện ly:*

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

### **Tốc độ hoà tan**

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

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

Trong đó :

- K : Hằng số tốc độ hoà tan
- A : Là diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với dung môi
- $C_s$  : Là nồng độ bão hoà của dược chất
- $C_t$  : Là nồng độ dược chất tại thời điểm t.

Nếu thay  $K = D/h$  thì tốc độ hoà tan được biểu thị theo phương trình

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

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

h: Là bề dày lớp khuếch tán

Từ phương trình trên, các yếu tố có thể ảnh hưởng tới tốc độ hòa tan gồm:

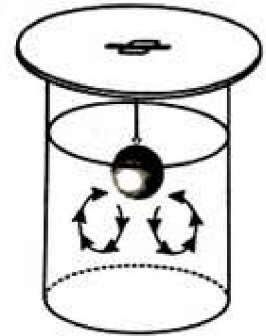
- *Nhiệt độ:* Phần lớn các chất có độ tan và tốc độ tan tăng khi tăng nhiệt độ, do hệ số khuếch tán của chất tan trong dung môi tăng cao, độ nhớt của dung môi giảm. Ngoại trừ, chất có quá trình hòa tan toả nhiệt, việc tăng nhiệt độ sẽ làm giảm độ tan, từ đó giảm tốc độ hoà tan,

- *Kích thước tiểu phân của chất tan:* Làm tăng nhanh tốc độ hoà tan do làm tăng diện tích bề mặt tiếp xúc của chất tan với dung môi.

- *Khuấy trộn trong quá trình hoà tan*: Khuấy trộn làm phá vỡ cấu trúc các lớp khuếch tán, đưa lớp dung môi mới vào gần bề mặt chất tan, nơi có lớp dung dịch bão hòa, do đó làm tăng sự chênh lệch nồng độ, bề dày lớp khuếch tán trở lên vô cùng nhỏ. Kết quả làm tăng nhanh tốc độ hoà tan.

- Khi hoà tan các tiểu phân chất keo: cần để yên cho các chất keo khuấy trộn, làm keo dính các tiểu phân, làm giảm diện tích tiếp xúc của chất tan với dung môi.

Trong trường hợp này cần áp dụng phương pháp hoà tan từ trên xuống hay còn gọi là phương pháp hoà tan quay vòng. Dược chất được rắc lên mặt thoáng của dung môi hoặc cho vào một túi vải treo ngập trong bề mặt dung môi. Do tiếp xúc với lớp dung môi ở bề mặt, dược chất sẽ tan và tạo thành một lớp dung dịch bão hòa. Lớp dung dịch này có tỷ trọng lớn nên chuyển động xuống đáy bình, để đẩy lớp dung môi mới có tỷ trọng nhỏ lên bề mặt, tiếp tục hoà tan một lượng chất tan mới (hình 2.9).



**Hình 2.5** . Sơ đồ quá trình hoà tan từ trên hút nước trương nở hoàn toàn, tránh xuống

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

### **3.2.3. Các phương pháp hoà tan đặc biệt**

Phương pháp hoà tan thông thường được áp dụng khi điều chế các dung dịch thuốc có dược chất dễ tan; chất ít tan, có thể đun nóng nước để hoà tan nhanh. Nhưng với những chất khó tan trong dung môi thì cần phải sử dụng những biện pháp hỗ trợ quá trình hòa tan; đó là các phương pháp hòa tan đặc biệt.

#### **3.2.3.1. Tạo dẫn chất dễ tan**

Nguyên tắc của phương pháp này là sử dụng chất có khả năng tạo thành dẫn chất dễ tan với dược chất trong dung môi. Dẫn chất này vẫn giữ nguyên được tác dụng dược lý của dược chất ban đầu. Ví dụ: dung dịch lugol (dung dịch iod 1% theo ĐVN III, có thành phần:

Iod	1 g
Kali iodid	2 g,
Nước	vừa đủ 100 ml

Trong đó, KI có vai trò tạo với I<sub>2</sub> (chất rất khó tan trong nước độ tan 1:2000) thành dẫn chất KI<sub>3</sub>) rất dễ tan trong nước.



Tốc độ hoà tan iod được quyết định bởi tốc độ phản ứng tạo ra KI<sub>3</sub>. Nồng độ KI càng đậm đặc, tốc độ phản ứng càng nhanh. Do đó, để dễ dàng hoà tan iod, chỉ cần lượng nước tối thiểu tạo dung dịch KI bão hoà.

### 3.2.3.2. Dùng các chất điện hoạt (chất hoạt động bề mặt)

Chất điện hoạt hay còn gọi là chất hoạt động bề mặt là những chất khi tan trong dung môi, có khả năng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha. Phân tử chất điện hoạt cấu tạo gồm 2 phần: phần thân nước và phần thân dầu.

Ở nồng độ thấp, các chất điện hoạt có thể phân tán dưới dạng phân tử trong nước để tạo thành các dung dịch thật. Nếu nồng độ tăng lên đến một giới hạn nào đó, các phân tử chất điện hoạt tập hợp thành các micell và dung dịch trở thành dung dịch keo. Nồng độ này được gọi là nồng độ micell tới hạn. Trong micell, các phân tử chất điện hoạt có thể được sắp xếp thành hình cầu, thành các lớp song song hoặc thành hình trụ. Các phân tử hoặc tiểu phân chất tan được phân tán, hấp thụ vào trong cấu trúc của các micell hoặc vào giữa các lớp micell. Các phân tử chất tan được giữ lại trong micell không tham gia vào cân bằng của dung dịch ở trạng thái bão hoà, do đó nồng độ chất tan trong dung dịch tăng lên. Độ thâm nhập của các tiểu phân dược chất vào trong micell chất điện hoạt phụ thuộc vào tính phân cực của các phân tử dược chất.

Trong kỹ thuật bào chế hiện đại, các chất điện hoạt hay được sử dụng làm chất trung gian hoà tan đối với các dược chất ít tan trong nước. Nguyên tắc làm tăng độ tan là: chất tan được hấp phụ vào micelle tạo bởi các chất điện hoạt. Cần phải sử dụng chất điện hoạt với lượng đủ lớn, tạo nồng độ lớn hơn nồng độ micelle tới hạn. Dung dịch thu được ngoài cấu trúc là dung dịch thật còn là dung dịch keo.

Ví dụ: Dung dịch Tween 20 từ 2 - 5% có thể hòa tan các chất khó tan trong nước như phenol, iod, hormon steroid, các vitamin tan trong dầu, các tinh dầu.

Phương pháp này có thể sử dụng với nhiều đối tượng dược chất tuy nhiên cần lưu ý nhược điểm của chất diện hoạt thường có vị khó chịu, có thể ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của dược chất và có độc tính nhất định.

### *3.2.3.3. Sử dụng các chất trung gian thân nước*

Để hòa tan trong nước các chất khó tan ta dùng các chất trung gian thân nước. Các chất này thường có cấu trúc gồm nhiều nhóm chức thân nước như -COOH, OH, NH, -SOH... phần còn lại là các hydrocarbon (thân dầu). Phần hữu cơ có ái lực với phần sơ nước của chất khó tan, còn phần thân nước, có ái lực đối với phân tử nước. Do đó, nó làm trung gian liên kết phân tử dung môi và phân tử chất tan, phân tán phân tử các chất ít tan vào dung môi nhiều hơn, làm tăng độ tan.

Ví dụ: natri benzoat giúp hòa tan cafein; acid citric giúp hòa tan calci glycerophosphate; antipyrin hoặc uretan hòa tan quinin...

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

### *3.2.3.4. Dùng hỗn hợp dung môi*

Phương pháp hoà tan này sử dụng hỗn hợp dung môi của nước và những dung môi thân nước khác (ethanol, glycerin, propylen glycol,...) làm tăng độ tan dược chất khó tan trong nước do thay đổi độ phân cực của dung môi về gần với độ phân cực của dược chất khó tan.

Các dung môi thường dùng là :

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

Dùng các hỗn hợp glycerin - alcol - nước để hoà tan một số alcaloid, glycosid; hỗn hợp alcol - nước để hoà tan camphor.

Một số dung dịch sử dụng hỗn hợp dung môi, ngoài vai trò làm tăng độ tan, còn tăng độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc như: Dung dịch phenobarbital 0,3% (hỗn hợp dung môi ethanol - glycerin - nước); Dung dịch paracetamol 2,4% (hỗn hợp dung môi ethanol - propylen glycol nước).

#### 3.2.3.5. Tạo muối dễ tan

Đối với các dược chất là các acid yếu hay kiềm yếu, có thể làm tăng độ tan bằng các acid mạnh hay kiềm mạnh để chuyển dược chất sang dạng muối tan tốt hơn trong dung môi. Một số dược chất khó tan khi tồn tại ở dạng base, nhưng các dạng muối khác nhau của dược chất đó có độ tan khác nhau trong dung môi nước, khi pha chế dung dịch thuốc, chọn dạng muối dễ tan của dược chất nhằm làm tăng độ tan của dược chất.

Một số dược chất tạo muối sẽ làm tăng độ tan như: dextrometophan; clorpheniramin; ampicilin; aspirin; barbituric.....

#### 3.2.3.6. Điều chỉnh pH

Khi sử dụng các chất điều chỉnh pH trong công thức bào chế, dược chất ít tan trong nước có thể cho hoặc nhận proton để chuyển thành dạng dễ tan hơn. Nhiều chất tan có độ hòa tan phụ thuộc vào pH đặc biệt là trường hợp các chất tan có bản chất acid hay base thì việc điều chỉnh pH về giá trị thích hợp sẽ làm tăng độ tan của chất tan.

Ví dụ: Độ tan của Natri diclofenac trong nước thay đổi như sau:

pH	Độ tan (mg/ml)
1,2 - 3,0	<0,004
4,0	0,021
5,0	0,086
6,0	0,59
7,0	1,87
7,5	1,69

### 3.2.3.7. Tạo hệ phân tán rắn

Hệ phân tán rắn là hệ trong đó một hay nhiều dược chất rắn ít tan được hòa tan hay phân tán trong một hay nhiều chất mang hay cốt trợ về mặt tác dụng dược lý. Hệ phân tán rắn cải thiện độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất ít tan, do đó làm tăng độ hòa tan (giải phóng) dược chất, tăng sinh khả dụng.

Các chất mang hay dùng:

- Polyme thân nước: PEG, PVP, dẫn chất HPMC, polyacrylic
- Polysaccarid: đường đa, đơn, cyclodextrin và dẫn chất
- Chất diện hoạt (phối hợp), acid hữu cơ...

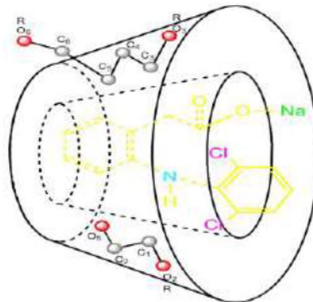
Cơ chế làm tăng tốc độ hòa tan của dược chất ít tan trong hệ phân tán rắn do làm thay đổi trạng thái kết tinh của dược chất chuyển từ trạng thái kết tinh sang trạng thái vô định hình có khả năng hòa tan tốt hơn; làm giảm kích thước tiểu phân dược chất; làm tăng mức độ thấm môi trường hòa tan nhờ các chất mang thân nước; tạo phức dễ tan.

Một số dược chất ít tan trong nước đã được cải thiện độ tan trong chế phẩm bằng hệ phân tán rắn: griseofulvin-PEG; itraconazol-HPMC; nifedipin-PVP.

### 3.2.3.8. Tạo phức dễ tan

Phức hợp dược chất ít tan trong nước - cyclodextrin (CD) được sử dụng khá phổ biến để cải thiện mức độ và tốc độ tan của dược chất ít tan cũng như tăng sinh khả dụng của dạng thuốc. Các CD là các phân tử hình nhẫn; bề mặt ngoài thân nước; phần thân dầu là các lỗ rỗng đường kính 5 - 8 Å đây chính là khoang chứa các dược chất khi hình thành phức.

Ví dụ: Hệ phân tán rắn làm tăng độ tan của natri diclofenac do tạo phức giữa natri diclofenac với phân tử chất mang HP -  $\beta$  - cyclodextrin dễ tan trong nước.



**Hình 2.6.** Cấu trúc phức giữa  $\beta$  - cyclodextrin - natri diclofenac



### 3.2.3.9. Sự dụng tiền chất

Tiền chất là những chất có thể không có tác dụng nhưng khi vào cơ thể sẽ chuyển trở lại thành dược chất có tác dụng dược lý. Tiền chất có thể là este muối sản phẩm chuyển hóa của dược chất... thường dùng cải thiện sinh khả dụng của dược chất ít tan hay nghèo tính thẩm hoặc kém hấp thu qua đường tiêu hóa.

### 3.3. Lọc dung dịch

Lọc là quá trình nhằm loại các tiểu phân chất rắn không tan khỏi dung dịch bằng cách cho hỗn hợp đi qua vật liệu lọc, tiểu phân rắn sẽ bị giữ lại.

Tốc độ lọc được xác định bằng công thức Hagen - Poiseuille.

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

- Trong đó:
- r: Bán kính trung bình lỗ xốp.
  - S: Diện tích bề mặt lọc.
  - l: chiều dài lỗ xốp.
  - P-p: Hiệu số áp suất giữa hai mặt của lọc.
  - $\eta$ : Độ nhớt dịch lọc.

Tốc độ lọc tỉ lệ thuận với diện tích bề mặt lọc, bán kính lỗ xốp và hiệu số áp suất giữa hai mặt của màng lọc; tỉ lệ nghịch với độ nhớt của dịch lọc và chiều dài lỗ mao quản trong màng lọc.

#### 3.3.1. Vật liệu lọc

##### 3.3.1.1. Sợi cellulose

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

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

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

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

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

+ Giấy lọc không tro: có phẩm chất cao dùng định lượng đường kính lỗ xốp 1-1,5  $\mu\text{m}$ . Sợi cellulose có thể dùng khô hay thấm nước. Khi dùng khô để lọc dầu và các chất không phân cực.

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

▪ *Các vật liệu lọc vải, len, da*: có ưu điểm là bền về mặt cơ học và hóa học. Nhược điểm chủ yếu là không cho dịch lọc có độ trong cao. Thường để lọc những khối lượng lớn các chất lỏng sánh như các siro thuốc.

Sợi cellulose giấy lọc có thể được tiệt khuẩn bằng hơi nước, chúng có thể nhả tạp chất vào dịch lọc (tạp chất gỗ, muối, sắt, clorid, kim loại kiềm, kim loại nặng).

### 3.3.1.2. *Màng lọc polyme tổng hợp*

Màng lọc được chế tạo từ ester của cellulose: như cellulose acetat, cellulose nitrat có kích thước lỗ lọc từ 0,05 - 10  $\mu\text{m}$ , thường dùng loại có lỗ lọc 0,45  $\mu\text{m}$  để lọc trong dung dịch thuốc và màng có lỗ lọc 0,22  $\mu\text{m}$  để lọc loại khuẩn dung dịch bằng cách lọc (loại bỏ vi khuẩn). Một số màng còn được chế tạo từ nguyên liệu polyme như teflon, polyvinylclorid, polypropylen... Các màng lọc polyme có mật độ lọc cao ( $10^8$  lỗ/ $\text{cm}^2$ ) đảm bảo hiệu suất lọc cao.

### 3.3.1.3. *Thủy tinh xốp, sứ xốp*

Các màng lọc thủy tinh rất thông dụng vì trơ về mặt hóa học và kích thước lỗ lọc bé. Kích cỡ của hạt thủy tinh quyết định độ xốp. Hạt thủy tinh được rây chọn kích cỡ phù hợp, đều đặn được nén trong khuôn thép ở nhiệt độ hơi cao hơn nhiệt độ nóng chảy của thủy tinh. Do sự nóng chảy từng phần hạt thủy tinh gắn vào nhau chừa lại những lỗ xốp nhất định.

Các màng lọc thủy tinh thường được gắn sẵn tạo thành phễu thủy tinh xốp có nhiều kiểu khác nhau về hình dạng, kích thước lỗ xốp và được ký hiệu như sau: G3 lỗ xốp có kích thước 45 - 15  $\mu\text{m}$ . G4 lỗ xốp có kích thước 15 - 5

$\mu\text{m}$ . G5 lỗ xốp có kích thước 1,5 - 1  $\mu\text{m}$ . Loại G5 có thể dùng để lọc tiết khuẩn cho dung dịch thuốc tiêm và dung dịch thuốc nhỏ mắt.

Nền lọc sứ xốp là các lọc cứng có cấu trúc xốp nhờ cách chế tạo đặc biệt. Hỗn hợp chất hữu cơ bị cháy do nung còn lại màng xốp cứng

+ Nền lọc Chamberland được chế tạo từ hỗn hợp kaolin, nước và chất hữu cơ trộn lẫn với nhau trong khuôn bằng thạch cao và đem nung.

+ Nền lọc Berkefeld (Đức) và Mandler (Mỹ) được chế tạo từ hỗn hợp nước, thạch miên, chất hữu cơ và đất thảo trùng trộn lẫn với nhau rồi đem nung.

Có nhiều loại nền lọc có kích thước lỗ xốp khác nhau. Ví dụ: Nền chamberland có các cỡ: L2 : 4,7 - 2,2  $\mu\text{m}$ ; L5 : 2,2 - 1  $\mu\text{m}$ ; L11 : 0,8  $\mu\text{m}$ . Các loại có kích thước lỗ xốp nhỏ có thể dùng lọc tiết khuẩn.

### 3.3.2. Các dụng cụ và phương pháp lọc

#### 3.3.2.1 Lọc dưới áp suất thường (Lọc dưới áp suất thủy tinh)

Dùng cho các màng lọc có lỗ xốp lớn. Dụng cụ chỉ cần một giá đỡ (phễu) cho màng lọc, màng lọc có thể phẳng hoặc xếp nếp (giấy lọc). Lưu lượng lọc chậm vì hiệu số áp suất giữa hai mặt lọc chỉ là bề cao của khối chất lỏng đại lượng này giảm dần trong quá trình lọc (hình 2.5).



Hình 2.7. Lọc dưới áp suất thường

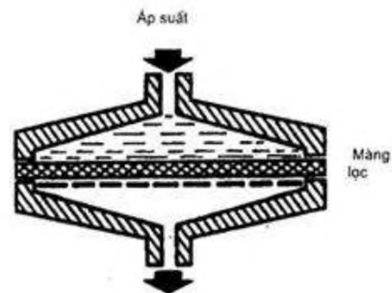
Dụng cụ lọc: Phễu thủy tinh

Vật liệu lọc: giấy lọc; bông; vải gạc;

#### 3.3.2.2 Lọc dưới áp suất cao (lọc nén)

Tác động 1 áp suất cao trên bề mặt chất lỏng bằng không khí hoặc khí trơ bị nén, hoặc dùng lực nén cơ học tác động đẩy khối chất lỏng đi qua lọc.

Ưu điểm là lưu lượng lọc lớn, tỉ lệ với áp suất sử dụng tuy nhiên không thể tăng áp lực quá cao vì màng lọc sẽ không thể chịu đựng được.

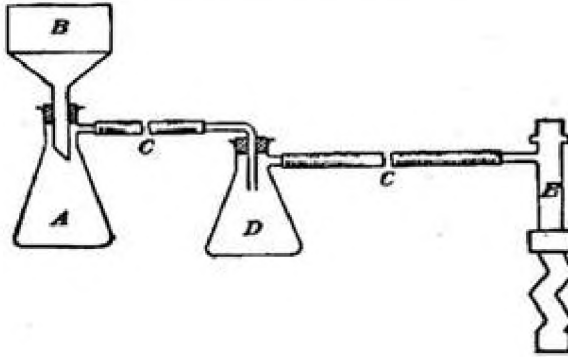


Hình 2.8. Lọc nén

Các loại màng lọc có lỗ xốp nhỏ phải sử dụng áp suất cao hoặc áp suất giảm

### 3.3.2.3. Lọc dưới áp suất giảm

Dùng máy hút tạo chân không ở mặt dưới của lọc để làm tăng hiệu số áp suất giữa hai mặt lọc. Thiết kế có thể theo hình sau:



**Hình 2.9.** Thiết lọc chân không

A- Bình đựng dịch lọc B- Phễu Buchner C- Ống thành dày

D- Bình an toàn E- Bộ phận tạo chân không (máy hút chân không)

### 3.4. Hoàn chỉnh, đóng gói và kiểm nghiệm thành phẩm

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

Dung dịch thuốc thường được đóng lọ thủy tinh hoặc lọ chất dẻo (polyethylen, polyvinylclorid, polystyren). Lọ thủy tinh, chất dẻo cần đạt yêu cầu chất lượng theo Dược điển như về độ trung tính, không tương kỵ với dược chất, dung môi... Các nắp, nút cao su không được hấp thụ dược chất cũng như đưa tạp chất (có trong thành phần cao su) vào dung dịch thuốc.

### 3.5. Một số công thức dung dịch thuốc

• *Dung dịch nhỏ tại cloramphenicol 5%*

Cloramphenicol	5,0 g
Propylen glycol	vđ 100ml

Đun nóng propylen glycol ở 60 - 70<sup>0</sup>C; hòa tan cloramphenicol. Thêm propylen glycol vừa đủ 100 ml. Lọc trong.

• *Dung dịch dầu xoa*

Menthol	14,5 g
Methyl salicylate	30,0 g
Camphor	2,0 g
Tinh dầu quế	2,0 g
Clorophyl	0,20 g
Dầu parafin	vđ 100,0 g

Hòa tan menthol, methyl salicylat, clorophyl, camphor, tinh dầu quế vào dầu paraffin. Lọc qua màng lọc PTFE kích thước lỗ lọc 5 $\mu$ m. Đóng lọ.

• *Dung dịch phenobarbital 0,3%*

Phenobarbital	0,3 g
Ethanol 90°	40 g
Glycerin	40 g
Chất màu, chất thơm	vđ
Nước cất	vđ 100 ml

Phenobarbital là chất rất ít tan trong nước; dễ tan trong ethanol. Hỗn hợp dung môi ethanol - glycerin - nước giúp làm tăng độ tan trong nước của phenobarbital và đồng thời làm tăng độ ổn định; tăng sinh khả dụng của thuốc.

Cách bào chế: Hòa tan phenobarbital trong ethanol; thêm glycerin. Thêm nước vừa đủ 100ml. Khuấy đều; lọc. Đóng lọ.

• *Dung dịch cloroxilenol 5%*

Công thức:

Cloroxilenol	50 g
Kali hydroxyd	13,6 g
Acid oleic	7,5 g
Dầu thầu dầu	63 g

Terpineol		100 ml
Ethanol 96%		200 ml
Nước tinh khiết	vđ	1000 ml

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

Cách điều chế: Hoà tan KOH trong một lượng nước tối thiểu, thêm dung dịch dầu thầu dầu trong ethanol. Khuấy kỹ. Thêm acid oleic để trung tính dung dịch xà phòng. Hoà tan cloroxylenol trong phần ethanol còn lại. Dung dịch này được khuấy trộn với terpineol và dung dịch xà phòng. Vừa khuấy liên tục vừa thêm dần lượng nước còn lại cho đủ thể tích 1000 ml.

#### **4. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ MỘT SỐ DUNG DỊCH THUỐC**

##### **4.1. Siro thuốc**

###### **4.1.1. Định nghĩa, đặc điểm**

Siro thuốc là những chế phẩm lỏng, vị ngọt, thể chất sánh do chứa hàm lượng đường cao (khoảng 54-64%) được điều chế bằng cách hòa tan dược chất, dung dịch dược chất trong siro đơn hoặc hòa tan đường trong dung dịch dược chất, dùng để uống.

Siro thường được đóng gói trong bao bì đóng thuốc đa liều, đôi khi đơn liều. Hiện nay có dạng siro khô, được thêm nước để biến thành dạng lỏng trước khi sử dụng.

###### **4.1.2. Phân loại, ưu nhược điểm**

###### *Phân loại*

- Siro đơn: chỉ chứa đường hoặc thêm chất làm thơm dùng làm dung môi, chất dẫn.

- Siro thuốc: chứa dược chất, dùng điều trị.

### *Ưu nhược điểm*

- Ưu điểm: Dễ uống; mùi vị dễ chịu che dấu mùi vị khó chịu của dược chất nhờ vị ngọt của đường. Rất thích hợp đối với trẻ em và người khó uống thuốc, dễ uống, Chứa hàm lượng đường cao làm dung dịch có tính ưu trương cao ngăn cản sự phát triển của vi sinh vật, nấm mốc

- Nhược điểm: Dược chất dễ hỏng do môi trường nước, cấu trúc dung dịch. Thể tích công kênh, dạng đa liều có nguy cơ phân liều không chính xác khi sử dụng. Dễ nhiễm vi sinh vật, nấm mốc nếu không pha chế và bảo quản đúng.

#### **4.1.3. Thành phần của siro thuốc**

- Dược chất

- Dung môi nước

- Đường: sacharose, glucose, fructose, sorbitol, manitol, saccharin.

- Các chất làm tăng độ tan, tăng sinh khả dụng và độ ổn định của siro thuốc như: glycerin, propylen glycol, thanol.

- Các chất làm tăng độ nhớt như Na CMC, PEG 1500....

- Các chất tạo hệ đệm pH, điều chỉnh pH, nhằm đảm bảo độ ổn định cho dược chất như acid citric, acid tartaric, HCl. NaOH.....

- Các chất chống oxy hóa như Na<sub>2</sub>EDTA, natri metabisulfit..

- Các chất bảo quản chống nấm mốc: Nipagin, nipasol

- Các chất màu, chất làm thơm...

#### **4.1.4. Kỹ thuật bào chế**

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

Phương pháp này áp dụng cho các siro thuốc có dược chất dễ tan trong siro đơn, các dược chất có hoạt tính sinh học mạnh cần phải hòa tan trong một dung môi thích hợp sau đó phối hợp với siro đơn, đảm bảo đúng hàm lượng các dược chất; có ưu điểm không làm giảm tỉ lệ đường và nước có trong siro thuốc.

Các giai đoạn tiến hành như sau:

• *Điều chế siro đơn*

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

- Điều chế bằng cách hòa tan nóng: 160 g đường, 100g nước. Saccharose được hòa tan trong nước đặt trên nồi cách thủy, nhiệt độ không nên quá 60°C. Lọc nóng siro đơn qua nhiều lớp vải gạc. Kiểm tra tỉ trọng của siro đơn ở 105°C là 1,26 (hoặc ở 20°C là 1,314) tương ứng với nồng độ 64% đường có trong siro đơn.

- Điều chế bằng cách hòa tan ở nhiệt độ thường: 180g đường, 100g nước. Saccharose được đặt trong túi vải nhúng ngập ở bề mặt nước, để yên, quá trình hòa tan tự xảy ra độ đường đã cho theo công thức. Có thể dùng dụng cụ theo cách đối lưu từ trên xuống. Khi đường hòa tan hết mới khuấy đều, thu được siro đơn có nồng độ bình ngấm kiệt để điều chế siro đơn ở nhiệt độ thường.

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

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

Trong thành phần siro thuốc nếu có các dược chất có hoạt tính sinh học mạnh cần phải dùng một lượng dung môi thích hợp tối thiểu để hòa tan, tạo thành dung dịch dược chất.

Một số dịch chiết dược liệu được cô đặc sau đó sẽ phối hợp với siro đơn khi pha siro thuốc. Tỉ lệ dịch chiết đậm đặc và siro đơn là 1 : 10.

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

Siro đơn có độ nhớt cao, cần đun nóng để dễ dàng hòa tan các dược chất. Các dung dịch thuốc được điều chế với dung môi nước hoặc thân nước (như ethanol, glycerin, propylen glycol...) dễ dàng phối hợp trộn đều đồng nhất với siro đơn.

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



• *Hoàn chỉnh thành phẩm:*

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

• Ví dụ:

*Siro terbutalin 0,3%*

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

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

*Siro loratadin 0,5%*

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

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

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

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

Các giai đoạn tiên hành như sau:

- Chuẩn bị dung dịch dược chất:

Dung dịch các dược chất có thể được pha chế bằng phương pháp hòa tan thông thường hay hòa tan đặc biệt. Các dịch chiết điều chế bằng cách chiết xuất dược liệu, hoặc hòa tan từ cao thuốc. Một số tá dược khác được hòa tan ở giai đoạn này nhằm tăng độ tan của dược chất hoặc làm tăng độ ổn định của dung dịch dược chất.

- Hòa tan đường vào dung dịch dược chất:

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

- Đo và điều chỉnh nồng độ đường

Đo tỉ trọng cho phép xác định nồng độ đường. Có thể dùng tỉ trọng kế hoặc phễu kế Baume.

Tương quan giữa tỉ trọng và nồng độ đường.

Nồng độ đường %	Tỉ trọng siro
65	1,3207
64	1,3146
60	1,2906
55	1,2614

Tương quan giữa độ Baume và tỉ trọng.

<b>Độ Baume</b>	<b>Tỉ trọng siro</b>
30 <sup>0</sup>	1,2624
31 <sup>0</sup>	1,2736
32 <sup>0</sup>	1,2849
33 <sup>0</sup>	1,2964
34 <sup>0</sup>	1,3082
34,5 <sup>0</sup>	1,3100
35 <sup>0</sup>	1,3202
36 <sup>0</sup>	1,3324

Có thể xác định nồng độ đường bằng cách cân: 1000ml siro đơn có nồng độ 64% nặng 1260g ở 105°C và 1314g ở 20°C.

Có thể dựa vào nhiệt độ sôi để xác định nồng độ đường vì nhiệt độ sôi thay đổi tùy nồng độ dung dịch:

<b>Nồng độ đường %</b>	<b>Nhiệt độ sôi °C</b>
10	100,4
20	100,6
30	103,6
64-65	105
80	112

Phương pháp này ít dùng vì sự chênh lệch nhiệt độ rất nhỏ khó đọc chính xác, sai số lớn.

Sau khi xác định nồng độ đường nếu siro đậm đặc hơn quy định phải tiến hành pha loãng với nước.

- Trong trường hợp đo tỉ trọng với phù kế Baume lượng nước cần tính theo công thức:

$$X = 0,033 \text{ a.D}$$

X: lượng nước cần dùng để pha loãng(g) a: Khối lượng siro (g)

D: Số độ Baume vượt quá 35°

- Khi đo bằng tỉ trọng kế lượng nước tính theo công thức:

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

X: Lượng nước cần thêm (g) d<sub>1</sub>: Tỷ trọng của siro cần pha loãng d: Tỷ trọng cần đạt đến da: Tỷ trọng dung môi pha loãng (d = 1 nếu là nước) a: Lượng siro cần pha loãng (g).

• *Lọc và làm trong*

Thường dùng túi vải hoặc giấy lọc dày và có lỗ xấp lớn. Đôi khi phải dùng biện pháp phụ lọc để làm trong siro.

- Bột giấy lọc: tỉ lệ 1g bột giấy lọc/1000g siro cho vào siro đang nóng, đun sôi trong vài phút sau đó lọc. Phương pháp này có ưu điểm là không đưa chất lạ vào siro.

- Làm trong bằng albumin: cho 1 lòng trắng trứng vào 10 lít siro nguội, trộn đều. Đun siro đến sôi và không khuấy trộn. Do nhiệt cao, albumin bị đông vón tạo tủa và kéo theo tạp chất, sau đó lọc. Phương pháp này có thể để lại tạp chất do albumin bị thủy phân.

▪ *Một số công thức siro thuốc*

*Siro dextromethophan 0,3%*

Dextromethophan hydrobromid	0,30 g
Nipagin	0,045 g
Nipasol	0,029 g
Ethanol	0,250 g
Dung dịch glucose 60%	100,00 g
NaOH vđ.	pH 4,75
Chất thơm	vđ
Nước tinh khiết vđ.	100 ml

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

*Siro bromhexidin*

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

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

**4.2. Potio**

**4.2.1. Định nghĩa, đặc điểm, phân loại**

Potio là dạng thuốc nước, có vị ngọt thường được pha chế theo đơn, uống từng thìa (10-15ml), thời gian sử dụng ngắn. Mặc dù là dạng pha chế theo đơn, Dược điển Việt Nam cũng có một số công thức potio như: potio cồn quế, potio chống nôn.

Phân loại dựa vào cấu trúc của potio có thể là potio dung dịch (potio chính tên), potio hỗn dịch hoặc potio nhũ tương.

Thành phần của potio thay đổi tùy theo cấu trúc:

- Dược chất: tinh khiết dược dụng, dịch chiết toàn phần, cao thuốc, các chất dễ bay hơi...

- Chất dẫn hay môi trường phân tán: nước cất, nước thơm cũng có khi cồn thấp độ.

- Các chất phụ: chất tạo vị ngọt như đường, siro đơn, mật ong; chất nhũ hóa hoặc gây thấm như gồm arabic...

#### **4.2.2. Kỹ thuật điều chế - bảo quản**

Do thành phần phức tạp nên khó có một phương pháp chung để điều chế mà sẽ thay đổi tùy loại dược chất và cấu trúc của potio. Một số điểm cần chú ý sau:

- Nếu có cồn thuốc, cao lỏng phải trộn kỹ các chất này với siro đơn trước khi thêm các dược chất và chất dẫn khác (vì dễ tạo tủa).

- Các sao mềm, cao đặc thường được hòa tan trong siro nóng hoặc glycerin.

- Các dược chất không tan cần thêm chất gây thấm và điều chế dưới dạng hỗn dịch mịn có dán nhãn phụ “lắc trước khi dùng”.

- Nếu có các dầu thảo mộc, mỡ động vật, dầu khoáng cần thêm chất nhũ hóa và điều chế dưới dạng nhũ dịch có dán nhãn phụ “lắc trước khi dùng” - Nếu có tinh dầu, nghiền tinh dầu với đường để phân tán đều tinh dầu rồi trộn với lượng siro có trong công thức.

- Không được lọc các potio kiểu hỗn dịch, nhũ dịch.

- Đối với các potio có dược liệu phải tùy lượng nước có trong đơn, đun sôi nước để sắc hoặc hãm dược liệu.

- Do chứa một lượng đường nhỏ các potio là môi trường thuận lợi cho sự phát triển của vi sinh vật, nấm mốc... chỉ nên điều chế để dùng trong 1-2 ngày, thể tích đóng chai 60-250ml.

#### **4.2.3. Một số công thức Potio**

*Potio có cao thuốc*

Rp/

Cao mềm canhkina                          2 g

Cồn quế    10 g

Siro vỏ cam đắng                          30 g

Nước cất    vđ        150 ml

Lấy 1/2 lượng siro vỏ cam đắng đun nóng để hòa tan cao mềm canhkina trộn còn que vào nửa lượng siro còn lại trộn đều hai siro với nhau, thêm nước vừa đủ 150ml. Để tránh tủa alkaloid trong cao canhkina nên thay nước cất bằng dung dịch gồm arabic 5%.

### **4.3. Elixir**

#### **4.3.1. Định nghĩa - kỹ thuật điều chế**

Elixir là những chế phẩm thuốc lỏng, chứa một hay nhiều dược chất, thường chứa tỉ lệ lớn ethanol và saccharose hoặc polyalcol (như glycerin) cùng một số chất phụ thích hợp (như chất bảo quản chống nấm mốc...). Elixir thường được bào chế sao cho liều dùng được tính bằng số thìa café (5ml). Elixir có thể được điều chế dưới dạng gói bột, cốm khô trước khi sử dụng mới hòa tan cốm hoặc bột trong nước. Kỹ thuật điều chế elixir cơ bản giống như điều chế dung dịch thuốc nước, siro thuốc. Do thành phần có ethanol, glycerin, propylen glycol nên elixir có độ ổn định và sinh khả dụng tốt hơn, bảo quản được lâu hơn.

#### **4.3.2. Một số ví dụ**

##### **• Elixir paracetamol**

Paracetamol	24 g
Ethanol 96°	100 ml
Propylen glycol	100 ml
Cồn cloroform	20 ml
Siro đơn	275 ml
Chất màu, chất làm thơm	vđ
Glycerin	vđ 1000 ml

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

#### **4.4. Một số dung dịch thuốc khác**

##### **4.4.1. Nước thơm**

Nước thơm là các chế phẩm chứa các chất dễ bay hơi có mùi thơm như tinh dầu, các acid bay hơi (acid acetic, isovaleric, cyanhydric...) hay các hợp chất của ammoniac thu được bằng cách cất kéo dược liệu hoặc hòa tan tinh dầu vào nước. Trong bào chế, nước thơm được dùng làm chất dẫn hoặc dung môi cho một số dược chất có mùi vị khó chịu. Ngoài tác dụng làm thơm, một số nước thơm còn có tác dụng dược lý như nước thơm lá đào, hạnh nhân đắng.

Phương pháp cất kéo hơi nước cho nước thơm có mùi vị tốt; tuy nhiên, cách điều chế phức tạp, mất thời gian không phù hợp với pha chế nhỏ; nồng độ tinh dầu hòa tan thấp. Phương pháp hòa tan tinh dầu vào nước cho nồng độ tinh dầu cao; mùi thơm mạnh; bảo quản lâu hơn và cách tiến hành đơn giản. Ví dụ: Điều chế nước thơm bằng cách hòa tan tinh dầu vào nước sử dụng chất điện hoạt:

Tinh dầu	2 g
Tween 20	20 g
Ethanol	200 g
Nước cất	778 g

Kiểm soát chất lượng, bảo quản: Nước thơm thường trong, không màu có mùi đặc biệt của chất thơm. Dễ bị phân hủy và mất mùi thơm do nhiệt độ, ánh sáng, không khí, vi sinh vật. Bảo quản trong lọ thủy tinh màu, nút kín chổ mát. Có thể thêm chất bảo quản.

##### **4.4.2. Thuốc nước chanh**

Thuốc nước chanh là những dung dịch acid, muối hữu cơ, vô cơ, được làm ngọt, làm thơm và đôi khi có hơi CO<sub>2</sub> dùng để uống giải khát, trong thành phần có một số dược chất. Thuốc nước chanh có tác dụng điều trị thường là thuốc nước chanh tẩy, nước chanh acid để giải độc kiềm, thuốc nước chanh chống nôn.

Thuốc nước chanh thường được điều chế bằng cách hòa tan các thành phần có trong công thức. Đối với thuốc nước chanh có hơi, lượng CO<sub>2</sub>



trong dung dịch phụ thuộc vào thành phần và cách điều chế. Nếu hoà tan natri hydrocarbonat, sau đó hoà tan acid, CO<sub>2</sub> tạo thành sẽ mất đi một phần lớn. Nếu pha riêng các dung dịch natri hydrocarbonat và acid, và chỉ trộn lẫn trước khi dùng, có thể giữ được lượng CO<sub>2</sub> nhiều hơn. Tuy nhiên cũng có thể trộn chung acid và natri hydrocarbonat khô vào một chai có thành dày, đã được sấy khô, có dung tích gấp 2 lần thể tích dung dịch thuốc nước chanh cần pha chế. Sau đó thêm siro. Cho nước hoặc dung dịch được chất vào chai sau cùng. Đậy nút đảm bảo kín.

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

Để khắc phục nhược điểm chóng hỏng và dễ mất, CO<sub>2</sub> của thuốc nước chanh, hiện nay đã sản xuất cốm hoặc viên sủi bọt có thành phần tương tự (acid, các muối, natri hydrocarbonat, đường, chất làm thơm,...). Khi dùng hoà tan cốm hay viên vào nước cất hoặc nước đã đun sôi để nguội.

*Ví dụ: Pha chế thuốc nước chanh acid citric có CO<sub>2</sub>*

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

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

## CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm của dung dịch thuốc?
2. So sánh nước cất, nước khử khoáng và nước thẩm thấu ngược về các nội dung sau: nguyên tắc điều chế; tiêu chuẩn chất lượng và phạm vi áp dụng trong bào chế?

3. Phân tích các biện pháp nhằm cải thiện độ tan của dược chất ít tan trong bào chế dung dịch thuốc? Cho ví dụ minh họa?

4. So sánh 2 phương pháp bào chế siro thuốc? Cho ví dụ minh họa?

5. Phân tích đặc điểm công thức và trình bày quy trình bào chế của một số công thức dung dịch thuốc sau:

**a. Dung dịch uống Vitamin A và vitamin D3**

Vitamin A palmitat (1.7 MMIU/g)	60,00 mg
Vitamin D3 (40 MMIU/g)	0,30 g
Butylhydroxytoluen	0,2 g
Cremophor	3,00 g
Chất bảo quản, Chất điều hương vị	vđ
Nước tinh khiết	vđ 1000 ml

**b. Siro acetaminophen cho trẻ em 25mg/ml**

Acetaminophen	25,0 g
Kollidon 25 hoặc 30	300,0 g
Glycerol	600,0 g
Natri cyclamate	40,0 g
Hương cam	vđ
Nước cất	575,0 g

**c. Elixir dexamethason 0,1mg/ml**

Dexamethasone	0,01 g
Acid benzoic	0,01 g
Alcohol	5,0 ml
Glycerin	40 ml
Natri saccain	0,5 g
Chất điều vị	vđ
Nước tinh khiết	vđ 100,0 ml

## **BÀI 3**

### **NHŨ TƯƠNG THUỐC**

#### **MỤC TIÊU**

- 1. Trình bày được đại cương, thành phần, kỹ thuật bào chế nhũ tương thuốc.*
- 2. Phân tích được các tá dược thường sử dụng trong bào chế nhũ tương thuốc (về tính chất, ưu, nhược điểm và cách sử dụng).*
- 3. Trình bày được những yếu tố chính ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định của nhũ tương thuốc.*
- 4. Vận dụng kiến thức về thành phần, kỹ thuật bào chế, sinh dược học trong phân tích đặc điểm, vai trò các thành phần và lựa chọn phương pháp bào chế một số công thức nhũ tương thuốc.*

#### **1. ĐẠI CƯƠNG**

##### **1.1. Định nghĩa**

Nhũ tương là những hệ phân tán vi dị thể, được 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 micomet.

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

##### **1.2. Phân loại**

- Theo nguồn gốc có: *nhũ tương thiên nhiên và nhũ tương nhân tạo.*

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

Nhũ tương nhân tạo: Gồm các nhũ tương chế bằng cách dùng các chất nhũ hoá thích hợp để phối hợp hai pha dầu và nước tạo thành nhũ tương.

- Theo nồng độ pha phân tán:

+ Nhũ tương loãng: gồm những nhũ tương có nồng độ pha phân tán  $< 2\%$ .

+ Nhũ tương đặc: là những nhũ tương có nồng độ pha phân tán  $\geq 2\%$ .

- Theo mức độ phân tán:

+ Vi nhũ tương: có kích thước các tiểu phân phân tán nhỏ gần bằng tiểu phân keo nên nhìn bề ngoài, vi nhũ tương trong suốt hay trong mờ.

+ Nhũ tương mịn: có các tiểu phân pha phân tán cỡ  $0,5 - 1\mu\text{m}$

+ Nhũ tương thô: có các tiểu phân có kích thước từ vài micromet trở lên.

- Theo kiểu nhũ tương:

+ Nhũ tương thuốc kiểu D/N: pha phân tán là pha dầu và môi trường phân tán là pha nước.

+ Nhũ tương kiểu N/D: pha phân tán là pha nước và môi trường phân tán là pha dầu.

+ Nhũ tương kép N/D/N: pha phân tán là một nhũ tương N/D và môi trường phân tán là N

- Theo đường sử dụng thuốc: Nhũ tương thuốc dùng trong và dùng ngoài.

+ Nhũ tương dùng trong: Nhũ tương uống, nhũ tương tiêm, tiêm truyền.

+ Nhũ tương dùng ngoài: Các nhũ tương dùng ngoài (bôi, xoa, đắp, đặt) lên da và niêm mạc nhằm mục đích bảo vệ, phòng và chữa bệnh, được dùng cả 2 kiểu D/N và N/D. Nhũ tương D/N dễ rửa sạch hơn.

## 1.2. Ưu, nhược điểm

*Ưu điểm:*

- Nhũ tương cho phép phối hợp dễ dàng các dược chất lỏng không đồng tan hoặc các dược chất rắn chỉ tan trong một loại dung môi.

- Nhũ tương còn làm cho dược chất phát huy tốt hơn tác dụng điều trị vì dưới dạng nhũ tương, dược chất thường đạt độ phân tán cao và đồng nhất, khi sử dụng sẽ có diện tiếp xúc lớn với các tổ chức của cơ thể.

- Đối với thuốc uống chế dưới hình thức nhũ tương kiểu D/N, cho phép phối hợp các chất thân nước với các dược chất không tan trong nước như các

loại dầu và nhiều dược chất không phân cực khác, phát huy tốt tác dụng của thuốc do thuốc dễ dàng được hấp thụ hơn và đồng thời được giải quyết được vấn đề che dấu mùi vị khó uống, giảm tác dụng gây kích ứng của dược chất đối với niêm mạc đường tiêu hoá.

Ví dụ: Dưới hình thức nhũ tương có thể chế dầu cá, dầu thầu dầu và nhiều chất có mùi vị khó uống như bromoform, creosol... dưới dạng thuốc lỏng dễ uống.

- Đối với thuốc tiêm nhũ tương kiểu D/N có thể chế được các thuốc tiêm chứa dược chất không tan hoặc rất ít tan trong nước dưới dạng thuốc tiêm tĩnh mạch. Các nhũ tương này mang tính chất của dạng thuốc nước nên không gây tắc mạch như các thuốc tiêm dầu và phát huy được tác dụng dược lý của dược chất.

Ví dụ: Điều chế các loại sinh tố tan trong dầu và một số chất béo có năng lượng cao dưới dạng nhũ tương kiểu D/N làm thuốc tiêm truyền tĩnh mạch, làm tăng lực nhanh chóng cho các bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng.

- Thuốc mỡ, thuốc xoa chế dưới dạng nhũ tương có thể dễ dàng phối hợp nhiều loại dược chất khác nhau với các tá dược thành các chế phẩm đồng nhất, có thể chất mềm, mịn màng, có tác dụng dịu đối với da, niêm mạc, ít gây nhờn, bẩn da và quần áo, đồng thời có thể điều khiển được tác dụng của thuốc trên bề mặt da, niêm mạc hoặc tác dụng sâu ở các tổ chức dưới da bằng cách bào chế thành nhũ tương D/N hoặc N/D.

- Đối với thuốc đặt chế dưới dạng nhũ tương có thể dễ dàng phối hợp đồng đều nhiều loại dược chất khác nhau với các tá dược, làm thành viên có độ bền cơ học, viên dễ rã, đảm bảo sự giải phóng hấp thu dược chất tốt khi đặt thuốc vào các hốc của cơ thể. Riêng đối với thuốc đạn có thể làm cho thuốc chỉ tác dụng tại chỗ đặt hoặc gây tác dụng toàn thân bằng cách chế thành nhũ tương D/N hoặc N/D.

#### *Nhược điểm:*

+ Nhũ tương là những hệ phân tán cơ học không đồng thể nên không bền, dễ bị tách lớp trong quá trình bảo quản.

+ Khi nhũ tương bị tách pha việc phân liều nhũ tương sẽ không đảm bảo chính xác.

## 2. THÀNH PHẦN CỦA NHŨ TƯƠNG THUỐC

Nhũ tương thuốc có ba thành phần chính là:

- Pha dầu
- Pha nước
- Chất nhũ hoá (chất gây phân tán).

Dược chất, các chất phụ và dung môi tham gia vào thành phần của nhũ tương ở dạng dung dịch. Các chất này được hoà tan trong pha dầu hoặc pha nước thành dung dịch tùy theo khả năng hoà tan của chúng, trước khi phân tán hai pha vào nhau.

*Pha nội:* chất lỏng bị phân tán thành giọt nhỏ được gọi là pha nội hay pha phân tán hay pha không liên tục.

*Pha ngoại:* chất lỏng chứa chất lỏng bị phân tán gọi là pha ngoại hay pha liên tục hay môi trường phân tán.

Hai pha lỏng không đồng tan, có trong thành phần của nhũ tương được quy ước gọi là pha dầu hay pha nước.

### 2.1. Pha dầu

*Pha dầu (kí hiệu là D):* bao gồm các chất không phân cực tan trong dầu

- + Các dược chất tan trong dầu: bromoform, menthol, vitamin A, D, E...
- + Các các chất phụ tan trong dầu: các chất chống oxy hoá như buthyl hydroxy anisol (BHA), isopropyl galat, tocoferol, các chất làm thơm như các tinh dầu...
- + Dầu lạc, dầu hướng dương, dầu parafin, ....

### 2.2. Pha nước

*Pha nước (kí hiệu là N):* bao gồm các chất lỏng phân cực

- + Các dược chất tan trong nước hay các dung môi phân cực.
- + Các chất phụ (chất làm ngọt, chất làm thơm, chất giữ ẩm, chất bảo quản...) hoà tan trong nước hay các dung môi phân cực.
- + Các chất lỏng phân cực như: nước, cồn, glycerin,...

### **2.3. Các chất nhũ hoá thường dùng trong bào chế thuốc nhũ tương**

Các nhũ tương thuốc thường có nồng độ phân tán cao, muốn thu được nhũ tương ổn định và bền vững nhất thiết phải có thành phần thứ ba giúp cho nhũ tương được hình thành và ổn định. Các chất này gọi chung là các chất nhũ hoá, chất nhũ hoá có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha, làm giảm năng lượng tự do bề mặt làm cho nhũ tương dễ hình thành và ổn định, một số chất nhũ hoá còn làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán giữ cho nhũ tương ổn định hơn.

Các chất nhũ hoá được dùng trong kỹ thuật bào chế nhũ tương thuốc ngày càng phong phú, gồm các loại khác nhau về nguồn gốc, cấu trúc và tính chất lý hoá. Có thể xếp thành 3 nhóm lớn gồm:

- Các chất nhũ hoá có nguồn gốc thiên nhiên.
- Các chất nhũ hoá tổng hợp hoặc bán tổng hợp.
- Các chất rắn ở dạng hạt rất nhỏ.

Trong mỗi nhóm dựa vào cấu trúc hoá học và tính chất để sắp xếp thành các phân nhóm và chỉ xét cụ thể những chất hay gặp nhất trong thực hành bào chế.

#### **2.3.1. Các chất nhũ hoá trong thiên nhiên:**

- *Các hydrat cacbon*: gồm gồm Arabic, gồm adragant, pectin, thạch, các alginat, các loại chất nhầy.

+ Gôm arabic thường dùng làm chất nhũ hoá trong các potio nhũ tương tạo kiểu nhũ tương D/N. Gôm arabic chỉ hoà tan hoàn toàn trong lượng nước gấp đôi lượng gôm, khi đó nó mới có tác dụng nhũ hoá tốt.

+ Gôm adragant: có độ nhớt gấp khoảng 50 lần độ nhớt của dung dịch gôm arabic có cùng nồng độ, vì thế thường dùng gôm adragant làm chất ổn định phối hợp với gôm arabic trong các nhũ tương thuốc để uống.

- *Các saponin*: Là những heterosid có cấu tạo phân tử gồm hai phần phần aglycol không phân cực thân dầu và một đường phân cực thân nước, nên saponin là các chất diện hoạt mạnh, do đó có khả năng nhũ hoá và gây thấm. Saponin dễ hoà tan trong cồn, nước nên là chất nhũ hoá tạo kiểu nhũ tương

D/N. Thường dùng cồn thuốc (1/5) điều chế từ các dược liệu có saponin như bồ hòn, bồ kết, ...

Saponin có nhược điểm là gây phá huyết và kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá nên chỉ được dùng để điều chế nhũ tương dùng ngoài (thuốc bôi xoa...).

- *Các protein*: Protein hay được dùng là chất nhũ hoá gồm một số chất như gelatin, sữa, lòng đỏ trứng và các dẫn chất.

- *Các sterol*: Điển hình cho các chất nhũ hoá loại này là cholesterol và các dẫn chất isocholesterol, metacholesterol có nhiều trong lanolin (sáp lông cừu), trong mỡ lợn, dầu cá và lòng đỏ trứng...

- *Các phospholipid*: Điển hình là lecithin có nhiều trong lòng đỏ trứng, trong đỗ tương, là chất diện hoạt có khả năng nhũ hoá mạnh, không độc nên là chất nhũ hoá thích hợp cho nhũ tương tiêm.

### **2.3.2. Các chất nhũ hoá tổng hợp và bán tổng hợp**

So với các chất nhũ hoá thiên nhiên, các chất nhũ hoá tổng hợp và bán tổng hợp có tác dụng nhũ hoá mạnh, vững bền, ít bị ảnh hưởng của các yếu tố như pH, nhiệt độ, vi khuẩn, nấm, nên được sử dụng khá rộng rãi làm chất nhũ hoá, chất gây thấm trong bào chế các nhũ tương hay hỗn dịch thuốc.

#### **2.3.2.1. Các chất diện hoạt**

Các chất diện hoạt điển hình là những hợp chất lưỡng thân, trong phân tử của chúng có chứa các nhóm thân nước và thân dầu.

*Các chất diện hoạt thường dùng trong dược phẩm gồm 4 phân nhóm:*

+ **Chất diện hoạt cation**: Là những chất trong phân tử có các nhóm thân nước mang điện tích dương như muối halogenid của amoni bậc bốn có công thức chung  $R_4N^+X^-$ . Các chất thường dùng là cetrimid, bezalkonium clorid, ngoài tác dụng nhũ hoá, các chất này còn có tác dụng sát khuẩn.

+ **Chất diện hoạt anion**: Là các chất trong phân tử có nhóm thân nước mang điện tích âm như nhóm carboxyl ( $RCOO^-$ ), sulfonat ( $RSO_3^-$ ) hay sulfat ( $ROSO_3^-$ ). Các chất thường dùng là muối natri, kali, calci các acid béo, natri lauryl sulfat.....

+ **Chất diện hoạt lưỡng tính**: Là những chất có thể cho hoặc nhận proton trong môi trường acid hoặc kiềm. Thực tế ít dùng trong bào chế nhũ tương thuốc.



+ Chất diện hoạt không ion hoá: Là những hợp chất trong nước không bị phân ly, nhưng vẫn có khả năng nhũ hoá do có chứa các nhóm chức có độ phân cực cao như nhóm hydroxyl hay polyoxyethylen. Dùng nhiều trong bào chế là các chất như cetomacrogol (Brij), sorbitan este (Span) và các polysorbat (Tween).

Các chất diện hoạt dễ tan trong nước như xà phòng natri, Tween dùng cho nhũ tương kiểu D/N, các chất diện hoạt dễ tan trong dầu như xà phòng calci, Span dùng cho nhũ tương kiểu N/D. Nhưng cũng có thể dùng hai chất nhũ hoá ngược pha nhau trong cùng một công thức nhũ tương để thu được nhũ tương bền vững.

#### 2.3.2.2. Các chất nhũ hoá ổn định

- Các polyethylen glycol (PEG) kèm theo chỉ số khối lượng của chúng, ví dụ: PEG 400, PEG 600....

Các PEG dễ hoà tan trong nước và chúng không phải là chất nhũ hoá thực sự nhưng là chất ổn định tốt đối với nhũ tương thuốc. Do có tính thân nước mạnh nên có khả năng gây thấm, biến được chất rắn sơ nước thành thân nước nên hay được dùng làm chất gây thấm trong bào chế các dạng hỗn dịch thuốc.

- Các alcol polyvinyllic: Là những sản phẩm trùng hợp cao phân tử của alcol vinyllic, tan trong nước và glycerin. Dung dịch trong nước có sức căng bề mặt thấp, pH gần trung tính và độ nhớt thay đổi phụ thuộc vào nồng độ. Các alcol polyvinyllic hay được dùng làm chất gây thấm và chất nhũ hoá trong bào chế các hỗn dịch và nhũ tương thuốc uống, tiêm và dùng ngoài.

Các alcol polyvinyllic rất thích hợp trong bào chế các nhũ tương, hỗn dịch và dung dịch thuốc nhỏ mắt vì các chất này hoàn toàn trơ về mặt hoá học, có thể tiệt khuẩn được và thích hợp với các niêm mạc mắt, giúp cho sự phục hồi nhanh chóng các tổn thương về mắt và giữ cho thuốc tiếp xúc lâu hơn với niêm mạc mắt.

- Các dẫn chất của cellulose:

Các dẫn chất của cellulose có nhiều tính chất giống với các chất keo thiên nhiên nhưng có ưu điểm: tinh khiết, vững bền, ít bị tác dụng của vi khuẩn, nấm mốc, ít chịu ảnh hưởng của nhiệt độ nên có thể tiệt khuẩn mà không sợ bị hỏng. Do có nhiều ưu điểm, các chất này hay được dùng làm chất nhũ hoá, gây

thấm trong bào chế nhũ tương và hỗn dịch thuốc uống, tiêm hay dùng ngoài, làm tá dược trong thuốc viên, thuốc mỡ.

Các chất thường dùng là methyl cellulose, hydroxy methyl cellulose, carboxy methyl cellulose, natri carboxy methyl cellulose.... Các chất này đều tan trong nước tạo dung dịch keo, có pH gần trung tính, có độ nhớt tùy theo loại dẫn chất và nồng độ của nó trong dung dịch.

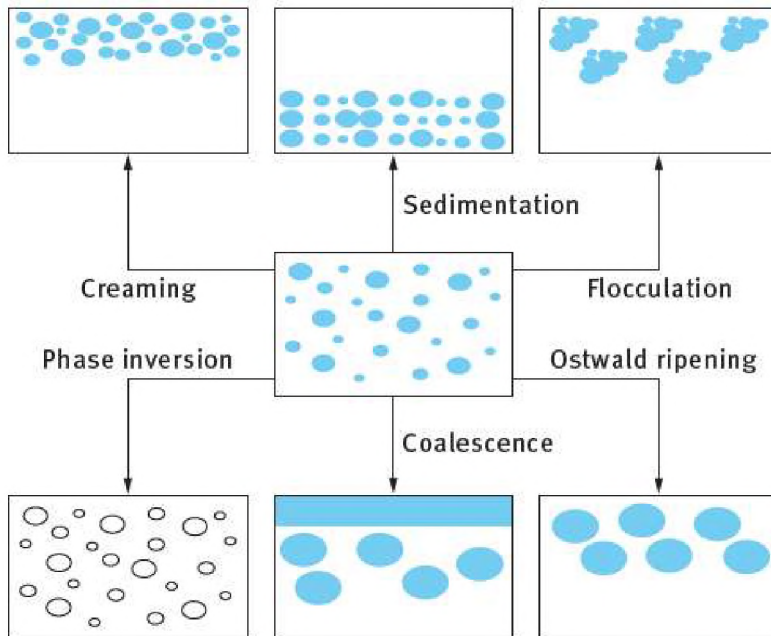
### 2.3.3. Các chất nhũ hoá rắn ở dạng hạt nhỏ

Là những chất rắn dưới dạng bột rất mịn, không tan trong nước và dầu. Muốn có tác dụng nhũ hoá, kích thước của các tiểu phân bột phải bé hơn rất nhiều lần kích thước các tiểu phân pha phân tán của nhũ tương. Hay dùng nhất là bentonit, magnesi nhôm silicat, hectorit.

## 3. NHỮNG YẾU TỐ CHÍNH ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH VÀ ỔN ĐỊNH CỦA NHỮ TƯƠNG THUỐC

Nhũ tương thường có xu hướng trở về trạng thái ban đầu, tách thành hai pha riêng biệt dầu và nước.

### 3.1. Một số quá trình ảnh hưởng đến sự ổn định của nhũ tương



Sự kết bông: Là sự kết dính của các giọt nhỏ của pha phân tán tạo thành các khối giọt (không có sự thay đổi về kích thước giọt), do tác dụng của lực Vander waal. Nhũ tương có thể trở về trạng thái phân tán đều khi lắc.

Sự nổi kem và sa lắng: Quá trình này không làm thay đổi kích thước giọt, do tác dụng của trọng lực hoặc lực li tâm. Khi các lực này vượt quá chuyển động nhiệt của các giọt sẽ hình thành nên một gradien nồng độ trong hệ, làm cho các giọt lớn hơn và có xu hướng nổi lên (Sự nổi kem) hay lắng xuống (Sự lắng cặn).

Quá trình thay đổi cấu trúc không đồng nhất theo thời gian: mô tả sự hình thành của các khối lớn từ các khối nhỏ, trong đó các hạt nhỏ hòa tan trong dung dịch và lưu lại để tạo thành khối lớn.

Sự kết tụ: Các giọt của pha phân tán kết dính thành giọt có kích thước lớn hơn giọt ban đầu và hiện tượng này tiếp tục sẽ dẫn đến sự tách pha.

Hiện tượng đảo pha: Đề cập đến quá trình trao đổi giữa hai pha: pha phân tán và môi trường phân tán. Ví dụ: một nhũ tương D/N theo thời gian có thể chuyển đổi thành nhũ tương N/D.

### **3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định nhũ tương**

#### **3.2.1. Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân và nồng độ pha phân tán**

Nhũ tương bền khi kích thước tiểu phân pha phân tán càng nhỏ. Khi tiểu phân có kích thước lớn, vận tốc tách lớp xảy ra nhanh hơn dẫn đến *sự lắng cặn* hay *kết bông*, hai hiện tượng trên có thể làm cho nhũ tương bị tách lớp dễ dàng.

Nồng độ pha phân tán càng nhỏ, nhũ tương càng bền, do khi đó lượng các tiểu phân phân tán trong một thể tích môi trường phân tán sẽ ít, khoảng cách giữa các tiểu phân lớn, khả năng kết hợp giữa các giọt sẽ giảm.

#### **3.2.2. Ảnh hưởng của tỷ trọng hai pha**

Khi tỷ trọng hai pha gần bằng nhau, nhũ tương càng dễ hình thành và ổn định và ngược lại, khi tỷ trọng hai pha càng khác nhau, nhũ tương càng không bền và dễ tách lớp. Tùy theo pha phân tán có tỷ trọng nhỏ hơn hay lớn hơn tỷ trọng của môi trường phân tán, các tiểu phân của pha này sẽ nổi lên trên bề mặt hoặc lắng xuống.

Hệ thức Stokes minh họa ảnh hưởng của một số yếu tố đến sự ổn định của nhũ tương

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

V: Vận tốc tách các tiểu phân pha phân tán khỏi môi trường phân tán

$d_1$ : Tỷ trọng pha phân tán

$d_2$ : Tỷ trọng môi trường phân tán

r: Bán kính của tiểu phân pha phân tán

$\eta$ : Độ nhớt của môi trường phân tán

g: Gia tốc trọng trường

Nhũ tương càng bền khi vận tốc tách các tiểu phân pha phân tán càng nhỏ. Nghĩa là khi kích thước tiểu phân pha phân tán và hiệu số tỷ trọng giữa hai pha càng nhỏ, độ nhớt của môi trường phân tán càng lớn.

### 3.2.3. Ảnh hưởng của sức căng bề mặt phân cách pha

Sự tạo thành nhũ tương luôn kèm theo sự hấp thụ năng lượng cơ học. Bề mặt được tạo ra mang năng lượng tự do, năng lượng này phụ thuộc chủ yếu vào tổng diện tích bề mặt tiếp xúc và sức căng bề mặt giữa hai pha theo phương trình:

$$E = \sigma.S$$

E: Năng lượng bề mặt tự do (N.m)

$\sigma$ : Sức căng bề mặt phân cách pha (N/m)

S: Tổng diện tích bề mặt phân cách pha ( $m^2$ )

Như vậy, diện tích bề mặt càng lớn thì năng lượng bề mặt tự do càng lớn và chủ yếu được tập trung trên bề mặt phân cách pha. Hệ đó sẽ không bền về mặt nhiệt động học và sẽ tự xảy ra các quá trình làm giảm năng lượng bề mặt tự do dẫn đến làm tập hợp các tiểu phân phân tán có kích thước bé thành các tiểu phân có kích thước lớn hơn và dần dần nhũ tương sẽ bị tách lớp.

Trong quá trình hình thành nhũ tương, diện tích bề mặt phân cách pha tăng lên rất lớn, diện tích này càng lớn chứng tỏ sự phân tán càng cao. Năng lượng bề mặt tự do càng lớn thì nhũ tương càng khó hình thành và kém ổn định. Vì vậy, để nhũ tương có độ bền vững cần thiết, phải làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha, hay làm giảm năng lượng tự do bề mặt đến mức tối

thiếu. Trong bào chế, phương pháp thường thấy nhất là sử dụng chất diện hoạt. Ngoài các yêu cầu như các chất nhũ hóa nói chung, các chất diện hoạt này trong cấu trúc phân tử phải có các nhóm phân cực và không phân cực có khả năng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha khi dùng với một lượng tối thiểu.

#### **3.2.4. Ảnh hưởng của chất nhũ hóa**

Chất nhũ hóa không chỉ ảnh hưởng đến sự hình thành và độ ổn định của nhũ tương mà còn đóng vai trò quyết định kiểu nhũ tương sẽ hình thành.

- Chất nhũ hóa diện hoạt có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha, tạo lớp áo bảo vệ xung quanh các tiểu phân của pha phân tán. Tùy theo chất nhũ hóa tan trong nước hay dầu mà tạo ra nhũ tương kiểu D/N hay N/D. Cấu tạo của phân tử chất diện hoạt gồm hai phần: phần phân cực thân nước và phần không phân cực thân dầu, hai phần này có mối tương quan nhất định, nhưng không cân bằng với nhau về kích thước và độ mạnh, phần nào trội hơn thì sẽ quy định tính hòa tan hoặc tính thấm của chất diện hoạt và sẽ quyết định kiểu nhũ tương. Mối tương quan thân nước- thân dầu được xác định bằng giá trị HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance). Các chất nhũ hóa diện hoạt là chất nhũ hóa gây phân tán vì có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt phân cách pha, làm cho nhũ tương dễ hình thành khi có tác dụng của lực gây phân tán và tạo điều kiện cho nhũ tương ổn định.

- Các chất nhũ hóa keo thân nước thiên nhiên thường chứa nhiều nhóm –OH, trương nở trong nước thành các micell. Dưới tác dụng của lực gây phân tán, các micell sẽ tích tụ lên bề mặt tiếp xúc với các tiểu phân dầu tạo thành lớp áo bao quanh, có khi còn tích điện, tạo kiểu nhũ tương D/N. Mặt khác, các chất keo thân nước còn trương nở trong nước tạo thành dịch keo có độ nhớt lớn, do đó làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán, giúp cho nhũ tương bền hơn.

- Các chất nhũ hóa rắn dạng hạt nhỏ có đặc tính không hòa tan nhưng có bề mặt thấm được cả pha dầu và pha nước, có thể thấm mạnh hơn với pha dầu hoặc pha nước. Khi sử dụng các chất này làm chất nhũ hóa cho nhũ tương, dưới tác dụng của lực gây phân tán, các chất này sẽ phân bố lên bề mặt tiếp xúc, cong vòng cung về phía pha lỏng mà chúng thấm nhiều hơn và bao bọc lấy các tiểu phân của pha thứ hai, biến pha lỏng thứ hai thành pha nội. Ngoài ra, khi phân tán vào nước, các hạt này tích điện và làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán.

- Các chất nhũ hóa keo thân nước thiên nhiên và các chất rắn dạng hạt nhỏ là chất nhũ hóa ổn định vì có tác dụng làm ổn định nhũ tương đã được hình thành do lực phân tán.

### ***3.2.5. Ảnh hưởng của độ nhớt môi trường phân tán***

Nhũ tương càng bền vững khi môi trường phân tán có độ nhớt càng lớn. Khi độ nhớt lớn, sự chuyển động của các tiểu phân pha phân tán càng giảm, nên xác suất các tiểu phân va chạm, tiếp xúc tạo thành các giọt lớn càng và tách lớp cũng giảm đi. Trong bào chế nhũ tương, để tăng độ ổn định của nhũ tương kiểu D/N, người ta thường cho thêm các chất làm tăng độ nhớt của pha nước như: glycerin, propylen glycol, siro và các chất keo thân nước như gồm , pectin, thạch, gelatin, các dẫn chất cellulose... Đối với các nhũ tương N/D dùng các xà phòng stearat kim loại... vừa làm chất nhũ hoá vừa làm tăng độ nhớt pha ngoại

### ***3.2.6. Ảnh hưởng của cường độ lực và thời gian tác dụng lực gây phân tán***

Cường độ lực gây phân tán càng lớn thì nhũ tương càng dễ hình thành và ổn định, tuy nhiên, cần nghiên cứu trong từng trường hợp cụ thể để có lực phân tán tối ưu nhất.

Thời gian tác dụng lực gây phân tán ảnh hưởng rất lớn đến kích thước của tiểu phân pha phân tán. Nếu kéo dài thời gian tác dụng lực gây phân tán quá thời gian tối ưu thì độ ổn định của nhũ tương cũng không tăng lên. Khi tạo thành nhũ tương đồng thời xảy ra hai quá trình phân tán và ngưng tụ. Thời gian ban đầu, sự phân tán chiếm ưu thế, còn sự ngưng tụ chỉ xảy ra đối với một số ít các giọt. Thời gian tác dụng lực gây phân tán càng dài thì số lượng các tiểu phân càng tăng lên và khả năng ngưng tụ càng tăng. Sau một thời gian, quá trình ngưng tụ gần như cân bằng với quá trình phân tán, đó là thời điểm nồng độ của nhũ tương, kích thước các tiểu phân pha phân tán và đặc tính của nhũ tương được xác định.

### ***3.2.7. Ảnh hưởng của nhiệt độ***

Khi nhiệt độ tăng, sức căng bề mặt phân cách pha và độ nhớt môi trường phân tán giảm làm cho quá trình nhũ hóa xảy ra nhanh hơn và dễ hơn. Tuy nhiên, nhiệt độ cần được duy trì ở mức tối ưu, nếu nhiệt độ cao quá hoặc thấp quá sẽ dẫn đến sự ngưng tụ các tiểu phân, ảnh hưởng đến sự ổn định của nhũ tương.

#### **4. KỸ THUẬT BÀO CHẾ NHŨ TƯƠNG**

Nguyên tắc chung trong bào chế nhũ tương thuốc là sử dụng những kỹ thuật phân tán thích hợp, để phân tán pha dầu vào pha nước hoặc ngược lại, để tạo ra nhũ tương bền vững.

**Các phương pháp bào chế:** có 3 phương pháp

##### **4.1. Phương pháp keo ướt**

- Phối hợp các thành phần có trong pha dầu, đun nóng đến khoảng 60°C -70°C.
- Phối hợp các thành phần có trong pha nước, đun nóng đến khoảng 60 -70°C.
- Chất nhũ hoá tan trong pha nào thì hoà tan vào pha đó
- Thêm dần từng lượng nhỏ pha nội vào đồng thời tác dụng lực gây phân tán để tạo ra nhũ tương.

- Phương pháp này được áp dụng khi có các phương tiện gây phân tán mạnh để chế nhũ tương, đồng thời là phương pháp chủ yếu được áp dụng trong các kỹ thuật điều chế các nhũ tương thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc xoa, thuốc đạn, trứng) kiểu N/D.

##### **4.2. Phương pháp keo khô**

- Nghiền chất nhũ hoá thành bột mịn.
- Phối hợp các thành phần của pha nội với nhau.
- Trộn chất nhũ hoá với pha nội và một lượng pha ngoại thích hợp (vừa đủ để hoà tan chất nhũ hoá).
- Tác dụng lực gây phân tán (nghiền khuấy trộn mạnh) để tạo nhũ tương đậm đặc.
- Thêm dần từng lượng nhỏ pha ngoại còn lại kết hợp khuấy trộn đều.

Đây là phương pháp chủ yếu được áp dụng trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương lỏng kiểu D/N ở quy mô bào chế nhỏ, bằng phương tiện thô sơ thủ công như cối chày và dùng các chất keo thân nước (gôm arabic, gelatose) làm chất nhũ hoá.

##### **4.3. Các phương pháp khác**

Là phương pháp dùng một dung môi có thể đồng tan với pha ngoại để hoà tan pha nội và chất nhũ hoá sau đem dung dịch hai chất trên trộn với pha ngoại.

Ví dụ: Có thể sử dụng phương pháp này để điều chế đơn thuốc nhũ tương sau đây:

Rp: Creosol	33g
Lecithin	0,2g
Nước cất vđ	100g

Creosol và Lecitin đều dễ hoà tan trong cồn và cồn lại đồng tan với nước, nên có thể dùng 10g cồn để hoà tan Creosol và Lecitin. Cho hỗn hợp này vào một lọ có dung tích khoảng 150ml và thêm dần từng lượng nhỏ nước vào, lắc mạnh để tạo ra nhũ tương.

Trên thực tế phạm vi áp dụng của phương pháp này hết sức hạn chế do rất khó tìm được một dung môi chung có thể hoà tan cả pha nội và chất nhũ hoá, đồng thời lại đồng tan với pha ngoại như trên.

## 5. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

Các nhũ tương là dạng thuốc khó bảo quản. Bảo quản lâu nhũ tương có thể bị tách lớp. Để bảo quản tốt, các nhũ tương thuốc phải được đựng trong chai lọ sạch khô, có nút kín, để nơi khô và mát, nhiệt độ ít thay đổi. Không bảo quản trong tủ lạnh hoặc nơi có nhiệt độ cao sẽ làm cho nhũ tương chóng bị tách lớp.

Các nhũ tương kiểu D/N thường dễ là môi trường phát triển của vi khuẩn nấm mốc. Vì vậy, cần cho thêm các chất bảo quản có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm thích hợp.

Đối các nhũ tương thuốc uống, thường dùng cồn hoặc glycerin với nồng độ từ 10% - 20% trở lên, Nipagin, Nipasol với nồng độ từ 0,1- 0,2%; đối với các nhũ tương thuốc dùng ngoài kiểu D/N thường dùng benzalkonium clorid với nồng độ 0,01% .

Đối với các nhũ tương chế với các loại dầu dễ bị oxy hoá, có thể cho thêm các chất chống oxy hoá thích hợp, hay dùng nhất là tocoferol với nồng độ 0,05- 0,1%.

## 6. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

### 6.1. Xác định kiểu nhũ tương

#### 6.1.1. Phương pháp pha loãng

Nhũ tương chỉ đồng nhất khi pha loãng bằng môi trường phân tán. Có thể xác định kiểu của một nhũ tương bằng cách đem nhũ tương pha loãng bằng



dầu hoặc nước. Nếu nhỏ một giọt nước cất vào một lượng nhỏ nhũ tương đựng trong lam kính và thấy giọt nước khuếch tán nhanh chóng vào khối nhũ tương, nhũ tương vẫn giữ được nguyên tính đồng nhất, ta có thể kết luận nhũ tương đem thử là kiểu nhũ tương D/N. Ngược lại nhũ tương sẽ là kiểu N/D nếu giọt nước vẫn đọng thành khối riêng trên bề mặt của nhũ tương.

### **6.1.2. Phương pháp nhuộm màu**

Chất màu được sử dụng tan trong pha nào của nhũ tương pha đó sẽ có màu, pha thứ hai sẽ hoàn toàn không màu. Trên nguyên tắc này có thể dùng các chất màu tan trong nước hoặc trong dầu để xác định kiểu nhũ tương.

### **6.1.3. Phương pháp đo độ dẫn điện**

Dựa trên nguyên tắc pha nước của nhũ tương (đặc biệt khi pha nước có các chất điện ly) dẫn điện, còn pha dầu không dẫn điện. Nhũ tương cho dòng điện chạy qua thì môi trường phân tán của nhũ tương là nước.

## **6.2. Xác định các thông số của nhũ tương**

- Hình dạng và kích thước tiểu phân pha phân tán
- Nồng độ pha phân tán
- Độ nhớt của môi trường phân tán và pha phân tán
- Thời gian phân huỷ và bán phân huỷ của nhũ tương

Bằng các thông số đã xác định này có thể theo dõi được sự thay đổi và kích thước của tiểu phân của pha phân tán trong quá trình bảo quản dầu, nhũ tương coi như đã hỏng nếu hai pha dầu và nước đã tách hẳn thành lớp riêng và bằng cách khuấy lắc cũng không khôi phục lại trạng thái phân tán đồng nhất.

## **7. MỘT SỐ VÍ DỤ NHỮ TƯƠNG THUỐC**

### **Ví dụ 1: Nhũ tương thầu dầu**

#### **Công thức 1:**

Dầu thầu dầu	30g
Gôm arabic	10g
Tinh dầu bạc hà	3giọt
Siro gôm	20g
Nước cất vđ	100ml

***Ví dụ 2: Nhũ tương dầu cá***

Dầu cá	40g
Saccarin	0,1g
Aldehyd benzoic	0,15g
Gôm arabic	125g
Nước cất vđ	1000ml

***Ví dụ 3: Nhũ tương dầu parafin:***

Dầu parafin	500ml
Gôm arabic	50g
Gôm adragan	2,5g
Thạch	5g
Tinh dầu chanh	1ml
Vanilin	0,2g
Natri benzoat	1,5g
Glycerin	50ml
Nước cất vđ	1000ml

**CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm của nhũ tương thuốc?
2. Phân tích được những yếu tố chính ảnh hưởng đến sự hình thành và ổn định của nhũ tương thuốc, vận dụng trong thực tế.
3. Trình bày nguyên tắc các phương pháp bào chế nhũ tương thuốc?
4. Phân tích đặc điểm, vai trò các thành phần và lựa chọn phương pháp bào chế một số công thức nhũ tương thuốc cụ thể.

## BÀI 4

### HỖN DỊCH THUỐC

#### MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, thành phần của hỗn dịch thuốc*
- 2. Phân tích được các trường hợp áp dụng bào chế thuốc thành dạng hỗn dịch và các phương pháp điều chế một số hỗn dịch thuốc thông dụng*

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

##### 1.1. Định nghĩa

Hỗn dịch thuốc là các dạng thuốc lỏng để uống, tiêm, dùng ngoài, chứa các dược chất rắn không tan ở dạng hạt nhỏ (đường kính  $> 0,1 \mu\text{m}$ ) phân tán đều trong các chất dẫn.

##### 1.2. Thành phần hỗn dịch thuốc

###### 1.2.1. Dược chất

Dược chất chính của hỗn dịch thuốc là các chất rắn thực tế không tan hoặc rất ít tan trong chất dẫn. Ngoài ra trong chất dẫn có thể có mặt của các dược chất khác hòa tan, có tác dụng hợp đồng với dược chất rắn không tan. Các dược chất rắn không tan thường gặp có hai loại:

- Dược chất rắn không tan nhưng có bề mặt tiểu phân dễ thấm môi trường phân tán. Nếu môi trường phân tán là nước (và các chất lỏng phân cực khác) thì các loại chất này được gọi là chất dễ thấm nước (thân nước hay sơ dầu). Ví dụ:  $\text{MgO}$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{ZnO}$ , bismutnitrat kiềm, một số kháng sinh, các sulfamid ...

- Một số hợp chất có bề mặt rất khó thấm nước được gọi là các chất sơ nước (thân dầu). Ví dụ: terpin hydrat, long não, menthol, salol.... Có rất nhiều phương pháp để xác định khả năng thấm ướt chất lỏng của bề mặt các tiểu phân chất rắn không tan nhưng thông dụng nhất là xác định góc thấm của chúng đối với chất lỏng khi tiếp xúc.

### **1.2.2. Môi trường phân tán**

- Môi trường phân tán (hay chất dẫn) có thể là nước và các dung môi hoà tan với nước như ethanol, propylen glycol, glycerin... khi điều chế hỗn dịch nước.

- Môi trường phân tán có thể là dầu thực vật không có tác dụng dược lý riêng khi điều chế hỗn dịch dầu.

- Trong môi trường phân tán của một hỗn dịch thuốc có thể có nhiều thành phần khác nhau hoà tan trong đó như:

- + Các dược chất hoà tan hoàn toàn trong môi trường phân tán.
- + Các chất ổn định dược chất như: chất điều chỉnh pH, chất chống oxy hoá...
- + Các chất làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán, làm chậm quá trình sa lắng của hỗn dịch thuốc.
- + Các chất bảo quản chống sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc...
- + Các chất làm ngọt, làm thơm.
- + Các chất màu.

### **1.2.3. Chất gây thấm**

Khi bào chế hỗn dịch thuốc có dược chất rắn (pha phân tán) khó thấm môi trường phân tán, muốn thu được hỗn dịch đồng nhất thì nhất thiết phải dùng chất gây thấm.

Các chất gây thấm có tác dụng làm cho bề mặt các tiểu phân dược chất rắn trở nên dễ thấm môi trường phân tán nên dễ dàng phân tán đồng nhất vào môi trường phân tán khi pha chế hỗn dịch.

- Các chất thường dùng làm chất gây thấm trong bào chế hỗn dịch thuốc cũng là các chất nhũ hoá được dùng khi bào chế nhũ tương thuốc. Các chất gây thấm hay dùng: Chất diện hoạt, dung môi thân nước, chất keo thân nước.

### **1.3. Đặc điểm của hỗn dịch thuốc**

Đặc điểm nổi bật nhất của dạng thuốc hỗn dịch là dạng thuốc có cấu trúc thuộc hệ phân tán cơ học nên rất không vững bền về mặt nhiệt động học. Pha phân tán dần dần sẽ tách ra khỏi môi trường phân tán. Về mặt hình thái cảm quan, hỗn dịch là chất lỏng đục hoặc thể lỏng trong đó chứa một lớp cặn đọng

ở đáy chai và khi lắc nhẹ chai thuốc, cặn này sẽ phân tán trở lại trong chất lỏng tái tạo thể lỏng đục.

Ngoài ra còn gặp dạng bột hoặc cốm nhỏ được điều chế sẵn để trước khi dùng chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với một chất dẫn thích hợp.

Về cách gọi tên, cũng giống như đối với nhũ tương thuốc, trong thực tế hỗn dịch thuốc thường được gọi tên theo cách sử dụng. Ví dụ: potio (nếu là hỗn dịch nước được làm ngọt và pha chế theo đơn để bệnh nhân uống từng thìa), thuốc xoa (linimentum), thuốc bôi xức (lotio), thuốc súc miệng (gargarismata), thuốc nhỏ mắt (oculo-guttae), thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm tác dụng chậm, (vì thuốc tiêm dưới dạng hỗn dịch thường có tác dụng chậm và tác dụng kéo dài).

Về mặt lí hóa, hỗn dịch thuốc là những hệ phân tán dị thể, cấu tạo bởi một pha phân tán rắn và một môi trường phân tán lỏng. Nhìn chung tiểu phân rắn phân tán trong hỗn dịch thuốc thường có đường kính từ 1 đến hàng chục micromet, lớn hơn tiểu phân của pha phân tán trong dung dịch keo và nhũ tương. Trong đa số các hỗn dịch thuốc, tiểu phân dược chất rắn phân tán có đường kính lớn hơn 10 micromet là những hệ phân tán dị thể thô, nhưng cũng có trường hợp tiểu phân dược chất rắn phân tán có đường kính từ 0,1 - 1 micromet nên là những hệ phân tán vi dị thể.

Trong nhiều trường hợp, môi trường phân tán trong của hỗn dịch thuốc lại là dung dịch của các dược chất và các chất phụ hoặc là một nhũ tương nên là những hệ phân tán phức tạp: dung dịch - hỗn dịch hoặc hỗn dịch - nhũ tương.

Cũng cần lưu ý rằng trong các dạng thuốc mỡ, thuốc đặt hoặc thuốc phun mù (aerosol), ta cũng gặp một số chế phẩm có cấu trúc gần giống hỗn dịch, nói cách khác cũng là những hệ phân tán dị thể của các dược chất rắn trong một chất dẫn. Nhưng khác với hỗn dịch, chất dẫn trong các chế phẩm này là những chất thể mềm hoặc thể khí nên các chế phẩm này có nhiều đặc điểm khác và được sử dụng cũng khác với hỗn dịch, vì vậy chúng ta không xét trong phần này.

#### **1.4. Phân loại**

- Theo tính chất của chất dẫn hỗn dịch gồm các loại:

+ *Hỗn dịch nước*: Chất dẫn là nước cất.

+ *Hỗn dịch dầu*: Chất dẫn là dầu.

+ *Hỗn dịch glycerin*: Chất dẫn là glycerin.

- Theo kích thước của tiểu phân dược chất rắn:

+ *Hỗn dịch thô*: Còn gọi là “hỗn dịch phải lắc” trong đó các tiểu phân dược chất rắn có đường kính khoảng  $1\mu\text{m} - 100\mu\text{m}$ , dưới tác dụng của trọng lực, chúng bị tách ra và đóng cặn ở đáy chai trong quá trình bảo quản. Vì vậy, trước khi dùng phải lắc chai để lặp lại trạng thái phân tán đồng đều. Đây là loại hỗn dịch thuộc hệ phân tán dị thể thô hay cơ học.

+ *Hỗn dịch mịn*: Còn gọi là “hỗn dịch đục” trong đó tiểu phân dược chất phân tán có đường kính trong khoảng  $0,1\mu\text{m} - 1\mu\text{m}$ , có kích thước nhỏ gần như các hạt keo nên là hệ phân tán khá vững bền và thường thấy trạng thái chất lỏng đục. Về mặt cấu trúc hoá lý, các hỗn dịch này là những hệ phân tán vi dị thể.

- Theo đường dùng:

+ *Hỗn dịch uống*: là các hỗn dịch nước

+ *Hỗn dịch tiêm và dùng ngoài*: có thể là hỗn dịch nước hoặc dầu.

## **1.5. Ưu nhược điểm của hỗn dịch thuốc**

### **1.5.1. Ưu điểm**

- Có thể chế được dạng thuốc lỏng từ các dược chất rắn không tan hoặc rất ít tan trong các chất dẫn thông thường để có thể đưa thuốc vào cơ thể bằng nhiều hình thức hơn khi chế dưới dạng thuốc rắn (tiêm, nhỏ lên niêm mạc) và dễ sử dụng dưới dạng thuốc uống dễ dàng hơn cho trẻ em và người già.

- Hạn chế được nhược điểm của một số dược chất mà khi pha thành dung dịch sẽ không vững bền, hoặc mùi vị khó uống hoặc gây kích ứng đối với niêm mạc đường tiêu hoá.

- Đối với nhiều kháng sinh khác có mùi vị khó uống, có tác dụng kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá hoặc không bền ở dạng dung dịch nước như tetracyclin, penicilin nếu cần chế dưới dạng thuốc lỏng để uống cũng thường được chế dưới dạng hỗn dịch.

- Làm cho dược chất có tác dụng chậm hơn nhưng bền hơn hoặc chỉ hạn chế tác dụng tại chỗ nơi dùng thuốc (thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc nhỏ mắt hỗn dịch).

### **1.5.2. Nhược điểm**

- Hỗn dịch với bản chất là những hệ phân tán dị thể thô, không bền về trạng thái phân tán, dễ phân lớp do sự sa lắng của các tiểu phân dược chất rắn nên thường khó điều chế và không ổn định.

- Khó đảm bảo liều lượng chính xác nếu không lắc kỹ chai thuốc trước khi dùng. Trên nhãn chai thuốc phải có dòng chữ “Lắc kỹ trước khi dùng”. Một số Dược điển quy định không bào chế các dược chất độc bảng A, B dưới dạng hỗn dịch khi chúng không tan trong môi trường phân tán.

## **2. KỸ THUẬT BÀO CHẾ HỖN DỊCH THUỐC**

### **2.1. Các trường hợp bào chế thành dạng thuốc hỗn dịch**

Ở quy mô công nghiệp, việc sản xuất thuốc hỗn dịch cũng như các dạng thuốc khác, người pha chế phải tuân thủ các công đoạn của quá trình sản xuất đã được ghi trong quy trình một cách nghiêm ngặt và chính xác. Tuy nhiên trong thực tế, nhất là ở quy mô sản xuất nhỏ hoặc pha chế theo đơn ở bệnh viện và hiệu thuốc, không phải lúc nào trong đơn cũng ghi rõ dạng thuốc cần pha nên người trực tiếp bào chế dựa trên cơ sở phân tích thành phần của thuốc mà quyết định dạng thuốc phải điều chế cho thích hợp. Thường gặp bốn trường hợp phải điều chế thuốc dạng hỗn dịch:

(1) Trong đơn có mặt các dược chất rắn thực tế không tan trong môi trường phân tán lỏng.

(2) Trong đơn có mặt các dược chất rắn thực tế không tan được trong dung môi đã kê nhưng độ tan của dược chất thấp mà khối lượng dung môi không đủ để tạo thành dung dịch thật. Trường hợp này thực chất môi trường phân tán của hỗn dịch là dung dịch bão hoà của các dược chất rắn ít tan.

(3) Có sự kết tủa do thay đổi dung môi khi phối hợp các thành phần của chế phẩm. Kết tủa tạo ra không làm thay đổi bản chất hoá học của các dược chất mà chỉ làm thay đổi tính chất vật lí (độ tan) trong chất lỏng mới.

(4) Kết tủa do khi phối hợp các dung dịch chứa các chất có phản ứng hoá học với nhau để tạo thành các chất không hoặc ít tan trong dung môi của các dung dịch trên. Các chất kết tủa không cùng bản chất hoá học với các chất tham gia phản ứng, các chất kết tủa này phải có tác dụng dược lý mong muốn.

Nếu không thì được coi là hiện tượng tương kỵ sẽ được đề cập trong phần “Tương kỵ - Tương tác” trong bào chế.

Vì vậy, bào chế hỗn dịch thuốc có hai phương pháp:

- Phương pháp phân tán (trường hợp thứ nhất và thứ hai)
- Phương pháp ngưng kết (trường hợp thứ ba và thứ tư)

## **2.2. Phương pháp phân tán**

Dược chất rắn không tan trong dẫn chất được phân tán vào chất dẫn bằng các phương pháp cơ học như: nghiền, xay, khuấy, trộn... hoặc dùng siêu âm.

Trong thực hành, phương pháp phân tán cơ học là phương pháp chủ yếu được áp dụng trong bào chế các thuốc hỗn dịch có các dược chất rắn không hoà tan hoặc rất ít hoà tan trong chất dẫn của thuốc, đồng thời cũng không tan hoặc rất ít tan trong nước, trong các dầu thực vật và cồn...

Ở quy mô bào chế nhỏ với phương tiện như cối, chày, phương pháp phân tán được thực hiện qua 4 giai đoạn:

- *Pha dung dịch chất dẫn*: hoà tan các chất tan được trong dung môi có trong chất dẫn thành dung dịch và lọc.

- *Nghiền khô*: Nghiền các dược chất rắn trong cối đến độ mịn tối đa có thể đạt được. Nếu lượng dược chất rắn tương đối lớn, sau khi nghiền phải rây qua hai cỡ rây thích hợp để thu được bột mịn có kích thước tiểu phân tương đối đồng nhất.

- *Nghiền ướt*: Nghiền ướt các dược chất rắn để tạo thành một khối nhão, đặc, mịn. Có 2 trường hợp:

+ Nếu dược chất rắn dễ thấm chất dẫn (chất dẫn là nước, dược chất là chất thấm nước) thì thêm vào bột dược chất một lượng chất dẫn vừa đủ để tạo thành một khối nhão đặc và tiếp tục nghiền kỹ cho tới khi thu được một khối nhão thật mịn. Lượng chất dẫn dùng trong giai đoạn này thường chỉ bằng 1/2 lượng bột.

+ Nếu dược chất rắn khó thấm chất dẫn (chất dẫn là nước và dược chất là chất sơ nước) thì thêm vào bột dược chất một lượng dịch thể chất gây thấm hoặc một lượng bột gây thấm và một lượng chất dẫn vừa đủ tạo với bột thành



một khối bột nhão, đặc và tiếp tục nghiền kỹ cho tới khi thu được một khối nhão thật mịn.

*- Phân tán các dược chất rắn vào chất dẫn:*

Thêm dần từng lượng nhỏ chất dẫn vào khối bột mịn nhão nói trên, vừa thêm vừa nghiền khuấy, để yên hỗn hợp trong 1 - 2 phút, gạn lớp chất lỏng đục ở trên vào chai. Tiếp tục nghiền kỹ cặn còn lại trong cối, rồi lại thêm một lượng chất dẫn nữa vào nghiền và lắng gạn như trên. Cứ tiếp tục như vậy cho tới khi đã dùng hết lượng chất dẫn để chuyển bột dược chất thành hỗn dịch. Không đóng thuốc đầy chai, chỉ đóng vơi và dán thêm nhãn phụ “Lắc trước khi dùng”.

Nếu chất dẫn có độ nhớt thấp và dược chất là chất có tỷ trọng lớn, để đảm bảo thu được các tiểu phân dược chất rắn với kích thước tương đối đồng đều, trong khâu phân tán dược chất vào chất dẫn nên kết hợp nghiền và lắng gạn.

Chú ý: Chế hỗn dịch thuốc bằng phương tiện thủ công thô sơ (cối, chày) nên tiến hành thật kỹ khâu nghiền ướt chất rắn vì là khâu quyết định độ mịn của hỗn dịch thu được. Lượng chất lỏng thêm vào bột dược chất để nghiền ướt chỉ nên vừa đủ tạo thành khối nhão đặc tức là vừa đủ để làm mềm nở dược chất rắn. Không nên cho quá nhiều vì hỗn hợp sẽ lỏng, khó nghiền, không đạt độ mịn cao.

Thường không thể lọc được hỗn dịch thuốc sau khi điều chế xong. Vì vậy dược chất và chất dẫn đem chế hỗn dịch phải không chứa bụi bẩn hoặc tạp chất cơ học khác. Các dung dịch dược chất và chất dẫn đem chế hỗn dịch thuốc phải được lọc nếu cần thiết trước khi phối hợp với hỗn dịch.

- Ở quy mô sản xuất lớn, có máy móc thiết bị thích hợp, quá trình bào chế hỗn dịch thuốc gồm các bước sau:

+ Xay nghiền dược chất rắn đến độ mịn xác định, rây qua hai cỡ rây thích hợp để thu được bột dược chất có kích thước tiểu phân đồng nhất.

+ Pha dung dịch chất dẫn, lọc (nếu cần), chuyển sang máy khuấy trộn.

+ Thêm dần bột dược chất vào chất dẫn trong khi vẫn khuấy trộn.

+ Cuối cùng cho hỗn hợp thu được chạy qua máy xay keo để làm mịn và làm đồng nhất hỗn dịch.

+ Đóng hỗn dịch thuốc vào bao bì đã xử lý trước.

**Ví dụ:** Hỗn dịch Bactrim

Công thức:

Sulfamethazol	2,4g
Trimethoprim	0,48g
Nipagin	0,136g
Na CMC	0,3g
Natri sacarin	0,06g
Tween 80	0,12g
Propylen glycol	2,4g
Acid citric	0,064g
Chất thơm	Vừa đủ
Nước tinh khiết vừa đủ	60ml

*Kỹ thuật bào chế:*

- Cân sulfamethoxazol và trimethoprim, nghiền mịn, trộn thành bột kép.
- Ngâm NaCMC (natri carboxymethyl cellulose) trong khoảng 10ml nước ấm cho trương nở hoàn toàn, thêm Tween 80 trộn đều
- Cho hợp dịch này vào cối có bột kép, nghiền kỹ thành bột nhão
- Hòa tan nipagin vào propylen glycol, hòa tan natri sacarin và acid citric vào nước, phối hợp hai dung dịch này làm chất dẫn và kéo dài hỗn dịch vào chai.
- Thêm chất thơm
- Thêm nước cất vừa đủ, lắc đều.
- Dán nhãn đúng quy chế, có nhãn phụ “lắc trước khi dùng”.

Thuốc uống điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (viêm khí quản, phế quản), đường tiêu hóa, đường tiết niệu-sinh dục

Chất lượng thành phẩm: Theo tiêu chuẩn cơ sở

### **2.3. Phương pháp ngưng kết**

Dựa trên cơ sở của quá trình kết hợp các tiểu phân kích thước bé như các ion, phân tử, micell thành các tiểu phân lớn hơn có kích thước đặc trưng cho các tiểu phân của hệ phân tán hỗn dịch (đường kính lớn hơn 0,1 micromet).

Trong thực hành, phương pháp này thường được áp dụng để điều chế các hỗn dịch thuốc mà chỉ trong quá trình điều chế dược chất rắn ở dạng tiểu phân phân tán trong chất dẫn mới được tạo ra dưới dạng kết tủa.

Kết tủa này thường do khi pha chế phối hợp các dược chất với chất dẫn xảy ra các hiện tượng có một số dược chất bị thay đổi dung môi hoặc phản ứng trao đổi ion với nhau để tạo ra những chất mới không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong chất dẫn.

Ngoài ra có thể áp dụng phương pháp này để điều chế các thuốc hỗn dịch trong thành phần có các dược chất rắn không hòa tan trong chất dẫn của thuốc nhưng lại rất dễ tan trong các dung môi khác.

**Ví dụ:** Rp. Long não                     0,2g  
                    Nước cất                     vừa đủ 100ml

Đơn thuốc này về nguyên tắc có thể điều chế bằng phương pháp phân tán nhưng hỗn dịch thu được sẽ rất thô. Hỗn dịch sẽ mịn hơn rất nhiều nếu điều chế bằng phương pháp ngưng kết.

Long não rất ít tan trong nước nhưng lại rất dễ tan trong ethanol cao độ nên có thể chế hỗn dịch trên bằng cách hòa tan long não trong một lượng ethanol thích hợp rồi ngưng kết long não vào nước để tạo thành hỗn dịch.

*Khi áp dụng phương pháp ngưng kết cần lưu ý:*

- Để thu được hỗn dịch có chất lượng cao và kết tủa rất mịn, nếu dược chất kết tủa là những chất khó thấm môi trường phân tán, phải tiến hành kết tủa trong sự có mặt của các chất gây thấm. Tỷ lệ chất gây thấm được dùng tùy thuộc vào mức độ thấm của chất kết tủa (khó thấm hoặc hầu như không thấm môi trường phân tán).

#### *2.3.1. Ngưng kết do thay đổi dung môi*

Đối với trường hợp hỗn dịch được tạo ra do có một số dược chất bị thay đổi dung môi và kết tủa khi đem pha chế hỗn hợp với chất dẫn (ví dụ chế các potio hoặc lotio có kê phối hợp với các cồn thuốc hoặc cao lỏng điều chế từ các dược liệu chứa tinh dầu hoặc chất nhựa với chất dẫn là nước) phải trộn trước dung dịch dược chất sẽ kết tủa với dịch thể của một chất thân nước (như siro,

dung dịch của một chất keo thân nước, glycerin, Tween 80...) rồi phối hợp từ từ từng ít một hỗn hợp này vào toàn bộ lượng chất dẫn, trong quá trình phối hợp phải luôn khuấy trộn.

**Ví dụ:**

Rp. Dung dịch natri bromid 6%	200ml
Cồn convallaria	8g
Cồn valerian	8g

Hai loại cồn thuốc có trong đơn được điều chế bằng phương pháp chiết xuất dùng cồn 70°. Các hợp chất tan trong cồn 70° có trong dược liệu, ít tan trong nước, khi phối hợp với dung dịch natri bromid sẽ kết tủa tạo thành hỗn dịch đục. Hiện tượng kết tủa càng rõ khi phối hợp các loại cao lỏng mà dung môi chiết xuất là cồn cao độ. Ngoài ra các cồn thuốc chứa tinh dầu (tiểu hồi, bạc hà...) phối hợp với nước cũng sẽ kết tủa các hợp chất không tan trong nước (anethol, menthol...)

*2.3.2. Ngưng kết do phản ứng hóa học tạo tủa*

Đối với trường hợp hỗn dịch được tạo ra do các chất phản ứng trao đổi với nhau, tạo thành các chất mới không hòa tan trong chất dẫn (chất kết tủa có tác dụng dược lí mong muốn), phải dùng toàn bộ lượng chất dẫn có trong công thức hoặc đơn thuốc để hòa tan riêng từng chất thành dung dịch thật loãng rồi mới phối hợp dần dần với nhau, đồng thời khuấy trộn để phân tán đều.

<b>Ví dụ Rp.</b>	Kẽm sulfat	0,25 g
	Chì Acetat	0,25 g
	Nước cất	180 ml

Là chế phẩm có tác dụng sát khuẩn và làm sạch đường tiết niệu. Khi phối hợp dung dịch hai muối trên, sẽ xảy ra phản ứng trao đổi tạo thành kẽm acetat tan trong nước và chì sulfat kết tủa rất mịn:



Hoặc hỗn dịch nước của  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , và  $\text{MgO}$  dùng để chống ngộ độc arsen. Khi uống vào dạ dày,  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  sẽ kết hợp với  $\text{As}_2\text{O}_3$  tạo thành  $\text{FeAsO}_3$  không tan và chất độc bị loại ra ngoài cơ thể qua đường tiêu hoá. Cũng cần lưu ý thêm

rằng trong kỹ thuật điều chế hỗn dịch thuốc, có nhiều trường hợp phải áp dụng kết hợp cả hai phương pháp phân tán và ngưng kết nói trên để thu được chế phẩm.

**Ví dụ:**

Rp. Benzonaphtol	0,2 g
Cồn kép opi-benzoic	15 g
Siro đơn	30 g
Nước cất vđ	100 ml

Đối với benzonaphtol có thể áp dụng phương pháp phân tán cơ học để điều chế thành hỗn dịch trong nước, nhưng cồn kép opi-benzoic cũng tạo thành hỗn dịch khi được phối hợp với nước do trong cồn thuốc này có chứa acid benzoic, long não và tinh dầu tiêu hồi dễ tan trong cồn cao độ nên sẽ bị kết tủa (ngưng kết) do bị thay đổi dung môi khi đem phối hợp với nước. Đối với các hỗn dịch thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt về mặt kỹ thuật điều chế có một số đặc điểm khác so với kỹ thuật điều chế chung đã nói trên đây nên sẽ được trình bày trong các chương về các dạng thuốc đó.

**2.4. Bột cốm pha hỗn dịch**

Đối với một số dược chất không vững bền trong chất dẫn (ví dụ một số kháng sinh không bền trong môi trường nước) thường không điều chế thẳng dưới dạng hỗn dịch mà điều chế dưới dạng bột hoặc cốm nhỏ (đường kính từ 0,5 - 1 mm). Trong thành phần đã có sẵn các chất gây phân tán và ổn định, để trước khi dùng mới chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với chất dẫn thích hợp.

**Ví dụ: Bột tetracyclin để pha hỗn dịch**

Tetracyclin base	2 g
Acid ascorbic	0,5 g
Bột đường	35 g
Calci ciclamat	0,5 g
Tween 80	0,05 g
Tinh dầu để làm thơm	vừa đủ

### 3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HÌNH THÀNH, ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ SINH KHẢ DỤNG CỦA HỖN DỊCH THUỐC

**Ảnh hưởng tính thấm môi trường của chất rắn không tan:** Muốn cho hỗn dịch dễ hình thành và có độ vững bền cao, các tiểu phân dược chất rắn phải dễ thấm môi trường lỏng (chất dẫn). Vì có như vậy, các tiểu phân này mới dễ phân tán đều vào chất dẫn, không dễ dàng tập hợp và kết dính lại với nhau để thúc đẩy quá trình tách lớp và dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi ta lắc chai thuốc.

Trong số các dược chất không hòa tan được đem chế hỗn dịch thuốc có loại có bản chất dễ thấm chất dẫn nhưng cũng có loại ít thấm hoặc không thấm. Các dược chất có tính chất nói trên được gọi quy ước là thân nước (sơ dầu) hoặc sơ nước (thân dầu).

Thân nước gồm các chất tuy không hòa tan nhưng có bề mặt dễ thấm nước. Điển hình về các loại chất này là: các muối bismuth (carbonat hoặc nitrat base), calci carbonat, magnesi oxyd hoặc magnesi carbonat, kẽm oxyd, các sulfamid và một số kháng sinh...

Sơ nước gồm những chất có bề mặt khó thấm nước nhưng lại dễ thấm dầu. Ví dụ: salol benzonaptol, long não, menthol, lưu huỳnh, bột talc...

Xét về mặt kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc nước hay gặp nhất trong thực hành thấy rằng:

Đối với các dược chất rắn thân nước, có thể dễ dàng thu được các hỗn dịch thuốc nước đạt yêu cầu chất lượng. Như đã phân tích ở trên, các tiểu phân các chất này có bề mặt dễ thấm nước nên dễ dàng phân tán vào nước và sẽ được bao phủ bởi một lớp áo nước (vỏ hydrat), do đó khó kết lại với nhau tạo thành hạt to. Như vậy, quá trình tách lớp (sa lắng hoặc nổi lên bề mặt) của các tiểu phân này sẽ không bị thúc đẩy nhanh và khi tách ra, các tiểu phân này vẫn còn có một lớp áo ngăn cách nên chỉ đứng cạnh nhau và khi tách riêng rẽ chỉ tạo thành một khối xốp, vì vậy sẽ dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi lắc chai thuốc. Ngoài ra, do phân tán trong một môi trường lỏng

phân cực mạnh như nước hoặc dung dịch của các dược chất để phân ly trong nước, bề mặt của các tiểu phân này còn có thể ion hoá hoặc hấp phụ các ion có trong môi trường lỏng để tạo ra xung quanh mình một lớp điện tích đôi có dấu xác định. Như vậy các tiểu phân này sẽ tích điện cùng dấu và giữa chúng sẽ có lực đẩy tĩnh điện nên hạn chế khả năng chúng tập hợp để kết vón với nhau thành hạt to hơn, dễ dàng tách ra khỏi môi trường phân tán.

Đối với các dược chất rắn sơ nước, có thể dễ dàng thu được các hỗn dịch dầu đạt chất lượng yêu cầu. Trái lại, nếu đem điều chế hỗn dịch nước thì hỗn dịch sẽ khó hình thành và không ổn định nếu như không có biện pháp đặc biệt để biến chúng thành thân nước. Do bề mặt của các tiểu phân này không thấm nước và thường được bao phủ bởi một lớp không khí, nên chúng có khuynh hướng kết vón lại và nổi lên bề mặt môi trường lỏng (chất dẫn nước) gây ra hiện tượng kết bông. Hiện tượng này thể hiện càng rõ rệt khi ta lắc chai thuốc để khôi phục lại trạng thái phân tán.

Để biến các dược chất rắn sơ nước thành thân nước, thường dùng các chất diện hoạt. Như ta đã biết sự dễ thấm hay không của các tiểu phân của một chất rắn đối với một chất lỏng không chỉ phụ thuộc vào bản chất của chất rắn mà còn phụ thuộc vào sức căng bề mặt tiếp xúc giữa hai pha rắn lỏng. Sức căng bề mặt tiếp xúc này càng lớn, các tiểu phân chất rắn càng khó thấm chất lỏng nên bằng cách làm giảm sức căng bề mặt tiếp xúc này, sẽ làm cho các tiểu phân chất rắn dễ thấm môi trường phân tán hơn.

Các chất diện hoạt với phân tử cấu tạo gồm hai phần: phân cực thân nước và không phân cực thân dầu, nên khi được cho vào hai pha rắn lỏng của hỗn dịch, phân tử sẽ định hướng ở bề mặt tiếp xúc giữa hai pha tạo nên một màng đơn phân tử, đa phân tử hoặc ion bao bọc xung quanh các tiểu phân dược chất rắn, đồng thời làm giảm sức căng bề mặt của các tiểu phân dược chất rắn với chất dẫn mà thực chất là làm giảm sức căng bề mặt của chất dẫn. Và do đó làm cho các tiểu phân này dễ thấm chất dẫn hơn.

Để biến dược chất rắn sơ nước thành thân nước, ngoài các chất diện hoạt còn có thể dùng các chất keo thân nước hoặc một số chất rắn vô cơ thân nước ở

dạng hạt rất nhỏ làm chất gây thấm. Cơ chế của quá trình nói trên được giải thích như sau: ở trạng thái hòa tan hoặc phân tán trong nước, các micell hoặc tiểu phân của các chất trên sẽ được hấp phụ lên bề mặt các tiểu phân dược chất rắn sơ nước tạo thành một lớp áo thân nước, dễ thấm nước hơn nên làm cho các tiểu phân này cũng trở thành dễ thấm nước và dễ phân tán đều vào nước.

Lớp áo tạo ra trên bề mặt các tiểu phân dược chất rắn bởi các chất keo thân nước hoặc các chất vô cơ thân nước và các chất điện hoạt ion hoá cũng thường tích điện nên làm cho giữa các tiểu phân dược chất rắn được bao sẽ có lực đẩy tĩnh điện, có tác dụng hạn chế sự tập hợp kết vón giữa chúng, giống như trường hợp đối với các dược chất rắn thân nước. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc, việc sử dụng các chất gây thấm, còn phải đáp ứng kết hợp các yêu cầu khác của dạng thuốc. Vì vậy, phải tùy theo điều kiện cụ thể mà lựa chọn cho thích hợp.

Nhìn chung, để điều chế các hỗn dịch thuốc uống có các dược chất rắn sơ nước, người ta hay dùng các chất keo thân nước hoặc các chất rắn thân nước ở dạng hạt nhỏ làm chất gây thấm. Vì các chất này có ưu điểm không có mùi, vị và không có tác dụng dược lý riêng đáng kể. Ngoài tác dụng gây thấm còn có tác dụng ổn định do chúng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán và có khả năng che dấu mùi, vị khó uống của dược chất hoặc hạn chế tác dụng gây kích ứng của dược chất đối với niêm mạc bộ máy tiêu hoá.

Trái lại, điều chế hỗn dịch thuốc tiêm và dùng ngoài có các dược chất rắn sơ nước ít khi dùng các chất trên làm chất gây thấm. Đối với thuốc tiêm các chất này không thích hợp vì không đạt độ tinh khiết, không vững bền theo yêu cầu và không có khả năng gây phân tán mạnh nên phải dùng với nồng độ khá lớn mới thu được tác dụng cần thiết. Như vậy sẽ làm cho thuốc có độ nhớt quá cao. Đối với thuốc dùng ngoài, các chất này cũng không thích hợp vì thường để lại một lớp màng khô cứng, gây kích ứng chỗ bôi thuốc khi nước trong thuốc bốc hơi đi.

Đối với hai dạng thuốc nói trên, thường dùng các chất điện hoạt làm chất gây phân tán hoặc gây thấm vì các chất này có khả năng gây phân tán mạnh,



nên chỉ dùng một nồng độ nhỏ đã đủ gây tác dụng cần thiết và ít mắc các nhược điểm kể trên. Phần lớn các chất diện hoạt, chất keo thân nước hoặc các chất rắn vô cơ ở dạng hạt nhỏ hay được làm chất gây thấm hoặc ổn định trong kỹ thuật điều chế các hỗn dịch thuốc, cũng là những hợp chất hay được dùng làm chất nhũ hoá trong kỹ thuật điều chế các nhũ tương thuốc nên đã được trình bày trong phần nhũ tương.

Các chất diện hoạt hay được dùng làm chất gây thấm để chế các hỗn dịch thuốc uống, thuốc tiêm gồm: polysorbat, lecithin hoặc cholesterol và các Span (nếu là hỗn dịch thuốc tiêm dầu). Để chế các hỗn dịch thuốc dùng ngoài hay dùng các xà phòng kim loại, hoặc xà phòng amin hữu cơ, các dẫn chất của amoni bậc 4, các cồn thuốc chế từ các dược liệu chứa saponin.

Các chất keo thân nước hay được dùng nhất là các loại gôm, pectin và các dẫn chất của cellulose làm chất gây thấm và ổn định trong cả hai loại thuốc hỗn dịch uống và dùng ngoài để nhỏ lên các niêm mạc, mắt, mũi... Các chất rắn vô cơ hay dùng nhất cho thuốc dùng ngoài là bentonit và magnesi hydroxyd.

**Về các yếu tố khác ảnh hưởng đến độ ổn định của hỗn dịch** (tỷ trọng của hai pha, kích thước của tiểu phân phân tán, độ nhớt của môi trường phân tán) có thể được minh hoạ bởi hệ thức Stockes:

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

Trong đó:

V: vận tốc tách của các tiểu phân pha phân tán khỏi môi trường phân tán

$d_1$ : tỷ trọng của pha phân tán

$d_2$ : tỷ trọng của môi trường phân tán

r : bán kính của tiểu phân pha phân tán

$\eta$ : độ nhớt của môi trường phân tán

g: gia tốc trọng trường

Hỗn dịch càng ổn định vững bền khi vận tốc tách ra của các tiểu phân dược chất rắn càng nhỏ. Nói cách khác, độ vững bền của hỗn dịch là một đại lượng nghịch đảo của vận tốc phân lớp nói trên. Gọi U là độ vững bền của hỗn dịch ta có:

$$U = \frac{1}{V} = \frac{9 \eta}{2r^2(d_1 - d_2)g}$$

Từ hệ thức trên ta thấy hỗn dịch càng ổn định vững bền khi:

- Hiệu số tỷ trọng giữa dược chất rắn phân tán và chất lỏng môi trường phân tán càng nhỏ.

- Kích thước của các tiểu phân phân tán càng bé. Để làm giảm kích thước của các tiểu phân có thể dùng lực gây phân tán mạnh và các chất gây thấm có khả năng gây phân tán (chất diện hoạt).

- Độ nhớt của chất dẫn càng lớn. Tuy nhiên hỗn dịch là dạng thuốc lỏng nên không thể tăng độ nhớt của môi trường phân tán lên vô hạn.

#### **4. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CỦA HỖN DỊCH THUỐC**

Dược điển Việt Nam chưa có quy định cụ thể về các chỉ tiêu chất lượng của các hỗn dịch thuốc. Tuy nhiên hỗn dịch thuốc phải đạt các yêu cầu chất lượng sau:

- Cảm quan: khi để yên, dược chất rắn phân tán có thể tách thành lớp riêng lắng xuống đáy chai, nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đồng đều trong chất dẫn khi lắc nhẹ chai thuốc trong 1 - 2 phút và giữ nguyên trạng thái phân tán đều đó trong vài phút.

- Để kiểm tra mức độ phân tán đồng đều của dược chất trong hỗn dịch thuốc thì có thể: Lắc đều chai thuốc, lấy những thể tích thuốc như nhau, đem ly tâm và tách lấy cặn đem cân.

- Dùng kính hiển vi và thiết bị đếm tiểu phân tự động để quan sát hình dạng, xác định kích thước và đếm số lượng tiểu phân dược chất rắn có trong một thể tích xác định của hỗn dịch.

- Xác định vận tốc lắng cặn: Lắc đều hỗn dịch, rót vào ống đong có chia vạch, để yên và đo lớp cặn sau từng khoảng thời gian xác định. Tiêu chuẩn hỗn

dịch đạt chất lượng tốt nếu sau 24 giờ, lớp lắng cặn còn chiếm 85% thể tích của hỗn hợp và dễ dàng trở lại trạng thái phân tán đều khi lắc nhẹ.

- Ngoài ra hỗn dịch thuốc còn phải đạt các chỉ tiêu về pH, định tính, định lượng, giới hạn tạp chất, ... tùy theo chuyên luận riêng.

## **5. MỘT SỐ CÔNG THỨC HỖN DỊCH THUỐC**

### **5.1. Hỗn dịch terpin**

Terpin hydrat	2,0 g	
Gôm arabic	1,0 g	
Natri benzoat	2,0 g	
Siro codein	15,0 g	
Nước cất	vđ	75 ml

### **5.2. Hỗn dịch Cloramphenicol**

Cloramphenicol stearat	50,46 g
Tween 80	30 g
Chất thơm	vừa đủ
Siro	1000 ml

### **5.3. Hỗn dịch lưu huỳnh**

Acid salicylic	1g
Long não thiên nhiên	1g
Lưu huỳnh kết tủa	2g
Na CMC	0,3g
Aerosil	0,5g
Ethanol 96%	20g
Glycerin	10g
Tween 80	3,0g
Nước tinh khiết vđ	100ml

## **CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày nguyên lý cấu tạo của hỗn dịch thuốc
2. So sánh các phương pháp điều chế hỗn dịch thuốc: phương pháp phân tán, phương pháp ngưng tụ
3. Phân tích vai trò từng thành phần trong công thức ở barisulfat, từ đó lựa chọn phương pháp bào chế thích hợp.

## BÀI 5

### THUỐC TIÊM

#### MỤC TIÊU

- 1. Trình bày định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm các dạng thuốc tiêm và yêu cầu của từng đường tiêm thuốc.*
- 2. Phân tích vai trò, tính chất của 6 nhóm chất phụ trong công thức thuốc tiêm và đặc điểm một số công thức thuốc tiêm*
- 3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định, sinh khả dụng và chất lượng của thuốc tiêm*
- 4. Trình bày được yêu cầu về cơ sở, thiết bị, kỹ thuật pha chế và kiểm tra chất lượng thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch và thuốc tiêm đông khô*
- 5. So sánh quy trình pha chế thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch và thuốc tiêm đông khô về phạm vi áp dụng và các bước tiến hành.*

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

##### 1.1. Định nghĩa

Thuốc tiêm là những chế phẩm vô khuẩn, có thể ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương hoặc dạng bột khô được pha thành dung dịch hay hỗn dịch ngay trước khi tiêm để tiêm vào cơ thể theo những đường tiêm khác nhau.

##### 1.2. Các đường tiêm thuốc

Thuốc tiêm có thể được tiêm vào hầu hết các cơ quan và các bộ phận của cơ thể bao gồm các khớp, dịch khớp, cột sống, dịch não tủy, động mạch và thậm chí trong trường hợp cấp cứu thuốc có thể được tiêm trực tiếp vào tim. Tuy vậy, những đường tiêm được sử dụng phổ biến nhất là tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tiêm dưới da.

##### 1.2.1. Tiêm tĩnh mạch (Intravenous/IV)

- Thuốc được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch, thường là tĩnh mạch lớn ở phía trước khuỷu tay 100% lượng dược chất có trong liều thuốc được đưa trực

tiếp vào máu không qua giai đoạn hấp thu và được phân bố ngay đến nơi tác dụng, gây ra các đáp ứng sinh học gần như tức thời và có thể dự đoán.

- Thể tích tiêm thuốc có thể từ vài mililit đến hàng trăm mililit. Thuốc tiêm liều lớn được dùng để đưa các chất dinh dưỡng, chất điện giải,... có thể chứa hoặc không chứa thuốc vào cơ thể.

- Chỉ được tiêm tĩnh mạch các thuốc tiêm là dung dịch nước hay nhũ tương kiểu D/N với pha phân tán là các giọt phân tán hình cầu có kích thước dưới 0,5 micromet. Các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 mililit không được có chất gây sốt và không được có các chất sát khuẩn. Không được tiêm tĩnh mạch các thuốc tiêm dạng hỗn dịch nhằm tránh gây tắc mạch.

- Do thuốc tiêm được pha loãng vào máu ngay sau khi tiêm và thành tĩnh mạch ít nhạy cảm với các thuốc nên tiêm tĩnh mạch là đường dùng phù hợp với các thuốc gây kích ứng khi dùng đường uống hoặc tiêm bắp, tiêm dưới da. Tuy nhiên vẫn cần kiểm soát chặt chẽ tốc độ tiêm tĩnh mạch vì nếu tốc độ tiêm quá nhanh, nồng độ thuốc quá cao tại nơi tiêm sẽ có thể dẫn tới tình trạng sốc.

### ***1.2.2. Tiêm bắp (Intramuscular/IM)***

- Thuốc được tiêm vào bó cơ nằm dưới da, thường là cơ delta cánh tay, cơ mông hoặc cơ đùi bên. Thể tích tiêm nhỏ, thường từ 1.0 - 3.0ml, tối đa có thể tới 10ml.

- Tốc độ hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp tương đối nhanh, chỉ đứng sau đường tiêm tĩnh mạch. Cấu trúc của thuốc tiêm ảnh hưởng trực tiếp đến tốc độ hấp thu thuốc. Thuốc tiêm dung dịch nước hấp thu nhanh hơn so với dạng hỗn dịch tiêm, nhũ tương tiêm hoặc dung dịch tiêm dầu. Thuốc tiêm bắp cần phải đẳng trương.

### ***1.2.3. Tiêm dưới da (Subcutaneous/SC)***

Thuốc được tiêm vào ngay lớp mỡ dưới lớp hạ bì với thể tích tiêm có thể tới 2 mililit và thường áp dụng khi tiêm insulin, scopolamin, adrenalin, vaccin... Vị trí tiêm thường là da cánh tay, da cẳng chân, da bụng. Khi phải tiêm thuốc hàng ngày cần thay đổi chỗ tiêm. Không được tiêm dưới da các thuốc tiêm hỗn dịch nước hoặc dầu, các thuốc tiêm dung dịch có độ nhớt cao.

### 1.3. Phân loại thuốc tiêm

- *Dựa theo đường tiêm thuốc*: Thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm bắp, thuốc tiêm tĩnh mạch, thuốc tiêm truyền tĩnh mạch.

- *Dựa theo hệ phân tán*: Thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm nhũ tương, thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn.

- *Dựa theo bản chất của dung môi*: Thuốc tiêm nước và thuốc tiêm dầu

- *Dựa theo nguồn gốc và mục đích sử dụng*: Thuốc tiêm pha từ các hoá chất vô cơ hay hữu cơ, thuốc tiêm là các sản phẩm sinh học (vaccin, kháng độc tố), thuốc tiêm dùng để chẩn đoán bệnh (thuốc cản quang, thuốc nhuộm để kiểm tra chức năng của một số cơ quan nội tạng), thuốc tiêm có gắn chất phóng xạ dùng để chẩn đoán hay điều trị bệnh.

- *Dựa theo liều dùng*: Thuốc tiêm liều nhỏ và thuốc tiêm liều lớn (thuốc tiêm dùng với liều > 100 mililit cho một lần tiêm truyền).

### 1.4. Những ưu điểm và hạn chế của dạng thuốc tiêm

#### 1.4.1. Ưu điểm

- Thuốc tiêm có thể thiết kế với khả năng giải phóng dược chất rất đa dạng:

+ Thuốc tiêm cho đáp ứng sinh học tức thì. Dạng thuốc tiêm này thường ở dạng dung dịch tiêm, được tiêm trực tiếp vào máu (tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch) hoặc tiêm trực tiếp vào các cơ quan đích (tiêm vào tim, tiêm vào dịch não tủy), khi đó dược chất không phải qua quá trình hấp thu như khi tiêm bắp, tiêm dưới da hay khi uống mà được đưa thẳng tới nơi tác dụng của thuốc, do vậy đặc biệt thích hợp trong những trường hợp cấp cứu (ngừng tim, hen phế quản kịch phát, sốc phản vệ).

+ Thuốc tiêm khu trú tác dụng của thuốc tại nơi tiêm nhằm tăng cường tác dụng tại đích và hạn chế hoặc tránh tác dụng độc đối với toàn thân (gây tê tại chỗ,...).

+ Thuốc tiêm cho phép kéo dài thời gian tác dụng (ví dụ thuốc tiêm insulin, thuốc tiêm steroid,...). Dạng này thường là hỗn dịch tiêm hoặc các dung dịch tiêm được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

- Thuốc tiêm là dạng thuốc thích hợp đối với nhiều dược chất có tính thấm kém (amphotericin B,...) hoặc bị phá hủy trong đường tiêu hóa (insulin

và một số peptit...), dược chất khi dùng theo đường uống gây ra những tác dụng phụ không mong muốn như gây nôn, buồn nôn (emetin,...).

- Thuốc tiêm là dạng bào chế thích hợp dùng trong các trường hợp người bệnh bất tỉnh, không tự kiểm soát được bản thân, không muốn cộng tác với thầy thuốc hoặc không thể dùng thuốc theo đường uống (người bệnh bị chứng khó nuốt).

- Thuốc tiêm giúp thiết lập lại sự mất cân bằng về nước và các chất điện giải của cơ thể nhanh nhất, cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể trong trường hợp người bệnh không ăn được trong một thời gian dài (sử dụng tiêm truyền).

- Dùng thuốc theo đường tiêm cho phép kiểm soát được liều lượng chính xác hơn, dự đoán được mức độ và độ lặp lại của quá trình hấp thu dược chất hơn so với dùng thuốc theo đường uống. Vì thế, những thuốc mới đang ở giai đoạn thử lâm sàng, có thể pha chế và thử nghiệm dưới dạng thuốc tiêm, giúp cho nghiên cứu dược động học của thuốc được dễ dàng hơn và việc đánh giá tác dụng điều trị, tác dụng phụ của thuốc chính xác hơn.

#### **1.4.2. Nhược điểm**

- Thuốc tiêm thường gây đau tại nơi tiêm.

- Thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào mạch máu hoặc các mô, bỏ qua các hàng rào bảo vệ nhiên của cơ thể như da và niêm mạc, do đó thuốc tiêm phải là những chế phẩm *vô khuẩn, tinh khiết* để tránh gây tai biến cho người dùng thuốc. Vì vậy, quy trình sản xuất thuốc tiêm phức tạp và đòi hỏi kỹ thuật cao hơn nhiều so với các dạng bào chế khác. Các loại hóa chất, dung môi, bao bì và cơ sở vật chất, kỹ thuật đều phải đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm. Nhân viên tham gia sản xuất thuốc tiêm đòi hỏi được đào tạo ở trình độ cao và đào tạo thường xuyên.

- Khi tiêm thuốc cần đảm bảo đúng liều và đúng đường tiêm nếu không có thể gây tai biến nghiêm trọng. Ví dụ, thuốc tiêm hỗn dịch chỉ được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, không được phép tiêm tĩnh mạch vì có thể sẽ gây tắc mạch ngay tại nơi tiêm.

- Nếu bệnh nhân dị ứng với các thành phần của thuốc (dược chất hoặc tá dược) thì có thể gây ra những phản ứng dị ứng rất nhanh và dữ dội trong khi đó lại rất khó để đảo ngược tác dụng của thuốc đã tiêm vào cơ thể.



- Chỉ những người có trình độ chuyên môn y học nhất định mới được phép tiêm thuốc cho người bệnh và cũng phải thực hiện nghiêm ngặt các yêu cầu vệ sinh vô khuẩn khi tiêm thuốc.

- Dùng thuốc theo đường tiêm tốn nhiều thời gian hơn so với các đường dùng thuốc khác, có khi kéo dài nhiều giờ như tiêm truyền tĩnh mạch và phải theo dõi sát tình trạng bệnh nhân trong suốt thời gian tiêm thuốc.

- Giá của các chế phẩm thuốc tiêm thường cao hơn so với dạng thuốc khác.

## **2. XÂY DỰNG CÔNG THỨC THUỐC TIÊM**

Thuốc tiêm có thể được phân loại thành thuốc tiêm dung dịch (nước hoặc dầu), hỗn dịch (nước hoặc dầu) và nhũ tương. Thực tế, các dạng thuốc tiêm trên có thành phần hầu hết là tương tự như các dạng dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương không tiêm. Tuy vậy, dạng thuốc tiêm cũng có một số thành phần riêng biệt tùy vào mục đích thiết kế công thức thuốc tiêm.

### **2.1. Căn cứ lựa chọn dạng bào chế**

Để lựa chọn xây dựng công thức bào chế phải dựa trên tính chất hóa lý của dược chất, tiếp đó là đặc điểm về đường tiêm thuốc, thể tích tiêm, đồng thời phải xem xét dựa trên tác dụng dược lý và mục tiêu về thời gian gây tác dụng dược lý của thuốc.

#### **2.1.1. Khả năng hòa tan của dược chất**

Có thể chia các dược chất dùng pha chế thuốc tiêm thành 3 nhóm :

- Các dược chất có khả năng hòa tan tốt, trong đó dược chất có khả năng tan hoàn toàn trong dung môi (nước hoặc dầu) ở nồng độ cần thiết trong chế phẩm tiêm. Trong trường hợp này có thể bào chế thuốc tiêm dạng dung dịch.

- Các dược chất có độ hòa tan vừa phải nhưng không đủ để tạo thành dung dịch trong dung môi thông thường (nước hoặc dầu). Trong trường hợp này việc sử dụng đồng dung môi có thể làm tăng khả năng hòa tan của dược chất để tạo được dung dịch thuốc có nồng độ cần thiết. Tuy nhiên, nếu cần thiết dược chất ít tan có thể được bào chế dưới dạng hỗn dịch.

- Các dược chất có độ hòa tan thấp trong dung môi đã chọn, lựa chọn ưu tiên bào chế dưới dạng nhũ tương tiêm.

### **2.1.2. Đường tiêm thuốc**

- Thuốc tiêm tĩnh mạch phải là dạng dung dịch nước hoặc nhũ tương dạng D/N. Dung dịch tiêm nước phải không bị kết tủa trong máu sau khi tiêm. Nhũ tương tiêm dạng D/N phải có kích thước pha phân tán dưới 0,5 micromet.

- Thuốc tiêm hỗn dịch (nước hoặc dầu) hoặc dung dịch tiêm dầu chỉ được phép tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Thuốc tiêm dung dịch nước cũng có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

### **2.1.3. Liều dùng của thuốc**

Liều dùng của thuốc được tiêm vào cơ thể ảnh hưởng trực tiếp đến dạng bào chế được thiết kế.

- Thuốc cần tiêm với thể tích lớn (tới 500ml) chỉ được tiêm theo đường tĩnh mạch vì vậy được bào chế dưới dạng thuốc tiêm dung dịch nước hoặc nhũ tương D/N với kích thước pha phân tán đủ nhỏ.

- Thuốc được tiêm với thể tích nhỏ có thể tiêm theo tất cả các đường (cần ghi nhớ những hạn chế về dung môi nước - dầu, hỗn dịch tiêm).

### **2.1.4. Thời gian gây đáp ứng sinh học của thuốc**

Nồng độ thuốc trong huyết tương và thời gian tác dụng của thuốc có thể được dự đoán dựa trên cấu trúc của thuốc và đường tiêm.

- Thuốc tiêm tĩnh mạch cho đáp ứng sinh học tức thì với 100% lượng hoạt chất được hấp thu vào máu trong khi tỉ lệ thuốc hấp thu qua các đường tiêm khác (tiêm bắp, tiêm dưới da) thấp hơn rõ rệt.

- Khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, tỉ lệ dược chất được hấp thu từ dung dịch tiêm nước nhanh hơn so với dung dịch tiêm dầu, hỗn dịch tiêm (dầu - nước) và nhũ tương tiêm. Vì vậy, các thuốc tiêm cần kéo dài tác dụng thường được bào chế dưới dạng thuốc tiêm dung dịch dầu hoặc hỗn dịch tiêm (dầu hoặc nước) hoặc dạng nhũ tương tiêm đưa theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Ví dụ: Thuốc tiêm insulin dạng dung dịch tiêm nước khi tiêm dưới da thuốc khởi phát tác dụng khá nhanh (khoảng 30 phút), nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh sau 2-4 giờ và gây tác dụng trong khoảng 8 giờ. Ngược lại thuốc tiêm insulin dạng hỗn dịch nước, khi tiêm dưới da thuốc khởi phát tác dụng sau 1-2 giờ, trong khoảng 4-12 giờ sau tiêm nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh và thời gian tác dụng của thuốc kéo dài từ 16 - 35 giờ.

## **2.2. Thành phần thuốc tiêm**

Trong một chế phẩm thuốc tiêm thường có 4 thành phần chính là:

- Dược chất
- Dung môi
- Tá dược thuốc tiêm

Các thành phần trong công thức thuốc tiêm đều phải đạt độ tinh khiết về mặt vật lý, hóa học và vi sinh học. Để tránh ô nhiễm từ môi trường, dược chất và tá dược dùng pha thuốc tiêm thường được đóng gói với những đơn vị có khối lượng đủ dùng cho một mẻ pha chế.

### **2.2.1. Dược chất**

Cần tập hợp đầy đủ các thông tin về dược chất như: cấu trúc hoá học, các tính chất vật lý (dạng thù hình, độ tan, tính hút ẩm...), các tính chất hoá học và độ ổn định (sự thủy phân, oxy hoá, quang hoá, racemic hoá...) của dược chất, trên cơ sở đó mới có thể lựa chọn được dung môi và các chất thích hợp cần thêm vào thành phần của thuốc tiêm.

Kích thước tiểu phân là một thuộc tính quan trọng của tiểu phân dược chất rắn cần được nghiên cứu kỹ lưỡng trong quá trình thiết kế công thức thuốc tiêm bởi nó là yếu tố đầu tiên ảnh hưởng quyết định đến độ hòa tan và độ ổn định của dược chất trong dạng bào chế. Dựa vào phương trình Noyes - Whitney có thể thấy tốc độ hòa tan của dược chất tăng lên khi tăng diện tích tiếp xúc của bề mặt tiểu phân. Thực tế cho thấy, diện tích bề mặt hạt tăng khi đường kính trung bình của các hạt giảm. Do đó, giảm kích thước hạt có thể làm tăng khả năng hòa tan của các dược chất kém tan.

Kích thước hạt cũng đóng vai trò quan trọng trong sự ổn định vật lý của các hỗn dịch tiêm. Dựa theo phương trình Stock, giảm kích thước hạt có thể giảm tốc độ lắng của tiểu phân pha phân tán, do vậy tăng độ ổn định vật lý của hỗn dịch. Tăng kích thước hạt pha phân tán sẽ làm tăng tốc độ lắng, giảm độ ổn định vật lý của hỗn dịch, giảm độ hòa tan của dược chất, làm chậm quá trình khởi phát tác dụng sinh học của thuốc nhưng cũng có thể giúp kéo dài thời gian tác dụng của thuốc khi tiêm bắp.

Ảnh hưởng của kích thước hạt tới sinh khả dụng của thuốc tiêm có thể được minh họa trong ví dụ sau: Một hỗn dịch tiêm chứa testosterone

propionate với kích thước hạt trong khoảng 40-100 micromet cho đáp ứng sinh học kéo dài 8 ngày sau khi tiêm bắp. Trong khi đó hỗn dịch tiêm testosterone propionate với kích thước hạt trong khoảng 50-200 micromet cho đáp ứng sinh học kéo dài tới 12 ngày.

Một dược chất có thể tồn tại dưới nhiều dạng khác nhau (dạng acid hay base tự do, cũng có thể ở dạng muối, ở dạng kết tinh hay vô định hình, ở dạng khan hay ngậm nước...). Các dạng khác nhau của cùng một dược chất thường có độ tan trong nước khác nhau, độ ổn định dưới tác động của môi trường cũng rất khác nhau. Do đó, phải chọn dược chất ở dạng vừa có độ tan thích hợp, vừa ổn định trong dạng thuốc.

Trong trường hợp dược chất không ổn định trong dung dịch nước thì cần bào chế thuốc tiêm ở dạng bột vô khuẩn bằng phương pháp kết tinh vô khuẩn, phun sấy vô khuẩn hoặc bào chế thành thuốc tiêm đông khô.

### **2.2.2. Dung môi hay chất dẫn**

Dung môi là những chất lỏng dùng để hòa tan hay phân tán dược chất tạo thành các dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương tiêm.

Dung môi dùng để pha chế thuốc tiêm phải là những chất không có tác dụng dược lý riêng, tương hợp với máu, không độc, không gây kích ứng tại nơi tiêm thuốc, không ngăn cản tác dụng điều trị của thuốc, duy trì được độ tan, độ ổn định của dược chất ngay cả khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao cũng như trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc, không bị ảnh hưởng do sự thay đổi pH và phải đạt độ tinh khiết cần thiết để pha thuốc tiêm.

Dung môi thường dùng trong các công thức thuốc tiêm là nước, dầu thực vật hay hỗn hợp các dung môi đồng tan với nước như glycerin, ethanol, propyl glycol, polyethylen glycol ...

#### **2.2.2.1. Nước cất để pha thuốc tiêm**

Nước là một dung môi được dùng để pha chế phần lớn các thuốc tiêm chứa các dược chất khác nhau. Nước dùng để pha thuốc tiêm được ghi trong Dược điển của các nước là nước cất pha tiêm.

*Tiêu chuẩn chất lượng của nước cất pha tiêm:*

- Trong suốt, không mùi, có pH trong giới hạn 5-7.
- Tinh khiết về mặt hóa học. Để đánh giá độ tinh khiết hoá học của nước cất có thể dựa trên điện trở của mẫu nước cất đó. Nước cất tốt không dẫn điện, có điện trở cao từ 350.000 đến 1 triệu  $\Omega$ .

- Theo Dược điển Việt Nam, nước để pha thuốc tiêm là nước cất vô khuẩn, không có chất gây sốt, cần được chứa trong bình kín và mới cất trong vòng 24 giờ, duy trì ở nhiệt độ 5°C hoặc 60-90°C.

Thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn hoặc bột đông khô luôn được đóng ống hoặc đóng lọ kèm theo một ống nước cất pha tiêm với thể tích dưới 30ml (phổ biến là 5ml) dùng để pha thuốc tiêm thành dung dịch hoặc hỗn dịch ngay trước khi tiêm. Trong dung dịch nước cất pha thuốc tiêm này thường có thêm một lượng chất sát khuẩn là alcol benzylic với nồng độ 0,9% nhằm đảm bảo dung dịch nước cất pha tiêm luôn vô khuẩn trong suốt quá trình bảo quản và trong khi pha thuốc ngay trước khi tiêm. Dung dịch pha tiêm chứa 0,9% alcol benzylic này không được dùng cho trẻ dưới 01 tháng tuổi.

Nước cất thường có chứa một lượng nhất định khí O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> hoà tan. Khí CO<sub>2</sub> có thể gây kết tủa một số dược chất bản chất là các acid yếu. Ví dụ các barbiturat, các sulphonamid là các acid yếu rất ít tan trong nước, thường được dùng ở dạng muối natri hòa tan trong nước. Khi hòa tan các muối này trong nước cất có khí CO<sub>2</sub> hoà tan, sẽ có hiện tượng kết tủa xảy ra trong dung dịch do dạng muối bị chuyển thành dạng acid tự do rất ít tan. Đồng thời, nước cất có khí O<sub>2</sub> hòa tan gây oxy hoá các dược chất dễ bị oxy hoá như clopheniramin, clopromazin, adrenalin, apomorphin, acid ascorbic v.v... Trong những trường hợp này, nước cất để pha thuốc tiêm cần được loại bỏ O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> hoà tan bằng cách đun sôi nước trong khoảng 10 phút ngay trước khi pha hoặc sục khí N<sub>2</sub>.

#### 2.2.2.2. *Dung môi đồng tan với nước*

Việc lựa chọn dung môi đồng tan với nước để đưa vào công thức thuốc tiêm cũng tương tự như đối với dung dịch thuốc, đều nhằm mục đích làm tăng độ tan và độ ổn định của một số dược chất kém tan hoặc kém ổn định trong dung môi nước. Tuy nhiên, các dung môi đồng tan với nước có thể gây kích ứng tại nơi tiêm hoặc làm tăng độc tính của thuốc, đặc biệt là khi dùng với lượng lớn hoặc với nồng độ cao, do đó phải thử nghiệm cẩn thận khi lựa chọn các dung môi này làm dung môi trong một công thức thuốc tiêm.

Một số dung môi đồng tan với nước thường dùng:

- Ethanol pha thuốc tiêm là loại mới cất và trung tính, chỉ dùng với nồng độ dưới 15% do ở nồng độ cao hơn, ethanol có thể gây đau hoặc hoại tử mô tại nơi tiêm.

- Các glycol: glycerin, propylen glycol, polyethylen glycol 300, polyethylen glycol 400. Các dung môi này có độ nhớt khá cao, khi dùng với tỉ lệ lớn cũng có thể gây kích ứng mạnh nơi tiêm, đặc biệt là tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hay dùng nhất là propylen glycol do bên cạnh khả năng làm tăng độ tan và độ ổn định nhiều dược chất, propylen glycol tương đối ít độc, thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể.

#### 2.2.2.3. Dung môi không đồng tan với nước

Dung môi không đồng tan với nước được dùng pha chế thuốc tiêm trong các trường hợp sau:

- Dược chất chỉ tan trong dung môi dầu như các hormon steroid, vitamin A, vitamin D, vitamin E...

- Dược chất không ổn định trong dung dịch nước.

- Làm pha phân tán của nhũ tương tiêm kiểu D/N.

Thuốc tiêm dầu chỉ được tiêm bắp, tuyệt đối không được tiêm mạch máu. Nếu tiêm vào máu sẽ gây tai biến tắc mạch do dầu không trộn lẫn được với máu.

Sử dụng dầu làm dung môi pha thuốc tiêm có thể giúp tạo ra các chế phẩm thuốc tiêm có tác dụng kéo dài. Do sau khi tiêm, dược chất phải qua quá trình khuếch tán từ pha dầu sang pha nước của mô quanh vị trí tiêm, hòa tan lại vào pha nước rồi mới được hấp thu.

Thuốc tiêm dầu cũng có những hạn chế nhất định như:

- Có thể gây đau hoặc kích ứng tại nơi tiêm. Thuốc tiêm dung môi là dầu thực vật có độ nhớt tăng khi bảo quản ở nhiệt độ thấp. Cần đảm bảo độ nhớt của thuốc tiêm dầu ở mức thấp nhất để có thể vừa giảm đau và vừa tăng khả năng hấp thu của dược chất.

- Một số dầu có thể gây kích ứng hay phản ứng quá mẫn khi tiêm ở một số bệnh nhân, do vậy trên nhãn của sản phẩm thuốc tiêm dầu cần ghi rõ tên dầu thực vật đã dùng làm dung môi để pha thuốc tiêm đó.

Khi cần bảo quản dầu, nên dùng bình chứa bằng sứ hay thủy tinh, không dùng bình chứa bằng kim loại (do vết ion kim loại xúc tác quá trình oxy acid hoá béo không no có trong dầu), đậy kín và tránh ánh sáng. Có thể thêm chất chốngoxy hoá như a-tocopherol, butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluen (BHT).

\* *Dầu thực vật*: Dầu thực vật thường dùng là dầu vừng, dầu lạc, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt thuốc phiện, dầu thầu dầu. Hay dùng nhất là dầu vừng do bản thân dầu vừng có chứa các chất tự nhiên có tác dụng chống oxy hoá nên dầu vừng rất ổn định (trừ khi để ra ánh sáng).

\* *Ethyl oleat*: Ethyl oleat không có peroxyd là một ester của acid oleic, được dùng làm dung môi pha thuốc tiêm calciferol, deoxycorton acetat (BP 88). Thuốc tiêm pha với dung môi ester ít nhớt hơn so với thuốc tiêm pha với dung môi dầu nên tiêm thuốc dễ dàng hơn, nhất là khi thời tiết lạnh.

### **2.2.3. Tá dược thuốc tiêm**

Trong thành phần thuốc tiêm, ngoài dược chất và dung môi, các tá dược cần được thêm vào nhằm mục tiêu đảm bảo độ ổn định, giảm đau, giảm kích ứng tại nơi tiêm và có thể kiểm soát hoặc kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

Các tá dược được thêm vào thuốc tiêm gồm các chất chống oxy hoá, các chất điều chỉnh pH, các chất sát khuẩn, các chất tạo phức, các chất làm tăng độ tan, các chất diện hoạt, các chất tăng độ nhớt, chất gây phân tán và các chất đẳng trương hóa thuốc tiêm. Các tá dược này cũng phải đạt yêu cầu chất lượng để pha thuốc tiêm.

#### **2.2.3.1. Các chất diện hoạt**

Việc lựa chọn chất diện hoạt trong thuốc tiêm phụ thuộc vào bản chất của dung môi và dạng bào chế (dung dịch hay hỗn dịch) tương tự trong dung dịch thuốc và hỗn dịch thuốc dùng đường uống đã đề cập ở chương 2 và chương 4.

- Với thuốc tiêm dung dịch nước, chất diện hoạt thêm vào chủ yếu nhằm làm tăng độ tan của một số dược chất khó tan, đảm bảo thuốc tiêm đáp ứng được 2 yếu tố: thể tích thuốc của một lần tiêm phù hợp với sức dung nạp của đường tiêm, đồng thời thể tích thuốc đó phải chứa được lượng dược chất đủ để gây tác dụng điều trị. Với mục đích này, chất diện hoạt phải được dùng với nồng độ cao hơn so với nồng độ micel tới hạn (CMC - critical micelle concentration).

- Với thuốc tiêm hỗn dịch, chất diện hoạt được thêm vào nhằm đảm bảo độ ổn định vật lý của hỗn dịch thuốc do hạn chế sự kết tụ của các tiểu phân dược chất. Mục đích này có thể đạt được khi sử dụng chất diện hoạt với nồng độ thấp hơn nồng độ micelle tới hạn. Các chất diện hoạt không ion hóa thường

được dùng với mục đích này như Tween (nồng độ 0,1%-0,5%), Poloxamer (nồng độ 0,01% - 0,5%), lecethin (nồng độ 0,5% - 2%), ...

Khi sử dụng các chất diện hoạt trong thuốc tiêm cần chú ý: chất diện hoạt có thể làm thay đổi tính thấm của màng tế bào tại nơi tiêm thuốc, làm tăng hấp thu dược chất, tăng sinh khả dụng của thuốc và trong một số trường hợp có thể làm tăng độc tính của thuốc.

### 2.2.3.2. Các chất điều chỉnh pH và hệ đệm

Mục đích của việc điều chỉnh pH (áp dụng đối với các thuốc tiêm nước):

- *Làm tăng độ tan của dược chất tương tự dung dịch thuốc uống.*
- *Làm tăng độ ổn định của chế phẩm thuốc tiêm.*

Mỗi dược chất thường ổn định nhất trong dung dịch nước hay hỗn dịch nước ở một khoảng giá trị pH nào đó (ít bị thủy phân, ít bị oxy hoá, không chuyển dạng kết tinh...). Ví dụ, morphin trong dung dịch nước bị oxy hoá với tốc độ thấp nhất khi dung dịch có pH từ 2 - 4,5, khi pH > 5 tốc độ oxy hoá morphin tăng nhanh. Mức độ oxy hoá acid ascorbic trong dung dịch nước thấp nhất ở vùng pH từ 5 - 7.

pH của thuốc tiêm có thể bị thay đổi trong quá trình bảo quản chế phẩm. Do đó cần phải duy trì pH của thuốc nêm bằng cách dùng các hệ đệm với nồng độ đủ để duy trì pH của dung dịch ổn định, đồng thời cho phép các hệ đệm sinh lý trong các dịch của cơ thể dễ dàng điều chỉnh pH tại nơi tiêm thuốc về pH bình thường của máu là 7,4. Tuyệt đối không dùng hệ đệm boric/borat trong các công thức thuốc tiêm viacid boric đi qua được màng hồng cầu, gây vỡ hồng cầu rất mạnh.

- *Làm giảm đau, giảm kích ứng và hoại tử tại nơi tiêm thuốc:* Cơ thể có thể chịu đựng được các thuốc tiêm có pH từ 4 đến 10 nhờ các hệ đệm sinh lý tự nhiên có trong các dịch gian bào. Thuốc tiêm quá acid (pH < 3) hay quá kiềm (pH > 10) sẽ kích ứng rất mạnh và gây đau, thậm chí có thể gây hoại tử mô tại chỗ tiêm thuốc, nhất là khi tiêm dưới da hay tiêm bắp, trừ khi tiêm tĩnh mạch chậm vì khi đó thuốc sẽ được pha loãng và trung hoà bởi các hệ đệm của máu.

- *Tăng sinh khả dụng của thuốc:* Dược chất có tính thân lipid sẽ dễ thấm qua màng sinh học hơn do màng sinh học được cấu tạo bởi lớp



phospholipid kép. Đối với các dược chất là các acid yếu hay base yếu, mức độ thân lipid của chúng phụ thuộc vào mức độ ion hoá của dược chất, trong đó dạng không ion hoá tan tốt trong lipid hơn so với dạng ion hoá. Mức độ ion hoá dược chất trong các dung dịch lại phụ thuộc vào hằng số phân ly  $pK_a$  của dược chất và pH của dung dịch thuốc. Như vậy, ta có thể điều chỉnh pH của dung dịch sao cho nồng độ dược chất ở dạng không ion hóa chiếm ưu thế, từ đó giúp tăng khả năng hấp thu của dược chất qua màng sinh học (khi tiêm bắp và tiêm dưới da). Các dược chất là acid yếu sẽ dễ hấp thu hơn khi pH dung dịch thấp hơn  $pK_a$  của dược chất. Ngược lại, các dược chất là base yếu sẽ hấp thu tốt hơn khi pH dung dịch cao hơn so với  $pK_a$  của dược chất.

Tóm lại, pH của một chế phẩm thuốc tiêm cần được điều chỉnh ở một khoảng giá trị thích hợp để đồng thời đảm bảo độ tan, độ ổn định của chế phẩm, ít gây đau khi tiêm và phát huy được tác dụng sinh học tốt nhất. Trường hợp không thể dung hoà được cả ba yêu cầu trên thì bao giờ cũng phải ưu tiên trước hết là độ tan và độ bền vững của dược chất.

#### 2.2.3.3. Các chất chống oxy hóa dược chất trong thuốc tiêm

Chất chống oxy hoá là những chất rất dễ bị oxy hoá và có thể oxy hoá thấp hơn so với thế oxy hoá của dược chất nên chúng sẽ bị oxy hoá trước khi dược chất bị oxy hoá. Các chất chống oxy hoá thường dùng như các chất sinh khí  $SO_2$  (natri hay khu sulfit, bisulfit, metabisulfit và dithionit), acid ascorbic, cystein (chống oxy hóa cho thuốc tiêm adrenalin), Rongalit (tác dụng tốt ở pH cao từ 9 - 11), thioure (chống oxy hóa cho thuốc tiêm vitamin C), các chất chống oxy hóa theo kiểu hiệp đồng...

*Các chất sinh  $SO_2$*  là những chất chống oxy hoá thường dùng nhất trong các thuốc tiêm nước. Các muối sulfit có tác dụng chống oxy hoá do sinh  $SO_2$  và khoá oxy hòa tan trong thuốc theo phản ứng  $SO_2 + O_2 \rightarrow SO_3$ . Khả năng chống oxy hoá của các muối sulfit phụ thuộc vào nồng độ muối đưa vào dung dịch và pH của dung dịch thuốc tiêm. Muối sulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH cao, muối sulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH trung tính, muối metabisulfit tác dụng tốt trong các thuốc tiêm có pH thấp. Khi dùng muối sulfit cần chú ý là sản phẩm của quá trình oxy hoá sẽ tạo ra muối sulfat, gốc

sulfat có thể kết hợp với các ion  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Ba}^{++}$  nhả ra từ bao bì thủy tinh tạo thành các muối không tan, làm vẩn đục dung dịch tiêm.

*Chất hiệp đồng chống oxy hoá:* Bản chất của quá trình oxy hoá là phản ứng chuỗi được khởi đầu với một lượng oxy rất nhỏ, sau đó tiếp diễn dưới sự xúc tác của các ion kim loại nặng. Để tăng cường hiệu quả chống oxy hoá, người ta thường thêm các chất có tác dụng khoá vết các ion kim loại nặng dưới dạng các phức, làm mất tác dụng xúc tác của ion kim loại trong phản ứng oxy hoá dược chất. Thường dùng là muối dinatri của acid ethylendiamin tetra-acetic (dinatri edetat). Một số acid dicarboxylic như acid citric, acid tartaric cũng được dùng với vai trò tương tự như dinatri edetat.

Với các thuốc tiêm dầu, phải dùng các chất chống oxy hoá tan trong dầu như tocopherol, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, các ester của acid galic như propyl galat. . .

Để bảo đảm hiệu lực điều trị và độ an toàn của thuốc tiêm có thành phần dược chất dễ bị oxy hoá, cần phải vận dụng đồng thời nhiều biện pháp để bảo vệ dược chất, hạn chế đến mức thấp nhất lượng dược chất bị oxy hoá trong quá trình pha chế và bảo quản chế phẩm. Ngay trong quá trình sản xuất - pha chế thuốc tiêm, có thể áp dụng các biện pháp chống oxy hóa dược chất sau đây:

- Dùng nước cất để pha thuốc tiêm đã loại oxy hòa tan bằng cách đun sôi nước (pha chế ở qui mô nhỏ) hoặc sục khí trơ như nitrogen hay argon (pha chế ở qui mô công nghiệp) để pha thuốc tiêm.

- Thực hiện đúng trình tự pha chế. Nếu không có gì đặc biệt thì nên hòa tan các chất điều chỉnh pH, các chất chống oxy hoá trước khi hòa tan dược chất.

- Tiến hành pha chế nhanh (pha chế ở qui mô nhỏ) hoặc thực hiện pha trong các thiết bị hòa tan kín (sản xuất ở qui mô công nghiệp) để có thể hạn chế đến mức thấp nhất thời gian tiếp xúc của thuốc với không khí.

- Đóng ống (lọ), hàn ống (đậy nắp) trong dòng khí trơ để thay thế không (có oxy) ở phần đầu ống bằng khí trơ, thực hiện trên các máy đóng - hàn thuốc tiêm tự động. Bảo quản thuốc tránh ánh sáng bằng cách đóng thuốc vào bao bì thủy tinh màu hoặc tốt nhất là dùng bao bì thứ cấp có tác dụng cản ánh sáng.

- Tiệt khuẩn đúng nhiệt độ và thời gian cần thiết để hạn chế tác động bất lợi của nhiệt.

#### 2.2.3.4. Các chất sát khuẩn

Các chất sát khuẩn được thêm vào trong một số công thức thuốc tiêm với một nồng độ thích hợp, nhằm duy trì độ vô khuẩn của thuốc trong quá trình pha chế - sản xuất và trong quá trình sử dụng thuốc.

Các thuốc tiêm cần cho thêm chất sát khuẩn gồm:

- Chế phẩm là thuốc tiêm đa liều. Chất sát khuẩn có sẵn trong thuốc sẽ diệt ngay các vi sinh vật ngẫu nhiên xâm nhập vào lọ thuốc do thao tác mỗi khi rút thuốc để tiêm, đảm bảo các liều thuốc còn lại trong lọ thuốc luôn vô khuẩn.

- Thuốc tiêm đơn liều nhưng không thể tiệt khuẩn bằng nhiệt (dược chất nhạy cảm với nhiệt độ, hỗn dịch tiêm, nhũ tương tiêm). Các thuốc này phải pha chế - sản xuất bằng kỹ thuật vô khuẩn. Chất sát khuẩn có trong thuốc sẽ tiêu diệt các vi sinh vật ngẫu nhiên rơi vào thuốc trong công đoạn đóng ống (lọ) sau khi đã lọc loại khuẩn.

Tuyệt đối không được cho chất sát khuẩn vào các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15ml trong một lần tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc tiêm vào nhãn cầu, thuốc tiêm vào dịch não tủy.

#### 2.2.3.5. Các chất đẳng trương thuốc tiêm

##### ❖ Khái niệm về đẳng trương

Một dung dịch đẳng trương với máu là dung dịch không làm thay đổi hình dạng, thể tích của tế bào máu và có áp suất thẩm thấu (P) và độ hạ băng điểm ( $\Delta t$ ) giống như của máu ( $P = 7,4 \text{ atm}$  và  $\Delta t = - 0,52^\circ\text{C}$ ). Các dung dịch đẳng trương khi tiếp xúc với các tế bào của các mô trong cơ thể không làm thay đổi thể tích tế bào và không gây đau hay khó chịu khi tiêm.

##### ❖ Ý nghĩa của việc đẳng trương hoá các dung dịch thuốc tiêm

Khi tiêm một thuốc không đẳng trương, do hiện tượng chênh lệch áp suất thẩm thấu giữa trong và ngoài tế bào, tế bào tại nơi tiêm thuốc sẽ bị tổn thương, do đó gây đau, thậm chí gây hoại tử tổ chức tại tiêm, gây phá máu và có thể gây rối loạn điện giải. Khi xây dựng công thức, phải tính được lượng chất tan sẽ thêm vào để đẳng trương hoá dung dịch thuốc tiêm. Tuy nhiên, vẫn có một số thuốc tiêm không đẳng trương, khi đó cần phải lưu ý đường tiêm thuốc. Trường hợp thuốc tiêm nhược trương, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch với thể tích nhỏ. Trường hợp thuốc tiêm ưu trương, tuyệt đối không

tiêm dưới da hay tiêm bắp mà chỉ tiêm tĩnh mạch chậm với liều nhỏ, để thuốc kịp pha loãng với máu, tránh các tai biến có thể xảy ra.

Nồng độ dược chất trong thuốc tiêm thường thấp nên dung dịch tiêm thu được thường là nhược trương vì vậy cần cho thêm các chất tan để đẳng trương hóa dung dịch. Chất thường dùng để đẳng trương hóa thuốc tiêm là natri clorid, natri sulfat, dextrose.

❖ *Một số phương pháp tính để đẳng trương một chế phẩm thuốc tiêm*

- Dựa vào áp suất thẩm thấu
- Dựa vào độ hạ băng điểm
- Dựa vào đương lượng natri clorid của dược chất
- Dựa vào chỉ số thể tích đẳng trương của chất tan
- Dựa vào miligam đương lượng (mEq)

2.2.3.6. *Chất làm tăng độ nhớt, chất gây phân tán*

Trong thuốc tiêm hỗn dịch, polymer ưa nước được thêm vào với mục đích gây thẩm (gây phân tán) và ổn định hỗn dịch thuốc.

- Các chất gây thẩm thường dùng là các chất điện hoạt như polysorbat 80, lecitin, đồng polyme polyoxyethylen - polyoxypropylen ceorid, polyoxyethylen sorbitanmonolaurat, sorbitan trioleat.

- Các chất ổn định thường dùng như natri carboxymethylcellulose, povidon, sorbitol, manitol, nhôm monostearat có tác dụng làm tăng độ nhớt của môi trường phân tán, do đó ngăn cản sự hình thành các tinh thể lớn trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc tiêm hỗn dịch. Tuy nhiên cần lưu ý rằng độ nhớt của thuốc tiêm quá lớn sẽ dẫn tới tiêm khó hoặc gây đau tại nơi tiêm.

Trong một số thuốc tiêm dung dịch, polymer thân nước hạn chế được đưa vào công thức, thường chỉ giới hạn cho mục đích tăng độ tan của dược chất bằng cách tạo phức. Ví dụ: Polyvinylpyrrolidon (PVP) được dùng làm tăng độ tan của tetracyclin và oxytetracyclin trong dung dịch thuốc tiêm dùng trong thú y.

2.2.3.7. *Tá dược dùng trong thuốc tiêm đông khô*

*Tá dược độn và tá dược ổn định*

Các chế phẩm thuốc tiêm dạng bột đông khô thường có hàm lượng dược chất nhỏ, rất khó để tạo được cấu trúc dạng bánh, Vì vậy cần thêm tá dược độn để có thể hình thành cấu trúc dạng bánh cho chế phẩm, đặc biệt là ở các chế

phẩm có hàm lượng dược chất dưới 2%. Tá dược độn đóng vai trò như khung mang dược chất. Tá dược độn thường dùng là manitol, lactose, glycin,  $\alpha$ - và  $\gamma$ -cyclodextrin.

Khi bào chế các thuốc tiêm đông khô có dược chất là protein, liposome cần có thêm chất bảo vệ dược chất không bị phá huỷ trong giai đoạn đông lạnh hoặc giai đoạn làm khô hay cả hai. Các chất bảo vệ thường dùng là saccharose, lactose, maltose.

#### **2.2.4. Bao bì đóng thuốc tiêm**

Bao bì đóng thuốc tiêm có vai trò duy trì sự nguyên vẹn của chế phẩm thuốc tiêm, tạo điều kiện thuận lợi khi vận chuyển, bảo quản và sử dụng.

Bao bì đóng thuốc tiêm có thể là ống tiêm thủy tinh được hàn kín sau khi đóng thuốc, cũng có thể là chai, lọ bằng thủy tinh được đậy kín bằng nút cao su và có chụp nhôm bên ngoài, cũng có thể là túi hay chai làm bằng chất dẻo, cũng có thể là hệ bơm - kim tiêm đóng sẵn ở trong.

##### **2.2.4.1. Bao bì thủy tinh**

- *Ưu điểm*: Gần như trơ với hoá chất, không cho khí và hơi nước thấm qua, có bề mặt nhẵn dễ rửa sạch bằng nước, trong suốt nên rất thuận lợi cho việc đánh giá một số chỉ tiêu cảm quan của thuốc, có hình dạng ổn định ngay cả khi tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở 121<sup>0</sup>c hoặc nhiệt khô ở 260<sup>0</sup>C, có khả năng giữ được chân không hay khí trơ.

- *Nhược điểm*: Nặng, chi phí vận chuyển cao, giòn dễ vỡ và thực tế không hoàn toàn trơ về mặt hoá học. Độ bền của bề mặt thủy tinh khi tiếp xúc với nước hay các dung dịch nước phụ thuộc vào thành phần của thủy tinh dùng làm bao bì.

##### **2.2.4.2. Nút cao su**

Nút cao su là một bộ phận không thể thiếu đối với các thuốc tiêm đóng chai hay đóng lọ và có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thuốc tiêm.

Thành phần của nút cao su bao gồm chất đàn hồi là cao su tự nhiên hoặc tổng hợp và các chất phụ gia như các chất lưu hóa, chất chống oxy hóa, chất hóa dẻo, làm trơn, chất hoạt hóa... Do có thành phần phức tạp như vậy nên các chất có trong nút cao su có thể sẽ hòa tan vào thuốc trong quá trình tiếp xúc với

thuốc, gây ra các tương tác khác nhau làm giảm chất lượng thuốc. Vì vậy, để đảm bảo chất lượng của thuốc, nút cao su dùng đóng thuốc tiêm phải đáp ứng một số yêu cầu chất lượng như: có độ cứng thích hợp, có khả năng đàn hồi tốt, không cho hơi ẩm đi qua nút (tính chất này đặc biệt quan trọng đối với các thuốc tiêm ở dạng bột khô có bột thuốc dễ hút ẩm, dễ bị thủy phân), tiệt khuẩn được ở nhiệt độ cao. Đặc biệt, nút cao su không được nhả các chất từ nút vào thuốc tiêm, không gây vẩn đục hay kết tủa trong thuốc và không tương tác hay hấp phụ các thành phần có trong thuốc.

#### 2.2.4.3. Bao bì đóng thuốc tiêm bằng chất dẻo

##### ❖ Ưu điểm:

- Chịu được tác động của nhiều loại hoá chất.
- Có thể rút hết lượng thuốc tiêm chứa trong chai hay túi chất dẻo mà không cần phải dẫn không khí vào chai, giảm thiểu được nguy cơ thuốc bị ô nhiễm, nhất là khi tiêm truyền trong điều kiện môi trường không đảm bảo vệ sinh vô khuẩn.

- Khó vỡ, nhẹ (tỷ trọng chỉ bằng 1/10 tỷ trọng của thủy tinh) và có thể dễ dàng chế tạo dưới nhiều hình dạng khác nhau.

- Giá thành thấp hơn so với thủy tinh và có thể tái chế để sử dụng lại.

##### ❖ Nhược điểm

- Khó đạt được độ trong cần thiết để có thể kiểm tra trực tiếp một số chỉ tiêu về cảm quan của thuốc.

- Hơi ẩm và các khí như O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> từ môi trường có thể xâm nhập qua bao bì.

- Bị già hóa theo thời gian dưới tác động của nhiệt, ánh sáng, không khí của môi trường.

- Thành phần của bao bì bằng chất dẻo, ngoài polyme còn có thêm nhiều hoá chất phụ gia nhằm tạo ra bao bì có những đặc tính phù hợp để đóng thuốc.

Các polyme được sử dụng phổ biến nhất làm bao bì thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt là: polyethylen cả ba loại gồm polyethylen tỷ trọng thấp (LDPE), polyethylen tỷ trọng trung bình (MDPE) và polyethylen tỷ trọng cao (HDPE), polypropylen, polyvinyl clorid, ethylen - vinyl acetat đồng polyme.

Các thuốc tiêm truyền tĩnh mạch với thể tích lớn thường được đóng trong các túi hoặc chai nhựa làm bằng PVP (polyvinyl clorua) hoặc polyolefin do lợi thế về khả năng cản trở không khí của chúng.

### **3. KỸ THUẬT PHA CHẾ THUỐC TIÊM**

#### **3.1. Yêu cầu về nhà xưởng, thiết bị dùng pha chế - sản xuất thuốc tiêm**

##### **3.1.1. Nhà xưởng**

Nhà xưởng phải được bố trí tuân theo những qui định chung về thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) áp dụng đối với các sản phẩm vô khuẩn.

Các khu vực cần có trong nhà xưởng gồm: khu vực làm vệ sinh, khu vực chuẩn bị nguyên liệu, khu vực vô trùng, khu vực cách ly, khu vực hoàn thiện và đóng gói. Các khu vực trong nhà xưởng phải được bố trí theo nguyên tắc liên tục, một chiều.

Giữa các khu vực có cấp độ sạch và vô khuẩn khác nhau, đặc biệt là trước khi vào phòng vô khuẩn - nơi tiến hành các công đoạn như pha chế, lọc, đóng thuốc vào chai, ống, lọ (sản phẩm hở) phải có chốt gió (airlock). Chốt gió là một không gian khép kín giới hạn bởi hai hay nhiều cửa đi nằm giữa hai hay nhiều phòng có mức độ sạch và vô khuẩn khác nhau, nhằm mục đích kiểm soát luồng gió giữa các phòng khi di chuyển từ phòng nọ sang phòng kia.

Phòng vô khuẩn (có cấp độ sạch cao nhất) chỉ nên có diện tích và không gian phù hợp với qui mô sản xuất để có thể đảm bảo được mức độ vô khuẩn cần thiết.

Phòng vô khuẩn cần đáp ứng một số yêu cầu sau:

- Các bề mặt tường, sàn, trần trong phòng phải được làm bằng các vật liệu nhẵn, không thấm, không nứt nẻ, không có các khe, hốc, các gờ nổi, các góc phải là góc tròn để không gây tích bụi, dễ rửa sạch, chịu được các chất tẩy rửa và sát trùng.

- Không khí được tiệt khuẩn bằng hoá chất như hơi formol hay bằng bức xạ tử ngoại (dùng đèn tử ngoại có  $\lambda = 265 \text{ nm}$ ).

- Không khí lưu thông trong phòng pha chế đòi hỏi cấp độ sạch cao được lọc loại bụi và các vi sinh vật qua hệ thống lọc không khí. Không khí được thổi qua màng tiền lọc (các tiểu phân bụi có kích thước lớn được giữ lại để bảo vệ màng lọc chính) rồi được nén qua màng lọc HEPA (high efficiency particulate air) có kích thước lỗ xốp từ 0,20 đến 0,25 $\mu\text{m}$  và đi vào khu vực pha chế.

- Không khí trong phòng sạch yêu cầu được lưu thông thay đổi 15-20 lần mỗi giờ với vận tốc thổi gió đồng đều trong phòng. Cần có một hệ thống cảnh báo trong phòng khi chất lượng không khí trong phòng sạch không đảm bảo.

- Duy trì áp suất cao hơn (áp suất dương) trong phạm vi giới hạn (thường là bàn pha chế) trong phòng sạch để giảm thiểu sự xâm nhập của các chất gây ô nhiễm trong không khí bên ngoài.

- Các phòng liền kề của các khu vực khác nhau nên có áp suất chênh lệch 10 - 15 Pascal.

### **3.1.2. Thiết bị, dụng cụ pha chế**

Các dụng cụ, thiết bị dùng trong pha chế - sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt phải là các thiết bị, dụng cụ được chế tạo bằng các vật liệu chịu được các động khí tiệt khuẩn bằng các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp; được thiết kế, lắp đặt sao cho dễ vệ sinh và tiệt khuẩn; có công suất phù hợp với qui mô pha chế - sản xuất.

#### **3.1.2.1. Thiết bị cân, đong**

- Sử dụng cân có sức cân thích hợp.

- Dụng cụ đong: Pha chế nhỏ thường dùng ống đong, bình đong. Trong sản xuất dùng máy bơm chất lỏng qua đồng hồ đo thể tích.

#### **3.1.2.2. Thiết bị pha chế**

Pha chế nhỏ có thể dùng cốc chân, bình thủy tinh và dụng cụ khuấy thích hợp. Trong sản xuất lớn dùng bồn pha bằng thép không gỉ. Bồn pha thường cấu tạo với 2 lớp vỏ cho hơi nước đi vào giữa để có thể cấp nhiệt khi cần hòa tan nóng, bồn có nắp kín, có máy khuấy điều chỉnh được tốc độ khuấy.

#### **3.1.2.3. Thiết bị lọc**

Để lọc các dung dịch thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền và dung dịch thuốc nhỏ mắt có thể dùng phễu thủy tinh xấp hoặc màng lọc với thiết bị lọc thích hợp.

- *Phễu lọc thủy tinh xấp* được chế tạo dưới nhiều hình dạng và kích thước khác nhau. Dịch cần lọc được cho chảy qua một lớp thủy tinh xấp dưới áp suất giảm. Phễu thủy tinh xấp dùng để lọc thuốc tiêm thường là các phễu G<sub>4</sub> (có kích thước lỗ xấp 1,5- 5 μm, dùng để lọc trong dung dịch) và G<sub>5</sub> (kích thước lỗ xấp 1-1,5 μm có thể dùng để lọc trong và lọc loại khuẩn).



Nhược điểm của phễu lọc thủy tinh xóp là các tiểu phân không chỉ bị giữ lại ở trên bề mặt phễu, mà còn bị lưu giữ sâu bên trong màng xóp, làm bẩn và tắc phễu lọc. Để khắc phục, cần ngâm phễu trong dung dịch acid mạnh như acid sulfuric đặc sau mỗi lần lọc.

*Màng lọc:* Màng lọc có kích thước lỗ lọc rất nhỏ cỡ micromét ( $\mu\text{m}$ ) và mật độ lỗ lọc rất lớn ( $10^8$  lỗ trên một  $\text{cm}^2$ ), do vậy hiệu suất lọc cao, rút ngắn được thời gian lọc khi phải lọc một lượng lớn dung dịch. Màng lọc giữ lại các tiểu phân lớn hơn kích thước lỗ lọc ngay trên bề mặt của màng nên có thể dễ dàng loại bỏ bằng cách xối nước để khôi phục hiệu suất lọc.

Dùng màng lọc loại có kích thước lỗ lọc  $0,45 \mu\text{m}$  để lọc trong dung dịch và màng lọc loại có kích thước lỗ lọc  $0,22 \mu\text{m}$  để vô khuẩn dung dịch bằng cách lọc.

#### *3.1.2.4. Thiết bị đóng thuốc tiêm*

Để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền hay thuốc nhỏ mắt phải có máy đóng thuốc bán tự động hay tự động hoá phù hợp với qui mô sản xuất.

Hiện nay công nghệ hàn kín tự động (Blow Fill Seal - BFS) được sử dụng rất rộng rãi trong bào chế các chế phẩm lỏng vô trùng. Với công nghệ này, quá trình vô dụng hình thành, đóng thuốc và hàn kín là một quy trình liên tục tiến hành trong một khu vực kín vô trùng bên trong thiết bị mà không hề có sự can thiệp của con người. Đây được coi là một công nghệ ưu việt để giải quyết vấn đề đảm bảo vô trùng cho chế phẩm.

#### *3.1.3. Thiết bị và phương pháp tiệt khuẩn*

Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, không những được pha chế - sản xuất trong điều kiện môi trường sạch, vô khuẩn, mà sản phẩm còn phải được tiệt khuẩn ngay sau khi pha chế bằng các phương pháp tiệt khuẩn thích hợp.

Các phương pháp tiệt khuẩn dùng trong bào chế thuốc tiêm bao gồm:

- Tiệt khuẩn bằng cách lọc (Filtration sterilisation).
- Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm (Moist-heat sterilisation).
- Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô (Dry-heat sterilisation).
- Tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa (Sterilisation by exposure to ionising radiation).
- Tiệt khuẩn bằng khí (Gas sterilisation).

### 3.1.3.1. Tiệt khuẩn bằng cách lọc

Thuốc cần vô khuẩn được lọc qua thiết bị lọc sử dụng màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,22  $\mu\text{m}$  (hoặc nhỏ hơn). Với kích thước lỗ lọc này tất cả các vi sinh vật có trong thuốc sẽ bị giữ lại trên màng, vì các vi sinh vật đều có kích thước lớn hơn kích thước lỗ lọc. Ví dụ: *Pseudomonas aeruginosa* có kích thước 0,3 - 0,7  $\mu\text{m}$ , *Streptococcus* có kích thước 0,6 - 1  $\mu\text{m}$  và *Staphylococcus aureus* có kích thước 0,8 - 1  $\mu\text{m}$ , ...

Để tăng hiệu suất lọc và tăng độ bền của màng lọc, dung dịch thuốc tiêm thường được lọc qua nhiều lớp màng lọc với kích thước lỗ lọc ban đầu từ 1,0  $\mu\text{m}$  đến 0,45  $\mu\text{m}$  rồi cuối cùng mới qua màng lọc 0,25  $\mu\text{m}$ .

Thuốc sau khi lọc loại khuẩn phải được đóng vào bao bì vô khuẩn trong điều kiện vô khuẩn.

Tiệt khuẩn bằng cách lọc được áp dụng khi thuốc tiêm có thành phần dược chất không bền dưới tác động của nhiệt độ cao. Đây là phương pháp lọc được áp dụng rộng rãi do hiệu quả và chi phí thấp.

### 3.1.3.2. Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm được dùng để tiệt khuẩn đa số các thuốc tiêm nước đã được đóng trong bao bì kín, có thành phần dược chất bền vững ở nhiệt độ cao. Thiết bị sử dụng là nồi hấp với các dung tích khác nhau.

Nhiệt độ trong nồi hấp có thể nâng lên trên 100<sup>0</sup>C bằng cách nâng cao áp suất hơi nước bão hòa trong nồi. Áp suất hơi trong nồi hấp và nhiệt độ tiệt khuẩn có tương quan với nhau. Phải loại hết không khí trong nồi hấp trước khi nâng áp lực hơi nước để nhiệt lan truyền đều trong lòng nồi, đảm bảo toàn bộ mẻ thuốc trong nồi hấp đều đạt đến nhiệt độ tiệt khuẩn đã định.

**Bảng 3.1.** Tương quan giữa áp suất hơi với nhiệt độ trong nồi hấp và thời gian tiệt khuẩn cần thiết

Áp suất hơi (atm)	Nhiệt độ ( <sup>0</sup> C)	Thời gian tiệt khuẩn cần thiết
0	100	60
0,5	110	30
1,0	121	15

Nồi hấp là thiết bị tạo áp suất hơi cao, vì thế để bảo đảm an toàn lao động nồi hấp phải có gắn van xả, van an toàn, đồng hồ báo áp lực hơi trong nồi và thông nồi hấp phải được kiểm tra định kỳ.

#### *3.1.3.3. Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô*

Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô dùng để tiệt khuẩn bao bì đựng thuốc bằng thủy tinh, các dụng cụ pha chế bằng kim loại hay thủy tinh và các thuốc tiêm dầu. Thiết bị sử dụng là tủ sấy, máy sấy, lò sấy (sinh nhiệt khô).

Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô đòi hỏi nhiệt độ tiệt khuẩn cao hơn và thời gian tiếp xúc dài hơn so với tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm. Quá trình tiệt khuẩn khô thường được thực hiện ở 170°C trong 1 giờ hoặc 160°C trong 2 giờ hoặc 140°C trong 4 giờ.

Giống như tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm, để đạt được hiệu quả tiệt khuẩn tuyệt đối cần đảm bảo thời gian để thiết bị tiệt khuẩn đạt được nhiệt độ tiệt khuẩn cần thiết trước khi đưa dụng cụ hay chế phẩm cần tiệt khuẩn vào.

#### *3.1.3.4. Tiệt khuẩn bằng khí*

Tiệt khuẩn bằng khí là phương pháp sử dụng hỗn hợp khí ethylen hoặc propylen oxit và khí trơ để tiệt khuẩn các dụng cụ, bao bì không tiệt khuẩn được bằng nhiệt khô hay nhiệt ẩm. Hiệu quả khử trùng tăng lên khi có hơi ẩm (khoảng 60%) và tăng nhiệt độ (khoảng 55°C). Việc giảm nhiệt độ sẽ dẫn tới việc phải tăng thời gian khử trùng. Do độc tính của hỗn hợp khí nên sau khi tiệt khuẩn cần lưu ý phải có đủ thời gian để hỗn hợp khí thải trừ hoàn toàn ra khỏi vật dụng hoặc bao bì được tiệt khuẩn.

#### *3.1.3.5. Tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa*

Tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa là phương pháp tiệt khuẩn được sử dụng để tiệt khuẩn các dược chất và tá dược dạng bột khô trong bao chế các thuốc tiêm sản xuất trong điều kiện môi trường vô khuẩn nhưng không thể tiệt khuẩn sau bằng nhiệt, cũng không thể tiệt khuẩn bằng cách lọc (ví dụ hỗn dịch tiêm, nhũ tương tiêm).

Bức xạ thường dùng là tia gamma ( $\gamma$ ), khả năng tiệt khuẩn đạt được khi sử dụng bức xạ với mức 25 - 40 kGy. Thiết bị được sử dụng là thiết bị chuyên dụng, chi phí cao. Lưu ý rằng một số dược chất và tá dược có thể không ổn định khi tiệt khuẩn bằng bức xạ ion hóa.

## **3.2. Quy trình pha chế - sản xuất**

### **3.2.1. Chuẩn bị cơ sở, thiết bị**

Ngay trước khi tiến hành pha chế, các phòng sản xuất và các thiết dụng trong quá trình pha chế - sản xuất phải được làm vệ sinh, lau rửa sạch, tiệt khuẩn đạt yêu cầu sạch và vô khuẩn đạt yêu cầu bạch và vô khuẩn.

Đối với phòng pha chế vô khuẩn có thể xử lý theo các bước sau:

- Lau rửa sạch tường, sàn, trần nhà bằng nước.
- Lau tiếp bằng các dung dịch chất sát khuẩn thích hợp như cloramin B hoặc cloramin T 2% hoặc dung dịch phenol 0,5%.

- Tiệt khuẩn không khí bằng dung dịch formaldehyd (đun nóng dung dịch formaldehyd 50% cho hơi formol lan toả vào không khí trong phòng cần xử lý trước một đêm) và bằng đèn tử ngoại.

- Cho hệ thống cấp lọc khí hoạt động.

### **3.2.2. Chuẩn bị hoá chất**

Các hoá chất, dung môi có trong thành phần công thức của thuốc tiêm sẽ pha chế - sản xuất phải được kiểm nghiệm 100% và chỉ được đưa vào sản xuất khi nguyên liệu đạt yêu cầu chất lượng như đã công bố trong quy trình sản xuất (có thể theo tiêu chuẩn Dược điển hoặc tiêu chuẩn của nhà sản xuất).

### **3.2.3. Chuẩn bị bao bì**

Với các dây truyền sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt hiện đại, việc chế tạo bao bì được thực hiện đồng thời với quá trình pha chế thuốc theo những qui trình khép kín khi đó sẽ không có qui trình xử lý riêng bao bì.

Đối với bao bì được sản xuất biệt lập thì phải được xử lý theo những qui trình nhất định và phải đạt yêu cầu sạch, vô khuẩn để đóng thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền hay thuốc nhỏ mắt.

### **3.2.4. Vệ sinh con người**

Những người tham gia trực tiếp trong dây truyền sản xuất phải được huấn luyện các biện pháp vệ sinh cá nhân và phải tuân thủ các qui trình vệ sinh cá nhân đối với mọi người có liên quan đến các công đoạn sản xuất như rửa tay, thay quần áo chuyên dụng kể cả mũ, mạng, bọc giày, găng tay cao su... đã được xử lý vô khuẩn. Việc ra vào khu vực sản xuất vô khuẩn đang hoạt động cũng phải tuân thủ theo những qui định cụ thể.

### **3.2.5. Tiến hành pha chế**

#### **3.2.5.1. Thuốc tiêm dung dịch**

Pha chế thuốc tiêm hay thuốc tiêm truyền dạng dung dịch và sản phẩm thuốc được tiệt khuẩn bằng nhiệt sau khi đóng ống (chai) được tiến hành theo trình tự như sau:

##### ***Trong phòng vô khuẩn:***

- Tiến hành các công đoạn: cân hoá chất, đóng dung môi, hòa tan các chất tan (chú ý trình tự hoà tan), điều chỉnh pH, điều chỉnh thể tích, kiểm soát quá trình, kiểm nghiệm bán thành phẩm.

- Lọc trong dung dịch qua màng có lỗ lọc 0,45 $\mu$ m. Phải kiểm tra sự nguyên vẹn của màng trước khi lọc và độ trong của dịch lọc.

Vô khuẩn bằng cách lọc: các dung dịch thuốc tiêm có thành phần không bền với nhiệt, không tiệt khuẩn được bằng nhiệt thì thực hiện vô khuẩn bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc 0,22  $\mu$ m. Dịch lọc vô khuẩn được đóng ngay vào ống (lọ) vô khuẩn và hàn kín.

- Đóng thuốc (đóng hàn ống với thuốc tiêm đóng ống hoặc đóng chai hay túi với thuốc tiêm truyền): phải thường xuyên kiểm tra thể tích thuốc đã đóng vào ống (chai) để điều chỉnh kịp thời trong quá trình đóng thuốc, đảm bảo đủ thể tích quy định (xem trong phần yêu cầu chất lượng thuốc tiêm).

Tiệt khuẩn bằng nhiệt (áp dụng với các thuốc tiêm bền với nhiệt): thuốc sau khi đóng ống, chai, lọ và đã được hàn hay đậy nắp kín sẽ chuyển sang phòng tiệt khuẩn. Dung dịch thuốc tiêm dầu sẽ được tiệt khuẩn bằng nhiệt khô ở 180°C trong 30 phút. Các dung dịch thuốc tiêm nước sẽ được tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở nhiệt độ và thời gian như ghi ở bảng 3.1.

Các công đoạn tiếp theo là ghi nhãn, đóng gói, kiểm nghiệm thành phẩm và nhập kho (chỉ nhập kho thành phẩm khi kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn chất lượng).

#### **3.2.5.2. Thuốc tiêm hỗn dịch**

Thuốc tiêm hỗn dịch là một trong những dạng thuốc tiêm khó sản xuất thể hiện ở hai khía cạnh: Phải duy trì được mức độ phân tán của dược chất trong chế phẩm và đồng thời phải đảm bảo yêu cầu vô khuẩn của một chế phẩm thuốc tiêm nhưng lại không được tiệt khuẩn sản phẩm thuốc tiêm hỗn dịch bằng nhiệt sau khi đóng ống (lọ).

Hỗn dịch tiêm được pha chế theo 2 phương pháp:

1) Phân tán dược chất rắn vô khuẩn vào chất dẫn vô khuẩn trong điều kiện môi trường và thiết bị vô khuẩn qua các bước:

- Chuẩn bị dược chất rắn vô khuẩn có kích thước tiểu phân như đã định. Bột dược chất vô khuẩn có thể thu được bằng cách kết tinh vô khuẩn hay tiệt khuẩn bằng bức xạ sau đó phân chia mịn bằng máy xay thích hợp trong điều kiện vô khuẩn.

- Hòa tan các thành phần khác vào dung môi thành một dung dịch hay từng dung dịch riêng rẽ, lọc trong nếu cần, tiệt khuẩn các dung dịch này (bằng cách lọc hoặc nhiệt ẩm hoặc nhiệt khô tùy thuộc vào bản chất của dung dịch).

- Tạo khối bột nhão giữa bột dược chất vô khuẩn với một lượng vừa đủ dung dịch vô khuẩn đã chuẩn bị trên (thường dùng dung dịch chất gây thấm).

- Phân tán bột nhão dược chất vào dung dịch vô khuẩn còn lại và cho hơn dịch qua thiết bị đồng nhất hoá để thu được hỗn dịch đồng nhất.

2) Ngưng kết do thay đổi dung môi: Ví dụ pha hỗn dịch tiêm testosterone: pha dung dịch chất dẫn và tiệt khuẩn. Hòa tan testosterone trong aceton và tiệt khuẩn dung dịch này bằng cách lọc qua màng lọc có lỗ lọc 0,22  $\mu\text{m}$  (dùng màng lọc chịu được dung môi hữu cơ). Thêm dung dịch testosterone đã vô khuẩn vào dung dịch chất dẫn vô khuẩn, testosterone sẽ kết tinh lại. Pha loãng hỗn dịch với chất dẫn, trộn đều, để cho tinh thể lắng xuống, hút loại dịch trong. Thêm chất dẫn và lại làm như vậy vài lần tới khi loại hết aceton. Pha loãng hỗn dịch đến thể tích đã định và đóng lọ trong điều kiện vô khuẩn.

### 3.2.5.3. Thuốc tiêm nhũ tương

Thuốc tiêm nhũ tương là một hệ phân tán vi dị thể gồm 2 pha chất lỏng không đồng tan với nhau gọi qui ước là pha dầu và pha nước, trong đó một pha được phân tán vào pha kia dưới dạng các giọt có đường kính cỡ 0,1 - 0,5  $\mu\text{m}$  nhờ có chất nhũ hoá thích hợp như lecitin, phospho lipid, polysorbat.

Quy trình bào chế thuốc tiêm nhũ tương trải qua các giai đoạn cơ bản tương tự bào chế các nhũ tương đường uống. Tuy nhiên, sau khi pha dầu và pha nước được chuẩn bị xong, cần phải tiệt khuẩn riêng từng pha bằng nhiệt hoặc bằng cách lọc trước khi phối hợp 2 pha. Sau khi phối hợp 2 pha, sẽ thu được nhũ tương thô với kích thước giọt chất lỏng của pha phân tán tương đối

lớn, có thể lên tới vài trăm micron. Để giảm kích thước giọt của pha phân tán, nhũ tương thô được đưa vào thiết bị đồng nhất hóa. Để đảm bảo kích thước giọt của pha phân tán sau khi đồng nhất hóa, cần lọc nhũ tương qua màng lọc có lỗ lọc 0,5  $\mu\text{m}$ .

Để đảm bảo kích thước giọt của pha phân tán sau khi thực hiện phân tán pha dầu vào pha nước hoặc ngược lại để tạo thành nhũ tương, cần lọc nhũ tương qua màng lọc có lỗ lọc 0,5  $\mu\text{m}$ . Trong quá trình bảo quản chế phẩm thuốc, kích thước giọt của pha phân tán có thể tăng lên do các giọt phân tán tự động kết tập lại với nhau tạo ra các giọt lớn hơn, do vậy rất dễ gây tai biến khi tiêm, đặc biệt là các nhũ tương D/N dùng tiêm tĩnh mạch.

Nói chung, nhũ tương tiêm là một dạng thuốc khó về mặt bào chế. Trong thực tế có một vài nhũ tương dầu béo kiểu D/N dùng tiêm truyền tĩnh mạch để cung cấp năng lượng cho người bệnh.

#### 3.2.5.4. Thuốc tiêm dạng bột khô

Những dược chất không ổn định về tính chất vật lý và hoá học khi hòa tan hay phân tán trong môi trường nước ở dạng dung dịch hay hỗn dịch thường được bào chế dưới dạng bột khô và chỉ được pha lại thành dung dịch hay hỗn dịch ngay trước khi tiêm. Các thuốc tiêm dạng bột khô có thể được bào chế bằng phương pháp đông khô hay sấy phun.

##### ❖ *Đông khô:*

Đông khô là một quá trình làm khô dung dịch nước đã được đông lạnh ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ 0 tecti của dung dịch, dung môi được loại trực tiếp từ pha rắn không qua pha lỏng dưới áp suất giảm (thường dưới 100 $\mu\text{mHg}$ ), cho ra sản phẩm khô.

Nguyên tắc chung để bào chế một thuốc tiêm đông khô bằng phương pháp đông khô được thực hiện qua các bước:

- Pha chế dung dịch thuốc với đầy đủ các thành phần theo công thức đã xây dựng và tiệt khuẩn dung dịch thuốc bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc 0,22 $\mu\text{m}$ .

- Đóng dung dịch vô khuẩn vừa thu được vào lọ vô khuẩn, nắp hờ bằng nút cao su có xẻ rãnh ở phần dưới của nút (đường bay hơi của dung môi) và chuyển vào buồng đông lạnh của thiết bị đông khô để cho dung dịch đóng băng ở nhiệt độ - 35°C đến - 45°C.

- Khi sản phẩm đã đông rắn hoàn toàn, tiến hành hút chân không để giảm áp suất hơi ở buồng đông khô xuống dưới áp suất hơi của nước đá. Dưới những điều kiện đó nước sẽ bay hơi trực tiếp từ trạng thái rắn tạo ra bánh thuốc khô, xốp. Khi đó phần lớn dung môi được loại đi.

- Cung cấp nhiệt để làm khô bánh thuốc đến độ ẩm xác định với chế độ sấy ở mức dưới 40<sup>0</sup>C. Khi sản phẩm đã khô hoàn toàn, các lọ được đóng kín ngay trong buồng đông khô, bộ phận nén thủy lực sẽ đẩy các nút cao su khít vào miệng lọ thuốc.

- Lấy sản phẩm ra khỏi buồng đông khô, đóng nắp nhôm và hoàn thiện sản phẩm.

Phương pháp đông khô có ưu điểm là nước được loại đi ở nhiệt độ thấp nên rất thích hợp với các dược chất không bền với nhiệt; sản phẩm khô có diện tích bề mặt riêng lớn nên chúng được hydrat hóa rất nhanh khi hòa tan trở lại; thuốc được đóng vào lọ khi đang ở dạng dung dịch nên dễ dàng đạt được yêu cầu đồng nhất về hàm lượng dược chất trong từng đơn vị sản phẩm.

#### ❖ *Sấy phun:*

Nguyên tắc: Trước hết, pha dung dịch thuốc (theo công thức đã xây dựng), tiệt khuẩn dung dịch này bằng cách lọc qua màng có lỗ lọc 0,22 μm, dịch lọc vô khuẩn được bơm vào máy sấy phun và được phun vào buồng sấy của máy qua một đầu với phun dưới áp suất phun thích hợp (tạo ra từ một máy nén khí), áp lực phun cao sẽ chuyển dung dịch thành dạng khí dung, dòng khí dung này được tiếp xúc trực tiếp với luồng không khí nóng vô khuẩn thổi cùng chiều, dung môi từ các giọt khí dung sẽ bay hơi rất nhanh do có diện tiếp xúc lớn và để lại bột thuốc khô. Bột thuốc sau đó được đóng lọ bằng máy đóng bột thích hợp. Toàn bộ quá trình phải được thực hiện trong điều vô khuẩn.

Sấy phun kinh tế hơn so với đông khô, nhưng đây cũng là kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn rất khó thực hiện do kỹ thuật này đòi hỏi phải lọc loại khuẩn một lượng rất lớn không khí và việc đảm bảo yêu cầu vô khuẩn của toàn bộ thiết bị phun sấy cũng như khối bột sau khi phun sấy từ máy sấy phun sang máy đóng bột không hề đơn giản.



## 4. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG ĐỐI VỚI THUỐC TIÊM

### 4.1. Chỉ tiêu cảm quan

- Không màu hoặc có màu của dược chất

- Thuốc tiêm nữ tương không được có biểu hiện tách lớp.

- Thuốc tiêm là hỗn dịch có thể lắng cặn nhưng phải phân tán đồng nhất ngay khi lắc nhẹ và phải giữ được sự phân tán đồng nhất đó trong thời gian đủ để lấy được đúng liều thuốc vào bơm tiêm. Thuốc tiêm hỗn dịch chứa các tiểu phân phân tán có kích thước nhỏ hơn  $15\mu\text{m}$ .

- Thuốc tiêm bột đóng lọ phải đạt qui định về hàm ẩm (theo tiêu chuẩn của chế phẩm). Thuốc phải nhanh chóng chuyển thành dung dịch trong suốt hay hỗn dịch đồng nhất khi cho dung môi vào lắc nhẹ.

- Thuốc tiêm dung dịch (bao gồm cả dung dịch được pha lại từ thuốc tiêm bột vô khuẩn) phải đạt độ trong cho phép, đặc biệt đối với thuốc tiêm tĩnh mạch và thuốc tiêm truyền.

Yêu cầu về độ trong của dung dịch thuốc tiêm ghi trong Dược điển của các nước không giống nhau. Dược điển Việt Nam V (phụ lục 11.8, trang PL-263) có qui định về xác định giới hạn tiểu phân áp dụng đối với thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền.

### 4.2. Định tính, định lượng

Định tính và định lượng hàm lượng dược chất trong chế phẩm tiến hành theo chỉ dẫn trong từng chuyên luận thuốc tiêm cụ thể.

### 4.3. Thể tích hoặc khối lượng

- *Sai số thể tích (áp dụng với thuốc tiêm là dịch lỏng)*: thuốc tiêm phải được đóng với thể tích lớn hơn so với thể tích ghi trên nhãn để có thể lấy được đúng thể tích thuốc cần tiêm. Tiến hành theo phụ lục 11.1 trong Dược điển Việt Nam V (trang PL - 248).

- *Độ đồng đều khối lượng (áp dụng với thuốc tiêm bột)*: phải đạt yêu cầu về thử độ đồng đều khối lượng theo qui định là  $\pm 10\%$  so với khối lượng trung bình. Tiến hành theo phụ lục 11.3 trong Dược điển Việt Nam V (trang PL - 249).

### 4.4. Độ pH

Thuốc phải đạt giới hạn pH như ghi trong chuyên luận. Xác định bằng máy đo pH.

#### **4.5. Vô khuẩn**

Thuốc tiêm phải vô khuẩn, nếu không vô khuẩn sẽ gây ra những hậu quả rất nghiêm trọng như nhiễm khuẩn tại chỗ tiêm, nhiễm khuẩn máu.v.v... thậm chí có thể gây tử vong.

Để kiểm tra độ vô khuẩn của thuốc tiêm, tiến hành nuôi cấy mẫu thuốc tiêm cần kiểm tra độ vô khuẩn trong các môi trường nuôi cấy thích hợp để xem có sự phát triển của vi khuẩn, nấm mốc, nấm men hay không.

Có 2 phương pháp thử là phương pháp màng lọc và phương pháp cấy trực tiếp tiến hành theo phụ lục 13.7 trong Dược điển Việt Nam V (trang PL-311).

#### **4.6. Chất gây sốt (pyrogen)**

Thuốc tiêm truyền, thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 ml trở lên, thuốc tiêm trực tiếp vào dịch não tủy, vào mắt, vào túi bao khớp phải không được có chất gây sốt. Nếu thuốc tiêm có chất gây sốt thì lô thuốc đó buộc phải hủy bỏ vì thực tế chưa có biện pháp nào có thể áp dụng để loại chất gây sốt khỏi chế phẩm thuốc đã nhiễm chất gây sốt. Để tránh thiệt hại biện pháp tốt nhất là phòng ngừa.

##### **4.6.1. Khái niệm chất gây sốt**

Chất gây sốt (chí nhiệt tố) là sản phẩm chuyển hoá do các vi sinh vật như vi khuẩn, nấm mốc, nấm men, virus, sinh ra trong quá trình sống của chúng và xác chết của các vi sinh vật này, gây phản ứng sốt khi tiêm. Chất gây sốt do các vi khuẩn gram (-) sinh ra có tác động mạnh nhất.

##### **4.6.2. Bản chất hoá học và tính chất của chất gây sốt**

Chất gây sốt tan trong nước, cũng không bay hơi nên không loại được bằng cách lọc hoặc cất nước.

Chất gây sốt khá bền vững với nhiệt, chỉ bị phân hủy ở nhiệt độ cao (250°C trong 30 - 45 phút hoặc 180°C trong 3 - 4 giờ), bởi vậy có thể loại chất gây sốt khỏi các dụng cụ thủy tinh hay kim loại bằng cách sấy ở 250°C trong 45 phút.

Chất gây sốt bị phá hủy bởi các kiềm mạnh, acid mạnh và các chất oxy hoá mạnh do đó có thể loại triệt để chất gây sốt khỏi vỏ chai thủy tinh đóng dung dịch tiêm truyền bằng cách tráng hoặc ngâm vỏ chai trong dung dịch acid sulfocromic.

Chất gây sốt bị than hoạt hấp phụ, tuy vậy cũng không nên áp dụng tính chất này để loại chất gây sốt trong chế phẩm thuốc tiêm vì các thành phần khác của thuốc cũng bị hấp phụ và đưa rất nhiều tạp vào thuốc tiêm.

#### **4.6.3. Tác hại của chất gây sốt**

Khi tiêm thuốc có chất gây sốt cho người bệnh, tùy theo lượng chất gây sốt đã tiêm mà cơ thể có những phản ứng sinh học khác nhau như: rùng mình, rét run, đau nhức chân tay, đau đầu, khó thở; trường hợp nặng gây tím tái, sốt cao (dùng thuốc hạ sốt không có tác dụng) và có thể gây tử vong.

#### **4.6.4. Biện pháp phòng tránh chất gây sốt**

Để sản phẩm thuốc tiêm không bị nhiễm chất gây sốt cần phải áp dụng các biện pháp sau:

- Các phương tiện, thiết bị sử dụng trong pha chế, sản xuất thuốc tiêm phải vô khuẩn và đã được loại chất gây sốt bằng các biện pháp thích hợp.

- Dùng nước mới cất trong vòng 24 giờ hoặc nước cất được bảo quản vô khuẩn.

- Hoá chất phải là hoá chất tinh khiết, không có chất gây sốt.

- Bao bì đóng thuốc phải sạch, vô khuẩn và đã được xử lý loại chất gây sốt bằng biện pháp thích hợp.

- Thuốc tiêm phải được tiệt khuẩn ngay sau khi pha.

#### **4.6.5. Kiểm tra chất gây sốt trong thuốc tiêm**

Tất cả các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều trên 15 ml hoặc theo yêu cầu quy định riêng đều phải kiểm tra chất gây sốt. Để kiểm tra phát hiện chất gây sốt trong các chế phẩm thuốc tiêm, Dược điển Việt Nam V (phụ lục 13.4, trang PL-298) cũng như Dược điển các nước đều qui định thử phát hiện chất gây sốt trong thuốc tiêm trên thỏ.

#### **4.7. Nội độc tố vi khuẩn**

Phép thử nội độc tố vi khuẩn thực hiện trong những trường hợp có qui định trong chuyên luận (Dược điển Việt Nam V, phụ lục 13.2, trang PL-293) hoặc theo yêu cầu quy định riêng để phát hiện hoặc định lượng nội độc tố vi khuẩn trong thuốc tiêm.

### **5. SINH KHẢ DỤNG CỦA THUỐC TIÊM**

#### **5.1. Ảnh hưởng của các yếu tố dược học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm**

##### **5.1.1. Độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất**

Với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp, dược chất phải trải qua giai đoạn hấp thu để đến được cơ quan đích. Bước chậm nhất có ảnh hưởng quyết định đến

mức độ và tốc độ hấp thu dược chất từ liều thuốc đã tiêm là tốc độ hòa tan của các tiểu phân dược chất rắn vào dịch mô (nước) tại nơi tiêm thuốc và chỉ có phần dược chất ở dạng dung dịch mới có khả năng khuếch tán qua màng hấp thu.

Tốc độ hòa tan của các tiểu phân dược chất rắn trong thuốc tiêm hỗn dịch hoặc tiểu phân dược chất rắn bị tủa lại khi tiêm phụ thuộc trước hết vào kích thước tiểu phân dược chất rắn như đã trình bày trong mục 2.2.1. Có thể vận dụng đặc tính về kích thước tiểu phân chất rắn để kiểm soát thời gian tác dụng của thuốc.

Độ nhớt của hỗn dịch hay dung dịch tiêm làm thay đổi hệ số khuếch tán của dược chất. Khi độ nhớt cao, hệ số khuếch tán của dược chất giảm, làm giảm tốc độ hoà tan. Có thể tăng độ nhớt của thuốc tiêm để kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

### **5.1.2. Hệ số phân bố dầu nước của dược chất**

Màng sinh học với đặc tính thân lipid nên được coi là hàng rào lipid đối với sự thâm của các phân tử dược chất. Tính thân lipid của phân tử dược chất được xác định bởi hệ số phân bố dầu - nước của dược chất đó. Dược chất có hệ số phân bố dầu - nước cao sẽ có tốc độ khuếch tán qua màng cao hơn.

Đối với thuốc tiêm có dược chất là muối của các acid yếu hoặc base yếu, biện pháp bào chế có thể tác động để tăng sinh khả dụng của thuốc tiêm là điều chỉnh pH của thuốc tiêm

### **5.1.3. Mức độ đẳng trương của thuốc tiêm**

Các công thức thuốc tiêm đều phải được tính toán và cho thêm các chất tan thích hợp để thuốc đẳng trương với dịch cơ thể. Mức độ đẳng trương của thuốc tiêm có ảnh hưởng nhất định đến sinh khả dụng của thuốc: khi tiêm một dung dịch nhược trương, để lập lại cân bằng áp suất thẩm thấu, nước sẽ di chuyển khỏi chỗ tiêm thuốc làm tăng nồng độ của dược chất tại chỗ tiêm, do đó làm tăng tốc độ khuếch tán dược chất qua màng. Trái lại, khi tiêm một dung dịch ưu trương, nước sẽ được huy động tới chỗ tiêm để lập lại cân bằng về áp suất thẩm thấu, làm giảm nồng độ dược chất tại chỗ tiêm thuốc, làm giảm tốc độ khuếch tán dược chất qua màng.

### **5.1.4. Thể tích tiêm**

Xét định luật Fick trong điều kiện "sinh"  $\frac{dq}{dt} = \frac{A_1}{V_1} K$ .

Trong đó  $\frac{dq}{dt}$  là tốc độ hấp thu dược chất qua màng,  $A_1$  là tổng lượng

dược chất tại nơi tiêm tại bất kì thời điểm nào. Nếu thể tích  $V_1$  giảm thì tốc độ hấp thu sẽ tăng lên. Điều đó có nghĩa là nếu cùng một lượng dược chất pha và tiêm với một thể tích nhỏ sẽ làm tăng hấp thu thuốc, đồng thời giảm thể tích tiêm còn giúp giảm đau khi tiêm. Như vậy, có thể làm tăng tốc độ hấp thu dược chất, rút ngắn thời gian tiêm tằng khi tiêm thuốc bằng cách tăng nồng độ dược chất phù hợp với độ tan của dược chất.

### **5.1.5. Cấu trúc hoá lý của thuốc tiêm**

Các thuốc tiêm có cấu trúc hoá lý khác nhau sẽ có tốc độ giải phóng dược chất từ dạng thuốc khác nhau và chính tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi dạng thuốc là bước hạn chế tốc độ và mức độ hấp thu dược chất từ liều thuốc đã tiêm.

Tốc độ giải phóng dược chất ra khỏi các thuốc tiêm có cấu trúc hoá lý khác nhau giảm dần từ dung dịch nước, hỗn dịch nước, dung dịch dầu, hỗn dịch dầu. Thậm chí cùng là dung dịch dầu, nhưng dùng các dầu khác nhau cũng cho những thuốc tiêm có hiệu lực khác nhau.

Như vậy, có thể xây dựng các công thức thuốc tiêm có tốc độ hấp thu dược chất được kiểm soát bằng cách thay đổi dung môi và cấu trúc hoá lý của chế phẩm thuốc.

### **5.1.6. Tương tác giữa dược chất với các thành phần khác trong dạng thuốc**

Các thành phần được gọi là các chất trợ (chất không có tác dụng dược lý) trong một công thức thuốc tiêm có thể ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu dược chất. Nhất là các chất có phân tử lượng lớn thường không có khả năng hấp thu do rất khó vượt qua màng bằng cách thẩm lọc hoặc bằng cách hòa tan trong lipid và khuếch tán thụ động qua màng. Khi dược chất bị hấp phụ hoặc tạo phức với các tác nhân này thì dược chất sẽ không được hấp thu, mà chỉ dược chất ở dạng tự do mới được hấp thu.

Nếu phức hợp với dược chất dễ dàng phân ly để trả lại dược chất ở dạng tự do thì sinh khả dụng của thuốc không bị giảm. Ví dụ: tương tác giữa một lượng nhỏ calci pantothenat và streptomycin (hoặc dihydrostreptomycin) đã làm giảm độc tính cấp của thuốc khi tiêm dưới da chuột do làm chậm tốc độ hấp thu dược chất nhưng độc tính trường diễn của thuốc không giảm chứng tỏ thuốc vẫn được hấp thu hoàn toàn.

Ngược lại, sự hình thành phức hợp giữa dược chất với các chất có đặc tính hòa tan tốt trong lipid hơn bản thân dược chất sẽ làm tăng hấp thu dược chất. Ví dụ: phức hợp giữa prednisolone và dialkylpropionamid đã làm tăng hấp thu dược chất prednisolone qua màng.

## **5.2. Ảnh hưởng của yếu tố sinh học đến sinh khả dụng của thuốc tiêm**

### **5.2.1. Đường tiêm thuốc**

Tiêm thuốc trực tiếp vào mạch máu không có bước: hấp thu, vì vậy các yếu tố sinh lý không có tác động gì tới sự hấp thu dược chất như khi tiêm bắp hay tiêm dưới da. Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào thời gian bán thải của chất và liều thuốc đã tiêm và thường rất ngắn. Nếu muốn duy trì nồng độ dược chất trong máu ở mức nồng độ điều trị phải áp dụng tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục.

Đối với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp, dược chất phải qua hấp thu vào tuần hoàn máu. Nồng độ dược chất đạt được trong máu thường thấp hơn so với khi tiêm tĩnh mạch (cùng liều tiêm) nhưng lại duy trì được nồng độ dược chất trong máu lâu hơn. Mức độ và tốc độ hấp thu dược chất từ chỗ tiêm vào tuần hoàn phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố sinh học thuộc về người dùng thuốc, mà trước hết là mức độ tưới máu đến chỗ tiêm thuốc.

- Tiêm bắp dược chất được hấp thu nhanh hơn khi tiêm dưới da, do các mô cơ có nhiều mạch máu hơn so với các mô dưới da.

- Tăng hoạt động của cơ bắp sau khi tiêm thuốc sẽ làm tăng mức độ tưới máu tới vùng cơ đó và có thể làm tăng tốc độ hấp thu dược chất từ chỗ tiêm. Ví dụ khi tiêm hỗn dịch procain penicilin G cho các bệnh nhân nằm tại bệnh viện và các bệnh nhân điều trị ngoại trú, người ta thấy rằng  $C_{max}$  đạt được sau 1-2 giờ tương ứng với nhóm bệnh nhân nội trú là 0,29 UI/ml và trên nhóm bệnh nhân ngoại trú là 0,72 UI/ml và  $C_{max}$  còn cao hơn ở các bệnh nhân ngoại trú có hoạt động thể thao trong khi dùng thuốc.

- Tình trạng của mô ở chỗ tiêm thuốc: Sẹo làm thay đổi hệ mạch máu tại chỗ có sẹo, nếu tiêm thuốc vào vết sẹo sẽ làm giảm hấp thu dược chất.

- Cùng là tiêm bắp nhưng các cơ khác nhau có ảnh hưởng nhất định đến sinh khả dụng của thuốc do mật độ mạch máu khác nhau. Ví dụ, tiêm lidocain vào cơ delta ở cánh tay cho nồng độ lidocain trong huyết tương cao hơn khi tiêm vào cơ đùi và càng cao hơn khi tiêm vào cơ mông.

- Tiêm bắp sâu (3-5 cm tức là chọc kim vào đến các mô mỡ sẽ làm chậm tốc độ hấp thu thuốc so với khi tiêm bắp nông. Tiêm bắp sâu cần áp dụng khi muốn thuốc được lưu giữ lâu ở bắp.

### **5.2.2. Tuổi của người bệnh**

Khi tuổi càng cao, mô mỡ càng giảm và hệ số thanh thải của gan, thận đều giảm nên tuổi của người bệnh có ảnh lớn đến sự hấp thu và thải trừ được chất khi tiêm thuốc. Người già có mô mỡ giảm, làm giảm thời gian lưu thuốc tại mô, nhất là đối với các dược chất có hệ số phân bố D/N cao, nên sinh khả dụng thường cao hơn so với người trẻ. Trẻ sơ sinh, trẻ em có tổng lượng nước cao so với cân nặng nên có thể tích phân bố (Vd) lớn, nồng độ dược chất trong máu thường thấp hơn so với người lớn nếu tính liều theo mg/kg cân nặng. Do vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc tiêm cho những đối tượng bệnh nhân này.

### **5.2.3. Tình trạng bệnh tật**

Các bệnh nhân suy tim lưu lượng máu tưới tới các cơ bị giảm do đó mức độ và tốc độ hấp thu thuốc sau khi tiêm bắp ở các bệnh nhân này thường bị giảm. Đối với các bệnh nhân ung thư quá trình chuyển hoá thuốc nói chung tăng lên nên nồng độ thuốc ở mô thường thấp hơn.

*Tóm lại*, tùy theo mong muốn dược chất từ liều thuốc tiêm sẽ được hấp thu nhanh hay chậm, tùy thuộc vào thể tích thuốc cần tiêm, tùy thuộc vào khoảng liều, tùy thuộc vào tình trạng bệnh tật, tuổi và giới tính của bệnh nhân mà xác định đường tiêm, vị trí tiêm cho thích hợp để phát huy được tác dụng điều trị của thuốc tiêm một cách tốt nhất.

## **6. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM**

### **6.1. Thuốc tiêm prednisolon 2%**

1) Prednisolon natri phosphat	20 mg
2) Niacinamid	25 mg
3) Dinatri edetat	0,5 mg
4) Natri bisulfít	1 mg
5) Phenol	5 mg
6) Dung dịch NaOH M vừa đủ	pH = 7 - 8
7) Nước để pha tiêm vừa đủ	1 ml

### **6.2. Thuốc tiêm Vitamin C 5%**

1) Acid ascorbic	5,0 g
2) Natri hydrocarbonat	2,365 g

- |                            |         |
|----------------------------|---------|
| 3) Natri metabisulfit      | 0,100 g |
| 4) Dinatri edetat          | 0,020 g |
| 5) Nước để pha tiêm vừa đủ | 100 ml  |

**6.3. Thuốc tiêm gentamicin 40mg/ml**

- |   |            |
|---|------------|
| 1) Gentamicin (dùng dạng sulfat)                          | 40 mg      |
| 2) Natri metabisulfit                                     | 3,2 mg     |
| 3) Dinatri edetat   | 0,1 mg     |
| 3) Methyl paraben   | 1,8mg      |
| 4) Propyl paraben   | 0,02 mg    |
| 5) D.dịch NaOH M hoặc H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> M vđ | pH 3,0-5,5 |
| 6) Nước để pha tiêm vừa đủ                                | 1 ml       |

**6.4. Thuốc tiêm đông khô vitamin B-complex**

- |                            |               |
|----------------------------|---------------|
| 1) Thiamin hydrochlorid    | 50 mg         |
| 2) Pyridoxin hydrochlorid  | 250 mg        |
| 3) Cyanocobalamin          | 5000 mcg      |
| 4) Manitol hoặc dextran    | 60mg          |
| 5) D.dịch NaOH M vđ        | pH: 3.5 - 4.5 |
| 6) Nước để pha tiêm vừa đủ | 3 ml          |

**Dung môi kèm theo:**

- |                            |      |
|----------------------------|------|
| 1) Alcol benzylic          | 60mg |
| 2) Natri acetat            | 50mg |
| 3) Nước để pha tiêm vừa đủ | 5ml  |

**6.5. Thuốc tiêm đông khô omeprazol 40 mg**

- |                            |              |
|----------------------------|--------------|
| 1) Omeprazol               | 40 mg        |
| 2) Manitol                 | 150mg        |
| 4) D.dịch NaOH M vđ        | pH: 9,5,10-5 |
| 4) Nước để pha tiêm vừa đủ | 1,5 ml       |

**Dung môi kèm theo:**

- |                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1) PEG 400                 | 400mg |
| 2) Acid citric             | 1mg   |
| 3) Nước để pha tiêm vừa đủ | 1ml   |

**6.6. Thuốc tiêm adrenalin 0,1%**

- |                        |         |
|------------------------|---------|
| 1) Adrenalin bitartrat | Một gam |
|------------------------|---------|



2) Natri clorid		8,0 g
3) Natri metabisulfid		1,0 g
4) Acid hydrocloric vừa đủ	pH 2,5 – 4,5	
5) Nước cất pha tiêm	vừa đủ	1000 ml

#### 6.7. Thuốc tiêm calcitriol

1) Calcitriol		1 mg
2) Polysorbat 20		4 mg
3) Natri clorid		1,5 mg
4) Natri ascorbat		10 mg
5) Dinatri phosphat khan		7,6 mg
6) Mononatri phosphat.1H <sub>2</sub> O		1,8 mg
7) Dinatri edetat.2H <sub>2</sub> O		1,1 mg
8) Nước cất pha tiêm vừa đủ		1,0 ml

#### 6.8. Thuốc tiêm vitamin A (Astra)

1) Vitamin A (retinol palmitat)		50.000 UI
2) Polysorbat 80		12%
3) Clorobutanol		0,5%
4) Acid citric		0,1%
5) BHA		0,03%
6) BHT		0,03%
7) Natri hydroxyd vừa đủ	pH = 6,5 – 7,1	
8) Nước cất pha tiêm vừa đủ		2 ml

### CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày ưu nhược điểm của các dạng thuốc tiêm?
2. Phân tích vai trò của các tá dược dùng trong bào chế thuốc tiêm?
3. So sánh ưu nhược điểm của 3 phương pháp tiệt khuẩn thuốc tiêm: tiệt khuẩn bằng nhiệt khô, tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm và tiệt khuẩn bằng phương pháp lọc.
4. So sánh ưu nhược điểm, phạm vi áp dụng và quy trình bào chế các dạng thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm nhũ tương?
5. Phân tích các yếu tố dược học ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc tiêm?
6. Phân tích các yếu tố sinh học ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc tiêm?

## BÀI 6

### THUỐC NHỎ MẮT

#### MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được thành phần, kỹ thuật bào chế và yêu cầu chất lượng của thuốc nhỏ mắt*
- 2. Phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu dược chất từ thuốc nhỏ mắt và biện pháp nâng cao sinh khả dụng khi xây dựng công thức thuốc nhỏ mắt.*
- 3. Giải thích được đặc điểm, trình tự pha chế một số công thức thuốc nhỏ mắt thường gặp.*

#### 1. ĐẠI CƯƠNG

##### 1.1. Định nghĩa

Thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hay nhiều hoạt chất, dùng để nhỏ vào mắt. Chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng khô (bột, bột đông khô, viên nén) vô khuẩn, được hòa tan hoặc phân tán vào một chất lỏng vô khuẩn thích hợp khi dùng.

Thực ra, để điều trị các bệnh về mắt, có nhiều loại thuốc với các dạng bào chế khác nhau, đường dùng khác nhau, nhưng dạng thuốc có tác dụng tại chỗ được sử dụng phổ biến hơn cả. Sở dĩ nhóm thuốc có tác dụng tại chỗ được ưa chuộng như vậy là vì đường dùng này thuận tiện, dễ sử dụng, người bệnh có thể tự dùng theo chỉ định của thầy thuốc. Hơn nữa, dược chất tập trung chủ yếu ở mắt và chỉ có một phần rất nhỏ dược chất được hấp thu vào tuần hoàn máu, hạn chế được nhiều tác dụng phụ của thuốc. Thuốc tại chỗ dùng trong nhãn khoa, ngoài thuốc nhỏ mắt còn có một số dạng bào chế khác như:

*Thuốc mỡ tra mắt:* Thành phần chủ yếu là hỗn hợp tá dược vaselin trắng, lanolin và dầu khoáng. Thuốc có thể chất mềm, mịn màng khi dùng được tra

vào bờ mi mắt. So với thuốc nhỏ mắt, sinh khả dụng của dược chất từ dạng mỡ tra mắt thường vượt trội do: thời gian tiếp xúc của thuốc với niêm mạc mắt kéo dài, ít bị pha loãng bởi nước mắt, không bị loại trừ theo ống mũi lệ, thuốc được giải phóng từ từ do tác động của mỗi lần chớp mắt. Tuy nhiên, dạng mỡ tra mắt có nhược điểm là làm mờ mắt tạm thời mỗi khi tra thuốc nên thường phải dùng vào buổi trưa hoặc buổi tối trước khi bệnh nhân đi ngủ.

*Kính tiếp xúc:* Là loại không chứa dược chất, dùng để hiệu chỉnh thị lực cho mắt. Cũng có loại kính tiếp xúc chứa dược chất dùng để điều trị các bệnh về mắt. Để sử dụng kính tiếp xúc có hiệu quả và an toàn, cần có các dung dịch rửa kính phù hợp.

*Hệ điều trị ở mắt:* Có dạng hình đĩa mỏng, nhỏ đặt trong túi cùng kết mạc. Đây là một dạng bào chế nhằm duy trì sự giải phóng dược chất đều đặn ở mức nồng độ có tác dụng điều trị, giúp giảm số lần dùng thuốc.

*Hệ điều trị có cấu tạo vi tiểu phân:* Sử dụng các polymer thích hợp nhằm chuyển dược chất thành cấu trúc nanocapsule bằng kỹ thuật thích hợp, rồi phân tán vào chất dẫn như dạng hỗn dịch nhỏ mắt. Dược chất từ nanocapsule được giải phóng đều đặn và kéo dài sự hấp thu.

Trong số các dạng bào chế kể trên, thuốc nhỏ mắt là dạng bào chế phổ biến trên thị trường, nên trong giáo trình này chúng tôi chủ yếu đề cập đến các yếu tố liên quan đến đặc điểm, thành phần, việc xây dựng công thức bào chế và sinh khả dụng của dạng thuốc nhỏ mắt.

## **1.2. Thành phần thuốc nhỏ mắt**

Thuốc nhỏ mắt gồm có bốn thành phần chính bao gồm: dược chất, dung môi, tá dược, bao bì.

### **1.2.1. Dược chất**

Do thuốc nhỏ mắt thường sử dụng I đến II giọt mỗi lần và thời gian thuốc lưu trên mắt tối đa chỉ 20 phút. Vì vậy, dược chất dùng trong thuốc nhỏ mắt phải có tác dụng mạnh ở nồng độ thấp. Mặt khác, thuốc nhỏ mắt là chế phẩm vô khuẩn nên yêu cầu dược chất phải có độ tinh khiết hóa học cao.

Dược chất được dùng để bào chế thuốc nhỏ mắt rất đa dạng, dựa trên tác dụng dược lý, có thể chia thành các nhóm sau:

### *Thuốc gây tê bề mặt*

Thường dùng rất phổ biến trong nhãn khoa, khi khám và điều trị mắt nhiều thủ thuật cần phải gây tê như đo nhãn áp, soi góc tiền phòng, một số thủ thuật như lấy dị vật, thông lệ đạo,... và hầu hết các phẫu thuật ở mắt. Một số dược chất hay sử dụng như: tetracain hydroclorid, cocain hydroclorid, proparacain hydroclorid.

### *Thuốc gây giãn đồng tử*

Bao gồm thuốc cường giao cảm và hủy giao cảm như: phenylephedrin hydroclorid, adrenalin, homatropin hydroclorid, atropin sulfat, topicamide,...

### *Kháng sinh*

Để lựa chọn được kháng sinh điều trị bệnh về nhãn khoa, cần phải xác định được loại vi khuẩn gây bệnh. Các kháng sinh hay được sử dụng như: Cloraphenicol 0,4%, tetracyclin 1%, tobracyclin sulfat 0,3%, ciprofloxacin 0,3%,...

### *Thuốc sát khuẩn*

Bao gồm các muối vô cơ và hữu cơ của các kim loại như: kẽm sulfat, argyrol, bạc nitrat, thimerosal,...

### *Thuốc chống viêm*

Thường dùng một số corticosteroid như: hydrocortisol, prednisolon, dexamethazon,... các dược chất này có thể được kết hợp với kháng sinh để tăng khả năng chống viêm như: tobradex, polydexa,... tuy nhiên, trong khi sử dụng có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn như: tăng nhãn áp, chậm lành vết thương giác mạc, nhiễm khuẩn thứ phát. Các thuốc chống viêm non-steroid (natri diclofenac, indomethacin) không được sử dụng để bào chế thuốc nhỏ mắt.

### *Các vitamin*

Hay dùng vitamin A, vitamin B<sub>2</sub>, vitamin C,... đây là các yếu tố cần thiết cho việc tổng hợp collagen, priteoglycan của mô giác mạc, đồng thời giúp duy trì các hoạt động của mô giác mạc, kết mạc, điều hòa chức năng thị giác và hoạt động của niêm mạc.

### **1.2.2. Dung môi**

Dung môi dùng trong bào chế thuốc nhỏ mắt là chủ yếu là nước cất vô khuẩn. Dầu thực vật cũng được sử dụng làm dung môi, hay dùng dầu thầu dầu do loại dầu này có đặc tính làm dịu niêm mạc. Ngoài ra, có thể dùng hỗn hợp dung môi để làm tăng độ tan, độ ổn định của dược chất tại vùng trước giác mạc.

### **1.2.3. Tá dược**

Tùy theo tính chất lý, hóa học của dược chất mà nhà bào chế có thể sử dụng thêm các tá dược khác nhau nhằm làm tăng độ ổn định, tăng sinh khả dụng cho chế phẩm. Một số nhóm tá dược thường được dùng trong công thức thuốc nhỏ mắt như:

- Chất sát khuẩn
- Chất điều chỉnh pH
- Chất đẳng trương
- Chất chống oxy hóa
- Chất làm tăng độ nhớt
- Chất hoạt động bề mặt

#### **1.2.3.1. Chất sát khuẩn**

Chất sát khuẩn được thêm vào thành phần của thuốc nhỏ mắt với nồng độ thích hợp để duy trì độ vô khuẩn cho thuốc trong quá trình bào chế và trong quá trình sử dụng thuốc.

Thuốc nhỏ mắt nếu không vô khuẩn sẽ làm tổn thương mắt, để đảm bảo thuốc nhỏ mắt đạt yêu cầu về độ vô khuẩn thì thuốc nhỏ mắt phải được tiến hành bào chế trong điều kiện môi trường vô khuẩn, các thiết bị vô khuẩn và thuốc phải được tiệt khuẩn sau khi pha chế.

Tuy nhiên, thuốc nhỏ mắt thường được đóng gói với liều lượng lớn, được dùng cho nhiều lần trong thời gian dài nên khó tránh được sự nhiễm khuẩn từ môi trường. Chính vì vậy trong công thức thuốc nhỏ mắt thường có thêm chất sát khuẩn, với vai trò là để tiêu diệt ngay các vi khuẩn rơi vào trong thuốc nhỏ mắt.

Chất sát khuẩn dùng trong thuốc nhỏ mắt phải đạt một số yêu cầu sau:

- Có phổ rộng, tác dụng nhanh
- Không độc, không gây dị ứng, không gây kích ứng mắt
- Hòa tan tốt trong dung môi pha nước nhỏ mắt
- Không tương kỵ với các thành phần khác có trong thuốc
- Bền vững về mặt hóa học, không bị biến màu

Trong thực tế, khó có thể tìm thấy một chất sát khuẩn nào đáp ứng được đầy đủ tất cả các yêu cầu trên. Vì vậy, người bào chế cần phải căn cứ vào các đặc tính của dược chất cũng như các thành phần khác trong công thức để lựa chọn chất sát khuẩn phù hợp.

Một số chất sát khuẩn thường gặp:

*Benzalkonium clorid:*

Là một chất sát khuẩn mạnh, có tác dụng trên vi khuẩn Gr(+) tốt hơn trên vi khuẩn Gr(-). Benzalkonium clorid bền vững trong môi trường pH từ 5 -8 và ổn định trong khoảng nhiệt độ rộng nên có thể tiệt trùng bằng nồi hấp mà không mất tác dụng bảo quản ở nhiệt độ phòng. Benzalkonium clorid được dùng rộng rãi nhất với nồng độ 0,01 - 0,02% trong các công thức thuốc nhỏ mắt, thường được phối hợp với dinatri edetat để tăng khả năng diệt khuẩn. Ngoài ra, benzalkonium clorid còn có khả năng làm tăng tính thấm, tăng khả năng hấp thu của dược chất qua giác mạc.

*Các hợp chất thủy ngân hữu cơ:*

*Thimerosal* có hoạt tính tốt ở pH trung tính và kiềm, có thể thay thế benzalkonium clorid và các muối phenyl thủy ngân khác. Thimerosal ổn định ở nhiệt độ cao nên có thể tiệt khuẩn được bằng nồi hấp, nhưng lại không bền với ánh sáng. Khả năng oxy hóa trong dung dịch tăng lên khi có mặt vết các kim loại. Sự có mặt của natri metabisulfit, acid edetic, natri edetat trong dung dịch làm giảm tính sát khuẩn của thimerosal. Trong dung dịch thimerosal được dùng với nồng độ 0,001 - 0,15%.

*Các muối phenyl thủy ngân:* hay sử dụng phenyl thủy ngân acetat và phenyl thủy ngân nitrat, phenyl thủy ngân borat. Chúng có hoạt tính diệt khuẩn

tốt trong khoảng pH rộng, thường dùng ở pH kiềm, tuy nhiên cũng có hiệu quả ở pH acid nhẹ. Khi bị chiếu sáng hay để lâu ngoài ánh sáng dung dịch hợp chất phenyl thủy ngân tạo ra cặn màu đen của thủy ngân kim loại. Dung dịch có thể tiệt trùng bằng nồi hấp. Sự có mặt của natri metabisulfit, acid edetic, natri edetat trong dung dịch làm giảm tính sát khuẩn. Trong dung dịch các muối phenyl thủy ngân được dùng với nồng độ 0,002 - 0,004%.

### *Clohexidin acetat*

Hoạt tính kháng khuẩn trên vi khuẩn Gr(+) tốt hơn Gr(-), hoạt tính tối đa thể hiện rõ ở pH 5-7, khi pH lớn hơn 8 clohexidin có thể bị kết tủa do đó giảm hiệu quả diệt khuẩn. tương kỵ với các anion. Clohexidin acetat phối hợp với benzalkonium clorid, alcol benzylic mang lại hiệu quả diệt khuẩn cao hơn. Bị phân hủy khi nhiệt độ cao hơn 150°C, do đó cần chú ý khi tiệt trùng dung dịch bằng nồi hấp. Dùng clohexidin acetat với nồng độ 0,01%.

### *1.2.3.2. Chất điều chỉnh pH*

Thuốc nhỏ mắt phải có pH phù hợp với nước mắt, pH của nước mắt thay đổi từ 6,3 – 8,6, trung bình khoảng 7,4. Nước mắt có khả năng đệm để trung hòa các dung dịch đưa vào mắt có pH 3,5 – 10,5 với lượng rất nhỏ từ I đến II giọt.

Thêm các chất điều chỉnh pH vào dung dịch thuốc nhỏ mắt với mục đích: làm tăng độ tan của dược chất, giúp dược chất có độ ổn định cao nhất, tăng tác dụng diệt khuẩn của chất sát khuẩn. Ngoài ra, pH phù hợp sẽ giảm kích ứng mắt, không gây phản xạ tăng tiết nước mắt, giảm rửa trôi liều thuốc đã nhỏ.

Một số dung dịch thường dùng để điều chỉnh pH của dung dịch thuốc nhỏ mắt:

- Dung dịch acid boric 1,9%: có pH 5 nên thích hợp để pha các thuốc nhỏ mắt có dược chất dễ tan và ổn định ở pH acid.

- Hệ đệm boric- borat: Là một hệ đệm được dùng khá phổ biến để điều chỉnh pH của nhiều thuốc nhỏ mắt. Ngoài tác dụng đệm, bản thân dung dịch còn có tác dụng sát khuẩn và khá thích ứng với niêm mạc mắt.

- Hệ đệm phosphat: Được pha từ muối natri dihydro phosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) và dinatri hydro phosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) theo những tỷ lệ khác nhau để tạo ra các

dung dịch đệm có pH thay đổi từ 5,9 đến 8,0. Cũng có thể dùng dung dịch đệm phosphat pha từ muối natri dihydro phosphat và natri hydroxyd với những tỷ lệ khác nhau để tạo ra các dung dịch có pH mong muốn.

- Hệ đệm citric - citrat: Pha từ acid citric và muối citrat hoặc từ acid citric và natri hydroxyd với tỷ lệ khác nhau để tạo ra các dung dịch đệm có pH khác nhau. Ngoài tác dụng điều chỉnh pH, hệ đệm này còn có tác dụng khóa các ion kim loại nặng do đó thích hợp dùng cho các thuốc nhỏ mắt có được chất dễ bị oxy hóa.

#### *1.2.3.3. Chất đẳng trương*

Mục đích thêm chất đẳng trương vào thuốc nhỏ mắt là để tạo áp suất thẩm thấu của thuốc nhỏ mắt bằng với áp suất thẩm thấu của dịch nước mắt để thuốc không gây kích ứng mắt, không gây phản xạ tăng tiết nước mắt và rửa trôi thuốc. Các chất đẳng trương hay dùng là: natri clorid, kali clorid, glucose, manitol,...

Áp suất thẩm thấu của nước mắt tương ứng với áp suất thẩm thấu của dung dịch NaCl 0,9%. Nếu dung dịch NaCl có nồng độ từ 0,7 đến 1,4% sẽ không gây kích ứng mắt.

#### *1.2.3.4. Chất làm tăng độ nhớt*

Thêm chất làm tăng độ nhớt vào dung dịch thuốc nhỏ mắt nhằm làm cản trở tốc độ rút và rửa trôi liều thuốc đã nhỏ vào mắt, kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc, tạo điều kiện cho dược chất được hấp thu tốt hơn.

Các chất tăng độ nhớt hay dùng là các polyme tan trong nước như:

##### *Methylcellulose:*

Có thể dùng với nồng độ 0,25% (loại có độ nhớt 4000 cps) và 1% (loại có độ nhớt 25 cps). Khi tăng nhiệt độ, độ tan của methylcellulose trong nước giảm và bị tủa lại, nhưng khi để nguội nó không hòa tan hoàn toàn trở lại như trước. Vì thế khi dùng methylcellulose để làm tăng độ nhớt của chế phẩm thuốc nhỏ mắt thì không nên tiệt khuẩn chế phẩm bằng nhiệt.

##### *Hydroxypropylmethylcellulose:*

Dùng với nồng độ 0,5% tạo ra dung dịch có độ nhớt từ 1cps đến 30cps tùy theo pH của dung dịch.



*Alcol polyvinic:*

Dùng với nồng độ 1,4% cho một dung dịch có độ nhớt khoảng 4 - 6 cps. Alcol polyvinic có nhiều ưu điểm hơn methylcellulose, nó tương thích với nhiều dược chất thường gặp trong thuốc nhỏ mắt. Các thuốc nhỏ mắt có alcol polyvinic làm tăng độ nhớt vẫn có thể lọc được nên có thể triệt khuẩn bằng cách lọc qua màng 0,22 pm hoặc bằng nhiệt ẩm.

Một số chất khác cũng hay được sử dụng làm chất tăng độ nhớt như: Dextran 70 (0,1%), polyvinyl pyrolidon (0,1-2%), polyethylen glycol 300 hoặc polyethylen glycol 400 (0,2 - 1%). Tuy nhiên, cần chú ý khi thuốc nhỏ mắt có thêm các chất làm tăng độ nhớt sẽ rất khó lọc qua màng lọc, hiệu suất lọc thấp, kéo dài thời gian lọc, nhất là khi phải lọc một lượng lớn dung dịch.

*1.2.3.5. Chất chống oxy hóa*

Mục đích thêm chất chống oxy hóa vào thuốc nhỏ mắt là để bảo vệ dược chất, hạn chế đến mức thấp nhất sự oxy hóa dược chất.

Các chất chống oxy hóa thường dùng trong thuốc nhỏ mắt là natri sulfit, natri bisulfit và natri metabisulfit dùng với nồng độ 0,1 - 0,5%, natri thiosulfiat dùng với nồng độ 0,1 - 0,2%.

Để tăng tác dụng chống oxy hóa, có thể phối hợp các chất chống oxy hóa với chất hiệp đồng chống oxy hóa như natri edetat.

Ví dụ:

Thuốc nhỏ mắt natri diclofenac 0,1% có công thức:

Natri diclofenac	15,0 mg
Benzalkonium clorid	0,3 mg
Natri edetat	2,5 mg
Acid boric	230 mg
Natri clorid	2,0 mg
PVP K30	1,5 mg
Nước cất pha tiêm vừa đủ	5,0 ml

Natri edetat có tác dụng khóa các ion kim loại hóa trị 2, 3 dưới dạng phức chelat nên làm mất tác dụng của các ion này đối với quá trình oxy hóa dược chất. Ngoài ra, khi phối hợp cùng benzalkonium clorid còn làm tăng tác dụng sát khuẩn của benzalkoniun clorid.

Có thể sục khí nitơ vào dung dịch thuốc nhỏ mắt trước khi đóng lọ để hạn chế quá trình oxy hóa.

#### *1.2.3.6. Chất diện hoạt*

Sử dụng chất diện hoạt để làm tăng độ tan của dược chất ít tan, làm chất gây thấm khi pha hỗn dịch hoặc để làm tăng sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên, chúng có thể gây tổn thương mắt như: gây kích ứng mắt, chảy nước mắt, tổn thương giác mạc. Do vậy, chất diện hoạt được sử dụng hạn chế trong thuốc nhỏ mắt. Trong thực tế hay dùng chất diện hoạt không ion hóa, do ít ảnh hưởng đến mắt hơn các loại chất diện hoạt ion hóa. Các chất thường dùng như: polysorbat 20, 80 hoặc benzalkonium clorid vừa là chất có tác dụng sát khuẩn vừa có tác dụng hoạt động bề mặt.

#### *1.2.4. Bao bì*

Bao bì đựng thuốc nhỏ mắt yêu cầu có bộ phận nhỏ giọt tạo ra các giọt có dung tích 30 - 50  $\mu$ l, nguyên liệu có thể bằng thủy tinh, chất dẻo hay cao su. Bao bì cần phải được kiểm tra chất lượng và phải đạt các chỉ tiêu chất lượng mới được dùng để đóng thuốc. Nếu bao bì không đạt các chỉ tiêu chất lượng qui định trong Dược điển sẽ có thể xảy ra các tương tác với dược chất, dẫn đến giảm hiệu lực và độ an toàn khi sử dụng thuốc.

## **2. KỸ THUẬT BẢO CHẾ**

### **2.1. Chuẩn bị**

Trước khi tiến hành bào chế thuốc nhỏ mắt, cần phải chuẩn bị cơ sở vật chất, các thiết bị và dụng cụ, tất cả đều phải đảm bảo vô khuẩn.

### **2.2. Quy trình bào chế**

#### *2.2.1. Dung dịch thuốc nhỏ mắt*

Quy trình bào chế gồm có các giai đoạn: hòa tan, lọc, tiệt khuẩn, đóng thuốc, hoàn chỉnh chế phẩm, kiểm nghiệm thành phẩm, nhập kho.

- Hòa tan: tùy theo đặc tính của dược chất mà lựa chọn phương pháp hòa tan thích hợp. Nếu không cần sử dụng phương pháp hòa tan đặc biệt thì tiến hành hòa tan các chất phụ trước (chất tạo hệ đệm, chất sát khuẩn, chất chống oxy hóa, chất đăng trương) rồi mới hòa tan dược chất sau.

- Lọc: dung dịch thuốc nhỏ mắt phải được lọc qua vật liệu lọc thích hợp. Sử dụng phễu thủy tinh xốp G<sub>4</sub>, G<sub>3</sub> hoặc màng lọc có kích thước lỗ lọc từ 0,8 đến 0,45  $\mu\text{m}$ .

- Tiệt khuẩn: có thể áp dụng các phương pháp sau:

+ Tiệt khuẩn bằng nhiệt: áp dụng với thuốc nhỏ mắt có các thành phần bền với nhiệt. Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm ở 121°C trong 20 phút hoặc ở nhiệt độ 98 - 100°C trong 30 phút nếu thuốc nhỏ mắt có chất sát khuẩn.

+ Tiệt khuẩn bằng màng lọc: sử dụng màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,22  $\mu\text{m}$  hoặc màng lọc có kích thước nhỏ hơn. Áp dụng với những thuốc nhỏ mắt có thành phần không bền với nhiệt.

- Đóng thuốc: có thể đóng thuốc vào bao bì vô khuẩn trong môi trường vô khuẩn sau khi đã tiệt khuẩn một lượng lớn dung dịch, hoặc tiến hành đóng thuốc ngay sau khi lọc trong dung dịch rồi mới tiệt khuẩn.

- Hoàn chỉnh chế phẩm: bao gồm việc ghi nhãn, đóng gói.

- Kiểm nghiệm thành phẩm và nhập kho: chỉ tiến hành nhập kho khi kiểm nghiệm thành phẩm đạt các tiêu chuẩn chất lượng.

### 2.2.2. Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt

Thuốc nhỏ mắt phải vô khuẩn nhưng để đảm bảo ổn định kích thước tiểu phân dược chất trong quá trình bào chế không được tiệt khuẩn sản phẩm bằng nhiệt mà phải tiến hành pha chế - sản xuất trong điều kiện vô khuẩn

Dưới đây là quy trình bào chế hỗn dịch thuốc nhỏ mắt bằng phương pháp phân tán.

- Dùng dược chất ở dạng bột siêu mịn, vô khuẩn ( $\leq 50\mu\text{m}$ ).

- Pha dung dịch chất dẫn (môi trường phân tán): hòa tan các thành phần có trong công thức thuốc vào dung môi để thu được dung dịch chất dẫn, lọc trong dung dịch (nếu cần) và tiệt khuẩn dung dịch này bằng phương pháp tiệt

khuẩn thích hợp (lọc loại khuẩn hoặc tiệt khuẩn bằng nhiệt). Chú ý với thành phần polyme thì cần ngâm trước polyme với một lượng dung môi nhất định để cho polyme trương nở và hòa tan tốt hơn.

- Tạo khối bột nhão được chất: để dễ dàng phân tán được chất vào môi trường phân tán nên phối hợp bột được chất với một lượng vừa đủ dung dịch chất gây thấm hoặc môi trường phân tán đã chuẩn bị trên thành bột nhão đồng nhất.

- Phân tán bột nhão được chất vào dung dịch chất dẫn bằng dụng cụ hay thiết bị khuấy trộn thích hợp. Điều chỉnh thể tích vừa đủ theo công thức.

- Cho sản phẩm thu được đi qua thiết bị đồng nhất hóa để thu được hỗn dịch thuốc đồng nhất.

### **3. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG**

Thuốc nhỏ mắt phải đạt các yêu cầu chất lượng sau:

#### **3.1. Vô khuẩn**

Phải kiểm tra độ vô khuẩn của thuốc nhỏ mắt và khả năng duy trì độ vô khuẩn sau khi đã mở thuốc ra dùng. Tiến hành thử độ vô khuẩn theo phụ lục 13.7

#### **3.2. Độ trong**

Dung dịch thuốc nhỏ mắt phải trong suốt, không có các tiểu phân quan sát được bằng mắt thường. Hỗn dịch nhỏ mắt có thể lắng đọng khi để yên nhưng phải dễ dàng phân tán đồng nhất khi lắc và phải duy trì được sự phân tán đồng nhất đó trong khi nhỏ thuốc để sử dụng đúng liều.

#### **3.3. Kích thước tiểu phân**

Yêu cầu thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch không được có quá 20 tiểu phân có kích thước lớn hơn 25  $\mu\text{m}$  và không có quá 2 tiểu phân có kích thước lớn hơn 50  $\mu\text{m}$ , không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90  $\mu\text{m}$ . Cách tiến hành thử theo phụ lục 11.8 phần A.

#### **3.4. Giới hạn cho phép về thể tích**

+ 10% thể tích ghi trên nhãn

#### **3.5. Các yêu cầu khác**

Thử theo quy định trong chuyên luận riêng.

## 4. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG VÀ BIỆN PHÁP NÂNG CAO SKD CỦA THUỐC NHỎ MẮT

Sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt rất thấp, chỉ 1-3% lượng dược chất được có trong liều thuốc đã đưa vào mắt được thấm qua giác mạc và phân bố đến nơi tác dụng của các khoang ở trong mắt.

Sự hấp thu dược chất từ thuốc nhỏ mắt là một quá trình phức tạp, phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố. Trong đó có các yếu tố sinh lý liên quan đến giác mạc, kết mạc, đặc tính sinh lý của hệ thống nước mắt và các yếu tố dược học liên quan đến các thành phần trong công thức thuốc nhỏ mắt như nồng độ dược chất, đặc tính lý hóa của dược chất, mức độ đẳng trương với dịch nước mắt, độ nhớt, pH của chế phẩm,.....

### 4.1. Đặc điểm sinh lý của mắt

#### 4.1.1. Giác mạc

Giác mạc gồm 3 lớp mô xếp song song đó là: lớp biểu mô, lớp đệm và lớp nội mô.

Lớp biểu mô giác mạc là hàng rào ngăn cản sự thấm của các phân tử dược chất không thân lipid, nhưng các phân tử dược chất không ion hóa thì thấm tốt hơn.

Lớp đệm thành phần chủ yếu là collagen rất thân nước nên các phân tử dược chất thân nước và dạng ion hóa dễ đi qua

Lớp nội mô giàu phospholipid nên các phân tử dược chất thân lipid dễ đi qua lớp nội mô hơn.

Với cấu trúc của lớp giác mạc là lipid - nước - lipid thì sự thấm qua giác mạc của dược chất phụ thuộc rất lớn vào hệ số phân bố dầu/nước.

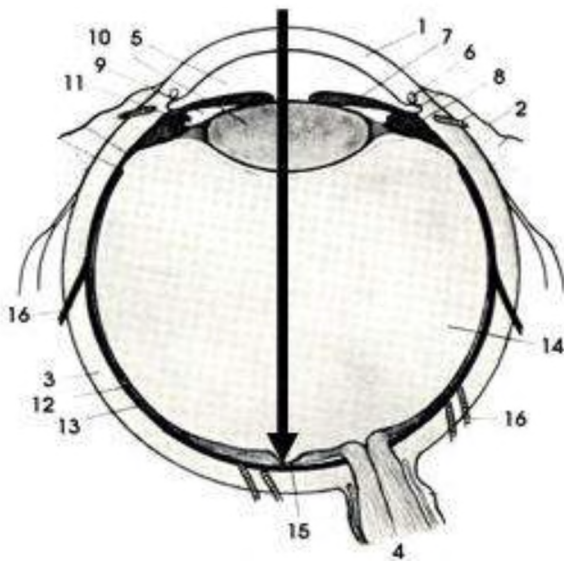
#### 4.1.2. Kết mạc

Kết mạc là niêm mạc nối liền mi mắt và giác mạc, có nhiều mạch máu, có tính thấm tốt với nhiều dược chất. Dược chất được hấp thu qua kết mạc chủ yếu đi vào tuần hoàn máu trước khi có thể đi vào các mô bên trong mắt. Nên hấp thu qua kết mạc là một yếu tố làm giảm SKD của loại thuốc nhỏ mắt cần thấm sâu vào các tổ chức bên trong giác mạc.

### 4.1.3. Hệ thống nước mắt

Nước mắt được tiết ra liên tục khoảng 1 $\mu$ l trong 1 phút, tạo ra một màng nước mắt bao phủ toàn bộ bề mặt của giác mạc và kết mạc. Khi nhỏ một giọt thuốc vào vùng trước giác mạc, một phần ngoài sức chứa của mắt một phần sẽ trào ra bên ngoài, một phần được rút rất nhanh theo ống mũi lệ để tự động thiết lập lại cân bằng thể tích sinh lý cho mắt. Khi thể tích nước mắt trở lại bình thường thì nước mắt vẫn tiếp tục tiết ra pha loãng lượng thuốc còn lại ở vùng trước giác mạc, làm giảm nồng độ dược chất, giảm tốc độ và mức độ khuếch tán dược chất qua giác mạc. Đặc biệt là khi thuốc nhỏ mắt có pH không giống như pH của nước mắt thì sẽ gây kích ứng cho mắt. Nước mắt tiết ra nhiều, thuốc sẽ bị rửa trôi càng nhiều hơn.

### Cấu tạo nhãn cầu



1. Giác mạc.
2. Kết mạc.
3. Củng mạc.
4. Thị thần kinh.
5. Tiên phòng.
6. ống Schlemm.
7. Mông mắt.
8. Thê mi.
9. Hậu phòng.
10. Thê thủy tinh.
11. Dây Zinn.
12. Hắc mạc.
13. Võng mạc.
14. Dịch kính.
15. Hoàng điem.
16. Tĩnh mạch xoãn.
17. Động mạch mí sau.

## 4.2. Biện pháp nâng cao sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt

Việc tác động vào các yếu tố sinh lý để nâng cao sinh khả dụng là một việc làm rất khó khăn, vì mắt là cơ quan rất nhạy cảm, lại có hàng rào sinh lý nước mắt bảo vệ. Để nâng cao được sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt, chúng ta cần tác động vào việc tối ưu hóa công thức bào chế để có thể kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc và tăng khả năng thấm của dược chất qua các lớp mô của giác mạc.

#### **4.2.1. Kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc**

##### ***Hạn chế kích ứng mắt***

Bằng cách đưa pH của dung dịch thuốc nhỏ mắt về gần với pH của nước mắt là 7,4. Tốt nhất là điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt về giá trị trung tính hoặc gần trung tính, lý tưởng nhất là bằng pH của dịch nước mắt nếu pH đó không ảnh hưởng đến độ tan hay độ ổn định của dược chất trong thuốc nhỏ mắt. Nếu dùng hệ đệm để điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt thì chỉ nên dùng hệ đệm có dung lượng đệm thấp, như vậy nước mắt mới có thể trung hòa nhanh chóng được pH của thuốc sau khi nhỏ.

##### ***Tăng độ nhớt cho thuốc nhỏ mắt***

Độ nhớt của thuốc nhỏ mắt tăng lên sẽ khó bị pha loãng bởi dịch nước mắt và làm chậm tốc độ rút thuốc khỏi giác mạc do đó thuốc có thời gian tiếp xúc với giác mạc dài hơn.

Để tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt có thể thêm vào công thức thuốc nhỏ mắt các polyme tan trong nước như: methylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, dextran, alcol polyvinin, polyethylen glycol 300, polyethylen glycol 400.

Độ nhớt tối ưu của thuốc nhỏ mắt khoảng 12 - 15 cps, nếu thuốc nhỏ mắt có độ nhớt cao quá mắt sẽ phản xạ tăng tiết nước mắt, tăng chớp mắt để thiết lập lại độ nhớt bình thường của dịch nước mắt.

Vì vậy, trong bào chế cần nghiên cứu nồng độ tối ưu của các polyme thích hợp để không gây kích ứng mắt mà vẫn kéo dài được thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc nhằm tăng sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt.

#### **4.2.2. Làm tăng tính thấm của giác mạc đối với dược chất**

##### ***Sử dụng chất tạo phức chelat với ion calci***

Chất hay được sử dụng để tạo phức với  $\text{Ca}^{++}$  là dinatri edetat, ion  $\text{Ca}^{++}$  trên màng biểu mô giác mạc bị khóa, làm rộng khoảng kẽ giữa các lớp biểu mô giác mạc nên các phân tử dược chất thấm qua dễ dàng hơn.

##### ***Sử dụng chất diện hoạt***

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng phần lớn các chất diện hoạt có tác động làm tăng tính thấm của các phân tử dược chất qua đường kẽ tế bào do tác động đến liên kết chặt chẽ giữa các tế bào.

Mặt khác, chất diện hoạt cũng làm giảm sức căng bề mặt giúp cho thuốc phân tán nhanh hơn vào màng nước mắt, tiếp xúc tốt hơn với giác mạc và kết mạc nên được hấp thu tốt hơn.

Các chất diện hoạt phải không gây kích ứng, các chất diện hoạt cation và anion thường được dùng trong nhãn khoa.

## **V. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC NHỎ MẮT**

### **1. Thuốc nhỏ mắt ofloxacin 0,3%**

Ofloxacin	15,0 mg
Benzalkonium clorid	0,3 mg
Natri edetat	2,5 mg
Manitol	230 mg
Acid citric	2,0 mg
Natri citrat	1,5 mg
Dung dịch NaOH vừa đủ	pH 5,5 - 7,5
Nước cất pha tiêm vừa đủ	5,0 ml

### **2. Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol**

Cloramphenicol	0,62 g
PEG 300	0,1327 ml
Thủy ngân phenyl borat	0,04 mg
Dung dịch NaOH vừa đủ	pH 5,4 - 5,8
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100,0 ml

### **3. Thuốc nhỏ mắt natri diclofenac 0,1%**

Natri diclofenac	15,0 mg
Benzalkonium clorid	0,3 mg
Natri edetat	2,5 mg
Acid boric	230 mg
Natri clorid	2,0 mg



PVP K30	1,5 mg
Nước cất pha tiêm vừa đủ	5,0 ml

#### **4. Thuốc nhỏ mắt neomycin sulfat**

Neomycin sulfat	350 000 UI
Polymycin B sulfat	600 000 UI
Dexamethason	0,10 g
Hydroxypropylmethyl cellulose	0,50 g
Benzalkonium clorid	0,01 g
Polysorbat 80	0,01 g
Acid citric và natri hydroxyd vừa đủ	6,5 - 7,5
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100,0 ml

#### **5. Thuốc nhỏ mắt fluorescein 2%**

Natri fluorescein	2,0 g
Thimerosal	0,004 g
Natri clorid	0,10 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100,0 ml

### **CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. So sánh thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt về thành phần?
2. Phân tích các biện pháp tác động nhằm nâng cao sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt?
3. Tại sao cần phải đẳng trương thuốc nhỏ mắt?
4. Đặc điểm sinh lý của mắt có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc nhỏ mắt?
5. Thuốc nhỏ mắt cần đảm bảo những yêu cầu chất lượng nào?

6. Vẽ sơ đồ quy trình bào chế dung dịch thuốc nhỏ mắt?
7. Mục đích làm tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt?
8. Phân tích đặc điểm công thức và trình bày quy trình bào chế các công thức thuốc nhỏ mắt sau:

**Thuốc nhỏ mắt ofloxacin 0,3%**

Ofloxacin	15,0 mg
Benzalkonium clorid	0,3 mg
Natri edetat	2,5 mg
Manitol	230 mg
Acid citric	2,0 mg
Natri citrat	1,5 mg
Dung dịch NaOH vừa đủ	pH 5,5 - 7,5
Nước cất pha tiêm vừa đủ	5,0 ml

**Thuốc nhỏ mắt neomycin sulfat**

Neomycin sulfat	350 000 UI
Polymycin B sulfat	600 000 UI
Dexamethason	0,10 g
Hydroxypropylmethyl cellulose	0,50 g
Benzalkonium clorid	0,01 g
Polysorbat 80	0,01 g
Acid citric và natri hydroxyd vừa đủ	6,5 - 7,5
Nước cất pha tiêm vừa đủ	100,0 ml

## BÀI 7

### CÁC DẠNG THUỐC BÀO CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT

#### MỤC TIÊU

- 1. Trình bày được khái niệm chiết xuất, dược liệu, dung môi và nguyên tắc, ưu - nhược điểm của phương pháp ngâm, ngâm kiệt, ngâm kiệt cải tiến.*
- 2. Phân tích được bản chất của quá trình chiết xuất và các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng dịch chiết.*
- 3. Trình bày được kỹ thuật bào chế cồn thuốc, cao thuốc, rượu thuốc*

#### 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHIẾT XUẤT

##### 1.1. Khái niệm

Chiết xuất là quá trình dùng dung môi thích hợp để hoà tan các chất có trong dược liệu, chủ yếu là các dẫn chất có tác dụng điều trị, sau đó tách ra khỏi phần không tan của dược liệu.

Phần dung môi đã hoà tan các chất tan được gọi là dịch chiết, phần không tan của dược liệu gọi là bã dược liệu, các chất có tác dụng điều trị trong dược liệu được gọi là hoạt chất. Các chất không có tác dụng điều trị, các chất gây khó khăn trong quá trình bảo quản (đường, tinh bột, pectin, gôm, chất nhầy, nhựa...) được gọi là tạp chất. Mục đích của chiết xuất không chỉ tạo ra các chế phẩm toàn phần (chứa hỗn hợp các hoạt chất) mà còn chiết tách riêng các hoạt chất tinh khiết.

Theo quan điểm hóa lý chiết xuất là quá trình di chuyển vật chất từ pha này sang pha khác khi hai pha tiếp xúc trực tiếp với nhau, trong đó dược liệu là pha rắn, dung môi là pha lỏng (quá trình chuyển thể).

## **1.2. Dược liệu và dung môi điều chế dịch chiết**

### **1.2.1. Dược liệu**

Dược liệu thực vật là nguyên liệu chính, có thể dùng lá, hoa, rễ, hạt, vỏ... những bộ phận có chứa hoạt chất. Ngoài ra còn có dược liệu động vật như: da, xương, sừng, gạc... là nguyên liệu để điều chế cao động vật. Để đạt được mục đích hoà tan chiết xuất cần chú ý đến thành phần phức tạp của dược liệu.

Màng tế bào có tính chất của màng thẩm tích, cho dung môi thẩm vào bên trong tế bào và cho các chất tan phân tử nhỏ khuếch tán qua, giữ lại các phân tử lớn trong tế bào. Với các dược liệu có cấu trúc mỏng manh như hoa, lá... dung môi dễ thẩm vào dược liệu, quá trình chiết xuất xảy ra dễ dàng. Ngược lại với dược liệu là hạt, thân, rễ... màng tế bào có cấu trúc vững chắc, có thể được bao bọc bởi chất sơ nước như nhựa, sáp nên khó thẩm dung môi, khó chiết xuất hơn.

Màng nguyên sinh chất trong tế bào có tính bán thấm, chỉ cho dung môi đi vào trong tế bào, vì vậy khi nguyên liệu còn tươi không thể chiết xuất các chất tan trong tế bào, do đó khi chiết xuất thường sử dụng dược liệu đã sấy khô. Khi chiết dược liệu tươi cần phải nhúng cồn để phá vỡ màng nguyên sinh chất, tạo điều kiện cho các chất tan đi qua màng tế bào.

Các chất chứa trong tế bào:

+ Alcaloid là nhóm hoạt chất quan trọng trong điều trị, có tính kiềm và thường tồn tại trong dược liệu dưới dạng muối của các acid hữu cơ (citric, malic, tartic, oxalic...). Các muối alcaloid dễ tan trong nước và ethanol loãng.

+ Glycosid là nhóm hoạt chất gồm glycosid trợ tim, saponoid, anthraglycosid, flavonoid, tanin... Trong dung dịch nước ở môi trường kiềm nhẹ hoặc acid nhẹ, các glycosid bị thủy phân tạo thành đường, aglycon không có tác dụng dược lý. Đặc biệt, tanin làm kết tủa albumin và alcaloid. Một số glycosid tan trong cồn, một số tan trong nước.

Các vitamin không bền vững ở nhiệt độ cao và dễ bị oxy hoá.

Tinh dầu, nhựa, chất béo là những chất dễ tan trong dầu, cồn cao độ, rất ít tan trong nước.

Pectin, chất nhầy, gồm là các chất có trọng lượng phân tử lớn, tạo dung dịch keo với nước và làm cho dịch chiết khó lọc, tạo điều kiện cho vi khuẩn, nấm mốc phát triển. Các chất này có tác dụng làm dị niêm mạc, có thể loại chúng ra khỏi dịch chiết bằng cách kết tủa với cồn cao độ.

Tinh bột là các polysaccharid có trọng lượng phân tử cao, cấu tạo có hai phần amilose tan trong nước và amilopectin ít tan trong nước. Tinh bột tạo dung dịch keo với nước nóng. Dung dịch keo ở pH acid, hoặc tác dụng của enzym dễ bị thủy phân cho các đường khử. Trong dịch chiết có chứa tinh bột dễ dàng bị nhiễm khuẩn và nấm mốc.

Các chất màu trong dược liệu thực vật có bản chất hoá học khác nhau nên có thể tan trong nước, ethanol và ether. Các chất màu dưới tác dụng của nhiệt độ, ánh sáng, pH có thể biến đổi làm cho màu sắc dịch chiết thay đổi.

### **1.2.2. Dung môi**

#### **1.2.2.1. Yêu cầu chất lượng của dung môi**

- Dễ thấm vào dược liệu (có độ nhớt thấp, sức căng bề mặt nhỏ).
- Hoà tan chọn lọc (hoà tan nhiều hoạt chất, ít tạp chất).
- Trơ về mặt hoá học: không làm biến đổi hoạt chất, không gây khó khăn trong quá trình bảo quản, không bị phân huỷ ở nhiệt độ cao.
- Bay hơi được khi cần cô đặc dịch chiết.
- Không làm thành phẩm có mùi vị đặc biệt.
- Không gây cháy, nổ.
- Rẻ tiền, dễ kiếm.

#### **1.2.2.2. Các dung môi hay dùng để chiết xuất**

a. *Nước*: Là dung môi thông dụng vì có nhiều ưu điểm:

- Dễ thấm vào dược liệu do có độ nhớt thấp và sức căng bề mặt nhỏ.
- Có khả năng hoà tan muối alcaloid, một số glycosid, đường, chất nhầy, pectin, chất màu, các acid, các muối vô cơ, enzym...

Nước có một số nhược điểm:

- Có khả năng hoà tan rộng nên dịch chiết có nhiều tạp chất, tạo môi trường cho vi khuẩn nấm mốc phát triển, dịch chiết khó bảo quản.

- Có thể gây thủy phân một số hoạt chất (glycosid, alcaloid).

- Có độ sôi cao nên khi cô đặc dịch chiết, nhiệt độ làm phân huỷ một số hoạt chất.

- Ít được dùng làm dung môi cho phương pháp ngâm nhỏ giọt vì dược liệu khô khi gặp nước sẽ trương nở làm kín khe hở giữa các tiểu phân, do đó dung môi không đi qua được. Tùy theo mục đích và phương pháp chiết xuất có thể dùng nước cất, nước khử khoáng, nước kiềm, nước acid, nước có chất bảo quản làm dung môi chiết xuất.

b. *Ethanol*: là dung môi có nhiều ưu điểm

- Hoà tan được alcaloid, một số glycosid, tinh dầu, nhựa, hoà tan ít tạp chất nên có khả năng hoà tan chọn lọc.

- Có thể pha loãng với nước ở bất cứ tỷ lệ nào nên có thể pha loãng ethanol thành những nồng độ khác nhau theo yêu cầu chiết xuất đối với từng loại dược liệu.

- Ethanol có nồng độ  $\geq 20\%$  có khả năng bảo quản, ngăn cản vi khuẩn nấm mốc phát triển.

- Độ sôi thấp nên khi cô đặc dịch chiết, hoạt chất ít bị phân huỷ.

- Là dung môi thích hợp với phương pháp ngâm nhỏ giọt vì không làm trương nở dược liệu như nước.

Nhược điểm: Dễ cháy, có tác dụng dược lý riêng.

Có thể dùng ethanol được acid hoá bằng acid vô cơ hoặc hữu cơ để làm tăng khả năng chiết suất.

c. *Glycerin*: Có độ nhớt cao nên thường dùng phối hợp với nước và ethanol để chiết những dược liệu có tanin.

d. *Dầu thực vật*: Dầu lạc, dầu vừng, dầu hướng dương... có khả năng hoà tan tinh dầu, chất béo có trong dược liệu, do độ nhớt cao nên khó thấm vào dược liệu. Để điều chế dầu thuốc, dược liệu cần chia nhỏ và chiết xuất bằng phương pháp hầm ở nhiệt độ 50-60°C trong thời gian 3-6h. Dầu dễ bị thủy phân và oxy hoá do đó độ acid tăng và ôi khét sau một thời gian bảo quản.

e. *Các dung môi khác*: Ether, cloroform, benzen, dicloethan hoà tan được nhiều chất như alcaloid, nhựa, tinh dầu. Các dung môi này có tác dụng dược lý riêng nên phải loại khỏi thành phẩm. Thường dùng để loại tạp chất hoặc phân lập hoạt chất dưới dạng tinh khiết.

### **1.3. Bản chất của quá trình chiết xuất**

Quá trình chiết xuất hoạt chất trong dược liệu bằng dung môi là quá trình di chuyển vật chất trong hệ hai pha rắn - lỏng, trong đó dung môi là pha lỏng và dược liệu là pha rắn. Do có mặt của màng tế bào, màng nguyên sinh chất, cho nên quá trình chiết xuất rất phức tạp, trong đó xảy ra các hiện tượng hòa tan, khuếch tán, thẩm thấu và thẩm tích. Khi cho dược liệu khô đã chia nhỏ tiếp xúc với dung môi, sẽ xảy ra các quá trình sau đây:

- Thâm nhập dung môi vào trong dược liệu.
- Hòa tan các chất trong dược liệu.
- Khuếch tán các chất tan.

Về nguyên tắc khuếch tán chất tan trong quá trình chiết xuất có thể chia làm hai loại: khuếch tán phân tử và khuếch tán đối lưu.

#### **1.3.1. Khuếch tán phân tử**

Khuếch tán phân tử xảy ra do sự chuyển động tự do của các phân tử theo chiều hướng tạo nên sự cân bằng nồng độ chất tan trong dịch chiết. Quá trình khuếch tán phân tử tuân theo định luật Fick, được biểu thị bằng phương trình:

$$M = DA \frac{C - c_t}{X}$$

Trong đó:

M: Lượng chất tan khuếch tán

C - c: Chênh lệch nồng độ chất tan trong các lớp khuếch tán

A: Diện tích bề mặt phân cách giữa các lớp khuếch tán

t: Thời gian khuếch tán

X: Bề dày lớp khuếch tán

D: Hệ số khuếch tán phân tử, là lượng chất khuếch tán (kg) trong thời gian 1 giây qua diện tích  $1\text{m}^2$  với bề dày của lớp khuếch tán  $1\text{m}$  với chênh lệch nồng độ  $1\text{kg}/\text{m}^3$ . Hệ số khuếch tán phân tử được tính theo biểu thức toán học của Einstein.

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6r\pi\eta}$$

Trong đó :

R: hằng số khí

T: nhiệt độ tuyệt đối

N: hằng số Avogadro

$\eta$ : độ nhớt của chất lỏng

r: bán kính của phân tử khuếch tán

*Ứng dụng:*

- Trong quá trình chiết xuất dược liệu, đặc trưng của quá trình khuếch tán qua màng tế bào chính là khuếch tán phân tử.

- Dựa vào biểu thức của định luật Fick, ta thấy rằng những yếu tố có ảnh hưởng đến quá trình chiết xuất là: độ mịn của dược liệu, thời gian chiết xuất, nhiệt độ chiết xuất, dung môi chiết, khuấy trộn, kích thước của phân tử khuếch tán.

### **1.3.2. Khuếch tán đối lưu**

Xảy ra do sự khuấy trộn, thay đổi nhiệt độ tạo nên sự di chuyển của dịch chiết kéo theo chất tan vào dòng khuếch tán. Nói cách khác, khuếch tán đối lưu là sự chuyển dời chất dưới dạng chuyển đi một thể tích dung dịch, trong đó ở những thể tích nhỏ hơn có sự khuếch tán phân tử. Quá trình khuếch tán đối lưu được biểu thị bằng phương trình:

$$S = pA (C - c) t$$

Trong đó :

S: Lượng chất khuếch tán từ pha lỏng này vào dòng chuyển động của pha lỏng khác



P: Hệ số khuếch tán đối lưu là lượng chất khuếch tán trong thời gian 1 giây qua diện tích  $1\text{m}^2$  với chênh lệch nồng độ  $\text{lkg/m}^3$

C - c: Chênh lệch nồng độ chất khuếch tán trên dòng chảy (C là nồng độ ở bề mặt phân cách pha, c là nồng độ ở trung tâm dòng chảy)

A: Diện tích bề mặt phân cách pha

t: Thời gian

Trong khuếch tán đối lưu, điều kiện thủy động (tốc độ chảy của dung môi, dịch chiết) là yếu tố quyết định. Các yếu tố khác như tốc độ khuếch tán, kích thước phân tử chất khuếch tán, độ nhớt dung môi, động năng phân tử trở nên thứ yếu. Khuếch tán đối lưu có tốc độ lớn hơn nhiều lần so với khuếch tán phân tử (100 - 1000 lần).

#### **1.4. Những yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng dịch chiết**

##### **1.4.1. Những yếu tố thuộc về dược liệu**

###### **1.4.1.1. Ảnh hưởng của màng tế bào dược liệu đến quá trình chiết xuất**

Màng tế bào dược liệu có ảnh hưởng đến quá trình khuếch tán. Khi còn sống đó là nơi xảy ra quá trình trao đổi chất có tính chọn lọc. Khi chết, đó là nơi xảy ra các hiện tượng khuếch tán, thẩm thấu, thẩm tích... Màng tế bào có cấu tạo không ổn định, có thể bị thay đổi tính chất vật lý và thành phần hóa học để đáp ứng với những chức phận sinh lý đặc biệt mà nó đảm nhiệm (hóa gỗ, hóa khoáng, phủ sáp,...). Những thay đổi này có thể xảy ra từng phần hoặc toàn phần ở màng tế bào và thường thay đổi nhiều ở thực vật đã già.

Đối với thực vật còn non hay mỏng mềm như cỏ cây, hoa lá, thành phần của màng tế bào chủ yếu là cellulose. Cellulose có tính chất không tan trong nước và không tan trong dung môi khác, bền vững ở nhiệt độ cao, có tính mềm dẻo, đàn hồi. Đối với dược liệu loại này dung môi dễ thấm vào dược liệu, do đó chỉ cần xay thô dược liệu, nếu xay mịn, dễ kéo theo nhiều tạp chất vào dịch chiết.

Đối với dược liệu đã già, rắn chắc như hạt, gỗ, rễ, vỏ thân.... thì màng tế bào trở nên dày và có thể xảy ra những biến đổi sau:

+ Màng tế bào có thể bị hóa bần, hóa cutin, hoặc có thể bị phủ thêm một lớp sáp,... đó là những chất có bản chất lipid, có tính không thấm nước và khí, do đó dung môi khó thấm vào dược liệu.

+ Màng tế bào có thể bị hóa gỗ, hóa khoáng, bị phủ thêm lớp lớp dioxyd silic hoặc calci carbonat, màng tế bào trở nên dày, rắn chắc, nên dung môi khó thấm vào dược liệu.

+ Màng tế bào có thể bị phủ thêm lớp chất nhầy. Chất nhầy tan được trong nước, nhưng khi hút nước nó bị trương nở và trở nên nhớt hơn, làm bịt kín các ống mao quản trên màng tế bào, gây cản trở sự thấm của dung môi, cản trở quá trình khuếch tán.

Do đó với dược liệu đã già, rắn chắc, nên xay nhỏ dược liệu, tạo điều kiện cho dung môi dễ thấm ướt dược liệu, chất tan dễ khuếch tán vào dung môi.

#### *1.4.1.2. Ảnh hưởng của màng nguyên sinh chất đến quá trình chiết xuất*

Chất nguyên sinh có thành phần hóa học phức tạp và không ổn định. Chất nguyên sinh có tính nhớt, tính đàn hồi, không tan trong nước, không màu và không bền với nhiệt. Ở nhiệt độ 50 - 60<sup>0</sup>C, chúng bị mất hoạt tính sinh. Chất nguyên sinh là một môi trường dị thể phức tạp, đó giống như là một hệ keo nhiều pha, tạo thành từ những hợp chất cao phân tử phân tán trong môi trường nước. Chất nguyên sinh có tính bán thấm, chỉ thấm đối với dung môi mà không cho chất tan đi qua. Do đó để chiết được các chất tan trong tế bào, người ta phải tìm cách phá hủy nguyên sinh bằng cách làm đông vón chúng bằng nhiệt hoặc bằng cồn.

#### *1.4.1.3. Một số tạp chất có thể có trong dược liệu*

Đó là sản phẩm của các quá trình trao đổi chất, là chất dự trữ hoặc chất thải của cây. Các chất này thường gây cản trở hoặc cũng có khi có tác dụng thuận lợi cho quá trình chiết xuất.

#### *- Đối với những dược liệu chứa nhiều tinh bột*

Tinh bột có tính chất không tan trong nước lạnh, nhưng ở nhiệt độ cao tinh bột bị hồ hóa, làm tăng độ nhớt của dung dịch, gây cản trở cho quá trình chiết xuất. Do đó đối với những dược liệu loại này, không nên xay dược liệu quá mịn, tránh giải phóng ra nhiều tinh bột và không nên chiết ở nhiệt độ cao để tránh bị hồ hóa.

#### *- Đối với những dược liệu chứa chất béo, dầu mỡ, tinh dầu, sáp, nhựa*

Đó là những chất không tan trong nước và thường tan trong các dung môi không phân cực. Nếu dùng dung môi chiết là nước, các chất này sẽ làm dung

môi khó thấm vào dược liệu, gây cản trở quá trình chiết xuất, do đó cần phải loại chúng đi bằng các dung môi thích hợp trước khi chiết. Nếu dùng dung môi không phân cực để chiết, dịch chiết sẽ lẫn nhiều tạp, những tạp này sẽ bị loại đi trong giai đoạn tinh chế.

*- Đối với những dược liệu chứa nhiều pectin, gôm hoặc chất nhầy*

Đó là những chất tan được trong nước, và khi tan trong nước thì bị trương nở, tạo dung dịch keo, làm tăng độ nhớt, gây cản trở cho quá trình chiết xuất. Có thể loại các chất này bằng cách cho kết tủa trong cồn cao độ.

*- Đối với những dược liệu chứa enzym*

Enzym có bản chất là protein, ở nhiệt độ 60 - 70°C enzym bị mất hoạt tính, còn ở nhiệt độ lạnh enzym chỉ bị ngừng hoạt động, sau đó nếu nâng đến nhiệt độ thích hợp thì enzym lại được phục hồi. Tùy từng trường hợp cụ thể mà enzym có thể gây cản trở hoặc cũng có khi lại tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất.

#### **1.4.2. Những yếu tố thuộc về dung môi**

*- Độ phân cực của dung môi*

Nói chung dung môi ít phân cực thì dễ hòa tan các chất không phân cực và khó hòa tan các chất có nhiều nhóm phân cực. Ngược lại dung môi phân cực mạnh thì dễ hòa tan các chất có nhiều nhóm phân cực. Dựa vào độ phân cực của dung môi người ta phân loại như sau:

Dung môi không phân cực: ether dầu hỏa, xăng, hexan, benzen,...

Dung môi phân cực yếu và vừa: Cloroform, dicloroethan, acetone, ethylacetat,...

Dung môi phân cực mạnh: nước, glycerin, ethanol, methanol,...

*- Độ nhớt, sức căng bề mặt của dung môi*

Nói chung dung môi có độ nhớt càng thấp hoặc sức căng bề mặt càng nhỏ thì càng dễ thấm vào dược liệu, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình chiết xuất và ngược lại.

#### **1.4.3. Những yếu tố thuộc về kỹ thuật**

##### **1.4.3.1. Độ mịn của dược liệu**

Các dược liệu được chia nhỏ sẽ làm tăng diện tích tiếp xúc giữa dược liệu và dung môi, làm tăng hệ số khuếch tán trong giai đoạn một của quá trình chiết

xuất, từ đó làm tăng hiệu suất chiết xuất. Tuy nhiên, nếu dược liệu quá nhỏ, màng tế bào có tính thấm tích bị phá vỡ do tế bào bị chia cắt giập nát, tạo điều kiện cho tạp chất dễ dàng hòa tan vào dung môi. Khi đó dung môi có thể chiết được ít hoạt chất và nhiều tạp chất hơn. Để tránh các tế bào bị vỡ nát, người ta thường phân chia dược liệu bằng cách thái lát mỏng hoặc xay thô.

Tùy theo tính chất dược liệu mà mức độ phân chia khác nhau:

- Hoa, Lá, thân thảo thường làm thành bột thô (qua rây 2000/355)
- Rễ cây phân chia thành bột nửa thô (qua rây 710/250)
- Vỏ cứng, thân gỗ phân chia thành bột nửa mịn (qua rây 355/180)
- Dược liệu chứa alcaloid, glycosid làm thành bột mịn (qua rây 180)
- Dược liệu chứa nhiều gôm, chất nhầy, pectin... nếu dùng dung môi nước, ethanol loãng không nên phân chia nhỏ để hạn chế các tạp chất này đi vào dịch chiết. Trong phương pháp ngâm, dược liệu thường được thái lát mỏng hoặc xay thô, nửa thô. Trong phương pháp ngâm kiệt, dược liệu thường được làm thành bột mịn hoặc nửa mịn.

#### *1.4.3.2. Tỷ lệ dược liệu và dung môi*

Trong chiết xuất nếu dùng ít dung môi có thể không chiết hết hoạt chất, nhưng nếu dùng nhiều dung môi có thể làm tăng tạp chất trong dịch chiết. Tùy theo tính chất dược liệu, mục đích và phương pháp chiết xuất, tỉ lệ dược liệu và dung môi được lựa chọn thích hợp trong từng qui trình sản xuất một chế phẩm cụ thể, thường được xem xét cùng các yếu tố khác trong kỹ thuật qui hoạch thực nghiệm tối ưu. Thông thường đối với dược liệu không đắt tiền, không cần chiết kiệt hoạt chất, để điều chế còn thuốc, lượng dịch chiết thu được gấp 5 lần dược liệu. Đối với dược liệu độc, quý hiếm, cần chiết kiệt hoặc để điều chế cao thuốc thường lượng dung môi cần dùng khoảng 10 lần dược liệu.

#### *1.4.3.3. Độ pH*

Khi chiết xuất các dược liệu chứa alcaloid, tỷ lệ hoạt chất trong dịch chiết tăng lên nếu dung môi được acid hóa với acid citric, tartaric, hydrochloric. Dung môi dùng cho mỗi loại dược liệu cần được acid hóa bằng một loại acid thích hợp (tạo muối dễ tan nhất). Ví dụ:

- Khi chiết xuất hoạt chất trong vỏ canhkina dùng nước acid hóa với HCl
- Khi chiết hoạt chất trong cựa lãa mạch người ta dùng acid tartaric.

- Khi chiết xuất saponosid trong dược liệu, người ta kiềm hóa nước với amoni hydroxyd, natri hydrocarbonat tỉ lệ 5 - 10%. Vì saponosid tồn tại trong tế bào thực vật ở dạng acid ít tan trong nước, khi chuyển sang saponosid trung tính dễ tan hơn.

- Khi chiết xuất hoạt chất flavonoid trong dược liệu cam thảo, người ta kiềm hóa nước bằng amoni hydroxyd vì sẽ tạo ra hoạt chất ở dạng muối amoni dễ tan hơn.

#### *1.4.3.4. Độ chênh lệch nồng độ và điều kiện thủy động*

Sự chênh lệch nồng độ là động lực chính của quá trình khuếch tán, do đó quá trình chiết xuất cần phải thường xuyên tạo ra sự chênh lệch nồng độ tối đa. Cần phải di chuyển các lớp chất lỏng để tạo ra sự chênh lệch nồng độ ở bề mặt phân cách các pha.

Trong kỹ thuật chiết xuất người ta có thể thực hiện bằng các biện pháp :

- Thường xuyên khuấy trộn khối dược liệu trong dung môi đối với phương pháp ngâm. Phương pháp ngâm còn được cải tiến với các thiết bị có tốc độ khuấy trộn cao, sử dụng siêu âm để tăng cường khuếch tán đối lưu.

- Cho các lớp dung môi mới thay thế các lớp dịch chiết để luôn tạo ra sự chênh lệch nồng độ cao giữa dược liệu và dung môi như phương pháp ngâm kiệt. Trong phương pháp ngâm kiệt do dịch chiết được rút ra ở đáy bình, dung môi được bổ sung ở phía trên tạo dòng chảy với tốc độ thích hợp, từ đó tác động đến toàn bộ các yếu tố, tăng hệ số khuếch tán đối lưu, tăng hệ số khuếch tán nội (do thay lớp dịch chiết bão hòa trên bề mặt dược liệu bằng dung môi mới).

#### *1.4.3.5. Nhiệt độ*

Tăng nhiệt độ trong quá trình hòa tan chiết xuất có những ưu điểm, nhược điểm sau:

*\* Ưu điểm:*

- Làm giảm độ nhớt của dung môi.

- Trong phương pháp sắc việc cung cấp nhiệt đun sôi tạo ra sự khuếch tán đối lưu liên tục.

- Làm tăng độ tan và tăng tốc độ khuếch tán của các chất tan vào dung môi. Các ưu điểm nêu trên góp phần làm tăng hiệu suất của quá trình chiết xuất.

*\*Nhược điểm:*

- Phá hủy một số hoạt chất như tinh dầu, vitamin, các chất dễ bị thủy phân, oxy hóa do nhiệt.

- Tăng độ tan của một số tạp chất (gôm, chất nhầy, tinh bột), do đó dịch chiết có nhiều tạp chất sẽ khó lọc, khó bảo quản.

- Không an toàn đối với một số dung môi bay hơi dễ cháy, nổ (ethanol, ether).

Tùy theo thành phần hóa học của dược liệu và bản chất của dung môi mà chọn nhiệt độ chiết xuất thích hợp.

#### *1.4.3.6. Thời gian chiết xuất*

Các hoạt chất trong dược liệu thường có khối lượng phân tử nhỏ hơn tạp chất nên quá trình khuếch tán nhanh chóng đến cân bằng. Nếu kéo dài thời gian chiết tỉ lệ hoạt chất trong dịch chiết không tăng, do đã hoà tan bão hoà nhưng tạp chất sẽ khuếch tán vào dịch chiết, làm tăng tạp chất trong dịch chiết.

Thời gian chiết xuất phụ thuộc vào dược liệu, dung môi, nhiệt độ và phương pháp chiết. Thông thường với dung môi ethanol có thể áp dụng phương pháp ngâm lạnh, kéo dài từ vài ngày đến hàng tháng, nhưng với dung môi nước, do dễ nhiễm khuẩn, nấm mốc, nên thời gian chiết xuất cần phải ngắn hơn.

#### *1.4.3.7. Chất diện hoạt*

Chất diện hoạt đóng vai trò chất tăng độ tan của một số hoạt chất trong dung môi, tăng khả năng thấm ướt dung môi vào dược liệu. Do đó làm tăng hiệu suất và tốc độ chiết xuất. Các chất diện hoạt thường dùng với lượng nhỏ (0,01 - 0.1%) có thể góp phần tăng hiệu quả kinh tế của quá trình chiết xuất.

### **1.5. Các phương pháp chiết xuất truyền thống**

#### *1.5.1. Phương pháp ngâm*

Ngâm là phương pháp dùng dược liệu đã chia nhỏ tới độ mịn thích hợp tiếp xúc với dung môi trong một khoảng thời gian nhất định, sau đó gạn, ép, lắng, lọc để thu lấy dịch chiết. Tùy theo nhiệt độ phương pháp ngâm được chia

thành các phương pháp: Ngâm lạnh, hầm, hãm, sắc. Phương pháp ngâm được tiến hành một lần với toàn bộ lượng dung môi hoặc ngâm phân đoạn.

- Ngâm phân đoạn: Là quá trình ngâm nhiều lần, mỗi lần dùng một phần của toàn bộ lượng dung môi. Trong ngâm phân đoạn, lượng dung môi các lần sau dùng ít hơn các lần trước, số lần ngâm và thời gian ngâm tùy thuộc lượng dược liệu và dung môi.

- Ngâm lạnh: là ngâm dược liệu trong dung môi ở nhiệt độ phòng, thường dùng dung môi ethanol-nước ở các tỷ lệ thích hợp. Trong quá trình ngâm có thể khuấy trộn để tăng hiệu suất chiết, dụng cụ cần đậy kín tránh bay hơi dung môi, thời gian ngâm lạnh thường kéo dài nhiều ngày. Ngâm lạnh thường áp dụng với các dược liệu có hoạt chất dễ bị phân huỷ do nhiệt (cánh kiến trắng, vỏ cam, gừng...), dược liệu có chất nhựa, các chất cần chiết có đặc tính chậm hoà tan trong dung môi (lô hội, cánh kiến trắng...).

Hầm, hãm, sắc:

- Hầm: Ngâm dược liệu đã chia nhỏ với dung môi trong một bình kín ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ sôi của dung môi và giữ ở nhiệt độ đó trong suốt thời gian ngâm, thỉnh thoảng có khuấy trộn. Nhiệt độ hầm thường từ 40°C-60°C, thời gian kéo dài hàng giờ, thường áp dụng với dược liệu có hoạt chất ít tan ở nhiệt độ thường, dễ bị phân huỷ ở nhiệt độ cao.

- Hãm: Cho dung môi sôi vào dược liệu đã phân chia nhỏ trong một bình chịu nhiệt, để trong một thời gian xác định (thường từ 15 - 30 phút) có khuấy trộn hoặc lắc sau đó gạn ép lấy dịch chiết.

Phương pháp hãm được áp dụng cho dược liệu có cấu tạo thực vật mỏng manh như lá, hoa... có hoạt chất dễ tan trong thời gian ngắn ở nhiệt độ cao. Phương pháp này có ưu điểm là đơn giản, thời gian tiếp xúc với nhiệt ngắn, các dược liệu có hoạt chất dễ hoà tan... nên phần lớn hoạt chất được chiết xuất và dịch chiết ít tạp chất.

Phương pháp hãm thường dùng dung môi nước để điều chế thuốc nước uống, dịch chiết làm chất dẫn cho các dạng thuốc lỏng.

- Sắc: Đun sôi đều và nhẹ nhàng dược liệu với dung môi trong một khoảng thời gian quy định sau đó gạn lấy dịch chiết. Thời gian sắc thường từ 30 phút tới hàng giờ.

Phương pháp này thường dùng dung môi nước để chiết xuất các dược liệu rắn chắc như vỏ, rễ, gỗ, hạt... và có hoạt chất không bị phân huỷ ở nhiệt độ cao, thường áp dụng để điều chế thuốc uống và cao thuốc.

Dụng cụ để hâm và sắc cần có vỉ bằng kim loại để dược liệu không tiếp xúc với đáy và tránh bị cháy.

### ***1.5.2. Phương pháp ngâm nhỏ giọt (phương pháp ngấm kiệt)***

Là phương pháp chiết xuất hoạt chất bằng cách cho dung môi chảy rất chậm qua khối dược liệu đựng trong dụng cụ bình ngấm kiệt có hình dạng kích thước quy định, trong quá trình chiết xuất không khuấy trộn. Nguyên tắc của phương pháp ngấm kiệt là dược liệu luôn được tiếp xúc với dung môi mới, luôn tạo sự chênh lệch nồng độ hoạt chất cao do đó có thể chiết kiệt hoạt chất. Phương pháp ngấm kiệt được ứng dụng để điều chế cao thuốc vì dịch chiết đầu đậm đặc để riêng không cần bốc hơi hoặc bốc hơi ít nên hạn chế tác động của nhiệt tới hoạt chất, thường dùng dung môi ethanol.

Bình ngấm kiệt làm bằng thép không gỉ, thủy tinh, sứ, kim loại mạ thiếc hoặc tráng men. Dùng những bình ngấm kiệt có thể tích thích hợp với lượng dược liệu đem dùng.

Kỹ thuật ngâm nhỏ giọt bao gồm các giai đoạn:

- Chuẩn bị dược liệu

Dược liệu được phân chia ở mức độ thích hợp, không nên chia quá nhỏ, vì bộ phận dược liệu khi thấm dung môi dễ bị nén chặt, dung môi khó đi qua ngăn cản quá trình chiết xuất. Nếu dược liệu phân chia quá thô, với kích thước tiểu phân lớn làm giảm diện tích tiếp xúc với dung môi, làm giảm hiệu suất chiết, không chiết kiệt hoạt chất.

- Làm ẩm dược liệu

Cho dược liệu đã chia nhỏ đến độ mịn thích hợp vào dụng cụ thích hợp và làm ẩm dược liệu bằng dung môi, đậy kín, để yên ở nhiệt độ phòng cho



dược liệu trương nở hoàn toàn, sau đó cho dược liệu vào bình ngâm kiệt. Nếu dược liệu không được làm ẩm trương nở hoàn toàn, khi tiếp xúc với dung môi trong quá trình ngâm kiệt sẽ tiếp tục trương nở bịt kín các khe hở giữa các tiểu phân dược liệu, dung môi không chảy qua và làm giảm hiệu suất chiết. Mặt khác, khi dược liệu không được làm ẩm trương nở, rất khó thấm ướt dung môi và khó đẩy hết không khí ra khỏi dược liệu, tạo ra các khoảng trống, trong đó dược liệu không tiếp xúc với dung môi, làm giảm hiệu suất chiết. Thời gian để dược liệu trương nở từ 2-3 giờ, lượng dung môi thấm ẩm tùy theo khả năng thấm ẩm của dược liệu đối với dung môi cần dùng.

- Cho dược liệu vào bình ngâm kiệt

Lót một lớp bông thấm nước lên trên ống thoát dịch chiết để bột dược liệu không gây tắc bình và lẫn vào dịch chiết. Sau đó đặt giấy lọc đã cắt vừa vặn đáy bình hoặc đặt vải gạc, tấm kim loại đục lỗ lên trên. Cho từ từ bột dược liệu đã thấm ẩm vào bình, vừa cho vừa san đều và nén nhẹ các lớp dược liệu. Cho dược liệu đến khoảng 2/3 thể tích bình, đặt giấy lọc và các vật đè trên để tránh xáo trộn dược liệu khi đổ dung môi.

- Đổ dung môi vào bình và ngâm lạnh

Mở khoá ống dịch chiết và đổ dung môi lên khối dược liệu tới khi có vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khoá lại. Đổ tiếp dung môi cách mặt dược liệu 3-4 cm. Ngâm lạnh trong một thời gian xác định thích hợp, thông thường khoảng 24 giờ.

- Rút dịch chiết

Hết thời gian ngâm lạnh, mở khoá cho dịch chiết chảy từng giọt vào bình hứng. Chú ý thường xuyên thêm dung môi để ngập mặt dược liệu 2-3 cm.

Tốc độ rút dịch chiết phụ thuộc vào lượng dược liệu đem dùng.

Khối lượng dược liệu (gam)      Thể tích dịch chiết rút trong một phút(ml)

Dưới 1000 g                                  0,5 - 1 ml

Dưới 3000 g                                  1 - 2 ml

Dưới 10000 g                                  2 - 4 ml

Phương pháp ngâm kiệt có ưu điểm là chiết kiệt hoạt chất, tổn ít dung môi, dịch chiết đậm đặc có thể để riêng để tránh tiếp xúc với nhiệt khi cần cô đặc.

Phương pháp ngâm kiệt thường được áp dụng với các dược liệu có hoạt chất độc mạnh (như alcaloid, glycosid...) với dung môi ethanol - nước. Dược liệu chứa nhiều tinh bột, chất nhầy không nên áp dụng phương pháp ngâm kiệt với dung môi có nước vì các chất này có thể trương nở làm cho dung môi khó đi qua dược liệu.

### ***1.5.3. Các phương pháp ngâm kiệt cải tiến***

#### ***1.5.3.1. Ngâm kiệt phân đoạn (tái ngâm kiệt)***

Nguyên tắc: Dược liệu được chia thành nhiều phần, dịch chiết đặc thu được lúc đầu của mỗi lần chiết được để riêng, dịch chiết loãng của dược liệu trước được dùng làm dung môi chiết phần dược liệu mới tiếp sau.

Phương pháp này có ưu điểm là tổn ít dung môi và thu được dịch chiết đậm đặc là cao lỏng 1:1 không cần cô đặc, thích hợp khi điều chế cao lỏng với hoạt chất dễ hỏng do nhiệt. Nhược điểm của phương pháp là không chiết kiệt hoạt chất nên thường chỉ áp dụng cho dược liệu rẻ tiền.

#### ***1.5.3.2. Chiết suất ngược dòng***

Nguyên tắc: Dược liệu lần lượt được chiết xuất bằng những dịch chiết có nồng độ hoạt chất giảm dần, dược liệu còn ít hoạt chất nhất được chiết xuất bằng dung môi mới vì vậy có hiệu suất chiết cao. Dung môi lần lượt chiết xuất những dược liệu có nồng độ hoạt chất tăng dần, dịch chiết thu được đậm đặc. Chiết xuất ngược dòng được tiến hành trong một hệ thống thiết bị không liên tục.

## **1.6. Các phương pháp chiết xuất hiện đại**

### ***1.6.1. Chiết xuất bằng sóng siêu âm (uae)***

Siêu âm là sóng cơ học hình thành do sự lan truyền dao động của các phân tử trong không gian, có tần số lớn hơn giới hạn ngưỡng nghe của con người (16 - 20Khz). Siêu âm làm dung môi bị sủi bọt (tại các hốc ở bề mặt tiếp xúc), đẩy tạp chất, hoạt chất ra khỏi bề mặt mẫu. Bản chất sóng siêu âm khác

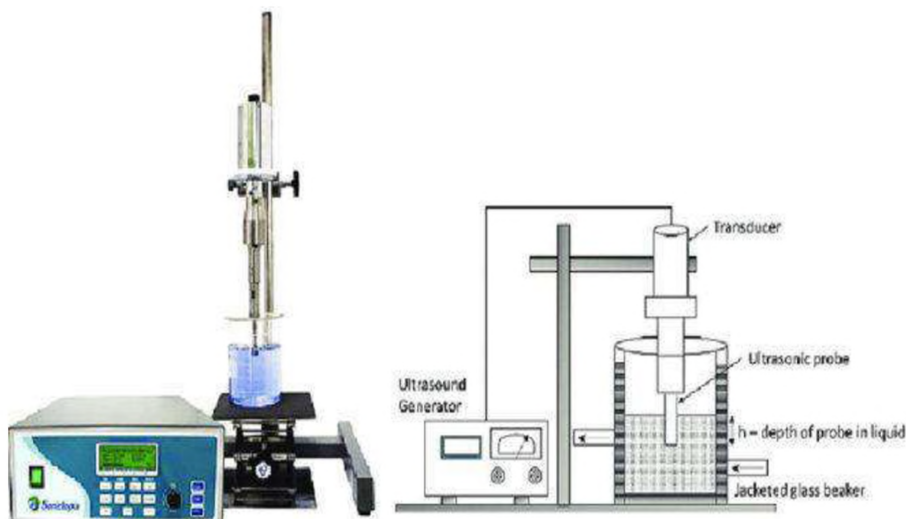
song điện từ. Nguyên lý, cơ chế hoạt động của chiết xuất siêu âm: Khi xuyên qua mẫu, chỉ một phần rất nhỏ của sóng siêu âm bị hấp thụ và chuyển hóa thành nhiệt năng, sự tỏa nhiệt này không kéo dài, không làm tăng bề mặt nhiệt tại chỗ. Phần lớn năng lượng của sóng siêu âm chuyển thành cơ năng (sự rung), sự rung tại chỗ phá vỡ các bọt khí

Ưu điểm:

- Thiết bị tương đối đơn giản, bảo quản và vận hành dễ dàng, không quá đắt tiền, dung môi đa dạng, chiết được nhiều nhóm hoạt chất
- Lượng mẫu có thể đến hàng trăm gam
- Giảm được nhiệt độ và áp suất, ưu điểm này được ưu tiên để chiết xuất hoạt chất không bền với nhiệt
- Tăng khối lượng dịch chiết, tiết kiệm thời gian chiết, năng lượng đầu vào

Nhược điểm:

- Dung môi khó được làm mới trong suốt quá trình chiết, vì vậy hiệu lực của nó là một hàm số phụ thuộc vào hệ số phân ly
- Thời gian lọc và rửa dịch chiết kéo dài, vì vậy sẽ tốn nhiều dung môi, làm mất một lượng dịch chiết hoặc dịch chiết có thể nhiễm bẩn



**Hình 7.1. Sơ đồ cấu tạo máy chiết siêu âm**

### 1.6.2. Chiết xuất bằng vi sóng (MAE)

Vi sóng theo thuật ngữ tiếng Anh "microwave" là các sóng cực ngắn hay còn gọi là sóng vi ba có bước sóng từ 1 mm đến 1m. Năng lượng của vi sóng là năng lượng điện từ. Tần số của vi sóng thường được sử dụng trong công nghiệp, y tế và khoa học là 915 MHz, 2450 MHz, 5800 MHz, và 22125 MHz. Tần số 2450 MHz (tương đương bước sóng 12,2 cm) được sử dụng nhiều nhất trong các thiết bị dân dụng và các thiết bị chuẩn bị mẫu cho phân tích.

Năng lượng vi sóng được phát ra từ một nguồn phát sóng điện từ. Bản chất của vi sóng là sóng điện từ gồm hai yếu tố: yếu tố từ trường B và yếu tố điện trường E. Quá trình chuyển hoá năng lượng điện từ thành năng lượng nhiệt bao gồm hai cơ chế

- + Cơ chế chuyển dẫn ion
- + Cơ chế quay cực phân tử.

Sự đốt nóng bằng kỹ thuật vi sóng dựa trên sự hấp thụ trực tiếp năng lượng vi sóng của mẫu, do vậy các hiện tượng như dẫn nhiệt, đối lưu nhiệt và bức xạ nhiệt chỉ đóng vai trò thứ yếu trong quá trình cân bằng nhiệt.

Tính chất:

- Xuyên qua được thủy tinh, gốm sứ, không khí, polimer
- Phản chiếu trên bề mặt kim loại
- Lan truyền trong chân không với áp lực cao
- Vô hại với sinh vật

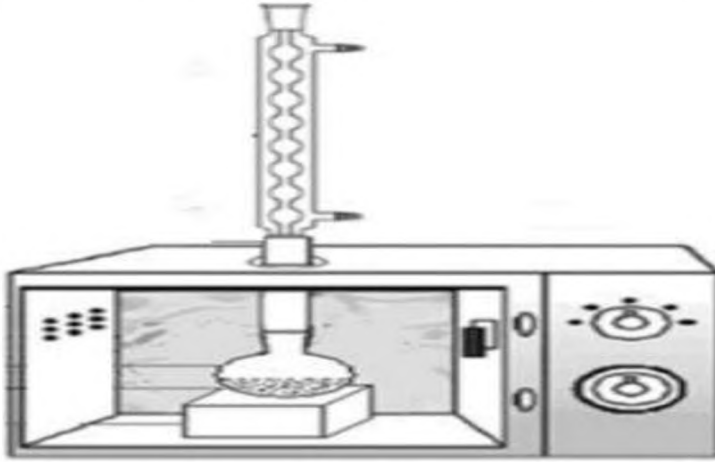
Ưu điểm:

- Không có quán tính nhiệt
- Hiệu suất chiết cao hơn so với phương pháp chiết thông thường, sản phẩm chất lượng tốt
- Thiết bị dễ sử dụng, an toàn, bảo vệ môi trường
- Thời gian chiết nhanh, có tác dụng đặc biệt với phân tử phân cực

Nhược điểm:

- Không áp dụng được với phân tử không phân cực

- Khó áp dụng cho quy mô công nghiệp
- Nhiệt độ sôi của dung môi đạt được rất nhanh dễ gây nổ



**Hình 7.2. Sơ đồ cấu tạo thiết bị chiết xuất vi sóng**

### **1.6.3. Chiết xuất bằng dung môi siêu tới hạn (SFE)**

Trạng thái siêu tới hạn hình thành khi nhiệt độ và áp suất vượt quá điểm tới hạn (critical point) tại điểm cân bằng lỏng hơi. Khi đó chất ở trạng thái siêu tới hạn vừa có tính chất giống pha lỏng vừa có tính chất giống pha hơi. Ở trạng thái này, tỷ trọng của pha lỏng và pha hơi bằng nhau, ranh giới phân biệt giữa 2 pha biến mất. chất ở trạng thái siêu tới hạn có tính chất nằm giữa pha lỏng và pha hơi.

Một hợp chất ở trạng thái siêu tới hạn khi hợp chất đó ở nhiệt độ và áp suất cao hơn giá trị tới hạn. Ở trạng thái siêu tới hạn, hợp chất này không còn ở thể lỏng nhưng vẫn chưa thành thể khí.

Phương pháp chiết lỏng siêu tới hạn là phương pháp sử dụng dạng dung môi đặc biệt là dung môi ở trạng thái siêu tới hạn. Thường dùng CO<sub>2</sub>

Ưu điểm :

- Khả năng khuếch tán tốt.
- Độ nhớt thấp, áp suất hơi cao, điểm siêu tới hạn của CO<sub>2</sub> dễ đạt.
- Độ chọn lọc cao với loại hợp chất cần chiết. Vì thế chất chiết tương đối sạch.

- Dễ áp dụng ở quy mô công nghiệp.
- Thân thiện với môi trường
- Tốc độ phản ứng lớn
- $T_c = 31.1^{\circ}C$  nên dễ hòa tan chất phân hủy ở nhiệt độ cao.
- Có khả năng tái sử dụng vì vậy chi phí rẻ hơn.

Nhược điểm

- Thiết bị chuyên dụng, đắt tiền.
- Không thích hợp với mẫu chiết dạng lỏng.
- Khó lường được khi chiết trên một mẫu mới. Cần có nhiều nghiên cứu tìm các thông số tối ưu để chiết thành công.

Ứng dụng:

Lưu chất siêu tới hạn được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khác nhau như trong lĩnh vực môi trường, thực phẩm, trong công nghiệp, trong y học...

## **2. CÁC DẠNG THUỐC ĐIỀU CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾT XUẤT**

### **2.1. Cồn thuốc**

#### **2.1.1. Định nghĩa**

Cồn thuốc là những chế phẩm lỏng được điều chế bằng cách chiết xuất các hoạt chất có trong dược liệu hoặc hoà tan các cao thuốc, các hoá chất với ethanol có nồng độ thích hợp.

#### **2.1.2. Phân loại**

Có nhiều cách phân loại cồn thuốc

- Theo thành phần cồn thuốc chia hai loại:
  - + Cồn thuốc đơn: là những cồn thuốc được điều chế từ một nguyên liệu hay một dược chất. Ví dụ: cồn quế, cồn bạc hà...
  - + Cồn thuốc kép: là những cồn thuốc được pha chế từ hai hay nhiều nguyên liệu khác nhau. Ví dụ: cồn opibenzoic...
- Theo phương pháp điều chế:

- + Cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh.
- + Cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt.
- + Cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp hoà tan.

### **2.1.3. Thành phần**

Cồn thuốc có hai thành phần chính là nguyên liệu và dung môi.

#### **2.1.3.1. Nguyên liệu**

Nguyên liệu chủ yếu để điều chế cồn thuốc là dược liệu. Các dược liệu dùng để điều chế cồn thuốc có thể có nguồn gốc thảo mộc hay động vật và phải đạt các tiêu chuẩn của quy định của dược điển Việt Nam về hàm lượng hoạt chất, độ ẩm, tỉ lệ tạp chất. Trường hợp dược liệu không có ghi trong dược điển thì phải tuân thủ các tiêu chuẩn theo đúng chuyên luận riêng.

Các dược liệu đem sử dụng cần được chia nhỏ đến độ mịn thích hợp tùy thuộc vào bản chất dung môi và phương pháp chiết. Với dung môi ethanol loãng, dược liệu được phân chia thành bột mịn vừa để tránh chiết nhiều tạp chất, với ethanol cao độ dược liệu phân chia thành bột mịn để chiết được nhiều hoạt chất. Thông thường phương pháp ngấm kiệt dùng bột dược liệu nửa mịn, phương pháp ngâm lạnh dùng dược liệu bột thô.

#### **2.1.3.2. Dung môi**

Để điều chế cồn thuốc người ta sử dụng dung môi ethanol. Ethanol phải đạt các tiêu chuẩn quy định trong dược điển Việt Nam. Khả năng hoà tan của ethanol thay đổi theo nồng độ nên tùy theo thành phần của dược liệu để chọn nồng độ thích hợp.

Ví dụ:

Ethanol 30° - 60° dùng cho những dược liệu chứa hoạt chất dễ tan trong nước.

Ethanol 70° thường dùng cho những dược liệu chứa alcaloid, glycosid.

Ethanol 80° - 90° dùng cho dược liệu chứa tinh dầu, nhựa thơm (cánh kiến trắng, quế...)

Ethanol 90° - 95° dùng cho dược liệu có hoạt chất dễ bị thủy phân.

Khi điều chế cồn thuốc cần sử dụng ethanol có nồng độ khác nhau nên cần phải xác định hàm lượng ethanol và pha loãng ethanol.

a. *Xác định hàm lượng ethanol (độ cồn)*

Hàm lượng ethanol là lượng ethanol tinh khiết có trong dung dịch ethanol biểu thị theo (%) thể tích hoặc (%) khối lượng ở nhiệt độ 15°C.

Biểu thị theo (%) thể tích (tt/tt) là số ml ethanol tinh khiết có trong 100ml dung dịch ethanol được gọi là độ khối lượng.

Người ta có thể đổi từ (%) khối lượng sang (%) thể tích và ngược lại theo công thức:

$$g = \frac{V \cdot 0,79076}{d}$$

g: Độ cồn % theo khối lượng

V: Độ cồn % theo thể tích

0,79076: Tỷ trọng của ethanol tinh khiết ở 15°C

d: tỷ trọng của dung dịch ethanol.

Để xác định ethanol có thể dùng nhiều phương pháp khác nhau:

- Phương pháp cân
- Phương pháp sắc ký khí
- Phương pháp dùng tử kế bách phân

Tử kế bách phân có thang chia độ từ 0 - 100, vạch 0 là vạch chỉ mặt phẳng chất lỏng khi nhúng tử kế trong nước cất ở 15°C và vạch 100 là trong ethanol tinh khiết ở 15°C. Mỗi vạch chia trong khoảng 0 - 100 biểu thị 1/100 thể tích ethanol tinh khiết trong dung dịch ethanol.

Khi dùng tử kế để xác định hàm lượng ethanol sẽ biết được hàm lượng phần trăm thể tích của ethanol tinh khiết có trong dung dịch ethanol. Độ cồn được xác định ở 15°C là độ cồn thực còn ở nhiệt độ khác là độ cồn biểu kiến. Độ cồn thực được tính từ độ cồn biểu kiến như sau:

Nếu độ cồn biểu kiến từ 25 - 56° phải dùng công thức:

$$X = C \pm 0,4t$$

X: Độ cồn thực



C: Độ cồn biểu kiến

t: Chênh lệch nhiệt độ lúc đo và 15°C

Khi nhiệt độ thấp hơn 15°C trị số 0,4 mang dấu (+). Khi nhiệt độ cao hơn 15°C trị số 0,4 mang dấu (-).

Nếu độ cồn biểu kiến > 56°C có thể tra bảng liên hệ giữa độ cồn biểu kiến và độ cồn thực ở 15°C.

*b. Pha loãng ethanol*

Có hai trường hợp:

*Pha loãng ethanol cao độ với nước để thu được ethanol thấp độ*

$$x = p \cdot \frac{b}{a}$$

Có thể dùng công thức:

x: Khối lượng hoặc thể tích của ethanol cao độ cần lấy

p: Khối lượng hoặc thể tích của ethanol cần pha

a: Độ cồn % theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cao độ

b: Độ cồn % theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cần pha

Lấy lượng ethanol cao độ đã tính, sau đó thêm nước cất vừa đủ thể tích hoặc khối lượng quy định.

*Pha ethanol cao độ với ethanol thấp độ để được ethanol có độ cồn trung gian*

Áp dụng công thức:

$$x = p \cdot \frac{(b - c)}{(a - c)}$$

x: Khối lượng hoặc thể tích ethanol cao độ cần lấy

p: Khối lượng hoặc thể tích ethanol có độ cồn trung gian

a: Độ cồn % theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol cao độ

b: Độ cồn % theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol trung gian

c: Độ cồn % theo khối lượng hoặc theo thể tích của ethanol thấp độ

Lấy khối lượng, thể tích đã tính được, thêm ethanol thấp độ để đạt khối lượng hoặc thể tích ethanol trung gian cần có.

Ngoài ra còn có thể sử dụng các bảng pha loãng ethanol theo khối lượng và theo thể tích.

#### **2.1.4. Kỹ thuật điều chế cồn thuốc**

##### **2.1.4.1. Điều chế cồn thuốc bằng phương pháp ngâm lạnh**

Cho dược liệu đã chia nhỏ vào một bình và thêm vào đó 3/4 lượng dung môi theo công thức. Đậy kín để ở nhiệt độ phòng, ngâm trong thời gian xác định (3 - 10 ngày), hàng ngày có khuấy trộn. Sau đó gạn lấy dịch ngâm, ép bã để thu dịch ép. Gộp dịch ngâm, dịch ép và bổ sung lượng dung môi vừa đủ, lắc đều, để lắng, gạn, lọc lấy dịch trong. Dụng cụ ngâm lạnh luôn đậy kín tránh bay hơi dung môi.

Phương pháp ngâm lạnh thường dùng để điều chế cồn thuốc không chứa hoạt chất độc mạnh. Ví dụ: cồn tỏi, cồn vỏ cam, vỏ quế, cồn gừng, cồn cánh kiến trắng, cồn hồi...

##### **2.1.4.2. Điều chế cồn thuốc bằng phương pháp ngâm kiệt**

Quá trình ngâm kiệt được tiến hành như phần kỹ thuật chung, khi rút dịch chiết có hai trường hợp:

- Nếu cồn thuốc quy định hàm lượng hoạt chất, khi thu được 3/4 tổng số khối lượng dịch chiết quy định thì ngừng rút dịch chiết, ép bã lấy dịch ép. Trộn dịch chiết, dịch ép và định lượng hoạt chất. Tùy theo kết quả định lượng điều chỉnh hàm lượng hoạt chất theo đúng quy định của Dược điển.

- Nếu cồn thuốc không quy định hàm lượng hoạt chất, khi thu được 4/5 tổng khối lượng dịch chiết quy định sẽ ép bã thu dịch ép và trộn dịch chiết với dịch ép. Thêm dung môi vừa đủ.

Phương pháp ngâm kiệt có ưu điểm là chiết kiệt hoạt chất, tốn ít dung môi, dịch chiết đầu đậm đặc để riêng để tránh tiếp xúc với nhiệt khi cần cô đặc.

Phương pháp ngâm kiệt thường được áp dụng với các dược liệu có hoạt chất độc mạnh (như các alcaloid, saponoid...) với dung môi ethanol - nước. Với dược liệu chứa nhiều tinh bột, chất nhầy không nên áp dụng phương pháp

ngấm kiệt với dung môi có nước vì các chất này có thể trương nở làm cho dung môi không đi qua dược liệu.

#### **2.1.4.3. Điều chế cồn thuốc bằng phương pháp hoà tan**

Phương pháp này được áp dụng khi điều chế cồn thuốc từ cao thuốc, hoá chất, tinh dầu..., hoà tan cao thuốc, hoá chất, tinh dầu vào ethanol có nồng độ thích hợp, khi tan hoàn toàn lọc lấy dịch trong. Ví dụ: cồn opi, cồn mã tiền, cồn opi kép, cồn đi từ hoá chất và tinh dầu.

Phương pháp hoà tan được áp dụng với những công thức đi từ dược liệu có chứa những tạp chất (nhựa, chất béo...) nên phải dùng cao thuốc, vì cao thuốc đã loại tạp chất trong quá trình điều chế. Các cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hoà tan bảo quản dễ hơn. Tuy nhiên cồn thuốc điều chế bằng phương pháp này có thành phần không hoàn toàn giống như phương pháp ngấm kiệt.

Khi điều chế cồn thuốc kép do thành phần có những dược liệu khác nhau nên cần kết hợp các phương pháp.

#### **2.1.5. Kiểm tra chất lượng cồn thuốc**

Sau khi điều chế cồn thuốc, cần kiểm tra các chỉ tiêu sau:

- Cảm quan: màu sắc, mùi vị.
- Tỷ trọng của cồn thuốc: để xác định tỷ trọng dùng tỷ trọng kế, tỷ trọng của cồn thuốc thường trong khoảng 0,87 - 0,98.
- Hệ số vẩn đục: là lượng nước cất thêm vào 10ml cồn thuốc để tạo thành vẩn đục. Ví dụ: hệ số 1-2 đối với cồn cánh kiến, 2-3 đối với cồn valerian, 5-6 đối với cồn canhkina, cồn quế, 8-9 đối với cồn long não.
- Hàm lượng ethanol của cồn thuốc được xác định theo chuyên luận Dược điển.
- Tỷ lệ cắn khô của cồn thuốc là chỉ số góp phần xác định chất lượng cồn thuốc. Khi kết hợp kiểm tra hàm lượng hoạt chất với tỷ lệ cắn, người ta có thể đánh giá chất lượng của thành phẩm.
- Hàm lượng hoạt chất trong cồn thuốc được xác định theo chuyên luận riêng.
- Cồn thuốc chứa glycosid thường dùng phương pháp sinh vật.

### **2.1.6. Bảo quản cồn thuốc**

Đa số các cồn thuốc sau một thời gian bảo quản thường xảy ra hiện tượng lắng cặn (albumin, tanin, gôm, nhựa, tinh bột, chất nhầy...) có thể kéo theo các hoạt chất alcaloid, glycosid, làm giảm tác dụng của cồn thuốc.

Màu của cồn thuốc có thể biến đổi trong thời gian bảo quản. Quá trình biến màu thường là do hiện tượng oxy hoá diệp lục tố, nhựa, tinh dầu dưới tác dụng của ánh sáng.

Cồn thuốc phải được bảo quản trong chai lọ đậy nút kín, tránh ánh sáng để nơi mát. Trong quá trình bảo quản thuốc có thể có tủa, cần lọc loại tủa và kiểm tra lại các tiêu chuẩn, nếu đạt vẫn có thể dùng được. Trong quá trình bảo quản nên định kỳ kiểm tra nồng độ hoạt chất trong cồn thuốc.

### **2.1.7. Một số công thức cồn thuốc**

#### **2.1.7.1. Cồn cánh kiến trắng**

Cánh kiến trắng tán mịn	200g
Ethanol 90 <sup>0</sup>	vđ

Cồn cánh kiến trắng được điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh. Dược liệu cánh kiến trắng có chứa hoạt chất chính là acid benzoic, acid cinamic, benzyl benzoat, tinh dầu, vanilin, các hoạt chất dễ bay hơi và dễ tan trong cồn cao độ, tạp chất chính là nhựa. Dung môi thích hợp để hoà tan hoạt chất là ethanol 90<sup>0</sup>. Ngâm cánh kiến trắng đã tán mịn với 1000ml ethanol 90<sup>0</sup> trong bình nút kín trong thời gian 10 ngày, thỉnh thoảng lắc. Sau đó gạn lấy dịch chiết, để lắng 24h, lọc, thêm ethanol cho vừa đủ 1000ml cồn thuốc.

Cồn cánh kiến trắng có màu vàng nâu, mùi thơm của vanilin, có phản ứng của acid, có tủa trắng đục như sữa khi thêm nước. Tỷ trọng ở 25<sup>0</sup>C là 0,865-0,875 và tỷ lệ cặn 8-10%. Cồn cánh kiến trắng dùng phối hợp trong các potio và siro chữa ho.

#### **2.1.7.2. Cồn aconit**

Aconit bột mịn vừa	100g
Cồn 90 <sup>0</sup>	vđ

Dược liệu aconit là dược liệu độc có chứa hoạt chất chính là aconitin rất dễ bị thủy phân thành benzoin aconin tác dụng điều trị giảm đi rất nhiều. Dung

môi thích hợp là ethanol 90<sup>0</sup>. Điều chế bằng phương pháp ngâm nhỏ giọt, là cồn thuốc có quy định hàm lượng hoạt chất.

Ngâm nhỏ giọt aconit với ethanol 90<sup>0</sup> và rút khoảng 800g dịch chiết. Định lượng alcaloid toàn phần và điều chỉnh để thu được cồn thuốc chứa 0,050% alcaloid toàn phần.

Cồn aconit có màu vàng nâu nhạt, vị đắng và có cảm giác kiến cắn đầu lưỡi. Nếu thêm đồng khối lượng nước sẽ bị đục lờ, tỉ trọng ở 25<sup>0</sup>C là 0,825-0,835.

Cồn aconit dùng phối hợp trong các đơn thuốc uống chữa ho và dùng ngoài giảm đau dây thần kinh.

## **2.2. Cao thuốc**

### **2.2.1. Định nghĩa, đặc điểm, phân loại**

Cao thuốc là các chế phẩm được điều chế bằng cách cô đặc hoặc sấy khô các dịch chiết thảo mộc tới thể chất nhất định (lỏng, đặc, khô).

Đã được loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn tạp chất (chất nhầy, gôm, chất béo, nhựa...)

Trong quá trình điều chế có thể hình thành một số chất là sản phẩm của quá trình oxy hoá, thủy phân, tác dụng của enzym. Tỉ lệ hoạt chất trong cao thuốc (đặc, khô) thường cao hơn tỉ lệ hoạt chất trong dược liệu. Riêng cao lỏng thì tỉ lệ hoạt chất có thể bằng tỉ lệ hoạt chất trong dược liệu.

Cao thuốc ít khi được sử dụng trực tiếp mà dùng để bào chế các dạng thuốc khác như siro, potio, viên tròn, thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc trứng, viên nén, thuốc bột.

Theo thể chất: Cao thuốc được chia làm 3 loại:

- Cao lỏng: Có thể chất lỏng, hơi sánh có mùi vị đặc trưng của dược liệu dùng điều chế cao thuốc. Theo qui ước, 1ml cao lỏng có chứa lượng hoạt chất tương đương với lượng có trong 1g dược liệu.

- Cao đặc: Có thể chất sánh chứa khoảng 15 - 20% nước, hoặc có thể chất dẻo sờ không dính tay, độ ẩm 10 - 15% nước.

- Cao khô: Có thể chất khô toi, chứa dưới 5% nước.

Theo dung môi điều chế cao:

- Cao nước: Dung môi dùng điều chế là nước (cao đặc cam thảo, cao đặc đại hoàng...)

- Cao cồn: Dung môi điều chế là ethanol (cao lỏng mã tiền, cao lỏng benladon...)

### **2.2.2. Kỹ thuật điều chế cao thuốc**

Quá trình điều chế cao thuốc nói chung bao gồm những giai đoạn chính sau:

- Điều chế dịch chiết
- Loại tạp chất trong dịch chiết
- Cô đặc, sấy khô
- Hoàn chỉnh chế phẩm

#### **2.2.2.1. Điều chế dịch chiết**

Phần lớn dịch chiết dùng 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 hoặc khô. Dược liệu thường được sấy khô và chia mịn tới độ mịn thích hợp. Dung môi để điều chế cao thuốc có thể là nước, ethanol, ethanol - glycerin - nước, hoặc dùng dung môi ethanol trước, sau đó dùng nước cho dịch chiết sau rồi gộp dịch chiết lại.

Tùy theo bản chất của dược liệu và dung môi mà người ta chọn phương pháp chiết xuất thích hợp.

##### **a. Phương pháp ngâm**

- Hàm hoặc sắc: Thường áp dụng với dung môi là nước, dược liệu được cho vào nồi hàm hoặc sắc có vỉ bằng kim loại để dược liệu không tiếp xúc với đáy, tránh bị cháy. Cho nước ngập dược liệu, tiến hành hàm hoặc sắc trong thời gian quy định, có thể sắc một hoặc hai ba lần.

##### **b. Phương pháp ngấm kiệt**

- Hay được ứng dụng để điều chế cao thuốc vì dịch chiết đầu đậm đặc để riêng không cần bốc hơi hoặc bốc hơi ít nên hạn chế tác động của nhiệt tới hoạt chất, thường dùng dung môi ethanol.

Lượng dịch chiết đầu thường bằng 80 - 100% lượng dược liệu đem dùng. Các dịch chiết sau cô đặc đến thể cao mềm sau đó trộn với dịch chiết đầu.

Người ta có thể dùng phương pháp ngấm kiệt cải tiến (chiết xuất ngược dòng, tái ngấm kiệt...) để điều chế cao thuốc không cần qua giai đoạn cô đặc.

#### 2.2.2.2. Loại tạp chất

Các dịch chiết thu được trong quá trình chiết xuất hoạt chất thường có lẫn tạp như: chất nhầy, 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 tạp chất trước khi cô đặc.

Với các tạp chất tan trong nước: Gôm, chất nhầy, pectin, tinh bột, tanin có thể loại tạp bằng cách:

- Dùng nhiệt: tiến hành cô nhỏ lửa dịch chiết còn 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, để lắng 2-3 ngày ở chỗ mát, sau đó gạn lọc.

- Dùng ethanol 90°: Cô dịch chiết còn 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, thêm đồng thể tích ethanol 90°, khuấy trộn đều để lắng qua đêm sau đó gạn lọc.

- Dùng sữa vôi: Dịch chiết đã cô đặc cho sữa vôi vào để dịch chiết có pH 12 - 14, phần lớn các hoạt chất và tạp chất sẽ tủa, khi cho acid sulfuric vào để có pH 5 - 6 thì một số hoạt chất tan trở lại còn hầu hết các tạp chất không tan do đó có thể loại được tạp chất. Phương pháp này thường áp dụng đối với các dịch chiết đi từ dược liệu chứa flavonoid, alcaloid.

- Dùng chì acetat, chì kiềm để loại gôm, chất nhầy, tanin. Loại chì thừa bằng natri sulfit. Ngoài ra, người ta còn dùng phương pháp thẩm tích, điện thẩm tích, dùng chất hấp phụ oxyd nhôm.

Với tạp chất tan trong ethanol: nhựa, chất béo...

- Dùng nước acid: cô dịch chiết đến thể cao mềm, sau đó thêm nước đã acid hoá để hoà tan hoạt chất là những alcaloid. Đun nóng đến 80°C và để nguội. Tách riêng chất béo và chất nhựa không tan. Có thể làm 2-3 lần như vậy với nước acid hoá có 0,05% HCl hoặc 0,2% acid tartaric.

- Dùng parafin: Dịch chiết được cô đặc còn lại 1/2 - 1/4 thể tích ban đầu, sau đó thêm parafin vào dịch chiết nóng, khuấy kỹ và để nguội. Parafin đông đặc kéo theo tạp chất tạo thành một màng cứng trên mặt dịch chiết.

- Dùng bột talc: Đối với trường hợp tạp chất là nhựa khó tan hoặc ít tách lớp, cho bột talc vào dịch chiết khuấy trộn kỹ, để yên lọc lấy dịch trong.

- Dùng ether, cloroform để loại chất béo và chất nhựa ra khỏi dịch chiết nước.

### 2.2.2.3. Cô đặc

Sau khi loại tạp chất, dịch chiết cần được cô đặc đến thể chất quy định.

Khi cô không được gây phân huỷ hoạt chất trong dịch chiết do vậy, cần chú ý các điều kiện sau:

- Cô dịch chiết ở nhiệt độ thấp

- Thời gian cô càng nhanh càng tốt

- Cô dịch chiết loãng trước, dịch chiết đặc sau.

- Có hai phương pháp cô đặc: cô đặc ở áp suất thường và cô đặc ở áp suất giảm.

Tùy theo yêu cầu điều chế thành cao lỏng, cao đặc hay cao khô, người ta tiến hành cô đặc khác nhau.

#### a. Đối với cao lỏng

Để được cao lỏng, người ta tiến hành cô dịch chiết đến khi 1ml cao lỏng có chứa lượng hoạt chất tương đương với lượng có trong 1g dược liệu.

Trong trường hợp điều chế cao lỏng bằng phương pháp ngấm kiệt thì phải để riêng phần dịch chiết đầu đậm đặc. Cô cách thủy phần dịch chiết tiếp theo ở nhiệt độ 80°C. Nếu có điều kiện thì cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không quá 60°C cho đến khi loại hết dung môi, trộn với dịch chiết đầu hoặc thêm dung môi để thu được cao lỏng có hàm lượng hoạt chất theo quy định.

#### b. Đối với cao đặc và cao khô

Để điều chế cao đặc và cao khô, người ta tiến hành cô dịch chiết đến thể chất đặc hoặc cô đến thể chất đặc rồi sấy khô đến khi hàm ẩm trong cao khô chỉ còn dưới 5%.

Có nhiều thiết bị sấy khô, nhưng tốt nhất là sấy dưới áp suất giảm và nhiệt độ dưới 50°C. Phương pháp này có ưu điểm là sấy nhanh và bảo toàn được lượng hoạt chất có trong cao thuốc.



#### **2.2.2.4. Hoàn chỉnh chế phẩm**

Đối với các loại cao có quy định tỉ lệ hoạt chất thì sau khi cô đến thể chất nhất định, phải định lượng nồng độ hoạt chất trong cao và nếu cần thì phải điều chỉnh để đạt tỉ lệ hoạt chất đúng quy định.

Trường hợp chế phẩm có tỉ lệ hoạt chất thấp hơn quy định, có thể cô tiếp loại bớt dung môi, hoặc dùng cao có hoạt chất cao hơn để điều chỉnh.

Trường hợp chế phẩm có tỉ lệ hoạt chất cao hơn quy định của Dược điển thì điều chỉnh bằng cách pha loãng như sau: Cao lỏng phải thêm dung môi chiết, cao mềm và cao đặc dùng cao dược liệu thích hợp hoặc glycerin, cao khô có thể dùng tinh bột, lactose, glucose, MgO hay bã dược liệu nghiền mịn.

Lượng chất khô cho vào được tính toán tùy từng trường hợp cụ thể.

Đối với cao lỏng để uống thêm các chất điều hương vị như siro đơn, mentol, tinh dầu, bạc hà, vanilin...

Thêm các chất bảo quản chống nấm mốc như: Glycerin, acid boric, natri benzoat, nipagin, nipasol.

#### **2.2.3. Kiểm soát chất lượng cao thuốc**

- Về cảm quan: Thể chất lỏng, đặc, khô; mùi vị: có mùi của dược liệu tương ứng...

- Độ tan: 1g cao lỏng tan trong 20ml dung môi được dùng để chiết xuất khi điều chế cao.

- Cấn khô sau khi bốc hơi (cao lỏng) hoặc mất khối lượng do sấy khô (cao đặc, cao khô) tiến hành theo ĐĐVN IV.

- Định lượng hoạt chất theo phương pháp ghi trong các chuyên luận riêng.

#### **2.2.4. Bảo quản**

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

- Biến đổi thể chất: cao thuốc 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 huỷ.

- Bị chua do nấm mốc.

- Giảm tỉ lệ hoạt chất do bị phân huỷ trong quá trình bảo quản.

Để tránh 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, cao đặc và cao khô đựng trong lọ miệng rộng, nút kín, tránh ánh sáng, để nơi khô ráo, mát.

### **2.2.5. Một số công thức cao thuốc**

#### **2.2.5.1. Cao lỏng canhkina**

Vỏ canhkina (bột mịn)	1000g
Acid hydrochloric loãng	200ml
Ethanol 95 <sup>0</sup>	120ml
Nước cất	vừa đủ

Tiến hành: Lấy 130ml acid hydrochloric hoà loãng với 4000ml nước. Dùng 600ml dung dịch trên thấm ẩm dược liệu để 2 giờ. Cho dược liệu vào bình ngấm kiệt, cho dung môi ngập dược liệu để 48 giờ. Rút dịch chiết để riêng 600ml dịch chiết đầu. Tiếp tục ngấm và rút dịch chiết với 20ml acid loãng và 800ml nước, kết thúc lấy dịch chiết khi một thể tích dịch chiết với hai thể tích dung dịch natri carbonat 20% không còn tủa. Cô dịch chiết còn lại 230ml, thêm 600ml dịch chiết đầu, 50ml acid hydrochloric, khuấy đều để lắng, thêm 120ml cồn 95<sup>0</sup> để thu được 1000ml cao lỏng.

Chế phẩm là chất lỏng trong màu đỏ nâu, vị đắng chát, có mùi thơm của canhkina, không vẩn đục khi thêm ethanol và nước. Phải chứa ít nhất 3,5% alcaloid toàn phần.

#### **2.2.5.2. Cao khô Belladon**

##### **Công thức**

Lá Belladon ( bột mịn vừa).	1000g
Lá Belladon, bột mịn sấy khô ở 80 <sup>0</sup> C (hay lactose)	vđ
Cồn 70 <sup>0</sup>	vđ

**Điều chế:** Ngâm nhỏ giọt 1000g bột lá Belladon với cồn 70% thu được 6000 ml dịch chiết. Cát thu hồi dung môi ở nhiệt độ không quá 60<sup>0</sup>C, dưới áp lực giảm cho tới khi còn khoảng 200ml dịch chiết đậm đặc. Từ kết quả định

lượng tính ra lượng chất độn (bột mịn lá Belladon hoặc hoặc lactose) để thu được cao khô Belladon chứa 1,4%-1,6% alkaloid.

*Bảo quản - Tính chất* : Cao khô dược bảo quản trong lọ nhỏ 50g có gắn xi hoặc sáp. Cao khô Belladon là bột màu nâu, mùi đặc biệt đắng. Độ ẩm không quá 3%.

### **2.3. Rượu thuốc**

#### **2.3.1. Định nghĩa, thành phần, đặc điểm**

Là dạng thuốc lỏng được bào chế bằng cách chiết xuất dược liệu thực vật hay động vật (đã chế biến theo yêu cầu) với ethanol hay rượu, có thêm chất làm ngọt, làm thơm và chất màu.

- Dược liệu: thực vật và động vật (rắn, tắc kè, cá ngựa,...) đạt tiêu chuẩn đã công bố

- Ethanol hay rượu nấu từ ngũ cốc, độ cồn 40 - 50°

- Chất phụ: đường, mật ong, cồn thơm, chất màu (caramen hay dược liệu có màu)

#### **2.3.2. Kỹ thuật bào chế**

- Chuẩn bị:

+ Dược liệu được sơ chế, sao tẩm theo quy định. Rượu, ethanol được pha có nồng độ thích hợp

- Điều chế dịch chiết bằng các phương pháp:

+ Ngâm lạnh theo kỹ thuật chung

+ Ngâm hạ thổ thường áp dụng với động vật

+ Sắc với nước( nhanh nhưng chất lượng rượu thuốc không tốt)

+ Ngâm kiệt theo kỹ thuật chung

+ Cũng có thể dùng cao hồ cốt, cao ban long

- Phối hợp dịch chiết:

+ Phối hợp các dịch chiết khác nhau để có độ cồn 20 - 30°

+ Phối hợp các dịch chiết có độ cồn gần nhau, thêm siro mật ong để hạn chế kết tủa

- Thêm các chất phụ khác và điều chỉnh để rượu thuốc có độ cồn theo quy định

- Đóng gói: để lắng 1-2 ngày, gạn dịch trong, đóng chai

### **2.3.3. Tiêu chuẩn chất lượng**

- Màu sắc, mùi vị của dược liệu

- Tỷ trọng

- Độ lắng cặn

- Độ cồn

- Thể tích

- Định tính các dược liệu điển hình

- Định lượng hoạt chất nếu có thể

### **2.3.4. Một số công thức rượu thuốc**

Rượu ngũ gia bì: ngũ gia bì 12,4%, thổ phục linh 6,2%, trần bì 0,6%, đường saccarose 17%, cồn 45%, nước vã.

Điều chế: dược liệu thái phiến, sao vàng, làm ẩm với cồn 45% trong 2-3 giờ. Ngâm lần 1 với thời gian 7 ngày, thu lấy dịch chiết 1, bã ngâm 2-3 ngày thu dịch chiết lần 2. Điều chế siro đơn. Phối hợp dịch chiết 1 với siro đơn, thêm dần dịch chiết 2 bổ sung nước vã để có cồn 30%. Tác dụng: bồi dưỡng cơ thể, kích thích tiêu hóa.

Rượu rắn: rắn hổ mang, rắn cạp nong, rắn giảo, kê huyết đằng 12%, cầu tích 5%, thiên niên kiện 8%, ngũ gia bì 8%, hà thủ ô đỏ 8%, trần bì 3%, tiểu hồi 3%, đường 6%, ethanol 60% và 40% vã.

Điều chế: rắn lột da, bỏ đầu, ruột và lấy riêng mật. Cắt đoạn, tẩm với gừng và rượu ngâm ngay. Sau đó thêm trần bì, tiểu hồi ngâm trong 3-4 l ethanol 60% trong 100 ngày. Khuấy hàng ngày rồi gạn, ép, lọc. Các dược liệu khác sao vàng, làm thành bột thô rồi ngâm trong 6-7 l ethanol 40% trong 10 ngày. Pha rượu vã 10 lit thành phẩm, hòa tan đường để dễ uống. Chữa đau nhức xương, bán thân bất toại, tê mỏi, dùng 15-20 ml trước khi ngủ.

## **CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. Phân tích đặc điểm về thành phần của dược liệu ứng dụng trong chiết xuất?
2. Trình bày nguyên tắc tiến hành các phương pháp chiết xuất thường dùng trong bào chế: ngâm, ngâm nhỏ giọt?
3. Trình bày định nghĩa, phân loại, kỹ thuật điều chế và tiêu chuẩn chất lượng của cao thuốc. Cho ví dụ minh họa?
4. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất chiết ?
5. Trình bày định nghĩa, phân loại, kỹ thuật điều chế và tiêu chuẩn chất lượng của cồn thuốc. Cho ví dụ minh họa?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Bào chế, Trường Đại Học Dược Hà Nội (2008), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, Nxb. Y học Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2018), *Dược Thư Quốc Gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y Tế (2018), *Dược điển Việt Nam V*, Nxb. Y học
4. Bộ môn Mắt, Học Viện Quân Y (2007), *Nhãn khoa*, Nxb Quân đội Nhân dân
5. Hoàng Ngọc Hùng, Vũ Chu Hùng (2006), "*Tá dược và chất phụ gia dùng trong dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm*", Nxb. Y Học.
6. Bộ môn Bào chế (2012), *Thực tập bào chế*, Trường Đại học Dược Hà Nội
7. British pharmacopoeia 2020.
8. Modern Pharmaceutics Volume 1: Basic Principles and Systems, Fifth Edition, 2009.
9. The United States Pharmacopeia 38 NF33.

**NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**Địa chỉ: Phường Tân Thịnh - Thành phố Thái Nguyên - Tỉnh Thái Nguyên**

**Điện thoại: 0208 3840023; Fax: 0208 3840017**

**Website: nxb.tnu.edu.vn \* E-mail: nxb.dhtn@gmail.com**

---

**GIÁO TRÌNH**  
**BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC - TẬP 1**

*Chịu trách nhiệm xuất bản:*

**TS. PHẠM QUỐC TUẤN**

Giám đốc

*Chịu trách nhiệm nội dung:*

**PGS.TS. NGUYỄN ĐỨC HẠNH**

Tổng biên tập

*Biên tập:*

**NÔNG THỊ NINH**

*Thiết kế bìa:*

**LÊ THÀNH NGUYỄN**

*Chế bản:*

**ĐÀO THÁI SƠN**

*Sửa bản in:*

**NÔNG THỊ NINH**

**Liên kết xuất bản:**

**Bộ môn Bào chế Công nghiệp dược**

**Địa chỉ: Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên**

**ISBN: 978-604-915-995-4**

---

In 200 cuốn, khổ 17 x 24cm, tại Xưởng in - Nhà xuất bản Đại học Thái Nguyên (Địa chỉ: Phường Tân Thịnh - Thành phố Thái Nguyên - Tỉnh Thái Nguyên). Giấy phép xuất bản số: 2077-2020/CXBIPH/06-72/ĐHTN. Quyết định xuất bản số: 99/QĐ-NXBĐHTN ngày 15/6/2020. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2020.