

BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC



TẬP 3 Công nghệ sản xuất các dạng thuốc



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

TẬP III

CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT CÁC DẠNG THUỐC

SÁCH ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC

MÃ SỐ: Đ.20.Z.09

Chủ biên: PGS.TS. TỪ MINH KOÓNG

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2009

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN

Vụ Khoa học và Đào tạo, Bộ Y tế

CHỦ BIÊN

PGS.TS. Từ Minh Kóong

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN

TS. Nguyễn Thanh Hải

TS. Nguyễn Ngọc Chiến

ThS. Nguyễn Thị Thanh Duyên

ThS. Lê Thị Thu Hoà

ThS. Nguyễn Thị Trinh Lan

ThS. Nguyễn Văn Hân

THAM GIA TỔ CHỨC BẢN THẢO

ThS. Phí Văn Thâm

TS. Nguyễn Mạnh Pha

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

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ Đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn về chuyên môn để đảm bảo chất lượng đào tạo nhân lực y tế.

Sách **“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm Tập III”** được biên soạn dựa theo chương trình của Trường Đại học Dược Hà Nội trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách **“Kỹ thuật sản xuất dược phẩm Tập III”** đã được Hội đồng chuyên môn Thẩm định Sách và Tài liệu dạy – học Chuyên ngành Dược sĩ Đại học của Bộ Y tế thẩm định vào năm 2008. Bộ Y tế ban hành làm tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành Y tế trong giai đoạn hiện nay. Trong quá trình sử dụng, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Từ Minh Koóng và các giảng viên của Bộ môn Công nghiệp Dược, Trường Đại học Dược Hà Nội đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách này. Cảm ơn GS. Lê Quang Toàn, GS.TS. Lê Quan Nghiệm đã đọc, phản biện để cuốn sách được hoàn chỉnh, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

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

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn giáo trình “**Kỹ thuật sản xuất dược phẩm**” được biên soạn để giảng dạy cho sinh viên Dược vào học kỳ 8, đã được xuất bản lần thứ nhất năm 2001, gồm 2 tập.

Do yêu cầu chung về đổi mới đào tạo dược sĩ, Bộ môn Công nghiệp Dược đã biên soạn lại để xuất bản bộ giáo trình thành 3 tập, với hai nội dung chính:

1. Sản xuất các nguyên liệu làm thuốc.
2. Sản xuất các dạng thuốc thành phẩm.

Nội dung thứ hai được biên soạn trong tập 3: “Công nghệ sản xuất các dạng thuốc”.

Tập 3 được biên soạn tương đối toàn diện, nhằm giúp người học hiểu biết cặn kẽ về những yêu cầu kỹ thuật và công nghệ để bào chế ra một chế phẩm thuốc trên qui mô công nghiệp. Người học sẽ được cung cấp những kiến thức về các quá trình công nghệ cơ bản và thiết bị trong bào chế công nghiệp như: Sản xuất nước tinh khiết, lọc, khuấy trộn, làm giảm và phân đoạn kích thước tiểu phân, tạo hạt, sấy, tiệt khuẩn; công nghệ sản xuất một số dạng thuốc điển hình; bao bì đóng gói dược phẩm và các nguyên tắc để thực hành tốt sản xuất thuốc.

Với khối lượng kiến thức đa dạng và tổng quát trong công nghiệp bào chế được biên soạn trong tập 3 này, giáo trình không đòi hỏi người học phải thuộc, mà yêu cầu sau khi đọc tài liệu này nắm được nguyên lý của các quá trình công nghệ: Công nghệ sản xuất các dạng thuốc; lựa chọn được bao bì đóng gói thích hợp; nguyên tắc tổ chức, xây dựng và vận hành một nhà máy sản xuất các dạng thuốc; yêu cầu về thiết kế và xây dựng nhà máy; trang thiết bị cần thiết và thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP)...

So với lần xuất bản trước, các tác giả biên soạn đã cố gắng chắt lọc những kiến thức chủ yếu nhất để cung cấp cho người học, giúp hiểu được ngành khoa học quan trọng, vừa hấp dẫn vừa mang lại lợi ích kinh tế cao này. Tuy nhiên với nội dung phong phú, kiến thức thuộc nhiều lĩnh vực khoa học, thời lượng hạn chế nên không thể trình bày sâu các nội dung đó được, đây là một thiếu sót của giáo trình.

Bộ môn mong nhận được những góp ý của độc giả để chỉnh sửa cho lần xuất bản sau.

Xin chân thành cảm ơn.

Hà Nội, ngày 01 tháng 5 năm 2008

Bộ môn Công nghiệp Dược
Trường Đại học Dược Hà Nội

MỤC LỤC

<i>Lời giới thiệu</i>	3
<i>Lời nói đầu</i>	5
Chương 1. Một số quá trình công nghệ cơ bản	11
<i>TS. Nguyễn Thanh Hải</i>	
<i>Bài 1. Kỹ thuật sản xuất nước tinh khiết</i>	11
1. Đặc điểm của nước trong sản xuất thuốc	12
2. Một số phương pháp tinh lọc nước	12
3. Kiểm soát chất lượng nước	16
<i>Bài 2: Kỹ thuật lọc</i>	17
1. Lọc dung dịch	17
2. Lọc khí	20
3. Một số loại vật liệu lọc	21
<i>Bài 3. Kỹ thuật làm giảm và phân đoạn kích thước tiểu phân</i>	24
1. Vai trò của yếu tố kích thước tiểu phân trong công nghệ dược phẩm	24
2. Các kỹ thuật làm giảm kích thước tiểu phân	25
<i>Bài 4. Kỹ thuật khuấy trộn</i>	32
1. Khuấy trộn chất lỏng	32
2. Kỹ thuật trộn chất rắn	35
<i>Bài 5. Kỹ thuật tạo hạt</i>	41
1. Vai trò của tạo hạt trong sản xuất dược phẩm	41
2. Các phương pháp tạo hạt	41
<i>Bài 6. Kỹ thuật sấy</i>	54
1. Vai trò của quá trình sấy trong sản xuất dược phẩm	54
2. Kỹ thuật sấy dùng khí khô	55
3. Kỹ thuật sấy nhờ nhiệt độ cao	55
4. Kỹ thuật sấy thăng hoa (đông khô)	58

Bài 7. Kỹ thuật tiệt khuẩn	60
1. Giới thiệu	60
2. Quá trình tiệt khuẩn	60
3. Đánh giá độ nhiễm khuẩn của chế phẩm	70
Chương 2: Kỹ thuật sản xuất các dạng thuốc	72
Bài 1. Kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm	72
<i>TS. Nguyễn Thanh Hải, ThS. Lê Thị Thu Hoà</i>	
1. Giới thiệu	72
2. Kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm	73
Bài 2. Kỹ thuật sản xuất thuốc viên tròn	90
<i>ThS. Nguyễn Thị Thanh Duyên, ThS. Nguyễn Thị Trinh Lan</i>	
1. Đại cương	90
2. Thành phần thuốc viên tròn	91
3. Kỹ thuật sản xuất thuốc viên tròn	94
4. Tiêu chuẩn chất lượng	100
5. Một số ví dụ	102
Bài 3. Kỹ thuật sản xuất thuốc viên nén	104
<i>TS. Nguyễn Thanh Hải</i>	
1. Đại cương	104
2. Thành phần của dạng thuốc viên	105
3. Các phương pháp sản xuất thuốc viên	108
Bài 4. Kỹ thuật bao viên	127
<i>ThS. Nguyễn Văn Hân, ThS. Nguyễn Thị Thanh Duyên</i>	
1. Đại cương	127
2. Bao đường	128
3. Bao phim	138
4. Bao viên bằng máy dập viên	156
5. Tiêu chuẩn chất lượng của viên bao	157
6. Đóng gói bảo quản và nhãn thuốc viên	158

Bài 5. Kỹ thuật sản xuất thuốc viên nang	160
<i>ThS. Lê Thị Thu Hoà, ThS. Nguyễn Thị Trinh Lan</i>	
1. Đại cương	160
2. Viên nang mềm	161
3. Sản xuất thuốc viên nang cứng	168
4. Tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá viên nang	179
5. Một số ví dụ về thuốc nang	179
Bài 6. Bao bì đóng gói dược phẩm	181
<i>TS. Nguyễn Ngọc Chiến, ThS. Nguyễn Thị Thanh Duyên</i>	
1. Đại cương	181
2. Nguyên liệu dùng làm bao bì	184
Phụ lục	203
Phụ lục 1	203
Phụ lục 2	204
Phụ lục 3	206
Chương 3: Thực hành tốt sản xuất thuốc những nguyên tắc cơ bản trong sản xuất dược phẩm	211
<i>ThS. Nguyễn Thị Trinh Lan</i>	
1. Giới thiệu	211
2. Các nội dung chính của hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc	212

CHƯƠNG 1

MỘT SỐ QUÁ TRÌNH CÔNG NGHỆ CƠ BẢN

Bài 1

KỸ THUẬT SẢN XUẤT NƯỚC TINH KHIẾT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các loại, đặc điểm và vai trò của nước sử dụng trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được các phương pháp và thiết bị để sản xuất nước dùng trong sản xuất thuốc.
3. Trình bày tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá chất lượng nước dùng trong sản xuất thuốc.

Nước là một loại nguyên liệu được dùng rất nhiều trong sản xuất thuốc, trong Dược điển nêu hai loại nước chính sử dụng là:

- Nước tinh khiết.
- Nước dùng pha tiêm.

Hai loại nước này khác nhau chủ yếu về tiêu chuẩn tinh khiết sinh học, nước dùng pha tiêm ngoài tiêu chuẩn tinh khiết hóa học còn phải đạt tiêu chuẩn tinh khiết sinh học. Ngoài ra nước uống dân dụng cũng cần được quan tâm, vì trong thực tế nó được dùng để uống thuốc hoặc pha các dạng thuốc bột, hỗn dịch dùng uống.

Nước tinh khiết được sản xuất từ nước sinh hoạt bằng các phương pháp thích hợp, chủ yếu là phương pháp lọc và trao đổi ion.

Phương pháp chính để sản xuất nước dùng pha tiêm là cất nước, thường cất hai lần. Dược điển Mỹ còn cho phép dùng nước lọc thẩm thấu ngược nhiều giai đoạn cho mục tiêu pha tiêm.

1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NƯỚC TRONG SẢN XUẤT THUỐC

Nước là một loại nguyên liệu trong sản xuất thuốc, tuy nhiên nó khác các nguyên liệu được sản xuất thành các lô mẻ khác. Sản xuất nước dùng trong sản xuất thuốc, đặc biệt để pha chế thuốc tiêm có một số đặc điểm như:

- Nước không được sản xuất thành các lô mẻ riêng vì thế không được lấy mẫu để phân tích riêng cho từng lô mẻ như các loại nguyên liệu khác.
- Ngay khi có kết quả phân tích một mẫu nước, có thể mẫu đó đã không còn đạt tiêu chuẩn.

Vì vậy phải kiểm tra đều đặn chất lượng của nước để khẳng định chắc chắn nước được sản xuất đạt chất lượng hằng định.

Sau khi cất, nước cất pha tiêm không nên bảo quản quá 3 giờ ở nhiệt độ phòng, nếu thời gian bảo quản lâu hơn thì phải bảo quản trong bình kín chống bụi và sinh vật, duy trì nhiệt độ của nước $> 80^{\circ}\text{C}$.

Mặc dù nước cất có độ tinh khiết cao nhưng có hai loại tạp ở mức vi lượng có ảnh hưởng nhiều đến độ ổn định của dược chất là:

- Oxy hoà tan: Ở nhiệt độ phòng khoảng 6 ml oxy /1 lit nước, nồng độ oxy hòa tan trong nước tuân theo định luật Henry. Sự phụ thuộc của oxy trong nước vào áp suất riêng phần, tuân theo phương trình:

$$c = k.p$$

trong đó: c là nồng độ dung dịch hoà tan.

p là áp suất riêng phần của khí hoà tan trên bề mặt dung dịch.

k là hệ số tỷ lệ.

Để loại oxy hòa tan trong nước, phương pháp thường áp dụng trong sản xuất thuốc tiêm là sục khí nitơ vào nước và nạp khí nitơ vào ống cùng với thuốc.

- Tạp kim loại nặng: Kim loại nặng trong nước xúc tác làm đẩy nhanh sự phân hủy thuốc. Để loại bỏ tác dụng bất lợi của loại tạp này, các phương pháp sản xuất nước (cả các thùng chứa) ngày càng được cải tiến, hoàn chỉnh để giảm tối đa lượng tạp kim loại nặng trong nước, mặt khác cũng cần thiết kế công thức thuốc tiêm phù hợp để loại bỏ tác động bất lợi đó.

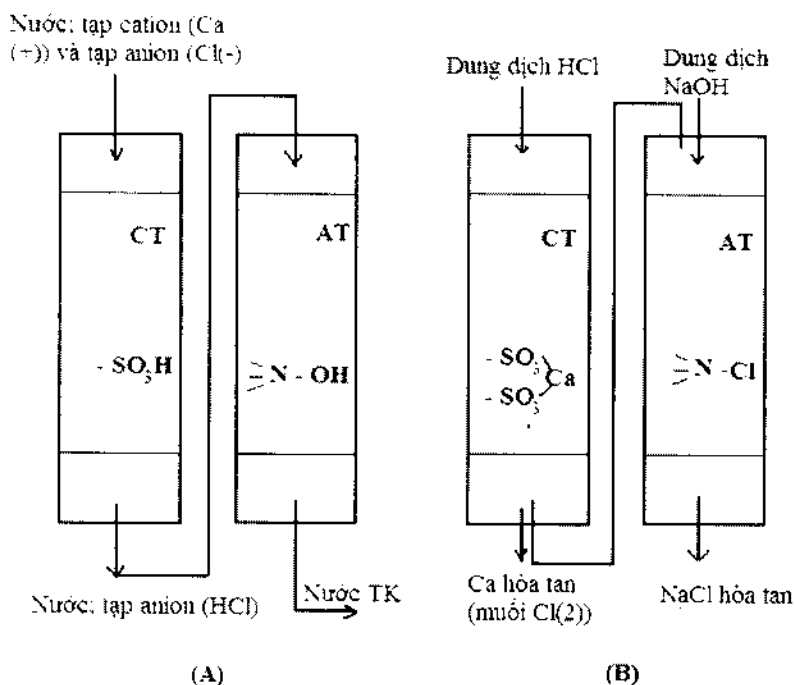
2. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP TĨNH LỌC NƯỚC

2.1. Nước sinh hoạt

Từ các nguồn nước khác nhau, nước được xử lý (bằng các phương pháp như lọc, đánh phèn, xử lý hóa chất...) để đạt tiêu chuẩn nước sinh hoạt (ví dụ tiêu chuẩn nước uống chấp nhận ở mức cho phép có thể tìm thấy 500 vi sinh vật trong một ml). Để sử dụng trong sản xuất thuốc, nước cần được xử lý tiếp theo để đạt các tiêu chuẩn phù hợp.

2.2. Sản xuất nước bằng phương pháp trao đổi ion

Phương pháp trao đổi ion thường được sử dụng để sản xuất nước tinh khiết do năng suất cao, dễ tái sinh cột trao đổi. Trước tiên, nước sinh hoạt cần được tiền xử lý, nhằm loại bỏ các tạp cơ học, giúp tăng thời gian làm việc của cột trao đổi ion và của hệ thống thiết bị. Quá trình tiền xử lý thường tiến hành bằng nhiều phương pháp khác nhau, chẳng hạn các quá trình lắng lọc để loại bỏ các tạp chất rắn (lọc cát, lọc qua than hoạt, lọc qua bông thủy tinh).



Hình 7.1. Cột trao đổi ion

(A) Loại ion khỏi nước; (B) Tái hoạt hóa cột

Nước sau khi đã qua giai đoạn xử lý sơ bộ, còn chứa các tạp ion (cation: Ca^{+2} ; Mg^{+2} ...; anion: Cl^- ; SO_4^{2-} ...), được cho chảy qua hai cột trao đổi ion (cột trao đổi cation và cột trao đổi anion) (hình 7.1). Kết quả là các tạp ion có trong nước được giữ lại trong cột, các cation được thay thế bằng ion hydro và anion được thay thế bằng ion hydroxyl.

Cột trao đổi ion thường là các hạt gel polyme (có thể là zeolit) có các nhóm đặc trưng trên bề mặt. Hạt trao đổi cation thường có các nhóm $(-SO_3H)$ trên bề mặt, trong khi hạt trao đổi anion thường có các nhóm $(\equiv N-OH)$. Khi cột trao đổi đã bão hòa, cần phải được tái hoạt hóa. Cột cation được tái hoạt hóa bằng cách cho dung dịch acid loãng (HCl) chảy qua, cột anion hoạt hóa bằng cách cho dung dịch NaOH chảy qua.

Để kiểm soát nước tinh khiết sản xuất bằng phương pháp trao đổi ion thường theo dõi điện trở của nước ngay sau khi ra khỏi hệ thống. Điện trở của

nước tinh khiết lớn nhất được phép là 10^{-6} Ohm/cm, nếu lớn hơn thì cột trao đổi ion cần được tái hoạt hóa.

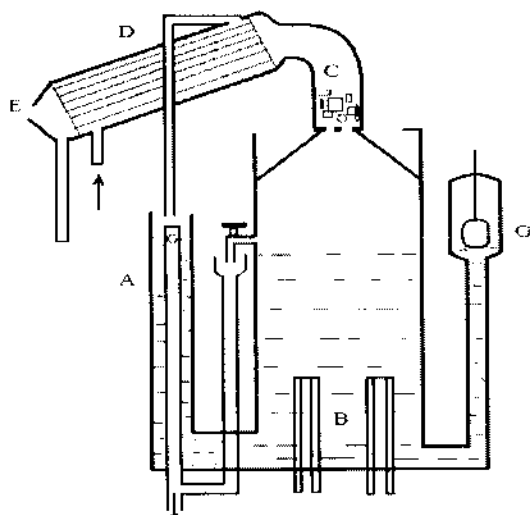
Một vấn đề cần thiết nữa trong khi vận hành hệ thống cột trao đổi ion là tránh các nguy cơ nhiễm khuẩn cho hệ thống, điều này có thể được thực hiện bằng cách định kỳ rửa cột bằng các dung dịch thích hợp hoặc kết hợp cùng các bộ phận tiệt khuẩn vào hệ thống (ví dụ dùng đèn UV).

2.3. Sản xuất nước cất

Cất nước là quá trình nhằm mục đích tách nước khỏi các thành phần tạp hoà tan và không tan trong nước nguồn ban đầu bằng cách làm nước bay hơi sau đó làm ngưng tụ lại. Sơ đồ thiết bị cất nước một lần đơn giản trình bày trên hình 7.2.

Để chuyển nước sang dạng hơi, đầu tiên nước cần được nâng lên nhiệt độ sôi trong nồi cất (100°C cần năng lượng tương đối nhỏ), tiếp theo cần cung cấp năng lượng thêm để các phân tử nước thắng lực liên kết nội tại (liên kết hydro) chuyển sang dạng hơi (năng lượng rất lớn gấp khoảng 7 lần năng lượng để làm sôi). Hơi nước được cho đi qua sinh hàn, sẽ ngưng tụ lại thành nước cất (cần sử dụng một lượng lớn nước mát khoảng 5 thể tích nước lạnh 5°C).

Do các đặc tính đó, năng lượng cần thiết để cất nước rất lớn, nhiều nghiên cứu cải tiến để giảm thiểu chi phí năng lượng. Các thiết bị cất cải tiến như thiết bị cất nước hai lần khép kín, thiết bị cất nén hơi.



Hình 7.2. Thiết bị cất nước một lần

Nước cất sử dụng pha tiêm thường là nước cất hai lần, ngày nay để đảm bảo tiêu chuẩn, nước cất thường được sản xuất từ nước tinh khiết, thậm chí từ nước tinh khiết đã qua lọc thẩm thấu ngược.

Tiêu chuẩn của nước cất pha tiêm được trình bày trong Dược điển các nước.

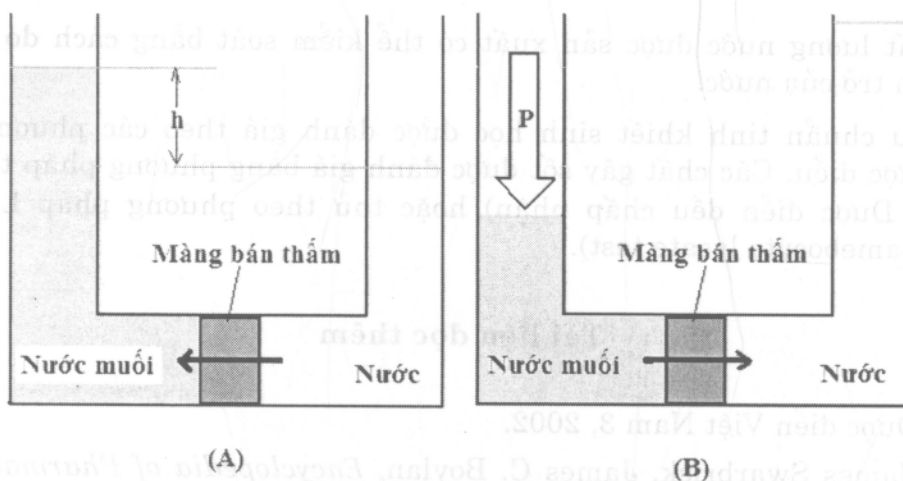
2.4. Sản xuất nước bằng phương pháp thẩm thấu ngược

Phương pháp thẩm thấu ngược được phát minh để khắc phục nhược điểm (tốn năng lượng) của phương pháp cất. Trước đây, phương pháp này ứng dụng chủ yếu trong các lĩnh vực quân sự (ví dụ lọc nước biển để uống), hiện tại đã phổ biến đến mức được sử dụng trong gia đình để lọc nước uống.

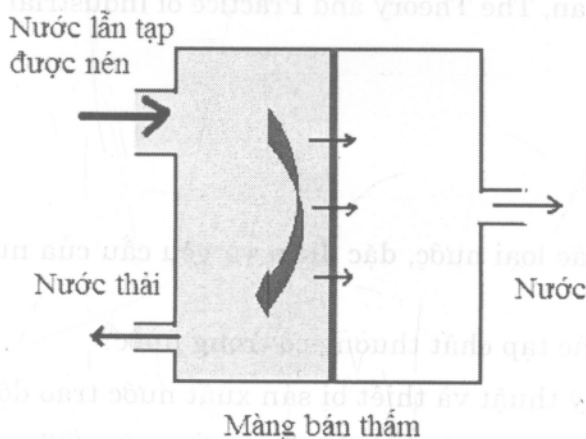
Phương pháp lọc thẩm thấu ngược được phát triển dựa trên nguyên lý của hiện tượng áp suất thẩm thấu và màng bán thấm được trình bày trên hình 7.3 (A)

Cột thông nhau hình chữ U được ngăn cách bằng một màng bán thấm, bên một nhánh là dung dịch nước muối vì thế áp suất thẩm thấu cao, nhánh còn lại là nước cất. Tại thời điểm ban đầu mực nước hai nhánh bằng nhau, nhưng do chênh lệch áp suất thẩm thấu, nước sẽ thẩm qua màng bán thấm sang ngăn có áp suất thẩm thấu cao làm mực nước tăng cao cho đến khi tạo một chênh lệch bằng áp suất thẩm thấu. Quá trình như mô tả là quá trình thẩm thấu.

Với mô hình này, nếu tác động vào bên nhánh chứa nước muối một áp lực P , cao hơn áp suất thẩm thấu, thì khi đó các phân tử nước sẽ thẩm ngược lại với quá trình thẩm tự nhiên trình bày ở trên, và đây chính là nguyên lý của quá trình lọc thẩm thấu ngược (hình 7.3. B).



Hình 7.3. Nguyên lý hoạt động của lọc thẩm thấu ngược



Hình 7.4. Mô hình thiết bị lọc thẩm thấu ngược

Để sử dụng nguyên lý này, có nhiều loại thiết bị, sử dụng màng bán thấm khác nhau, tuy nhiên nguyên lý chung được mô tả như trên hình 7.4. Quá trình này, có thể được xem như là một dạng của phương pháp lọc, có khả năng

loại bỏ các tạp chất có trọng lượng phân tử khoảng 200 D. Phương pháp có thể loại bỏ các tiểu phân và các vi sinh vật sống, vi khuẩn, virus, pyrogen, và cả các ion. Bán kính ion ảnh hưởng tới khả năng bị loại bỏ, các ion đa hoá trị bị loại bỏ nhanh hơn các ion đơn hoá trị. Trong quá trình lọc, mặc dù phần lớn ion bị loại bỏ, nhưng vẫn còn một tỷ lệ nhỏ thấm qua được màng (với áp suất nén khoảng 30 at khoảng hơn 95% lượng muối bị loại bỏ khỏi dung dịch) vì thế tiêu chuẩn nước ban đầu sử dụng để lọc đóng vai trò quan trọng đối với tiêu chuẩn nước thu được. Trên thực tế sản xuất, thường sử dụng nước trao đổi ion để lọc. Một vấn đề khi sử dụng hệ thống lọc thẩm thấu ngược là giữ cho hệ thống vô khuẩn, đây là một vấn đề khó trong thực hành sản xuất.

3. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG NƯỚC

Chất lượng nước được sản xuất có thể kiểm soát bằng cách đo độ dẫn hoặc điện trở của nước.

Tiêu chuẩn tinh khiết sinh học được đánh giá theo các phương pháp trong Dược điển. Các chất gây sốt được đánh giá bằng phương pháp thử trên thỏ (các Dược điển đều chấp nhận) hoặc thử theo phương pháp LAL test (limulus amebocyte lysate test).

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. James Swarbrick, James C. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, second edition.
3. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày các loại nước, đặc điểm và yêu cầu của nước dùng trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày các tạp chất thường có trong nước?
3. Trình bày kỹ thuật và thiết bị sản xuất nước trao đổi ion?
4. Trình bày kỹ thuật và thiết bị sản xuất nước cất?
5. Trình bày nguyên lý và ứng dụng hiện tượng áp suất thẩm thấu để tinh chế nước?
6. Trình bày tiêu chuẩn của nước dùng pha tiêm và phương pháp đánh giá

KỸ THUẬT LỌC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình lọc trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được các phương pháp lọc và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lọc chất lỏng.
3. Trình bày được các phương pháp và thiết bị lọc khí ứng dụng trong sản xuất thuốc.

Quá trình tách riêng các thành phần không tan ra khỏi một môi trường (có thể là môi trường lỏng hoặc môi trường khí) thường được ứng dụng nhiều trong sản xuất thuốc. Quá trình này có thể được sử dụng để:

- Thu hồi lấy các phân kết tủa.
- Thu lấy dung dịch trong.
- Loại bỏ các dị vật (có thể cả vi sinh vật) khỏi dung dịch (thuốc tiêm, truyền, nhỏ mắt).
- Loại bỏ các dị vật khỏi môi trường khí (lọc khí nạp trong ống thuốc tiêm, thổi khí vô khuẩn trong nhà xưởng sản xuất và các LAF kiểm soát môi trường)

Ở bài này chỉ giới thiệu sơ lược về phương pháp lọc để loại dị vật khỏi môi trường lỏng và khí, đây là hai kỹ thuật chính hay được sử dụng trong sản xuất dung dịch thuốc.

1. LỌC DUNG DỊCH

1.1. Đại cương

Lọc có thể được định nghĩa là phương pháp loại bỏ các tạp chất rắn trong dung dịch (cũng có thể trong khí) bằng cách cho chất lỏng (khí) đi qua một màng lọc để giữ các chất rắn lại. Bên cạnh đó cũng có thể dùng phương pháp lọc để loại bỏ các vi sinh vật hoặc các ion trong dung dịch. Lọc là một kỹ thuật được sử dụng nhiều trong quá trình sản xuất các dung dịch thuốc, đặc biệt là dung dịch thuốc tiêm.

Để đưa dung dịch qua màng lọc cần có chênh lệch áp suất giữa hai bên màng lọc, thường sử dụng một số phương pháp như:

- Tạo chênh lệch áp suất nhờ trọng lực của chính cột dung dịch cần lọc.
- Tạo chênh lệch áp suất nhờ hút chân không (lọc hút).
- Tạo áp lực bằng khí nén (lọc nén).

Mỗi cách lọc trên lại được chia nhỏ thành các kỹ thuật khác (như lọc liên tục hoặc lọc gián đoạn), tùy theo cách lọc mà có những thiết bị lọc phù hợp.

1.2. Phân loại màng lọc và kỹ thuật lọc

Có thể phân biệt các loại màng lọc khác nhau thành hai nhóm dựa vào nguyên lý lọc: loại lọc phụ thuộc vào đường kính lỗ xốp của màng lọc và loại lọc phụ thuộc vào bề dày của lớp màng lọc.

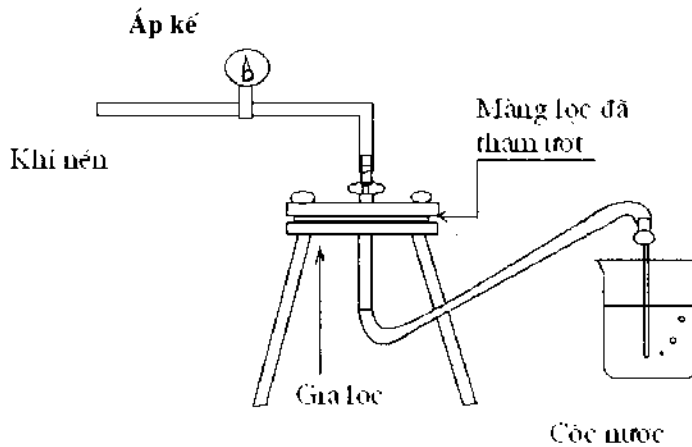
- Loại lọc phụ thuộc vào độ dày của lớp màng lọc (depth filter) giữ các tiểu phân chất rắn trong lớp vật liệu lọc. Màng lọc loại này có các đặc tính như:
 - + Có khả năng giữ tạp lớn.
 - + Có khả năng lọc bỏ các tạp có các kích thước khác nhau nhiều.

Loại lọc này thích hợp để lọc loại bỏ các dị vật thô, để lọc sơ bộ nhằm mục đích bảo vệ màng lọc tinh như: màng lọc vô khuẩn, màng lọc thẩm thấu ngược và cột trao đổi ion.

- Loại màng lọc phụ thuộc đường kính lỗ xốp của màng (membrane filter), giữ các tiểu phân chất rắn trên bề mặt của màng. Nhược điểm của màng lọc loại này là nhanh bị tắc. Loại màng lọc này có một số đặc điểm như:
 - + Kích thước lỗ xốp của màng lọc đồng nhất hơn.
 - + Có khả năng kiểm tra được tính nguyên vẹn của màng.

Do các đặc tính trên mà màng lọc loại này thích hợp để lọc vi sinh vật có trong dung dịch (kích thước lỗ xốp 0,2 μm để lọc các dung dịch nước và 0,45 μm để lọc các dung dịch dầu).

Phương pháp lọc màng thường được ứng dụng để lọc vi sinh vật trong phương pháp sản xuất thuốc vô trùng mà không cần tiệt khuẩn sản phẩm kết thúc. Bên cạnh các điều kiện bắt buộc về sản xuất thuốc vô khuẩn theo GMP, tính nguyên vẹn của màng lọc cũng cần phải được đánh giá. Một trong các phương pháp đánh giá tính nguyên vẹn của màng lọc là xác định điểm sủi bọt, được thực hiện theo sơ đồ mô tả ở hình 2.1. Phương pháp này xác định áp suất tối thiểu để không khí có thể đi qua một màng lọc được thấm ướt (màng lọc 0,22 μm điểm sủi bọt tại áp suất vào khoảng 3,5 bar).



Hình 2.1: Thử nghiệm xác định điểm sôi bọt

1.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ lọc

Để miêu tả đặc tính chảy của một chất lỏng qua một màng xốp dưới áp suất thủy tĩnh có thể sử dụng phương trình:

$$Q = \frac{KA\Delta P}{\eta L}$$

trong đó Q là tốc độ chảy theo thể tích, A là diện tích màng, L là độ dày của màng, ΔP là chênh lệch áp suất hai bên màng, η là độ nhớt chất lỏng và K là hệ số thấm của màng.

1.3.1. Áp suất

Qua phương trình trên nhận thấy tốc độ lọc luôn tỷ lệ thuận với độ chênh lệch áp suất giữa hai bên màng lọc. Trong quá trình lọc, lượng cặn sẽ làm tăng bề dày của màng lọc theo thời gian (hoặc làm giảm hệ số K do giảm độ xốp), vì thế tuy áp suất vẫn được giữ hằng định nhưng tốc độ lọc sẽ giảm dần theo thời gian. Để duy trì tốc độ lọc hằng định thường phải tăng dần áp lực nén (hoặc chân không).

1.3.2. Độ nhớt

Theo phương trình trên nhận thấy tốc độ lọc tỷ lệ nghịch với độ nhớt của dung dịch. Khi tăng nhiệt độ thì độ nhớt của dung dịch sẽ giảm, vì thế lọc nóng là một phương pháp được ứng dụng để tăng tốc độ lọc.

1.3.3. Diện tích màng lọc

Qua phương trình trên còn thấy rằng tốc độ lọc tỷ lệ thuận với diện tích màng lọc. Mặt khác, diện tích màng lọc càng nhỏ thì lượng tạp đọng lại càng

nhiều, làm tăng độ dày của màng, và vì thế, sự giảm tốc độ lọc theo thời gian càng nhanh.

1.3.4. Hệ số thấm của màng

Hệ số thấm của màng lọc có mối liên hệ với hai thông số là độ xốp và diện tích bề mặt màng, trong đó độ xốp của màng có ảnh hưởng nhiều. Trong quá trình lọc độ xốp của màng sẽ giảm dần do tạp chất bị kẹt dần dần các lỗ mao quản. Sự giảm độ xốp của màng lọc trên thực tế bị ảnh hưởng nhiều bởi kích thước và phân bố kích thước tiểu phân trong dung dịch.

Diện tích bề mặt bị ảnh hưởng nhiều bởi kích thước tiểu phân và tỷ lệ nghịch với đường kính tiểu phân. Do đó thường thì lọc tiểu phân thô thuận lợi hơn là lọc các tiểu phân mịn.

2. LỌC KHÍ

Cơ sở của quá trình lọc không khí qua màng lọc được xây dựng qua nghiên cứu lọc khói vào năm 1930. Ngày nay, lọc không khí đã trở nên quan trọng để cung cấp khí sạch các cấp cho LAF hoặc phòng sản xuất thuốc. Ngoài ra kỹ thuật lọc khí cũng rất quan trọng để xử lý khí để nạp cùng trong các bao bì đóng gói thuốc, đặc biệt là thuốc tiêm (ví dụ N_2 , CO_2).

Quá trình lọc giữ lại các tiểu phân trong khí phụ thuộc các loại màng và điều kiện tiến hành lọc, có thể kể đến các yếu tố ảnh hưởng gồm:

- Hiệu ứng khuếch tán do chuyển động Brown.
- Lực hút tĩnh điện giữa các tiểu phân và vật liệu lọc.
- Các tiểu phân bị màng lọc chặn giữ lại.
- Tiểu phân bị giữ lại do va đập vào lưới lọc (va đập do tác động của quán tính của chúng gây ra).
- Lắng đọng do lực trọng trường.

2.1. Lọc không khí cấp cho xưởng sản xuất

Nhà xưởng sản xuất thuốc được phân chia thành các khu vực khác nhau, có yêu cầu về điều kiện sản xuất khác nhau, vì vậy khí cấp cho phòng phải được lọc với cấp độ khác nhau.

Phòng sản xuất vô khuẩn đòi hỏi tiêu chuẩn rất cao để đảm bảo duy trì tiêu chuẩn cao về điều kiện làm việc vô khuẩn (tham khảo hướng dẫn GMP). Không khí cấp cho phòng sản xuất phải được lọc bằng các phương pháp thích hợp, hiện tại thường sử dụng hệ thống lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air). Khi lọc qua màng HEPA các tiểu phân trong không khí được loại bỏ với tỷ lệ cao (loại bỏ ít nhất 99,97% số tiểu phân có kích thước $> 0,3 \mu m$). Màng lọc HEPA có cấu tạo là các màng lọc đặc biệt (thường là giấy phức hợp sợi thủy tinh), gấp nếp gắn trên các giá chất dẻo hoặc nhôm dạng sóng (hình 2.2.).

Tại những vị trí làm việc cần điều kiện môi trường nghiêm ngặt hơn, công việc được thực hiện trong điều kiện thổi gió lọc định hướng, tránh các dòng xoáy nhiễu không khí để đảm bảo môi trường được kiểm soát một cách nghiêm ngặt hơn. Để minh họa, có thể lấy ví dụ các LAF thổi gió vô khuẩn, hình 2.3., được sử dụng rất phổ biến trên thực tế.

Các hệ thống lọc khí cần được bảo hành, bảo trì và thẩm định hiệu quả lọc theo định kỳ.

Hiệu quả lọc và tính nguyên vẹn của màng lọc có thể được đánh giá bằng cách sử dụng aerosol của dioctyl phthalat cho đi qua hệ thống lọc và sử dụng một máy đếm tiểu phân để xác định số lượng tiểu phân còn lại sau khi qua màng.

Tốc độ khí thổi định hướng cũng là một thông số cần đánh giá bằng cách sử dụng một dụng cụ đo tốc độ gió.

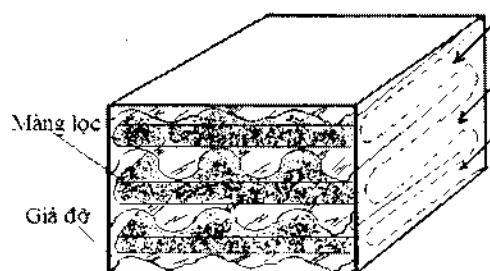
2.2. Lọc khí nạp trong bao bì đóng gói

Khí trơ (thường là N_2 hoặc CO_2) được sử dụng để thay thế oxy trong bao bì đóng gói với mục đích bảo quản. Ngoài các giai đoạn tinh chế, áp dụng trong giai đoạn sản xuất khí, khí cần được lọc sạch khỏi tạp cơ học, vi sinh vật trước khi nạp vào bao bì đóng gói sản phẩm.

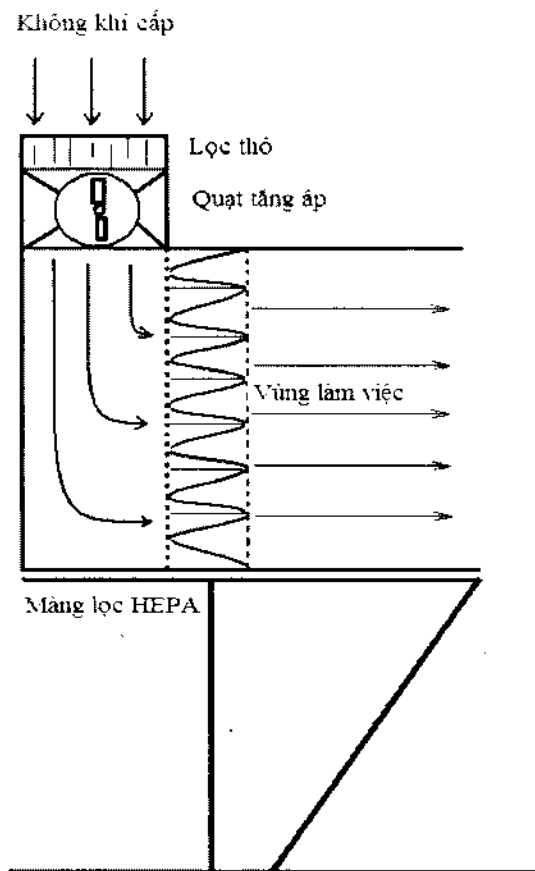
Để lọc khí cho mục đích này, thường sử dụng phương pháp dùng màng lọc có kích thước lỗ xốp thích hợp.

3. MỘT SỐ LOẠI VẬT LIỆU LỌC

Có nhiều loại vật liệu lọc khác nhau, sử dụng cho nhiều mục đích. Trong thực tế, ở mức đơn giản, có thể sử dụng vải hoặc bông để lọc. Tuy nhiên, với các thuốc đòi hỏi tiêu chuẩn chất lượng cao (thuốc tiêm truyền, nhỏ mắt), thì cần sử dụng các loại vật liệu lọc tiêu chuẩn cao để lọc. Dưới đây giới thiệu sơ bộ một số vật liệu lọc phổ biến:



Hình 2.2. Tấm lọc HEPA

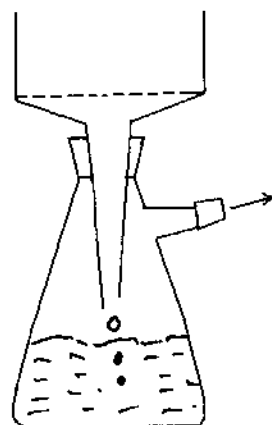


Hình 2.3. LAF thổi gió định hướng

3.1. Giấy lọc

Lọc ở qui mô nhỏ thường sử dụng phễu và giấy lọc. Phễu có thể được chế tạo từ các loại vật liệu khác nhau như: Thủy tinh, chất dẻo, thép không gỉ. Trường hợp cần lọc nóng có thể sử dụng loại phễu thành hai vỏ, sử dụng nước nóng tuần hoàn để điều nhiệt.

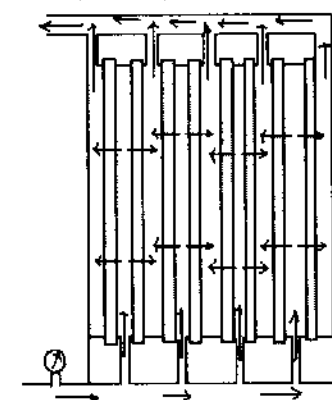
Giấy lọc có nhiều loại khác nhau, sử dụng cho các mục đích khác nhau, qui mô lọc khác nhau. Để tăng tốc quá trình lọc, thường sử dụng kỹ thuật lọc hút chân không bằng cách dùng phễu lọc Bchner kết hợp với bình chịu áp lực và chân không (hình 2.4).



Hình 2.4. Lọc hút dùng phễu lọc Bchner

3.2. Lọc Seitz

Để lọc ở qui mô lớn, cần sử dụng các vật liệu lọc có độ bền cơ học cao hơn so với giấy lọc. Nhiều loại vật liệu lọc đa lớp, chủ yếu chế tạo từ sợi cellulose đã được phát triển (đặc biệt hãng Seitz). Hình 2.5 mô tả một thiết bị lọc Seitz nhiều lớp, gồm nhiều tấm lọc được gắn chặt trong giá đỡ để có thể tác động lực hút chân không hoặc áp lực nén trong quá trình lọc.

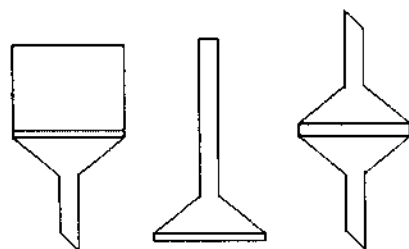


Hình 2.5. Lọc Seitz nhiều lớp lọc

3.3. Lọc thủy tinh xốp

Trước đây lọc thủy tinh xốp được sử dụng nhiều trong sản xuất thuốc, hiện nay các màng lọc tiêu chuẩn đã dần thay thế. Đĩa lọc thủy tinh xốp có dạng đĩa mỏng, được chế tạo bằng cách nung các tấm ép chứa các tiểu phân thủy tinh có kích thước đều nhau ở nhiệt độ khoảng 1200°C. Đĩa lọc loại này có thể được chế tạo với các kích thước lỗ xốp khác nhau, có loại có thể lọc được cả vi sinh vật. Kích thước của lỗ xốp của đĩa lọc có thể được xác định bằng phương pháp đo điểm sủi bọt.

Đĩa lọc thủy tinh xốp có thể được gắn trên các giá đỡ khác nhau bằng sứ hoặc thủy tinh (hình 2.6), có thể lọc bằng các kỹ thuật khác nhau như lọc nhúng - hút, lọc nén, lọc hút. Do được sử dụng nhiều lần, nên cần chú ý vệ sinh sạch sau mỗi lần sử dụng.



Hình 2.6. Lọc thủy tinh xốp

3.4. Màng lọc

Sử dụng màng lọc đã trở nên phổ biến trong sản xuất dược phẩm, đặc biệt để lọc dung dịch tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt.

Màng lọc thường được chế tạo từ các loại vật liệu khác nhau (các este của cellulose, các loại polyme khác (nylon, teflon, polyvinyl chlorid)), bằng phương pháp hòa tan trong dung môi sau đó tráng thành màng mỏng và làm khô. Khi khô sẽ tạo thành một màng dạng hệ mạng xốp ba chiều, kích thước của lỗ xốp phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đặc biệt là điều kiện của quá trình sấy.

Màng lọc thường có độ dày khoảng 150 – 200 μm , bề mặt có khoảng 10^8 lỗ xốp/ cm^2 và tổng thể tích lỗ xốp chiếm khoảng 80%. Đường kính lỗ xốp của màng lọc có nhiều kích cỡ khác nhau, dùng cho các mục đích khác nhau, thường từ 10 nm – 10.000 nm. Khi sử dụng, màng lọc được đặt trên các giá đỡ thích hợp, kiểm tra kích thước lỗ xốp và tính nguyên vẹn của màng lọc bằng phương pháp xác định điểm sủi bọt.

Tài liệu đọc thêm

1. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
2. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.
3. ME Aulton, *Pharmaceutics The Science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 1988.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình lọc trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày các phương pháp lọc ứng dụng trong sản xuất thuốc?
3. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lọc?
4. Trình bày kỹ thuật kiểm tra kích thước và độ kín của màng lọc?
5. Trình bày phương pháp và thiết bị lọc không khí ứng dụng trong sản xuất thuốc?

KỸ THUẬT LÀM GIẢM VÀ PHÂN ĐOẠN KÍCH THƯỚC TIỂU PHÂN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình làm nhỏ kích thước và phân đoạn kích thước tiểu phân trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được các kỹ thuật và thiết bị làm nhỏ kích thước tiểu phân.
3. Trình bày được các kỹ thuật và thiết bị sử dụng để phân đoạn kích thước tiểu phân ứng dụng trong sản xuất.

Trên thực tế, tất cả các nguyên liệu được sử dụng trong sản xuất thuốc đều ở dạng bột mịn. Chính vì thế, làm nhỏ và phân đoạn tiểu kích thước phân là một quá trình công nghệ cơ bản ứng dụng nhiều trong sản xuất thuốc.

1. VAI TRÒ CỦA YẾU TỔ KÍCH THƯỚC TIỂU PHÂN TRONG CÔNG NGHỆ DƯỢC PHẨM

Mục đích của quá trình là để giảm kích thước tiểu phân và thu được phân đoạn kích thước tiểu phân thích hợp của các nguyên liệu. Quá trình này có một số vai trò quan trọng như:

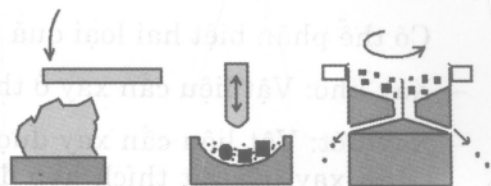
- Giảm kích thước tiểu phân hoạt chất làm tăng tốc độ hoà tan.
- Làm cho quá trình trộn hỗn hợp thuận lợi hơn.
- Giúp thu được viên có hình thức đẹp hơn, điều này đặc biệt quan trọng khi trong viên có thành phần là một chất màu.

Tuy nhiên nếu kích thước tiểu phân nhỏ hơn mức cần thiết thì lại gây ra nhiều nhược điểm như:

- Giảm độ bền của hoạt chất do tăng diện tích tiếp xúc với môi trường.
- Nếu kích thước tiểu phân quá nhỏ ($<50\text{ }\mu\text{m}$) sẽ gây khó khăn cho quá trình trộn hỗn hợp do các tiểu phân bị kết tập.

Trong dược điển có chuyên mục phân loại các loại bột có kích thước khác nhau, thường được sử dụng trong sản xuất thuốc.

Trên thực tế sử dụng nhiều phương pháp xay nghiền khác nhau, có tính liên tục và gián đoạn khác nhau (hình 4.1).



Hình 4.1: Một số phương thức xay nghiền

2. CÁC KỸ THUẬT LÀM GIẢM KÍCH THƯỚC TIỂU PHÂN

2.1. Phương pháp kết tủa khi thay đổi dung môi

Phương pháp này còn được gọi là phương pháp từ dưới lên (bottom up) thường được áp dụng trong quá trình sản xuất nguyên liệu, đặc biệt các nguyên liệu siêu mịn (micronised powder; tiểu phân nano siêu vi tiểu phân), thường tiến hành bằng cách hoà tan dược chất vào một dung môi thích hợp, sau đó thêm một dung môi khác có thể hoà lẫn với dung môi trên nhưng không hoà tan dược chất, dược chất sẽ kết tủa lại. Kích thước tiểu phân thu được phụ thuộc một số yếu tố như:

- + Thành phần và nồng độ dung dịch.
- + Tốc độ thêm dung môi thứ hai.
- + Tốc độ khuấy trộn, thường cần phải khuấy ở tốc độ cao.
- + Nhiệt độ cũng là một yếu tố ảnh hưởng, nếu ở nhiệt độ thấp quá trình kết tủa diễn ra nhanh hơn.

2.2. Phương pháp dùng lực cơ học

2.2.1. Đặc điểm của quá trình

Đây là quá trình tác động một lực cơ học vào khối chất rắn để làm vỡ các tiểu phân, thường được gọi là quá trình xay và nghiền. Các tiểu phân chất rắn sẽ thể hiện sự biến dạng khác nhau tùy thuộc vào độ lớn của lực (hoặc áp lực) tác động. Quá trình này thường phức tạp và bị tác động bởi nhiều yếu tố:

- Khi lực tác động thấp chất rắn sẽ bị biến dạng đàn hồi.
- Khi tăng lực tác động chất rắn sẽ bị biến dạng dẻo.
- Khi lực tăng tiếp đến một giới hạn nào đó thì chất rắn sẽ bị gãy vỡ.

Giới hạn áp lực gây gãy vỡ thường xác định với mỗi chất, tuy nhiên trên thực tế chúng thay đổi nhiều vì chỉ cần có vết rạn nhỏ trong một tinh thể của một chất rắn cũng là nguyên nhân làm giảm lực gây gãy vỡ. Khi nguyên liệu được nghiền càng mịn thì hiệu suất quá trình càng giảm do số vết nứt trong cấu trúc và cơ hội để tiểu phân bị va đập giảm.

Có thể phân biệt hai loại quá trình theo thể chất của vật liệu cần xay là:

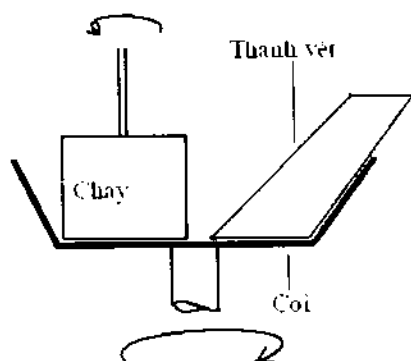
- Xay khô: Vật liệu cần xay ở thể khô.
- Xay ướt: Vật liệu cần xay được phân tán trong một môi trường lỏng, quá trình xay ướt rất thích hợp để điều chế các hỗn dịch và xay các nguyên liệu dễ bị vón cục.

Một điểm cần chú ý khi sử dụng thiết bị để xay cơ học là khả năng nhiễm bẩn do mài mòn thiết bị. Quá trình xay càng kéo dài thì khả năng nguyên liệu bị nhiễm vật liệu chế tạo thiết bị, do mài mòn, càng lớn.

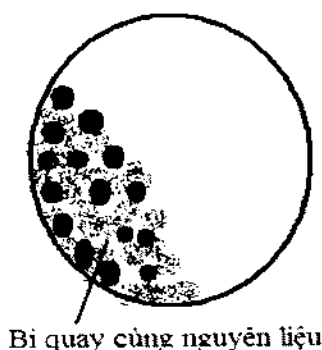
Các phương pháp tác động lực hay được sử dụng trong các thiết bị xay nghiền cơ học là: Lực nén ép, lực cắt và lực mài mòn. Trong mỗi loại thiết bị đều sử dụng một trong các phương pháp tác động lực trên, mặc dù các tác động thường cùng xảy ra với các mức độ khác nhau.

2.2.2. Các loại thiết bị

a. Thiết bị nghiền kiểu chày - cối



(a)



Bí quay cùng nguyên liệu

(b)

Hình 4.2: Thiết bị nghiền kiểu chày cối (a) và nghiền bi (b)

Chày cối là một loại thiết bị đơn giản nhất để nghiền nhỏ nguyên liệu. Trong thiết bị này, lực nén ép đóng vai trò chính gây biến dạng vỡ các tiểu phân và một phần là do sự mài mòn và phần nữa là do lực chia cắt (hình 4.2a).

Các thiết bị loại này thường là các thiết bị xay nghiền gián đoạn do không có cơ cấu để lấy ra phần nguyên liệu đã được nghiền mịn.

b. Thiết bị nghiền bi:

Nghiền bi là loại thiết bị sử dụng để nghiền mịn, nó có một số ưu điểm như:

- Nghiền được bột rất mịn.
- Là thiết bị nghiền kín nên có thể sử dụng để nghiền cả khô và ướt, nghiền trong môi trường khí trơ.
- Có thể duy trì được trạng thái vô khuẩn của nguyên liệu.

Tuy nhiên thiết bị này có nhược điểm là thời gian nghiền kéo dài và vì thế dễ làm tăng tạp trong nguyên liệu.

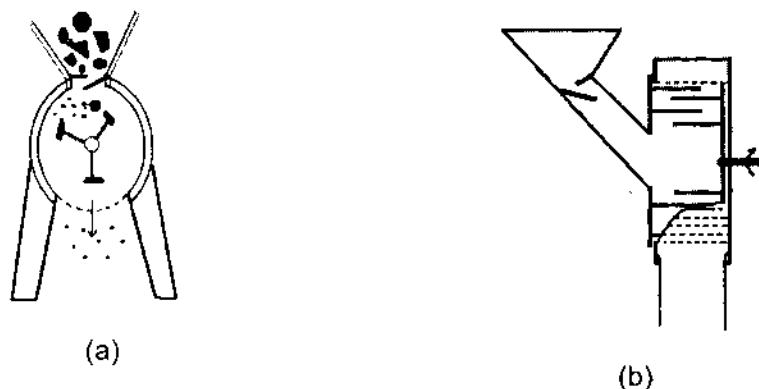
Nghiền bi có cấu tạo gồm một thùng chứa hình trụ quay, một nửa được nạp các viên bi có kích thước khác nhau (bi nhỏ cho hiệu suất nghiền cao do diện tích bề mặt tiếp xúc lớn) được chế tạo từ kim loại hoặc sứ (hình 4.2b). Hoạt chất cần nghiền được thêm vào đến khoảng 60% thể tích thùng. Các loại lực tác động để nghiền mịn nguyên liệu khác nhau khi tốc độ quay của thùng khác nhau như:

- Tại tốc độ thấp, các bi lăn trên nhau và mài mòn sẽ là cơ chế chính làm giảm kích thước tiểu phân.
- Khi tốc độ quay cao hơn, các viên bi sẽ bị đổ rơi xuống khi bị đưa lên vị trí tối hạn, khi đó lực va chạm do bi rơi tự do, trở thành một cơ chế nữa làm gãy vỡ tiểu phân.
- Tại tốc độ quá cao, các viên bi sẽ bị lực ly tâm ép vào thành, vì thế không có các quá trình mài mòn hay va đập xảy ra, và hiệu suất quá trình sẽ giảm nhanh chóng.

Thiết bị nghiền bi thường là các thiết bị nghiền gián đoạn, tuy nhiên cũng có các thiết bị nghiền bi liên tục.

c. Thiết bị xay búa (hammer mill):

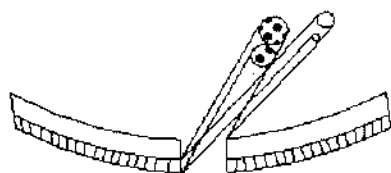
Thiết bị xay búa là loại thiết bị được dùng phổ biến do có hiệu suất cao. Cấu tạo của thiết bị gồm có các búa được gắn vào một đĩa quay với tốc độ lớn (8.000 - 15.000 vòng /phút) (hình 4.3 (a)). Tác động làm giảm kích thước tiểu phân của thiết bị là do sự va chạm của các búa vào các tiểu phân, các tiểu phân với nhau, các tiểu phân với thành thiết bị. Đĩa và các búa đóng vai trò như một quạt ly tâm khi hoạt động vì vậy một lượng lớn không khí được chuyển qua thiết bị. Lượng không khí này có tác dụng để giải nhiệt sinh ra trong quá trình xay. Các tiểu phân mịn được phân riêng bằng một rây có kích thước xác định và được lấy ra ngoài liên tục nhờ sử dụng các cyclon lắng hoặc túi lọc để hứng.



Hình 4.3: Máy xay búa (a) và xay răng (b)

Độ mịn của các nguyên liệu xay bằng thiết bị loại này phụ thuộc vào:

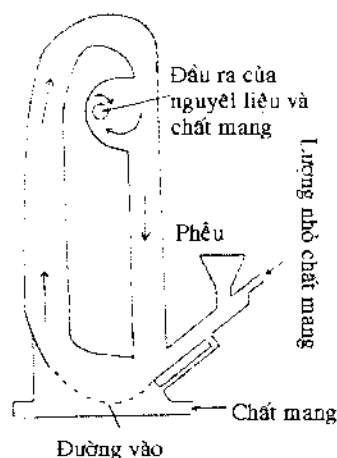
- Kích thước lưới rây: Lưới rây có thể thay đổi được vì vậy có thể điều chỉnh được các mức độ mịn khác nhau.
- Góc tiếp xúc của tiểu phân với lưới rây có thể khác nhau và vì vậy tiểu phân phân lập ra có thể có kích thước khác nhau và nhỏ hơn kích thước lưới rây (hình 8.3). Điều này thường có mối liên hệ với tốc độ quay của búa trong buồng xay.
- Độ dày của vật liệu làm lưới rây (hình 4.4).



Hình 4.4: Kích thước lưới rây, góc tiếp xúc và kích thước tiểu phân

d. Thiết bị xay kiểu đĩa răng (pin mill):

Thiết bị xay kiểu đĩa răng có cấu tạo gồm hai đĩa đặt thẳng đứng với các răng được sắp xếp theo các vòng đồng tâm trên các mặt đối diện lồng vào nhau xen kẽ sao cho các đĩa răng có thể chuyển động quay. Các răng được đặt càng gần nhau khi càng ra ngoài rìa của đĩa. Cơ chế giảm kích thước tiểu phân trong thiết bị loại này chủ yếu là do tác động của lực va đập và một phần do mài mòn khi nguyên liệu chuyển động giữa các răng quay tốc độ cao (hình 4.3 (b)).



e. Thiết bị xay nghiền siêu mịn (micronizers):

Để xay nghiền nguyên liệu tới mức siêu mịn (20 - 50 μm), không thể sử dụng các thiết bị xay búa đơn giản được. Khi đó thường sử dụng các máy xay búa cao tốc đặc biệt có bộ phận phân lập tiểu phân bên trong buồng xay và không sử dụng lưới rây.

Để làm nhỏ kích thước nguyên liệu xuống mức thấp hơn nữa (1 - 20 μm), thường phải sử dụng các máy xay năng lượng cao. Nguyên lý hoạt động của một loại thiết bị này được mô tả trên hình 4.5.

f. Thiết bị phun sấy:

Thiết bị phun sấy mặc dù không phải là một thiết bị xay nghiền nhưng nó là một phương pháp được ứng dụng nhiều để điều chế bột mịn, đặc biệt để sản xuất các hỗn hợp tá dược, các nguyên liệu hoặc trong các công thức để dập thẳng.

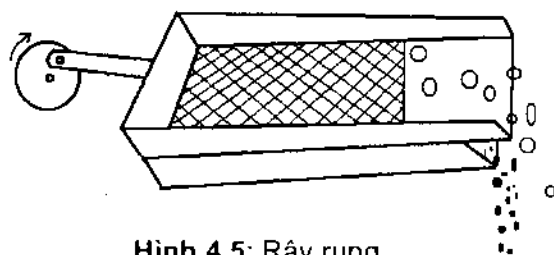
Thiết bị hoạt động theo nguyên lý: Phun một dung dịch hoặc hỗn dịch các nguyên liệu dưới dạng sương mù hoặc giọt nhỏ để bốc hơi trong một luồng

không khí nóng, các giọt nhỏ được sấy khô ngay lập tức thành các tiểu phân hình cầu. Kích thước của các tiểu phân phụ thuộc vào kích thước vòi phun, tốc độ phun và nồng độ dung dịch (hỗn dịch). Các tiểu phân sẽ được tách khỏi hỗn hợp bằng cách thổi qua các cyclon.

Bột thu được bằng phương pháp sấy phun nói chung có thể chảy tự do nhờ có dạng hình cầu, nên chúng rất thuận lợi để sản xuất các dạng thuốc rắn

3. KỸ THUẬT PHÂN ĐOẠN KÍCH THƯỚC TIỂU PHÂN

Quá trình xay nghiền thường tạo ra một hỗn hợp có các tiểu phân có kích thước khác nhau. Thường dùng máy rây rung để phân riêng các tiểu phân có kích thước phù hợp để sử dụng ở các công đoạn bào chế tiếp theo (hình 4.5). Lưới rây có kích thước khác nhau được qui định trong các dược điển (ví dụ ĐDVN III).



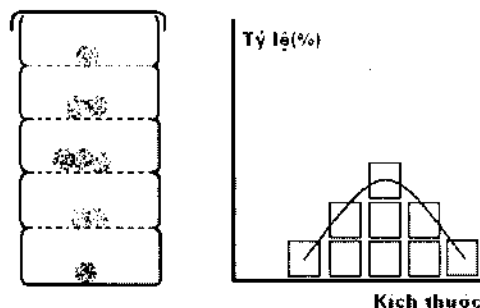
Hình 4.5: Rây rung

4. ĐÁNH GIÁ KÍCH THƯỚC VÀ PHÂN BỐ KÍCH THƯỚC TIỂU PHÂN

Kích thước tiểu phân liên quan nhiều đến khả năng hoà tan và phân tán, độ trơn chảy, khả năng trộn đều. Kích thước tiểu phân được đánh giá bằng các phương pháp như:

- *Dùng lưới rây:*

Để đánh giá kích thước và phân bố kích thước của một loại bột, cách đơn giản nhất là dùng bộ lưới rây có kích thước khác nhau (hình 5.12).



Hình 5.12. Bộ lưới rây xác định phân bố kích thước hạt

Phương pháp này có một số nhược điểm như:

- Chỉ sử dụng để đánh giá các loại bột có kích thước tiểu phân lớn hơn 50 μm , nếu kích thước nhỏ hơn cần thực hiện trong điều kiện thiết bị kín (loại dùng khí đẩy hoặc trong môi trường lỏng để phân tán bột mịn).
- Khó đánh giá với các loại tiểu phân tích điện.
- Kích thước lưới rây khó đồng nhất, các điều kiện (như rung lắc) ảnh hưởng nhiều đến kết quả.
- Hình dạng tiểu phân (hình kim) cũng ảnh hưởng nhiều đến kết quả.

- *Dùng kính hiển vi:*

Kính hiển vi thông thường có thể xác định được kích thước tiểu phân trong khoảng 1 - 100 μm . Phương pháp này ít được dùng để phân tích kích thước tiểu phân do hiệu suất thấp và kỹ thuật phức tạp. Để đánh giá các loại bột có kích thước nhỏ hơn 1 μm cần sử dụng kính hiển vi điện tử quét.

- *Dựa vào tốc độ sa lắng:*

Phương pháp này xác định kích thước tiểu phân dựa vào phương trình định luật Stoke mô tả tốc độ sa lắng của các tiểu phân trong một môi trường lỏng thích hợp:

$$v = \frac{g(d_s - d_l)r^2}{18\eta}$$

trong đó: v = tốc độ sa lắng (m/s),

g là gia tốc trọng trường (m/s^2),

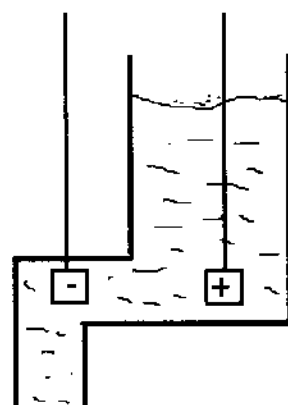
d_s và d_l là khối lượng riêng của tiểu phân hoặc dung môi (kg/m^3).

r là đường kính tiểu phân (m).

η là độ nhớt của môi trường lỏng (kg/m.s).

- *Đếm trực tiếp các tiểu phân:*

Bột được phân tán trong một môi trường lỏng và cho chảy qua thiết bị đếm theo nguyên tắc đo sự thay đổi về độ dẫn điện (hình 5.13). Thiết bị loại này có thể giúp xác định các tiểu phân đến cỡ nanomet. Ngoài cách đo theo nguyên tắc trên, cũng có thể sử dụng thiết bị đo theo nguyên tắc đo sự cản quang bằng cách cho hỗn dịch chảy qua một tế bào quang điện.



Hình 5.13. Thiết bị xác định kích thước tiểu phân

Phương pháp ít phổ biến hơn, cũng được sử dụng trên thực tế, dựa trên nguyên lý đo khả năng thấm hoặc hấp thụ khí của khối tiểu phân.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
3. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình làm nhỏ kích thước và phân đoạn kích thước tiểu phân trong sản xuất thuốc?

2. Trình bày kỹ thuật và thiết bị làm nhỏ kích thước tiểu phân?

3. So sánh kỹ thuật làm nhỏ kích thước tiểu phân bằng phương pháp cơ học và phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi: khái niệm, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?

4. Trình bày khái niệm, các kỹ thuật và thiết bị sử dụng để phân đoạn kích thước tiểu phân ứng dụng trong sản xuất thuốc?

5. Trình bày một số thiết bị chính sử dụng để xay nghiền: Nguyên lý cấu tạo, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?

KỸ THUẬT KHUẤY TRỘN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình khuấy, trộn trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được lý thuyết, các kỹ thuật và thiết bị khuấy trộn chất lỏng và chất rắn.
3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trộn chất rắn.

Khuấy trộn là một kỹ thuật được ứng dụng trong quá trình sản xuất của hầu hết các dạng thuốc và có ảnh hưởng nhiều đến tiêu chuẩn chất lượng của sản phẩm thu được.

Trong bài này, trình bày một số vấn đề cơ bản về kỹ thuật và thiết bị sử dụng để khuấy trộn các hỗn hợp chất lỏng độ nhớt thấp, độ nhớt cao và hỗn hợp các chất rắn.

1. KHUẤY TRỘN CHẤT LỎNG

1.1. Cơ chế trộn

Các cơ chế trộn chất lỏng về cơ bản thuộc vào 4 loại: Vận chuyển khối, dòng chảy hỗn loạn, dòng chảy lớp và khuếch tán phân tử.

1.1.1. Vận chuyển khối

Sự dịch chuyển của một phần tương đối lớn của khối nguyên liệu được trộn từ một vị trí đến một vị trí mới trong hệ và cấu thành cân bằng mới. Để vận chuyển khối đạt hiệu suất cao quá trình đó phải tạo được sự tái sắp xếp hoặc hoán vị các phần khác nhau của khối nguyên liệu được đem trộn.

1.1.2. Trộn hỗn loạn

Hiện tượng trộn hỗn loạn là kết quả trực tiếp của dòng chảy hỗn loạn trong dịch, được phân loại nhờ sự thay đổi ngẫu nhiên của vận tốc dịch tại mỗi điểm trong hệ. Tốc độ được diễn tả bởi tổng vector của các thành phần của nó theo ba đại lượng x , y và z .

1.1.3. Trộn lớp

Trộn lớp thường xảy ra khi trộn các dịch lỏng có độ nhớt cao. Nó cũng xảy ra nếu khuấy tương đối nhẹ. Khi hai chất lỏng khác nhau được trộn theo các lớp, sự trộn lẫn thường xảy ra trên bề mặt giữa hai lớp.

1.1.4. Khuếch tán phân tử

Đây là quá trình trộn ở mức độ phân tử do kết quả của sự khuếch tán do chuyển động nhiệt.

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

Có nghĩa là tốc độ vận chuyển khối (dm/dt) ngang qua một bề mặt chung có diện tích A tỷ lệ với chênh lệch nồng độ (dc/dx) giữa bề mặt tiếp xúc. Tốc độ vận chuyển khối còn phụ thuộc hệ số khuếch tán D (là một hàm của biến độ nhớt dịch lỏng và kích thước của phân tử khuếch tán).

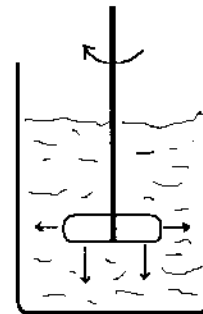
1.2. Kỹ thuật khuấy trộn chất lỏng

1.2.1. Trộn chất lỏng độ nhớt thấp

Quá trình trộn các chất lỏng trộn lẫn, độ nhớt thấp, tương đối đơn giản và dễ thu được hỗn hợp đồng nhất. Để trộn các hỗn hợp loại này chất (chất lỏng có độ nhớt nhỏ hơn 0,1 Pas (100 cP)), thường sử dụng các cánh khuấy có cấu tạo khác nhau. Quá trình trộn được tiến hành trong các thùng chứa, thùng có thể có các vách ngăn đối hướng làm tăng sự chuyển động của dịch. Các cánh khuấy có thể được chia ra loại tạo dòng chảy hướng trục hoặc hướng tâm theo chiều của dòng chảy của chất lỏng tạo thành khi khuấy trộn (hình 3.1).

Với các hệ thống khuấy trộn kiểu này, nhận thấy tỷ lệ đường kính cánh khuấy so với đường kính thùng trong khoảng từ 0,3 - 0,5. Các thiết bị có thùng chứa lớn, tỷ lệ này có thể giảm xuống tới 0,015 (giá cả và năng lượng). Về mặt cấu tạo, thiết bị khuấy được thiết kế sao cho có khả năng tăng cường tối đa cả 4 cơ chế trộn (trình bày ở phần trên).

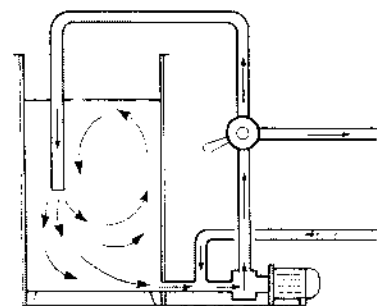
Các hỗn hợp chất lỏng có độ nhớt thấp còn có thể được khuấy trộn bằng phương pháp bơm tuần



→ Tạo dòng hướng tâm

↓ Tạo dòng hướng trục

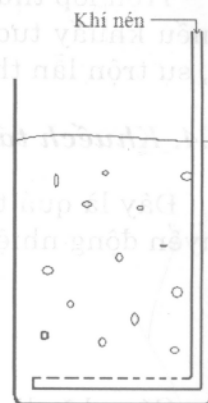
Hình 3.1: Hai loại cánh khuấy



Hình 3.2: Hệ thống trộn tuần hoàn liên tục

hoàn chất lỏng. Đây là cách áp dụng các phương pháp khác nhau để tạo sự luân chuyển tuần hoàn chất lỏng trong thùng chứa, thường áp dụng để trộn một lượng dịch lỏng lớn (hình 3.2). Trong quá trình trộn theo phương pháp này, cần chú ý để tránh không khí bị kéo vào sản phẩm.

Phương pháp dùng khí nén (thường là không khí hoặc nitơ) thổi qua một ống có các lỗ nhỏ vào dung dịch cũng được sử dụng để khuấy trộn. Khí nén khi qua các lỗ nhỏ tạo bọt và nổi lên qua toàn khối chất lỏng làm cho chất lỏng được đảo đều. Thường thì ống dẫn khí được đặt sát đáy thiết bị, ống được uốn thành vòng xoắn ốc hay thành chùm song song (hình 3.3.).



Hình 3.3. Hệ thống trộn bằng cách sục khí nén

Với thiết bị khuấy trộn dùng khí nén, áp suất khí cần đủ để thắng trở lực của cột chất lỏng trong thiết bị (phụ thuộc chiều cao cột chất lỏng, khối lượng riêng của chất lỏng và khí, tốc độ khí trong ống và tổng trở lực của ống dẫn) và lưu lượng khí cần dùng.

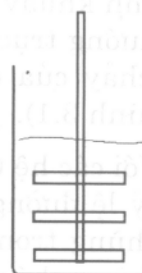
1.2.2. Khuấy trộn hỗn hợp chất lỏng có độ nhớt cao

Các hỗn hợp chất lỏng có độ nhớt cao cũng hay gặp trong thực tế sản xuất dược phẩm và mỹ phẩm (các dạng siro, thuốc mỡ, cream thuốc, hỗn hợp gội đầu, sữa tắm...). Các loại này thường không khuấy trộn được bằng các thiết bị thông thường mà phải sử dụng các loại thiết bị có khả năng tạo lực chia cắt cao.



Hình 3.4: Cánh khuấy Rotostat

Cánh khuấy có cấu tạo kiểu rotor-stator tốc độ cao thường hay được sử dụng cho mục đích này, chúng làm việc giống như bơm ly tâm. Cánh khuấy loại này có tốc độ cánh khuấy lớn, dịch lỏng bị chia cắt mạnh khi chúng chuyển động qua đầu cánh khuấy. Các loại cánh khuấy này thích hợp dùng cho các quá trình hoà tan, phân tán và nhũ hoá cũng như cho các quá trình trộn đơn giản đặc biệt với các dịch có độ nhớt cao cần lực bơm hút lớn.



Hình 3.5. Cánh khuấy dạng khung bản

Có nhiều loại đầu khuấy rotor-stator, mỗi loại có ưu nhược điểm khác nhau, vì vậy sự lựa chọn loại đầu khuấy phụ thuộc vào đặc tính sản phẩm và chi phí. Một số đầu trộn tạo dòng chảy hướng trục một số loại tạo dòng hướng tâm và có loại tạo đồng thời cả hai loại dòng chảy một lúc (loại rotostat - hình 3.4).

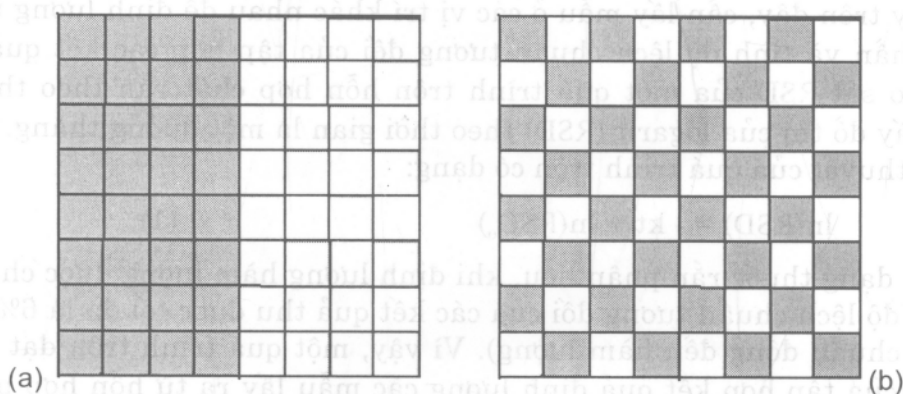
Cánh khuấy rotor-stator có thể được dùng để nhào trộn với qui mô 30.000 - 50.000 lít. Trong thực tế còn nhiều vấn đề cần phải xem xét vì khả năng khuấy trộn sẽ giảm nhiều khi độ nhớt của dịch tăng lên.

Để khuấy trộn loại hỗn hợp có độ nhớt cao cũng có thể sử dụng loại cánh khuấy dạng khung bản hoặc cánh khuấy hình chữ Z. Các loại thiết bị khuấy này tốc độ cánh khuấy chậm nhưng tác động lực chia cắt đến toàn khối hỗn hợp (hình 3.5).

2. KỸ THUẬT TRỘN CHẤT RẮN

2.1. Khái niệm

Kỹ thuật trộn các chất rắn được ứng dụng nhiều trong quá trình sản xuất các dạng thuốc ở thể rắn. Trộn hỗn hợp rắn là một quá trình trong đó có ít nhất hai loại tiểu phân chất rắn khác nhau được nhào trộn để tạo một hỗn hợp đồng nhất (ngẫu nhiên). Mức đồng nhất của hỗn hợp đạt được tùy thuộc các đặc tính của các tiểu phân, thiết bị sử dụng và điều kiện trộn. Có thể hình dung quá trình trộn giống như quá trình xếp xen kẽ hai loại ô vuông đen và trắng như ở hình 3.6 (hình 3.6 (a) Hỗn hợp trước khi trộn; hình 3.6 (b) Hỗn hợp lý tưởng sau khi trộn).



Hình 3.6. Trộn hỗn hợp các ô đen và trắng

Trong sản xuất thuốc không có loại thuốc nào chỉ gồm hoạt chất nguyên chất, chính vì vậy, trộn là một quá trình công nghệ cơ bản. Trong một số dạng thuốc, yêu cầu về tính chính xác phân liều phụ thuộc vào thao tác trộn tương ứng trong quá trình sản xuất, nhất là khi lượng dược chất nhỏ.

2.2. Đánh giá quá trình trộn

Để đánh giá một quá trình trộn hỗn hợp dược chất với tá dược, thường sử dụng phương pháp định lượng hàm lượng dược chất trong các mẫu lấy tại các vị trí khác nhau trong thiết bị trộn (ví dụ lấy 6 mẫu ở các vị trí khác nhau). Tính độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của các kết quả định lượng thu được để đánh giá mức độ đồng đều giữa các mẫu. Độ lệch chuẩn tương đối càng nhỏ phản ánh mức độ đồng nhất của quá trình trộn càng cao.

Vấn đề là khối lượng của mẫu cỡ nào thì thích hợp. Mỗi hỗn hợp, nếu được đánh giá ở qui mô đủ nhỏ, đều sẽ thấy các vùng chia tách vì vậy để nói một hỗn hợp có được trộn thích hợp hay không phụ thuộc vào khối lượng của đơn vị liều bào chế từ hỗn hợp đó. Khối lượng của mẫu sử dụng để khảo sát đánh giá quá trình trộn vì vậy có ý nghĩa quan trọng. Với mỗi quá trình trộn một hỗn hợp xác định sẽ có yêu cầu tối thiểu về khối lượng của mẫu lấy đánh giá mà nếu độ lệch chuẩn của các kết quả định lượng lớn hơn mức cho phép thì quá trình trộn được coi là không thích hợp.

Trong bào chế, khối lượng của mẫu sử dụng để đánh giá quá trình trộn thường bằng khối lượng của một đơn vị liều sẽ bào chế (ví dụ khối lượng của mẫu bằng khối lượng của một viên sẽ bào chế).

2.3. Lý thuyết quá trình trộn

2.3.1. Các đại lượng thống kê của hỗn hợp

Khi trộn hỗn hợp hai thành phần, nếu tỷ lệ một phần là x , khi đó phần còn lại là $(1 - x)$. Để đánh giá mức độ trộn đồng nhất hai thành phần đó, như đã trình bày trên đây, cần lấy mẫu ở các vị trí khác nhau để định lượng tỷ lệ các thành phần và tính độ lệch chuẩn tương đối của tập hợp các kết quả (RSD). Khi khảo sát RSD của một quá trình trộn hỗn hợp chất rắn theo thời gian, nhận thấy đồ thị của logarit (RSD) theo thời gian là một đường thẳng. Phương trình lý thuyết của quá trình trộn có dạng:

$$\ln(RSD) = -kt + \ln(RSD_0) \quad (1)$$

Với dạng thuốc rắn phân liều, khi định lượng hàm lượng được chất trong 10 mẫu, độ lệch chuẩn tương đối của các kết quả thu được tối đa là 6% (khi đó đạt tiêu chuẩn đồng đều hàm lượng). Vì vậy, một quá trình trộn đạt yêu cầu khi RSD của tập hợp kết quả định lượng các mẫu lấy ra từ hỗn hợp phải nhỏ hơn 6%.

Về lý thuyết thì giá trị của độ lệch chuẩn tương đối tại thời điểm ban đầu và thời điểm tối hạn được tính theo các công thức sau:

$$RSD_0 = 100[(1 - x)/x]^{1/2} \quad (\%) \quad (2)$$

và

$$RSD_\infty = 100[(1-x)/\{Nx\}]^{1/2} \quad (\%) \quad (3)$$

Trong đó N là số tiểu phân có trong một mẫu.

2.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trộn

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trộn hỗn hợp các chất rắn. Hai yếu tố có ảnh hưởng lớn đến khả năng trộn đều hỗn hợp là tỷ lệ của các thành phần và kích thước của các tiểu phân được thể hiện rõ ở phương trình (3). Ngoài ra còn có một số yếu tố ảnh hưởng khác như:

- Khối lượng riêng biểu kiến của các thành phần.
- Đặc tính bề mặt của các thành phần.
- Thiết bị sử dụng.

2.3.3. Cơ chế của quá trình trộn và tách lớp

Trộn nhằm mục đích tạo sự phân bố ngẫu nhiên của các tiểu phân do chuyển động tương đối của các tiểu phân này với các tiểu phân khác. Cơ chế đóng vai trò chính của quá trình trộn gồm:

* Trộn đối lưu:

Chuyển dịch các nhóm của các tiểu phân liên kế từ một vị trí này đến một vị trí khác trong khối bột.

* Trộn khuếch tán:

Phân tán lại các tiểu phân bằng chuyển dịch ngẫu nhiên vị trí tương đối của các tiểu phân với nhau, phân bố các tiểu phân trên khắp bề mặt mới tạo thành.

* Biến dạng (chia cắt):

Là cơ chế thay đổi vị trí tương đối của các thành phần qua việc tạo thành các mặt phẳng trượt trong hỗn hợp.

Khuếch tán đôi khi được hiểu như là quá trình trộn vĩ mô, trong khi đó đối lưu được hiểu như là một quá trình trộn vĩ mô.

Tất cả các cơ chế trên tác động đồng thời với mức độ khác nhau trong quá trình trộn, và mức độ tác động từng loại cơ chế khác nhau ở các thiết bị khác nhau.

2.3.4. Kỹ thuật trộn

Theo phương trình (3), khả năng trộn đều một hỗn hợp phụ thuộc vào tỷ lệ giữa các thành phần và kích thước tiểu phân của chúng.

Nếu tỷ lệ được chất - tá được đủ lớn, chỉ cần trộn trực tiếp một giai đoạn là có thể thu được hỗn hợp đạt yêu cầu về đồng nhất.

Khi tỷ lệ được chất nhỏ hơn 10%, trộn trực tiếp một giai đoạn không đảm bảo thu được hỗn hợp đồng nhất, khi đó cần phải trộn hai giai đoạn, qua giai đoạn trộn tạo hỗn hợp bột mẹ. Bột mẹ được tạo ra bằng cách trộn được chất với một phần tá được, sau đó sử dụng bột mẹ để trộn tiếp với phần tá được còn lại.

Khi lượng được chất nhỏ hơn 1%, kỹ thuật trộn hai giai đoạn cũng không thích hợp, khi đó hỗn hợp cần được trộn bằng kỹ thuật trộn đồng lượng. Phương pháp này còn được gọi là phương pháp trộn theo cấp số nhân, sử dụng nhiều trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên khi được chất chiếm tỷ lệ nhỏ hơn nữa thì kỹ thuật trộn đồng lượng cũng không thích hợp. Khi đó cần hòa tan

được chất trong một dung môi để trộn với hỗn hợp tá được. Theo cách này, dịch lỏng được phân bố đều trên bề mặt các tiểu phân tá được, về mặt lý thuyết đạt được độ đồng đều hàm lượng lý tưởng ($RSD=0$).

Bên cạnh các kỹ thuật trên đây, cần chú ý đến các đặc tính kết dính bề mặt hay không của các chất để sử dụng các thiết bị trộn phù hợp.

2.4. Yêu cầu về thiết bị trộn

Các thiết bị trộn cần thỏa mãn:

- Khối bột cần trộn có thể được dẫn trải ra thích hợp và không chiếm quá 60 % thể tích thiết bị
- Các tiểu phân có thể chuyển dịch được theo cả ba hướng
- Lực chia cắt thích hợp để có thể tránh sự kết tập các tiểu phân, nhưng mặt khác phải không được có các lực ly tâm để làm phân tách các tiểu phân do sự khác nhau về khối lượng
- Các lực trộn không được gây ra sự gãy vỡ các tiểu phân vì vậy tránh được sự phân tán không đều, do sự khác nhau về kích thước tiểu phân
- Quá trình trộn nên được dùng đột ngột, giảm từ từ các lực trong một hướng có thể gây ra sự phân lập

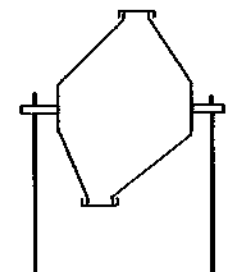
Trong công nghiệp bào chế hiện nay, thiết bị trộn có thể được phân thành hai loại:

- Thiết bị trộn có thùng chứa chuyển động (thiết bị trộn tạo sự nhào lộn)
- Thiết bị trộn có thùng chứa tĩnh và các cánh trộn chuyển động

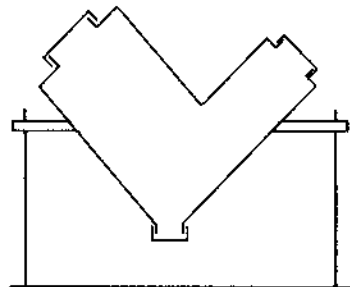
2.4.1. Thiết bị trộn tạo sự nhào lộn

Với thiết bị trộn loại này, các hỗn hợp rắn được trộn bởi các tác động nhào lộn tạo ra do sự quay của thùng chứa. Các thiết bị trộn kiểu nhào lộn chỉ thích hợp để trộn các hỗn hợp chất rắn có các thông số vật lý tương tự và có khả năng chảy tự do. Thiết bị trộn loại này thường được sử dụng để trộn hạt khô.

+ Các thiết bị trộn hình trụ, lập phương và hai chóp nón.



(a)

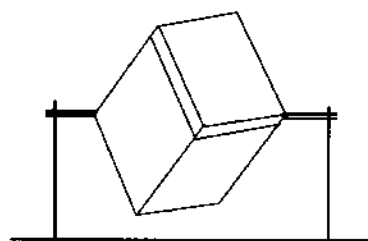


(b)

Hình 3.7: Thiết bị trộn hai nửa chóp nón

(a), hình chữ V

(b) và hình lập phương (c)



(c)

Những thiết bị này là các thiết bị trộn kiểu nhào lộn điển hình, có cấu tạo là một thùng chứa hỗn hợp có thể quay để tạo các dòng chảy phức tạp hay đơn giản của các tiểu phân trong thùng trộn. Dạng đơn giản nhất là thiết bị trộn hình trống hoặc hình trụ quay theo trục dài của nó, trục được đặt lệch so với phương ngang một góc tối ưu là 27° . Các thiết bị loại này được nắp kín khi vận hành và có thể vệ sinh dễ dàng do cấu tạo phía trong đơn giản (hình 3.7).

+ Thiết bị trộn có vách ngăn, các thiết bị trộn hình chữ V, Y,

Các thiết bị trộn này cũng tạo ra sự trộn do quá trình nhào lộn, nhưng có thêm các vách ngăn, nhờ đó tăng cường lực chia cắt. Vì vậy các thiết bị trộn loại này thích hợp hơn để trộn các hỗn hợp có khả năng kết tập (hình 3.7 b).

2.4.2. Các thiết bị trộn không tạo chuyển động nhào lộn (không phân lập)

Các thiết bị trộn loại này không tạo sự nhào lộn của hỗn hợp nguyên liệu trong quá trình trộn, vì vậy, không tạo ra sự phân lập liên tục như các thiết bị loại trên. Các thiết bị không tạo chuyển động nhào lộn gồm một số loại chính như: thiết bị trộn cao tốc, thiết bị trộn có cánh trộn dạng giải xoắn, thiết bị trộn hành tinh, được mô tả trong bài tạo hạt.

Loại thiết bị trộn này tạo lực chia cắt lớn, thích hợp để trộn các hỗn hợp có khả năng kết dính lớn. Chúng thường được sử dụng để nhào trộn các khối hạt ẩm trong quá trình tạo hạt.

Tài liệu đọc thêm

1. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
2. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.
3. ME Aulton, *Pharmaceutics The Science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 1988.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình khuấy trộn trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày lý thuyết của quá trình khuấy trộn chất lỏng, chất rắn?
3. Trình bày kỹ thuật và thiết bị trộn chất lỏng, chất rắn?
4. Trình bày khái niệm và các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình trộn hỗn hợp chất rắn?
5. Trình bày hai loại thiết bị chính sử dụng để trộn hỗn hợp chất rắn: nguyên lý cấu tạo, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?

KỸ THUẬT TẠO HẠT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình tạo hạt trong sản xuất dược phẩm.
2. Trình bày được các phương pháp và thiết bị tạo hạt trong sản xuất dược phẩm.
3. Trình bày được các phương pháp đánh giá một số đặc tính của hạt.

Trong công nghệ sản xuất các dạng thuốc thể chất rắn, tạo hạt là một giai đoạn quan trọng, có ảnh hưởng lớn đến đặc tính của các dạng thuốc đó. Ngoài ra, bản thân dạng hạt cũng có thể được sử dụng như là một dạng thuốc, được sử dụng bằng cách thêm nước pha thành hỗn dịch hoặc dung dịch (bột sủi bọt); uống trực tiếp.

1. VAI TRÒ CỦA TẠO HẠT TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

Tạo hạt là một quá trình kết tập các tiểu phân nhỏ với nhau thành các hạt lớn hơn, trong các hạt đó vẫn phân biệt được các tiểu phân ban đầu. Định nghĩa này phù hợp với khái niệm hạt trong dược phẩm, về mặt sinh dược học, yêu cầu các hạt phải ra được để giải phóng các tiểu phân ban đầu và nhanh chóng hoà tan giải phóng dược chất.

Tạo hạt chủ yếu là một giai đoạn trung gian trong quá trình sản xuất thuốc phân liều dạng rắn, đặc biệt là thuốc viên nén hoặc viên nang. Quá trình tạo hạt còn được ứng dụng để tạo hạt cho dạng pellet và để bao vi nang nhằm mục đích bào chế dạng thuốc giải phóng có kiểm soát.

Kỹ thuật tạo hạt có thể được chia ra thành hai phương pháp: phương pháp tạo hạt ướt và phương pháp tạo hạt khô. Cả hai phương pháp này đều được sử dụng trong sản xuất dược phẩm, tuy nhiên tạo hạt ướt được sử dụng nhiều hơn.

2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TẠO HẠT

2.1. Tạo hạt khô

Trong phương pháp tạo hạt khô, các tiểu phân bột kết tập lại do được nén bởi áp lực cao (tất cả các hạt vật chất đều có thể kết tập khi được nén với áp

lực lớn do lực liên kết xuất hiện tại các bề mặt chất rắn tiếp xúc trực tiếp ở một khoảng cách nhất định). Dưới áp lực lớn, diện tích tiếp xúc giữa các bề mặt tăng và ở khoảng cách gần, vì vậy nhìn chung làm tăng lực liên kết.

Tạo hạt khô không sử dụng nhiệt và ẩm và vì vậy được ứng dụng cho các thuốc không bền với nhiệt và ẩm (aspirin, viên sủi bọt, kháng sinh). So với phương pháp tạo hạt ướt thì tạo hạt khô ít phổ biến hơn do có một số nhược điểm về chất lượng hạt, về tính lặp lại của quá trình và phát bụi trong sản xuất.

2.1.1. Trộn hỗn hợp

Dược chất và tá dược được trộn tạo thành hỗn hợp đồng nhất bằng các kỹ thuật khác nhau trước khi được nén, ép tạo khối kết tập giữa các tiểu phần.

2.1.2. Nén, ép tạo kết tập tiểu phần

a. Dập tạo thỏi:

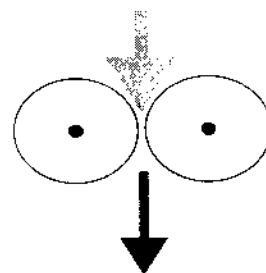
Quá trình tạo thỏi là quá trình nén hỗn hợp bột bằng máy dập (chày đơn hoặc quay tròn). Phương pháp này được gọi là phương pháp dập kép trong sản xuất thuốc viên và thường sử dụng chày cối có đường kính lớn để quá trình nạp bột vào cối thuận lợi.

Tạo thỏi bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như: đặc tính của nguyên liệu (lực kết dính - cohesive), tỷ trọng và phân bố kích thước, đặc tính máy dập (loại máy và công suất, đường kính cối, chiều cao đong hạt, tốc độ dập, áp lực dập).

b. Cán ép tạo tấm:

Quá trình cán ép sử dụng các trục cán (hình 5.1) để ép khối bột thành tấm. Hai trục cán hình trụ quay theo các hướng ngược nhau, nén khối bột được cấp vào giữa. Bột được ép thành tấm (trục nhẵn) hoặc các mẫu nhỏ (trục nhám) gọi là bánh.

Sản phẩm cuối cùng của quá trình này có kích thước lớn hơn so với hạt thu được bằng phương pháp dập tạo thỏi và có một số ưu điểm như: tăng được công suất, dễ tự động hoá và cần ít tá dược trộn.



Hình 5.1: Sơ đồ thiết bị cán ép

2.1.3. Cán tạo hạt

Các thỏi hoặc tấm đã tạo thành ở giai đoạn trên được cán vỡ bằng thiết bị thích hợp (xát lắc) qua các lưới rây để thu được hạt có đặc tính mong muốn.

2.2. Tạo hạt ướt

Tạo hạt ướt là quá trình tạo hạt bằng cách nhào trộn hỗn hợp bột với một chất lỏng, thường là dung dịch tá dược dính trong nước hoặc nước (khi tá dược dính đã trộn trong hỗn hợp bột).

2.2.1. Cơ chế tạo hạt ướt

Lý thuyết giải thích sự tạo hạt thuộc hai nhóm:

- Lý thuyết về cơ chế tạo liên kết giữa các tiểu phân trong hạt.
- Lý thuyết về cơ chế lớn lên của các nhân cơ bản.

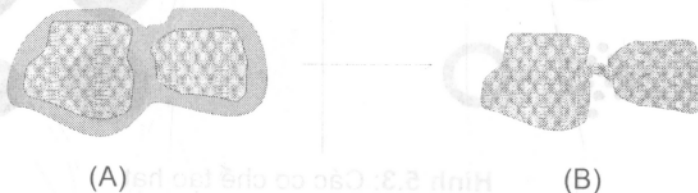
2.2.2. Cơ chế liên kết tiểu phân

a. Lực liên kết tạo hạt:

Trong quá trình tạo hạt, các tiểu phân ban đầu kết hợp lại với nhau do giữa chúng hình thành các liên kết. Các liên kết này cần đủ mạnh để các hạt đủ vững, không bị vỡ.

- + Lực dính (và lực cổ kết) trong các cầu chất lỏng bất động:

Các lực này hình thành do sự tạo thành các lớp hấp phụ hoặc do sự có mặt của các dung dịch dính độ nhớt cao trên bề mặt các tiểu phân (hình 5.2). Tá dược dính là hồ tinh bột tạo hạt do loại lực này.



Hình 5.2: Các dạng liên kết tiểu phân:

(A) Tạo lớp màng film mỏng hấp phụ; (B) Cầu nối rắn

- + Lực tương tác và lực mao quản trong các phim lỏng di động:

Các lực này tạo thành cơ chế liên kết tiểu phân quan trọng nhất trong tạo hạt ướt. Chúng giúp hình thành các cầu nối lỏng chỉ tồn tại tạm thời (chất lỏng tạo hạt sẽ được loại đi trong quá trình sấy), tuy nhiên chúng là các thành phần không thể thiếu để tạo ra các cầu nối rắn.

- + Các cầu chất rắn:

Các tiểu phân lớn hơn được hình thành và được giữ với nhau bởi một cầu nối rắn (có thể là chính các nguyên liệu rắn đó hoặc các nguyên liệu khác) là một cơ chế phổ biến tạo liên kết trong hạt (hình 5.2 B). Khi thêm dung môi tạo hạt vào khối bột, các cầu nối lỏng làm kết tập các tiểu phân, cầu nối chất lỏng này có thể chứa các tá dược dính hoặc có thể hoà tan các thành phần của hỗn hợp trong khi tạo khối ẩm. Sau khi hạt được sấy khô, các chất đã hoà tan hoá rắn hoặc kết tinh lại tạo ra các cầu nối rắn.

- + Lực hấp dẫn giữa các tiểu phân:

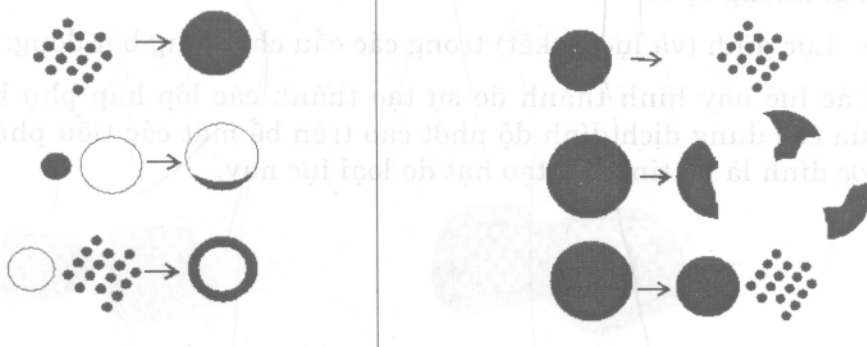
Khi không có chất lỏng hoặc các cầu chất rắn, có hai loại lực tồn tại đóng vai trò kết tập các tiểu phân:

- Lực tĩnh điện có thể tạo ra liên kết bột trong giai đoạn sấy nhưng không đóng vai trò quan trọng đối với độ bền của hạt khô.
- Lực van der Waals mạnh hơn lực tĩnh điện nhưng chỉ quan trọng trong tạo hạt khô, chúng ảnh hưởng đến độ bền hạt.

b. Cơ chế tăng kích thước của hạt:

Trong quá trình tạo hạt ướt các tiểu phân lớn dần lên do một số cơ chế chính như:

- Tạo hạt nhân ban đầu từ các tiểu phân xảy ra khi một hỗn hợp bột được làm ẩm bằng chất lỏng, vì vậy, trở thành một cơ chế phổ biến cho tất cả các quá trình kết tập tiểu phân.



Hình 5.3: Các cơ chế tạo hạt

- Các hạt lớn lên do sự hợp nhất là quá trình giúp tạo thành các kết tập lớn hơn do sự va chạm và hợp nhất ngẫu nhiên của các hạt nhân.
- Tạo cầu - bồi lớp là một cơ chế miêu tả sự bồi thêm các lớp tiểu phân lên các hạt đã tạo thành để thu được các hạt lớn hơn. Các tiểu phân có thể là hỗn hợp bột ban đầu hoặc được tạo thành do sự mài mòn hoặc vỡ của các hạt cơ bản.

Như vậy, quá trình tạo hạt khởi đầu do sự tạo các hạt nhân cơ bản và lớn lên do quá trình hợp nhất hoặc bồi dần, được miêu tả như hình 5.3.

2.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới quá trình tạo hạt ướt

+ Lượng tá được dính:

Khi tạo hạt trong thiết bị tầng sôi, quá trình thêm dịch lỏng và bay hơi dung môi xảy ra đồng thời. Vì vậy, các yêu cầu về tá được dính được xác định chủ yếu bởi các điều kiện của quá trình, đặc biệt bởi nhiệt độ, tốc độ thổi gió và hàm ẩm của khí sử dụng.

Với thiết bị nhào trộn tạo hạt, quá trình tạo hạt xảy ra trong một khoảng giới hạn hẹp của độ bão hoà chất lỏng (S) và khoảng giới hạn này phụ thuộc vào công thức, loại thiết bị và điều kiện quá trình.

Yêu cầu về lượng dịch dính còn bị ảnh hưởng bởi khả năng bay hơi của dung môi (thường là nước), khả năng hoà tan của các thành phần trong dung môi.

+ Đặc tính của nguyên liệu:

Đặc tính của các nguyên liệu khác nhau, phân bố kích thước tiểu phân khác nhau dẫn đến yêu cầu lượng dịch dính và thời gian nhào ướn khác nhau.

Một số đặc tính của nguyên liệu ảnh hưởng đến quá trình tạo hạt là:

- Góc tiếp xúc giữa dịch dính lỏng và chất rắn.
- Độ tan của các hỗn hợp bột trong dịch dính.
- Kích thước tiểu phân trung bình và phân bố kích thước của hỗn hợp.
- Hình dạng tiểu phân và hình thái bề mặt.
- Đặc tính sắp xếp của chất rắn.

Sức căng bề mặt của tá dược dính lỏng ảnh hưởng tới sự lớn lên của hạt vì nó ảnh hưởng đến độ bền của liên kết lỏng linh động.

Độ tan của các nguyên liệu đem tạo hạt trong dung dịch dính lỏng cũng ảnh hưởng đến quá trình lớn lên của hạt, tuy nhiên trong quá trình sấy, các chất rắn đã hoà tan sẽ tái kết tinh hoặc rắn hoá tạo các cầu nối rắn góp phần tăng cường độ chắc và ảnh hưởng đến tính chịu nén của hạt.

Kích thước tiểu phân càng nhỏ, lượng dịch dính lỏng yêu cầu càng nhiều để tạo hạt do ảnh hưởng trực tiếp đến độ xốp của khối bột và vì vậy, ảnh hưởng đến độ bão hoà dịch lỏng.

Đặc tính trơn chảy của nguyên liệu cũng ảnh hưởng đến lượng dịch dính lỏng yêu cầu, thông thường độ trơn chảy của nguyên liệu càng cao thì lượng dịch dính lỏng cần càng ít.

+ Loại thiết bị sử dụng:

Thiết bị có ảnh hưởng lớn đến quá trình tạo hạt, trạng thái của khối hạt ướn phụ thuộc vào tổng hàm lượng ẩm và vào lực tác động của thiết bị lên khối ẩm. Điều này rất quan trọng khi cân nhắc sử dụng thiết bị và cho thấy sự cần thiết của việc đánh giá tỷ trọng hỗn hợp bột khi nghiên cứu quá trình tạo hạt.

2.2.4. Các bước của quá trình tạo hạt ướn

Quá trình tạo hạt ướn gồm một số bước sau:

- Chồng vón các tiểu phân nguyên liệu cần tạo hạt bằng cách xay hoặc rây.
- Trộn khô các nguyên liệu đầu.
- Thêm tá dược dính dạng lỏng tạo khối ẩm.
- Xát hạt ướn qua lưới rây.

- Sấy hạt.
- Xay hoặc rây hạt khô thu được để hạt có phân bố kích thước theo yêu cầu.

a. Nghiền và trộn hỗn hợp bột khô:

Các thành phần ban đầu cần phải được trộn kỹ để đảm bảo sự phân bố đồng đều của hoạt chất trong hạt. Đây là quá trình trộn rắn - rắn thường được tiến hành qua bước nghiền mịn trước để đảm bảo đồng nhất hỗn hợp.

b. Tạo khối ẩm của hỗn hợp bột:

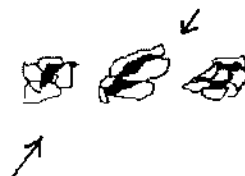
Thêm dịch dính lỏng vào hỗn hợp bột khô và phân tán đều. Đây là quá trình trộn lỏng - rắn. Quá trình trộn một chất lỏng với một khối bột trong máy trộn cao tốc có thể được phân thành bốn giai đoạn như hình 5.4.

Quá trình tạo hạt dừng tại bước thứ ba, nếu lượng dung dịch dính thêm vào quá nhiều hoặc thiết bị vẫn trộn tiếp khi đã đạt trạng thái đó thì sẽ chuyển sang bước bốn, tạo khối nhão đặc như hồ.

1. Kết tập tiểu phân



2. Phá vỡ kết tập



3. Tái kết tập

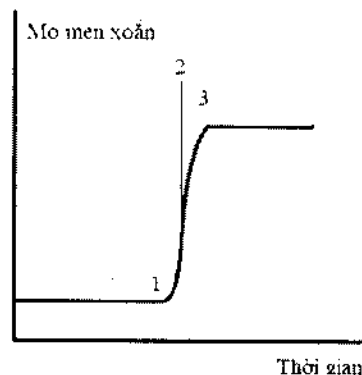
5. Tạo dạng bột nhão

Hình 5.4: Bốn giai đoạn trong quá trình tạo hạt ướt

*** Điểm dừng của nhào trộn tạo hạt ướt:**

Điểm dừng tạo hạt phụ thuộc vào các đặc tính của công thức và vào loại thiết bị sử dụng, đây là một thời điểm rất quan trọng trong quá trình tạo hạt ướt. Điểm dừng có thể được xác định bằng kinh nghiệm nhưng mức độ đồng nhất kém. Phương pháp hiện đại để xác định điểm dừng tạo hạt là dùng các thiết bị (đo cường độ dòng điện, công suất tiêu thụ, mô men xoắn) để xác định sự thay đổi lực cản trộn của khối hạt ướt trong quá trình nhào. Hình 5.5 là đồ thị mối tương quan giữa sự biến đổi mô men xoắn của cánh trộn với lượng dung dịch dính thêm vào khối bột trong máy trộn hành tinh. Đường cong mô men xoắn thể hiện các vùng khác nhau của quá trình tạo hạt:

- Vùng 1 (trạng thái thứ nhất - pendular): Khi thêm dịch dính lỏng vào khối bột (tính kháng trộn rất thấp).
- Vùng 2 (trạng thái thứ hai - funicular): Hạt bắt đầu tạo thành, mô men xoắn tăng. Tại điểm kết thúc của vùng 2 và gần vùng 3 đạt tới trạng thái thứ ba (capillary); đây chính là điểm dừng.
- Vùng 3: Tạo khối quá ẩm.



Hình 5.5: Mô men xoắn của cánh trộn trong quá trình tạo hạt ướt bằng máy trộn kiểu hành tinh

Các thiết bị kiểm soát sử dụng trong quá trình tạo hạt để xác định điểm dừng rất cần thiết cho các thiết bị tạo hạt cao tốc do ở các thiết bị này sự chuyển trạng thái diễn ra rất nhanh.

c. Xát hạt ướt:

Mục đích của bước này là tăng số lượng của các điểm tiếp xúc giữa các tiểu phân để làm cho chắc hạt và tăng diện tích bề mặt giúp cho quá trình sấy thuận lợi hơn. Khối ẩm được nén qua một lưới rây thô hoặc qua một đĩa kim loại đục lỗ phù hợp. Kích thước lưới rây càng nhỏ càng tốt do hạt thu được có tổng diện tích bề mặt lớn, thuận lợi cho quá trình sấy.

d. Sấy khô:

Sấy là một bước quan trọng của quá trình tạo hạt ướt nhằm loại bỏ dung môi đã sử dụng, giảm hàm ẩm của hạt đến giá trị thích hợp. Trong giai đoạn sấy, các cầu nối rắn được tạo thành để giữ vững cấu trúc của các hạt đã kết tập.

Để không ảnh hưởng đến các thành phần trong công thức, cần sấy khô ở nhiệt độ thấp nhất có thể.

e. Sửa hạt khô:

Sau khi sấy khô, hạt được sửa và rây một lần nữa để đồng nhất kích thước tiểu phân và thu được hạt có phân bố kích thước mong muốn. Hạt để sản xuất dạng viên nén hoặc viên nang, kích thước tiểu phân tối ưu nằm trong khoảng 350 - 700 μm , khoảng phân bố kích thước của hạt trong giới hạn thích hợp.

2.2.5. Một số phương pháp tạo hạt ướt đặc biệt

Ngoài phương pháp tạo hạt khô và ướt đã trình bày ở trên còn có một số phương pháp tạo hạt khác ít ứng dụng hơn trong sản xuất.

a. Tạo hạt bằng hoá dẻo nhiệt:

Đây là quá trình tạo hạt bằng phương pháp dùng nhiệt làm nóng chảy một thành phần có vai trò tá dược dính (có nhiệt độ nóng chảy thấp) trong

công thức. Các tá được nóng chảy nhiệt thường dùng là: polyethylen glycol, acid stearic, cetyl (stearyl) alcol, các loại sáp, mono (di) và triglycerid.

b. Tạo pellet:

Tạo pellet là một quá trình tạo các đơn vị hạt có hình cầu, bán cầu, chày tự do có khoảng đường kính thay đổi trong khoảng từ 0,5 - 1,5 mm từ các nguyên liệu dạng bột. Pellet được sản xuất chủ yếu với mục đích bào chế các dạng thuốc uống được kiểm soát giải phóng hoạt chất (kháng dịch vị, giải phóng kéo dài, phân phối thuốc tại vị trí đặc biệt).

Các phương pháp sử dụng để tạo pellet về cơ bản cũng là các phương pháp tạo hạt, trong đó phổ biến nhất là phương pháp đùn và tạo cầu, bao bồi lớp bằng dung dịch hoặc hỗn dịch. Các phương pháp khác như: phun nhỏ giọt bằng kỹ thuật phun sấy đặc biệt, dập, kiểm soát quá trình kết tập tiểu phân trong các thiết bị trộn tạo hạt cũng được sử dụng.

Tạo pellet yêu cầu sử dụng các thiết bị chuyên dụng như đùn cối, vo tạo cầu, tạo hạt kiểu rotor. Về lý thuyết có thể tạo pellet bằng tất cả các kỹ thuật tạo hạt đã nêu, vì vậy, nó có thể được phát triển từ các phương pháp đã biết.

2.2.6. Thiết bị sử dụng để tạo hạt ướt

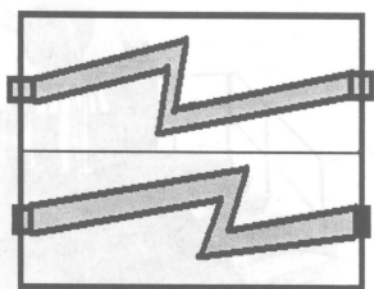
Các thiết bị được sử dụng nhiều để tạo hạt ướt là: Thiết bị nhào tạo hạt tốc độ thấp, thiết bị nhào trộn cao tốc, nhào hai nửa hình chóp nón, tạo hạt tầng sôi. Để ứng dụng kỹ thuật tạo hạt ướt cải tiến, sử dụng các thiết bị như: sấy phun sương, đùn cối, vo tạo cầu.

a. Thiết bị nhào trộn tạo hạt tốc độ thấp:

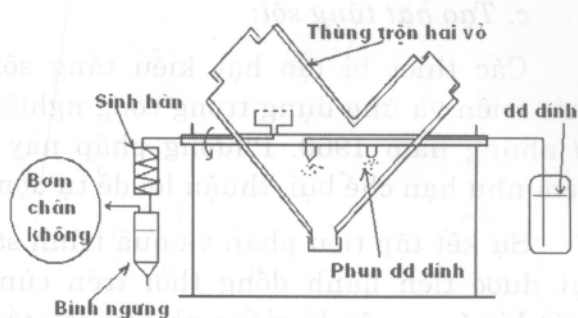
Thiết bị nhào trộn tốc độ thấp điển hình là loại thiết bị cánh nhào hình chữ Z (hình 5.6 A). Loại thiết bị này trước đây được sử dụng phổ biến trong công nghệ dược phẩm nhưng hiện tại ít dùng do khó vệ sinh sạch các ổ trục.

Một loại thiết bị khác kết hợp trộn với tạo hạt được cải tiến từ thiết bị trộn hạt khô (hình 5.6 B). Loại thiết bị này tác động vào khối hạt một cách nhẹ nhàng, thích hợp với các nguyên liệu có tính giòn. Thiết bị loại này có thể làm đồng thời nhiều chức năng (trộn bột, tạo khối ẩm và sấy).

- Bộ phận tăng cường khuấy trộn, cho phép cả trộn khô và trộn ướt.
- Bộ phận cung cấp dịch lỏng để thêm dịch tạo hạt liên tục.
- Thành hai vỏ để gia nhiệt bằng hơi hoặc nước nóng để sấy hạt.
- Thùng được gắn với một thiết bị hút chân không để tăng cường quá trình sấy.



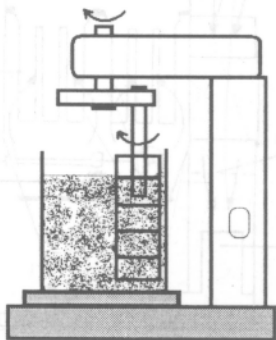
(A)



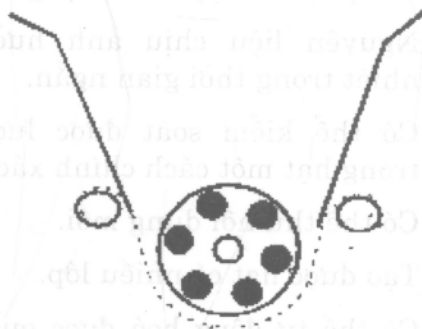
(B)

Hình 5.6: Nhào trộn cánh nhào chữ Z (A) và nhào trộn tạo hạt cải tiến từ thiết bị trộn hình chữ V (B)

Một loại khác là thiết bị nhào trộn kiểu hành tinh cũng tương đối phổ biến tuy nhiên chỉ thích hợp với qui mô nhỏ với lượng không lớn hơn 150 kg. Trong thiết bị này, nguyên liệu trong thùng trộn được khuấy đảo bằng cánh trộn, cánh trộn tham gia đồng thời hai chuyển động: quay quanh nó và quay quanh trục chính (hình 5.7).



Hình 5.7: Thiết bị nhào trộn kiểu hành tinh



Hình 5.8: Máy xát lắc

Các bước của quá trình tạo hạt thường được tiến hành bằng các thiết bị khác nhau như: Thiết bị trộn khô, các thiết bị nhào trộn tạo khối ẩm (thiết bị nhào hành tinh, thiết bị cánh nhào chữ Z, thiết bị nhào trộn hình chóp nón), thiết bị xát hạt (máy xát lắc - hình 5.8), thiết bị sấy tĩnh hoặc sấy tầng sôi.

b. Thiết bị tạo hạt cao tốc:

Hiện nay, có nhiều loại thiết bị tạo hạt cao tốc nhưng chỉ khác nhau về thiết kế. Các thiết bị loại này được thiết kế và chế tạo trên cơ sở các yêu cầu của GMP (hình 5.9) có ưu điểm là thời gian tạo hạt nhanh và ổn định (6 - 10 phút), thực hiện các công đoạn khác nhau trên cùng một thiết bị. Mặt khác, do tốc độ nhào trộn nhanh nên có thể đồng nhất các hỗn hợp, làm vỡ các kết tập tiểu phân, và vì vậy, có thể bỏ qua giai đoạn xay rây chống vón của hỗn hợp ban đầu.

c. Tạo hạt tầng sôi:

Các thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi được phát triển và ứng dụng trong công nghiệp dược từ những năm 1960. Phương pháp này có ưu điểm như hạn chế bụi, thuận lợi để tự động hoá.

Sự kết tập tiểu phân và quá trình sấy khô hạt được tiến hành đồng thời trên cùng một thiết bị có nguyên lý giống như tủ sấy tầng sôi.

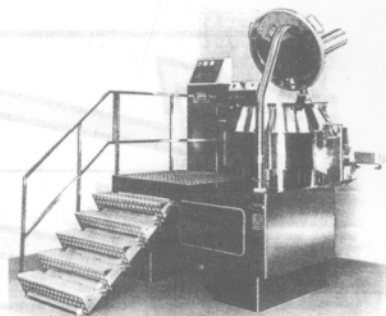
Không khí được làm nóng và trộn đều các tiểu phân hạt chất rắn. Dịch tạo hạt được phun vào trên vùng bột sôi làm kết tập các tiểu phân, các hạt đó đồng thời được sấy khô bởi dòng khí nóng (hình 5.10). Tạo hạt theo cách này có một số ưu điểm như:

- Quá trình tạo hạt diễn ra nhanh, hao phí và chi phí lao động thấp.
- Nguyên liệu chịu ảnh hưởng bởi nhiệt trong thời gian ngắn.
- Có thể kiểm soát được lượng ẩm trong hạt một cách chính xác.
- Có thể thu hồi dung môi.
- Tạo được hạt có nhiều lớp.
- Có thể tự động hoá được quá trình, kiểm soát được các điều kiện ảnh hưởng.

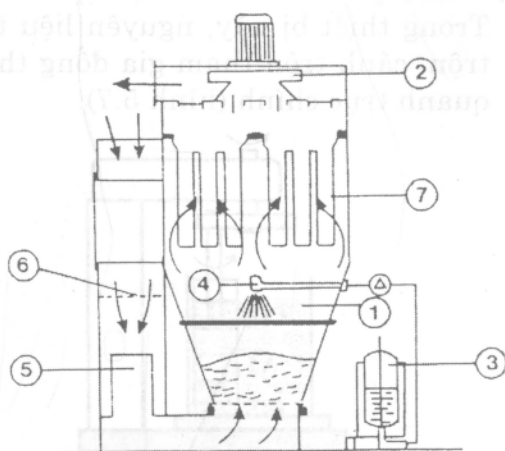
Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình như: lượng tá dược dính, độ nhớt, loại dung môi tạo hạt, tốc độ phun và kích thước giọt, tốc độ và nhiệt độ gió.

d. Thiết bị phun sấy:

Tạo hạt bằng kỹ thuật phun sấy để sản xuất thuốc viên chỉ áp dụng khi các phương pháp khác không thể sử dụng được, vì sấy phun là quá trình chi phí cao. Dạng hỗn dịch của thuốc và tá dược trong dung dịch dính được phun sấy trong thiết bị phun sấy. Do hạt tồn tại trong buồng sấy trong thời gian rất ngắn nên đây là phương pháp tạo hạt tốt cho các chất dễ bị phân hủy bởi nhiệt. Hạt thu được có hình gần giống hình cầu, có khả năng chảy tự do và tính chịu nén cao.



Hình 5.9: Máy nhào trộn cao tốc



Hình 5.10: Tạo hạt tầng sôi

1. Khoang tạo hạt; 2. Quạt hút;
3. Thùng chứa dịch dính
4. Đầu phun cấp dịch; 5. Khoang gia nhiệt; 6. Lọc khí; 7. Túi lọc bụi

e. Các thiết bị đùn:

Thiết bị tạo pellet chủ yếu là thiết bị đùn, được sử dụng khi cần thu được hạt hình cầu hoặc hạt có tỷ trọng cao. Quá trình đùn tương tự như quá trình tạo hạt trong thiết bị xát lắc, nhưng cần phải có khối ẩm hơn và lưới rây bên hơn. Trong quá trình đùn, khối ẩm được nén qua đĩa đục lỗ bằng một cơ cấu trục vít (khi tạo pellet), tạo sợi được cho vào một đĩa quay trong một khối trụ cố định, trong quá trình đó sợi đùn sẽ bị bẻ gãy và vo tròn. Pellet thu được sau đó được sấy khô bằng tủ sấy hoặc sấy tầng sôi.

- Đùn khối ẩm qua một đĩa đục lỗ theo hướng trục hoặc hướng tâm.
- Khối ẩm được ép bằng hai trục lô có đục lỗ.
- Đùn khối ẩm qua lưới rây bằng tác động của một thanh lắc (hình 5.11).



Hình 5.11: Thiết bị đùn hạt

2.3. Đánh giá đặc tính của hạt

- Kích thước và phân bố kích thước của hạt:

Kích thước và phân bố kích thước của hạt là một đặc tính rất quan trọng liên quan mật thiết đến tính chất trơn chảy của hạt, vì thế nó ảnh hưởng trực tiếp đến tiêu chuẩn đồng đều phân liều của dạng thuốc rắn. Để xác định kích thước và phân bố kích thước của hạt thường sử dụng bộ lưới rây nhiều cỡ, theo phương pháp đã trình bày trong chương kỹ thuật làm giảm và phân đoạn kích thước tiểu phân.

- Tỷ trọng hạt:

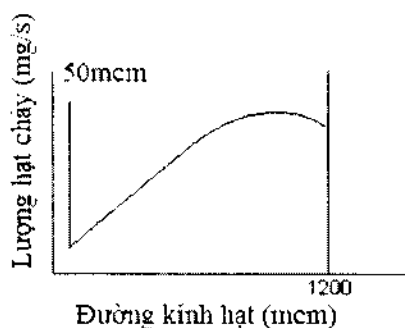
Tỷ trọng của hạt đóng vai trò quan trọng, liên quan đến khả năng trơn chảy và khả năng đóng gói và phân liều các dạng thuốc. Có nhiều loại tỷ trọng hạt, được xác định bằng các phương pháp khác nhau như:

- + Tỷ trọng thật.
- + Tỷ trọng thô: Đo bằng cách đong một thể tích bột sau đó cân (d_t).
- + Tỷ trọng biểu kiến (xếp đặc khít): Đo bằng cách sau khi đong bột, gõ lắc theo một chương trình nhất định, đong thể tích đã xếp đặc khít, cân và tính (d_{bk}).

Đại lượng: $C = (d_t - d_{hk})100/d_{hk}$ còn được sử dụng để đánh giá khả năng trơn chảy của hạt c (C từ 21 - 22 khả năng trơn chảy tốt; từ 34 - 43 khả năng trơn chảy kém; $C > 45$ hạt không có khả năng trơn chảy).

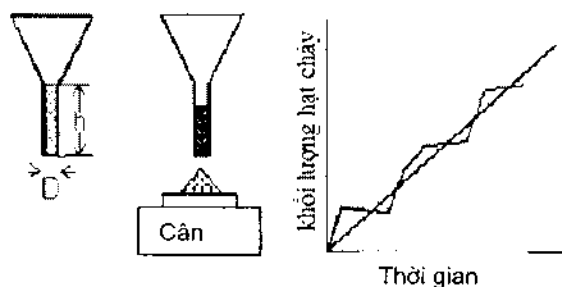
– Tính chất trơn chảy của hạt:

Đây là đặc tính rất quan trọng của hạt do nó ảnh hưởng trực tiếp đến tính đồng đều phân liều của dạng thuốc rắn. Hai yếu tố chính ảnh hưởng đến độ trơn chảy của hạt là kích thước và hình dạng của hạt, hạt càng gần với hình cầu càng có khả năng chảy tốt. Hạt nhỏ thường có xu hướng kết tập vì vậy khó chảy, nếu tăng kích thước hạt, độ chảy sẽ tăng. Hình 5.14 biểu diễn tốc độ chảy của hạt có kích thước khác nhau qua một lỗ 0,5 cm.

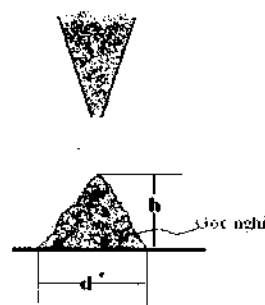


Hình 5.14: Mối liên hệ giữa tốc độ chảy với kích thước hạt

Để nghiên cứu tính chất trơn chảy của hạt có thể sử dụng thiết bị mô tả ở hình 5.15.



Hình 5.15: Xác định tốc độ trơn chảy của hạt (D là đường kính cổng phễu, h là độ dài cổng phễu)



Hình 5.16. Góc nghỉ của một loại hạt (góc nghỉ và các đại lượng d ; h có mối liên quan với nhau)

Một đại lượng nữa cũng liên quan đến khả năng trơn chảy của hạt là góc nghỉ. Góc nghỉ đo được là góc cực đại tại đó một bề mặt bột tự do sẽ tạo một mặt nghiêng so với phương ngang (hình 5.16). Góc nghỉ được xác định bằng các phương pháp khác nhau, góc nhỏ nhất khoảng 25° ; góc nghỉ từ $25 - 40^\circ$, hạt sẽ có khả năng trơn chảy tốt; nếu góc nghỉ trên 50° , hạt không có khả năng trơn chảy.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
3. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình tạo hạt trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày kỹ thuật và thiết bị tạo hạt ướt?
3. Trình bày kỹ thuật và thiết bị tạo hạt khô?
4. So sánh các phương pháp tạo hạt: Khái niệm, đặc điểm, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?
5. Trình bày khái niệm, vai trò, các phương pháp đánh giá đặc tính trơn chảy của hạt?
6. Trình bày các phương pháp tạo hạt ướt cải tiến: Khái niệm, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?
7. Trình bày về điểm dừng tạo hạt ướt: Khái niệm, đặc điểm, phương pháp xác định, ứng dụng để kiểm soát quá trình tạo hạt?

KỸ THUẬT SẤY

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình sấy trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được các kỹ thuật và thiết bị sấy chính ứng dụng trong sản xuất thuốc.
3. So sánh được nguyên lý, ưu nhược điểm của phương pháp sấy tĩnh và sấy động.

Làm khô là một quá trình sử dụng phổ biến trong sản xuất dược phẩm, mục đích chủ yếu là để bảo quản sản phẩm và làm cho sản phẩm có thể chất phù hợp. Quá trình này được sử dụng trong công nghệ sản xuất nhiều dạng thuốc khác nhau, đặc biệt là các dạng thuốc thể chất rắn. Làm khô còn được tiến hành để tạo thuận lợi cho một số quá trình công nghệ khác như làm nhỏ kích thước tiểu phân của nguyên liệu.

1. VAI TRÒ CỦA QUÁ TRÌNH SẤY TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

Làm khô (sấy) là quá trình làm bay hơi và loại bỏ nước hoặc các dung môi khác từ một dung dịch, hỗn dịch hoặc một hỗn hợp rắn lỏng để thu được một chất rắn khô.

Sấy để điều chỉnh và kiểm soát độ ẩm là một quá trình quan trọng trong sản xuất thuốc. Để hạt có thể dập thành viên, đóng vào nang hoặc túi, chúng phải được sấy khô đến độ ẩm thích hợp cân bằng với độ ẩm của môi trường khu vực sản xuất. Nước có thể tồn tại trong hạt do nhiều nguyên nhân:

- Hấp phụ trên hạt.
- Nước kết tinh hoặc hydrat (hấp thụ hoá học).
- Do ngưng tụ trong mao quản của hạt.

Lượng nước hấp thụ bởi các chất phụ thuộc trực tiếp vào độ ẩm tương đối của không khí và khác nhau với từng chất.

Để thu được sản phẩm ổn định, khối hạt phải cân bằng ẩm với độ ẩm tương đối trong khu vực sản xuất. Như vậy, môi trường phù hợp để sản xuất là rất cần thiết.

2. KỸ THUẬT SẤY DÙNG KHÍ KHÔ

Để làm khô, thường sử dụng khí như là một tác nhân loại bỏ hơi ẩm, do bản thân khí có khả năng hấp thụ hơi ẩm. Điều này thực hiện được là do tại một nhiệt độ xác định, áp suất riêng phần của hơi nước trong không khí thường nhỏ hơn áp suất hơi bão hòa của nó tại nhiệt độ đó. Chênh lệch giữa áp suất hơi nước bão hòa và áp suất hơi nước riêng phần thực tế của không khí (ΔN) càng cao thì khả năng hấp thụ ẩm của khí đó càng lớn. Đây chính là tính chất được sử dụng để tác động kiểm soát quá trình sấy.

Trong kỹ thuật làm khô vật liệu bằng kỹ thuật sử dụng khí khô ở nhiệt độ thấp, để tăng cường quá trình (tức tăng chênh lệch ΔN), thường cho vật liệu cần làm khô vào một khoang kín cùng với chất hút ẩm có khả năng hấp thụ hơi ẩm của không khí. Trong trường hợp này, khí đóng vai trò là chất mang hơi ẩm từ vật cần làm khô đến chất hút ẩm.

3. KỸ THUẬT SẤY NHỜ NHIỆT ĐỘ CAO

Tăng nhiệt độ là một trong các phương pháp để tăng cường khả năng mang hơi ẩm của không khí (tăng ΔN), vì thế làm tăng tốc quá trình bốc hơi. Tăng nhiệt độ còn làm cho khả năng bay hơi của nước trong nguyên liệu ẩm tăng lên, vì thế cũng làm tăng tốc độ làm khô. Khi tăng nhiệt độ không khí, áp suất hơi bão hòa của nước trong môi trường cũng tăng, mối liên hệ giữa nhiệt độ và áp suất hơi bão hòa trong không khí được trình bày trong bảng 6.1.

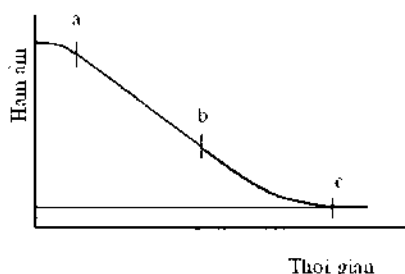
Bảng 6.1. Nhiệt độ và áp suất hơi bão hòa của nước trong không khí

Nhiệt độ (°C)	0	10	20	40	70
Áp suất hơi bão hòa (mbar)	6,1	12,2	23,3	73	310

3.1. Các giai đoạn của quá trình

Quá trình sấy có thể phân biệt thành ba giai đoạn (hình 6.1):

- Giai đoạn 1: Đây giống như một giai đoạn tiềm tàng, sau một giai đoạn khởi đầu ngắn khô hạt đạt tới nhiệt độ cân bằng.
- Giai đoạn 2: Hạt đạt nhiệt độ cân bằng, khi năng lượng tiếp tục được cung cấp đều, nước tự do sẽ bay hơi với tốc độ đều, đồ thị sấy là một đường thẳng (a-b).
- Giai đoạn 3: Nước tự do trên bề mặt đã bay hơi hết, nước trong hạt khuếch tán ra bề mặt, khoảng cách khuếch tán tăng đều vì thế đồ thị sấy trở thành một đường tiệm cận (b-c). Tại c, hàm ẩm đạt cân bằng và khi đó, hiệu suất sấy sắp xỉ không.



Hình 6.1: Biểu đồ các giai đoạn sấy

Sấy phụ thuộc vào một số quá trình liên quan như:

- Cung cấp năng lượng cho khối hạt: Cung cấp năng lượng cần duy trì để dung môi bay hơi một cách thích hợp, tránh hiện tượng bề mặt hạt khô nhanh quá tạo lớp. Năng lượng dưới dạng nhiệt thường được cung cấp trong quá trình sấy theo nhiều cách khác nhau như: Dẫn nhiệt, bức xạ, đối lưu, sóng cao tần và các phương pháp kết hợp.
- Loại bỏ dung môi bay hơi: Đồng thời với quá trình cung cấp năng lượng thì hơi nước tạo thành cũng phải được loại bỏ ngay để tạo điều kiện cho quá trình sấy diễn ra đều đặn.
- Đảo đều khối hạt: Quá trình này cũng rất quan trọng nhằm đảm bảo để nhiệt được phân phối đều trong khối hạt và giúp cho dung môi bay hơi nhanh hơn. Quá trình này giúp cho sấy diễn ra nhanh và đều.

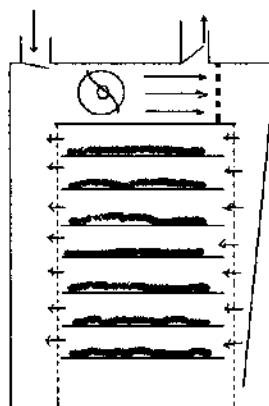
Các thiết bị sấy được cải tiến để tối ưu hoá cả ba quá trình trên.

3.2. Thiết bị sấy

3.2.1. Thiết bị sấy tĩnh

Là loại thiết bị mà hạt cần sấy được trải trên các khay sấy đặt tĩnh trong buồng sấy, năng lượng cung cấp thường bằng phương pháp dẫn nhiệt: nhiệt truyền từ khay sấy lên khối hạt. Hơi nước tạo thành được loại bỏ bằng cách hút chân không hoặc bằng cách thổi gió (sử dụng không khí được làm nóng). Nhược điểm chính của hệ thống này là sự truyền nhiệt kém do diện tích tiếp xúc giữa khay sấy và hạt nhỏ. Trong loại tủ sấy này còn có quá trình truyền nhiệt bằng bức xạ từ các khay trên xuống khay dưới có nghĩa là cung cấp nhiệt trực tiếp cho khối hạt (giảm theo bình phương khoảng cách từ nguồn nhiệt tới khối hạt).

Loại tủ sấy tĩnh dùng phổ biến là tủ sấy dùng khí nóng. Trong thiết bị loại này không khí được làm nóng và thổi trên bề mặt khối bột ẩm được rải đều trên các khay sấy vì vậy nhiệt được cung cấp cho khối hạt bằng cả ba cơ chế: truyền nhiệt, bức xạ và đối lưu. Đây là các thiết bị đơn giản dễ chế tạo và vận hành. Nguồn cung cấp nhiệt có thể là các dây điện trở hoặc dẫn nhiệt dùng hơi nước áp suất cao (hình 6.2).



Hình 6.2: Tủ sấy tĩnh

Ưu điểm của loại thiết bị này là:

- Chi phí ban đầu nhỏ.
- Có nhiều tính năng.
- Có thể sấy được hầu hết các loại vật liệu có thể chất khác nhau.
- Khoảng điều chỉnh nhiệt rộng (tới khoảng 120°C).

Nhược điểm của loại tủ sấy này là:

- Tốn diện tích nhà xưởng.
- Chi phí lao động lớn.
- Khó làm nóng đều khối nguyên liệu cần sấy.
- Thời gian sấy dài (thường từ 8 giờ tới 24 giờ).
- Khó thu hồi dung môi.
- Nếu thiết kế không tốt khó có thể phân bố nhiệt đồng đều, sự dao động nhiệt giữa các vùng trong tủ lớn (có thể tới 7°C).

Một loại thiết bị khác là sấy chân không, khối hạt cũng được trải trên các khay. Hạt được sấy khô do sự truyền nhiệt và bức xạ, hơi được ngưng tụ trên đường nối giữa tủ sấy và bơm chân không. Nhờ tác động của chân không nên có thể sấy ở nhiệt độ thấp hơn và tốc độ sấy cao hơn. Sấy thường được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sôi của nước tại áp suất đó vì vậy nước có thể sôi và quá trình bay hơi nhanh hơn (sự bốc hơi diễn ra cả ở bề mặt và trong lòng khối hạt).

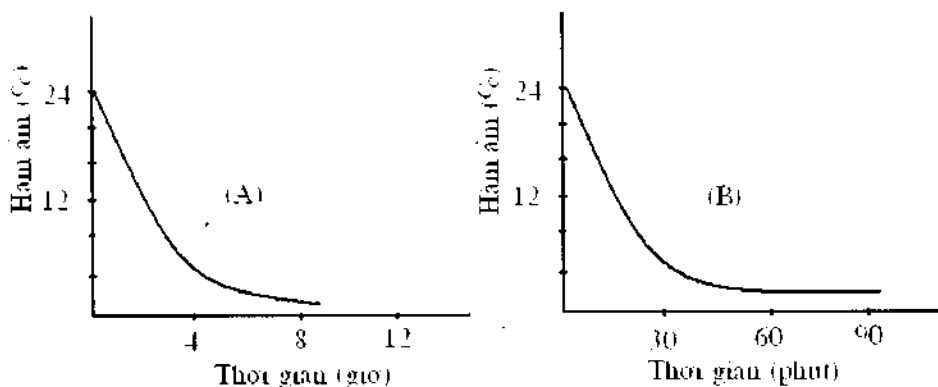
3.2.2. Thiết bị sấy động

Thiết bị sấy động thông dụng nhất hiện nay trong sản xuất dược phẩm là sấy tầng sôi. Nguyên lý cấu tạo của thiết bị được trình bày trên hình 5.10 (bài 5, phần 2). Không khí đã đốt nóng được thổi qua khối bột trong thùng chứa có đáy là lưới rây. Ở tốc độ thấp không khí thổi qua chậm nhưng ở tốc độ cao lực cản ma sát làm cho các tiểu phân chuyển động dần nổi và lực cản giảm đi. Tại một tốc độ thổi thích hợp các tiểu phân sẽ bị phân lập riêng rẽ và nó sẽ nằm cân bằng trong thùng bởi lực thổi lên và trọng lực kéo xuống.

Ưu điểm của loại thiết bị sấy tầng sôi là:

- Sự tiếp xúc đồng đều giữa các tiểu phân và khí nóng.
- Hạt được đảo đều liên tục trong quá trình sấy.
- Hơi nước bay hơi được loại bỏ ngay.
- Quá trình sấy rất nhanh.

Hình 6.3 so sánh giữa phương pháp sấy hạt bằng tủ sấy tĩnh (A) và sấy trong tủ sấy tầng sôi (B).



Hình 6.3: Biểu đồ sấy bằng tủ sấy tĩnh (A) và tủ sấy tăng sôi (B)

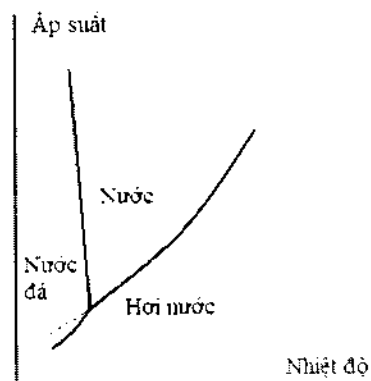
Ngoài ra còn sử dụng một số thiết bị sấy và nguyên lý sấy khác như: thiết bị sấy kết hợp với trộn (hai nửa chóp nón trình bày ở phần tạo hạt); thiết bị phun sấy; sấy đông khô; sấy màng mỏng.

3.2.3. Thiết bị phun sấy

Thiết bị hoạt động theo nguyên lý phun một dung dịch hoặc hỗn dịch các nguyên liệu dưới dạng sương mù hoặc giọt nhỏ để bốc hơi trong một luồng không khí nóng, các giọt nhỏ được sấy khô ngay lập tức thành các tiểu phân hình cầu. Phương pháp này đã được trình bày trong phần làm giảm kích thước tiểu phân.

4. KỸ THUẬT SẤY THĂNG HOA (ĐÔNG KHÔ)

Đông khô là phương pháp làm khô sản phẩm một cách nhẹ nhàng nhất. Phương pháp thực hiện theo nguyên tắc, làm đông lạnh sản phẩm ($-5^{\circ} \div -50^{\circ}\text{C}$), tiếp theo làm cho nước đá thăng hoa bằng cách hút chân không sâu (khoảng 0,1 mbar). Hình 6.4. thể hiện giản đồ pha của nước nước đá hơi nước, các điều kiện của quá trình cần được lựa



Hình 6.4. Giản đồ pha của nước nước đá hơi nước

chọn sao cho là một điểm nằm dưới đường cong thăng hoa của nước đá.

Phương pháp này sấy khô ở nhiệt độ rất thấp, sản phẩm không bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ bất lợi, tuy nhiên quá trình chậm và cần có thiết bị đặc biệt. Phương pháp đông khô thường được áp dụng với các thuốc tiêm quý, đắt tiền như: Huyết tương, vitamin, hormon, kháng sinh.

Tài liệu đọc thêm

1. Bộ môn Công Nghiệp Dược, *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*, tập 1 và tập 2, Đại học Dược, Hà Nội.
2. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.
3. ME Aulton, *Pharmaceutics The Science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 1988.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình làm khô trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày kỹ thuật và thiết bị sấy tĩnh?
3. Trình bày kỹ thuật và thiết bị sấy tầng sôi?
4. Trình bày kỹ thuật sấy dùng khí khô?
5. So sánh kỹ thuật sấy tĩnh và sấy động: khái niệm, đặc điểm, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?
6. Trình bày kỹ thuật sấy bằng phương pháp thăng hoa?

KỸ THUẬT TIỆT KHUẨN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của quá trình tiệt khuẩn trong sản xuất thuốc.
2. Trình bày được các đại lượng đặc trưng cho quá trình tiệt khuẩn.
3. Trình bày được các phương pháp và thiết bị tiệt khuẩn sử dụng trong sản xuất thuốc.

1. GIỚI THIỆU

Các phương pháp tiệt khuẩn thường sử dụng trong thực tế sản xuất dược phẩm gồm có:

- Phương pháp dùng nhiệt.
- Phương pháp lọc.
- Phương pháp dùng hoá chất.
- Phương pháp dùng khí đặc biệt.
- Phương pháp dùng các tia ion hoá.

Trong các phương pháp đó, chỉ có phương pháp dùng nhiệt và tia xạ là có thể sử dụng để tiệt khuẩn thuốc trong bao bì đóng gói cuối cùng và phương pháp dùng nhiệt là phương pháp hay được sử dụng.

2. QUÁ TRÌNH TIỆT KHUẨN

2.1. Các đại lượng đặc trưng

Sự chết của các vi sinh vật là một quá trình tuân theo hàm số mũ đối với thời gian tác động:

$$-\frac{dN}{dt} = kN \quad \text{hoặc} \quad \log \frac{N_t}{N_o} = k't$$

$$\log N_t - \log N_o = -kt \quad (k = k/2,303) \quad \text{hay} \quad \log N_t = \log N_o - kt$$

trong đó, N_t và N_0 là số lượng của các vi sinh vật trong một đơn vị thể tích sống tại thời điểm t và t_0 tương ứng, k và k là hằng số chết phụ thuộc vào các điều kiện tiệt khuẩn và loại vi sinh vật.

Để miêu tả quá trình tiệt khuẩn, sử dụng đại lượng miêu tả mối liên hệ giữa số lượng vi sinh vật và thời gian chịu tác dụng điều kiện tiệt khuẩn, D . D được định nghĩa là thời gian cần thiết để giảm số lượng N tế bào vi sinh vật sống xuống còn $0,1N$ tế bào. Phương trình biểu diễn mối liên hệ như sau:

$$N = N_0 10^{-t/D}$$

Động học của các phương pháp sử dụng để tiệt khuẩn (trừ phương pháp lọc) đều là động học bậc nhất. Có nghĩa là số lượng vi sinh vật trong sản phẩm sẽ giảm theo hàm mũ theo thời gian.

Quá trình tiệt khuẩn được mô tả bằng giá trị D , khi giá trị D của một loại vi sinh vật xác định là 1, có nghĩa là tại 120°C sau 1 phút, số lượng vi sinh vật sẽ giảm còn 10% của giá trị ban đầu, hoặc nói cách khác là giảm 1 log. Trường hợp này có thể nói log 0 có nghĩa là vẫn còn 1 vi sinh vật còn lại và log 1 nghĩa là vẫn còn 0,1 vi sinh vật trong 10 đơn vị thể tích. Về mặt lý thuyết, không thể tiệt khuẩn đến mức tuyệt đối không còn một vi sinh vật nào. Thường chấp nhận mức tiệt khuẩn là ở mức 10^{-6} .

Quá trình tiệt khuẩn có một số đặc điểm sau:

- Quá trình phụ thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn ban đầu của sản phẩm.
- Tác dụng cùng một điều kiện tiệt khuẩn với các vi sinh vật khác nhau thì kết quả khác nhau, phụ thuộc vào giá trị D của vi sinh vật nhiễm (D của một số vi sinh vật phổ biến ở 121° trong khoảng 0, 2 đến 1, 5 phút).

2.2. Tiệt khuẩn bằng nhiệt

Tiệt khuẩn bằng nhiệt là phương pháp khử khuẩn phổ biến nhất, quá trình này phụ thuộc vào cường độ diệt khuẩn (T), thời gian (t) và độ ẩm trong môi trường khử khuẩn. Mối liên hệ được miêu tả như sau:

$$t \sim 1/T$$

Nguyên tắc của phương pháp này được cho là do nhiệt độ có tác dụng làm đông tụ protein trong tế bào sống. Nhiệt độ gây đông tụ protein tỷ lệ nghịch với độ ẩm của môi trường (bảng 1.1).

Bảng 1.1: Ảnh hưởng của độ ẩm đến nhiệt độ gây đông tụ protein trứng

Hàm ẩm (%)	Nhiệt độ gây đông tụ ($^\circ\text{C}$)
50	50
20	85
6	145
0	170

Có hai phương pháp tiệt khuẩn dùng nhiệt thường được áp dụng là: Phương pháp tiệt khuẩn dùng nhiệt khô (sử dụng lò sấy) và tiệt khuẩn dùng nhiệt ướt (dùng nồi hấp). Nói chung hai phương pháp thường được sử dụng cho các loại sản phẩm khác nhau, ví dụ: các loại bột và các chất béo chỉ có thể tiệt khuẩn bằng nhiệt khô; các dung dịch nước có thể được tiệt khuẩn bằng nồi hấp. Dụng cụ kim loại hoặc thủy tinh có thể được tiệt khuẩn bằng cả hai cách.

2.2.1. Tiệt khuẩn dùng nhiệt khô

a. Ưu, nhược điểm:

Đây là phương pháp sử dụng nhiệt độ cao và không có mặt của hơi ẩm để diệt vi sinh vật. Phương pháp này có một số ưu nhược điểm chính, khi so sánh với phương pháp dùng nhiệt ẩm, như:

** Ưu điểm:*

- Thiết bị sẵn có và quá trình tương đối đơn giản.
- Không làm ẩm, ướt nguyên vật liệu được tiệt khuẩn.

** Nhược điểm:*

- Chỉ áp dụng được với các sản phẩm bền với nhiệt độ cao.
- Không áp dụng được phương pháp này với các nguyên liệu cháy (cellulose); bị oxi hoá (cao su); bị chảy nhiệt (chất dẻo).
- Cần nhiệt độ cao hơn nhiều (thường vào khoảng 170 - 180°C), mặt khác thời gian cũng cần dài hơn (thường tới 1 giờ).
- Thời gian cần thiết để nâng nhiệt độ tới mức cần thiết dài do khả năng truyền nhiệt của không khí kém.
- Sự tuần hoàn không khí trong tủ có thể không đủ và vì vậy gây ra sự chênh lệch nhiệt độ lớn giữa các ngăn.
- Trong quá trình nâng nhiệt độ có thể làm các vi sinh vật và các bào tử khô hơn nên chúng có khả năng chịu đựng hơn, vì vậy cần tác động nhiệt độ cao hơn và thời gian tác động nhiệt dài hơn

b. Điều kiện tiệt khuẩn:

Để tiệt khuẩn dùng nhiệt khô thường đòi hỏi nhiệt độ cao và thời gian dài. Thường thì sau 2 giờ ở nhiệt độ 180°C hoặc 45 phút ở nhiệt độ 260°C, các vi sinh vật ở cả dạng sinh dưỡng và dạng bào tử đều bị tiêu diệt.

Có tài liệu đề nghị điều kiện để tiệt khuẩn dùng nhiệt khô là 2 giờ ở 160°C hoặc 30 phút ở 180°C, tuy nhiên cần kiểm soát quá trình này bằng cách sử dụng bào tử *Bacillus subtilis* làm mẫu đối chứng.

Kỹ thuật tiệt khuẩn khô thường được áp dụng với các bao bì thủy tinh do sản phẩm thu được khô, thích hợp để đóng gói dạng thuốc bột. Trong nhà máy

sản xuất qui mô lớn, hoặc trong các thiết bị sản xuất thuốc tiêm thể hệ mới, quá trình tiệt khuẩn khô là một quá trình liên tục, được thực hiện trong một lò ngang, phân bố nhiệt qua 3 vùng tương ứng với 3 giai đoạn (hình 1.1):

- Giai đoạn 1: Nâng dần nhiệt độ đến mức yêu cầu.
- Giai đoạn 2: Giữ ổn định nhiệt độ trong giới hạn tác dụng để tiệt khuẩn.
- Giai đoạn 3: Giảm nhiệt độ từ từ xuống nhiệt độ môi trường.

2.2.2. Tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

Đây là quá trình sử dụng nhiệt độ kết hợp với độ ẩm cao, bằng cách sử dụng hơi nước bão hoà ở áp suất cao (121°C) để tiệt khuẩn. Ngoài ra, các môi trường mang nhiệt ẩm khác cũng có thể được sử dụng như nước quá nhiệt (nước được nâng nhiệt độ dưới áp suất cao) hoặc hỗn hợp hơi nước không khí. Quá trình tác động nhiệt cũng qua 3 giai đoạn như phương pháp dùng nhiệt khô (hình 1.1).

a. Ưu nhược điểm:

* Ưu điểm:

- Nhiệt độ cần thiết thấp hơn so với phương pháp dùng nhiệt khô.
- Quá trình truyền nhiệt diễn ra nhanh và đều hơn (nhiệt dung của hơi nước lớn, 520 – 550 cal /g).
- Quá trình này không làm khô các vi sinh vật trong giai đoạn nâng nhiệt độ, vì thế không làm tăng mức độ chịu đựng của vi sinh vật.

* Nhược điểm:

- Làm ướt sản phẩm được tiệt khuẩn.
- Cần thiết bị chịu áp lực để tiệt khuẩn.

b. Tiệt khuẩn bằng hơi nước bão hoà:

Bảng 1.2: Mối liên hệ giữa áp suất và nhiệt độ của hơi nước

Nhiệt độ (°C)	Áp suất hơi nước tương ứng		
	atm	kPa	bar
100	1	101,3	1,01
112	1,5	153	1,53
120,4		200	2
120,8	2	204	
125	2,3	234	2,3
134	3	304	3

Quá trình tiệt khuẩn bằng hơi nước áp suất cao thường thực hiện bằng nồi hấp (autoclave). Đây là thiết bị áp lực, có dung tích từ khoảng 100 lít đến hàng chục khối. Nhiệt độ của hơi nước cao áp dụng để tiệt khuẩn là 121°C trong thời gian 15 phút. Để hơi nước đạt nhiệt độ cao hơn 100°C thì áp suất hơi cần phải cao. Có thể xác định mối tương quan giữa áp suất và nhiệt độ bằng cách sử dụng giản đồ áp suất /nhiệt độ, bảng 1.2 nêu một số khoảng nhiệt độ và áp suất hơi tương ứng:

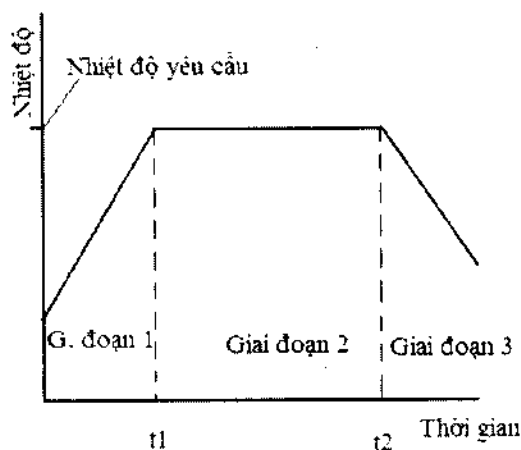
Mặt khác, nhiệt độ tối hạn của nước (quá nhiệt độ / áp suất đó thì pha lỏng sẽ không tồn tại nữa) là 374° ở áp suất 217,72 atm.

Hiệu quả của phương pháp tiệt khuẩn nhiệt ướt có thể được diễn tả bởi nhiều cách:

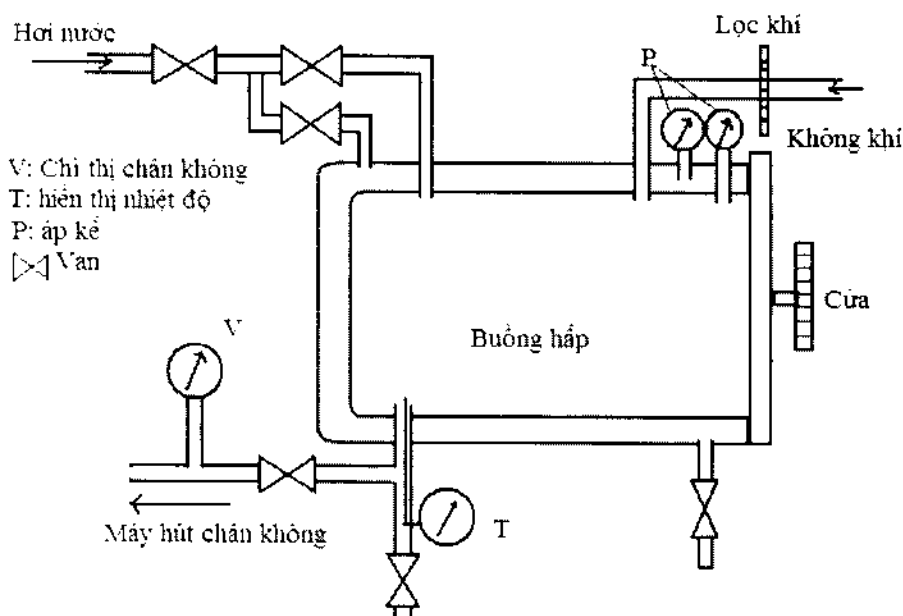
- Như một phản ứng hoá học: Sử dụng đại lượng Q_{10} (khả năng tăng tốc độ phản ứng nếu tăng thêm 10°C). Với phản ứng hoá học, giá trị này thường vào khoảng 2 - 3, nhưng với quá trình vi sinh vật, giá trị này cao hơn nhiều vào khoảng 6 - 8.
- Sử dụng đại lượng Z thể hiện mối liên hệ giữa giá trị D và nhiệt độ. Đại lượng này được diễn tả bởi phương trình sau:

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log D_1 - \log D_2}$$

b. Các bước tiệt khuẩn bằng nồi hấp:



Hình 1.1. Các giai đoạn tiệt khuẩn



Hình 1.2: Sơ đồ cấu tạo nồi hấp

Hình 1.2. mô tả sơ đồ cấu tạo của một nồi hấp tiệt khuẩn, quá trình tiệt khuẩn dùng nồi hấp được tiến hành theo các bước sau:

*** Nạp sản phẩm cần tiệt khuẩn:**

Sản phẩm cần tiệt khuẩn được đặt vào nồi hấp trong các khoang qui định. Sau khi nạp sản phẩm, nồi hấp được đóng kín.

*** Loại bỏ không khí khỏi nồi – nạp hơi nước:**

Nhiệt độ trong nồi hấp tương ứng với áp suất của hơi nước nêu trên bảng 1.2. Để đảm bảo nhiệt độ tiệt khuẩn cần loại hết không khí trong buồng hấp bằng cách mở van xả khí cho đến khi hơi nước đi ra thì khoá van lại (cũng có thể sử dụng phương pháp hút chân không kết hợp với cấp hơi nước vào buồng hấp). Giữ áp suất hơi tương ứng với nhiệt độ khử khuẩn trong thời gian qui định. Để kiểm soát sự phân bố nhiệt đều đặn tới các sản phẩm, có thể sử dụng chỉ thị nhiệt dán vào một số sản phẩm đặt rải rác trong khoang thiết bị.

*** Giai đoạn hạ nhiệt độ:**

Giai đoạn này có thể được thực hiện khác nhau với các nguyên vật liệu được tiệt khuẩn khác nhau, như:

- + Làm khô và làm nguội sản phẩm bằng cách hút chân không, áp dụng khi tiệt khuẩn các vật liệu xốp, làm khô nhanh và nhiệt độ sẽ giảm nhanh do nước bay hơi.
- + Làm nguội bằng cách bơm tuần hoàn nước mát trong các khoang trao đổi nhiệt, áp dụng cho các loại sản phẩm không đóng kín nút (môi trường nuôi cấy), nên không áp dụng các phương pháp khác được.

- + Làm nguội bằng cách phun trực tiếp nước làm mát lên sản phẩm, áp dụng để làm nguội các sản phẩm được hàn kín như ống tiêm chứa trong các khay, thực hiện bằng cách phun nước tinh khiết lên sản phẩm cần làm nguội nhờ các vòi phun gá trên trần nổi hấp. Quá trình thường dừng lại khi nhiệt độ của sản phẩm giảm đến khoảng 70 - 80°C.

c. Tiệt khuẩn bằng thiết bị hấp có bù áp lực:

Trong quá trình tiệt khuẩn, có giai đoạn áp suất của khí trong bao bì cao hơn so với môi trường ngoài, có thể làm biến dạng bao bì (đặc biệt khi tiệt khuẩn chai dịch truyền bằng chất dẻo). Để cân bằng với áp suất cao trong bao bì, tránh làm biến dạng sản phẩm cần phải sử dụng các thiết bị hấp có bù áp lực, giúp cho áp lực trong nồi luôn cân bằng với áp lực bên trong sản phẩm ở mọi giai đoạn, đặc biệt trong quá trình làm nguội. Với thiết bị loại này, giai đoạn làm nguội thường được thực hiện bằng cách phun trực tiếp nước mát lên sản phẩm, đồng thời có bù áp suất bằng khí nén.

2.3. Tiệt khuẩn bằng tia có khả năng ion hóa

Các tia xạ có khả năng tiệt khuẩn do hoạt tính ion hoá của chúng. Hoạt tính ion hoá của các tia xạ tác động lên các vi sinh vật sống, bằng các tác động vật lý hoá học làm biến đổi đáp ứng sinh học của các vi sinh vật. Có nhiều loại tia xạ được sử dụng cho mục đích tiệt khuẩn như: tia X; tia gamma; tia UV; tia điện tử được gia tốc.

Các loại vi sinh vật có khả năng chịu đựng với các loại tia xạ khác nhau theo thứ tự: đơn bào > đa bào; gram (+) > gram (-); bào tử > sinh dưỡng; virus > vi khuẩn. Tính kháng của các loại nấm tương đương với tính kháng của các dạng bào tử vi khuẩn.

2.3.1. Tiệt khuẩn bằng tia X

Khi bắn các điện tử vào một kim loại nặng, thì nó sẽ phát xạ ra tia X. Ngay sau khi phát hiện ra tia X, người ta đã nhận thấy loại tia này có khả năng tiệt khuẩn. Hiện nay, tia X hay được sử dụng để tiệt khuẩn các sản phẩm có bản chất khác nhau. Tuy nhiên, sự ứng dụng bị giới hạn do thiết bị phức tạp và cần có các điều kiện đặc biệt (cả về luật pháp). Để kiểm soát quá trình tiệt khuẩn, mỗi đơn vị sản phẩm cần được dán một chỉ thị để hiển thị mức tác động của tia X.

Một số nhược điểm của phương pháp này như: các bao bì thuỷ tinh sẽ bị biến thành màu đen trừ khi sử dụng thuỷ tinh Cesium (rất đắt); một số chất dẻo sẽ trở nên giòn.

Tuy nhiên, đây là phương pháp thuận lợi trong một số trường hợp để tiệt khuẩn dụng cụ y tế như: Các bộ dây truyền, các bơm tiêm dùng một lần.

2.3.2. Tiệt khuẩn bằng tia gamma

Tia gamma là tia phát xạ, thường sử dụng nguồn phát xạ là cobalt 60 hoặc cesium 137. Khả năng xuyên sâu của tia gamma cũng như tia X đều lớn

hơn nhiều so với tia điện tử, chính vì thế nó được sử dụng để tiệt khuẩn sản phẩm trong bao bì đóng gói.

Cũng như với tia X, sử dụng tia gamma để tiệt khuẩn cần các điều kiện đặc biệt và thiết bị đắt tiền.

2.3.3. Tiệt khuẩn bằng tia UV

Tia UV do đèn thuỷ ngân phát ra, bước sóng tối ưu để tiệt khuẩn là 253,7 nm, được sử dụng rộng rãi để xử lý không khí trong các LAF thổi khí vô trùng. Tia UV còn được sử dụng để tiệt khuẩn nước và duy trì tình trạng vô trùng của nước trong các hệ thống nước tuần hoàn. Các dung dịch ít được tiệt khuẩn theo cách này vì nhiều chất hấp thụ UV. Nhược điểm của phương pháp là cường độ tia UV do đèn thuỷ ngân phát ra giảm tương đối nhanh, vì vậy cần định kỳ giám định và thay đèn để đảm bảo hiệu quả tiệt khuẩn. So với tia X và tia Gamma, khả năng xuyên sâu của tia UV kém hơn nhiều.

2.4. Tiệt khuẩn bằng khí chuyên dụng

2.4.1. Tiệt khuẩn bằng ethylen oxyd

Ethylen oxyd là một chất lỏng sôi ở 10,8°C, ở nhiệt độ phòng tồn tại ở thể khí và có thể hoá lỏng ở áp suất tương đối nhỏ. Đây là một loại khí độc, ở nồng độ thấp không mùi, do đó rất khó phát hiện. Mặt khác ethylen oxyd còn là một chất dễ nổ khi tạo hỗn hợp với không khí, giới hạn nổ là 3 - 80%. Vì vậy, thường được sử dụng dưới dạng một hỗn hợp gồm 10 - 12% ethylen oxyd trộn lẫn với CO₂ hoặc freon, hỗn hợp không nổ khi trộn với không khí.

Là một chất alkyl hoá, ethylen oxyd alkyl hoá các protein, ARN và ADN của vi sinh vật và thay thế oxy không bền bằng ethylen hydroxyt. Ethylen oxyd làm bất hoạt tất cả các vi sinh vật, tốc độ diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ khí, nhiệt độ tiệt khuẩn, thời gian tiếp xúc và hàm lượng nước của vi sinh vật. Quá trình bất hoạt tuân theo động học bậc nhất và không thuận nghịch. Độ ẩm có vai trò quan trọng với quá trình tiệt khuẩn, thường độ ẩm tương đối yêu cầu trong khoảng 30 - 60% (trong khoảng này, vi sinh vật bị hydrat hoá).

Quá trình tiệt khuẩn được tiến hành trong các buồng kín, trước khi được đem tiệt khuẩn, đối tượng được để cân bằng trong không khí có độ ẩm tương đối khoảng 30 - 50%. Sau khi tiệt khuẩn, khí cần được loại sạch khỏi sản phẩm, giai đoạn này, nếu cần, có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao và kéo dài vài ngày.

2.4.2. Tiệt khuẩn bằng formaldehyd

Formaldehyd đã được biết từ lâu về khả năng tiệt khuẩn, ở nồng độ 1mg/L tất cả các vi sinh vật đều bị diệt trong vòng 1 giờ.

Trong không khí, formaldehyd thường được áp dụng để tiệt khuẩn dụng cụ, thiết bị và các bề mặt. Phương pháp đơn giản nhất là dùng viên paraformaldehyd, một chất rắn giải phóng ra khí formol, để phân ly ra thành đơn phân. Nhược điểm của phương pháp này cũng giống như phương pháp trên là khó có thể loại sạch được các vết formaldehyd.

2.5. Tiệt khuẩn bằng hóa chất

Các hóa chất dùng để bảo quản, duy trì tình trạng nhiễm khuẩn trong giới hạn cho phép, có thể được phân loại và sử dụng cho các mục đích khác nhau:

- Các chất bảo quản: Là nhóm chất được sử dụng với mục đích làm giảm nguy cơ hỏng do nhiễm khuẩn của các chế phẩm.
- Các chất khử trùng: Là nhóm chất dự định dùng bảo quản các tổ chức sống để ngăn ngừa sự nhiễm trùng bằng cách giảm sự phát triển của các vi sinh vật hoặc làm chết chúng.
- Các chất sát khuẩn: Là chất dùng để diệt các vi sinh vật có trên dụng cụ và các vật dụng khác.

Các chất khử trùng trên thực tế có thể là các sản phẩm thuốc, các chất sát khuẩn là các chất dùng trong ngành dược để giảm bớt sự nhiễm khuẩn trong phòng sạch, thiết bị bằng cách dùng dung dịch của chúng để lau rửa...

Tác dụng của chất bảo quản có thể là kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn, trong trường hợp kìm khuẩn, sự phát triển của vi sinh vật chỉ bị kìm hãm, còn trường hợp sau là tiêu diệt vi sinh vật. Tuy nhiên không thể phân biệt rõ hai loại tác dụng đó của một chất bảo quản vì tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào các điều kiện, ví dụ nồng độ, nhiệt độ, môi trường (pH hoặc sự có mặt của các chất ức chế), bản chất của các vi sinh vật và tình trạng của nó (trạng thái bào tử hoặc sinh dưỡng).

Có 3 yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của một chất bảo quản đó là: Nồng độ, nhiệt độ và pH.

2.5.1. Nồng độ chất bảo quản

Ảnh hưởng của yếu tố nồng độ có thể được diễn tả bởi phương trình:

$$C^M t = k$$

trong đó:

C là nồng độ;

M là hệ số mũ của yếu tố nồng độ;

t là thời gian cần để có một tác dụng xác định;

k là hằng số.

Hệ số mũ của nồng độ là một đại lượng đặc trưng riêng cho từng chất bảo quản. Với phenol nó bằng 6, điều đó có nghĩa là khi tăng gấp đôi nồng độ thời gian cần để đạt được cùng một tác dụng là $2^6 = 64$ lần ngắn hơn. Còn ethanol có hệ số mũ nồng độ là 8 trong khi với phần lớn các chất bảo quản thông thường giá trị đó xấp xỉ 1.

2.5.2. Yếu tố nhiệt độ

Với phản ứng hoá học, yếu tố nhiệt độ được diễn tả bằng giá trị Q_{10} . Đại lượng này là tỷ lệ giữa tốc độ của phản ứng tại nhiệt độ ($T + 10$) và tốc độ của phản ứng tại nhiệt độ T . Ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ với tác dụng của các chất bảo quản cũng được miêu tả bằng đại lượng Q_{10} . So sánh với tốc độ phản ứng trong hoá học, giá trị này của các chất bảo quản tương đối cao (Q_{10} của phenol là khoảng 4). Với một chất bảo quản, tại một nhiệt độ xác định, giá trị này không phải là một hằng số mà nó thay đổi với các vi sinh vật khác nhau. Giá trị Q_{10} của phenol và ethanol với hai loại vi sinh vật khác nhau ở các khoảng nhiệt độ khác nhau được trình bày trong bảng 4.2.

Yếu tố số mũ nồng độ và hệ số nhiệt độ của chất bảo quản có thể được lợi dụng để tác động đến độ nhiễm khuẩn của các sản phẩm thuốc.

Bảng 4.2: Giá trị Q_{10} của phenol và ethanol

Chất BQ	Escherichia Coli			Staphylococcus Aureus		
	20/10°	30/20°	40/30°	20/10°	30/20°	40/30°
Phenol	5,8	8,3	8,4	5,1	3,9	4,0
Ethanol		43	54		13	9

2.5.3. Yếu tố pH

Một chất bảo quản để có tác dụng cần thấm vào trong thành tế bào vi sinh vật (bản chất thân dầu), vì thế nó phải ở dạng không ion hoá. Acid benzoic có pKa là 4, 2 vì thế dung dịch càng acid, thì tác dụng bảo quản càng tốt: Tại pH = 3 hoạt tính sát khuẩn của acid benzoic là thích hợp khi được sử dụng ở nồng độ 50mg/100ml siro, nhưng tại pH = 6 cần phải có nồng độ khoảng 2,5 g/100ml để thu được cùng một tác dụng. Hiện tượng này cũng giống như trường hợp của acid sorbic ($\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-COOH}$).

2.5.4. Sử dụng hóa chất để diệt khuẩn

Trước đây, nâng nhiệt độ của thuốc chứa chất bảo quản để diệt khuẩn được xem là một phương pháp diệt khuẩn chính thức. Ngày nay, phương pháp diệt khuẩn này không được chấp nhận trong dược điển nữa, tuy nhiên nó vẫn có giá trị trong thực tế sản xuất. Trên thực tế, nhiều loại thuốc không diệt

khuẩn bằng phương pháp hấp được thì tiệt khuẩn bằng cách đun nóng nhẹ chế phẩm chứa chất bảo quản là một cách thích hợp.

Một số hóa chất thường sử dụng cho mục đích bảo quản chống nhiễm khuẩn như: các alcol (ethanol, chlorbutol, alcol benzylic...), các phenolic (cresol, chlorocresol, bisphenol...), các acid (acid benzoic, các paraben, acid sorbic...), các hợp chất amini bậc 4 (benzalkonium chlorid, cetrimid...), các hợp chất thủy ngân hữu cơ (veryl, thiomersal...)....

2.6. Loại bỏ vi sinh vật trong dung dịch bằng phương pháp lọc

Lọc loại bỏ vi sinh trong dung dịch thuốc, mặc dù không phải là một phương pháp tiệt khuẩn nhưng nó thường được sử dụng để loại bỏ vi sinh vật khỏi dung dịch thuốc, trong trường hợp thuốc không tiệt khuẩn bằng nhiệt được. Phương pháp này đã được trình bày trong chương lọc và chương kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm.

3. ĐÁNH GIÁ ĐỘ NHIỄM KHUẨN CỦA CHẾ PHẨM

Để đánh giá độ nhiễm khuẩn của các sản phẩm, thực hiện theo các hướng dẫn của dược điển, một số chỉ tiêu chính cần đánh giá gồm:

- + Tổng số lượng của vi khuẩn ưa khí.
- + Số lượng nấm men và nấm mốc.
- + Sự có mặt của các vi sinh vật đặc biệt như *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Escherichia Coli* và *enterobacteriaceae*.

Các kỹ thuật đánh giá được trình bày cụ thể trong các dược điển.

Phương pháp kiểm nghiệm hoạt tính của chất bảo quản trong các chế phẩm dược phẩm cũng được miêu tả. Thông thường, các phương pháp đó được tiến hành với ít nhất 5 loại vi sinh vật: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Kỹ thuật này có thể được tóm tắt như sau: các chế phẩm được cấy 10^5 10^6 vi khuẩn vào các môi trường thích hợp, số lượng của các vi sinh vật được xác định sau 2, 7, 14 và 28 ngày. Kết quả được đánh giá căn cứ theo số vi sinh vật xác định được.

Trên thực tế đây không phải là các thử nghiệm bắt buộc phải tiến hành cho mọi lô mẻ sản xuất mà là một thử nghiệm được tiến hành trong giai đoạn nghiên cứu và phát triển sản phẩm.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. James Swarbrick, James C. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, second edition, 2002.
3. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của quá trình tiệt khuẩn trong sản xuất thuốc?
2. Trình bày các đại lượng đặc trưng của quá trình tiệt khuẩn?
3. Trình bày kỹ thuật tiệt khuẩn bằng nhiệt?
4. So sánh điều kiện, ưu nhược điểm của phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm và nhiệt khô?
5. Trình bày phương pháp tiệt khuẩn dùng tia ion hóa và dùng khí chuyên dụng ?
6. Trình bày kỹ thuật tiệt khuẩn dùng hóa chất?

CHƯƠNG 2

KỸ THUẬT SẢN XUẤT CÁC DẠNG THUỐC

Bài 1

KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC TIÊM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, phân loại, ưu nhược điểm của dạng thuốc tiêm.
2. Trình bày được các yêu cầu chung của dạng thuốc tiêm.
3. Trình bày được phương pháp sản xuất thuốc tiêm dạng dung dịch.

1. GIỚI THIỆU

1.1. Khái niệm

Thuốc tiêm là một dạng thuốc vô trùng được sử dụng bằng cách tiêm vào các mô của cơ thể theo các con đường khác nhau.

Do tính chất của đường dùng, nên để sản xuất thuốc tiêm đòi hỏi các yêu cầu rất cao về nghiên cứu thiết kế công thức, nhà xưởng, thiết bị sản xuất và đảm bảo chất lượng. Thuốc tiêm được sản xuất từ các thành phần được nghiên cứu và chọn lựa kỹ càng, trên cơ sở các yếu tố sau:

- Đường tiêm sử dụng.
- Thể tích tiêm bao nhiêu.
- Dung môi hòa tan dược chất.
- Áp suất thẩm thấu của dung dịch.
- Chất bảo quản sử dụng.
- pH của dung dịch.
- Độ ổn định của dược chất và phương pháp tiệt khuẩn.
- Tỷ trọng của dung dịch.

- Các đặc tính phân tán của hệ (với các thuốc tiêm dạng hỗn dịch hoặc nhũ tương).
- Yêu cầu về độ trong của dung dịch.
- Đặc tính về sinh dược học của dạng thuốc.
- Bao bì đóng gói.

Thuốc tiêm có nhiều dạng bào chế khác nhau (dung dịch - trong nước hoặc dầu; hỗn dịch - trong nước hoặc dầu; nhũ tương - dầu/nước hoặc nước/dầu; bột pha tiêm), trong bài này chủ yếu trình bày về thuốc tiêm thể tích nhỏ dạng dung dịch. Về mặt thể chất, dược chất thường có dạng rắn hoặc lỏng vì thể thuốc tiêm thường là các dung dịch loại rắn /lỏng hoặc lỏng /lỏng, tuy nhiên do khí (nitơ) hay được sử dụng để bảo quản dung dịch thuốc tiêm nên cũng cần chú ý đến loại dung dịch khí /lỏng.

Ngoài các đặc tính của dạng thuốc tiêm, dạng thuốc này cũng có các đặc tính của các loại dung dịch thuốc nói chung như: Tính đẳng trương, độ nhớt dung dịch, tỷ trọng, sức căng bề mặt, pH....

1.2. Ưu nhược điểm của dạng thuốc

1.2.1. Ưu điểm

Do sử dụng bằng cách đưa trực tiếp vào các mô của cơ thể nên thuốc tiêm có nhiều ưu điểm mà các dạng thuốc khác không có được như:

- Cho tác dụng nhanh.
- Là đường dùng thuận lợi để bào chế dạng thuốc tác dụng kéo dài.
- Đường dùng thuận lợi cho mục đích nuôi dưỡng.
- Thay thế đường uống trong những trường hợp cần thiết.

1.2.2. Nhược điểm

Bên cạnh đó thuốc tiêm cũng có một số nhược điểm như:

- Gây đau khi tiêm.
- Cần có dụng cụ đặc biệt để đưa thuốc vào cơ thể.
- Cần có cán bộ có chuyên môn, giám sát trong quá trình sử dụng.
- Kỹ thuật sản xuất khó (do yêu cầu cao về tiêu chuẩn chất lượng).

2. KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC TIÊM

2.1. Các yêu cầu chung của dạng thuốc tiêm

Thuốc tiêm là dạng thuốc có nhiều ưu điểm trong điều trị, tuy nhiên nó cũng có nhiều nhược điểm về tính an toàn khi sử dụng. Để nâng cao tính an

toàn và hiệu quả, tiêu chuẩn chất lượng của dạng thuốc ngày càng được nâng cao làm cho công nghệ sản xuất thuốc tiêm phát triển không ngừng.

Thuốc tiêm có một số yêu cầu chung như:

2.1.1. Độ trong

Dung dịch thuốc tiêm phải trong suốt, không có các dị vật. Yêu cầu này rất quan trọng, nếu không đảm bảo thì các dị vật có thể gây ra các tác dụng bất lợi cho người bệnh (ví dụ khi tiêm thuốc có dị vật có thể gây u hạt ở phổi).

Được điển Anh yêu cầu trong 1ml dung dịch có tối đa 1000 tiểu phân có kích thước $> 2\text{mcm}$ và 100 tiểu phân có kích thước $> 5\text{mcm}$.

Yêu cầu này ảnh hưởng đến toàn bộ quá trình và là một khó khăn lớn trong sản xuất. Để đảm bảo yêu cầu này, cần chú ý đến hai vấn đề:

- Ngăn ngừa và loại bỏ các dị vật trong dung dịch trong quá trình sản xuất.
- Kiểm tra sản phẩm ở giai đoạn cuối để loại bỏ các ống có dị vật.

Trong quá trình sản xuất thuốc tiêm, ở giai đoạn cuối, cần kiểm tra độ trong từng sản phẩm bằng mắt, dưới ánh sáng đèn theo qui định (ánh sáng đèn hoặc ánh sáng phân cực), để loại bỏ các ống không đạt yêu cầu. Tuy yêu cầu chặt chẽ như thế nhưng thực ra phương pháp này có nhiều nhược điểm như:

- Trong điều kiện thường, mắt người chỉ nhận biết được các dị vật có kích thước $> 50\text{mcm}$.
- Phương pháp kiểm tra mắc sai số lớn, kết quả phụ thuộc vào các người kiểm tra.

Mặc dù phương pháp này có nhiều nhược điểm nhưng vẫn cần phải thực hiện để giảm nguy cơ có các dị vật đến mức tối đa.

Để phát hiện các dị vật kích thước nhỏ hơn giới hạn nhìn thấy cần sử dụng các thiết bị kiểm tra độ đục tự động. Tuy nhiên phương pháp này cũng có nhiều nhược điểm như:

- Máy không phát hiện được các tiểu phân lớn lắng dưới đáy.
- Các tiểu phân nhỏ có xu hướng kết tập, vì thế khi rung lắc kết quả thay đổi nhiều, không ổn định.

Như vậy, yêu cầu về độ trong của dung dịch thuốc tiêm vẫn chưa được giải quyết một cách triệt để, vẫn là một thách thức đối với các nhà sản xuất.

2.1.2. Độ nhiễm khuẩn

Thuốc tiêm phải vô khuẩn. Mức độ vô khuẩn của thuốc tiêm được hiểu là có tính tương đối, không phân biệt loại vi sinh vật và thường được yêu cầu tiệt khuẩn ở mức 10^{-6} . Yêu cầu này cũng ảnh hưởng lớn đến quá trình sản xuất thuốc tiêm, một số vấn đề cần chú ý như:

- Người sản xuất được đào tạo, có kinh nghiệm và yêu thích công việc.
- Nhà xưởng được thiết kế và xây dựng đạt tiêu chuẩn, vệ sinh sạch.
- Thực hiện quá trình tiệt khuẩn với các dung môi, dụng cụ...
- Mỗi lô sản phẩm được sản xuất hoàn chỉnh trong một ca sản xuất.
- Độ vô trùng là một trong các tiêu chuẩn cơ bản để đánh giá tuổi thọ của sản phẩm (đặc biệt là các dung dịch acid amin).

Để đảm bảo yêu cầu này bên cạnh việc thực hiện tốt GMP về sản xuất thuốc vô khuẩn, cần sử dụng một số phương pháp tiệt khuẩn khác nhau, ngoài ra cũng có thể sản xuất trong điều kiện vô khuẩn.

2.1.3. Không có chất gây sốt

Khi tiêm truyền, nếu dung dịch có chứa chất gây sốt thì có thể gây ra các phản ứng gây sốt. Mặc dù yêu cầu này chỉ bắt buộc thử với các loại thuốc tiêm thể tích lớn (> 15 ml) nhưng liên quan đến mọi loại thuốc tiêm và là một yêu cầu bắt buộc khi kiểm nghiệm nguyên liệu pha tiêm (ví dụ nước cất). Yêu cầu này cũng ảnh hưởng lớn đến toàn bộ quá trình sản xuất thuốc tiêm.

Chất gây sốt là các sản phẩm chuyển hoá của vi sinh vật trong quá trình phát triển, được cho là các lipopolysaccharid; tan trong nước; kích thước từ 1 50 nm; không bị phá huỷ bởi các điều kiện tiệt khuẩn bình thường (có thể bị phá huỷ bởi nhiệt khô ở 180°C trong 3 4 giờ).

Chất gây sốt là sản phẩm chuyển hoá của vi sinh vật trong quá trình phát triển vì thế cần tránh tối đa sự phát triển của vi sinh vật. Một số vấn đề cần chú ý là:

- Nước cất không được có chất gây sốt.
- Các nguyên liệu sử dụng đạt tiêu chuẩn tinh khiết về hóa học và sinh học.
- Dụng cụ và thiết bị được vệ sinh và duy trì tình trạng vô khuẩn.
- Cơ sở sản xuất đảm bảo tiêu chuẩn để sản xuất thuốc vô khuẩn.

Có hai phương pháp đánh giá tiêu chuẩn về chất gây sốt:

- Phương pháp thử *in vivo*: Phương pháp thử trên thỏ bằng cách tiêm dung dịch cần thử vào tĩnh mạch tai thỏ và theo dõi nhiệt độ của chúng, nếu nhiệt độ tăng thì dung dịch có chất gây sốt.
- Phương pháp *in vitro*: Phương pháp này là thử nghiệm LAL test (limulus Amoebocyte Lysate), được thực hiện trong ống nghiệm. Phương pháp này có thể định lượng được cả hàm lượng nội độc tố vi sinh vật trong thuốc, tuy nhiên hiện tại mới chỉ được Dược điển Mỹ chấp nhận là phương pháp thử chính thức.

2.1.4. Tính đẳng trương

Với các thuốc tiêm thể tích nhỏ, tính đẳng trương ít quan trọng, nhưng trường hợp thể tích tiêm lớn (thuốc tiêm truyền tĩnh mạch), tính đẳng trương thường là bắt buộc. Tính đẳng trương của dung dịch thuốc tiêm có thể ảnh hưởng đến một số đặc tính của dung dịch thuốc như:

- Khả năng gây đau, ảnh hưởng tới các mô khi sử dụng.
- Ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu, phân bố, thải trừ của thuốc.

Để đẳng trương dung dịch có thể tính toán dựa vào độ hạ băng điểm của dung dịch, dung dịch chuẩn thường dùng là NaCl 0,9% có độ hạ băng điểm là $0,56^{\circ}\text{C}$ (huyết thanh người độ hạ băng điểm vào khoảng $0,53^{\circ}\text{C}$).

Hai phương pháp thường được sử dụng là để tính toán đẳng trương cho dung dịch là:

1) Phương pháp dựa trên nguyên tắc sử dụng NaCl hoặc các chất tan khác để thêm vào dung dịch sao cho độ hạ băng điểm của nó đạt $0,52^{\circ}\text{C}$. Theo cách này, có hai phương pháp chính là:

- Phương pháp nghiệm lạnh:

Dựa vào độ hạ băng điểm của các dung dịch của các dược chất và tá dược đã được nghiên cứu bằng thực nghiệm hoặc lý thuyết (tham khảo tài liệu), từ đó có thể dự đoán để tính toán lượng chất tan cần thêm vào để đẳng trương hóa một dung dịch thuốc xác định.

- Phương pháp dùng hệ số tương đương với NaCl:

Tham khảo các tài liệu để xác định hệ số tương đương với NaCl của dược chất để tính toán lượng muối cần dùng để đẳng trương một dung dịch thuốc xác định.

Sử dụng các phương pháp này cần kiểm chứng dung dịch thu được bằng cách đo độ hạ băng điểm hoặc đo áp suất thẩm thấu bằng thiết bị (osmometer).

2) Một nhóm phương pháp khác, cũng được sử dụng để tính toán đẳng trương hóa dung dịch, dựa trên nguyên tắc tính toán lượng nước vừa đủ để hòa tan dược chất trong công thức thành dung dịch đẳng trương. Dung dịch đẳng trương đó sẽ được pha loãng đến thể tích cần thiết bằng một dung dịch đẳng trương khác (ví dụ dung dịch NaCl 0,9%). Để thực hiện được phương pháp này, cũng cần tham khảo các tài liệu về hệ số tương đương với NaCl của các dược chất.

Trong dung dịch, các chất có phân tử lớn ảnh hưởng không đáng kể đến tính đẳng trương, (ví dụ dextran dùng pha chế dịch truyền để tăng thể tích máu, do có thể tồn tại lâu trong tuần hòa). Với dung dịch loại này, cần đẳng trương bằng cách thêm NaCl hoặc dextrose để pha chế dung dịch tiêm truyền.

Đẳng trương sinh lý của một thuốc tiêm có thể được xác định bằng cách sử dụng hồng cầu, cho hồng cầu vào các dung dịch cần đánh giá tính đẳng trương, sau các khoảng thời gian xác định đánh giá hình dạng của hồng cầu.

2.1.5. pH của dung dịch tiêm

Thuốc tiêm nên có pH gần pH sinh lý của máu (khoảng 7,4).

Khi dung dịch thuốc có pH gần với pH sinh lý sẽ làm cho cơ thể dễ dung nạp thuốc và ít gây đau hơn khi tiêm. Tuy nhiên, với thuốc tiêm liều nhỏ, khả năng đệm của cơ thể có thể giúp cân bằng pH một cách nhanh chóng nên mức pH của dung dịch thường được lựa chọn để ổn định được chất.

Nếu dung dịch thuốc tiêm có pH quá nhỏ hoặc quá lớn thì có thể gây buốt hoặc kích ứng tổ chức mô khi tiêm, vì vậy pH của thuốc tiêm cần được cân nhắc và điều chỉnh về mức phù hợp.

2.2. Kỹ thuật sản xuất thuốc tiêm

2.2.1. Điều kiện sản xuất thuốc tiêm

a. Yếu tố môi trường sản xuất:

Sản xuất thuốc tiêm truyền được tiến hành trong các khu vực nhà xưởng với thiết kế và điều kiện vô trùng đặc biệt theo hướng dẫn GMP đối với sản xuất thuốc vô khuẩn. Các yêu cầu nhìn chung đều để đảm bảo giảm tối đa các nguy cơ nhiễm khuẩn và nhiễm bụi, điều này tác động đến toàn bộ các yếu tố và quá trình sản xuất.

Khác so với nhà xưởng sản xuất thuốc dạng rắn, nhà xưởng sản xuất thuốc vô khuẩn cần được thổi khí sạch để tạo áp suất dương so với môi trường bên ngoài. Áp suất không khí cần cao nhất trong khu vực có nhiều rủi ro nhất cho sản phẩm. Mức chênh lệch áp suất không khí trong các phòng liên tiếp từ cao đến thấp hơn phải ít nhất là 1,5 mm cột nước.

Với quá trình sản xuất trong điều kiện vô trùng, cần tiến hành trong các phòng hoặc trạm làm việc được cấp khí sạch thổi định hướng theo tiêu chuẩn 1/A. Phòng sản xuất vô trùng, trong điều kiện không có người bên trong, phải đạt những tiêu chuẩn qui định theo cấp 1/B. Nếu có người đang làm việc thì các điều kiện phải đảm bảo là cấp 1/A và được duy trì trong các trạm làm việc kín suốt thời gian sản phẩm trong tình trạng hở.

Để pha chế các sản phẩm thuốc tiêm sau khi đóng ống có tiệt trùng phải được tiến hành trong điều kiện qui định cho cấp 2.

Những khu vực để chuẩn bị đưa vào sản xuất những thành phần khác của chế phẩm như vỏ ống tiêm, chai, lọ, nút... không yêu cầu đặc biệt gì về môi trường nhưng cần có những sự chú ý thích hợp để giữ cho chúng được sạch để không thể làm cho sản phẩm bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm bụi. Sau khi đã được

làm sạch xong, chúng phải được bảo quản trong môi trường và phương pháp tránh nhiễm bẩn lại.

Tiêu chuẩn về các cấp phòng sạch trình bày trong bảng 1.1.

Cấp	Hiệu quả lọc (xác định theo BS 3928)	Tốc độ không khí hoặc thay đổi không khí trong 1 giờ (tối thiểu)	Số bụi tối đa cho phép trong 1 m ³ không khí		Số vi sinh vật sống tối đa cho phép trong 1 m ³ không khí	Tiêu chuẩn tương đương		
			0.5mcm	5mcm		BS 5295	US 209B	VDI 2083P1
1/A trạm thao tác có luồng khí định hướng	99,997%	0,3m/s (ngang) 0,45m/s (đứng)	3000	0	<1	1	100	
1/B	99,995%	20	3000	0	5	1	100	3
2	99,950%	20	300.000	2.000	100	2	10.000	5
3	95,000%	20	3.500.000	20.000	500	3	100.000	6

Bảng 1.1: Các tiêu chuẩn cơ bản của môi trường để sản xuất thuốc tiêm

b. Yếu tố con người:

Con người sản xuất thuốc tiêm đóng vai trò rất lớn, máy móc thiết bị sẽ đóng vai trò rất nhỏ nếu người sản xuất không hiểu rõ và yêu thích công việc mà họ đảm nhiệm.

Người làm việc trong phân xưởng sản xuất thuốc tiêm cũng là nguồn nhiễm vi sinh vật và phát bụi rất lớn. Với trang bị bảo hộ bình thường một người có thể phát tán 100.000 tiểu phân có kích thước > 0,3 micromet trong một phút. Chính vì thế người tham gia sản xuất thuốc tiêm cần được đào tạo kỹ các kiến thức về sản xuất thuốc vô khuẩn, thích được làm việc trong các điều kiện có yêu cầu cao về vệ sinh, không mắc bệnh truyền nhiễm, trang bị bảo hộ đặc biệt.

2.2.2. Nguyên liệu sản xuất thuốc tiêm

a. Dược chất tá dược:

Các nguyên liệu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm cần đạt tiêu chuẩn cao về tinh khiết hóa học, ngoài ra chúng còn phải đạt tiêu chuẩn về tinh khiết sinh học (phải vô khuẩn, không có chất gây sốt và độc tính bất thường).

b. Dung môi:

– Nước pha tiêm:

Nước pha tiêm được sản xuất bằng phương pháp cất, thường cất hai lần (Dược điển Mỹ còn cho phép sử dụng nước điều chế bằng phương pháp lọc thẩm thấu ngược). Sản xuất nước pha tiêm được trình bày trong bài điều chế nước tinh khiết.

– Các loại dung môi khác:

Ngoài nước cất là loại dung môi an toàn và phổ biến nhất, một số dung môi khác cũng được sử dụng để pha chế dung dịch tiêm như:

- + Các loại dung môi dầu: Dầu thực vật tinh chế, dầu thực vật phân đoạn, các este với acid béo (ethyl oleat).
- + Các dung môi đồng tan trong nước: Ethanol, propylen glycol, polyethylen glycol 400.

c. Vỏ đựng thuốc tiêm:

– Thủy tinh:

Thủy tinh dùng trong dược phẩm được phân thành 3 loại khác nhau, dựa trên khả năng kháng sự thủy phân của nó.

- + Loại I: Còn gọi là thủy tinh trung tính, có khả năng kháng thủy phân tốt do nó có thành phần đặc biệt (hàm lượng B_2O_3 cao còn gọi là thủy tinh borat). Tuy nhiên ở pH cao ($pH > 9$) thủy tinh loại này vẫn bị phá hủy.
- + Loại II: Thủy tinh loại II kháng thủy phân cao do được xử lý bề mặt bằng SO_2 (nung với sulfur ở nhiệt độ cao sau đó làm lạnh).
- + Loại III: Thủy tinh loại III kháng thủy phân kém (còn gọi là thủy tinh kiềm), thường có thành phần gồm 75% SiO_2 ; 10% CaO ; 15% Na_2O .

Ngoài ra còn có loại thủy tinh được silicon hóa bề mặt để tạo thêm một lớp cách ly sơ nước (silicon là polyme polysiloxan, chứa khung Si - O, gắn với các nhóm hữu cơ - Me hoặc phenyl).

Các loại ống tiêm phân lớn được chế tạo từ thủy tinh loại I, nhất là khi sử dụng để chứa các thuốc tiêm nhạy cảm với kiềm (các alkaloid). Loại đựng thuốc tiêm được sản xuất từ thủy tinh loại I hoặc loại III, loại sản xuất từ thủy tinh kiềm có thể dùng đóng gói dung dịch dầu hoặc dạng bột khô.

Để tránh ánh sáng, có thể đóng thuốc trong ống thủy tinh màu. Thủy tinh màu giúp tránh ánh sáng tốt tuy nhiên làm cho việc kiểm tra dị vật trong dung dịch khó khăn hơn.

– Chất dẻo:

Chất dẻo là các polyme tự nhiên hay tổng hợp, thành phần chính là các polyme khối lượng phân tử lớn, có thể tạo hình bằng phương pháp đúc nhiệt hoặc dập nén dưới áp suất cao.

Phần lớn các chất dẻo có thêm các thành phần phụ để giúp thuận lợi cho quá trình sản xuất, hoặc để thu được các vật liệu có đặc tính cần thiết, vì thế cần kiểm tra giới hạn của các thành phần đó. Các chất phụ sử dụng thường là: chất xúc tác polyme hoá, các chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất hóa dẻo, chất độn, chống dính, chất màu ...

Một số chất dẻo điển hình sử dụng làm bao bì thuốc tiêm như:

* Polyethylen (PE):

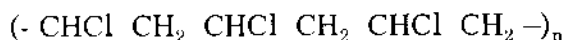
Là sản phẩm trùng hợp của $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$: $(-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -)_n$.

Căn cứ vào tỷ trọng có thể phân biệt PE thành các loại khác nhau.

Về phương pháp sản xuất có thể phân biệt thành hai loại: Loại trùng hợp ở áp suất cao và loại trùng hợp ở áp suất thấp. Loại PE áp suất cao được trùng hợp ở 200°C với áp suất 1500 atm, còn PE áp suất thấp mặc dù được trùng hợp ở điều kiện thuận lợi hơn, nhưng cần sử dụng nhiều chất xúc tác hơn (Al alkyl, TiCl_4 hoặc các muối Cr).

* Polyvinyl chlorid (PVC):

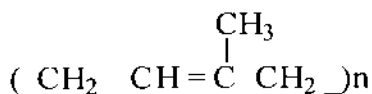
PVC được sản xuất bằng cách trùng hợp khí vinylchlorid ($\text{CH}_2 = \text{CHCl}$), có công thức cấu tạo:



Đây là chất dẻo được sử dụng nhiều để làm các loại túi đựng dịch truyền, loại bao bì này có thể tiệt khuẩn bằng phương pháp hấp sau khi đóng gói. Tuy nhiên, loại vật liệu PVC cần sử dụng nhiều chất phụ gia, như: Các chất ổn định (các hợp chất thiếc hữu cơ), các chất làm trơn, chất hoá dẻo (các este của acid phthalic và adipic). PVC trong suốt vì thế sử dụng bao bì loại này giúp dễ dàng kiểm tra dị vật. Nhược điểm là chúng dễ thấm khí hơn (có thể mất tới 5% nước sau một năm bảo quản). Điều này có thể được cải thiện bằng cách tạo một copolyme của vinylidenechlorid (PVCD, polyme của $\text{CH}=\text{CCl}_2$) với vinylchlorid. Hỗn hợp này cũng chứa nhiều chất phụ gia và vì vậy làm hạn chế ứng dụng, chúng thích hợp để tạo các màng chất dẻo để đóng gói viên do có độ bền cao hơn.

Với các sản phẩm cần tiệt khuẩn trong bao bì đóng gói cuối cùng có thể sử dụng PE áp suất thấp, PP và PVC. Tuy nhiên, nhiệt độ biến dạng của PE và PVC rất gần với nhiệt độ hấp vì thế nguy cơ hỏng sản phẩm cao.

– Cao su:



Cao su tự nhiên là một polyme của isopren (methyl butadien), tuy nhiên chúng ít được sử dụng làm vật liệu đóng gói, trên thực tế thường dùng cao su tổng hợp, (cao su butyl). Để sử dụng trong dược phẩm, thường cho thêm các chất độn như: talc, CaCO_3 hoặc carbon trắng hoa. Cao su tổng hợp ít thấm khí hơn so với cao su tự nhiên, không bị oxy hoá vì thế nó là nguyên liệu lý tưởng sử dụng để sản xuất nút cho lọ thuốc tiêm.



Cao su silicon là loại cao su mà mạch carbon được thay thế bằng mạch silic, là sản phẩm trùng hợp methylsilan. Ưu điểm chính của loại cao su này là chịu được sự thay đổi lớn của nhiệt độ (đặc tính không đổi từ (-60) đến $(+250^\circ\text{C})$, không tan chảy trong nước và dầu. Nhược điểm của nó là khả năng thấm khí cao vì thế không sử dụng làm nút chai đóng gói, giá thành cao.



2.2.3. Quá trình sản xuất thuốc tiêm

Căn cứ vào giai đoạn tiệt khuẩn, có thể phân loại sản xuất thuốc tiêm thành hai phương pháp chính:

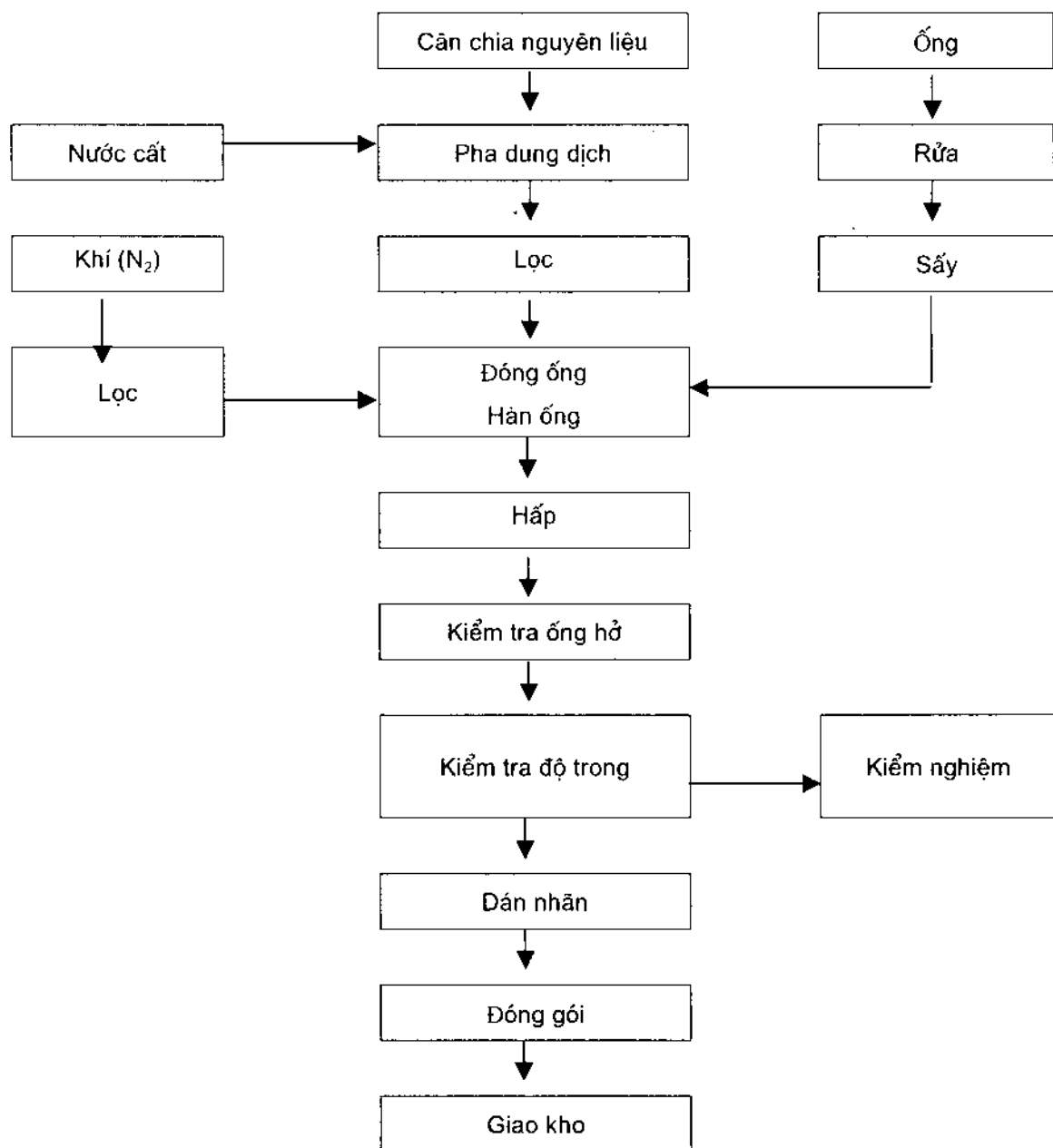
- Phương pháp sản xuất vô khuẩn.
- Phương pháp sản xuất sau đó tiệt khuẩn.

Các giai đoạn sản xuất thuốc tiêm trình bày ở sơ đồ hình 1.1

a. Pha chế dung dịch:

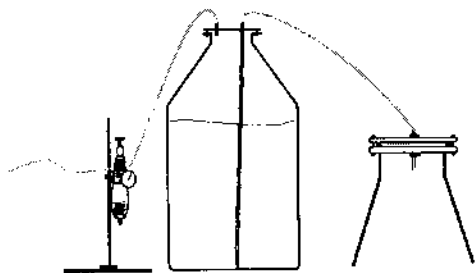
Sau khi cân chia được chất, tá được thành các lô mẻ, tiến hành pha chế dung dịch thuốc. Thiết bị pha chế phụ thuộc vào thể tích của chế phẩm, khi sản xuất thuốc tiêm thể tích nhỏ, thùng pha chế cỡ 50 lít đã được coi là qui mô lớn (hình 1.2), trong khi với pha chế dịch truyền thì thiết bị có thể tích đến cỡ vài nghìn lít. Thiết bị pha chế thuốc tiêm được chế tạo bằng inox, có cấu tạo rất đơn giản để thuận lợi nhất cho việc vệ sinh.

Giai đoạn này chủ yếu là quá trình khuấy trộn để hòa tan được chất trong dung môi thành dung dịch đồng nhất. Để hòa tan và trộn đều dung dịch thuốc, thường chỉ cần khuấy trộn đơn giản bằng một que khuấy phù hợp hoặc bằng cách thổi khí nitơ vào dung dịch.



Hình 1.1: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất thuốc tiêm

Nhiều chất sử dụng làm thuốc có độ tan thấp, chính vì thế cần sử dụng các phương pháp thích hợp làm tăng độ tan. Bên cạnh phương pháp bán tổng hợp tạo các dẫn chất dễ tan từ các chất ban đầu, còn sử dụng một số các phương pháp thuộc kỹ thuật bào chế như:



* Thay đổi pH:

Hình 1.2. Thiết bị pha chế và lọc thuốc tiêm

Độ tan của một chất phụ thuộc vào mức độ phân ly, khi phân ly hoạt chất sẽ hoà tan tốt hơn, vì vậy pH của dung dịch có liên hệ nhiều với độ tan của nó. Với nồng độ xác định, pH tại đó dung dịch duy trì tình trạng hoà tan có thể được tính từ công thức:

$$pH = pK_a + \log \frac{[D]}{[UD]}$$

trong đó D là phần phân ly và UD là phần không phân ly.

Với một acid yếu công thức tính là:

$$pH = pK_a + \log \frac{S_t - S_a}{S_a}$$

[UD] có thể đạt cực đại bằng độ tan phân tử của acid không phân ly (S_a) và vì vậy [D] là tổng nồng độ (S_t) trừ đi S_a . Với một base yếu phương trình là:

$$pH = pK_a + \log \frac{S_b}{S_t - S_b}$$

trong dung môi với độ phân cực thấp hơn, pK_a có thể thay đổi nhưng phần lớn độ tan của acid hoặc base không phân ly sẽ tăng. Phương pháp này áp dụng hạn chế vì pH thuốc tiêm cần được điều chỉnh đến một mức thích hợp.

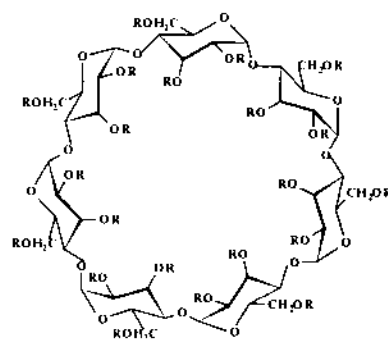
* Dùng các dung môi bán phân cực:

Trong môi trường của các dung môi với hằng số điện môi thấp, phần lớn các chất không điện ly và không phân ly sẽ hoà tan tốt hơn. Vì thế trong sản xuất các dung dịch thuốc có thể sử dụng thêm một lượng dung môi đồng tan trong nước, để tăng độ tan của các chất. Các loại dung môi hay được sử dụng trong thuốc tiêm là ethanol, glycerol, propylenglycol, PEG..., dung dịch manitol, sorbitol trong nước cũng có thể được sử dụng như một dung môi đồng tan.

* Tạo phức:

Tùy theo bản chất của tương tác của các chất trong quá trình tạo phức mà có thể phân thành hai loại phức: Các phức liên hợp (coordination complex) và phức phân tử (molecular complex). Ví dụ để tăng độ tan của cafein, thường sử dụng natri benzoat để tạo phức tăng độ tan...

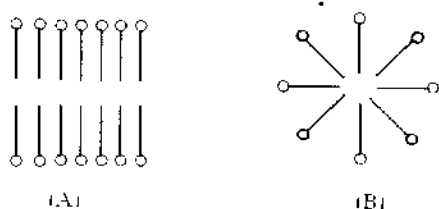
Gần đây cyclodextrin và các dẫn chất được nghiên cứu sử dụng nhiều để tạo các phức hợp với các dược chất khó tan, bằng cách lồng phân tử trong khoang rỗng của phân tử (hình 1.3) và do đó làm tăng độ tan của chúng. Ngoài tác dụng tạo phức làm tăng độ tan, chúng còn có tác dụng tăng độ ổn định của dược chất, che dấu mùi vị và tăng sinh khả dụng của sản phẩm...



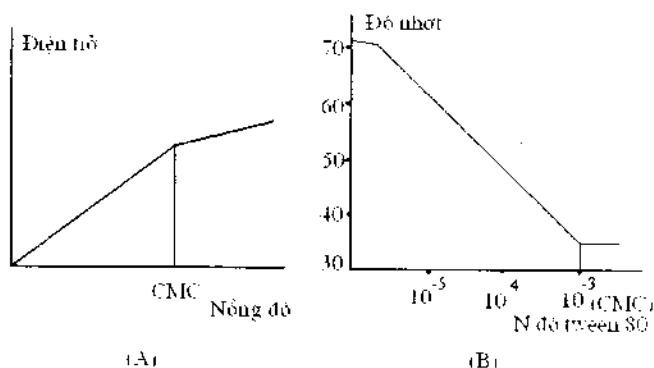
Hình 1.3: Cấu trúc của cyclodextrin và các dẫn chất (với các nhóm thế -R khác nhau)

* Dùng các chất hoạt động bề mặt:

Phương pháp này được sử dụng để tăng độ tan của một chất bằng cách thêm các chất diện hoạt (amphiphilic). Trong phân tử chất diện hoạt có mặt cả các nhóm phân cực và các nhóm không phân cực, thường có cấu tạo đối xứng và khối lượng phân tử tương đối cao. Phần phân cực có thể là các cation hoặc anion hoặc không ion hoá, trong trường hợp không ion hoá nhóm phân cực thường là các nhóm poly-oxyetylen. Các chất nhóm này làm tăng độ tan của các chất ít tan bằng cách tạo thành các micel. Nhóm thân nước được thể hiện bởi ký hiệu “o”, nhóm sơ nước ký hiệu bằng các nét gạch “|”. Các chất thân dầu có thể được phân tán và được bọc giữa các micel đó và vì vậy giúp chúng hoà tan (hình 1.4).



Hình 1.4: Cấu trúc hai kiểu micel



Hình 1.5: Đặc tính của dung dịch có nồng độ chất diện hoạt khác nhau.

A: Điện trở của dung dịch;
B: Sức căng bề mặt của dung dịch

Nồng độ vừa đủ của các chất hoạt động bề mặt mà tại đó sự tạo thành các micel diễn ra được gọi là nồng độ tối hạn tạo micel (Critical Micel Concentration CMC). Tại điểm này, các đặc tính vật lý của hỗn hợp, như tính dẫn điện và sức căng bề mặt, sẽ thay đổi một cách đột ngột. (hình 1.5).

Nồng độ tối hạn tạo micel của các chất hoạt động bề mặt bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như:

- Nồng độ micel tới hạn phụ thuộc vào cấu trúc của phân tử của phân không phân cực. Ví dụ: Natri alkylsulphat ($\text{Na}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_4$) có chiều dài mạch carbon khác nhau thì nồng độ micel tới hạn khác nhau.
- Thêm các chất điện giải không ảnh hưởng đến CMC của các chất không ion hoá, nhưng có thể làm hạ thấp CMC trong trường hợp các chất đó ion hoá.
- Thêm các alcol đa chức và đường các loại sẽ làm bền các micel do chúng tương tác và tham gia vào cấu tạo lớp vỏ micel.
- Tăng nhiệt độ sẽ làm cho CMC cao hơn và đến một nhiệt độ nào đó, cấu trúc của micel sẽ bị vỡ.
- Số lượng của một chất thân dầu được hoà tan sẽ phụ thuộc vào thể tích phân tử của nó, thể tích càng lớn thì lượng được bọc trong micel càng ít.
- Nồng độ CMC phụ thuộc vào bản chất của các chất hoạt động bề mặt. Ví dụ với các chất điện hoạt ion hoá (ionogenic amphiphilic) kết hợp với các ion được tích điện trái dấu của các chất phân tử lớn. Các chất điện hoạt loại cation không được sử dụng cho mục đích tăng độ tan, chúng được sử dụng cho mục đích bảo quản. Các chất không ion hoá nói chung ít tương kỵ.

Phương pháp sử dụng các chất tăng độ tan này đã được áp dụng thành công để điều chế một số dung dịch của các vitamin dạng dầu như A, D, E và K_1 bằng cách dùng dung dịch Tween hoặc các chất điện hoạt khác (macrogol 35 castor oil) trong nước.

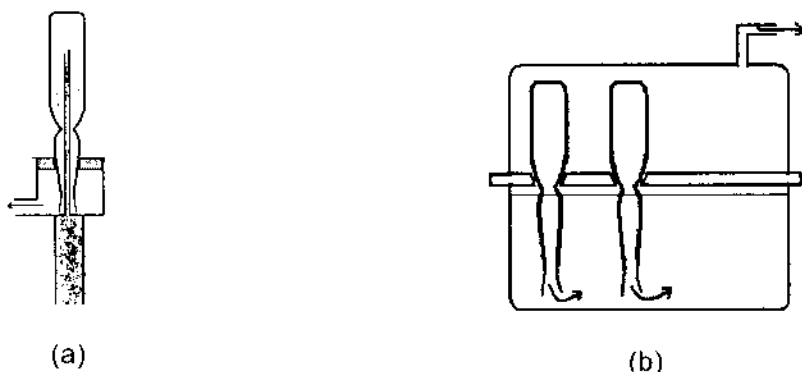
b. Lọc dung dịch:

Lọc có thể được định nghĩa là phương pháp loại bỏ các tạp chất rắn trong dung dịch bằng cách cho chất lỏng (khí) đi qua một màng lọc để giữ các chất rắn lại. Bên cạnh đó cũng có thể dùng phương pháp lọc để loại bỏ các vi sinh vật trong dung dịch. Ngày nay, lọc trong quá trình sản xuất thuốc tiêm thường được tiến hành với cả hai mục tiêu là loại bỏ dị vật cơ học và loại bỏ vi sinh vật trong dung dịch. Các loại màng lọc thường được sử dụng trong sản xuất thuốc tiêm gồm: màng lọc có kích thước lỗ lọc 1,2 micromet để lọc thô; kích thước lỗ lọc 0,2 micromet để lọc các dung dịch tiêm nước và 0,45 micromet để lọc các dung dịch tiêm dầu.

c. Rửa ống sấy ống:

Có hai phương pháp rửa ống: phương pháp chân không (hình 1.6a) và phương pháp rửa phun (hình 1.6b). Để đảm bảo quá trình rửa, thường sử dụng các tác động tăng cường như sóng siêu âm...

Sau khi rửa, ống thường được sấy khô ở nhiệt độ cao (tới 250°C). Quá trình này vừa có vai trò làm khô, vừa có vai trò diệt khuẩn ống đồng thời còn giúp khử ứng lực của thủy tinh làm cho quá trình hàn đạt hiệu suất cao hơn. Với các thiết bị sản xuất thuốc tiêm hiện đại, quá trình rửa và sấy ống được tích hợp trên cùng một thiết bị.

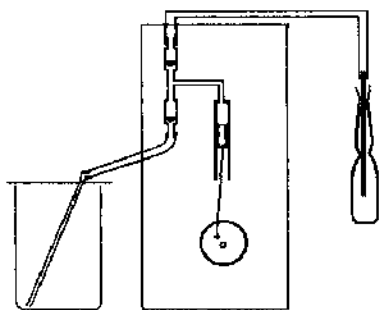


Hình 1.6. Rửa ống thuốc tiêm

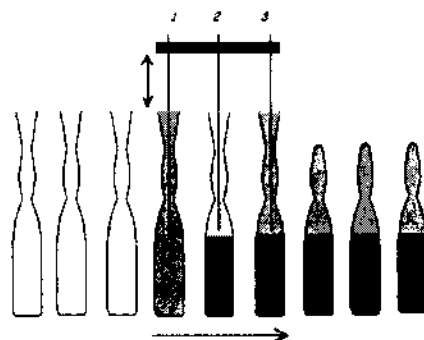
d. Nạp thuốc vào ống nạp khí trơ - hàn ống:

Để nạp dung dịch thuốc vào ống thường sử dụng hai phương pháp:

- Phương pháp chân không: Phương pháp này có nhiều nhược điểm nên hiện tại chỉ áp dụng để nạp thuốc khi sản xuất các loại ống đầu nhọn, phương pháp nạp dung dịch giống như mô tả trên hình 1.6b.
- Phương pháp đóng kim (hình 1.7): Đây là phương pháp dùng phổ biến để phân liều trong sản xuất thuốc tiêm hiện nay, trong quá trình đóng dung dịch thuốc, thiết bị có thể có bộ phận để loại bỏ không khí trong ống và nạp N_2 thay thế.



Hình 1.7: Đóng thuốc vào ống bằng phương pháp bơm

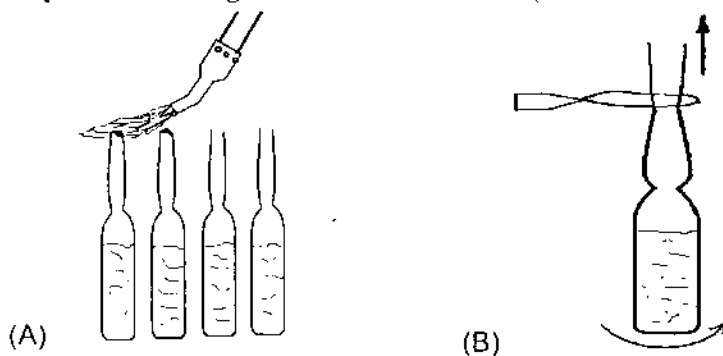


Hình 1.8. Nạp khí trơ nạp dung dịch thuốc vào ống thuốc tiêm Kim (1) và (3) thổi nitơ; kim (2) nạp dung dịch thuốc

Nạp khí trơ vào ống để bảo quản thuốc thường áp dụng với với các thiết bị đóng ống bằng phương pháp đóng kim. Để đảm bảo quá trình nạp khí trơ, thiết bị hiện đại thường tiến hành nạp hai lần, lần một khí trơ được nạp đầy vào vỏ ống rỗng, lần hai là sau khi ống đã được nạp dung dịch thuốc. Hình 1.8 mô tả phương pháp nạp khí trơ vào ống thuốc.

Ống sau khi được nạp dung dịch, nạp nitơ, được hàn kín bằng một trong hai phương pháp:

- Hàn lia: Là phương pháp sử dụng ngọn lửa nhiệt độ cao lia phía trên đầu ống để hàn. Phương pháp này được sử dụng để sản xuất ống đầu nhọn
- Phương pháp hàn kéo quay: Theo phương pháp này đầu ống được quay tại vùng có ngọn lửa đèn hàn, đồng thời đầu ống còn được một kẹp kéo để loại bỏ phần đầu ống thừa sau khi hàn. (hình 1.9A và B).



Hình 1.9: Phương pháp hàn ống tiêm

e. Tiệt khuẩn:

Sau khi đóng ống, thuốc cần được tiệt khuẩn càng sớm càng tốt. Phương pháp chính hay sử dụng là quá trình sử dụng nhiệt độ kết hợp với độ ẩm cao, bằng cách sử dụng hơi nước bão hoà ở áp suất cao (121°C) để tiệt khuẩn (tham khảo thêm bài kỹ tiệt khuẩn).

f. Loại bỏ ống hở:

Sau khi hấp tiệt khuẩn thường tiến hành kiểm tra để loại bỏ ống hở. Phương pháp này tiến hành bằng cách nhúng ống còn nóng vào một dung dịch màu (xanh methylen) nguội. Ở các thiết bị hấp tiệt khuẩn hiện đại, thiết bị có thể tự thực hiện giai đoạn phát hiện ống hở bằng cách kết hợp luôn giai đoạn phun dung dịch màu để làm nguội ống sau giai đoạn cấp nhiệt. Những ống hở do bị co thể tích khi gặp lạnh hút dung dịch màu vào làm thay đổi màu của sản phẩm và sẽ được loại bỏ sau đó.

g. Kiểm tra độ đục:

Giai đoạn này đòi hỏi tiến hành kiểm tra với từng ống bằng mắt (dưới ánh đèn được qui định cụ thể trong dược điển) để loại bỏ những ống có dị vật, để đánh giá các dị vật nhỏ hơn 50 micromet cần thiết phải sử dụng thiết bị điện tử để xác định độ đục.

h. Dán nhãn - đóng gói:

Thường sử dụng hai phương pháp để dán nhãn trên ống thuốc tiêm đó là in men lên ống hoặc dán nhãn giấy. Quá trình dán nhãn và đóng gói cần được kiểm soát chặt để loại bỏ các nguy cơ nhầm lẫn.

2.2.4. Sản xuất trong điều kiện vô khuẩn

Trong quá trình tiệt khuẩn, sản phẩm thường chịu tác động mạnh (nhiệt độ cao), vì vậy nhiều sản phẩm có thể bị hỏng. Trong trường hợp đó một trong các phương pháp được chấp nhận là sản xuất trong điều kiện vô khuẩn. Mặt khác, như đã biết, quá trình tiệt khuẩn sẽ thuận lợi hơn nếu mức độ nhiễm khuẩn ban đầu thấp, vì vậy việc ứng dụng kỹ thuật sản xuất trong điều kiện vô trùng thích hợp cho cả các sản phẩm cần tiệt khuẩn sau khi sản xuất hoặc không cần.

Quá trình sản xuất vô khuẩn được thực hiện trong môi trường vô khuẩn, sử dụng các nguyên liệu và thiết bị vô khuẩn, thường qua các bước sau:

- Sử dụng thiết bị vô khuẩn.
- Thùng chứa vô khuẩn.
- Pha chế dung dịch.
- Lọc loại vi khuẩn trong dung dịch.
- Nạp dung dịch vào bao bì vô trùng trong điều kiện vô khuẩn.
- Tiếp tục tiệt khuẩn nếu có thể.

Các thiết bị và dụng cụ có thể được tiệt khuẩn bằng các phương pháp như: hấp, sấy hoặc tiệt khuẩn bằng formaldehyd ở 100°C (chú ý loại sạch formaldehyd).

Các màng lọc vi khuẩn thường được chế tạo từ các este của cellulose, dày khoảng 150 micromet, có các loại có đường kính lỗ lọc khác nhau. Để loại bỏ vi khuẩn, đường kính lỗ lọc cần ở cỡ 0,22 micromet (chủng *Pseudomonas aeruginosa* có đường kính khoảng 0,30 micromet). Màng lọc có thể được tiệt khuẩn bằng nồi hấp riêng hay sau khi đã gắn vào giá lọc.

Quá trình lọc có thể được tiến hành dưới áp suất dương hoặc âm, nhưng thường tiến hành dưới áp suất dương (có thể tới 5 - 7 bar). Các màng lọc thường rất mỏng, chúng có thể bị hỏng rách trong quá trình sử dụng vì vậy bắt buộc phải kiểm tra đánh giá tính nguyên vẹn của màng lọc (ví dụ bằng phương pháp xác định điểm sủi bọt).

Không khí cũng có thể được loại bỏ vi khuẩn bằng màng lọc. Trường hợp này để tăng khả năng giữ vi sinh vật, một bộ nạp tĩnh điện được kích hoạt khi không khí chuyển qua màng lọc và vì thế các tiểu phân ngoài trường hợp bị giữ bởi màng lọc ra còn bị giữ lại còn do lực tĩnh điện.

2.2.5. Đảm bảo chất lượng

Để đảm bảo sản xuất thuốc tiêm đạt chất lượng và độ tin cậy cao cần thiết phải có một hệ thống kiểm tra chất lượng hoàn chỉnh. Hệ thống này cần thiết phải thu thập thông tin một cách hệ thống và các số liệu được phân tích

để đánh giá tất cả các bộ phận có liên quan đến quá trình sản xuất như phát triển sản phẩm, sản xuất và kiểm nghiệm.

Cần có các tiêu chuẩn kiểm tra đối với tất cả các nguyên liệu được sử dụng trong sản xuất như: dược chất, các tá dược, nước và các dung môi khác, ống đóng thuốc, nhãn và các nguyên liệu đóng gói.

Các tiêu chuẩn cho quá trình sản xuất gồm các phân tích khác nhau, kiểm soát quá trình lọc, đếm tiểu phân, nhiệt độ và áp suất, thời gian tiệt khuẩn, kiểm soát nhà xưởng và con người, các thử nghiệm về độ nhiễm khuẩn và chất gây sốt. Quyết định một lô sản phẩm đạt chất lượng chỉ được đưa ra khi tất cả các thử nghiệm đã hoàn chỉnh. Ngoài ra cũng cần có chương trình kiểm tra tự đánh giá tuổi thọ bảo quản và ghi nhận tất cả các phản hồi về sản phẩm trong quá trình lưu hành.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
3. Leon Lachman, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986.
4. ME Aulton, *Pharmaceutics The Science of dosage form design*, Churchill Livingstone, 1988.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày khái niệm, thành phần, phân loại, ưu nhược điểm của dạng thuốc tiêm?
2. Trình bày về yêu cầu về độ nhiễm khuẩn đối với quá trình sản xuất thuốc tiêm?
3. Trình bày về yêu cầu về độ trong đối với quá trình sản xuất thuốc tiêm?
4. Trình bày về yêu cầu về chất gây sốt đối với quá trình sản xuất thuốc tiêm?
5. Trình bày về yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm?
6. Trình bày phương pháp và thiết bị sản xuất thuốc tiêm?
7. Trình bày tiêu chuẩn chung của thuốc tiêm và phương pháp đánh giá?
8. Trình bày một số kỹ thuật làm tăng độ tan của dược chất ít tan, ứng dụng để sản xuất dạng dung dịch thuốc?

KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC VIÊN TRÒN

MỤC TIÊU

1. Nêu được định nghĩa và phân loại thuốc viên tròn.
2. Trình bày được thành phần thuốc viên tròn.
3. Trình bày được các phương pháp sản xuất thuốc viên tròn.
4. Nêu được tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm thuốc viên tròn.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Thuốc viên tròn là dạng thuốc ở thể rắn, hình cầu được bào chế chủ yếu từ bột thuốc và tá dược dính hoặc có thêm các tá dược thích hợp, có khối lượng phù hợp, dùng theo đường uống. Viên tròn Đông y gọi là hoàn, viên tễ.

Theo Dược điển Việt Nam III, 2002 định nghĩa: "Hoàn là dạng thuốc rắn hình cầu mềm hoặc cứng, khối lượng có thể thay đổi từ 4 mg đến 12 g. Thành phần của hoàn gồm bột mịn của dược liệu hoặc dịch chiết dược liệu, chất dính hoặc tá dược dính thích hợp. Hoàn dùng để uống, nhai hoặc ngậm"

1.2. Phân loại

- Viên tròn Tây y: Chủ yếu sản xuất từ các dược chất tổng hợp, thường viên ở dạng cứng hoặc mềm, có khối lượng từ 0,1g đến 0,5g tương đương với đường kính viên từ 4 mm đến 9mm.
- Viên hoàn: Chủ yếu sản xuất từ các loại dược liệu, động vật, khoáng vật, dùng theo quan điểm y học cổ truyền.

Hoàn được phân loại theo thể chất hoặc theo các chất dính.

Theo thể chất: Có hoàn cứng và hoàn mềm.

Theo chất dính: Hoàn được chia thành hoàn mật ong, hoàn mật ong - nước, hoàn nước, hoàn hồ, hoàn cao đậm đặc.

1.3. Ưu nhược điểm của thuốc viên tròn

1.3.1. Ưu điểm

- Thể tích gọn, dễ bảo quản và vận chuyển.
- Có thể bao viên để bảo vệ hoặc che dấu mùi vị khó chịu của dược chất và giới hạn tác dụng của thuốc ở dạ dày hay ở ruột.
- Pha chế và sử dụng đơn giản.

1.3.2. Nhược điểm

- Viên tròn khó tiêu chuẩn hoá về mặt chất lượng và đồng đều về khối lượng.
- Viên tròn sản xuất theo phương pháp chia viên thủ công khó đảm bảo vệ sinh.
- Viên tròn sản xuất theo phương pháp bồi dần mất nhiều thời gian và đòi hỏi người sản xuất phải có kỹ năng và kinh nghiệm.
- Thời gian rã của viên tròn thường lâu hơn viên nén.

2. THÀNH PHẦN THUỐC VIÊN TRÒN

2.1. Dược chất

Trong một công thức thuốc có thể có một hoặc nhiều dược chất, có tác dụng dược lý trên cơ thể người bệnh (phòng hoặc chữa bệnh). Các dược chất có nguồn gốc hữu cơ, vô cơ, động vật hoặc thực vật, đã được chế biến đạt tiêu chuẩn quy định. Dược chất có thể ở dạng rắn, mềm hoặc lỏng.

2.2. Tá dược

Tá dược là những chất thêm vào để giúp cho viên có thể tích và trọng lượng phù hợp và một số đặc tính nhất định theo mong muốn.

2.2.1. Tiêu chuẩn của một tá dược

- Không độc đối với cơ thể.
- Không làm thay đổi tác dụng dược lý của dược chất trong quá trình sản xuất cũng như khi vào đường tiêu hoá.
- Phải làm cho viên tan rã nhanh chóng khi vào đường tiêu hoá.
- Không ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc trong quá trình bảo quản.

Thông thường một tá dược không thể đáp ứng đầy đủ các nhu cầu trên, do đó một công thức thuốc thường phải phối hợp nhiều tá dược khác nhau để đảm bảo viên sản xuất ra đạt tiêu chuẩn chất lượng qui định.

2.2.2. Các loại tá dược thường dùng

a. Tá dược dính:

Tá dược dính làm cho bột thuốc dính lại với nhau thành viên. Thường dùng các loại sau:

* Tá dược dính ở thể lỏng:

- Nước: Dùng trong trường hợp dược chất có thể hoà tan hay trương nở trong nước gây nên khả năng dính. Trong nhiều trường hợp nước được phối hợp với các tá dược dính khác để điều chỉnh độ dính như glycerin, siro, mật ong
- Glycerin: Có khả năng dính nhất định, thường dùng để sản xuất viên hoàn mềm để giữ ẩm cho viên, đảm bảo viên có thể chất dẻo dai và dễ bảo quản. Có thể phối hợp glycerin với các tá dược dính lỏng khác như nước, cồn.
- Siro: Có khả năng dính vừa phải, dễ trộn đều với bột dược chất, không ảnh hưởng nhiều đến quá trình tan rã giải phóng hoạt chất của viên, vị ngọt, dùng được cả trong phương pháp chia viên và bồi dần.
- Mật ong: Có khả năng dính tốt và vị ngọt. Thường dùng làm tá dược dính cho viên hoàn mềm, vì mật ong giữ được cho viên hoàn có tính chất nhuận đẻo, phối hợp được với tác dụng của dược chất trong các loại viên bổ, nhuận phế, giải độc.

Để tinh chế và làm tăng khả năng dính, thường tiến hành luyện mật. Cho thêm vào mật ong khoảng 20% nước cất, đun sôi lọc qua gạc để loại tạp chất cơ học. Mật đã được lọc cô nhỏ lửa, vừa cô, vừa khuấy và vớt bỏ bọt nổi trên mặt, cho đến lúc nhỏ giọt mật vào nước lạnh, giọt mật không tan ra là được.

Tùy theo mức độ luyện mà người ta chia ra hai loại mật: Mật non luyện ở khoảng 105°C, còn chứa khoảng 20% nước, mật già luyện ở 110°C còn chứa dưới 10% nước. Mật già làm cho viên rã chậm, thường được dùng cho viên có dược chất ít kết dính.

- Cao dược liệu: Thường dùng cao lỏng dược liệu làm tá dược dính để bồi viên. Cao lỏng có khả năng dính thấp, không gây kết dính, viên dễ sấy khô, dễ tan rã giải phóng dược chất. Trong công thức làm viên người ta thường chuyển một phần dược liệu sơ cứng khó nghiền thành bột thành cao lỏng 1/1 làm tá dược dính, để tận dụng dược nguyên liệu và giảm dược lượng viên dùng cho một lần. Với phương pháp chia viên, người ta có thể dùng một số cao mềm để làm tá dược dính.
- Hồ tinh bột: Có khả năng kết dính vừa phải, dễ trộn đều với bột dược chất. Khi cần có thể phối hợp với các loại tá dược khác để tăng khả năng kết dính như phối hợp với dung dịch gôm, dung dịch gelatin. Tùy yêu cầu về mức độ kết dính của viên mà dùng loại hồ loãng: 5-10% hay hồ đặc: 15-20%. Hồ tinh bột chế để dùng ngay, tránh vi khuẩn, nấm mốc xâm nhập.

- Gelatin: Thường dùng dung dịch 5- 20% gelatin trong nước. Khả năng kết dính tốt nhưng làm viên khó rã. Do đó, hay dùng cho các viên chứa dược chất khô, rồi ít có khả năng tự liên kết hoặc những viên cần tan rã chậm. Tuy nhiên, dung dịch gelatin trong nước có nhược điểm khó sấy khô, nên người ta còn sử dụng dung dịch gelatin thủy phân trong acid hay kiềm trong cồn.
- Gôm arabic: Thường dùng dung dịch 5-10% gôm arabic trong nước. Dung dịch gôm có độ nhớt cao, khả năng kết dính mạnh, do đó làm viên khó rã, nên chỉ dùng trong các trường hợp cần thiết.

* Tá dược dính tổng hợp:

Ngày nay trên thế giới đã sử dụng rộng rãi các loại tá dược dính tổng hợp:

- Polyvinyl pyrrolidone (PVP): dùng dung dịch 1-5% trong cồn.
- Polyethylen glycol (PEG): dùng trực tiếp dạng lỏng hay mềm tùy theo yêu cầu về độ dính của viên.

Tá dược dính tổng hợp có ưu điểm là khả năng kết dính tốt, làm cho viên chắc, dễ sấy khô nhưng viên vẫn dễ rã giải phóng hoạt chất trong đường tiêu hoá. Tuy nhiên, trong một số trường hợp cụ thể, các tá dược có những tương kỵ nhất định với các dược chất như methyl cellulose tương kỵ với phenol, tanin, dung dịch iốt đặc.

* Tá dược dính ở thể rắn:

Thường dùng tá dược dính ở thể rắn cho các viên hoàn mềm có dược chất lỏng, mềm, ít có khả năng tự kết dính. Các tá dược thường dùng: bột đường, bột gôm, bột cellulose, bột PVP....

Tá dược dính thể rắn thường được nghiền thành bột mịn và trộn đều với dược chất trong quá trình sản xuất.

b. Tá dược độn:

Tá dược độn dùng trong trường hợp lượng dược chất trong viên chiếm tỉ lệ nhỏ, không đủ khối lượng làm viên như những chất độc hay tác dụng mạnh. Tá dược độn thường dùng là các bột trơ như:

- Tinh bột: Tương đối trơ về mặt hoá học và dược lý, dễ kiểm, làm cho viên dễ rã.
- Bột đường: Tương đối trơ về mặt dược lý, có vị ngọt, đảm bảo độ chắc, độ rã của viên.
- Bột vô cơ: Thường dùng các loại như magnesi carbonat, magnesi oxid, calci carbonat, kaolin..... tương đối trơ về mặt dược lý, có khả năng hút tốt và làm cho viên dễ rã.
- Ngoài ra còn có thể dùng bột dược liệu có trong công thức pha chế.

Khi lựa chọn tá dược độn nên kết hợp tác dụng độn với các tác dụng khác như hút, rã để đơn giản hoá công thức làm viên.

c. Tá dược rã:

Làm cho viên rã nhanh trong đường tiêu hoá.

- Các loại tá dược rã hoà tan: Bột đường (lactose, saccharose, manitol...)
- Các loại tá dược rã theo cơ chế vi mao quản và trương nở: Tinh bột, cellulose vi tinh thể.....

d. Tá dược hút:

Tá dược hút dùng trong trường hợp viên chứa chất lỏng, mềm không đảm bảo thể chất làm viên. Thường dùng nhóm bột vô cơ, có tác dụng hút tốt và làm cho viên dễ rã như magnesi carbonat, magnesi oxid, calci carbonat...

e. Tá dược màu:

Tá dược màu làm cho viên có màu đồng đều, đẹp, hấp dẫn người dùng. Chỉ được phép dùng các màu không độc và bền vững không bị biến màu trong quá trình bảo quản.

Các phẩm màu tan trong nước như: Sunset yellow, quinolin yellow, tartrazin, erythrosin...

Các chất nhuộm màu lake: Là các phẩm màu được hấp phụ bởi chất mang, thường là muối nhôm. Các chế phẩm thương mại chứa 10-30% phẩm màu tinh khiết. Loại này bền vững và có màu ổn định, để đảm bảo đồng nhất giữa các lô mẻ.

Các màu vô cơ: Than hoạt, titan dioxide, sắt oxid (có màu vàng, đỏ hoặc đen), talc....

g. Tá dược bao bóng:

Tá dược bao bóng làm cho viên bóng đẹp.

Thường dùng: Parafin, sáp ong, sáp carnauba, talc...

Tuỳ theo thể chất và tính chất của hoạt chất mà lựa chọn tá dược cho thích hợp. Các tá dược có ảnh hưởng nhiều đến tác dụng của thuốc và tương tác đến nhau. Một tá dược có thể đóng vai trò của nhiều loại tá dược. Vì vậy, khi lựa chọn tá dược làm viên cần xem xét một cách toàn diện để thiết lập được công thức tối ưu cho từng loại viên cụ thể.

3. KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC VIÊN TRÒN

3.1. Sản xuất thuốc viên tròn theo phương pháp chia viên

3.1.1. Nguyên tắc

Khối bột ẩm được ép đùn thành những sợi thuốc có đường kính theo yêu cầu, các sợi thuốc sẽ được cắt tạo thành các mẫu đồng nhất và vệt tròn để tạo ra những hoàn thuốc có kích thước theo yêu cầu. Sản xuất được cả hoàn cứng và hoàn mềm.

3.1.2. Thiết bị chia viên

- Máy chia viên được sản xuất bằng thép không gỉ, gồm có hai chính: Bộ phận tạo đĩa viên, bộ phận chia viên.
- + Khuôn tạo đĩa viên: Là một đĩa có từ 3 đến 6 lỗ hình trụ, nên một lúc có thể tạo ra được 3 đến 6 đĩa viên. Có nhiều cỡ khuôn, mỗi cỡ tương ứng với một loại viên nhất định tùy thuộc vào đường kính lỗ khuôn.
- + Bộ phận chia viên: Gồm hai trục, trên trục có rãnh hình bán cầu, khi máy chạy hai trục quay ngược chiều nhau và cắt đĩa viên và vê thành các viên tròn.

Máy chia viên sản xuất được viên tròn có khối lượng từ 0,1g đến 9g, đường kính từ 2 mm đến 15 mm. Phân liều chính xác, viên tròn đều, sản xuất được cả hoàn cứng và hoàn mềm. Công suất máy 40-120 kg/giờ.

Trước đây, phương pháp chia viên dùng bàn chia viên thủ công thường ứng dụng để sản xuất hoàn mềm. Ngày nay, phương pháp chia viên trên máy chia viên công nghiệp được ứng dụng cả trong sản xuất hoàn cứng và hoàn mềm. Trong sản xuất hoàn cứng, sau giai đoạn chia viên và hoàn chỉnh viên thì chuyển sang thiết bị bao viên để làm nhẵn, bao màu và bao bóng.

3.1.3. Các giai đoạn sản xuất

a. Chuẩn bị nguyên liệu:

- Chuẩn bị dược chất và tá dược dưới dạng bột mịn. Sau đó cân theo công thức và trộn đều theo nguyên tắc trộn bột kép.
- Chuẩn bị tá dược dính cần thiết.

b. Tạo bánh viên và đĩa viên:

Cho hỗn hợp bột vào máy, rót từ từ tá dược dính lỏng vào, bột được nhào thành bánh viên. Bánh viên được ép đùn qua khuôn thành những đĩa viên.

c. Chia viên:

Đĩa viên rơi vào giữa hai trục tương ứng với cỡ khuôn, rãnh bán cầu của trục cũng phải ăn khớp với đường kính của lỗ khuôn để sản xuất ra một loại viên có đường kính theo yêu cầu. Để viên có hình thức đẹp, có thể vê tròn các viên sau khi chia viên. Ở qui mô nhỏ, thường dùng bàn chia viên.

d. Sấy viên:

Viên được sấy ở nhiệt độ thích hợp, tránh hiện tượng nứt viên do sấy. Trong quá trình sấy, viên được tải mỏng trên khay, để tránh các viên đè nhau gây méo viên. Sấy đến khi viên đạt độ ẩm qui định.

e. Đóng gói:

Sau khi sấy xong phải đem bao bóng nên đóng gói ngay để viên không bị hút ẩm.

Viên hoàn mềm thường gói trong vỏ sáp hoặc giấy bóng kính, hoặc đóng từng viên trong hai vỏ nhựa hình bán cầu và gắn kín. Sau đó đóng vào hộp carton 6 đến 12 viên tùy thiết kế của nhà sản xuất.

Hoàn cứng thường đóng túi nhôm 7 - 10g, lọ 50 - 60g hoặc tùy theo thiết kế của nhà sản xuất.

3.1.4. Kiểm soát trong quá trình sản xuất

Bản thân những người tham gia trong qui trình sản xuất sẽ kiểm tra từng công đoạn một để tránh các sai sót trong lô sản xuất. Trong một công ty hoặc một xí nghiệp đã được cấp chứng chỉ GMP ngoài sự kiểm tra, kiểm soát của những người làm việc trực tiếp trong dây chuyền còn có một bộ phận chuyên môn chuyên kiểm tra các công đoạn trong quá trình sản xuất: Bộ phận IPC (inprocess control) thuộc phòng đảm bảo chất lượng, nhưng chịu trách nhiệm kiểm soát ở lĩnh vực sản xuất của nhà máy, xí nghiệp.

Trong sản xuất viên hoàn mềm theo phương pháp chia viên, các công đoạn sau phải được kiểm tra.

3.1.5. Dư phẩm, phế phẩm

a. Dư phẩm:

- Dư phẩm sau mỗi ca sản xuất còn lại được thu hồi, ghi nhãn, bảo quản ở nơi qui định để phối hợp với lô mẻ mới.

Kiểm tra, kiểm soát trong qui trình sản xuất

Công đoạn sản xuất	Nội dung kiểm tra
- Vệ sinh nhà xưởng, máy móc, thiết bị.	- Độ sạch
- Nguyên phụ liệu.	- Chất lượng
- Cân chia lô mẻ	- Cân đủ - Đúng nguyên liệu
- Trộn bột kép	- Độ đồng đều của khối bột
- Tạo bánh viên	- Chất lượng của bánh viên: độ ẩm và độ đồng đều
- Tạo đĩa viên	- Chất lượng đĩa viên: đĩa đều, mịn mặt
- Chia viên, hoàn chỉnh viên.	- Kích thước viên, độ tròn của viên
- Sấy viên.	- Nhiệt độ sấy, độ tái mỏng, tần suất đảo viên, hàm ẩm viên.
- Kiểm tra bán thành phẩm.	- Đúng như tiêu chuẩn của thuốc.
- Đóng gói.	- Đúng số lượng, lô sản xuất, hạn dùng
- Kiểm tra xuất xưởng.	- Đúng như tiêu chuẩn của thuốc
- Giao kho.	- Đúng số lượng, lô sản xuất, hạn dùng

b. Phế phẩm:

- Thu hồi phế phẩm lập biên bản và báo cáo với bộ phận chức năng xin giải quyết.

3.2. Sản xuất viên tròn theo phương pháp bồi dẫn

3.2.1. Nguyên tắc

Trong nồi bao quay tròn, từ lõi nhân ban đầu, viên sẽ được bồi lần lượt một lớp tá được dính, một lớp bột bồi cho đến khi đạt kích thước yêu cầu.

Phương pháp này chỉ áp dụng sản xuất hoàn cứng.

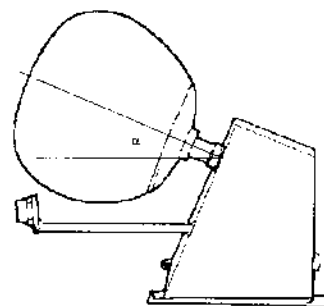
3.2.2. Thiết bị bao viên

- Nồi bao viên làm bằng đồng hoặc thép không gỉ. Nồi có hình tang trống, hình tròn. Khi chế tạo nồi bao cần chú ý sự cân xứng giữa chiều cao và đường kính của nồi (hình 2).
- Góc nghiêng α của nồi nằm trong khoảng $25^0 - 30^0$ so với mặt phẳng nằm ngang. Nếu α nhỏ, toàn bộ viên sẽ tập trung ở cạnh nồi. Nếu α quá lớn, viên sẽ tập trung ở đáy nồi. Cả hai trường hợp trên đều không có lợi cho quá trình sản xuất.
- Tốc độ quay của nồi từ 28 - 40 vòng /phút. Nếu nồi quay chậm, viên trượt ở dưới thấp, viên bao sẽ không tròn. Nếu nồi quay nhanh, viên văng theo lực li tâm lên cao rồi rơi xuống làm vỡ viên.
- Nồi bao có bộ phận cung cấp gió nóng, gió nguội để sấy viên khi cần thiết. Thiết bị bao có bộ phận phun tá được dính.

Trong phân xưởng sản xuất thuốc viên, thường bố trí một loạt nồi bao để tiện cho công nhân thao tác.



Hình 2: a. Nồi bao quay tròn;



b. Nồi bao quay tròn nhìn nghiêng với góc α .

3.2.3. Các giai đoạn sản xuất

a. Chuẩn bị nguyên liệu:

- Chuẩn bị hỗn hợp bột: Các dược chất và tá dược nếu dùng ở dạng khô thì xay, rây thành bột mịn. Cân nguyên liệu theo công thức và trộn đều theo nguyên tắc trộn bột kép.

- Chuẩn bị tá dược dính: Các dược chất và tá dược nếu sử dụng làm tá dược dính thì điều chế thành dịch lỏng, có độ nhớt thích hợp.

b. Tạo lõi nhân:

- Lõi nhân: Là các hạt nhỏ có đường kính 1-1,5 mm để làm cơ sở bồi đắp thành viên. Để làm viên nhanh và thuận lợi, thường gây nhân sẵn để dùng dần.
- Trong Tây y, thường chọn các hạt đường kính có kích thước đều nhau để làm lõi nhân.
- Viên hoàn Đông y có thể tạo lõi nhân bằng cách: Làm ẩm một phần hỗn hợp bột bằng tá dược dính, rồi xát khối bột ẩm qua rây có đường kính 1,2 - 1,5 mm. Sau đó sấy hạt.

c. Bồi nhân:

- Cho lõi nhân vào nồi bao đang quay, tưới tá dược dính, dùng tay đảo đều, cho nhân thấm tá dược dính và không bị vón vào nhau, rồi rắc bột, lại dùng tay đảo đều và để cho nhân chạy trong nồi bao từ 2 đến 5 phút cho bột bám chắc vào nhân. Tiếp tục làm như trên cho đến khi nhân có đường kính khoảng 3 mm thì dùng sàng để sàng nhân đạt kích thước ra. Nhân nhỏ tiếp tục bao. Nhân sàng ra đem sấy khô.
- Nhân khô, dùng bàn đếm hoặc cân lõi nhân với một lượng vừa đủ cho một mẻ sản xuất.

Đây là giai đoạn khó thực hiện, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng của viên. Do vậy, quá trình bồi nhân cần chú ý: cho lượng tá dược dính vừa đủ để làm ẩm hạt, lượng bột vừa đủ sao cho đủ dính vào bề mặt nhân. Nếu thừa bột sẽ tạo nhân con. Nếu thiếu bột, nhân quá ẩm sẽ vón dính vào nhau. Tá dược dính gây nhân nên dùng loại có độ dính thấp.

d. Bồi viên:

Quá trình bồi viên làm tương tự như bồi nhân. Song quá trình này đơn giản và dễ làm hơn vì đã sẵn nhân tròn. Bồi viên đến khi đạt kích thước qui định thì dùng sàng định cỡ, sàng những viên đạt kích thước ra. Viên chưa đạt kích thước được bao tiếp. Viên đạt kích thước chuyển sang bao màu.

e. Bao màu:

- Màu không tan như than thảo mộc, thì quá trình bao màu tương tự như bao viên. Tưới tá dược dính, rắc bột màu, cứ như vậy cho đến khi viên có màu đồng đều.
- Hoặc hoà tá dược màu không tan vào tá dược dính tạo hỗn dịch bao (với điều kiện viên đã được sấy khô). Dùng hỗn dịch bao tưới hoặc phun đều lên khối viên đang chạy trong nồi bao, thổi gió nóng cho khô lớp màu, rồi lại tưới hỗn dịch màu, thổi gió nóng cứ làm như vậy cho đến khi viên có màu đồng đều.

- Màu tan: Hoà tan màu vào dung môi, pha dung dịch màu vào tá được dính để bao. Viên đã được sấy khô rồi đem bao màu. Làm như cách dùng hỗn dịch bao: tưới hoặc phun tá được dính đã có màu vào viên, sau đó thổi gió nóng cho lớp bao khô, cứ làm như vậy cho đến khi viên có màu đồng đều.

Bao màu xong, lấy viên ra khay để sấy. Sấy đến khi viên đạt độ ẩm qui định.

f. Bao bóng:

Viên sấy khô rồi đem bao bóng. Chuyển viên đang nóng vào nồi bao, cho nồi quay, đồng thời cho chất làm bóng ở dạng lỏng hoặc rắn vào nồi bao quay cùng với viên, đảo viên đến khi viên đạt độ bóng thì xúc viên ra để nguội chuyển sang đóng gói.

g. Đóng gói bảo quản:

Viên hoàn cứng thường được đóng trong lọ nhựa hoặc lọ thủy tinh có nắp kín. Trước khi đậy cho bông đã hấp tiệt trùng chống xóc làm vỡ viên. Đóng gói theo số lượng viên hoặc theo khối lượng viên tùy theo thiết kế của nhà sản xuất. Hoặc đóng trong túi thiếc hàn kín theo liều uống 1 lần hoặc liều uống hàng ngày, đóng vào hộp carton.

Viên tròn được bảo quản trong điều kiện khô mát, tránh ánh sáng.

*** Dư phẩm, phế phẩm**

- Dư phẩm:

Dư phẩm sau mỗi ca sản xuất còn lại được thu hồi, ghi nhãn, bảo quản ở nơi qui định để phối hợp với lô mẻ mới.

- Phế phẩm:

Thu hồi phế phẩm lập biên bản và báo cáo với bộ phận chức năng xin giải quyết.

*** Kiểm tra, kiểm soát trong quá trình sản xuất**

Công đoạn sản xuất	Nội dung kiểm tra
- Vệ sinh nhà xưởng, máy móc, thiết bị.	- Độ sạch
- Nguyên phụ liệu.	- Chất lượng
- Cân chia lô mẻ	- Cân đủ - Đúng nguyên liệu
- Trộn bột kép	- Độ đồng đều của khối bột
- Chế tá được dính	- Tỷ lệ khi pha chế (dung môi, nguyên liệu). - Độ dính, độ nhớt thích hợp.
- Bôi nhân	- Lượng tá được dính, tá được bôi trong một chu kỳ. - Tạo nhân đến kích thước 3 mm. - Sấy nhân.

- Bồi viên	- Lượng tá dược dính, tá dược bồi trong một chu kỳ. - Kích thước viên.
- Bao màu	- Chất lượng lớp bao màu: đồng đều màu, độ bám chắc, độ mịn cao.
- Sấy viên.	- Nhiệt độ sấy, độ tải mỏng, tần suất đảo viên.
- Bao bóng	- Độ bóng của viên.
- Đóng gói.	- Đúng số lượng, lô sản xuất, hạn dùng.
- Kiểm tra xuất xưởng.	- Đúng như tiêu chuẩn của thuốc.
- Giao kho.	- Đúng số lượng, lô sản xuất, hạn dùng.

3.3. Sản xuất viên tròn theo phương pháp dập viên

Phương pháp này ít dùng, các viên tròn được bào chế bằng cách dập viên, với hình dạng của chày trên và chày dưới lõm hình bán cầu để dập viên. Nhược điểm của phương pháp này là viên dập ra thường có bavia ở giữa viên và có dạng hình trụ ở giữa do chày trên và chày dưới không gặp nhau một cách chính xác. Để viên được tròn người ta thường phải bao một lớp ngoài để viên có hình cầu hoàn thiện.

4. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

4.1. Đối với viên tròn

Dược điển Việt Nam I qui định:

- Hình thức: Viên phải tròn đều, giữ nguyên hình dạng khi bảo quản, mặt viên phải khô nhẵn. Viên cắt đôi ra phải thấy được cấu trúc bên trong đồng nhất.
- Độ đồng đều về khối lượng: Cân chính xác 20 viên bất kỳ và xác định khối lượng trung bình của viên. Khối lượng trung bình này không được vượt quá hoặc thấp quá 10% khối lượng ghi trong công thức.
- Độ tan rã: Thử độ tan rã trên máy thử qui định trong Dược điển, dùng nước cất để thử và đặt đĩa vào mỗi ống có chứa 1 viên. Viên tròn phải rã trong vòng 60 phút.
- Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác: Đạt yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.

4.2. Đối với viên hoàn (theo ĐĐVN III)

4.2.1. Với hoàn mềm

- Hình thức: Hoàn phải tròn đều, đồng nhất về hình dáng và màu sắc. Hoàn mềm mặt ong phải mịn trơn bóng, nhuyển dẻo với độ cứng thích hợp.
- Độ ẩm: Hoàn mềm mặt ong phải không được chứa nhiều hơn 15% nước.

- Độ đồng đều về khối lượng (áp dụng như hoàn cứng).
- Giới hạn nhiễm khuẩn: Các hoàn phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn theo chuyên luận.
- Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác: Đạt yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.
- Độ tính bất thường: Đạt yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.

4.2.2. Với hoàn cứng

- Hình thức: Hoàn phải tròn đều, đồng nhất về hình dáng và màu sắc.
- Độ ẩm: Hoàn cứng mật ong nước (hoàn sử dụng mật ong và nước làm chất dính) không được chứa nhiều hơn 12% nước. Hoàn nước (dùng dịch chiết được liệu, siro làm chất dính), hoàn hồ (dùng hồ gạo hoặc hồ bột mì làm chất dính) không được chứa nhiều hơn 9% nước.
- Độ rã: Không quá 1 giờ cho các loại hoàn, riêng hoàn hồ được phép rã trong vòng 2 giờ, thử theo phép thử độ rã của viên nén và viên nang.
- Độ đồng đều về khối lượng:

+ *Phương pháp 1:* Áp dụng cho các hoàn được uống theo số lượng viên.

Cách tiến hành: Cân khối lượng của 10 hoàn, xác định khối lượng trung bình của 1 hoàn. Cân riêng rẽ từng hoàn và so sánh với khối lượng trung bình của hoàn. Sự chênh lệch khối lượng của từng hoàn phải trong giới hạn sai số cho phép ở bảng dưới đây. Không được có quá 2 hoàn vượt giới hạn cho phép. Không được có hoàn nào vượt gấp đôi giới hạn sai số cho phép.

Khối lượng trung bình 1 hoàn	Giới hạn sai số cho phép
Từ 0,05 g đến 1,5 g	12 %
Từ 1,5 g đến 5 g	10 %
Từ 5 g đến 9 g	7 %
Trên 9 g	5 %

+ *Phương pháp 2:* Áp dụng cho các hoàn được uống theo khối lượng.

Cách tiến hành: Cứ 10 hoàn được coi là 1 phần. Cân riêng rẽ 10 phần và tính khối lượng trung bình của 1 phần. Khối lượng của từng phần so với khối lượng trung bình phải đạt nằm trong giới hạn sai số qui định ở bảng dưới đây. Không được có quá 2 phần vượt quá sai số cho phép. Không được có phần nào vượt gấp đôi giới hạn sai số cho phép.

Khối lượng trung bình 1 phần	Giới hạn sai số cho phép
Từ 0,05 g đến 0,1 g	12 %
Từ 0,1 g đến 1 g	10 %
Trên 1 g	7 %

- + **Phương pháp 3:** Áp dụng cho đơn vị đóng gói hoàn đã chia liều hoặc đóng gói theo liều uống một lần hoặc uống hàng ngày.

Cách tiến hành: Lấy 10 đơn vị đóng gói, cân riêng biệt từng đơn vị đóng gói. Sai số giữa khối lượng cân được và khối lượng ghi trên nhãn phải nằm trong giới hạn sai số qui định ở bảng dưới đây. Không được có quá 2 đơn vị đóng gói vượt quá giới hạn sai số cho phép và không có đơn vị đóng gói nào vượt gấp đôi giới hạn sai số cho phép.

Khối lượng theo nhãn của đơn vị đóng gói	Giới hạn sai số cho phép
Từ 0, 5 g trở xuống	12 %
Trên 0, 5 g đến 1 g	11 %
Trên 1 g đến 2 g	10 %
Trên 2 g đến 3 g	8 %
Trên 3 g đến 6 g	6 %
Trên 6 g đến 9 g	5 %
Trên 9 g	4 %

- Giới hạn nhiễm khuẩn: Các hoàn phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn theo chuyên luận.
- Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác: Đạt yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.
- Độc tính bất thường: Đạt yêu cầu qui định trong chuyên luận riêng.

5. MỘT SỐ VÍ DỤ

5.1. Hoàn lục vị

Hoài sơn	80g	Đơn bì	60g
Thục địa	160g	Trạch tả	60g
Phục linh	60g	Sơn thù	80g
Mật ong, tá dược vđ 1000g.			

Cách bào chế: Các vị thuốc trên được tán thành bột mịn, rây, trộn đều. Nếu làm hoàn cứng thì dùng mật luyện và nước làm tá dược dính (hoặc dùng siro làm tá dược dính). Nếu làm hoàn mềm thì dùng mật luyện làm tá dược dính.

5.2. Hoàn thập toàn đại bổ

Bạch thực	80g	Thục địa	120g
Phục linh	80g	Đảng sâm	80g

Bạch truật	80g	Xuyên khung	40g
Quế	20g	Đương qui	120g
Cam thảo	40g	Hoàng kỳ	80g

Mật ong, tá dược vd.

Cách bào chế: Tất cả các vị thuốc được sấy khô và tán thành bột mịn, rây, trộn đều. Làm hoàn cứng thì sử dụng mật ong đã luyện và nước làm tá dược dính. Nếu làm hoàn mềm thì dùng mật luyện làm tá dược dính.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu định nghĩa, phân loại, ưu-nhược điểm của thuốc viên tròn?
2. Kể tên các nhóm tá dược thường dùng trong sản xuất thuốc viên tròn? (vai trò? kể tên một vài tá dược trong từng nhóm?)
3. Trình bày kỹ thuật sản xuất thuốc viên tròn bằng phương pháp bồi dần?
4. Trình bày kỹ thuật sản xuất thuốc viên tròn bằng phương pháp chia viên?
5. Nêu các tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm thuốc viên tròn?

KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC VIÊN NÉN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, phân loại, ưu nhược điểm và thành phần của dạng thuốc viên.
2. Trình bày được các phương pháp chính sử dụng để sản xuất thuốc viên.
3. Trình bày được kỹ thuật và thiết bị dập viên.
4. Trình bày được một số sự cố và cách khắc phục trong quá trình sản xuất thuốc viên.
5. Trình bày được tiêu chuẩn chung của dạng thuốc viên nén và các phương pháp đánh giá.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm, phân loại

Viên nén là dạng thuốc rắn, mỗi viên là một đơn vị liều, chứa một hay nhiều hoạt chất, có hoặc không thêm các tá dược, các chất màu các chất làm thơm đã qui định. Thuốc viên nén được sản xuất bằng cách nén nhiều phần tử đồng đều của dược chất và tá dược.

Về phân loại, thuốc viên phần lớn được sử dụng để uống có thể phân loại thành các loại như: viên nén qui ước; viên sủi bọt; viên để nhai hoặc viên bao và viên giải phóng dược chất có kiểm soát.

Theo đường sử dụng có thể phân loại thuốc viên nén thành các dạng như: viên dùng để uống; viên dùng ngậm; viên đặt dưới lưỡi; viên đặt phụ khoa và viên cấy vào cơ thể.

Nhìn chung, các loại viên sử dụng cho mục đích khác nhau cần có các tính chất khác nhau. Viên uống thông thường cần phải giải phóng nhanh nhưng viên ngậm cần giải phóng từ từ trong khoang miệng để thu được tác dụng tại chỗ; ngược lại viên đặt dưới lưỡi cần phải giải phóng nhanh để có thể hấp thu trực tiếp vào máu, ví dụ viên nitroglycerin, cho tác dụng nhanh. Viên dùng cấy vào cơ thể cần phải được tiệt khuẩn và không được rã vì nó được sử dụng để giải phóng hoạt chất từ từ và cho tác dụng trong nhiều tháng.

1.2. Ưu, nhược điểm của dạng thuốc

1.2.1. Ưu điểm

Viên nén là dạng thuốc sử dụng rộng rãi nhất do nó có nhiều ưu điểm khi so sánh với các dạng thuốc khác:

- Sản xuất qui mô lớn nhờ thiết bị hiện đại, năng suất cao nên giá thành thấp.
- Bệnh nhân dễ dàng tự sử dụng.
- Thuận lợi để che dấu mùi vị của thuốc.
- Dạng thuốc có thể tích nhỏ vì vậy đóng gói và phân phối thuận lợi.
- Đặc tính đồng đều phân liều tốt.
- Có thể điều chỉnh được khả năng giải phóng hoạt chất thích hợp bằng nhiều kỹ thuật khác nhau.
- Độ ổn định cao.
- Thực tế hầu như tất cả các dược chất đều có thể được bào chế dưới dạng thuốc viên.

1.2.2. Nhược điểm

Thuốc viên nén cũng có một số nhược điểm như:

- Sinh khả dụng thay đổi khó dự đoán.
- Khó sử dụng, đặc biệt với người bệnh hôn mê, trẻ em hoặc người già.
- Thuốc bị tác động nhiều bởi đặc tính và điều kiện của đường tiêu hóa.
- Sử dụng nhiều tá dược, công nghệ sản xuất phức tạp nên có ảnh hưởng bất lợi đến đặc tính của thuốc.

2. THÀNH PHẦN CỦA DẠNG THUỐC VIÊN

Để sản xuất các dạng thuốc viên, ngoài dược chất, là thành phần quyết định tác dụng của thuốc còn cần sử dụng các loại tá dược khác nhau. Mặt khác, thuốc viên được đóng gói trong các loại bao bì khác nhau, vì vậy cần nghiên cứu sản xuất ra những loại bao bì thích hợp để bảo quản thuốc.

2.1. Dược chất

Các thuộc tính quan trọng của dạng thuốc viên là:

- Hàm lượng dược chất phải đạt trong giới hạn xác định trong thời hạn sử dụng.
- Dược chất phải được giải phóng thích hợp khỏi dạng thuốc để được hấp thu và cho tác dụng như đã thiết kế.

Dược chất với các đặc tính hóa lý, dược lý của nó đã được biết, đóng vai trò quan trọng để nghiên cứu thiết kế dạng thuốc và lựa chọn công nghệ sản xuất phù hợp.

Các nguyên liệu sử dụng làm thuốc phải được kiểm nghiệm và đánh giá các đặc tính liên quan đến công nghệ sản xuất:

- Nguyên liệu để sản xuất dược phẩm là loại đạt tiêu chuẩn dược dụng.
- Các hoạt chất phải được kiểm nghiệm theo các tiêu chuẩn chính thức công bố trong dược điển hoặc các tài liệu chuyên môn khác đặc biệt về các tiêu chuẩn như: định tính, định lượng, độ tinh khiết.... Với các nguyên liệu sử dụng cho các yêu cầu đặc biệt cần kiểm nghiệm thêm các tiêu chuẩn về tinh khiết sinh học....
- Ngoài các tiêu chuẩn qui định trong dược điển, cần tiến hành các phép thử khác cần thiết cho việc xây dựng qui trình sản xuất (kích thước tiểu phân, mức độ nhiễm khuẩn, dạng tinh thể, tỷ trọng...).
- Việc lấy mẫu để tiến hành kiểm tra chất lượng do phòng kiểm nghiệm thực hiện. Nếu chỉ có một thùng nguyên liệu thì các mẫu phải được lấy tại các vị trí khác nhau trong thùng. Trường hợp lượng nguyên liệu ít, có thể áp dụng kỹ thuật: chia nguyên liệu thành 4 phần như nhau, tại mỗi phần lấy một mẫu và đem trộn lẫn với nhau. Kích thước của mẫu ít nhất là gấp 4 lần lượng cần cho một lần phân tích.

Trường hợp số đơn vị đóng gói nguyên liệu nhiều, khi đó mẫu được lấy một cách ngẫu nhiên từ một số đơn vị đóng gói thích hợp theo qui tắc ở bảng 3.1. Khi số đơn vị nhiều hơn nữa thì số mẫu cần lấy bằng $\sqrt{n}$ (n là số đơn vị đóng gói).

Với mỗi loại nguyên liệu cần chú ý đến các thông tin như: Số lô, hạn sử dụng để có kế hoạch sử dụng thích hợp.

Bảng 3.1: Quy tắc lấy mẫu để kiểm nghiệm nguyên liệu

Số thùng	Số mẫu cần lấy
2 - 5	ít nhất 2 mẫu
6 - 10	ít nhất 3 mẫu
11 - 25	ít nhất 4 mẫu
26 - 50	ít nhất 5 mẫu
51 - 100	ít nhất 8 mẫu
> 100	ít nhất 10 mẫu

2.2. Tá dược

Để sản xuất thuốc viên, ngoài dược chất ra, cần phải sử dụng các tá dược thích hợp. Tá dược là các nguyên liệu cần thêm vào dược chất để có thể sản xuất, bảo quản, sử dụng theo yêu cầu chất lượng của viên và yêu cầu điều trị.

Tá dược có vai trò quan trọng, ngày nay có thể được coi là không thua kém dược chất. Tá dược có hai vai trò chính, một mặt nó giúp sản xuất được viên theo công nghệ lựa chọn, có hình thức, kích thước theo yêu cầu, mặt khác nó còn giúp tạo ra viên có đặc tính về tác dụng, tính chất hóa lý theo yêu cầu.

Nhìn chung tá dược cần thỏa mãn một số đặc tính như: Không được có tác dụng dược lý riêng; không kích ứng, không có mùi vị khó chịu; không làm thay đổi tác dụng của dược chất và không ảnh hưởng đến dược chất và đặc tính lý hóa của viên trong quá trình bảo quản.

Tá dược sử dụng để bào chế thuốc viên gồm nhiều loại ví dụ: Tá dược độn; tá dược dính; tá dược rã; tá dược trơn; tá dược hút; tá dược làm ẩm; tá dược màu; tá dược đệm; tá dược mùi, điều vị và các tá dược sử dụng để kiểm soát giải phóng dược chất...

Tá dược cũng cần được lấy mẫu và phân tích như với dược chất. Trên thực tế nhiều tá dược không có tiêu chuẩn trong các dược điển và nhiều trường hợp rất khó để có thể phân tích chính xác được thành phần của chúng (ví dụ một hỗn hợp chất béo).

- Các nguyên liệu có nguồn gốc tự nhiên và khoáng chất thường có mức nhiễm khuẩn cao, vì vậy cần phải có tiêu chuẩn về độ nhiễm khuẩn cho các loại nguyên liệu này (phần lớn các dược điển đều yêu cầu).
- Một số dung môi hữu cơ bay hơi được sử dụng trong quá trình bào chế nhưng không còn lại trong sản phẩm cuối cùng, tuy nhiên khó có thể loại bỏ hoàn toàn do bị hấp phụ, vì thế nên sử dụng dung môi không độc và không có mùi. Các dung môi nói chung, đều có tiêu chuẩn trong các dược điển.

2.3. Nguyên liệu đóng gói

Đóng gói có vai trò quan trọng, bao bì sản phẩm tham gia để góp phần bảo quản thuốc; giúp sản phẩm có tuổi thọ đã định, ngoài ra nó còn giúp làm tăng tính thẩm mỹ và sự thuận tiện cho người dùng; làm thuận lợi cho lưu thông, bảo quản, phân phối. Bao bì cũng đóng vai trò cung cấp thông tin, tránh nhầm lẫn trong quá trình sản xuất, lưu hành và sử dụng.

Do các nguyên liệu đóng gói có thể tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm, vì vậy chúng cũng được tiêu chuẩn hóa và kiểm nghiệm theo các tiêu chuẩn qui định.

Các loại vật liệu thường sử dụng để đóng gói dạng thuốc viên nén gồm:

- Chai lọ thủy tinh, chất dẻo (polyethylen, polyvinylchlorid và polystyren và các este của cellulose)
- Màng chất dẻo (PVC) và màng phức hợp kim loại - chất dẻo (nhôm - PVC)...

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THUỐC VIÊN

3.1. Các yêu cầu của thuốc viên nén

Thuốc viên nén sản xuất ra cần đạt các tiêu chuẩn chung qui định cho dạng thuốc viên nén và các tiêu chuẩn riêng đặc thù cho từng loại viên cụ thể. Thường thì các tiêu chuẩn này được mô tả trong các Dược điển hoặc cũng có thể được các nhà sản xuất xây dựng trên cơ sở tham khảo các yêu cầu của Dược điển.

Để sản xuất một loại thuốc viên, phương pháp sản xuất được lựa chọn dựa trên điều kiện thực tế của nhà sản xuất là phải đảm bảo sao cho có thể giúp tạo ra sản phẩm đạt các tiêu chuẩn yêu cầu ở mức cao nhất có thể.

Các tiêu chuẩn chung của thuốc viên nén có thể phân thành bốn nhóm là:

- Các tiêu chuẩn về hình thức sản phẩm.
- Độ đồng đều phân liều.
- Khả năng giải phóng dược chất từ viên.
- Đóng gói, bảo quản.

3.2. Các phương pháp sản xuất thuốc viên nén

Thuốc viên nén có thể được sản xuất theo nhiều phương pháp khác nhau, tuy nhiên, như đã trình bày trên đây, các phương pháp được lựa chọn dựa trên cơ sở thu được sản phẩm đạt các tiêu chuẩn thống nhất.

Bảng 3.2: Các giai đoạn của các phương pháp sản xuất thuốc viên

Phương pháp hạt ướt	Phương pháp hạt khô	Phương pháp dập thẳng
Xay, rây, lựa chọn phân đoạn kích thước thích hợp	Xay, rây, lựa chọn phân đoạn kích thước thích hợp	Xay, rây, lựa chọn phân đoạn kích thước thích hợp
Trộn dược chất với tá dược	Trộn dược chất với tá dược	Trộn dược chất với tá dược
Chuẩn bị dung dịch tá dược dính	Dập hỗn hợp thành thỏi hoặc cán thành tấm	Dập viên
Nhào trộn tạo khối ẩm	Cán thành hạt	
Xát hạt ướt qua rây	Trộn với tá dược trơn và rã	
Sấy hạt ướt	Dập viên	
Sửa hạt khô		
Trộn với tá dược trơn và rã		
Dập viên		

Các phương pháp để sản xuất thuốc viên thường qua giai đoạn tạo hạt. Quá trình này đã được trình bày ở bài tạo hạt, về cơ bản nó là một quá trình làm tăng kích thước của tiểu phân nhằm mục đích:

- Tăng độ trơn chảy của hạt và vì vậy đảm bảo sự đồng đều phân liều cho dạng thuốc.
- Tăng tính chịu nén cho hỗn hợp để thu được viên có hình thức và kết cấu thích hợp.
- Tạo hỗn hợp đồng nhất và vì vậy tránh được sự phân lớp của khối hạt tạo điều kiện để đảm bảo sự đồng đều phân liều của viên.
- Giảm bụi trong quá trình sản xuất.

Căn cứ vào các phương pháp tạo hạt sử dụng mà người ta phân ra các phương pháp sản xuất thuốc viên khác nhau, là sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng và sản xuất thuốc viên qua tạo hạt. Phương pháp sản xuất thuốc viên qua tạo hạt chia thành hai phương pháp: Sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt ướt và sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt khô.

Các bước cơ bản của phương pháp sản xuất thuốc viên được trình bày trên bảng 3.2.

2.2.1. Sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt ướt

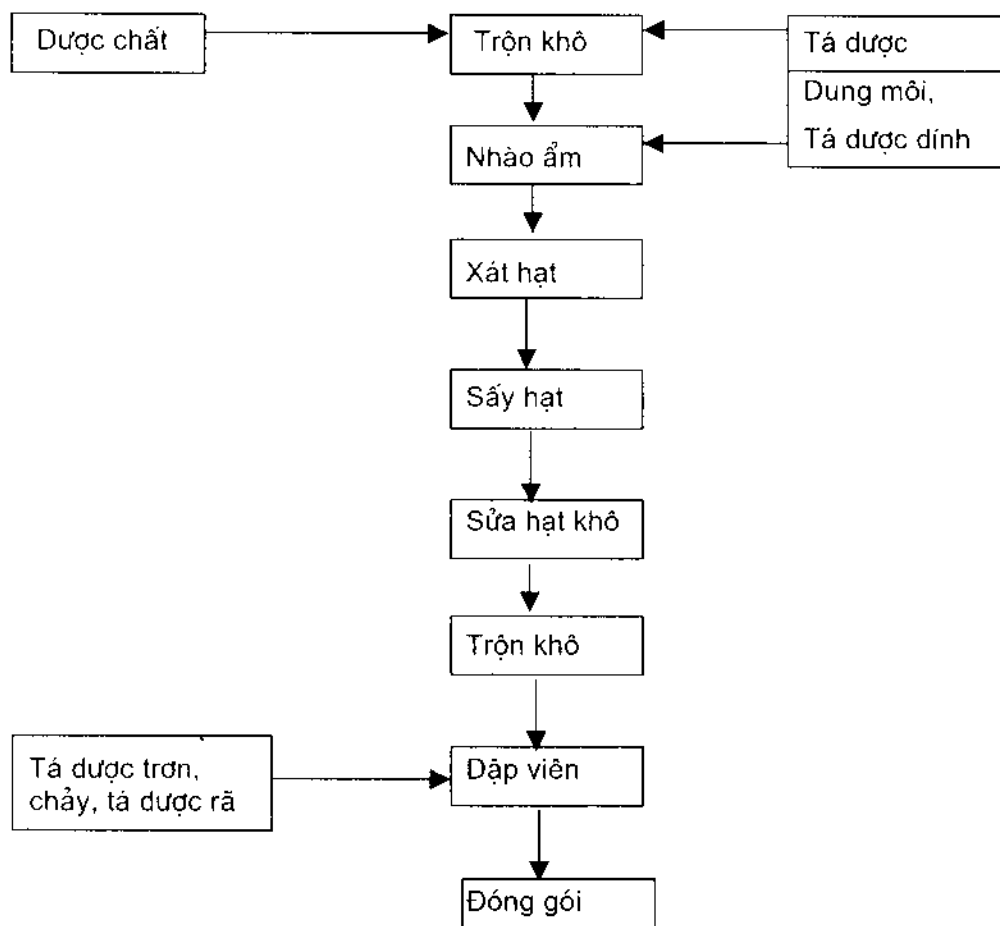
Mặc dù sản xuất thuốc viên nén bằng kỹ thuật hạt ướt phức tạp và có nhiều nhược điểm nhưng cho đến nay nó vẫn là phương pháp sản xuất thuốc viên chính trên thế giới. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất được miêu tả trên sơ đồ 3.1. Phương pháp này có các ưu nhược điểm chính như:

a. Ưu điểm:

- Tăng khả năng trơn chảy và chịu nén cho hạt.
- Giảm độ xốp của khối hạt, giảm phát bụi.
- Thuận lợi để phối trộn thành phần có tỷ lệ thấp bằng cách hoà tan hoặc phân tán được chất trong dung dịch dính.
- Tăng khả năng thấm ướt của hạt.
- Chống sự phân lớp của hỗn hợp.

b. Nhược điểm:

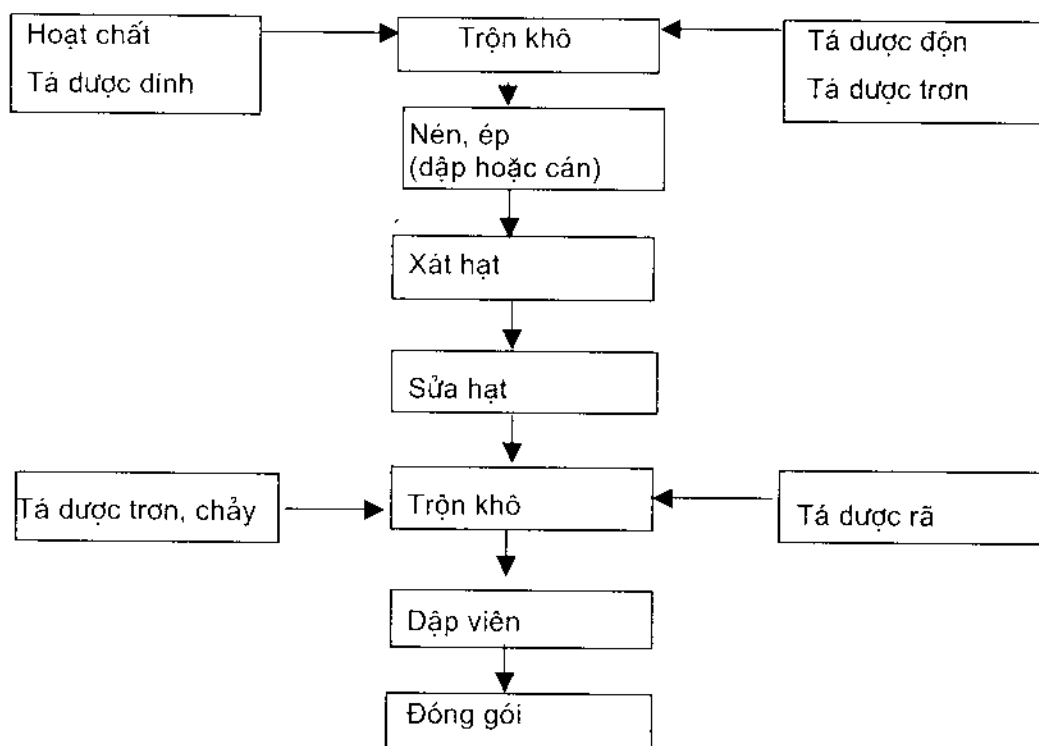
- Cần nhiều nhà xưởng và thiết bị phức tạp hơn, thời gian kéo dài hơn.
- Qua nhiều giai đoạn sản xuất vì vậy nhiều khả năng bị sự cố.
- Khó kiểm soát và thẩm định qui trình sản xuất.
- Sản phẩm bị nhiều tác động bất lợi của nhiệt độ, độ ẩm, ảnh hưởng đến sự ổn định và sự phân bố của dược chất trong viên.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất thuốc viên nén bằng kỹ thuật hạt ướt.

2.2.2. Sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt khô

Sơ đồ các giai đoạn của phương pháp sản xuất bằng kỹ thuật tạo hạt khô được trình bày ở sơ đồ 3.2.



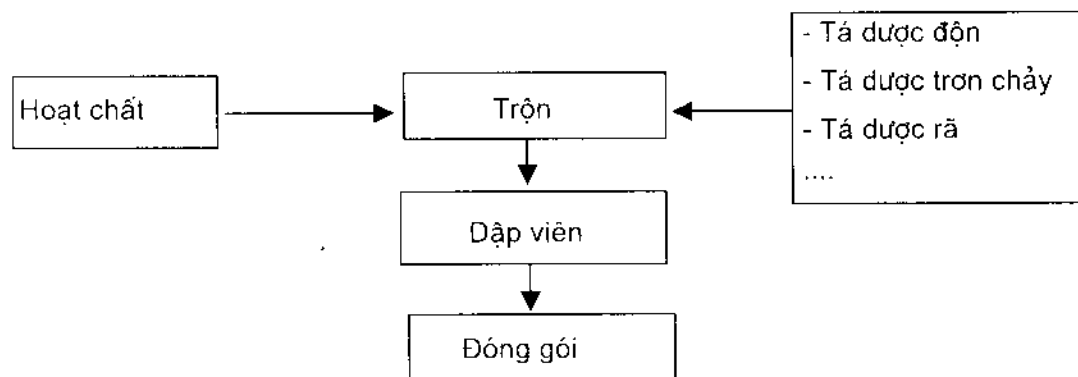
Sơ đồ 3.2: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất thuốc viên bằng phương pháp hạt khô

Trong phương pháp này các thành phần của công thức được nén ở trạng thái khô. Nếu hỗn hợp không đủ khả năng kết dính thì sử dụng thêm các tá dược dính khô. Giai đoạn nén thứ nhất có thể sử dụng một trong hai phương pháp:

- Sử dụng máy dập viên để dập thành các viên có kích thước thích hợp (thường có kích thước lớn). Các viên thu được sau đó được đem cán để thu được hạt có kích thước phù hợp để tiến hành các bước tiếp theo. Người ta thấy rằng khả năng nén của hạt thu được sẽ tỷ lệ nghịch với lực nén sử dụng trong giai đoạn dập thứ nhất, vì vậy cần tránh dập với lực quá lớn ở giai đoạn 1
- Phương pháp thứ hai là sử dụng các trục cán: Hỗn hợp bột được ép cán bằng hai trục hình trụ quay để tạo thành các tấm hoặc bánh. Tấm đã cán được xát hạt đến kích thước thích hợp để dập viên (xem thêm bài tạo hạt).

2.2.3. Phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng

Sơ đồ các giai đoạn của phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng được trình bày ở sơ đồ 3.3.



Sơ đồ 3.3: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng

Phương pháp hạt ướt và hạt khô là các phương pháp phức tạp, gồm nhiều giai đoạn khác nhau nhằm mục đích chuyển các thành phần ban đầu của công thức sang dạng hạt có độ trơn chảy và đặc tính chịu nén thích hợp để có thể dập được viên đạt tiêu chuẩn. Nếu hỗn hợp các thành phần của công thức có khả năng trơn chảy tốt và có thể nén thành viên thích hợp thì khi đó có thể dập viên một cách trực tiếp mà không cần phải qua giai đoạn tạo hạt. Đây chính là cơ sở của phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng. Trước đây, phương pháp dập thẳng chỉ được áp dụng với một số ít dược chất có tính chất nhất định, ngày nay nhờ các tá dược dập thẳng mới được phát triển nên số thuốc có thể được dập thẳng tăng lên đáng kể.

Do tính đa dạng của các loại thuốc viên nén và những yêu cầu khác nhau của từng loại sử dụng trong điều trị, nên công nghệ sản xuất vẫn còn nhiều vấn đề cần nghiên cứu tiếp. Mặt khác bản chất tự nhiên của các nguyên liệu khác nhau nhiều cũng dẫn đến làm tăng tính phức tạp cho công nghệ sản xuất.

2.3. Các giai đoạn sản xuất thuốc viên

2.3.1. Xay rây các nguyên liệu

Giai đoạn này nhằm mục tiêu làm nhỏ kích thước của các nguyên liệu và lựa chọn phân đoạn kích thước tiểu phân thích hợp nhất để sản xuất sản phẩm đạt tiêu chuẩn.

Dùng lưới rây cũng được sử dụng để lựa chọn kích thước hạt thích hợp trong giai đoạn sửa hạt khô (xem thêm bài kỹ thuật làm giảm và phân đoạn kích thước tiểu phân).

Nhìn chung, kích thước tiểu phân nguyên liệu ảnh hưởng nhiều đến hầu hết các tiêu chuẩn của sản phẩm, vì thế cần đặc biệt quan tâm.

2.3.2. Trộn hỗn hợp

Trộn hỗn hợp đã được trình bày kỹ trong bài kỹ thuật khuấy trộn. Kỹ thuật này được thực hiện nhiều lần trong quá trình sản xuất thuốc viên như:

- Trộn khô hỗn hợp được chất với tá dược: Giai đoạn này thực hiện trước khi hỗn hợp được nhào ẩm tạo hạt, cán khô tạo hạt hay để dập thẳng, vì thế ảnh hưởng nhiều đến các tiêu chuẩn của sản phẩm. Đặc tính quan trọng của hỗn hợp cần kiểm soát chặt chẽ ở giai đoạn này là sự đồng đều hàm lượng các thành phần trong hỗn hợp.
- Trộn hỗn hợp được chất với chất lỏng tạo hạt: Giai đoạn này thực hiện trong quá trình tạo hạt ướt, cần được kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo thu được hạt có đặc tính phù hợp. Các đặc tính quan trọng cần kiểm soát trong quá trình này là độ ẩm, tỷ trọng, lực cản khi trộn của hỗn hợp...
- Trộn hạt khô: Giai đoạn này thực hiện để trộn đều hạt khô với các tá dược còn lại như: tá dược làm trơn, điều hòa sự chảy, tá dược rã ngoài. Vì quá trình trộn hạt khô được thực hiện sau khi đã tạo hạt hoàn chỉnh nên cần thực hiện nhẹ nhàng để tránh làm vỡ hạt. Quá trình này có thể ảnh hưởng nhiều đến một số thuộc tính của hạt như độ trơn chảy, khả năng kết dính bề mặt, tính chất của viên.

2.3.3. Tạo hạt

Giai đoạn này ảnh hưởng nhiều đến các tiêu chuẩn của sản phẩm thuốc viên, đã được trình bày trong bài kỹ thuật tạo hạt.

2.3.4. Sấy hạt

Kỹ thuật sấy được sử dụng nhiều trong sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt ướt để làm giảm độ ẩm của hạt đến mức độ thích hợp (xem thêm bài kỹ thuật sấy).

Trong quá trình sấy, yếu tố nhiệt độ và thời gian sấy ảnh hưởng nhiều đến đặc tính sản phẩm, cần xem xét để lựa chọn phương pháp thích hợp.

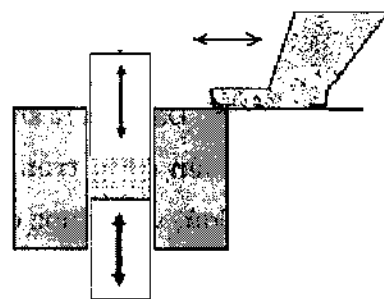
Độ ẩm của hạt ảnh hưởng nhiều đến khả năng trơn chảy, khả năng nén tạo viên của hạt, mặt khác còn ảnh hưởng nhiều đến độ ổn định của sản phẩm.

2.3.5. Kỹ thuật dập viên

Dập viên là giai đoạn quan trọng trong sản xuất thuốc viên. Tuy nhiều loại thiết bị dập viên đã được phát triển, nhưng tất cả các máy dập viên đều phải có ba bộ phận chính là chày, cối và phân phối hạt (hình 3.4).

a. Thiết bị dập viên:

Máy dập viên được chia ra hai loại theo nguyên lý cấu tạo và hoạt động: Máy dập viên tâm sai và máy dập viên quay tròn.



Hình 3.4: Sơ đồ mô tả chày cối và phân phối hạt của máy dập viên

- Trộn khô hỗn hợp được chất với tá dược: Giai đoạn này thực hiện trước khi hỗn hợp được nhào ẩm tạo hạt, cán khô tạo hạt hay để dập thẳng, vì thế ảnh hưởng nhiều đến các tiêu chuẩn của sản phẩm. Đặc tính quan trọng của hỗn hợp cần kiểm soát chặt chẽ ở giai đoạn này là sự đồng đều hàm lượng các thành phần trong hỗn hợp.
- Trộn hỗn hợp được chất với chất lỏng tạo hạt: Giai đoạn này thực hiện trong quá trình tạo hạt ướt, cần được kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo thu được hạt có đặc tính phù hợp. Các đặc tính quan trọng cần kiểm soát trong quá trình này là độ ẩm, tỷ trọng, lực cản khi trộn của hỗn hợp...
- Trộn hạt khô: Giai đoạn này thực hiện để trộn đều hạt khô với các tá dược còn lại như: tá dược làm trơn, điều hòa sự chảy, tá dược rã ngoài. Vì quá trình trộn hạt khô được thực hiện sau khi đã tạo hạt hoàn chỉnh nên cần thực hiện nhẹ nhàng để tránh làm vỡ hạt. Quá trình này có thể ảnh hưởng nhiều đến một số thuộc tính của hạt như độ trơn chảy, khả năng kết dính bề mặt, tính chất của viên.

2.3.3. Tạo hạt

Giai đoạn này ảnh hưởng nhiều đến các tiêu chuẩn của sản phẩm thuốc viên, đã được trình bày trong bài kỹ thuật tạo hạt.

2.3.4. Sấy hạt

Kỹ thuật sấy được sử dụng nhiều trong sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt ướt để làm giảm độ ẩm của hạt đến mức độ thích hợp (xem thêm bài kỹ thuật sấy).

Trong quá trình sấy, yếu tố nhiệt độ và thời gian sấy ảnh hưởng nhiều đặc tính sản phẩm, cần xem xét để lựa chọn phương pháp thích hợp.

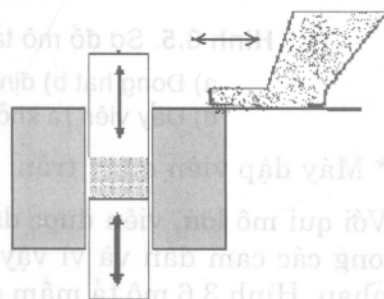
Độ ẩm của hạt ảnh hưởng nhiều đến khả năng trơn chảy, khả năng nén tạo viên của hạt, mặt khác còn ảnh hưởng nhiều đến độ ổn định của sản phẩm.

2.3.5. Kỹ thuật dập viên

Dập viên là giai đoạn quan trọng trong sản xuất thuốc viên. Tuy nhiều loại thiết bị dập viên đã được phát triển, nhưng tất cả các máy dập viên đều phải có ba bộ phận chính là chày, cối và phân phối hạt (hình 3.4).

a. Thiết bị dập viên:

Máy dập viên được chia ra hai loại theo nguyên lý cấu tạo và hoạt động: Máy dập viên tâm sai và máy dập viên quay tròn.



Hình 3.4: Sơ đồ mô tả chày cối và phân phối hạt của máy dập viên

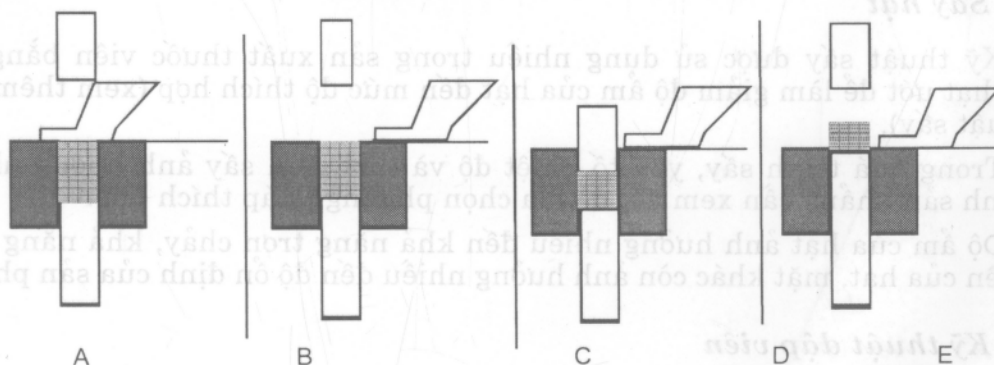
*** Máy dập tâm sai (máy dập tịnh tiến):**

Các bước hoạt động của máy dập tâm sai được miêu tả ở hình 3.5. Chu trình hoạt động của máy gồm các bước:

1. Hạt chảy từ phễu chứa hạt vào cối, dưới đây khuôn cối là chày dưới có thể điều chỉnh lên xuống được.
2. Sau khi hạt đã được đóng đầy cối, phễu chuyển động về phía sau gạt bằng mặt cối lượng hạt cần đóng.
3. Đồng thời với quá trình (b), chày trên hạ xuống nén khối bột trong cối thành viên.
4. Sau đó, cả chày trên và chày dưới chuyển động lên và đẩy viên ra khỏi cối.
5. Phễu lại chuyển động vào phía cối một lần nữa, đẩy viên ra khỏi máy, đồng thời chày dưới hạ xuống vị trí thấp nhất và chu trình tiếp tục lặp lại.

Vị trí của chày dưới ở giai đoạn đóng hạt có thể điều chỉnh xuống hoặc lên để tăng giảm thể tích cối đóng hạt, đây chính là cách điều chỉnh khối lượng của viên cần dập.

Vị trí thấp nhất của chày trên (tại thời điểm dập) cũng có thể điều chỉnh được và đây chính là cách để điều chỉnh lực dập viên. Độ cứng của viên có giới hạn, vì nếu chày trên hạ quá thấp thì máy sẽ bị quá tải và tê liệt.



Hình 3.5. Sơ đồ mô tả hoạt động của máy dập viên tâm sai

- a) Đóng hạt b) định lượng hạt c) Chày trên nén khối hạt
d) Đẩy viên ra khỏi cối e) Đẩy viên ra khỏi máy

*** Máy dập viên quay tròn:**

Với qui mô lớn, viên được dập bằng máy dập viên quay tròn. Các chày được giữ trong các cam dẫn và vì vậy tại mỗi thời điểm chúng ở các vị trí riêng biệt khác nhau. Hình 3.6 mô tả mâm cối của máy dập viên quay tròn nhìn ngang.

Quá trình hoạt động của máy gồm các bước sau:

1. Hạt chảy từ phễu chứa hạt xuống khoang phân phối hạt, tại đây chúng được đóng vào các cối.

2. Tại thời điểm cuối cùng của chày dưới trong khoang phân phổi, chày dưới được nâng lên một ít và vì vậy cối được đóng đầy và phần dư được khoang phân phổi gạt giữ lại, ngay sau đó chày dưới lại được hạ xuống một chút.

3. Chày trên sau đó được hạ xuống, khi đầu chày trên đã khớp vào miệng cối thì chày dưới cũng được nâng lên và viên được nén từ cả hai mặt bởi cả chày trên và chày dưới.

4. Tiếp theo cả hai chày đều đi lên và viên được đẩy ra ngoài cối.

5. Tại vị trí này, viên đã đẩy ra khỏi cối sẽ được thanh gạt, gạt ra khỏi máy.

Chu trình cứ như thế tiếp tục, cách thức điều chỉnh khối lượng viên cân dập và lực dập viên cũng tương tự như ở máy dập viên một chày.

Như vậy máy dập viên quay tròn cấu tạo gồm một số bộ phận cơ bản như:

- Mâm máy quay tròn chứa chày và cối.
- Hệ thống phân phối hạt.
- Chày cối.
- Hệ thống nén.

Ngoài sự khác nhau về cấu tạo, máy dập viên tam sai và quay tròn cũng hoạt động theo các cách thức khác nhau, tuy nhiên chúng có một điểm chung cần chú ý khi nghiên cứu quá trình dập viên là đều phân liều từng viên bằng phương pháp đóng thể tích.

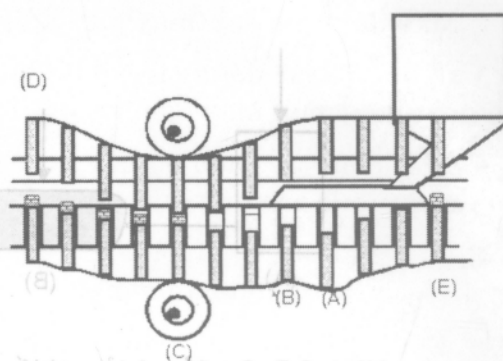
b. Quá trình dập và tạo viên.

* Giai đoạn dập viên

• Quá trình nén:

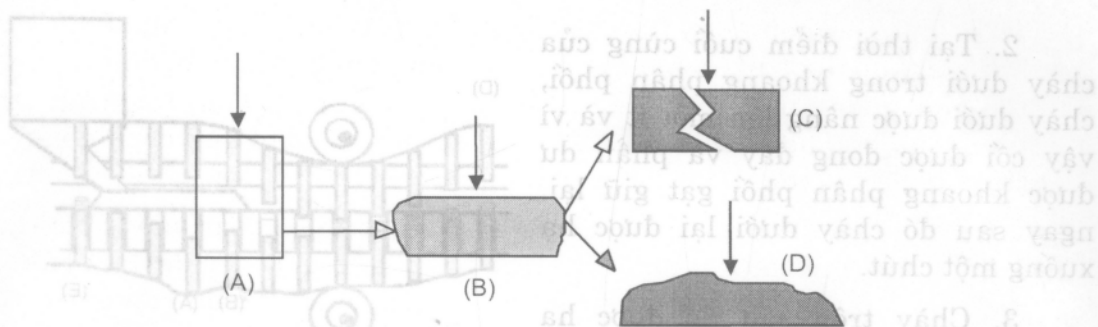
Trong quá trình dập, tức là nén một lực lên khối hạt, thể tích của khối nguyên liệu sẽ giảm dần, làm giảm thể tích của khí trong khối hạt. Quá trình nén có thể được mô tả bằng nhiều cách, một trong số đó là tính toán sự thay đổi tương đối về thể tích $\Delta V/V$.

Khi nén khối hạt, lực sẽ làm biến dạng tiểu phân và dẫn đến sự tái sắp xếp trong khối hạt. Tại thời điểm này diễn ra 3 kiểu biến dạng cơ bản: Biến dạng đàn hồi (hình 3.7 B); biến dạng dẻo (hình 3.7 D); biến dạng gãy vỡ (hình 3.7 C).



Hình 3.6: Sơ đồ nguyên lý máy dập viên quay tròn

- a) Đóng hạt b) Định lượng hạt c) Chày trên nén khối hạt
d) Đẩy viên ra khỏi cối e) Đẩy viên ra khỏi máy



Hình 3.7: Sơ đồ mô tả sự biến dạng của tiểu phân khí bị nén

Trong quá trình dập, lực nén cần phải vượt qua giới hạn đàn hồi để các liên kết được hình thành trong viên. Các lý thuyết tạo viên chính gồm có:

- Lý thuyết cơ học: Khi các tiểu phân bị biến dạng, bề mặt tiếp xúc giữa các tiểu phân bị móc vào nhau tạo thành các liên kết cơ học.
- Lý thuyết lực tương tác giữa các phân tử: Lực van der Waals liên kết các phân tử với nhau tại các bề mặt mới trên ranh giới các tiểu phân. Ví dụ cellulose vì tính thể có thể tạo các liên kết hydro trong quá trình nén
- Lý thuyết lớp màng phim chất lỏng trên bề mặt: Lớp phim chất lỏng mỏng tạo thành liên kết các tiểu phân với nhau tại bề mặt các tiểu phân. Năng lượng của quá trình nén làm chảy hoặc hoà tan (do tăng nhiệt độ) tại các bề mặt tiếp xúc và tiếp theo là sự hoá rắn hoặc tái kết tinh khi dừng nén và như vậy tạo ra các cầu liên kết hoặc mặt liên kết rắn.

Lý thuyết lực tương tác giữa các phân tử và lý thuyết về lớp màng phim lỏng bề mặt được thừa nhận là cơ chế chính tạo liên kết trong quá trình dập viên. Trên thực tế rất nhiều công thức thuốc viên đòi hỏi phải có một độ ẩm nhất định để có thể dập được viên tốt, và nếu độ ẩm của hạt giảm xuống quá thấp viên sẽ không thể dập được.

Lý thuyết trên cũng phù hợp với thực tế và có thể áp dụng để giải thích một loạt hiện tượng quan sát được như:

- + Tốc độ dập càng cao thì viên thu được càng bỏ.
- + Dùng nhiều magnesi stearat hoặc trộn với tá dược trơn quá kỹ sẽ thu được viên không được chắc.
- + Các nguyên liệu khác nhau bị ảnh hưởng bởi magnesi stearat khác nhau.
- + Dập viên khi hạt có nhiệt độ cao sẽ thu được viên có độ bền cơ học cao hơn.
- + Lúc mới dập có thể thu được viên không chắc bằng viên đã dập ổn định (có thể do nhiệt độ máy tăng làm tăng cường sự biến dạng dẻo nhiệt độ thường tăng 4-30°C tùy công thức).

- Sự giải nén:

Sau khi dập và hoá rắn khối bột thuốc trong cối, viên phải có đủ khả năng chịu ứng suất đột ngột trong quá trình giải nén và đẩy viên ra khỏi cối. Tốc độ giải nén (phụ thuộc đường kính bánh nén và tốc độ máy) có ảnh hưởng nhất định đến chất lượng viên. Một số hiện tượng gây hỏng viên có thể xảy ra trong giai đoạn này như bong mặt, phân lớp.

- Đẩy viên ra khỏi cối:

Sau khi giải nén, viên vẫn nằm trong cối cho đến khi được đẩy ra. Trong thời gian này lực ép vào thành cối còn duy trì đóng vai trò giữ chặt viên trong cối.

Quá trình đẩy viên ra khỏi cối có thể mô tả qua 3 giai đoạn:

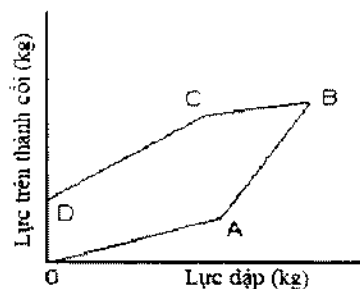
- 1) Lực đẩy ban đầu đủ lớn để thắng được lực còn duy trì giữa viên và thành cối. Đây là lực lớn nhất của quá trình và xảy ra trong thời gian rất ngắn.
- 2) Lực để đẩy viên lên mặt cối, lực này nói chung nhỏ hơn lực đã nêu trên.
- 3) Lực giảm hết cỡ khi viên đã được đẩy lên trên mặt cối.

Giảm lực đẩy là cần thiết và vì vậy tá được trộn được sử dụng trong công thức thuốc viên với mục đích này. Tá được trộn phổ biến nhất là magnesi stearat với lượng dùng từ 0,5 - 1%.

- Gạt viên ra khỏi máy:

Bước gạt viên ra khỏi máy tiếp theo ngay sau khi viên được đẩy ra khỏi máy. Thường thì lực gạt viên vào khoảng 2 N hoặc nhỏ hơn, lực lớn hơn 6 N có nghĩa là viên bị dính vào mặt chày dưới và hậu quả là viên bị dính mặt dưới.

* Mô hình lực trong quá trình dập viên:



Hình 3.8: Chu trình dập viên

Đầu những năm 1950, Higuchi và Busse đã phát triển dụng cụ đo lực đầu tiên trong máy dập viên. Bằng phương tiện đo lực căng họ đã có thể kiểm soát được lực tác động đến chày trên, chày dưới và thành cối trong quá trình dập. Diễn biến của quá trình được trình bày như ở hình 3.8.

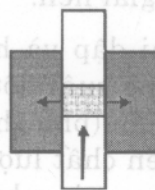
Điểm A tương ứng với giới hạn biến dạng dẻo, điểm B là điểm khi áp lực chày trên ngừng tác động (tương ứng với vị trí thấp nhất của chày trên). Tại điểm C tác động của chày trên lên viên nén dừng lại và viên dần nở theo đặc tính của nó. Lực đo được trong khoảng B và C là do viên dần nở nhanh hơn tốc độ nâng lên của chày trên, và vì vậy có lực căng giữa chúng. Chu trình kết thúc tại điểm D và tung độ (OD) của điểm này là áp lực còn lại trên thành cối. Để đẩy viên ra ngoài cối ở giai đoạn này cần một lực để thắng lực còn duy trì đó (hình 3.9).

Một đại lượng được sử dụng để nghiên cứu quá trình dập viên là tỷ lệ Higuchi (R). Đây là tỷ lệ giữa lực tác động ở chày trên và lực đo được ở chày dưới:

$$R = F_t / F_d$$

Trong đó F_t và F_d là lực tác động ở chày trên và chày dưới tương ứng.

Hình 3.9: Lực đẩy viên ra khỏi cối



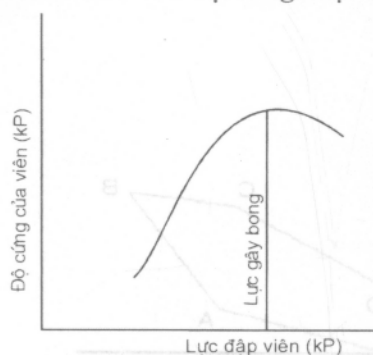
c. Ảnh hưởng của lực dập đến một số đặc điểm của viên:

* Độ dày của viên (độ xốp):

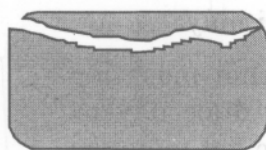
Nói chung, lực dập càng lớn viên sẽ càng mỏng, tuy nhiên độ dày của viên không thể nhỏ hơn độ dày tối hạn (là độ dày tương ứng khi viên được nén đạt tới khối lượng riêng của hạt).

* Độ cứng của viên:

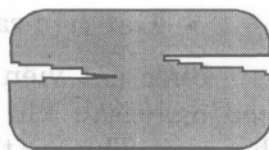
Độ cứng của viên phụ thuộc vào lực dập (hình 3.10A). Độ cứng của viên đạt cực đại tại một lực nén xác định, khi lực nén cao vượt quá một giới hạn nhất định viên sẽ bắt đầu bị bong mặt (hình 3.10 B) và độ cứng lại bắt đầu giảm.



(A)



Viên bong mặt



Viên phân lớp

(B)

Hình 3.10: Mối tương quan độ cứng của viên và lực nén (A) viên bong mặt (B)

* Độ rã của viên nén:

Lực nén (dưới lực tối hạn gây bong) ảnh hưởng nhiều tới thời gian rã của viên. Khi lực nén rất thấp, dịch lỏng thấm vào viên một cách tự do, nhưng các lỗ xốp lại quá lớn làm cho tá được rã khi trương nở không gây được ứng lực đẩy trong viên. Khi tăng áp lực dập làm xuất hiện nhiều các lỗ xốp có đường kính nhỏ hơn tiểu phân tá được rã khi trương nở và vì vậy thời gian rã sẽ giảm. Khi lỗ xốp đã đủ nhỏ, sự thấm dịch lỏng vào viên trở thành bước giới hạn và vì vậy thời gian rã sẽ tăng lên khi tăng lực dập.

* Sự hoà tan của dược chất:

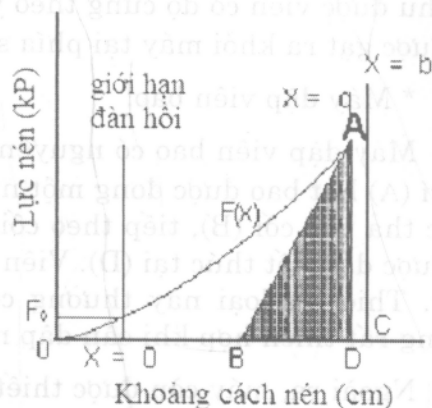
Dập viên ảnh hưởng đến sự hoà tan của dược chất theo các cách khác nhau phụ thuộc vào bản chất nguyên liệu, sự biến dạng của dược chất trong quá trình dập viên và lực dập. Nếu trong quá trình dập, hoạt chất chủ yếu bị

biến dạng dẻo, tốc độ hoà tan của viên sẽ giảm đi, trong khi nếu biến dạng gãy vỡ là chủ yếu thì tốc độ hoà tan sẽ tăng lên. Sự ảnh hưởng này thường được giải thích là do sự tăng hay giảm bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan.

d. Công tiêu hao trong quá trình dập viên:

Khi chày trên dập xuống, áp lực tăng lên, công tác dụng là tích của lực với khoảng cách. Độ sâu của chày khi nén có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi đường dẫn trong quá trình dập.

Sử dụng các thiết bị đo để đo lực tác dụng của chày trên (F_t), chày dưới (F_d), đồng thời xác định khoảng cách nén của chày trên (trên máy một chày); biểu diễn quá trình dập trên đồ thị thu được biểu đồ hình 3.11. Trong quá trình dập, đường biểu diễn là đường OA, và sau khi loại bỏ lực nén đường biểu diễn sẽ là AB. Diện tích OADO chính là công truyền vào viên trong quá trình dập, phần gạch chéo BADB là công mất đi trong quá trình dẫn nổ hướng trục của viên. Vì vậy công OABO là năng lượng duy trì trong viên nén.

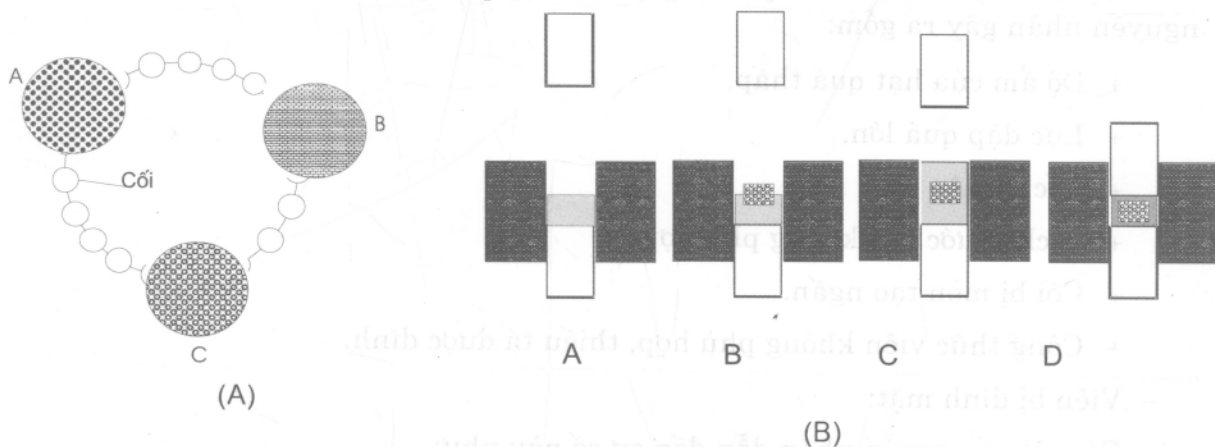


Hình 3.11: Công trong quá trình dập viên

Diện tích phần gạch chéo càng nhỏ (hao phí đàn hồi), thì càng ít ứng lực hướng trục trong quá trình giải nén, và vì vậy càng ít xu hướng làm cho viên bong.

e. Máy dập nhiều tính năng:

* Máy dập viên nhiều lớp:



Hình 3.12: Sơ đồ phân phối hạt của máy dập ba lớp (A); Dập viên bao (B)

Máy dập nhiều lớp nhằm mục đích tách riêng các thành phần không tương hợp về vật lý hoặc hoá học, cũng có thể là vì lý do thương mại. Máy có thể dập được viên hai hoặc ba lớp, hiện viên ba lớp đã có mặt trên thị trường. Máy dập viên ba lớp, có sơ đồ cấu tạo như trên hình 3.12 A, máy có 3 phễu chứa và 3 khoang phân phối hạt xếp lệch nhau tạo với nhau những góc 60° . Ba loại hạt (A, B, C) sẽ được cho vào các phễu thích hợp, hạt A được đong vào cối trước sau đó được nén sơ bộ trong thời gian chày chuyển động từ vị trí A đến B. Tiếp theo hạt B sẽ được đong tiếp vào cối và lại được nén sơ bộ khi chày chuyển động từ B đến C. Cuối cùng hạt C được đong vào cối và được lần cuối để thu được viên có độ cứng theo yêu cầu. Tiếp theo, viên được đẩy ra khỏi cối và được gạt ra khỏi máy tại phía sau phân phối A.

* Máy dập viên bao:

Máy dập viên bao có nguyên lý hoạt động nêu như trên hình 3.12 B. Tại vị trí (A) hạt bao được đong một nửa cối, sau đó nhân cần bao, đã dập từ trước, được thả vào cối (B), tiếp theo cối được nạp tiếp nửa lượng hạt bao còn lại (C) và được dập kết thúc tại (D). Viên sau đó sẽ được đẩy ra khỏi cối và gạt ra khỏi máy. Thiết bị loại này thường có tốc độ thấp (vào khoảng 800 viên /phút) nhưng rất thích hợp khi cần dập những loại viên cần bao để bảo quản.

Ngoài ra, máy còn được thiết kế để dập dạng viên n/viên/viên (bao ba lớp), rất thuận lợi do nó có thể phân riêng hoàn toàn hai thành phần tương kỵ bằng một lớp tá được trợ.

3.4. Một số sự cố trong quá trình sản xuất thuốc viên

Trong quá trình sản xuất thuốc viên, nhiều sự cố có thể xảy ra. Tuy nhiên ở đây chỉ giới thiệu một số sự cố thường xảy ra với viên sau khi dập.

– Viên bị bong mặt trong quá trình dập viên:

Sự cố này đã trình bày trong phần dập viên, có thể tóm tắt một số nguyên nhân gây ra gồm:

- + Độ ẩm của hạt quá thấp.
- + Lực dập quá lớn.
- + Tốc độ dập cao.
- + Kích thước hạt không phù hợp.
- + Cối bị mòn tạo ngấn.
- + Công thức viên không phù hợp, thiếu tá dược dính.

– Viên bị dính mặt:

Có một số nguyên nhân dẫn đến sự cố này như:

- + Độ ẩm của hạt cao.

- + Bề mặt chày không đủ nhẵn hoặc không phù hợp.
- + Độ ẩm của môi trường cao.
- Viên bị xước cạnh:

Cạnh viên không nhẵn, bị xước, sự cố này thường kèm với một số hiện tượng như quá trình dập viên khó, lực đẩy viên khỏi cối cần lớn, máy dập chạy nặng và có thể do một số nguyên nhân như:

- + Hạt không đủ tá được trơn hoặc trộn hạt khô không phù hợp.
- + Thành cối bị xước.
- Viên không đủ độ rắn:

Viên không đủ độ rắn thường do một số nguyên nhân sau:

- + Lực dập thấp không đủ tạo liên kết trong viên.
 - + Độ ẩm của hạt quá thấp.
 - + Công thức viên không thích hợp, thiếu tá được dính.
 - Viên khó rã:
- Viên khó rã thường do một số nguyên nhân như:
- + Lực dập quá lớn.
 - + Công thức viên không phù hợp, thiếu tá được rã, nhiều tá được dính, nhiều tá được trơn sơ nước.

- Viên không đạt tiêu chuẩn đồng đều về phân liều:

Sự cố này do nhiều nguyên nhân gây ra như:

- + Quá trình tạo hạt không thích hợp, trộn các thành phần không đều, hạt quá thô, nhiều góc cạnh, hạt dễ phân lớp.
- + Độ trơn chảy của hạt không phù hợp.
- + Thiếu tá được trơn chảy.
- + Các cụm chày cối của máy dập viên (loại quay tròn) sử dụng để dập viên không đạt tiêu chuẩn về đồng đều kích thước.

3.5. Đánh giá một số đặc tính thuốc viên

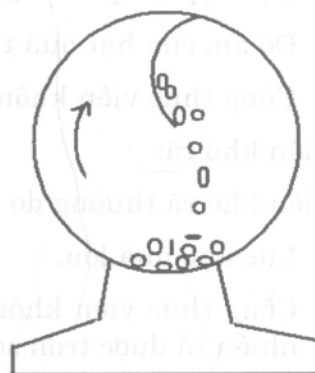
Để đánh giá thuốc viên nén trong quá trình sản xuất, thường tiến hành theo các phương pháp và thiết bị được mô tả trong các Dược điển. Bên cạnh đó trong quá trình sản xuất một số thuốc tính khác cũng cần được đánh giá để đảm bảo chất lượng cho dạng thuốc. Một số đặc tính của viên cũng có thể được sử dụng để đánh giá trong quá trình nghiên cứu thiết lập công thức. Một số đặc tính cần chú ý trong quá trình sản xuất như:

3.5.1. Hình thức

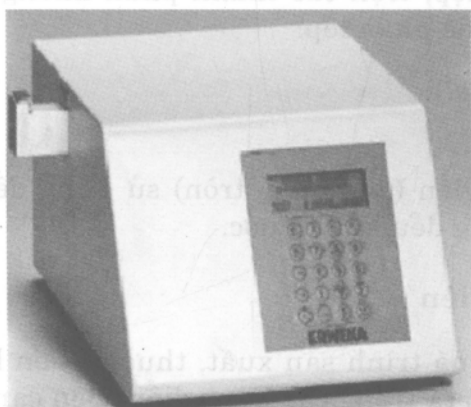
Hình thức của viên gồm nhiều khía cạnh, liên quan như kích thước hình dạng và màu sắc của viên. Về tiêu chuẩn này, các viên của một loại sản phẩm cần phải đồng nhất và ổn định. Ngoài ra, một số đặc tính cơ lý khác của viên cũng có liên quan nhiều đến tiêu chuẩn về hình thức nhưng thường không được tiêu chuẩn hóa như:

- + Độ mài mòn của viên: Được đánh giá bằng thiết bị đo độ mài mòn của viên mô tả trên hình 3.13. Cho một khối lượng viên thích hợp (m_1) vào lồng quay, để lồng quay theo thông số tốc độ và thời gian xác định, lấy viên ra, làm sạch bụi, cân khối lượng viên còn lại (m_2). Độ mài mòn (%) của viên được tính bằng công thức:

$$M = (m_1 - m_2)100/m_1 (\%)$$



Hình 3.13. Thiết bị đánh giá độ mài mòn của viên



Hình 3.14. Thiết bị đo lực bẻ vỡ viên

- + Độ rắn của viên: Độ rắn của viên thường được đánh giá bằng cách xác định lực bẻ vỡ viên. Nguyên tắc của phương pháp này là đặt viên dựng

đứng, tác động một lực (F) vừa đủ để làm vỡ viên (hình 3.14.). Độ rắn của viên có thể được biểu diễn nhờ đại lượng H:

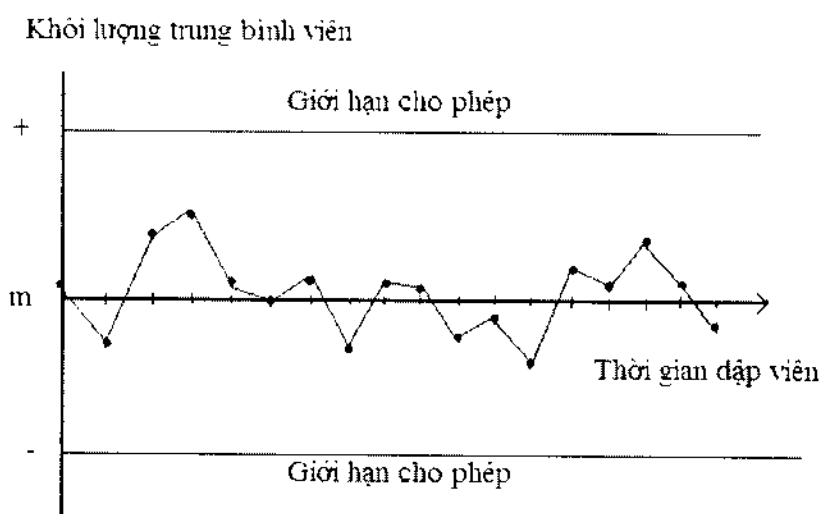
$$H = F/\pi dh$$

trong đó, F là lực bẻ vỡ viên; d là đường kính viên và h là độ dày của viên.

3.5.2. Độ đồng đều phân liều của thuốc viên

Đánh giá tiêu chuẩn về độ đồng đều phân liều của sản phẩm được nêu cụ thể trong các dược điển. Trong sản xuất, tiêu chuẩn đồng đều phân liều của sản phẩm được hình thành lên do đóng góp của nhiều giai đoạn khác nhau và cần được đánh giá và đảm bảo một cách liên tục.

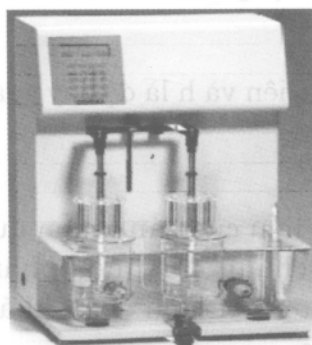
Để đánh giá độ đồng đều phân liều của dạng thuốc, hai tiêu chuẩn được sử dụng là đồng đều khối lượng và đồng đều hàm lượng của viên. Tiêu chuẩn đồng đều hàm lượng của viên thể hiện chính xác hơn độ đồng đều phân liều, tuy nhiên cần các điều kiện khó khăn hơn để đánh giá, vì thế nó chỉ là tiêu chuẩn bắt buộc trong các trường hợp hàm lượng dược chất trong một viên nhỏ hơn giới hạn xác định (do từng dược điển qui định).



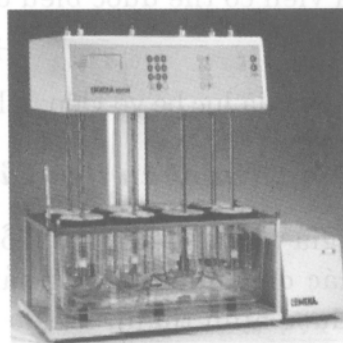
Hình 3.15. Biểu đồ theo dõi KLTB của viên trong quá trình dập

Tiêu chuẩn đồng đều khối lượng viên thường được đánh giá thường xuyên trong giai đoạn dập viên do đơn giản, dễ tự động hóa. Trên thực tế có thiết bị dập viên có thể kiểm soát khối lượng của viên một cách tự động trong quá trình dập, với thiết bị không có chức năng đó, khối lượng viên được kiểm soát bằng cách cân một số viên xác định sau các khoảng thời gian nhất định để có các điều chỉnh kịp thời. Hình 3.15. thể hiện một biểu đồ theo dõi khối lượng trung bình của viên trong quá trình dập.

3.5.3. Đánh giá khả năng giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc



(A)



(B)

Hình 3.16. Thiết bị đánh giá khả năng giải phóng dược chất từ viên
(A. Thiết bị đo độ rã; B. Thiết bị đo độ hoà tan).

Để đánh giá khả năng giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc viên nén, thường sử dụng hai tiêu chuẩn là độ rã và độ hòa tan của viên, cả hai tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá đều được mô tả chi tiết trong dược điển. Tiêu chuẩn về độ hòa tan của viên thể hiện chính xác hơn khả năng giải phóng dược chất từ viên, tuy nhiên cần điều kiện đánh giá phức tạp hơn, vì thế nó chỉ là tiêu chuẩn bắt buộc với một số viên có dược chất khó tan hoặc với dạng thuốc viên cần giải phóng dược chất có kiểm soát.

Trong sản xuất thuốc, nhóm tiêu chuẩn này được hình thành ngay từ giai đoạn thiết kế công thức và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố kỹ thuật tác động trong quá trình.

Một số ví dụ sản xuất dạng thuốc viên:

Ví dụ 1: Viên Aminophyllin sản xuất bằng phương pháp hạt ướt

Thành phần	Số lượng cho một viên (mg)	Số lượng cho 100000 viên (g)
Aminophyllin	100,0	10,0
Tricalci phosphat	50,0	5,0
Tinh bột tiền hồ hoá	15,0	1,5
Nước	Vđ	Vđ
Talc	30,0	3,0
Dầu parafin nhẹ	2,0	0,2

Pha chế: Trộn đều aminophyllin, tricalci phosphat và tinh bột tiền hồ hoá, trộn đều và làm ẩm với nước, xát hạt qua lưới rây 1,0 mm, sấy hạt ở 50°C đến khô. Sủi hạt khô qua lưới rây 0,8 mm, trộn hạt với bột talc đã rây qua lưới rây 0, 125mm trong thiết bị trộn khô trong khoảng 8 phút, thêm tiếp dầu parafin, trộn thêm 5 phút. Dập viên bằng chày cối 8 mm.

Ví dụ 2: Viên aspirin sản xuất bằng phương pháp dập thẳng

Thành phần	Số lượng cho một viên (mg)	Số lượng cho 100000 viên (g)
Aspirin	325,0	32.500,0
Avicel PH 102	48,0	4.800,0
Tinh bột mì	32,0	3.200,0

Pha chế: Rây aspirin qua lưới rây 0,5 mm, các tá dược còn lại rây qua lưới 0,18 mm. Trộn đều các thành phần trong máy trộn hạt khô trong 20 phút. Dập viên bằng chày cối 11 mm.

Ví dụ 3: Viên tẩy rửa sản xuất bằng phương pháp hạt khô

Thành phần	Số lượng (g)
Natri bisulfid	12000,0
Natri bicarbonat	2500,0
Natri lauryl sulfat	300,0
Màu tan trong nước	20,0
Dầu thơm	100,0

Pha chế: Các nguyên liệu dạng rắn được xay mịn, rây qua lưới rây 0,18 mm. Phân tán màu tan trong nước và dầu thơm vào natri bicarbonat bằng phương pháp trộn bột kép. Trộn hỗn hợp thu được với 1/2 lượng natri bisulfat trong máy trộn khô trong khoảng 1 phút, thêm 2/3 lượng natri lauryl sulfat vào, trộn thêm 1 phút nữa. Thêm lượng natri bisulfat còn lại vào máy trộn, trộn thêm khoảng 2 phút. Cán ép hỗn hợp để thu được các tấm có tỷ trọng thích hợp, xát tấm cán được qua lưới rây 1,5 mm. Trộn hạt thu được với lượng natri lauryl sulfat còn lại, dập viên bằng chày cối thích hợp (đường kính viên khoảng 50 mm).

Chú ý: Quá trình sản xuất thực hiện trong điều kiện độ ẩm tương đối của môi trường <30%, nhiệt độ < 25°C.

Tài liệu đọc thêm

1. Dược điển Việt Nam 3, 2002.
2. Nhà xuất bản Y học, *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1 và tập 2, Hà Nội 2004.
3. James Swarbrick, James C. Boylan, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, second edition.

4. Leon Lachman, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 1986.

5. ME Aulton, Pharmaceutics The Science of dosage form design, Churchill Livingstone, 1988.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày khái niệm, thành phần, phân loại, ưu nhược điểm của dạng thuốc viên?

2. Trình bày tiêu chuẩn chung của thuốc viên, phương pháp đánh giá và ảnh hưởng của quá trình sản xuất đến các tiêu chuẩn đó?

3. Trình bày phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt ướt?

4. Trình bày phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật hạt khô?

5. Trình bày phương pháp sản xuất thuốc viên bằng kỹ thuật dập thẳng?

6. So sánh ba phương pháp sản xuất thuốc viên chính: Khái niệm, đặc điểm, ưu nhược điểm?

7. So sánh hai loại thiết bị dập viên chính: Nguyên lý cấu tạo, ưu nhược điểm, ứng dụng trong sản xuất thuốc?

8. Trình bày một số sự cố và cách khắc phục trong quá trình sản xuất thuốc viên?

9. Trình bày về lý thuyết quá trình dập viên?

Bài 4

KỸ THUẬT BAO VIÊN

MỤC TIÊU

1. *Nêu được yêu cầu của lớp vỏ bao và tiêu chuẩn viên nén đem bao.*
2. *Trình bày được các giai đoạn trong bao đường, những khó khăn khi bao đường và cách khắc phục.*
3. *Nêu được nguyên liệu dùng trong bao phim.*
4. *Trình bày được cấu tạo cơ bản của thiết bị dùng trong bao phim.*
5. *Trình bày được quá trình bao phim.*
6. *Nêu được phương pháp bao viên bằng máy dập viên.*
7. *Nêu được tiêu chuẩn chất lượng của viên bao và phương pháp kiểm tra.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Bao viên đã được ra đời từ rất sớm. Năm 980 - 1037, các tác giả đã đề cập đến bao viên tròn. Năm 1838, Garot đã dùng gelatin để bao viên và đến năm 1860, viên nén bao đường đã được sản xuất ở qui mô công nghiệp. Năm 1937, hãng Kilian đã sáng chế ra máy dập để bao viên. Từ năm 1950 sự xuất hiện các dẫn chất của cellulose và các ester polymethacrylic tổng hợp đã giúp cho sự hình thành kỹ thuật bao phim.

1.1. Yêu cầu của lớp vỏ bao

Lớp vỏ bao thường phải đạt được các yêu cầu sau:

- Viên phải có bề mặt nhẵn bóng, màu phải đồng đều để làm tăng vẻ đẹp của sản phẩm.
- Lớp bao phải có độ bền cơ học thích hợp đảm bảo độ nguyên vẹn khi đóng gói, vận chuyển và bảo quản.
- Lớp bao phải có đặc tính theo mục đích thiết kế (bao bảo vệ, bao kiểm soát giải phóng, bao tan ở ruột).

- Lớp bao phải tan rã nhanh chóng trong dạ dày hoặc ruột.
- Lớp bao phải che giấu mùi vị khó chịu của dược chất.
- Lớp bao càng mỏng càng tốt.

1.2. Tiêu chuẩn viên nén đem bao

- Mặt viên phải lồi.
- Cạnh viên phải mỏng.
- Viên có độ bền cơ học cần thiết.
- Các dược chất và tá dược trong viên không tác dụng hoá học tá dược dùng để bao.

Viên nén đem bao càng gần các tiêu chuẩn trên thì càng thuận lợi trong quá trình bao.

1.3. Các phương pháp bao viên

Các phương pháp bao viên chính ở qui mô công nghiệp:

- Bao đường: tạo một lớp vỏ bao tương đối dày bằng cách bao bằng đường hoặc một số hỗn dịch có đường.
- Bao phim (hay còn gọi là bao màng mỏng).
- Bao bằng máy dập viên.

2. BAO ĐƯỜNG

2.1. Đại cương

Bao đường là phương pháp bao cổ truyền áp dụng cho qui mô sản xuất lớn. Viên để bao là viên tròn hoặc viên nén, nếu là viên nén đem bao phải đạt được tiêu chuẩn viên nén bao.

Một số ưu nhược điểm của bao đường:

- Ưu điểm:
 - + Nguyên liệu dễ kiếm, rẻ tiền.
 - + Thiết bị bao đơn giản.
 - + Viên bao có hình thức đẹp.
- Nhược điểm:
 - + Quá trình bao phải qua nhiều công đoạn. Yêu cầu người thực hiện phải có kinh nghiệm. Khó tự động hoá.
 - + Lớp vỏ bao dày (chiếm 50-100% khối lượng nhân đem bao). Do lớp vỏ bao dày còn làm ảnh hưởng đến độ rã của viên.

- + Không giữ được ký hiệu trên viên.
- + Vỏ bao giòn, dễ vỡ.
- + Viên bao đường khó bảo quản.
- + Tốn thời gian và công sức.

2.2. Thiết bị bao đường

Dùng nổi bao truyền thống được giới thiệu trong chương Kỹ thuật sản xuất thuốc viên tròn.

Dùng nổi bao đường tự động: Nổi bao Acela cota được giới thiệu trong phần bao phim, nhưng súng phun dịch được thiết kế riêng cho bao đường để khi cung cấp dịch sẽ tạo dưới dạng dòng dịch bao vào khối viên.

2.3. Quá trình bao đường

Quá trình bao đường gồm các giai đoạn:

- Bao cách ly.
- Bao nền (bao lấp cạnh).
- Bao nhẵn.
- Bao màu.
- Bao bóng.

2.3.1. Bao cách ly

Trong các công thức bao đường, nước chiếm tỉ lệ lớn. Trong khi đó nhân bao thường xốp, hút ẩm và được thiết kế để rã nhanh khi tiếp xúc với nước. Mục đích của bao cách ly là để bảo vệ nhân bao tránh được tác dụng của nước. Ngoài ra bao cách ly còn làm cho nhân bao cứng hơn.

Một số loại viên chứa chất dễ bị hỏng bởi ẩm như vitamin, kháng sinh...thì trước khi bao viên cần phải bao một lớp bảo vệ chống ẩm.

Bao cách ly là bao một lớp màng polyme lên bề mặt nhân bao. Polyme thường sử dụng gồm có shellac, zein, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl acetat phthalat và cellulose acetat phthalat. Các polyme được hoà tan trong cồn ở nồng độ 15-30% rồi rót hoặc phun vào khối viên.

Chú ý khi bao cách ly với các polyme không tan trong nước, chỉ nên dùng lượng chất bao tối thiểu đủ để có sự bảo vệ cần thiết, vì chúng thường có ảnh hưởng mạnh đến độ rã của viên.

Nếu sản phẩm yêu cầu phải bao tan ở ruột, các polyme bao tan ở ruột được sử dụng để bao cách ly và đảm bảo sao cho màng bao có độ dày cần thiết.

2.3.2. Bao nền

Mục đích làm tròn góc cạnh của viên.

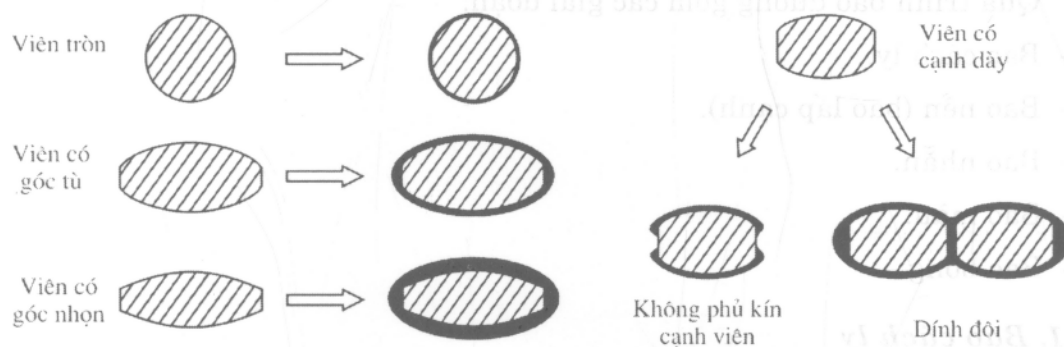
Khối lượng viên tăng lên nhiều nhất ở giai đoạn này.

Hình dạng nhân bao là yếu tố rất quan trọng đối với giai đoạn bao nền. Các viên có cạnh mỏng và góc tù là những viên thích hợp, sẽ dễ dàng được phủ kín với lượng ít chất bao. Nếu viên có cạnh dày, chất bao khó phủ kín cạnh viên và dễ xảy ra hiện tượng dính đôi (hình 1). Bao nền có thể áp dụng một trong hai phương pháp sau:

a) Phương pháp bao nền dùng bột rắc:

Dùng nồi bao truyền thống.

Đây là phương pháp truyền thống. Bao xen kẽ từng lớp dung dịch tá được dính và lớp bột rắc cho đến khi lớp bao đạt yêu cầu. Bột rắc có vai trò chống dính và tăng nhanh quá trình bồi đắp.



Hình 1. Ảnh hưởng của hình dạng viên khi bao nền

Bột để bao nền thường là bột đường, calci carbonat, magnesi carbonat, tinh bột, talc, kaolin, glucose. Các bột trên có thể dùng riêng hoặc phối hợp với nhau.

Tá được dính để bao nền thích hợp nhất là siro có nồng độ đường 50-60%, nếu nồng độ đường nhỏ hơn 50% sẽ dễ thấm ướt nhân bao, nếu cao hơn 60% sẽ dễ làm viên dính vào nhau (nếu dùng nguyên đường). Ngoài ra, có thể phối hợp thêm một số chất làm tăng độ dính của siro như gôm, gelatin, dẫn xuất của cellulose và chúng cũng có tác dụng làm cho cấu trúc lớp bao giữ được sự nguyên vẹn.

Cách tiến hành bao như sau: Cho nhân vào nồi bao, cho nồi quay. Cho từng lượng tá được dính vào viên (lượng tá được dính phụ thuộc vào số lượng, hình dạng, kích thước của viên), đảo nhẹ khối viên cho tá được dính phân phối đều lên bề mặt các viên, rồi rắc bột, đảo nhẹ khối viên, cho viên quay tự do trong nồi từ 2-5 phút, cho bột bám chắc vào nhân. Trong quá trình viên quay

có thể thổi gió nóng cho khô bề mặt viên. Lại lặp lại chu kỳ trên cho đến khi góc cạnh của viên đã được phủ nhẵn.

Trong phương pháp này, điều quan trọng là đảm bảo sự cân bằng giữa lượng dung dịch tá dược dính và lượng bột rắc sử dụng. Thiếu bột rắc, viên dễ dính vào nhau. Trong khi đó nếu bột rắc quá thừa, lớp bao sẽ kém chắc và giòn. Vì vậy phương pháp này đòi hỏi người làm phải có kỹ năng và kinh nghiệm.

b) Phương pháp dùng hỗn dịch bao nền:

Dùng nồi bao truyền thống, hoặc nồi bao đục lỗ như nồi Accela Cota (nếu tự động hoá). Hỗn dịch bao nền được hiểu đơn giản là công thức phối hợp giữa dung dịch tá dược dính và bột rắc. Như vậy để đảm bảo được cân bằng giữa tỉ lệ chất độn và khả năng dính của dung dịch. Ưu điểm của phương pháp là đơn giản, không yêu cầu người làm phải có kinh nghiệm cao và thuận lợi cho việc tự động hoá. Một số công thức hỗn dịch bao được ghi trong bảng 1.

Bảng 1. Một số công thức hỗn dịch dùng để bao nền

Công thức	I (% w/w)	II (% w/w)
Saccarose	40,0	58,25
Calci carbonat	20,0	18,45
Talc	12,0	-
Titan dioxit	1,0	1,00
Gôm acacia	2,0	-
Gelatin	-	0,01
Nước cất	25,0	22,29

Cách tiến hành bao như sau:

- Bao trong nồi bao truyền thống: Cho nhân bao vào nồi, cho nồi quay. Sấy cho nóng viên (thổi gió nóng). Tưới một lượng hỗn dịch bao vào nhân bao, đảo viên cho phân tán đều dịch bao, thổi gió nóng (dòng khí nóng có nhiệt độ khoảng 35 - 400C). Cứ làm như vậy cho đến khi lớp bao đạt yêu cầu.
- Bao trong nồi bao tự động: Cho nhân bao vào nồi, cho nồi quay, thổi gió nóng sấy nóng viên. Phun dịch vào khối viên dưới dạng nhỏ giọt, trong khi đó khối viên được tự động đảo trong nồi bao, và dịch bao được phân tán trên bề mặt viên và được làm khô nhờ luồng không khí nóng. Tốc độ phun dịch bao và lưu lượng dòng khí nóng phải phù hợp sao cho lượng dịch phải phân tán đều trên bề mặt nhân bao trước khi được làm khô, và lưu lượng dòng khí nóng phải đủ để cho khối viên không bị ướt quá sẽ gây ra hiện tượng dính kết các viên vào nhau.

2.3.3. Bao nhẵn

Mục đích làm cho bề mặt viên nhẵn để chuẩn bị cho bao màu.

Thường chỉ sử dụng siro 60-75% (hay dùng siro 3/1) đã được hâm nóng ở nhiệt độ 60-70°C để bao nhẵn. Đôi khi có thể thêm 1-5% titan dioxit làm chất cản sáng. Bề mặt lớp bao nhẵn và cản sáng là đặc biệt cần thiết khi bao màu với các phẩm màu tan trong nước.

Cách tiến hành: cho viên đã bao nhẵn và được sấy khô vào nồi bao, cho nồi quay, tưới hoặc phun từng lớp siro đã được hâm nóng vào viên, để quay tự do 510 phút và dẫn dòng không khí nóng 35-45°C vào nồi làm khô mặt viên. Tiếp tục làm như vậy cho mặt viên thật nhẵn.

2.3.4. Bao màu

Hình thức và màu sắc viên bao thể hiện chất lượng chung của sản phẩm. Do đó, bao màu được cho là giai đoạn quan trọng trong quá trình bao đường.

Các chất màu có thể chia làm 2 loại: Các phẩm màu tan trong nước (dyes) và các chất màu không tan (pigments). Tương ứng với hai loại màu là hai phương pháp bao khác nhau.

a) Phương pháp bao phẩm màu tan trong nước:

Đây là phương pháp truyền thống được dùng rất phổ biến trước những năm 1950. Để thu được lớp màu đồng nhất, người thực hiện phải rất có kinh nghiệm. Vì sự di chuyển chất màu trên bề mặt viên khi sấy dễ gây ra hiện tượng loang màu. Phương pháp này có các đặc điểm sau:

- Quá trình bao được bắt đầu với các siro (hay dùng siro 3/1) có nồng độ chất màu loãng, sau đó tăng dần nồng độ chất màu trong siro tới khi thu được lớp màu đạt yêu cầu.
- Lượng siro màu ở mỗi lần cấp dịch chỉ nên vừa đủ để thấm ướt toàn bộ bề mặt viên. Sau đó quá trình sấy phải nhẹ nhàng để hạn chế sự di chuyển màu.

Cách tiến hành: Cho viên đã bao nhẵn vào nồi bao, cho nồi quay, tưới hoặc phun từng lớp siro màu đã được hâm nóng 50-60°C vào khối viên, cho nồi quay tự to trong 3-4 phút và thổi không khí nóng vào nồi cho khô viên. Tiếp tục làm như vậy cho đến khi viên đạt yêu cầu.

Viên bao màu xong được sấy khô đến độ ẩm qui định.

Chú ý: Khi sấy viên tăng dần nhiệt độ để viên khô dần từ trong ra ngoài. Ưu điểm của các phẩm màu tan trong nước là chúng có màu sáng và đẹp. Bên cạnh đó quá trình bao gặp nhiều khó khăn:

- Khó đảm bảo đồng nhất màu trong một viên, giữa các viên và giữa các lô sản xuất. Thứ nhất do hiện tượng di chuyển màu. Thứ hai do tính chất trong suốt (độ cản sáng kém) nên chất lượng màu phụ thuộc nhiều vào độ dày lớp màu và độ nhẵn của lớp nền. Ngoài ra các phẩm màu tan trong nước thường kém bền do dễ nhạy cảm với ánh sáng.

- Thời gian bao kéo dài do dùng siro màu có nồng độ màu loãng, nên phải tiến hành nhiều lần cấp dịch (có thể tới 50 lần).

b) Phương pháp bao chất màu không tan:

Việc sử dụng các chất màu không tan thực tế đã thay thế nhiều các phẩm màu trong kỹ thuật bao được phẩm. Phương pháp này có các đặc điểm:

- Quá trình bao màu chỉ sử dụng một loại siro màu (một nồng độ duy nhất).
- Lớp màu đồng nhất đạt được chỉ sau 10-15 lần cấp dịch bao.
- Có thể sấy nhanh do không có hiện tượng di chuyển màu.

So với phương pháp dùng phẩm màu tan trong nước, phương pháp này có một số ưu điểm:

- Màu bền vững hơn và không có hiện tượng di chuyển màu.
- Dễ thu được sản phẩm có màu đồng nhất.
- Giảm đáng kể bề dày lớp bao.
- Giảm đáng kể thời gian bao.

Cách tiến hành: Cũng như bao màu tan, nhưng dịch bao là một hỗn dịch. Và thời gian bao thường nhanh hơn.

2.3.5. Bao bóng

Các chất bao bóng thường là các loại sáp (sáp ong, carnauba, candelilla), dùng dưới dạng bột mịn, dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc dạng bột nhão trong ethanol.

Quá trình bao bóng thường được tiến hành trong nồi bao có lót vải. Cần chú ý trước khi bao bóng, viên bao phải đủ khô. Hàm ẩm viên cao sẽ khó đạt độ bóng như mong muốn. Ngoài ra trong thời gian bảo quản, viên dễ bị hiện tượng đổ mồ hôi và mất độ bóng.

Cách tiến hành: cho viên đã sấy khô còn nóng vào nồi bao, cho nồi quay, đồng thời cho chất làm bóng vào, đến khi viên đạt được độ bóng thì xúc viên ra để nguội, chuyển sang đóng gói. .

2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự đồng nhất lớp bao

Trong bao đường, luôn có sự di chuyển dịch bao từ viên này sang viên khác khi chúng tiếp xúc nhau trong quá trình chuyển động xáo trộn. Nhờ đó dịch bao được phân bố đều giữa các viên. Do vậy sự đồng nhất của lớp bao không phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật cấp dịch bao, mà chủ yếu phụ thuộc vào chuyển động xáo trộn của khối viên. Cũng vì có sự di chuyển dịch bao từ viên này sang viên khác, nên không nhất thiết mỗi viên đều phải đi qua vùng được cấp dịch (khác với quá trình bao phim). Các yếu tố ảnh hưởng đến sự đồng nhất của lớp bao gồm có:

- Chất bao phải duy trì được trạng thái lỏng tới khi chúng phân bố đều khắp trên bề mặt của tất cả các viên.
- Mỗi lần cấp dịch, phải đảm bảo tất cả các viên đều được thấm ướt bởi dịch bao. Như vậy lượng dịch bao ở mỗi chu kỳ phải tăng dần để phù hợp với sự tăng kích thước viên trong quá trình bao.
- Nội bao phải có khả năng đảo viên tốt, đặc biệt tránh các điểm chết (là những vùng khối viên ít chuyển động dẫn đến viên không nhận được dịch bao).

2.5. Những khó khăn khi bao đường

2.5.1. Viên bị gãy vỡ khi bao

Quá trình bao luôn gây ra những lực va chạm và mài mòn. Do vậy, nhân bao phải có độ cứng và độ mài mòn thích hợp. Nếu không viên có thể bị vỡ trong quá trình bao. Các viên bị vỡ không chỉ đơn thuần là phế phẩm làm giảm hiệu suất bao, mà các mảnh vỡ còn là những trung tâm gây kết dính các viên nguyên vẹn, làm hỏng một phần đáng kể của mẻ bao.

2.5.2. Vỏ bao bị sút mẻ

Vỏ bao đường thường giòn và dễ bị sút mẻ. Tá được độn và chất màu không tan có xu hướng làm tăng độ giòn của lớp bao. Vì vậy không nên dùng với tỉ lệ cao. Thêm một lượng nhỏ các polyme (như các dẫn xuất cellulose, polyvinyl pyrrolidon, acacia, gelatin) sẽ giúp lớp bao giữ được cấu trúc nguyên vẹn và làm giảm hiện tượng sút mẻ.

2.5.2. Vỏ bao bị rạn nứt

Nhân bao giãn nở (tăng thể tích) trong hoặc sau khi bao làm cho vỏ bao bị nứt. Sự giãn nở có thể do nhân bao hấp thụ ẩm, hoặc do sự chùng ứng suất trong viên sau khi bị nén (hiện tượng này hay gặp với viên ibuprofen). Lớp bao cách ly có thể hạn chế sự hút ẩm. Trong khi đó sự giãn nở do ứng suất có thể khắc phục bằng cách kéo dài thời gian bảo quản nhân bao trước khi tiến hành bao.

2.5.3. Viên bao khó sấy khô

Lớp bao khó sấy khô thường là dấu hiệu có mặt đường nghịch chuyển với tỉ lệ cao (trên 5%). Sự thủy phân đường saccarose xảy ra khi siro được giữ ở nhiệt độ cao trong thời gian dài, nhất là trong môi trường acid. Ví dụ điển hình là các siro có chứa chất màu dạng lake (phẩm màu được hấp phụ lên muối nhôm, có bản chất acid).

2.5.4. Dính viên

Các công thức bao đường có độ dính rất cao, nhất là khi lớp bao bắt đầu khô. Vì vậy viên dễ bị dính vào nhau, đặc biệt với các viên có cạnh dày, hoặc viên hình con nhộng. Để hạn chế hiện tượng dính viên cần thiết kế chày cối để viên nhân có hình dạng thích hợp.

2.5.6. Màu không đều

Sự phân bố màu không đều, nhất là những màu đậm thường dễ dàng bị phát hiện (bằng mắt thường) và là nguyên nhân chính gây phế phẩm. Các nguyên nhân dẫn đến màu không đều gồm có:

- Dịch bao không được phân bố đều trong khối viên. Nguyên nhân có thể do khả năng đảo viên kém, hoặc lượng dịch bao ở mỗi lần cấp dịch không đủ để bao phủ toàn bộ bề mặt của tất cả các viên.
- Hiện tượng di chuyển màu khi sấy của các phẩm màu tan trong nước.
- Bề mặt lớp bao nền không nhẵn trước khi bao màu bằng các phẩm màu tan trong nước, làm cho lớp màu trong suốt có bề dày không đều, dẫn đến cường độ màu không đều.
- Tốc độ sấy cao khi bao màu, dẫn đến lớp màu có thể không nhẵn.

2.5.7. Viên bị mờ và đổ mồ hôi

Viên có hàm ẩm cao sau khi bao là hiện tượng hay gặp trong thực tế. Sau một thời gian bảo quản, hơi ẩm khuếch tán ra ngoài làm mặt viên mờ đi. Nếu hàm ẩm viên quá cao, hơi ẩm tụ lại trông như những giọt mồ hôi trên bề mặt viên, thường gọi là hiện tượng đổ mồ hôi.

2.5.8. Viên lõm dóm

Một trong những bí quyết để sản phẩm bao đường có chất lượng cao, là lớp màu phải đồng nhất và có bề mặt nhẵn trước khi bao bóng. Nếu không, sáp bao bóng sẽ tập trung vào các chỗ lõm trên bề mặt làm cho viên bị lõm dóm.

2.6. Một số công thức bao khác

2.6.1. Bột bao nền

- Công thức 1 (tính theo kl / kl):

Calci carbonat	80,0 %
Tinh bột	10,0 %
Bột saccarose	10,0 %

- Công thức 2 (tính theo kl / kl):

Calci carbonat	48,0 %
Glucose	25,0 %
Talc	2,0 %
Bột saccarose	25,0 %

– Công thức 3 (tính theo kl /kl):

Bột gôm arabic	4,0 %
Aerosil	16,0 %
Talc	25,0 %
Bột saccarose	20,0 %
Calci carbonat	35,0 %

2.6.2. Tá dược dính để bao nền

– Công thức 1 (tính theo kl /kl):

Gôm arabic	7,20 %
Tinh bột	7,80 %
Saccarose	54,4 %
Nước cất	30,6 %

– Công thức 2 (tính theo kl /kl):

Gelatin	31,1 %
Gôm arabic	8,3 %
Saccarose	44,2 %
Nước cất	16,2 %

– Công thức 3 (tính theo kl /kl):

Gelatin	1,2 %
Saccarose	56,5 %
Nước cất	42,3 %

– Công thức 4 (tính theo kl /kl):

Gelatin	0,25 %
Aerosil	1,70 %
Calci carbonat	13,90 %
Saccarose	53,80 %
Nước cất	30,35 %

2.6.3. Tá dược dính để bao nhãn

– Công thức 1 (tính theo kl /kl)

Talc	9,8 %
Tinh bột mì	3,0 %

Saccarose	56,4 %
Nước cất	30,8 %
– Công thức 2 (tính theo kl /kl):	
Methyl cellulose	2,2 %
Saccarose	58,9 %
Titan dioxyd	0,2 %
Aerosil	0,9 %
Nước cất	37,8 %

2.6.4. Một số trường hợp có thể dùng bột để bao nhãn cùng với tá dược dính

– Công thức 1 (tính theo kl /kl):	
Aerosil	5,0 %
Tinh bột mì	10,0 %
Talc	10,0 %
Bột saccarose	75,0 %
– Công thức 2 (tính theo kl /kl):	
Titan dioxyd	5,5 %
Aerosil	11,0 %
Bột saccarose	83,5 %

2.6.5. Hỗn dịch màu

– Điều chế dịch màu gốc:	
Chất màu (màu tan)	1,0-15,0 g
Tween 80	0,01 g
Nước cất	250 ml
Titan dioxyd	10,0 g
Siro 3/1	500 ml
– Điều chế hỗn dịch màu để bao:	
Dung dịch màu gốc	100 ml
Siro 3/1	500 ml

Cách tiến hành: Cho chất màu, tween và nước khuấy đều, thêm titan dioxyd, siro 3/1 phân tán trong 15 phút. Từ dịch màu gốc và siro 3/1 chế thành hỗn dịch màu để bao.

3. BAO PHIM

3.1. Đại cương

Bao phim là quá trình khá phức tạp có liên quan đến nhiều ngành công nghiệp khác, như hoá học polyme, công nghệ hoá chất, công nghệ sơn và chất kết dính.

Kỹ thuật bao phim là tạo một màng mỏng (khoảng 20 – 200 μm) đồng nhất có cấu trúc polyme bền vững phủ lên bề mặt nhân bao.

Kỹ thuật bao phim ra đời đã khắc phục được các nhược điểm của kỹ thuật bao đường và trở thành phương pháp phổ biến để bao các dạng thuốc rắn.

– Ưu điểm của bao phim:

- + Khối lượng vỏ bao nhỏ (thường từ 2 – 4%, có thể < 10 % trong khi vỏ bao đường thường chiếm 50 – 100% khối lượng nhân bao).
- + Nhân bao ít chịu ảnh hưởng bởi ẩm và nhiệt hơn bao đường.
- + Viên bao xong vẫn giữ được hình dạng và ký hiệu trên viên.
- + Thời gian bao ngắn, năng suất cao.
- + Vỏ bao bền vững hơn vỏ bao đường.
- + Quá trình bao đơn giản (so với bao đường), dễ tự động hoá.
- + Có thể bao được nhiều dạng thuốc: viên nén, viên nang, pellet, hạt, bột

– Nhược điểm của bao phim:

- + Độc hại gây ô nhiễm môi trường (nếu dùng dung môi hữu cơ).
- + Các polyme thường đắt tiền.

Gần đây nhờ tiến bộ của khoa học kỹ thuật, thiết bị bao phim được thiết kế có khả năng làm khô nhanh nên có thể thay thế dung môi hữu cơ bằng nước (các hệ polyme được chế phân tán trong nước). Nhưng một số dược chất bị phân huỷ khi tiếp xúc với nước, nên các dung môi hữu cơ vẫn được dùng.

3.2. Nguyên liệu dùng trong bao phim

Công thức bao phim thường có các thành phần sau:

- Chất tạo phim là polyme.
- Chất làm dẻo.
- Chất chống dính.
- Chất màu.
- Dung môi.

Dưới đây là chi tiết một số thành phần trong công thức bao phim:

3.2.1. Polyme

Polyme dùng để làm chất tạo màng thông thường phải hoà tan được trong nhiều loại dung môi khác nhau và tạo được một màng mỏng có độ bền thích hợp. Do có sẵn nhiều loại nguyên liệu bao, việc lựa chọn tá được trong bao phim linh hoạt hơn bao đường, cho phép dễ dàng điều chỉnh công thức bao theo yêu cầu từng loại nhân bao.

Dựa vào tính chất và đặc điểm của phim có thể chia ra làm ba loại chính:

- Polyme dùng để bao bảo vệ (bao màng qui ước).
- Polyme dùng để bao tan ở ruột.
- Polyme dùng để bao kiểm soát giải phóng.

Polyme là thành phần chính và có ảnh hưởng quyết định đến tính chất màng bao. Có nhiều nhóm hoá chất được sử dụng làm chất tạo màng, mỗi nhóm lại gồm nhiều loại khác nhau bởi độ nhớt và khối lượng phân tử. Khi lựa chọn polyme cần chú ý đến khối lượng phân tử vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến tính chất và độ bền cơ học của màng bao (bảng 2).

Bảng 2. Ảnh hưởng của khối lượng phân tử polyme đến tính chất màng bao

Tính chất màng	Ảnh hưởng khi tăng phân tử lượng polyme
1. Độ bền kéo	Tăng
2. Suất đàn hồi	Tăng (màng giảm tính mềm dẻo)
3. Độ bám dính	Giảm
4. Tính thấm	Ít ảnh hưởng

Hầu hết các polyme sử dụng đều có dạng vô định hình. Tính chất cơ nhiệt quan trọng của các polyme này là nhiệt độ chuyển hoá thủy tinh (T_g). Khi nhiệt độ hạ xuống dưới T_g , các phân tử polyme trở thành bất động, lúc đó polyme thể hiện nhiều tính chất của thủy tinh vô cơ như cứng, chắc và giòn. T_g có thể được hiểu đơn giản là nhiệt độ mà dưới đó polyme ở trạng thái giòn và trên đó polyme có tính dẻo. T_g ảnh hưởng đến nhiều tính chất cơ lý của polyme như độ dẻo, độ bám dính, độ nhớt, khả năng giải phóng dung môi và tính thấm.

a) Polyme dùng bao màng qui ước:

Khái niệm màng bao qui ước được dùng để mô tả các màng bao có chức năng cải thiện hình thức, tránh bụi, che giấu mùi vị, bảo vệ viên chống tác dụng của ánh sáng, độ ẩm, cách ly các dược chất tương kỵ. Phổ biến nhất là các dẫn xuất ether của cellulose, điển hình là hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) và hydroxy propyl cellulose (HPC). Màng bao HPMC khá bền và ít ảnh

hưởng tới độ rã của viên, trong khi đó màng HPC dẻo hơn và bám dính tốt hơn. Thay thế cho các dẫn xuất ether của cellulose là một số polymethacrylat tan ở pH thấp. Ưu điểm chính của các polymethacrylat là khả năng che giấu mùi vị.

Polyme dùng để bao bảo vệ là các chất tan nhanh trong môi trường dịch vị (pH<5).

Phần lớn các polyme được sử dụng dưới dạng dung dịch trong nước hoặc dung môi hữu cơ, hoặc phân tán trong dung môi dưới dạng hỗn dịch để bao.

Các polyme thường dùng:

* Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC):

HPMC có trọng lượng phân tử khác nhau thì có độ nhớt khác nhau. Loại HPMC có độ nhớt thấp có thể dùng dung môi là nước, loại độ nhớt cao dùng dung môi hữu cơ. Trên thị trường có một số loại HPMC với tên thương mại như Pharmacoat (Shin Etsu - Nhật), Methocel (Colorcon). HPMC được sử dụng rộng rãi do có nhiều ưu điểm:

- Tan trong nước, trong dung môi hữu cơ và trong dịch tiêu hoá.
- Ít ảnh hưởng đến độ rã của viên.
- Màng bao mềm dẻo, không mùi vị, bền vững.
- Dễ phối hợp với các chất màu và các polyme khác như EC.

* Hydroxy propyl cellulose (HPC):

- Tan được trong nước dưới 40°C, tan trong cồn và một số dung môi hữu cơ.
- Dễ bắt dính và làm khô nên thích hợp để bao nền.
- Tuy nhiên, khi dùng nên kết hợp với các polyme khác vì dùng riêng HPC, màng bao thường yếu.

* Hydroxy ethyl cellulose (HEC):

- Tan được trong nước, nhưng không tan trong các dung môi hữu cơ.
- Màng bao HEC hay bị dính nên phải thêm các chất chống dính khi bao.

* Methyl cellulose (MC):

- MC ít dùng hơn so với các polyme khác vì thiếu các sản phẩm thương mại có độ nhớt thấp.

* Methyl hydroxy ethyl cellulose (MHEC):

Tạo ra màng bao có tính chất tương tự như HPMC, nhưng không được dùng rộng rãi vì chỉ tan trong một số dung môi hữu cơ.

* Natri carboxy methyl cellulose (NaCMC):

- NaCMC dễ phân tán trong nước dưới dạng dung dịch keo, không tan trong dung môi hữu cơ.
- Có nhiều loại NaCMC (mặn, ngọt), có độ nhớt khác nhau.
- Màng bao NaCMC giòn, hay bị dính nên phải phối hợp với các polyme khác.

* Polyvinyl pyrrolidon (PVP):

- PVP tan trong dung môi hữu cơ, nước, dịch tiêu hoá. Khi sấy khô màng PVP trong, bóng và cứng.
- PVP rất dính do đó trong thành phần màng bao thường phải phối hợp với các polyme khác.

* Polyethylen glycol (PEG):

- PEG lỏng (200-600) làm cho màng bao dẻo dai. Dùng để làm chất dẻo hoá trong các màng khác.
- PEG rắn (900-8000) phối hợp với các polyme khác để cải thiện khả năng hoà tan của màng bao trong dịch vị (CAP), ngoài ra chúng còn được dùng với vai trò là chất dẻo hoá.
- Màng bao với PEG rắn có tính chất trơn, không mùi, không vị, không độc, có thể dùng để bao bóng.

* Polyme acrylic:

- Dùng loại Eudragit E: Poly(butyl methacrylat, (2-dimethyl aminoethyl) methacrylat, methyl methacrylat) (1:2:1).
- Loại này không tan trong nước nhưng hoà tan trong môi trường acid pH <4.
- Nguyên liệu có thể được cung cấp dưới dạng bột; dung dịch 12,5% trong isopropanol/acetone (60:40).
- Dễ bao vì có độ nhớt thấp, ít khi phải thêm chất hoá dẻo. Công thức bao thường phải thêm các chất chống dính như talc, magnesi stearat.
- Màng bao Eudragit trơn, bóng.

b) Polyme bao màng tan ở ruột:

Theo định nghĩa, màng bao tan ở ruột là những màng bao giữ được nguyên vẹn trong dạ dày, nhưng dễ dàng thấm dịch và hoà tan để giải phóng được chất khi xuống đến tá tràng. Như vậy polyme bao tan ở ruột phải đáp ứng yêu cầu chính là kháng dịch vị và dễ thấm dịch ruột.

Các polyme dùng để bao tan ở ruột thường dùng:

* Cellulose acetat phthalat (CAP):

Là ester của cellulose với acid acetic và acid phthalic, nên khi vào đến ruột bị men estheraza thủy phân làm màng bao rã ra và giải phóng được chất.

- CAP không tan trong nước, ethanol. Có thể dùng một trong các dung môi sau để bao: Aceton, ethylacetat-isopropanol (1:1), aceton-ethanol (1:1), aceton-methanol (1:1 hoặc 2:3), aceton-methyl clorid (1:3).
- Vỏ bao CAP chịu được tốt ở môi trường dạ dày, nhưng tan nhanh trong dịch ruột từ pH 6 trở lên.
- CAP dễ hao ẩm và thấm dịch vị, nên thêm các chất hoá dẻo thân dầu hoặc polyme sơ nước có thể chống ẩm tốt hơn dùng một mình.
- Các chất hoá dẻo hay được kết hợp với CAP là: Acetyl monoglycerid, diethyl phthalat, glycerin, triacetin, triacetin citrat...

Dạng pseudolatex, CAP được phân tán thành hỗn dịch trong nước có tên thương mại là Aquateric (FMC Corp.), với kích thước tiểu phân phân tán khoảng 0,2 μm , hỗn dịch bao chứa 10-30% chất rắn có độ nhớt 50-100 mPas.

* Hydroxy propyl methyl cellulose phthalat (HPMCP):

- HPMCP không tan trong nước, tan ở pH > 5. Tan trong hỗn hợp dung môi aceton /nước (95:5).
- HPMCP cần phải thêm các chất hoá dẻo như triacetin, acetyl monoglycerid, diethyl phthalat.
- Dung dịch 5-10% trong diclometan/ethanol (50:50), ethanol/nước (80:20) được ứng dụng để bao màng. Hoặc dùng các hệ dung môi sau để hoà tan hoặc phân tán HPMCP để bao: aceton/methanol (1:1), aceton/ethanol (1:1).

* Polyme acrylic:

Loại polyme dùng để bao tan ở ruột là các sản phẩm trùng hiệp của acid methacrylic và ester alkyl methacrylat. Các polyme này có gốc acid carboxylic tự do nên có thể tạo muối với các chất kiềm và tan ở pH trên 5,5.

Các polyme acrylic có nhiều loại khác nhau:

- Eudragit L100, Eudragit S100: Dạng bột màu trắng, dùng dung môi hữu cơ để bao.

Các polyme thường được sử dụng trong màng bao tan ở ruột được liệt kê trong bảng 3.

Bảng 3 là danh sách các polyme thông dụng dùng bao màng tan ở ruột. Trong đó hầu hết là những ester tổng hợp, phân tử chứa các nhóm chức có thể ion hoá giúp cho polyme tan được trong nước ở pH nhất định. Vì là các ester nên các polyme này dễ bị thủy phân trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao. Gần đây, nhiều polyme đã được chế dưới dạng các hệ phân tán (bảng 4). Đa số chúng đều ở dạng bột khô, chỉ khi dùng mới hoà tan hoặc phân tán vào nước.

Bảng 3. Các polyme dùng bao màng tan ở ruột

Polyme	pH hoà tan	Ghi chú
Cellulose acetat phthalat (CAP)	≥ 6,0	Rất dễ bị thủy phân
Cellulose acetat trimellitat (CAT)	≥ 5,5	Dễ bị thủy phân
Polyvinyl acetat phthalat (PVAP)	≥ 5,5	Ít bị thủy phân
Hydroxypropyl methylcellulose phthalat (HPMCP)	≥ 5,0	Dễ bị thủy phân
Hydroxypropyl methylcellulose		
Acetat succinat (HPMCAS)	≥ 5,5	Ít bị thủy phân
Eudragit L 100-55 (poly MA-EA 1:1)	≥ 5,5	
Eudragit L 100 (poly MA-MMA 1:1)	≥ 6,0	
Eudragit S 100 (poly MA-MMA 1:2)	≥ 7,0	

(MA: methacrylic acid; EA: ethacrylic acid; MMA: methyl methacrylat)

Bảng 4. Một số hệ polyme bao màng tan ở ruột dạng phân tán trong nước

Sản phẩm	Dạng dùng	Polyme	Ghi chú
Eudragit L30D	Hệ latex	Poly MA-EA 1:1	Hệ phân tán trong nước
Eudragit L 100-55	Hệ latex phun sấy	Poly MA-EA 1:1	Thêm kiềm khi phân tán
Aquateric	Hệ pseudolatex phun sấy	CAP	
HP-F	Bột khô	HPMCP	
Coateric	Bột khô	PVAP	Hệ đầy đủ thành phần
Acoat	Bột khô	HPMCAS	
CAP	Bột khô	CAP	Thêm kiềm khi phân tán
CAT	Bột khô	CAT	Thêm kiềm khi phân tán

c) Polyme bao màng giải phóng kéo dài:

Các chế phẩm bao màng tác dụng kéo dài thường được gọi là hệ bình chứa (reservoir system) và giải phóng dược chất theo nhiều cơ chế (khuếch tán, ăn mòn, thẩm thấu). Do vậy polyme bao màng giải phóng kéo dài cũng có nhiều loại. Xu hướng chung hiện nay là sử dụng các polyme tổng hợp có khả năng giải phóng dược chất dễ đoán trước và ổn định hơn so với các polyme tự nhiên. Cũng như các polyme bao màng tan ở ruột, nhiều polyme thích hợp cho bao màng giải phóng kéo dài đã được chuyển thành dạng phân tán trong nước (bảng 5).

Một số polyme dùng bao màng kiểm soát giải phóng dược chất:

* Ethyl cellulose (EC):

- EC là một polyme được dùng phổ biến để bao màng kiểm soát giải phóng dược chất.
- EC không tan trong nước, khi bao thường dùng một số dung môi hữu cơ để hoà tan.
- Có thể dùng riêng EC hoặc phối hợp với polyme khác như HPMC hoặc PEG để tăng sự dẻo dai cho màng bao.
- EC còn được chế dưới dạng hỗn dịch nước để bao với tên thương mại là Aquacoat ECD (FMC. Corp).

* Polyme acrylic:

Chất trùng hiệp giữa các ester của acid acrylic và acid methacrylic có chứa nhóm amonium bậc 4.

Eudragit RL 100, Eudragit RS 100 có tính thấm thấu nên dùng bao phim giải phóng chậm. Có thể dùng dung môi hữu cơ hoặc phân tán trong nước.

Các nguyên liệu này không tan trong nước và các dung dịch có pH khác nhau, nhưng chúng có thể trương nở chậm trong nước và thấm ẩm. Có thể dùng đơn lẻ hoặc phối hợp 2 loại Eudragit RL và RS, phối hợp thêm một số polyme thân nước là dẫn chất của cellulose hoặc PEG.

Bảng 5. Một số hệ polyme phân tán trong nước bao màng giải phóng kéo dài

Tên thương mại	Polyme	Ghi chú
Surelease	Ethylcellulose	Hệ đã có chất dẻo hoá
Aquacoat	Ethylcellulose	Hệ chưa có chất dẻo hoá
Eudragit NE 30 D	Poly (ethylacrylat-methylmethacrylat) (2:1)	Hệ không cần thêm chất dẻo hoá
Eudragit RL 30 D	Poly (ethylacrylat-methylmethacrylat) triethylammoniethyl methacrylat chlorid (1:2:0,2)	Hệ không cần thêm chất dẻo hoá
Eudragit RS 30 D	Poly (ethylacrylat-methylmethacrylat) triethylammoniethyl methacrylat chlorid (1:2:0,1)	Hệ không cần thêm chất dẻo hoá
-	Silicon thể đàn hồi	Cần phối hợp với PEG

3.2.2. Chất hóa dẻo

Ở điều kiện thường, các polyme có tính giòn, màng bao dễ nứt vỡ (vì nhiệt độ chuyển hoá thủy tinh của các polyme cao hơn nhiều so với nhiệt độ thường). Chất hóa dẻo làm giảm nhiệt độ chuyển hoá thủy tinh, tăng tính mềm dẻo của màng, giảm hiện tượng nứt vỡ và cải thiện khả năng bám dính của màng vào nhân bao. Một số chất hóa dẻo hay dùng được ghi trong bảng 6.

Bảng 6. Một số chất hóa dẻo thường dùng trong bao phim

Nhóm hoá chất	Ví dụ
Alcol đa chức	Glycerin Propylen glycol PEG 200-6000
Ester	Diethyl phthalat, dibutyl phthalat, dibutyl sebacat Triethyl citrat, acetyl triethyl citrat, acetyl tributyl citrat, triacetin
Các loại dầu và glycerid	Dầu thầu dầu Monoglycerid acetyl hoá Dầu dừa cắt phân đoạn

Yêu cầu cơ bản của chất dẻo hoá là tính ổn định (permanence) và tính tương hợp (compatibility). Tính ổn định yêu cầu chất hóa dẻo phải có áp suất hơi thấp và khuếch tán chậm trong màng polyme (để hạn chế sự bay hơi trong quá trình bao và trong thời gian bảo quản). Tính tương hợp nghĩa là chất hóa dẻo phải trộn lẫn được với polyme và có các cầu nối liên phân tử tương tự như các cầu nối giữa các chuỗi polyme. Do vậy việc lựa chọn chất hóa dẻo phụ thuộc nhiều vào loại polyme sử dụng. ảnh hưởng của chất hóa dẻo đối với một số tính chất của màng bao được tóm tắt trong bảng 7.

Bảng 7. Ảnh hưởng của chất hóa dẻo đối với tính chất màng bao

Tính chất màng	Ảnh hưởng khi tăng nồng độ chất hóa dẻo
Độ bền kéo	Giảm
Suất đàn hồi	Giảm (màng bao mềm dẻo hơn)
Tính bám dính	Tăng
Tính thấm	Tăng hoặc giảm phụ thuộc vào bản chất hoá học của chất hóa dẻo
Nhiệt độ chuyển hoá thủy tinh	Giảm, mức độ giảm phụ thuộc vào tính tương hợp với polyme

Khi bao màng bằng các hệ polyme phân tán trong nước, chất hóa dẻo có vai trò đặc biệt quan trọng. Vì nó thúc đẩy quá trình hợp nhất thành màng bao liên tục từ các tiểu phân polyme.

3.2.3. Chất màu

Thêm chất màu vào công thức bao để tăng vẻ đẹp và giúp phân biệt sản phẩm dễ dàng. Các chất màu sử dụng phải bền vững và an toàn, đảm bảo được phép sử dụng trong thực phẩm và dược phẩm. Trong bao phim có thể sử dụng các nhóm chất màu sau:

- Các phẩm màu tan trong nước: sunset yellow, quinoline yellow, tartrazin, erythrosin Loại này không tan trong các dung môi hữu cơ nên chỉ dùng với dung môi nước hoặc hỗn hợp dung môi có nước.
- Các chất nhuộm màu dạng lake: Là các phẩm màu tan trong nước được hấp phụ lên chất mang, thường là muối nhôm. Các chế phẩm thương mại thường chứa 10-30% phẩm màu tinh khiết. Loại này bền vững và có màu ổn định, để đảm bảo đồng nhất giữa các lô sản phẩm.
- Các chất màu vô cơ: Titan dioxyd, talc, sắt oxyd (có nhiều loại màu vàng, đỏ hoặc đen)...
- Các chất màu có nguồn gốc tự nhiên: Riboflavin, carmin, anthocyanin, chlorophyll

3.2.4. Dung môi

Dung môi dùng để hoà tan hoặc phân tán các chất bao và là phương tiện vận chuyển chúng tới bề mặt nhân bao. Một dung môi lý tưởng phải thoả mãn các yêu cầu sau:

- Hoà tan hoặc phân tán được polyme và các thành phần khác. Dịch bao tạo ra không được có độ nhớt quá lớn.
- Không màu, không mùi vị, trơ, không độc và không dễ cháy.
- Tốc độ bay hơi nhanh.
- Không gây ô nhiễm môi trường.

Các dung môi thường dùng được liệt kê trong bảng 8. Xu hướng chung hiện nay là dùng nước vì rẻ và không gây ô nhiễm. Nhiều loại polyme không tan trong nước đã được chế dưới dạng hệ phân tán trong nước.

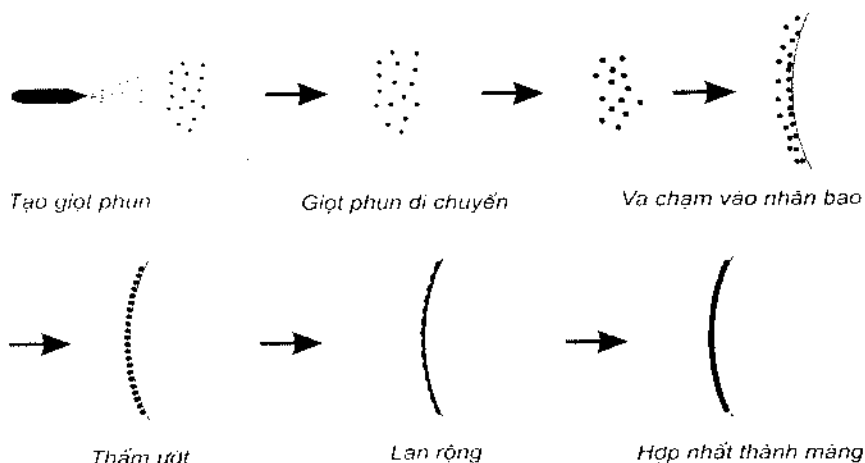
Bảng 8. Một số dung môi dùng trong bao phim

Nhóm dung môi	Ví dụ
Nước	-
Alcol	Methanol, ethanol, isopropanol
Esther	Ethyl acetat, ethyl lactat
Ceton	Aceton, methylethyl ceton
Dẫn xuất chloro của hydrocarbon	Methylen chlorid, trichloethan

3.3. Cơ chế hình thành màng bao

Trong quá trình bao màng, dịch bao được phun dưới dạng mù vào khối nhân bao. Sau đó các giọt phun sẽ thấm ướt và lan rộng ra trên bề mặt nhân bao. Dung môi bay đi, các tiểu phân chất bao hợp nhất lại thành lớp màng liên tục gắn cố định trên bề mặt nhân bao. Quá trình hình thành màng bao gồm nhiều bước có trình tự như minh hoạ ở hình 2.

Sau khi làm ướt bề mặt nhân bao, giọt phun có thể thấm sâu vào trong. Quá trình thấm phụ thuộc vào độ xốp nhân bao và độ nhớt giọt phun. Mức độ thấm có thể ảnh hưởng đến lực bám dính của màng và độ bền cơ học của viên bao.



Hình 2. Quá trình hình thành màng bao

a) Cơ chế tạo phim từ dung dịch polyme:

Quá trình tạo phim từ dung dịch polyme gồm các giai đoạn:

- Giọt phun khi chạm tới bề mặt nhân bao, chúng lan rộng và hợp nhất thành lớp màng lỏng. Dung môi bay hơi nhanh làm tăng nồng độ polyme. Thể tích lớp màng co lại.
- Dung môi tiếp tục bay hơi nhưng với tốc độ chậm hơn (phụ thuộc vào tốc độ khuếch tán dung môi qua cốt polyme) tới khi nồng độ polyme đạt tới điểm mà tại đó các phân tử polyme dừng chuyển động (được gọi là điểm hoá rắn).
- Từ các điểm hoá rắn, các phân tử polyme được gắn cố định trên bề mặt nhân bao.

Khi màng polyme đã gắn cố định trên bề mặt nhân bao, dung môi vẫn tiếp tục bay hơi nhưng với tốc độ rất chậm. Tốc độ bay hơi khi đó phụ thuộc chủ yếu vào thể tích tự do (là số các khoảng không giữa các phân tử polyme). Khi mất dần dung môi, thể tích tự do giảm dần càng hạn chế sự bay hơi tiếp dung môi. Cuối cùng thể tích tự do giảm đến mức dung môi hầu như không bay hơi thêm nữa. Để dung môi có thể tiếp tục bay hơi, cần làm nóng màng bao tới nhiệt độ cao hơn nhiều nhiệt độ chuyển hoá thuỷ tinh của polyme. Do vậy trong điều kiện thực tế không thể loại hết dung môi khỏi màng bao.

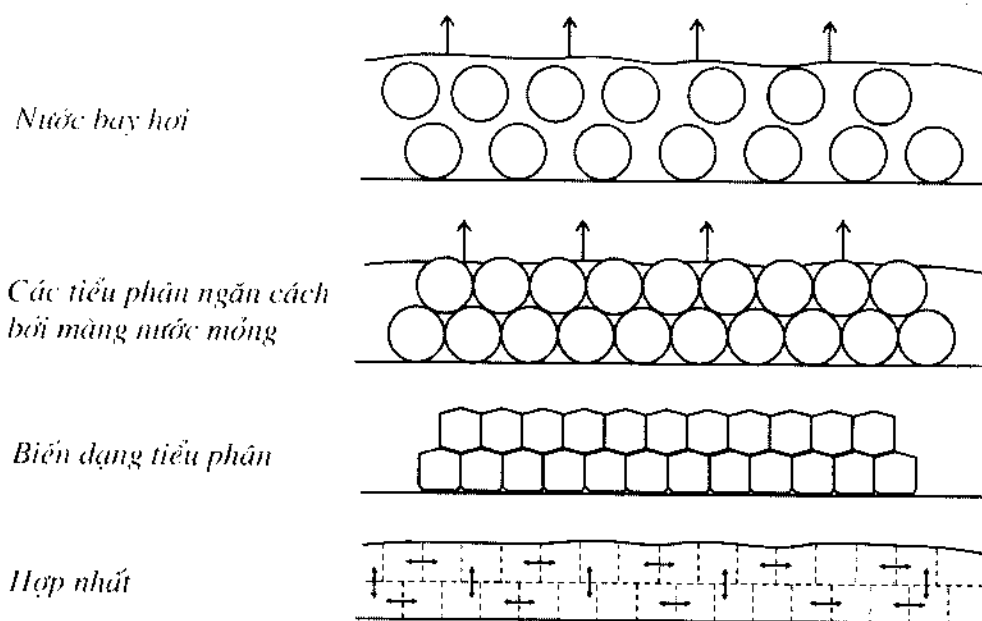
Khi dung môi bay hơi, thể tích màng bao co lại xung quanh nhân bao tạo ra ứng suất co ngót, là yếu tố liên quan đến các khiếm khuyết của màng.

b) Cơ chế tạo phim từ hệ phân tán polyme trong nước :

Nước dùng trong bao phim thực chất là môi trường phân tán chất tạo phim.

Quá trình tạo phim từ hệ phân tán polyme cần có sự hợp nhất các tiểu phân polyme thành lớp màng liên tục. Giai đoạn này phức tạp và thường kéo dài, thậm chí nhiều ngày, tùy thuộc vào công thức và các điều kiện bao. Quá trình tạo phim gồm các giai đoạn sau:

- Đầu tiên nước bay hơi nhanh, các tiểu phân polyme sắp xếp lại gần nhau, ngăn cách giữa chúng là một màng nước mỏng.
- Nước tiếp tục bay hơi. Lực mao dẫn tăng dần gây ra sự biến dạng các tiểu phân polyme. Kết quả là bề mặt tiếp xúc giữa các tiểu phân tăng lên.
- Quá trình hợp nhất xảy ra khi các phân tử polyme khuếch tán qua bề mặt tiếp xúc giữa các tiểu phân, tạo nên lớp màng liên tục (hình 3).



Hình 3. Cơ chế tạo phim từ hệ polymer phân tán trong nước

Quá trình tạo phim từ hệ phân tán polyme trong nước rất nhạy cảm với các điều kiện bao. Sự hợp nhất của các tiểu phân phụ thuộc nhiều vào thể tích tự do (thể tích tự do làm giảm diện tích tiếp xúc giữa các tiểu phân, và như vậy làm cản trở quá trình khuếch tán của các phân tử polyme qua bề mặt tiếp xúc. Do đó quá trình bao phải được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hoá thuỷ tinh của polyme (để cho thể tích tự do là tối thiểu). Tuy nhiên, khi nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hoá thuỷ tinh 20°C , hiện tượng dính viên sẽ dễ xảy ra. Như vậy, các điều kiện bao tối ưu có được trong một khoảng hẹp của nhiệt độ. Vì vậy, rất hay xảy ra hiện tượng dính viên khi bao phim bằng các hệ polyme phân tán trong nước.

Khi dùng dung môi hữu cơ chuyển sang dùng nước có một số thay đổi trong quá trình bao:

- Hệ phân tán trong nước có độ nhớt kém nên trong công thức bao có tỉ lệ chất rắn cao hơn.
- Để bay hơi nước cần nhiệt lượng lớn hơn trong quá trình bao.
- Tốc độ phun chậm hơn.

Ví dụ: với polyme là Eudragit khi chuyển từ dùng dung môi hữu cơ sang dùng nước có một số thay đổi sau:

Thành phần	Nước	Dung môi hữu cơ
Thể tích không khí (m ³ /phút/kg sản phẩm)	0,3 - 0,5	< 0,3
Nhiệt độ sấy (°C)	30 - 35	25 - 30
Tốc độ phun (g/phút/kg sản phẩm)	2 - 5	5 - 10
Chất rắn (%)	20 - 25	8 - 12
Polyme rắn trong công thức (%)	14	5

3.4. Thiết bị bao phim

Thiết bị bao phim gồm 4 bộ phận chính:

- 1- Bộ phận chứa viên và làm chuyển động viên.
- 2- Hệ thống phun dung dịch bao:
 - Phun cao áp (airless spray, hydraulic spray): Dung dịch bao phim được nén dưới áp lực lớn (50 - 150 bar) qua vòi phun phân tán thành hạt rất nhỏ vào nhân.

Tốc độ phun phụ thuộc vào 2 yếu tố: Kích thước vòi phun và áp suất phun. Thường thì có tốc độ phun khá cao do áp lực phun lớn, đường kính vòi phun cũng không được quá nhỏ vì nếu quá nhỏ sẽ gây ra hiện tượng tắc vòi phun. Vì vậy, phương pháp này thường được áp dụng với qui mô sản xuất lớn (>80 kg/mẻ bao) và khi sử dụng với dung môi hữu cơ.

Ví dụ:

- Kích thước vòi phun 0,25 mm.
- Áp suất phun 100 bar.
- Năng suất phun 250 ml/phút.

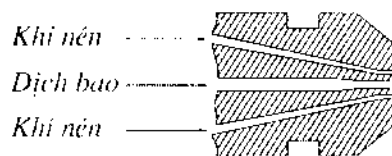
- Phun dùng khí nén: Dung dịch bao phim được phân tán qua vòi phun nhờ luồng khí nén (0,5- 3 bar).

Súng phun dùng khí nén có ống dẫn chất lỏng và ống dẫn khí nén riêng biệt. Ở đầu súng phun, khí nén được phân phối qua một nắp khí hình vòng bao quanh ống dẫn dịch bao (hình 5). Ngay khi thoát ra khỏi miệng súng phun, chất lỏng được tiếp xúc với dòng khí tốc độ cao. Nhờ lực dẫn động của dòng khí, chất lỏng tăng tốc độ chuyển động và bị phân tán thành các giọt phun mù. Để mở rộng góc phun, nắp khí còn có các lỗ ở đầu cánh, tạo ra dòng khí hướng vào hai bên dải phun, làm cho dải phun có hình ovan.

Thiết bị này được sử dụng rất phổ biến vì dễ điều chỉnh tốc độ phun. Trong qui mô sản xuất với nồi bao lớn, có thể dùng nhiều súng phun để mở rộng diện tích bao phủ của dải phun.



Hình 4. Vòi phun cao áp



Hình 5. Vòi phun dùng khí nén

– Phương pháp phun siêu âm:

Thiết bị phun siêu âm tạo ra các giọt phun nhờ năng lượng của sóng siêu âm (dao động sóng có tần số cao). ưu điểm của thiết bị này là giọt phun có kích thước đồng đều. Nhưng nó ít được sử dụng trong bao viên nén và bao hạt do khó tạo được tốc độ dòng phun mong muốn. Hơn nữa tính lưu biến phức tạp và đặc tính dễ kết dính của các dung dịch polyme dẫn đến khó kiểm soát quá trình phun và làm cho vòi phun dễ bị tắc.

3- Bộ phận cung cấp khí nóng: Sấy khô viên trong quá trình bao.

4- Bộ phận hút bụi và dung môi ra khỏi nồi bao.

Dưới đây là một số thiết bị bao phim:

1- Nồi bao truyền thống:

Nồi bao đường có trang bị hệ thống thổi khí nóng, hệ thống hút không khí ra và hệ thống phun dịch bao (hình 6).

2- Nồi bao Pellegrini:

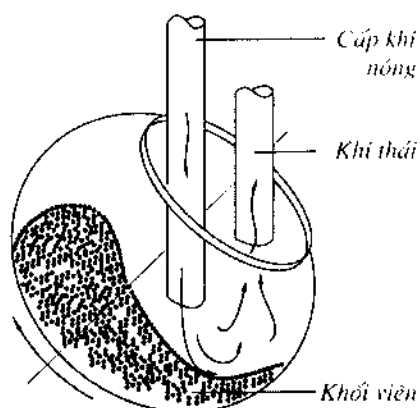
Nồi bao có góc cạnh và thanh đảo gắn trong thành nồi giúp cho sự đảo viên đều hơn. Khí nóng được phân phối đều bề mặt khối viên nhờ ống dẫn có xẻ rãnh. Các đường cấp khí và thoát khí đều được bố trí ở phía mặt sau. Cửa trước có thể mở ra để kiểm soát hoặc đóng lại tạo thành một hệ thống kín (hình 7).

3- Nồi Strunck:

Nồi Strunck có ống dẫn khí nóng và dịch bao vào nồi bao được phân tán ngầm bên trong khối viên (hình 8).

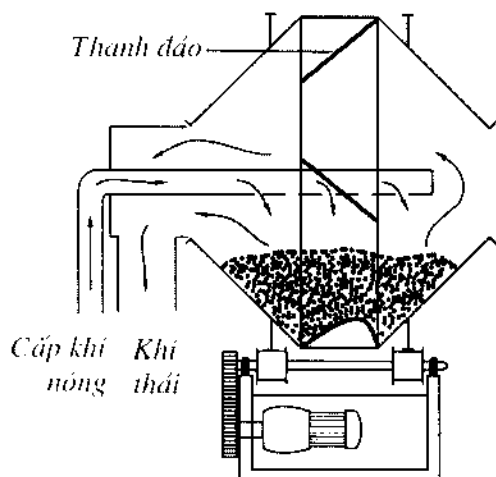
4- Nồi Accela Cota, nồi Hi-Coater, nồi Driacoater:

Ba loại nồi này được thiết kế đục lỗ trên thành nồi, không khí nóng sẽ qua các lỗ để vào khối viên, viên sẽ được sấy khô đều hơn. Dung môi, khí thải cũng được hút qua các lỗ này ra ngoài.

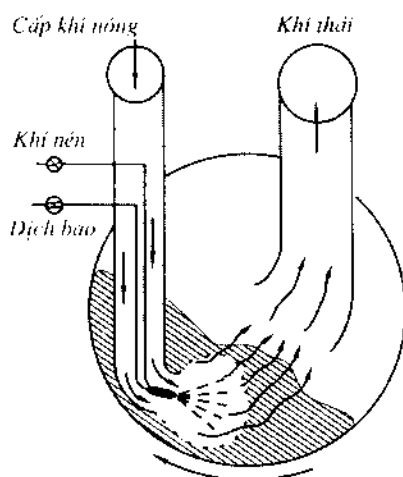


Hình 6. Nồi bao qui ước

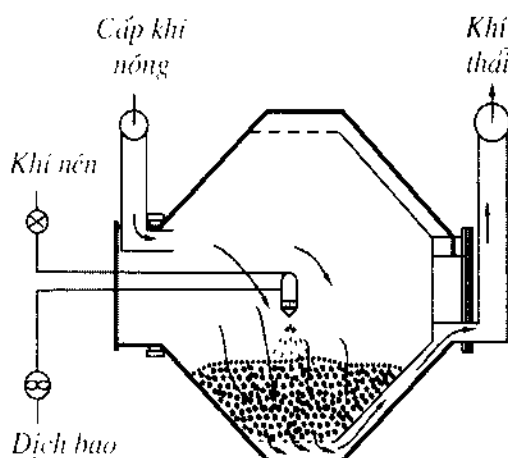
Nồi bao Driacoater có cấu tạo khá đặc biệt. Các thanh gờ rộng đục lỗ được gắn quanh thành nồi vừa có chức năng đảo viên, vừa làm nhiệm vụ phân phối khí nóng để sấy viên. Khi nồi bao quay, các thanh gờ đó nhúng chìm vào khối viên. Không khí nóng thổi ra làm khối viên chuyển động, do đó hiệu suất sấy tăng lên (hình 11).



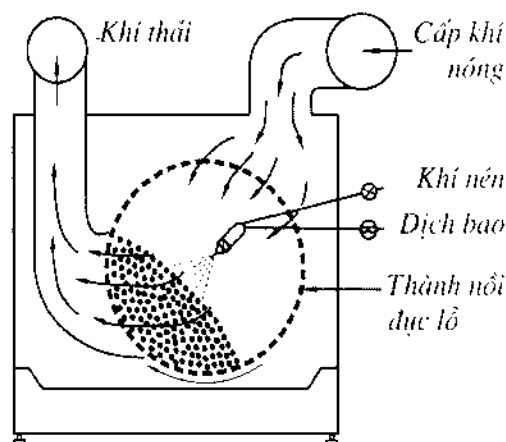
Hình 7. Nồi bao Pellegrini



Hình 8. Nồi bao Strunck



Hình 9. Nồi bao Hi-Coater

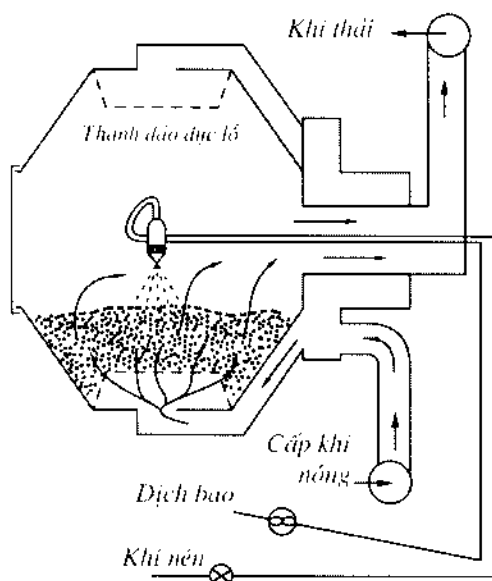


Hình 10. Nồi bao Accela Cota

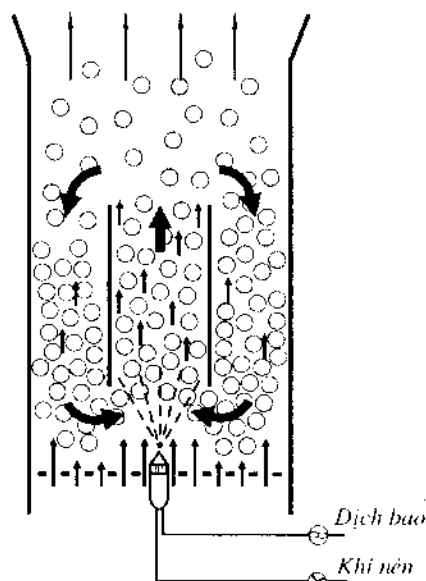
5- Cột bao tầng sôi

Thiết bị bao tầng sôi là những hệ thống có hiệu suất sấy tối đa. Nguyên lý hoạt động dựa trên phát minh của Wurster (hình 12). Khối viên đặt tới chuyển động tầng sôi trong một buồng sấy hình trụ nhờ dòng khí nóng thổi từ dưới lên trên. Dòng khí được phân phối qua một đĩa đục lỗ sao cho ở giữa cột các viên chuyển động nhanh hơn. Sau đó chúng rơi về phía thành buồng bao rồi đi xuống dưới để lặp lại chu kỳ tiếp theo. Dịch bao được phun liên tục từ dưới lên qua một vòi phun lắp ở phía dưới. Cũng có trường hợp vòi phun lắp ở

phía trên buồng bao và phun dịch từ trên xuống. Sản phẩm bao trong thiết bị tầng sôi có lớp màng đồng nhất và nhẵn hơn so với bao trong nồi bao, nhưng các viên đem bao phải đạt yêu cầu khá cao về độ cứng và độ mài mòn.



Hình 11. Nồi bao Driacoater



Hình 12. Cột bao tầng sôi Wurster

3.5. Kỹ thuật bao phim

3.5.1. Chuẩn bị

a) Thiết lập công thức cho dung dịch bao:

Lượng chất bao được tính căn cứ vào khối lượng của màng bao trên diện tích bề mặt viên.

Thiết lập công thức bao phụ thuộc vào:

- Tính chất của polyme.
- Yêu cầu của màng bao: màng bao bảo vệ, màng bao tan ở ruột hay màng bao giải phóng chậm.
- Tính chất của dược chất.
- Màu sắc của màng bao.

Viên bao phim phải đạt được một độ dày nào đó. Vì vậy khối lượng dịch bao phụ thuộc vào diện tích bề mặt nhân.

Gọi: A: Diện tích bề mặt 1 viên (mm^2).

d: Đường kính của viên (mm).

h: Chiều cao của viên (mm).

Tính diện tích bề mặt viên:

- Đối với viên nén trụ dẹt: $A = \pi \left(d.h + \frac{1}{2}d^2 \right)$ (mm²).
- Viên nang, viên nén hình thuôn: $A = \pi.d.h$ (mm²).
- Dạng hình cầu: hạt, pellet, viên tròn: $A = \pi.d^2$ (mm²).

Gọi L là số mg chất rắn tạo thành trên 1 cm².

- Màng bao bảo vệ thân nước thường có độ dày: 24 mg /cm².
- Màng bao bảo vệ sơ nước thường có độ dày: 12 mg /cm².
- Màng bao tan ở ruột thường có độ dày: 35 mg /cm².

Hoặc trong quá trình nghiên cứu tìm ra L.

Khối lượng chất rắn Q tạo phim cho mẻ sản xuất n viên:

$$Q = L \left(\text{mg} / \text{cm}^2 \right) A \left(\text{mm}^2 \right) 10^{-2} . n$$

Chú ý: Bù lượng hư hao trong quá trình sản xuất từ 5 - 10%.

b) Pha chế dịch bao:

Dịch bao thường là các hỗn dịch trong dung môi với nồng độ 5-15%.

Do vậy pha chế dịch bao theo phương pháp pha chế hỗn dịch.

- Thường ngâm polyme trong dung môi một thời gian cho trương nở.
- Các chất rắn được phân tán trong dung môi bằng máy khuấy tốc độ cao.
- Sau đó dịch bao được lọc qua cỡ rây 0, 25 mm và khuấy liên tục trong quá trình bao.

c) Chuẩn bị viên bao:

- Viên phải đạt được các tiêu chuẩn của viên đem bao.
- Viên phải được sấy nóng trước khi bao.

3.5.2. Quá trình bao

a. Tiến hành bao phim trong nồi bao:

- Cho viên vào nồi bao, cho nồi quay, hút bụi do viên tạo ra.
- Thổi gió nóng sấy viên.
- Phun dung dịch bao vào viên với tốc độ sao cho viên được sấy khô liên tục. Nếu viên bị ướt thì ngừng phun vài phút cho viên khô.
- Cuối cùng có thể bao bóng bằng dung dịch PEG 6000.
- Sấy viên đến độ ẩm qui định.

b. Bao trong cột bao tầng sôi:

- Cho nhân vào phòng làm việc của máy. Thổi không khí nóng vào theo chiều từ dưới lên với áp lực sao cho nhân chuyển động thành dòng trong phòng làm việc, để nhân bao lần lượt qua vòi phun dịch bao.
- Phun dịch bao qua vòi phun.
- Nhân bao được sấy khô ngay do dòng không khí nóng.

Ưu điểm của phương pháp bao bằng thiết bị tầng sôi: Quá trình bao nhanh, liên tục được chất tiếp xúc với ẩm và nhiệt trong thời gian ngắn nên ít bị ảnh hưởng đến chất lượng.

c. Quá trình bao (gồm 3 quá trình diễn ra đồng thời):

- Phun dịch bao.
- Đảo viên.
- Sấy khô.

Để đảm bảo chất lượng màng bao, quá trình bao phải được tiến hành trong các điều kiện sao cho:

- Đảm bảo sự cân bằng giữa tốc độ cấp dịch bao và tốc độ sấy.
- Đảm bảo sự đồng nhất trong việc phân phối dịch bao trên bề mặt nhân bao.

1- Quá trình phun dịch bao:

Dịch bao được phun dưới dạng phun mù vào nhân bao, tạo điều kiện cho quá trình đảo đều viên và sấy khô. Có thể phun liên tục hay ngắt quãng theo các phương pháp:

- Phương pháp phun cao áp (thường là phun ngắt quãng).
- Phương pháp phun dùng khí nén (phun liên tục).
- Phương pháp phun dịch nhờ siêu âm.

Hiện nay phương pháp phun dùng khí nén được dùng phổ biến trong công nghiệp. Dịch bao được phun vuông góc với bề mặt viên tại vị trí cao phía trên trong nồi bao, cách mặt viên 15 - 20 cm. Kích thước của giọt phun ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng màng bao. Để điều chỉnh giọt phun cho phù hợp cần xem xét: áp lực khí nén, tốc độ phun, độ nhớt dịch bao, loại súng phun và khoảng cách từ súng phun đến bề mặt nhân bao. Nếu dịch phun quá mịn thì sẽ hao nhiều dịch bao. Nếu dịch bao phun quá thô thì bề mặt màng bao sẽ không nhẵn. Nếu dịch bao bị nhỏ giọt vào khối viên sẽ dễ gây hiện tượng dính viên.

2- Đảo viên:

Trong quá trình bao, khối viên luôn được đảo đều để đảm bảo dịch bao được phân bố đồng nhất. Quá trình đảo viên còn hạn chế được các viên dính vào nhau và làm thuận lợi cho quá trình sấy.

Hình dạng nổi bao, tốc độ quay, cấu tạo cánh đảo và cỡ mẻ đều có ảnh hưởng đến sự xáo trộn của khối viên. Tốc độ quay không chỉ ảnh hưởng đến khả năng đảo đều viên, mà còn ảnh hưởng đến vận tốc chuyển động của viên khi nó đi qua vùng phun dịch. Nổi bao quay quá chậm có thể gây hiện tượng quá ướt cục bộ và dính viên. Tốc độ quay quá nhanh có thể làm cho viên bị sút mẻ và màng bao kém hoàn thiện. Tốc độ 10-15 vòng /phút thường được sử dụng trong các nổi bao lớn và dịch bao là dung môi hữu cơ. Tốc độ quay chậm hơn (3-10 vòng /phút) đối với dung môi nước để phù hợp với tốc độ phun dịch chậm vì khả năng bay hơi kém của nước.

Hình dạng viên cũng là yếu tố ảnh hưởng đến quá trình đảo đều. Một số hình dạng viên có thể chuyển động tự do trong khi một số khác cần có những cánh đảo hỗ trợ. Các cánh đảo đôi khi cũng là những nguyên nhân gây vỡ viên nếu không được lựa chọn và sử dụng cẩn thận.

3- Sấy khô viên:

Các giọt phun khi chạm tới nhân bao phải ở trạng thái đủ lỏng để thấm ướt và lan rộng trên bề mặt nhân. Giọt phun khi gần khô thường có độ dính rất lớn, nên bắt buộc chúng phải được sấy khô gần như ngay khi tiếp xúc với bề mặt nhân bao, nếu không sẽ dẫn đến hiện tượng dính viên.

Nhiệt độ, độ ẩm và lưu lượng khí sấy là những thông số cần kiểm soát để đạt được điều kiện sấy tối ưu. Thông thường nhiệt độ sấy càng cao, dung môi bay hơi càng nhanh và thời gian bao càng ngắn. Nhưng giới hạn trên của nhiệt độ sấy phụ thuộc vào mức độ nhạy cảm với nhiệt của nhân bao và của chất tạo màng.

3.6. Các khiếm khuyết của màng bao

3.6.1. Màng bao bị nứt và bong

Ứng suất phát sinh trong màng bao là nguyên nhân của một số khuyết tật có liên quan tới bao phim viên nén, như hiện tượng nứt rạn và bong màng. Trong quá trình bao và trong thời gian bảo quản, viên bao thường chịu tác động của ba loại ứng suất sau:

- Ứng suất cơ ngót: Là ứng suất hình thành do sự co thể tích của màng khi dung môi bay hơi.
- Ứng suất nhiệt: Là ứng suất phát sinh do thay đổi nhiệt độ trong quá trình bao, kết quả của chênh lệch hệ số giãn nở nhiệt của màng bao và của nhân bao.
- Ứng suất thể tích: Là ứng suất tạo ra do thay đổi thể tích của nhân bao khi mất nước hoặc khi hấp thụ ẩm.

Nếu ứng suất tạo ra bởi các yếu tố này lớn hơn độ bền kéo của màng thì xảy ra hiện tượng rạn nứt, phá huỷ sự nguyên vẹn của màng. Nếu ứng suất vượt quá lực bám dính giữa màng bao với nhân bao, hiện tượng bong cục bộ có

thể xảy ra. Tăng độ bền kéo của màng bằng cách sử dụng các polyme có phân tử lượng lớn hoặc phối hợp các polyme với nhau. Trong khi đó có thể giảm ứng suất bằng cách thay đổi loại hay tỉ lệ chất dẻo hoá và tỉ lệ chất rắn trong công thức.

Các thông số qui trình bao, điều kiện bảo quản thành phẩm, tính thấm nước của màng và mức độ hút ẩm của nhân bao là những yếu tố quan trọng trong phát sinh ứng suất dọ dẫn nở nhân bao và gây ra các khuyết tật màng bao.

3.6.2. Dính viên và thủng màng

Hiện tượng quá ướt làm viên dính vào nhau hoặc dính vào nội bao. Sau đó chúng có thể tách ra do chuyển động xáo trộn. Tại điểm tiếp xúc một mảnh màng bao có thể bị dính vào nội bao hoặc dính vào viên khác gây ra thủng màng. Khối viên quá ướt khi tốc độ phun dịch vượt quá khả năng sấy. Nếu góc phun quá hẹp, dịch bao tập trung tại một chỗ sẽ gây ra quá ướt cục bộ. Ngoài ra nếu hình dạng viên không thích hợp, công thức bao thiếu tá được chống dính hoặc khả năng đảo viên kém cũng gây ra dính viên và thủng màng.

3.6.3. Mặt viên thô ráp

Thông thường, màng bao luôn có độ nhám bề mặt nhất định, nhưng không thấy rõ bằng mắt thường. Hiện tượng quá thô ráp (có thể thấy rõ bằng mắt thường) là hậu quả của sự bay hơi dung môi sớm và quá mức (hiện tượng sấy phun), làm giảm mức độ lan rộng của các giọt phun trên bề mặt viên. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể do các yếu tố sau:

- Tốc độ phun dịch quá chậm.
- Nồng độ polyme hoặc tỉ lệ chất rắn quá cao.
- Nhiệt độ và lưu lượng không khí sấy quá cao.
- Áp suất khí phun quá thấp.
- Khoảng cách từ súng phun đến khối viên quá xa.

Cạnh viên bị mài mòn

Quá trình đảo viên luôn gây ra những lực mài mòn. Lực này tăng khi khối lượng mẻ bao lớn và kích thước viên to. Cạnh viên là vị trí dễ bị mài mòn nhất, dẫn đến một phần nhân bao bộc lộ ra ngoài. Nguyên nhân có thể do nhân bao có độ mài mòn lớn, cạnh viên có gờ (ba-via) hoặc do màng bao quá giòn không bảo vệ được cạnh viên.

4. BAO VIÊN BẰNG MÁY DẬP VIÊN

Dùng máy dập viên quay tròn để bao viên. Có hai loại máy:

4.1. Máy kép

Như máy Drycota của hãng Manesty gồm hai máy dập viên ghép lại.

Quá trình tiến hành như sau:

- Chuẩn bị các dược chất và tá dược cần thiết để làm viên nén (nhân bao), tiến hành như quá trình sản xuất viên nén đến giai đoạn bao trơn hạt để dập viên.
- Các chất dùng để bao cũng được tiến hành làm hạt và bao trơn để riêng.
- Hạt làm nhân bao đưa vào phễu của máy thứ nhất để dập viên như bình thường, viên tạo thành theo máng dẫn đưa sang máy thứ hai để bao.

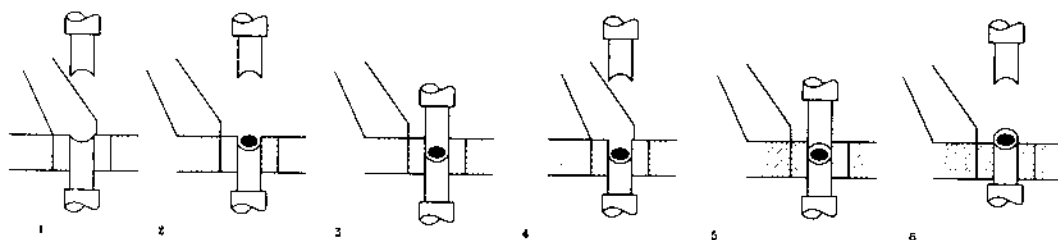
4.2. Máy đơn

Prescoter của hãng Kilian.

Viên làm nhân để dập riêng sau đưa vào máy dập viên để bao.

Quá trình bao viên bằng máy dập viên có thể chia làm 6 bước:

- 1- Chày dưới hạ xuống, phễu phân phối hạt nạp hạt vào cối đủ để làm nửa lớp áo bao.
- 2- Chày dưới tiếp tục hạ xuống nhân bao được đưa vào cối.
- 3- Chày trên hạ xuống nén nhân vào vỏ bao.
- 4- Chày trên đi lên, chày dưới hạ xuống, cối chuyển dịch sang vị trí dưới phễu phân phối hạt và được đóng đầy lớp vỏ trên.
- 5- Chày trên hạ xuống, dập lớp vỏ bao trên vào nhân.
- 6- Chày trên đi lên, chày dưới đi lên và đẩy viên thuốc ra ngoài.



Hình 13. Quá trình bao viên bằng máy dập viên

Ưu điểm của phương pháp bao viên bằng máy dập viên:

- Toàn bộ quá trình bao viên đều khô, do đó rất thuận tiện cho các viên chứa dược chất dễ bị hỏng bởi ẩm và nhiệt như penicilin, vitamin C.
- Màng bao rất nhanh.
- Có thể tự động hoá toàn bộ quá trình sản xuất.
- Có thể in chữ hoặc ký hiệu trên mặt lớp vỏ bao.

5. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA VIÊN BAO

5.1. Viên bao màng bảo vệ

- Tính chất: Bề mặt nhẵn, thường có màu và được đánh bóng. Lấy một phần viên đã bể gãy, đem quan sát dưới thấu kính, thấy rõ nhân được bao bằng một lớp hay nhiều lớp.

- Độ tan rã: Phải đáp ứng yêu cầu thử độ rã của viên nén và viên nang.

Viên bao phim phải rã trong vòng 30 phút. Viên bao đường phải rã trong vòng 60 phút. Đối với viên bao đường, nếu có viên nào không tan rã thì thử lại với 6 viên khác, thay nước bằng dung dịch HCl 0,1 M.

Chế phẩm đạt nếu cả 6 viên đều rã hết.

- Độ đồng đều khối lượng (theo qui định của thuốc viên nén và chuyên luận riêng)
- Định lượng và các yêu cầu kỹ thuật khác (theo qui định của thuốc viên nén và chuyên luận riêng)

5.2. Viên bao tan ở ruột

- Tính chất: Viên được bao bằng lớp bao bền với dạ dày phải đạt các tính chất chung của viên bao.
- Độ rã: Môi trường thử: dung dịch HCl 0,1N trong 2 giờ không có hiện tượng hỏng màng. Sau đó thay môi trường thử bằng dung dịch đệm phosphat pH 6, 8 trong 1 giờ, yêu cầu cả 6 viên rã hết.
- Độ đồng đều hàm lượng, định lượng, và các yêu cầu khác (theo qui định của thuốc viên nén và chuyên luận riêng)

5.3. Viên nén thay đổi giải phóng hoạt chất: (theo qui định chung của thuốc viên nén và chuyên luận riêng).

6. ĐÓNG GÓI BẢO QUẢN VÀ NHÃN THUỐC VIÊN

- Hình thức đóng gói
 - + Đóng viên trong các chai, lọ bằng chất dẻo hoặc thủy tinh.
 - + Đóng gói bằng cách ép vỉ nhôm, vỉ chất dẻo và hàn kín bởi nhiệt.

Những hình thức đóng gói trên có khả năng bảo vệ viên chống vỡ nát, chống ẩm và nhiễm bẩn.

- Nhãn của đồ đựng thuốc phải ghi: ngoài qui định chung phải ghi rõ: viên bao đường, viên bao tan ở ruột hay viên bao phim.

Tài liệu đọc thêm

1. Bộ môn Công nghiệp Dược (1997), *Kỹ thuật sản xuất thuốc*, Phần 1.
2. Bộ môn Bào chế (2005), *Một số chuyên đề về bào chế hiện đại*, Nhà xuất bản Y học.

3. Arthur H. Kibbe (2000), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association Washington DC.
4. Graham Cole (1995), *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis Ltd, UK.
5. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz (1990), *Pharmaceutical dosage forms*, vol.3, Marcel Dekker INC.
6. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig (1986), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nêu yêu cầu của lớp vỏ bao và viên nén đem bao?
2. Trình bày các giai đoạn trong bao đường, những khó khăn khi bao đường và cách khắc phục?
3. Kể tên các nhóm tá dược thường dùng trong bao phim? (vai trò? kể tên một vài tá dược trong từng nhóm?)
4. Trình bày cấu tạo cơ bản của thiết bị dùng trong bao phim? Kể tên một vài thiết bị bao phim?
5. Trình bày kỹ thuật bao phim? Các khiếm khuyết của màng bao và cách khắc phục?
6. Nêu nguyên tắc bao viên bằng máy dập viên?
7. Nêu tiêu chuẩn chất lượng viên bao và phương pháp kiểm tra?

KỸ THUẬT SẢN XUẤT THUỐC VIÊN NANG

MỤC TIÊU

1. *Nêu được khái niệm, đặc điểm, thành phần của viên nang cứng và viên nang mềm.*
2. *Trình bày được các giai đoạn và sơ đồ quy trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay.*
3. *Trình bày được các giai đoạn và sơ đồ quy trình sản xuất viên nang cứng.*
4. *Trình bày được các tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá viên nang cứng và viên nang mềm.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Viên nang mềm được hai dược sĩ người Pháp là Mothes và Du Blanc sáng chế vào năm 1834. Viên nang cứng được một dược sĩ người Pháp là Lehuby, phát minh vào năm 1846. Do có nhiều ưu điểm, thuốc viên nang ngày càng phổ biến và được sử dụng rộng rãi.

1.1. Khái niệm

Theo Dược điển Việt Nam III, thuốc nang là dạng thuốc uống chứa một hay nhiều hoạt chất trong vỏ nang cứng hay mềm với nhiều kiểu dáng và kích thước khác nhau. Vỏ nang được làm từ gelatin và có thể được thêm các chất phụ gia không gây độc hại cho cơ thể người.

Viên nang là một dạng thuốc phân liều gồm:

- Dược chất đã được bào chế ở dạng thích hợp.
- Vỏ rỗng (thường được làm từ gelatin).

Viên nang chủ yếu dùng để uống, ngoài ra còn dùng để đặt trực tràng, đặt âm đạo.

1.2. Phân loại

Dựa vào thể chất của vỏ nang, người ta chia viên nang thành 2 loại:

- Viên nang cứng.

- Viên nang mềm.

Ngoài ra thuốc viên nang còn có các loại khác như:

- Viên nang tan ở ruột.
- Viên nang giải phóng dược chất có kiểm soát.

Viên nang tan ở ruột là các nang cứng hoặc nang mềm có vỏ bền vững với dịch dạ dày, tan trong dịch ruột hoặc các nang chứa các hạt nhỏ được bao lớp polyme tan trong dịch ruột.

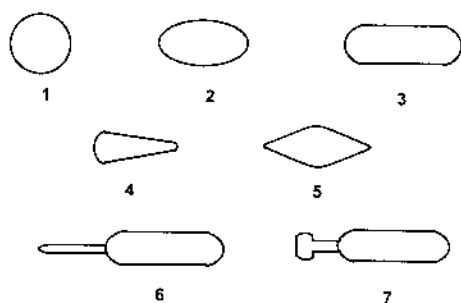
Viên nang giải phóng dược chất có kiểm soát có thể là nang cứng hoặc nang mềm có vỏ nang hoặc thuốc trong nang hoặc cả hai thành phần, được bào chế đặc biệt, để kiểm soát tốc độ hoặc vị trí giải phóng dược chất trong cơ thể.

2. VIÊN NANG MỀM

2.1. Khái niệm

Viên nang mềm (soft capsule, soft gelatin capsule, softgel) là dạng thuốc phân liều, hình dạng khác nhau (hình 1) gồm hai phần chính:

- Dược chất được bào chế ở dạng thích hợp, thường là dạng lỏng (như dung dịch, hỗn dịch, dạng bột nhão, nhũ tương).
- Vỏ kín, có thể chất mềm dẻo, đàn hồi điều chế từ gelatin.



Hình 1: Hình dạng của nang mềm

1. Hình tròn; 2. Hình oval; 3. Hình thuôn;
4. Hình viên đạn; 5. Hình thoi; 6. Hình ống;
7. Dạng twist-tube

2.2. Ưu nhược điểm của viên nang mềm

2.2.1. Ưu điểm

- Sinh khả dụng cao hơn so với dạng viên nén quy ước. Hỗn hợp dược chất nạp trong nang là dạng lỏng, diện tích tiếp xúc của dược chất với môi trường hoà tan lớn, dược chất nhanh chóng được hoà tan và hấp thu.
- Tuổi thọ sản phẩm dài, điều này do dược chất được bọc trong vỏ kín, có màu, chất cản quang nên hạn chế được các quá trình oxy hoá, quang phân...
- Đa dạng về màu sắc, hình dạng, kích thước và cách sử dụng.
- Độ đồng đều phân liều cao, thích hợp để bào chế các thuốc có hoạt tính và độc tính cao.
- Viên dễ sử dụng.

2.2.2. Nhược điểm

- Chi phí sản xuất cao hơn so với viên nén.
- Cần thiết bị đặc biệt.

2.3. Thành phần viên nang mềm

2.3.1. Thành phần vỏ nang

Vỏ viên nang mềm có thành phần chủ yếu gồm:

a. Gelatin:

Gelatin chiếm tỷ lệ khoảng 40 - 50 % trong dung dịch vỏ ướn. Gelatin là sản phẩm thu được bằng cách thủy phân không hoàn toàn collagen có trong da, gân, xương của động vật. Tùy tác nhân thủy phân sử dụng mà có hai loại gelatin khác nhau, đều được sử dụng để làm vỏ viên nang mềm. Dùng tác nhân thủy phân là acid thu được gelatin loại A (điểm đẳng điện khoảng 7 - 9), nếu thủy phân bằng kiềm thì thu được gelatin B (điểm đẳng điện là 4,7 - 5,3). Gelatin được sử dụng làm vỏ nang mềm rất thuận lợi vì có 4 đặc tính cơ bản quan trọng sau:

- Không có độc tính.
- Dễ tan trong đường tiêu hoá.
- Dễ tạo được màng phim bền.
- Gel hóa ở nhiệt độ phòng.

Gelatin có thể tan trong nước và gel hoá ở nhiệt độ phòng, đây là một ưu điểm lớn khi sử dụng làm vỏ nang. Đối với dung dịch gelatin, chỉ cần thay đổi nhiệt độ trong một khoảng nhỏ, gelatin sẽ chuyển từ dạng dung dịch sang dạng gel, vì vậy, dễ dàng và thuận lợi tạo màng phim. Trong khi đó, với những nguyên liệu tạo phim khác, để tạo màng cần phải thay đổi nhiệt độ trong khoảng lớn, hoặc phải sử dụng dung môi hữu cơ để hoà tan.

Hai đặc tính quan trọng của gelatin quyết định khả năng tạo màng của gelatin:

- Độ bền gel.
- Độ nhớt của gel.

b. Chất hoá dẻo

Chất hóa dẻo sử dụng với tỷ lệ khoảng từ 20 -30 % trong dung dịch vỏ nang ướn, tỷ lệ chất hoá dẻo quyết định độ cứng của vỏ nang. Các chất hóa dẻo thường dùng là glycerin; propylen glycol, sorbitol, ngoài vai trò làm cho vỏ nang mềm dẻo, chất hoá dẻo còn có ảnh hưởng đến độ hoà tan, độ ổn định về mặt vật lý, hoá học của vỏ nang...

c. Nước:

Nước thường chiếm tỷ lệ từ 30 - 40% trong công thức của dung dịch vỏ nang ướt, tỷ lệ nước cần dùng phụ thuộc vào độ nhớt của gelatin được sử dụng. Sau khi đóng nang, lượng nước thừa trong vỏ nang được loại nhờ quá trình làm khô đến khi độ ẩm của vỏ nang còn lại khoảng 6-10%.

d. Chất màu:

Chất màu được sử dụng để tạo màu đặc trưng cho viên, thường sử dụng các chất màu tan hoặc màu lake không tan. Có thể sử dụng một loại hoặc kết hợp nhiều loại màu để tạo viên nang có màu sắc mong muốn, theo nguyên tắc màu của vỏ nang giống hoặc đậm hơn màu của dịch nhân.

e. Các tá dược khác:

Trong thành phần của vỏ nang, có thể sử dụng một số tá dược khác như:

- Chất cản quang (titan dioxyd khoảng 0,05%).
- Các chất mùi (ethyl vanilin), chất bảo quản (các paraben) với tỷ lệ thích hợp.

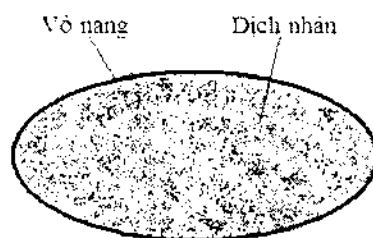
2.3.2. Thành phần dịch nhân

Dịch nhân thường ở dạng lỏng (dung dịch, hỗn dịch, bột nhão, nhũ tương) và theo nguyên tắc dịch nhân không hoà tan được vỏ. pH của dịch nhân thường được điều chỉnh trong khoảng 2,5-7,5.

Do dịch nhân phải không hòa tan được vỏ, vì thế thường sử dụng các dung môi không tan trong nước như: dầu thực vật, dầu khoáng, các este lỏng... Ngoài ra một số dung môi đồng tan trong nước như polyethylen glycol 400 và triacetin cũng có thể được sử dụng bào chế dịch nhân. Propylen glycol và glycerin chỉ nên sử dụng với tỷ lệ thấp 5-10%, do chúng có thể khuếch tán vào vỏ nang và làm biến dạng vỏ. Trong công thức dịch nhân còn có thể có các chất để điều chỉnh thể chất (dầu thực vật hydrogen hóa, sáp ong...), hoặc chất nhũ hóa (lecithin, sáp ong...).

Dịch nhân có thể được bào chế dưới các dạng khác nhau (chủ yếu là dung dịch và hỗn dịch), được nghiên cứu và thiết kế nhằm mục đích:

- Đảm bảo sự ổn định hóa lý của dịch nhân và của sản phẩm.
- Tăng sinh khả dụng cho dạng thuốc.
- Thuận lợi cho quá trình sản xuất.



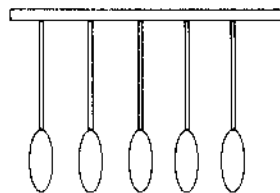
Hình 2: Các thành phần của viên nang mềm

2.4. Các phương pháp sản xuất viên nang mềm

2.4.1. Phương pháp nhúng khuôn

Nhúng khuôn là phương pháp sản xuất viên nang mềm thủ công, năng suất tạo nang thấp.

Khuôn tạo vỏ thường được chế tạo bằng kim loại, có hình phù hợp với hình dạng của viên nang cần tạo (tròn, elip, trái xoan) và được gắn vào một giá đỡ để cầm (hình 3). Nhúng khuôn vào dung dịch vỏ nang (duy trì ở nhiệt độ 40 - 50°C) trong vài giây, nhấc lên và xoay tròn để dịch tạo vỏ nang bám đều vào khuôn. Để nguội,

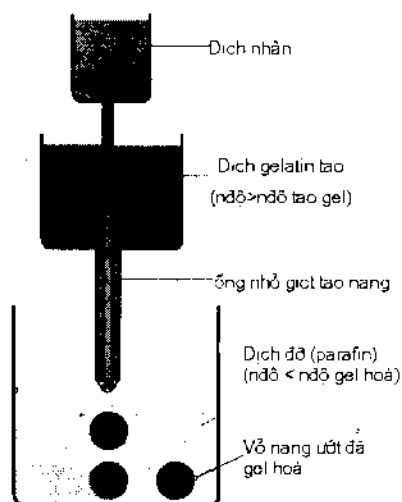


Hình 3: Khuôn nhúng

cắt đầu nang và tháo vỏ nang ra khỏi khuôn. Làm khô vỏ nang bằng khí khô ở điều kiện nhiệt độ 20 - 25°C, độ ẩm tương đối 25 - 30%. Vỏ nang khô được nạp dịch nhân bằng cách sử dụng một bơm tiêm thích hợp. Tiếp theo nang được hàn kín đầu bằng cách sử dụng một giọt dịch vỏ gelatin và được làm khô lần cuối để thu được sản phẩm. Trong phương pháp nhúng khuôn, quá trình tạo vỏ và nạp dịch nhân là hai quá trình độc lập, sai số khối lượng nhỏ nên áp dụng được với dược chất có tác dụng mạnh.

2.4.2. Phương pháp nhỏ giọt

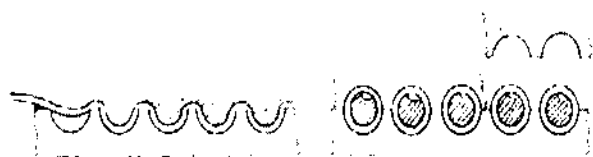
Trong phương pháp này, quá trình tạo vỏ và nạp được thực hiện đồng thời. Dịch vỏ gelatin (duy trì ở nhiệt độ 60°C) được dẫn qua một đầu nhỏ giọt để tạo ra một vỏ rỗng. Phía trong ống nhỏ giọt tạo vỏ có lồng ống dẫn dịch nhân, dịch nhân cũng nhỏ giọt đồng thời vào vỏ rỗng đã được tạo thành ở trên. Khi khối lượng của viên đủ lớn, nó sẽ tạo thành một giọt tự hàn kín, rơi tự do xuống dịch đỡ ở phía dưới. Dịch đỡ thường là dầu parafin có nhiệt độ duy trì ở 10°C, có tác dụng gel hóa lớp vỏ của viên nang mềm mới tạo thành. Sau đó viên nang mềm được lấy ra khỏi dịch đỡ, làm sạch dầu bằng hỗn hợp dung môi hữu cơ (cồn acetone) và sấy ở nhiệt độ thấp bằng không khí khô đến độ ẩm thích hợp. Phương pháp nhỏ giọt cho năng suất thấp, mắc sai số khối lượng lớn, viên có thể tích nhỏ và chỉ có hình cầu. Sơ đồ thiết bị sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp nhỏ giọt được trình bày trên hình 4.



Hình 4: Sơ đồ thiết bị tạo nang bằng phương pháp nhỏ giọt

2.4.3. Phương pháp ép khuôn

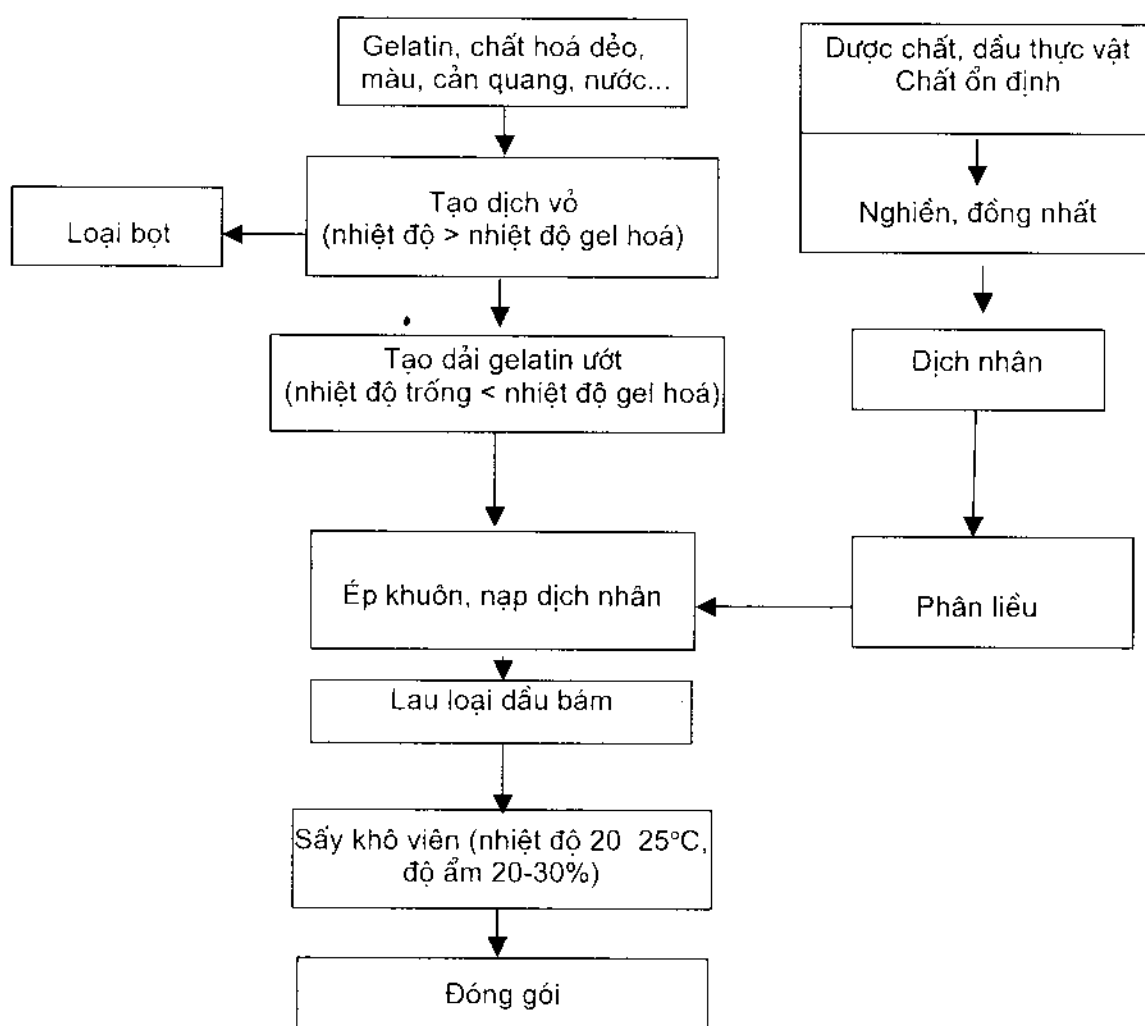
Thiết bị tạo nang là hai nửa khuôn kim loại có hình đối xứng nhau (hình 5). Dùng dịch vỏ nang, điều chế dải gel mỏng và đặt trên hai tấm khuôn kim loại đó. Nạp dịch nhân vào các khuôn và ép hai tấm kim loại với nhau để hàn hai nửa tạo viên nang hoàn chỉnh. Viên được lấy ra và được làm khô bằng cách sử dụng không khí khô. Hiện nay, phương pháp này ít được sử dụng vì năng suất tạo nang thấp.



Hình 5: Tạo nang bằng phương pháp ép khuôn

2.4.4. Phương pháp khuôn quay

Sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay có thể coi là được phát triển từ phương pháp ép khuôn. Phương pháp này được Scherer phát minh một ra vào năm 1933, có thể sản xuất viên nang mềm một cách tự động và năng suất cao.



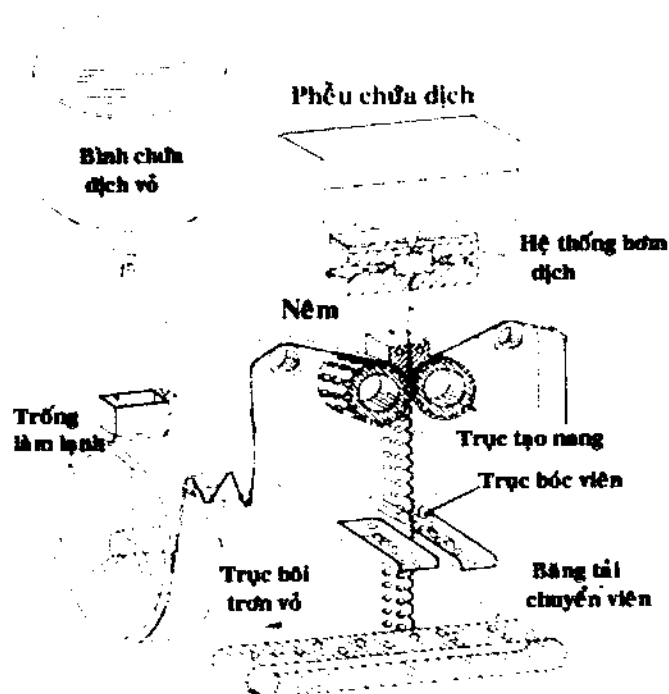
Hình 6: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất bằng phương pháp khuôn quay

Phương pháp khuôn quay hiện nay được sử dụng phổ biến để sản xuất viên nang mềm qui mô công nghiệp. Viên tạo thành có gờ chia đôi nang và có nhiều kích thước, hình dạng, màu sắc khác nhau. Trong phương pháp này, quá trình tạo dải gel, tạo nang, làm khô, lau sạch nang được thực hiện trên cùng một thiết bị, định nạp nang được phân liều chính xác bằng nguyên tắc bơm piston.

Sơ đồ thiết bị tạo nang mềm bằng phương pháp khuôn quay, trình bày trên hình 7.

a. Sơ đồ qui trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay:

Sơ đồ các giai đoạn sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay trình bày trên hình 6.



Hình 7: Sơ đồ thiết bị tạo nang bằng phương pháp khuôn quay

b. Mô tả qui trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay

*** Chuẩn bị:**

- Nguyên liệu: Đạt tiêu chuẩn; xay, rây, cân chia lô mẻ.
- Điều kiện sản xuất: Nhà xưởng sản xuất viên nang mềm cần đạt các tiêu chuẩn cao về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm môi trường.

*** Pha chế dịch tạo vỏ:**

Ngâm trương nở gelatin trong nước khử khoáng, khuấy trộn, đun nóng, hoà tan gelatin. Thêm các thành phần còn lại (chất hoá dẻo, chất màu, chất

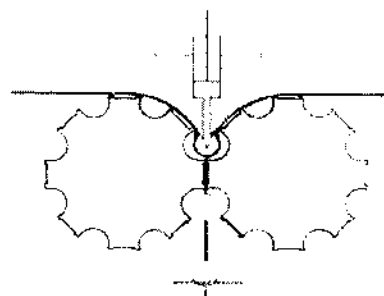
cần quang, chất bảo quản...) vào dung dịch gelatin trên, khuấy trộn đồng nhất, thu được dịch vỏ. Hút chân không loại bọt khí, dịch vỏ nang được duy trì ở nhiệt độ 57°C - 60°C trong quá trình sản xuất.

*** Pha chế dịch nhân:**

Dịch nhân thường là hỗn dịch, dung dịch, bột nhão, nhũ tương. Dịch nhân được pha chế bằng kỹ thuật khuấy trộn hỗn hợp các thành phần, tiếp theo được đồng nhất hóa bằng cách cho qua máy xay keo, thu được hỗn hợp dịch nhân đồng nhất.

*** Tạo dải gel ướt:**

Ở giai đoạn này, dịch vỏ nang được trải thành lớp mỏng thích hợp lên trên bề mặt hai trống kim loại có nhiệt độ thấp (13°C - 14°C). Dịch nhân sẽ bị gel hóa ở nhiệt độ thấp và tạo thành dải gel gelatin có độ bền phù hợp để làm vỏ nang.



*** Tạo nang (ép khuôn, nẹp nhân):**

Hình 8: Ép khuôn và tạo nang

Dải gel gelatin, tiếp theo, được chuyển tới hai trục tạo nang quay liên tục theo chiều ngược nhau, mỗi trục đều có nhiệm vụ tạo ra một nửa vỏ nang. Tại thời điểm hai nửa vỏ bị trục ép tiếp xúc nhau, hai nửa vỏ được hàn kín nhờ nhiệt độ cao của trục ép (nhiệt độ 37 - 40°C). Phần đáy nang được hàn kín trước, đồng thời ngay thời điểm đó, dịch nhân được phân liều bằng piston và nẹp vào vỏ nang đang được tạo thành. Khuôn tiếp tục quay, hàn kín hai nửa vỏ tạo viên nang hoàn chỉnh, đồng thời viên được cắt rời khỏi dải gel gelatin (hình 8).

*** Làm sạch nang:**

Viên nang mềm vừa tạo thành, được chuyển vào lồng quay, quay cùng với các khăn bằng cotton hoặc poly urethan để lau sạch, loại bỏ dầu bám trên viên.

*** Làm khô nang:**

Sau giai đoạn làm sạch, viên nang mềm được chuyển tới thiết bị làm khô (trống quay có các vách đối hướng liên tục) trong điều kiện độ ẩm tương đối 20-30%, nhiệt độ 21-24°C. Viên nang được làm khô tới khi hàm ẩm của vỏ vào khoảng 6 - 10%.

*** Chọn nang - đóng gói:**

Kiểm tra viên nang để loại bỏ các sản phẩm không đạt tiêu chuẩn, viên sau đó được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đăng ký. Viên đạt tiêu chuẩn được chuyển sang giai đoạn đóng gói trong bao bì thích hợp.

3. SẢN XUẤT THUỐC VIÊN NANG CỨNG

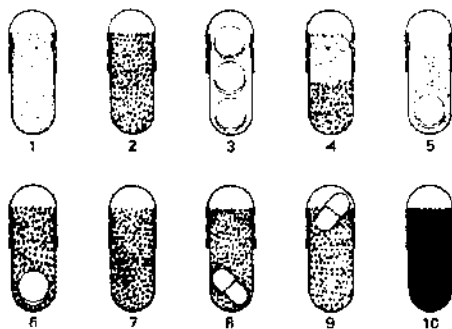
3.1. Đại cương

3.1.1. Khái niệm

Viên nang cứng là dạng thuốc phân liều gồm:

- Dược chất được bào chế ở dạng thích hợp.
- Vỏ gồm hai nửa hình trụ lồng khít vào nhau (mỗi nửa có một đầu kín và một đầu hở).

Vỏ nang được điều chế từ gelatin, ngoài ra cũng có thể từ các polyme khác như hydroxy propyl methyl cellulose hoặc các dẫn chất của tinh bột. Hỗn hợp nạp nang thường là dạng rắn (bột, hạt, pellet, viên nén, viên nang), cũng có thể dưới dạng bán rắn, dạng lỏng. Hình 9 trình bày một số dạng thuốc viên nang điển hình.



Hình 9: Một số dạng dược chất có thể đóng nang cứng

1. Bột/hạt; 2. Pellet; 3. Viên nén;
4. Bột + Pellet; 5. Bột + viên nén;
6. Viên nén + pellet; 7. Hỗn hợp 2 pellet;
8. Nang cứng + pellet; 9. 2 pellet + nang cứng;
10. Bột nhão / Dung dịch / Bán rắn.

3.2. Ưu nhược điểm

3.2.1. Ưu điểm

Viên nang có một số ưu điểm chính như:

- Sinh khả dụng cao hơn viên nén quy ước, có khả năng giải phóng dược chất nhanh do vỏ nang dễ rã và tiểu phân dược chất chưa bị nén hoặc bị nén ít.
- Đặc tính hỗn hợp dùng đóng nang phong phú, có thể gồm cả các nguyên liệu khó nén; có thể là các dạng bào chế khác nhau (bột, hạt, pellet, viên nén, viên nang, hỗn hợp bán rắn, chất lỏng).
- Hình thức, màu sắc của sản phẩm đẹp.
- Che dấu được mùi vị của dược chất, dễ nuốt do có hình dạng thuôn, bề mặt trơn.
- Dễ đóng gói, vận chuyển, bảo quản.
- Có thể kiểm soát giải phóng dược chất theo mong muốn.

3.2.2. Nhược điểm

Bên cạnh các ưu điểm, viên nang cũng có một số nhược điểm như:

- Năng suất sản xuất thấp hơn so với viên nén.
- Chi phí sản xuất thường cao hơn so với thuốc viên nén.
- Không áp dụng được với các dược chất hút ẩm mạnh.
- Khi uống, có thể kích ứng đường tiêu hóa, do tập trung nồng độ dược chất cao tại chỗ nhanh khi mở vỏ.

3.3. Thành phần

3.3.1. Vỏ nang

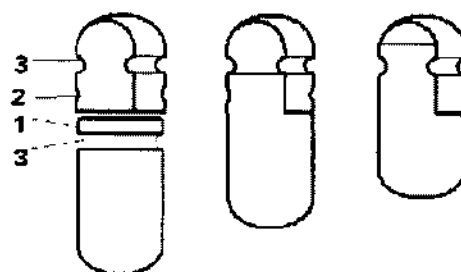
a. Thành phần của vỏ nang

Thành phần chính của vỏ nang là gelatin (gelatin loại A hoặc loại B), ngoài ra còn các thành phần khác như: Chất màu, cản quang, chất bảo quản ... Các polyme khác cũng có thể được sử dụng để thay thế gelatin làm vỏ nang, (ví dụ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) gel hóa ở nhiệt độ cao: 50°C 90°C).

b. Hình dạng và kích cỡ vỏ nang

* Hình dạng:

Vỏ nang cứng gồm hai nửa hình trụ lồng khít vào nhau (mỗi nửa có một đầu kín và một đầu hở). Thân và nắp nang có hai khớp khóa: khớp sơ bộ và khớp chính (hình 10). Vỏ có nhiều cỡ, thể tích khác nhau và được đánh số tương ứng với thể tích.



Hình 10: Vỏ nang rỗng

1. Miệng được vuốt thon; 2. Khớp chính; 3. Khớp sơ bộ

* Kích cỡ vỏ nang:

Vỏ nang rỗng được sản xuất theo kích cỡ đường kính thống nhất, gồm các loại được đánh số từ 000 đến 5. Trên thực tế, sử dụng phổ biến ba loại vỏ nang là nang số 0; số 1 và số 2, thể tích của mỗi loại vỏ nang được trình bày trên bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Cỡ số vỏ nang và thể tích của chúng

Cỡ nang	000	00	0	1	2	3	4	5
Thể tích nang (ml)	1,37	0,91	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,10

c. Bảo quản vỏ nang:

Vỏ nang cứng phải được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ khoảng 20-30°C, độ ẩm tương đối của môi trường trong khoảng 35-50%.

Điều kiện bảo quản ảnh hưởng đến hàm ẩm của vỏ nang (hàm ẩm vỏ nang gelatin 13-16%, vỏ nang HPMC 37%).. Hàm lượng nước trong vỏ nang có liên quan đến kích thước và thể chất của nó (nước trong vỏ nang đóng vai trò như một chất hoá dẻo, giữ cho vỏ nang không bị giòn). Quá trình bảo quản vỏ nang cần đảm bảo để duy trì tiêu chuẩn cho sản phẩm. Một số tiêu chuẩn chính cần chú ý gồm: Độ nhiễm khuẩn, kích thước, thể chất ...

3.3.2. Hỗn hợp nạp trong nang

Dược chất có thể được bào chế dưới dạng khác nhau để nạp nang. Thành phần của hỗn hợp nạp nang cũng tương tự như với trường hợp thuốc viên nén, gồm dược chất và các tá dược thích hợp (tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, chất gây thấm và tá dược trơn...). Trên thực tế hỗn hợp nạp vỏ nang chủ yếu dưới dạng hạt qui ước, và dạng hạt pellet (phần lớn được bao màng kiểm soát giải phóng dược chất).

Ngoài ra, trong một số trường hợp, dược chất có thể được bào chế dưới dạng viên nén mini, viên nang, dung dịch, hỗn dịch (dung môi không hòa tan gelatin), dạng bán rắn...

Hạt sử dụng để đóng nang cũng cần đạt một số tiêu chuẩn nhất định, trong đó có hai đặc tính quan trọng là độ trơn chảy và tính chịu nén của hạt. Mức độ yêu cầu các đặc tính này khác nhau, tùy thuộc vào loại thiết bị đóng nang sử dụng.

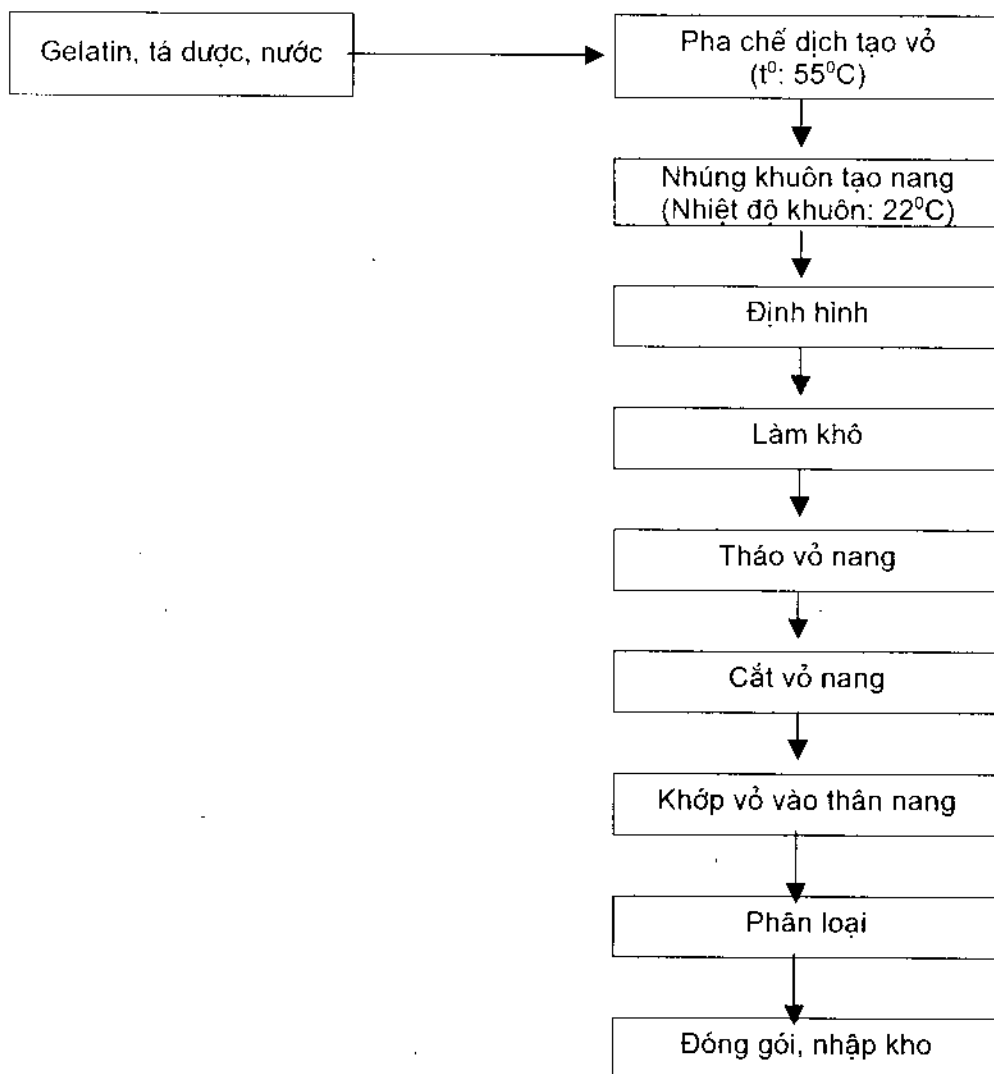
3.4. Sản xuất thuốc nang cứng

Để sản xuất thuốc viên nang cứng, có hai giai đoạn sản xuất độc lập là:

- Sản xuất vỏ nang.
- Sản xuất viên nang (nạp hỗn hợp thuốc vào vỏ nang).

3.4.1. Sản xuất vỏ nang

a. Sơ đồ qui trình sản xuất vỏ nang:



Hình 11: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất vỏ viên nang cứng

b. Mô tả quá trình sản xuất vỏ nang:

Vỏ nang cứng được sản xuất bằng phương pháp nhúng khuôn, trong môi trường được kiểm soát về nhiệt độ và độ ẩm (nhiệt độ môi trường khoảng 22 - 25°C; độ ẩm tương đối khoảng 40 - 45 %). Trong phần này chỉ trình bày quá trình tạo vỏ nang từ gelatin, quá trình tạo vỏ nang HPMC (bị gel hóa ở nhiệt độ cao) không trình bày ở đây. Quá trình sản xuất vỏ nang gồm các giai đoạn sau:

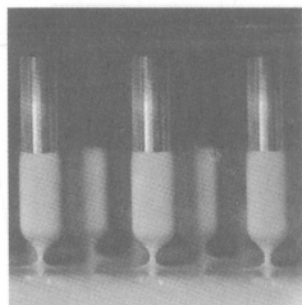
*** Pha chế dịch tạo vỏ nang:**

Gelatin được ngâm trương nở trong nước (gelatin chiếm khoảng 25-30% dịch tạo vỏ), đun nóng để gelatin trương nở hoàn toàn. Thêm các tá dược khác vào (tá dược màu, tá dược mùi, chất cản quang, chất bảo quản...), khuấy trộn

thành hỗn hợp đồng nhất bằng các phương pháp thích hợp. Nhiệt độ của dịch tạo vỏ được duy trì trong khoảng từ 50 - 55°C.

*** Nhúng tạo vỏ:**

Vỏ nang ướt được tạo ra bằng phương pháp nhúng khuôn, nhúng các khuôn bằng thép có nhiệt độ thấp (khoảng 22°C) không gủ vào dung dịch vỏ. Dịch tạo vỏ sẽ gel hóa trên bề mặt khuôn có nhiệt độ thấp, tạo ra vỏ nang ướt. Có hai loại khuôn để tạo vỏ nang, một loại để tạo thân nang và loại còn lại để tạo nắp nang.



Hình 12: Nhúng khuôn tạo vỏ nang

*** Định hình:**

Sau khi nhúng, khuôn được nâng dần lên khỏi dung dịch và xoay để màng gelatin được phân bố đồng đều trên khuôn và tránh đọng giọt ở phần dưới của vỏ nang (hình 12).

*** Làm khô:**

Các khuôn được chuyển tới bộ khu vực làm khô vỏ nang ướt. Nhiệt độ được nâng lên vài độ để tránh làm chảy màng. Để tránh làm cứng, nứt vỏ và làm vỏ bị giòn, dễ gãy vỡ, quá trình làm khô cần phải tiến hành từ từ.

*** Tháo vỏ nang:**

Ở giai đoạn này, nắp nang và thân nang được tháo ra khỏi khuôn nhờ hệ thống kẹp.

*** Cắt nang:**

Thân nang và vỏ nang được đưa tới ống kẹp và được giữ chặt. Khi ống kẹp quay, vỏ nang được cắt (nhờ hệ thống dao) để thu được vỏ có chiều dài mong muốn.

*** Khớp vỏ và thân nang:**

Ở giai đoạn này, phần thân và phần nắp nang được sắp xếp thẳng hàng theo một hướng nhất định. Tiếp theo chúng được đẩy lên và khớp sơ bộ với nhau thành một bộ.

*** Phân loại:**

Trong quá trình này, hàm ẩm được điều chỉnh để đạt mức yêu cầu (hàm ẩm của vỏ nang gelatin: 13-16%; vỏ nang HPMC: 3-7%), loại bỏ các vỏ nang bị khiếm khuyết như: Vỏ nang có bọt khí, có đốm, nang bị hở nắp, dày hai nắp, vỏ nang bị bẹp...

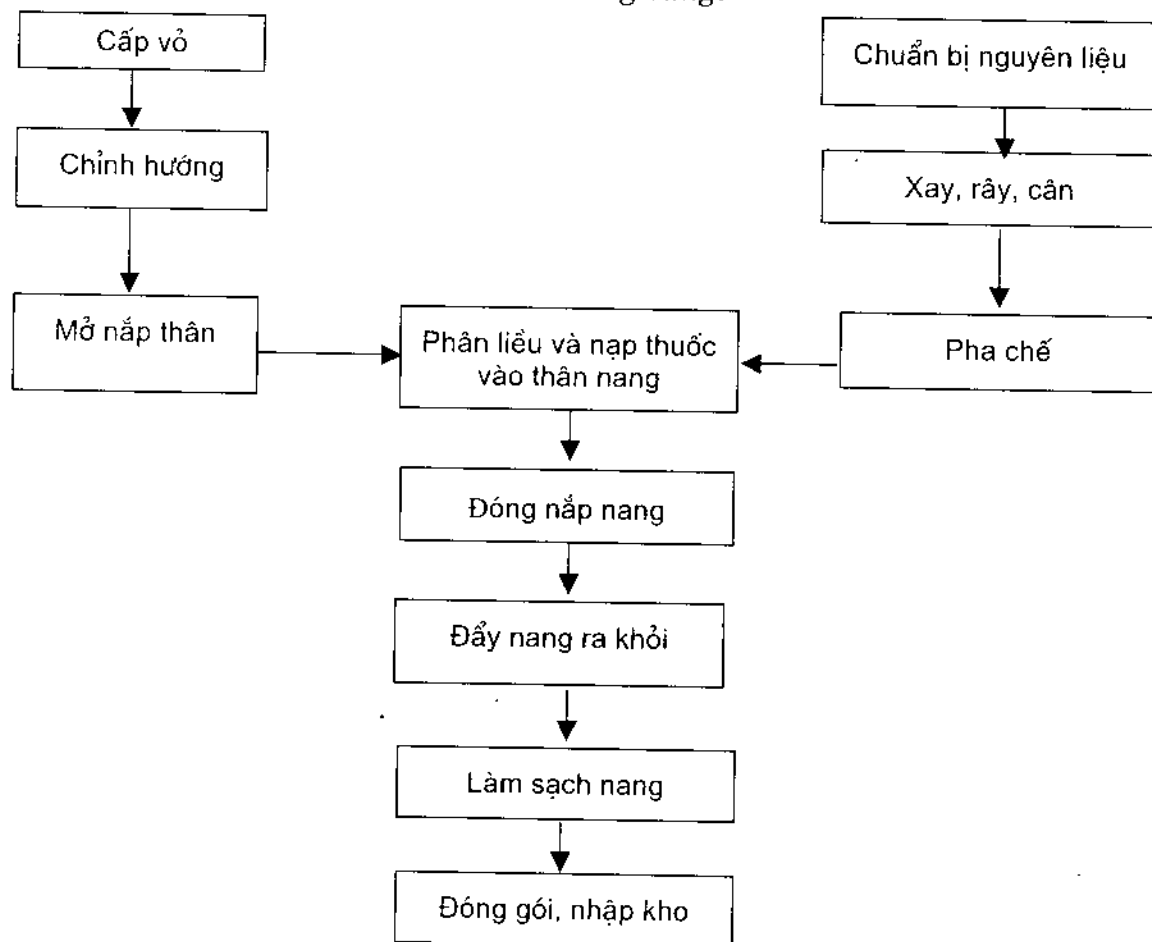
*** Bảo quản, đóng gói:**

Vỏ nang được đóng gói trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 20-30°C, tránh ẩm (độ ẩm tương đối 35 - 50%).

3.4.2. Sản xuất thuốc viên nang cứng

Hiện nay có nhiều phương pháp sản xuất viên cứng khác nhau, chủ yếu là khác ở giai đoạn phân liều và nạp thuốc vào thân nang. Sơ đồ mô tả các giai đoạn sản xuất thuốc viên nang cứng trình bày trên hình 13.

a. Sơ đồ qui trình sản xuất viên nang cứng:



Hình 13: Sơ đồ các giai đoạn sản xuất viên nang cứng

b. Mô tả qui trình sản xuất viên nang cứng:

* Chuẩn bị

- Vỏ nang, nguyên liệu: Đạt tiêu chuẩn.
- Xay, rây nguyên liệu.
- Cân, chia lô mẻ.
- Điều kiện sản xuất: Vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm...

*** Pha chế hỗn hợp dược chất:**

Dược chất được pha chế theo các kỹ thuật và phương pháp bào chế thích hợp để có được các dạng yêu cầu: bột, hạt, pellet, viên nén, bột nhão, dung dịch, hỗn dịch...

*** Đóng nang:**

Quá trình đóng nang gồm các bước sau:

*** Cấp vỏ:**

Vỏ nang được đổ vào phễu, rơi vào khe hẹp ở cuối phễu và định hướng di chuyển theo hàng dọc.

*** Chỉnh hướng nang:**

Vỏ nang được chỉnh hướng nhờ cơ cấu đặc biệt để sao cho thân nang luôn đi trước (hình 14).

*** Mở nắp:**

Vỏ nang được nạp vào khuôn nhờ lực hút chân không. Khuôn có hai phần: phần trên có kích thước vừa khít nắp nang, phần dưới có kích thước vừa khít thân nang. Nắp nang được giữ bởi hai gờ nhỏ, thân nang được hút xuống nhờ hệ thống chân không (hình 15). Nắp nang và thân nang được mở tách đôi và thân nang được chuyển đến khu vực nạp thuốc.

*** Đóng thuốc vào thân nang (phân liều và nạp thuốc vào thân nang):**

Có nhiều nguyên lý phân liều và nạp thuốc vào thân nang, ứng dụng trên các loại thiết khác nhau và dùng để phân liều các dạng bào chế khác nhau vào nang (bột, hạt, hạt pellet, viên mini...). Một số loại thiết bị thường gặp trên thực tế là:

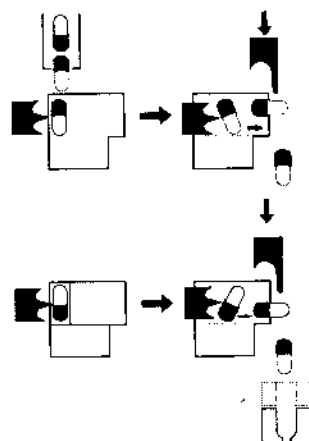
- Máy đóng nang thủ công.
- Máy đóng nang bán tự động.
- Máy đóng nang tự động.

*** Đóng nắp nang:**

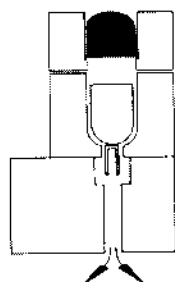
Các khuôn mang nắp và thân nang được chuyển đến vị trí chồng khít lên nhau. Nắp nang được chặn giữ bởi các thanh kim loại trên, hệ thống thanh kim loại dưới di chuyển lên và đẩy thân nang khớp chặt vào nắp nang (hình 16).

*** Đẩy nang ra khỏi máy:**

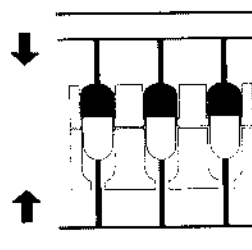
Hệ thống thanh kim loại trên được nâng lên, thanh kim loại dưới đẩy nang ra khỏi khuôn giữ và sẽ được đẩy ra khỏi máy (hình 17).



Hình 14: Cấp vỏ và chỉnh hướng nang



Hình 15: Mở nắp nang



Hình 16: Đóng nắp và thân nang

*** Hàn nang:**

Trong một số trường hợp đặc biệt, hai nửa nang có thể cần được hàn kín lại để tránh hỗn hợp nạp nang thoát ra ngoài. Quá trình này cần sử dụng thêm các thiết bị phụ trợ khác.

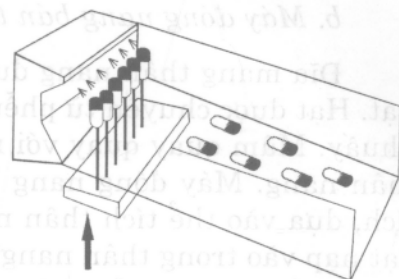
*** Làm sạch viên nang:**

Sau khi đóng thuốc vào nang, viên nang được loại bụi và đánh bóng trước khi đóng gói. Có thể áp dụng các phương pháp sau:

- Phương pháp thủ công: Sử dụng vải gạc, vải cotton để làm sạch bụi và đánh bóng viên nang.
- Loại bụi và đánh bóng trong nồi bao: Dùng nồi bao đục lỗ, có hệ thống thổi, hút khí và được gắn các lớp vải để hút bụi, làm sạch và làm bóng viên.
- Loại bụi và làm bóng viên bằng hệ thống lau viên có dạng bàn chải trong một hệ thống hình trụ và được nối với hệ thống hút bụi.

*** Đóng gói và nhập kho:**

Chọn các viên nang đạt tiêu chuẩn, lấy mẫu kiểm nghiệm. Viên nang đạt tiêu chuẩn được đóng gói trong các loại bao bì thích hợp.

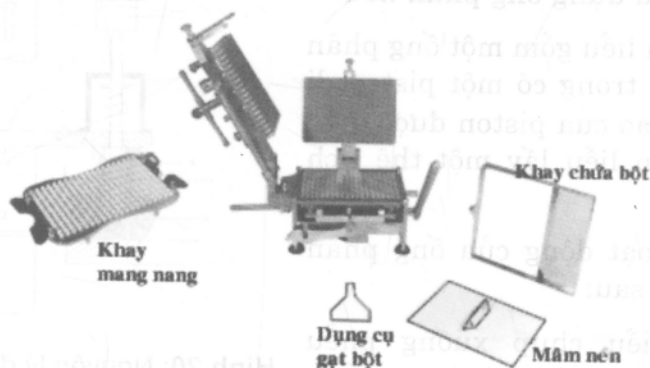


Hình 17: Đẩy nang ra khỏi máy

3.4.3. Thiết bị đóng nang

a. Máy đóng nang thủ công:

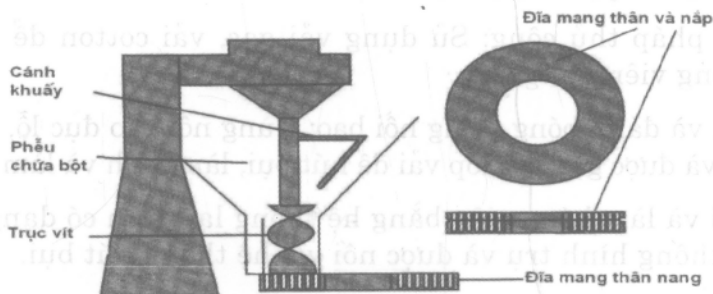
Loại máy này được sử dụng để sản xuất thuốc viên nang ở qui mô nhỏ, chủ yếu là dùng trong phòng thí nghiệm (hình 18). Máy có nhiều cỡ khác nhau và năng suất khác nhau (ví dụ: 30; 100; 150; 200; 300 viên /lần). Trên thiết bị loại này, nắp nang và thân nang được mở nhờ cơ chế dùng chốt giữ thân nang và dùng lực cơ học để tháo nắp nang. Hỗn hợp bột thuốc được nạp vào thân nang theo cách đóng thể tích, tức là dựa vào chính thể tích của thân nang.



Hình 18: Thiết bị đóng nang thủ công

b. Máy đóng nang bán tự động:

Đĩa mang thân nang được đặt trên một mâm quay, phía dưới phễu chứa hạt. Hạt được chuyển từ phễu vào thân nang nhờ tác động của trục vít và cánh khuấy. Mâm quay quay với một tốc độ không đổi. Bột thuốc được nạp đầy các thân nang. Máy đóng nang bán tự động phân liều theo nguyên tắc đóng thể tích, dựa vào thể tích thân nang, nhưng có sự hỗ trợ của trục vít nhồi. Lượng hạt nạp vào trong thân nang phụ thuộc vào đặc tính của hạt, thể tích của thân nang, tốc độ quay của mâm chứa thân nang, loại và tốc độ quay của trục vít nhồi. Hình 19 trình bày sơ đồ hoạt động của máy đóng nang tự động.



Hình 19: Sơ đồ thiết bị đóng nang bán tự động

c. Máy đóng nang tự động:

Máy đóng nang tự động hiện nay cho năng suất cao, phân liều chính xác. Thiết bị đóng nang tự động sử dụng nhiều nguyên lý phân liều khác nhau, thích hợp để phân liều và nạp nang nhiều dạng bào chế khác nhau. Trên thực tế, thiết bị đóng nang tự động thường sử dụng hai phương pháp phân liều sau:

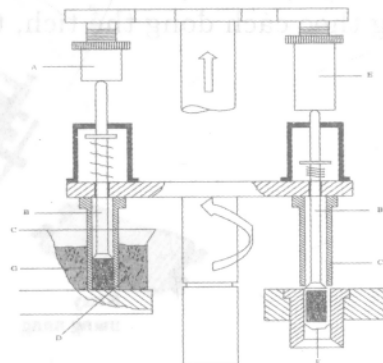
- Máy đóng nang phân liều sử dụng ống phân liều (dosator).
- Máy đóng nang phân liều sử dụng đĩa phân liều và cọc nhồi (dosing disk, tamping finger).

* Phân liều sử dụng ống phân liều:

Thiết bị phân liều gồm một ống phân liều hình trụ, bên trong có một piston di chuyển được. Độ cao của piston được điều chỉnh để ống phân liều lấy một thể tích bột nhất định.

Nguyên lý hoạt động của ống phân liều (hình 20) như sau:

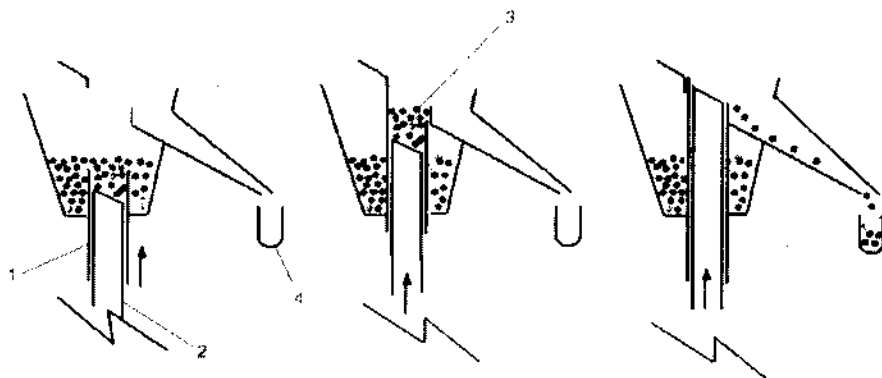
Ống phân liều chụm xuống phễu chứa bột, lấy một lượng bột vào trong ống



Hình 20: Nguyên lý đóng thuốc ở thiết bị đóng nang sử dụng ống phân liều

- Piston nén sơ bộ vào khối bột tạo thành thời.
- Ống phân liều nhắc lên và di chuyển sang vị trí đặt thân nang rỗng.
- Piston đẩy thời thuốc vào thân nang.

Trong trường hợp hạt được bào chế ở dạng pellet, để tránh làm vỡ pellet thiết bị phân liều sử dụng ống phân liều hoạt động theo nguyên lý như trên nhưng có đặc điểm là không sử dụng hệ thống piston nén và pellet được lấy và giữ nhờ hệ thống hút chân không. Hoặc có thể sử dụng ống phân liều nhưng được thiết kế đóng ngược từ dưới lên như trình bày trên hình 21.

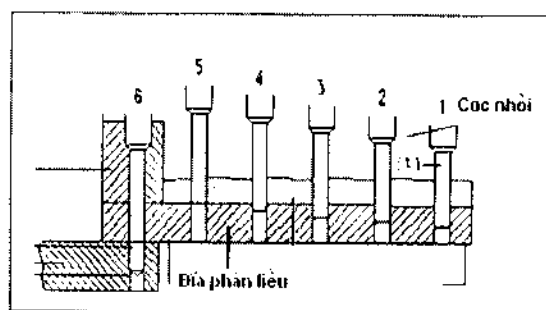


Hình 21: Ống phân liều chuyển động từ dưới lên.

1. Ống phân liều; 2. Piston; 3. Pellet; 4. Thân nang.

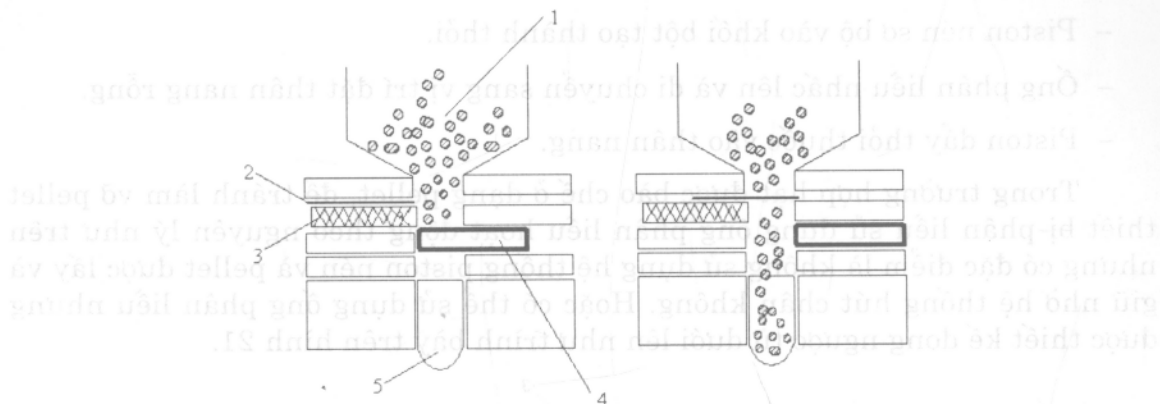
*** Phân liều sử dụng cọc nhồi và đĩa phân liều:**

Các thiết bị loại này sử dụng các đĩa phân liều và cọc nhồi. Trên đĩa phân liều có các cối kích thước phù hợp với cỡ nang cần đóng. Đĩa phân liều được đặt quay ở phía dưới thùng chứa hạt, khi đĩa xoay, hạt sẽ được đóng vào cối và được nén hỗ trợ bằng cọc nhồi. Cối phân liều được nén hỗn hợp lần lượt qua các cọc nhồi khác nhau, khối hạt có thể được nén tạo thành thời. Sau đó, thời bột được chuyển vào thân nang tại vị trí nạp nang (hình 22).



Hình 22: Nguyên lý đóng thuốc ở thiết bị sử dụng đĩa phân liều và cọc nhồi

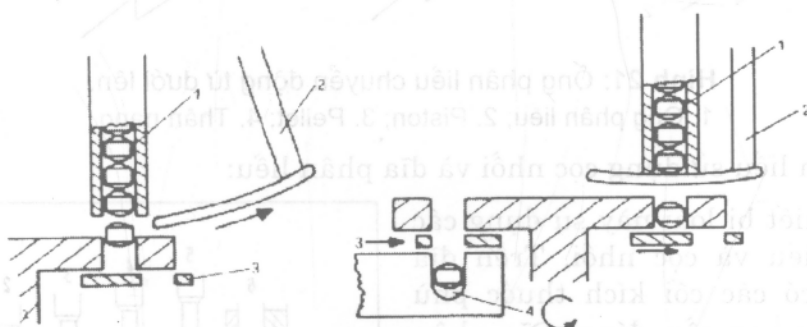
Khi sử dụng thiết bị loại này để phân liều và nạp pellet, để tránh hiện tượng các pellet bị vỡ trong quá trình đóng nang, thiết bị được cải tiến bằng cách không sử dụng hệ thống cọc nhồi để nén và pellet được nạp và giữ trong cối phân liều nhờ hệ thống cửa gạt (hình 23).



Hình 23: Nạp hạt pellet, sử dụng đĩa phân liệu có hệ thống cửa gạt

1. Phễu chứa pellet; 2. Thanh trượt 1;
3. Đĩa điều chỉnh thể tích khoang chứa; 4. Thanh trượt 2; 5. Thân nang

Ngoài ra trên thực tế còn sử dụng một số nguyên lý phân liệu khác áp dụng trong các trường cần nạp viên nén mini hoặc dạng dịch lỏng vào vỏ nang (hình 24; 25).

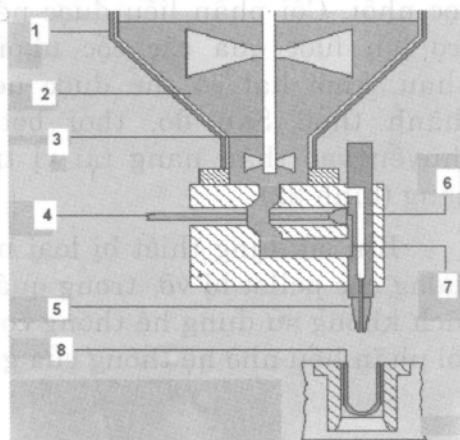


Hình 24: Nguyên lý đóng viên nén vào nang.

1. Viên nén được xếp hàng; 2. Lẫy gạt; 3. Cửa gạt; 4. Thân nang

Hình 25: Thiết bị đóng dịch lỏng vào nang cứng.

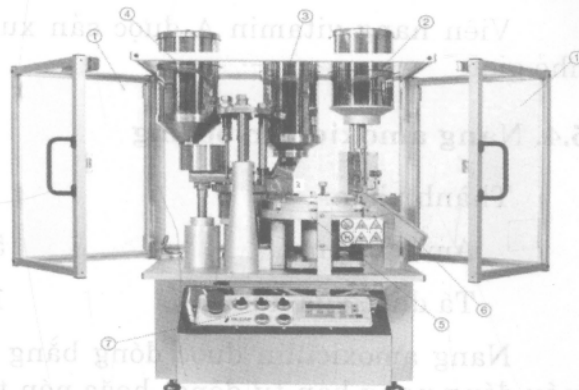
1. Bình chứa dung dịch; 2. Dung dịch được chất;
3. Cánh khuấy; 4. Piston phân liệu; 5. Kim bơm dịch;
6. Van điều khiển; 7. Van bơm; 8. Thân nang.



Trong trường hợp cần nạp hỗn hợp được bào chế ở các dạng khác nhau vào cùng một nang, người ta phối hợp trên cùng một máy các trạm nạp các dạng khác nhau (trạm nạp pellet, nạp bột, viên nén....) (hình 26).

Hình 26: Máy đóng nang cứng nạp hai loại hạt trong cùng một nang.

1. Khung bảo vệ; 2. Phễu chứa vỏ nang rỗng; 3. Phễu chứa pellet;
4. Phễu chứa hạt; 5. Nạp vỏ nang;
6. Nang ra khỏi máy; 7. Bảng điều khiển



4. TIÊU CHUẨN VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ VIÊN NANG

Thuốc viên nang được tiêu chuẩn hóa trong các Dược điển:

5. MỘT SỐ VÍ DỤ VỀ THUỐC NANG

5.1. Nang mềm Ferrovit

Thành phần: Mỗi viên nang mềm màu đỏ chứa:

Ferrous fumarat	162,00mg
Acid folic	0,75 mg
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)	7,50 mcg
Tá dược (vanillin, dầu thực vật hydrogen hoá, lecithin, sáp ong, dầu đậu tương)	vừa đủ 1 viên

Nang Ferrovit là nang mềm dùng để uống, được sản xuất theo phương pháp ép khuôn.

5.2. Nang Gyno pevaryl depot

Thành phần:

Econazol nitrat vi hạt hoá 150 mg

Tá dược vừa đủ

1 viên

Nang Gyno pevaryl depot dùng để đặt âm đạo, được sản xuất bằng phương pháp ép khuôn.

5.3. Nang Vitamin A

Vitamin A	25000 UI
Tá dược vừa đủ	1 viên

Viên nang vitamin A được sản xuất bằng phương pháp ép khuôn hoặc nhỏ giọt.

5.4. Nang amoxicillin 500mg

Thành phần:

Amoxicillin	500mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Nang amoxicillin được đóng bằng phương pháp đóng thể tích (sử dụng máy đóng nang bán tự động) hoặc nén thành thỏi trước khi nạp vào nang (sử dụng ống phân liều).

Tài liệu đọc thêm

1. Bộ môn Bào chế (2005), *Một số chuyên đề về bào chế hiện đại*, Nhà xuất bản Y học.
2. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz (1990), *Pharmaceutical dosage forms*, vol.3, Marcel Dekker INC.
3. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig (1986), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày khái niệm, đặc điểm, thành phần của viên nang cứng và viên nang mềm?
2. Nêu ưu nhược điểm của viên nang cứng và viên nang mềm?
3. Trình bày các giai đoạn và sơ đồ quy trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay?
4. Trình bày các giai đoạn và sơ đồ quy trình sản xuất viên nang cứng?
5. Trình bày các tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá viên nang cứng và viên nang mềm?

BAO BÌ ĐÓNG GÓI DƯỢC PHẨM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được đặc điểm và chức năng của bao bì
2. Trình bày được các loại nguyên liệu; yêu cầu chất lượng của từng loại nguyên liệu làm bao bì.
3. Kể tên một số loại bao bì dùng trong dược phẩm.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Đặc điểm chung, phân loại

1.1.1. Đặc điểm chung

Định nghĩa: Bao bì đóng gói dược phẩm là phương tiện dùng để bảo quản và bảo vệ thuốc từ khi sản xuất tới khi được dùng, để giới thiệu và hướng dẫn cách dùng thuốc, tạo điều kiện cho lưu thông phân phối và sử dụng thuốc được dễ dàng.

Bao bì đóng gói liên quan trực tiếp về độ ổn định và chất lượng thuốc và bảo vệ thuốc khỏi các yếu tố gây hỏng thuốc và tránh làm giả thuốc.

Đóng gói và bao bì là một ngành công nghệ đặc thù. Dù đóng gói loại sản phẩm gì, bao bì đóng gói đều có những yêu cầu gần giống nhau như: phải phù hợp và thích nghi với hàng hóa được bảo quản, với yêu cầu của sản xuất lưu thông và phân phối, với qui chế và luật lệ giao thông quốc tế, phải gọn nhẹ và tiện lợi cho vận chuyển, tồn trữ, cấp phát, kể cả đối với bản thân bao bì chưa dùng và sau khi dùng rồi. Bao bì chiếm tỉ lệ nhất định trong giá bán sản phẩm.

Yêu cầu của ngành Dược đối với bao bì đóng gói là: Bao bì đóng gói trực tiếp đựng thuốc không được có tác động lý hóa đối với thuốc làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc và phải kín, ngăn các yếu tố bên ngoài tác động đến sản phẩm. Nút, nắp là một bộ phận của bao bì cũng phải đạt được yêu cầu của bao bì trực tiếp. Bao bì và vật liệu bao bì phải có tiêu chuẩn qui định và được kiểm nghiệm, kiểm soát trước khi đưa vào sản xuất như đối với nguyên liệu, tá dược.

1.1.2. Phân loại

a. Phân loại theo cách tiếp xúc:

Bao bì trực tiếp là đồ đựng chứa và tiếp xúc trực tiếp với thuốc như: Chai, lọ, ống tiêm, v.v.

Bao bì trung gian (bao, gói, hộp) là các hộp bao kèm theo toa hướng dẫn cách dùng thuốc, chứa đựng một số lượng nhất định các bao bì trực tiếp như hộp 10 ống, hộp 10 lọ.

Bao bì ngoài (hay bao bì chuyên chở: thùng, kiện) là các thùng chứa đựng và bảo vệ các hộp thuốc trong khi chuyên chở và bảo quản.

b. Phân loại theo vật liệu sử dụng:

Bao bì thủy tinh: Vỏ ống tiêm, ống uống, chai lọ các loại.

Bao bì chất dẻo (nhựa, polyme): Chai, lọ, nắp, nút, túi, v.v.

Bao bì cao su: Nút chai kháng sinh, dịch truyền.

Bao bì kim loại: Giấy nhôm (alu-foil), ống thuốc mỡ, hộp các loại, niềng, nắp các loại.

Bao bì giấy: Hộp, thùng carton, túi, v.v (tráng chất dẻo).

Bao bì gỗ: Thùng, kiện.

Ngoài ra còn có bao bì đóng theo đơn vị liều, bao bì dạng thiết bị.

c. Bao bì đóng theo đơn vị liều: Giúp ích cho việc làm đúng theo yêu cầu điều trị và bảo vệ tốt cho loại thuốc có hoạt chất kém ổn định.

d. Bao bì dạng thiết bị: Bao bì với phần trợ giúp của dụng cụ để dễ sử dụng và tuân theo đúng yêu cầu. Rất thuận tiện khi dùng thông qua thiết bị này như syring, ống nhỏ giọt, hệ phân phối thuốc qua da, bình phun mù. Thiết bị đảm bảo thuốc được sử dụng theo chỉ định và dùng đúng liều.

1.2. Chức năng của bao bì

1.2.1. Bảo vệ sản phẩm

Ngăn chặn chống tạp nhiễm vào trong sản phẩm thuốc là chức năng cơ bản nhất của bao bì đối với sản phẩm thuốc. Yêu cầu bao bì phải:

- Không rò rỉ, không khuếch tán các thành phần của bao bì sang sản phẩm và không cho sản phẩm thấm qua.
- Đủ chắc chắn để chứa đựng sản phẩm khi có những xử lý, tác động thông thường. Bảo quản được đặc tính vật lý của dạng thuốc phân liều và bảo vệ chúng chống lại sự vỡ, hỏng.
- Không được làm biến đổi các thành phần trong công thức của dạng thuốc.

- Chống lại tất cả các ảnh hưởng bất lợi bên ngoài có thể ảnh hưởng đến chất lượng hoặc hiệu lực của thuốc, như: Ánh sáng, hơi ẩm, khí oxy, vi sinh vật, và các tác nhân gây biến đổi về tính chất vật lý.
- Không hấp thụ, hấp phụ, hút bám các chất thành phần trong sản phẩm thuốc.
- Không làm ảnh hưởng đến quá trình sản xuất (ví dụ: sự tiệt trùng).
- Bảo vệ sản phẩm chống lại sự làm giả mạo.

1.2.2. Hình thức và thông tin

Bao bì cũng là một nguồn thông tin chủ yếu về sản phẩm thuốc. Thông tin này được đưa ra trên nhãn và toa hướng dẫn kèm theo trong bao bì thuốc cho bệnh nhân. Bao bì và nhãn có thể giúp củng cố thêm chỉ dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ, để phát huy tính tuân thủ thực hiện theo liệu pháp điều trị.

1.2.3. Nhận biết sự nguyên vẹn của sản phẩm

Sự không nguyên vẹn của bao bì là bằng chứng về sự giả mạo hoặc mất cắp để bảo vệ người dùng khỏi ngộ độc bất ngờ hoặc ngẫu nhiên. Để bảo vệ trẻ em, một vài loại nắp bao bì thiết kế không cho trẻ em lấy sản phẩm ra khỏi bao bì.

1.2.4. Các yêu cầu đối với đồ đựng dạng thuốc phân liều rắn

a. Viên nén:

Chúng nên được bảo quản trong các đồ đựng được đóng kín và được bảo vệ tránh ánh sáng, độ ẩm, tránh được tác nhân gây nứt vỡ hoặc va chạm cơ học trong quá trình đóng gói và vận chuyển. Bất kỳ một điều kiện bảo quản đặc biệt nào nên được ghi, biểu hiện ở trên nhãn. Các dạng thuốc nhạy cảm với hơi ẩm, như viên sủi bọt, nên được bảo quản trong các đồ đựng kín hoặc có túi chống ẩm, và sử dụng gói riêng chứa các chất hấp phụ hơi nước, như silicagel. Đối với viên sủi bọt, nhãn nên ghi rõ không được nuốt trực tiếp.

b. Viên nhộng:

Được bao gói và bảo quản để bảo vệ chúng khỏi sự lây nhiễm vi sinh vật. Viên nhộng nên được giữ trong các đồ đựng kín, tránh ánh sáng, không quá ẩm hoặc quá khô, và không nên để ở nơi có nhiệt độ quá 30°C.

c. Chế phẩm thuốc tiêm:

Được pha chế đóng gói dưới dạng ống tiêm, chai, lọ thủy tinh, chai hoặc túi bằng chất dẻo, các syring tiêm, chúng có thể có màu trong trường hợp đựng các chất nhạy cảm với ánh sáng.

Ngoại trừ những phần khác được chỉ ra trong những chuyên luận riêng có liên quan, những bao bì đựng chế phẩm thuốc tiêm nên được làm từ những nguyên liệu có đủ độ trong cho phép kiểm tra bằng mắt chế phẩm đựng bên trong.

Các nút, nắp của đồ đựng dùng cho chế phẩm thuốc tiêm nên được thiết kế với độ kín khít bền vững để bảo vệ khỏi sự xâm nhập của vi sinh vật và các tạp nhiễm khác trong khi cho phép có thể hút ra một phần hoặc toàn bộ thuốc ở bên trong mà không phải rời bỏ nắp, nút. Sự đàn hồi của nút cho phép kim xuyên qua làm rơi ít nhất các tiểu phân của nút. Những nắp cho đồ đựng chế phẩm đa liều nên đủ đàn hồi để cho phép vết chích kín lại sau khi đâm kim vào để lấy thuốc và rút kim ra và do vậy bảo vệ được chế phẩm khỏi sự lây nhiễm từ môi trường bên ngoài.

d. Dạng thuốc phân liều bán rắn dùng để bôi, đắp ngoài da:

Bao bì đựng cho các dạng thuốc phân liều này nên được làm từ nguyên liệu không có ảnh hưởng đến chất lượng của chế phẩm. Nắp, nút cho các đồ đựng này được thiết kế sao cho để giảm tối thiểu có sự tạp nhiễm vi sinh vật và phải được thấy rõ khi nắp của đồ đựng bị mở trước khi sử dụng.

Đồ đựng dùng cho các dạng thuốc bán rắn dùng để bôi, đắp ngoài da nên bảo vệ được chế phẩm tránh khỏi ánh sáng, độ ẩm và những hư hỏng trong suốt quá trình xử lý và vận chuyển. Việc sử dụng những tuýp mềm bằng chất dẻo hoặc kim loại đang được ưa chuộng.

Các chế phẩm sử dụng dạng phun xịt, bao bì dùng cho tai mũi, âm đạo hoặc hậu môn nên được đựng trong bao bì thích hợp giúp phân phối sản phẩm một cách phù hợp tại nơi điều trị, hoặc được cung cấp cùng với một dụng cụ bôi phù hợp.

2. NGUYÊN LIỆU DÙNG LÀM BAO BÌ

2.1. Các loại nguyên liệu

2.1.1. Thủy tinh

a. Cấu trúc, thành phần:

Thành phần cấu tạo chính của thủy tinh là cát. Thủy tinh được làm từ soda khan, đá vôi, thủy tinh vụn (cullet). Cát chủ yếu là silic dioxyd (SiO_2) tinh khiết, soda khan là natricarbonat, và đá vôi là calci carbonat. Thành phần các thủy tinh khác nhau được điều chỉnh bởi mục đích sử dụng riêng biệt. Các cation được tìm thấy trong thủy tinh dùng trong ngành Dược là: Si^{2+} , Al^{3+} , Bo^{3+} , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ba^{3+} , và chỉ có anion: O^{2-} (oxygen). Việc giảm bớt một lượng ion natri có trong thành phần thủy tinh để tạo ra thủy tinh có đặc tính chống lại các tác nhân hóa học. Tuy nhiên, nếu thủy tinh mà không có ion natri hoặc các chất kiềm khác thì thủy tinh rất khó làm chảy. Bo oxyd (B_2O_3) dùng chủ yếu để điều chỉnh quá trình nóng chảy thông qua việc làm giảm nhiệt độ theo yêu cầu. Nhôm oxyd thường được sử dụng để làm tăng độ cứng và độ bền, làm tăng khả năng chống lại các tác động hóa học.

Nhìn chung bao bì thủy tinh đựng thuốc thường ở dạng thủy tinh quang học hoặc thủy tinh màu hổ phách. Chỉ có thủy tinh màu hổ phách, màu đỏ là

có tác dụng trong việc bảo vệ thuốc khỏi tác động của ánh sáng mặt trời qua việc ngăn ngừa tác dụng có hại của tia cực tím. Nhưng sắt oxyd thêm vào để tạo màu hồ phách có thể nhiễm vào sản phẩm. Do đó, nếu sản phẩm có thành phần tương kỵ với sắt, thì không được dùng thủy tinh màu hồ phách làm bao bì đóng gói.

*** Cấp I- Thủy tinh borosilicat trung tính:**

Loại thủy tinh này có tác dụng bảo vệ cao, thành phần quan trọng là chất có tính kiềm và các cation có tính chất kiềm thổ được thay thế bởi Bo^{3+} , hoặc Al^{3+} và Zn^{2+} hoặc kết hợp với Bo^{3+} , Al^{3+} và Zn^{2+} . Thủy tinh loại này trở về mặt hóa học hơn thủy tinh natri - calci.

*** Cấp II- Thủy tinh natri - calci:**

Thủy tinh cấp II được làm từ thủy tinh natri -calci có trên thị trường đã được loại kiềm hoặc xử lý loại kiềm khỏi bề mặt. Thủy tinh được xử lý bằng cách cho tiếp xúc với bầu không khí chứa hơi nước và khí acid, đặc biệt là lưu huỳnh dioxyd (SO_2) ở nhiệt độ cao. Kết quả là xảy ra phản ứng giữa các khí và một vài chất kiềm ở bề mặt, tạo ra lớp bề mặt chống lại sự tấn công của nước và các tác nhân hóa học tốt hơn.

Có thể xử lý kiềm bằng cách ngâm lọ vào dung dịch HCl loãng hoặc luộc bằng nước muối NaCl đậm đặc, nồng độ 10-30%.

*** Cấp III- Thủy tinh natri - calci kiềm:**

Bao bì bằng thủy tinh loại này không được xử lý và được làm từ thủy tinh natri -calci có trên thị trường có mức chống lại tác nhân hóa học ở mức trung bình hoặc trên mức trung bình.

Nước cất đem bảo quản 1 năm trong bao bì thủy tinh cấp III thì thu được 10 đến 15 phần triệu natri hydroxyd cùng với các vết của các thành phần khác có trong thủy tinh. Việc thêm xấp xỉ 6% Bo tạo ra thủy tinh cấp I- Bosilicat làm giảm việc chiết ra các thành phần này từ thủy tinh, chỉ còn 0, 5 phần triệu (0.5 ppm) natri hydroxyd được hòa tan vào nước.

*** Thủy tinh cấp IV (NP):**

Bao bì làm từ thủy tinh natri -calci có độ bền với nước thấp được đề nghị dùng trong đóng gói chế phẩm dùng để uống và thuốc đắp, thuốc rịt không ứng dụng trong đóng gói sản phẩm thuốc tiêm truyền.

b. Yêu cầu chất lượng:

Dược điển Việt Nam III có qui định đối với đồ đựng bằng thủy tinh

*** Độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng:**

Phép thử áp dụng cho đồ đựng mới, chưa qua sử dụng. Số lượng mẫu thử nghiệm và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng phụ thuộc vào dung tích của đồ đựng, theo chỉ dẫn ở bảng 1.

Bảng 1. Số lượng mẫu và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng

Dung tích qui định của đồ đựng (ml)	Số lượng mẫu	Thể tích dung dịch để định lượng (ml)
Đến 5	ít nhất 10	50,0
Trên 5 đến 30	ít nhất 5	50,0
Trên 30	ít nhất 3	100,0

Phương pháp thử:

Rửa sạch mẫu ngay trước khi thử nghiệm bằng cách súc với nước cất không có carbon dioxyd. Với chai, lọ thì đậy kín miệng bằng một đĩa thủy tinh trung tính hoặc giấy nhôm mà trước đó đã rửa sạch bằng nước cất không có khí carbon dioxyd. Với ống thì hàn kín bằng đèn gas. Đặt đồ đựng đã đóng đầy nước cất trên vào khay của nồi hấp, các khay không được chạm vào nước trong nồi và nước của nồi hấp phải là nước cất.

Sau khi hấp theo qui định (xem Dược điển Việt Nam III), lấy mẫu thử ra khỏi nồi hấp theo các thao tác chung và làm nguội nhanh mẫu bằng nước thường. Thời gian tiến hành định lượng trong vòng 60 phút sau khi lấy ra khỏi nồi hấp. Lấy dung dịch ra khỏi đồ đựng và trộn lẫn với nhau. Cho vào một bình nón 1 lượng dung dịch đã chỉ dẫn ở bảng 1. Cho vào bình nón 2 một lượng nước cất không có carbon dioxyd tương đương lượng dung dịch ở bình 1. Thêm vào mỗi bình 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (CT) vào mỗi 25 ml dung dịch thử. Định lượng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M cho đến khi chuyển sang màu tương đương với màu của mẫu trắng. Số ml acid hydrocloric 0,01 M dùng để trung hòa lượng kiềm do bao bì thủy tinh nhả vào nước là hiệu số giữa kết quả của mẫu thử và mẫu trắng và được gọi là độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng, được qui định theo 100 ml dung dịch sau khi hấp, đem định lượng. Giới hạn qui định cho thử độ bền đối với nước của đồ đựng thủy tinh đựng thuốc không được vượt quá giới hạn qui định ở bảng 2.

Bảng 2. Giới hạn quy định cho thử độ bền đối với nước của đồ đựng thủy tinh

Dung tích của đồ đựng	Thể tích dung dịch HCl 0,01M tính cho 100 ml dung dịch thử	
	Thủy tinh cấp I hoặc II	Thủy tinh cấp III
0-1	2,0	20,0
1-2	1,8	17,6
2-5	1,3	13,2
5-10	1,0	10,2
10-20	0,80	8,1
20-50	0,60	6,1
50-100	0,50	4,8
100-200	0,40	3,8
200-500	0,30	2,9
Trên 500	0,20	2,2

*** Phân biệt thủy tinh cấp I và cấp II:**

Số lượng mẫu thử nghiệm và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng theo chỉ dẫn ở bảng 1. Tiến hành thử theo qui định. Kết quả được chú giải như sau:

Thủy tinh cấp I: Nếu thể tích dung dịch acid hydrocloric 0,01 M định lượng không vượt quá qui định cho phép thủy tinh cấp I hoặc thủy tinh cấp II, ghi tại bảng 2.

Thủy tinh cấp II: Nếu lượng thể tích dung dịch acid hydrocloric 0,01 M định lượng vượt quá qui định cho phép của thủy tinh cấp I và cấp II, nhưng không vượt quá dung dịch qui định cho thủy tinh cấp III, ghi tại bảng 2.

*** Giới hạn asen:**

Dược điển Việt Nam III qui định cho bao bì thủy tinh đựng thuốc tiêm dung môi nước phải đạt theo giới hạn asen theo yêu cầu.

c. Ưu nhược điểm:

Thủy tinh thường được sử dụng làm bao bì đóng gói trong dược phẩm bởi vì nó có những đặc tính như: có tác dụng bảo vệ chế phẩm tốt, kinh tế, trong suốt, dễ kiểm tra sự biến đổi của thuốc và độ sạch của chai lọ sau khi rửa. Bản chất trơ về mặt hóa học, không thấm nước, không hấp thụ thuốc và mùi lạ, bền, cứng. Cùng với thời gian, thủy tinh không bị suy giảm phẩm chất. Thủy tinh màu, đặc biệt là màu hổ phách, có thể chống lại tác động của ánh sáng khi sản phẩm có yêu cầu tránh ánh sáng. Nhược điểm chính của thủy tinh cũng như bao bì đóng gói bằng thủy tinh là dễ vỡ và nặng.

d. Các loại bao bì:

*** Ống tiêm rỗng:**

Là loại có thành mỏng, thường miệng ống hẹp để dễ hàn kín bằng cách đốt nóng chảy, sau khi đã đóng đủ thuốc. Muốn lấy thuốc ra phải bẻ đầu ống. Thuốc ở trong chỉ lấy ra một lần.

*** Chai, lọ, bơm tiêm:**

Là loại đồ đựng có thành tương đối dày và được đóng kín bằng nút thích hợp. Nút có thể là thủy tinh hoặc cao su, đôi khi là chất dẻo. Những chất ở trong có thể được lấy ra một hay nhiều lần.

*** Bao bì đựng máu và những sản phẩm của máu:**

Là đồ đựng hình trụ, có thành dày nhiều hoặc dày ít, có dung tích khác nhau và là những thủy tinh trung tính, trong, không màu.

*** Lựa chọn bao bì bằng thủy tinh:**

- Bao bì thủy tinh cấp I: Là thủy tinh borosilicat có độ bền cao với nước do thành phần hóa học của thủy tinh. Chúng thích hợp cho tất cả các chế phẩm tiêm, máu và các sản phẩm của máu.

- Thủy tinh cấp II: Là thủy tinh trung tính và có độ bền cao với nước do đã qua xử lý bề mặt thích hợp. Nhìn chung thích hợp cho những chế phẩm có tính acid hay trung tính dùng đường tiêm.
- Thủy tinh cấp III: Thường là thủy tinh kiềm, chỉ bền với nước vừa phải. Chúng có thể dùng cho bột pha tiêm, và những chế phẩm không dùng đường tiêm.
- Thủy tinh cấp IV: Thường là thủy tinh kiềm, có độ bền với nước thấp. Thích hợp cho những chế phẩm rắn không dùng đường tiêm và cho những chế phẩm lỏng hay mềm không dùng đường tiêm.

Chế phẩm dùng đường tiêm thường được đóng vào đồ đựng thủy tinh không màu. Những đồ đựng bằng thủy tinh cho chế phẩm lỏng và cho những bột để tiêm theo qui định phải đảm bảo cho việc quan sát kiểm tra được chế phẩm ở bên trong.

Những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm không được đem dùng lại, trừ thủy tinh cấp I.

2.1.2. Chất dẻo

a. Cấu trúc, thành phần:

Bao bì đóng gói bằng chất dẻo dùng cho dược phẩm chủ yếu được làm từ các loại chất dẻo sau: Polyethylen, polypropylen, polyvinylclorid, polystyren, và ít phổ biến hơn như: polymethyl methacrylat, polyethylen terephthalat, polytrifluoroethylen, các amino formaldehyd, và các polyamid.

Bao bì đóng gói bằng nhựa bao gồm một hoặc nhiều polyme cùng kết hợp với nhau và các chất phụ gia nhất định. Nhìn chung, các chất phụ gia trong bao bì đóng gói bằng chất dẻo có thể bao gồm: Chất chống oxy hóa, chất giảm tĩnh điện, chất màu, chất làm tăng sức bền do va chạm, chất làm trơn, các chất hóa dẻo, và các chất ổn định.

* Các nguyên liệu chất dẻo:

- Polyethylen (PE) :

Theo phương pháp chế tạo, chia PE làm 2 loại:

- + PE trọng lượng phân tử thấp, mềm, tương đối trong suốt. Bị mềm ở 90°C, chảy ở 110°C.
- + PE trọng lượng phân tử cao, màu đục sữa và cứng hơn loại trên. Bị mềm ở 120°C, chảy ở 137°C.

Polyethylen trọng lượng phân tử cao là nguyên liệu được sử dụng rộng rãi nhất làm bao bì trong công nghiệp dược. Nó là hàng rào chống ẩm tốt, nhưng khả năng chống lại oxy và các khí khác kém. Hầu hết các dung môi đều không tác dụng với PE, và chúng không bị ảnh hưởng bởi kiềm và acid mạnh.

Do đặc tính không được trong và cho oxy, mùi thấm qua nhanh và dễ dàng cao làm hạn chế việc sử dụng polyethylen làm bao bì đóng gói cho một số

chế phẩm thuốc nhất định. Mặc dù vậy, polyethylen có tính chất bảo vệ tốt các chế phẩm đựng trong nó khỏi môi trường xung quanh và được dùng với một số lượng lớn nhất với giá thành thấp nhất.

Trọng lượng phân tử của PE nằm trong khoảng từ: 0,91-0,96, liên quan trực tiếp đến các đặc tính vật lý cơ bản của bao bì làm bằng cách thổi theo khuôn: 1/ Khả năng thấm hơi ẩm; 2/ Độ bền cơ học và độ trọng suất hay mờ đục.

Khi trọng lượng phân tử tăng lên, nguyên liệu trở nên rắn hơn, có độ biến dạng cao hơn và có nhiệt độ nóng chảy cao hơn, ít cho khí và hơi nước thấm qua, nhưng tính rạn nứt lại cao hơn. Điểm khác nhau chính của cấu trúc phân tử trọng lượng thấp là mạch nhánh ít hơn.

Các polyme này thường nhạy cảm với tác nhân oxy hóa và nếu quá trình oxy hóa xảy ra thì polyme sẽ lão hóa. Vì vậy, nếu bao bì đòi hỏi chất lượng cao hơn thường phải cho thêm chất chống sự oxy hóa như butylat hydroxy toluen hoặc dilauryl thiopropionat với tỷ lệ một vài trăm phần triệu.

Chất giảm tĩnh điện thường được sử dụng trong chai làm bằng PE ở các mức độ khác nhau. Mục đích của việc thêm chất này tối thiểu việc tích tụ bụi trong không khí lên bề mặt chai trong quá trình xử lý, đóng lọ, bảo quản. Chất giảm tĩnh điện thường được sử dụng là polyethylen glycol hoặc các amid béo chuỗi dài và thường được sử dụng ở cả tỷ lệ 0,1-0,2% đối với PE có trọng lượng phân tử cao.

Màng PE thường dùng dày từ 0,07-0,10 mm. Để chống ẩm dùng loại màng dày trên 0,2 mm mới đảm bảo.

- Polypropylen:

Polypropylen không bị rạn nứt dưới bất cứ điều kiện nào ngoại trừ ở nhiệt độ thấp. Ngoại trừ các dung môi là hợp chất chứa vòng thơm hoặc dung môi halogen, làm cho polypropylen mềm đi, polyme này có tính đối kháng tốt đối với hầu hết các tác nhân hóa học bao gồm cả acid và kiềm mạnh, và hầu hết với các chất hữu cơ. Polypropylen có điểm chảy cao nên nó phù hợp với bao bì đóng gói có thể chịu được nhiệt độ khi đun sôi và có thể áp dụng cho các sản phẩm phải tiệt trùng ở nhiệt độ cao. Tính chất không được trong vẫn là mặt hạn chế, nhưng người ta có thể chế bao bì có thành mỏng hơn.

Polypropylen là rào cản tốt đối với khí và hơi, tương đương hoặc tốt hơn một chút với PE có trọng lượng phân tử cao hoặc là mạch dài.

Một trong các nhược điểm lớn nhất của polypropylen là tính giòn dễ vỡ ở nhiệt độ thấp. Ở dạng tinh khiết nhất, nó rất dễ vỡ hỏng ở 0°F và phải được pha trộn với PE hoặc nguyên liệu khác để tạo ra tính bền cơ học để chịu được sự va đập theo yêu cầu của bao bì đóng gói.

- Polyvinyl clorid (PVC):

PVC có loại mềm và cứng. PVC cứng không độc, bị mềm ở 60°C. Những chai lọ làm từ PVC khắc phục được một vài khiếm khuyết của PE. Chúng có

thể được sản xuất với tính trong suốt, ngăn chặn tốt việc thấm oxy qua, và có đặc tính cứng hơn. Ở trạng thái tự nhiên của nó, PVC ở dạng tinh thể trong, sáng và cứng, nhưng nó chống lại sự va đập kém. Nó có thể được làm mềm với chất hóa dẻo. PVC hiếm khi được dùng ở dạng tinh khiết. Các chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất làm trơn, hoặc chất tạo màu có thể được thêm vào. Không được đun ở nhiệt độ quá cao bởi vì PVC bắt đầu bị phân hủy ở 280°F, và sự phân hủy này làm cho PVC cũng bị ăn mòn dần. PVC chuyển sang màu vàng khi bị để lộ bề mặt đem đun nóng hoặc bị chiếu bởi ánh sáng tử ngoại, trừ khi có một chất ổn định được thêm vào. Các chất ổn định được chấp nhận (calci, lưu huỳnh, và muối kẽm), được sử dụng với tỷ lệ thấp hơn nồng độ cho phép có thể chiết ra được, làm cho bao bì chế tạo bằng cách đúc theo khuôn có màu ánh vàng. Nó làm cho chất dẻo này bị mờ và không được trong như mong muốn.

PVC là vật liệu làm bao bì đựng các dung dịch dầu, cồn dễ bay hơi và cồn không bay hơi, dung môi dầu mỡ. Nhìn chung PVC rắn là vật liệu tốt ngăn tác động của hơi ẩm và khí, nhưng chất hóa dẻo thêm vào làm giảm đặc tính này. PVC không bị ảnh hưởng của các acid và các chất kiềm chỉ trừ một số acid có khả năng oxy hóa.

PVC cũng có thể được sử dụng tráng một lớp áo bao ngoài đồ chai lọ bằng thủy tinh để hạn chế tính dễ vỡ của chai lọ thủy tinh.

– Polystyren:

Nhìn chung, polystyren có tính chất cứng, trong rõ. Các nhà bào chế trước đây đã sử dụng polystyren trong nhiều năm làm đồ bao gói các dạng thuốc rắn bởi vì nó có giá thành thấp. Hiện nay, polystyren không được sử dụng để làm bao bì cho các chế phẩm lỏng. Chất dẻo này có nhược điểm cho thấm qua một lượng hơi nước cao cũng như một lượng lớn khí oxy (so với PE trọng lượng phân tử cao). Polystyren cũng rất dễ tích tĩnh điện; polystyren có nhiệt độ nóng chảy thấp (190°F) và do đó không thể sử dụng để đựng các sản phẩm hoặc các chất đang ở nhiệt độ cao. Polystyren chống lại được tác dụng của acid và các chất kiềm. Các tác nhân oxy hóa mạnh hay tác nhân hóa học làm cho chúng bị rạn và nứt vỡ, do đó chúng thường chỉ được sử dụng làm đồ bao gói cho các sản phẩm khô.

Khi kết hợp với cao su và các hợp chất acrylic ở tỷ lệ khác nhau, sẽ cải thiện được tính bền dai, chịu được lực va chạm như mong muốn. Việc thay đổi hàm lượng cao su trong thành phần nguyên liệu tạo ra các loại polystyren khác nhau có thể chịu được lực va chạm khác nhau.

Ngoài ra, còn sử dụng nylon, polycarbonat, các polyme phức hợp acrylic hay các nitril polyme, polyethylen terephthalat, các sản phẩm đồng ép với các lớp ép theo thứ tự: polypropylen/ethylen vinyl alcohol/polypropylen, và silicon. Nylon (poliamid) dùng làm bơm tiêm, ống tiêm. Silicon, là hợp chất cao phân tử của silic, dùng để tráng trong chai lọ, ống tiêm, để chống thôi nhiễm, chống dính thuốc, làm nút chai, ống truyền máu.

Nhựa phản ứng nhiệt (thermosetting resins)

Nhựa dẻo phản ứng nhiệt ure và phenolic được sử dụng rộng rãi làm nắp có ren. Nhựa phản ứng nhiệt bị mềm dưới tác dụng của nhiệt và sau đó được xử lý (lưu hóa) và cứng ở giai đoạn cuối.

- Phenolics:

Hợp chất đổ khuôn phenolic có sẵn ở các loại khác nhau và mức độ màu khác nhau và có màu thâm, thường là màu đen hoặc nâu. Nhựa phenolic được sử dụng khi bao bì cần tính chất cứng, bền.

Đặc tính rắn, chịu nhiệt, chống lại các tác nhân hóa học, tính chắc bền là các đặc điểm được chú ý của nhựa phenolic. Hạn chế về màu sắc là mặt hạn chế chính. Khi làm nắp, nhựa phenolic có thể chịu được mô men xoắn của máy đóng nắp và duy trì độ kín chặt trong thời gian dài.

Nhựa phenolic không bị tác dụng bởi các acid và kiềm loãng. Các acid hữu cơ và các acid mang tính khử thường không có bất cứ tác động nào. Bị tác động bởi các acid và kiềm đặc, đặc biệt là các acid có tính oxy hóa. Các kiềm mạnh phân hủy nhựa phenolic.

- Nhựa ure:

Nhựa phản ứng nhiệt loại này có tính chất trong mờ, cứng và có các màu sắc đẹp. Loại này đắt hơn nhựa phenolic, nhưng đặc tính chịu được nhiệt và các đặc điểm khác của nhựa ure làm cho nó phù hợp với một số mặt hàng đặc biệt. Các màu sắc đẹp ưa nhìn có được đối với nhựa ure bởi tính trong mờ cho độ sáng và độ sâu của màu sắc. Nhựa ure chịu được ở nhiệt độ cao mà không bị mềm, nhưng sẽ bị cháy thành than ở khoảng 390°F. loại nhựa này hấp thụ nước ở điều kiện ẩm ướt, nhưng lượng nước hấp thụ không ảnh hưởng đến chất liệu nhựa.

Không bị ảnh hưởng của dầu mỡ. Nhựa ure có thể chịu được nhiệt độ cao, tuy nhiên không thể dùng trong tiệt trùng bằng hơi nước.

b. Yêu cầu chất lượng:

Dược điển Việt Nam III có qui định đối với bao bì bằng chất dẻo dùng cho những chế phẩm không phải thuốc tiêm như sau:

- Độ kín:

Đóng đầy nước vào bình, đậy bình bằng những nút thích hợp, lộn ngược bình và giữ ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Yêu cầu bình không có hiện tượng rò rỉ.

- Độ gấp uốn:

Phép thử này áp dụng cho những đồ đựng có thể bóp lấy chế phẩm ở trong ra. Khi bóp ống phải lấy ra ít nhất 90% lượng chất chứa trong bao bì với tốc độ chảy qui định ở nhiệt độ phòng.

Những thử nghiệm sau đây là để áp dụng cho những đồ đựng dùng để đóng những chất lỏng để uống.

– Độ trong của nước chiết

Chọn những phần không có nhãn, không có vết in và không dát mỏng từ những đồ đựng thích hợp theo cách lấy tự nhiên để cho đủ diện tích tổng cộng của mẫu yêu cầu và phải tính diện tích của cả hai mặt. Cắt những phần này thành những miếng hẹp và dài, để không có mảnh nào có diện tích tổng cộng lớn hơn 20 cm^2 . Rửa những mảnh đó cho hết những chất ở bên ngoài bằng cách lắc chúng ít nhất 2 lần riêng biệt với nước cất, 30 giây /1 lần, sau đó để ráo hết nước.

Chọn những phần đã cắt và đã rửa của mẫu thử với diện tích bề mặt tổng cộng là 1250 cm^2 cho vào một bình (vừa mới được làm sạch với hỗn hợp acid cromic và rửa nhiều lần với nước cất) và thêm 250 ml nước cất. Đậy bình bằng một cốc và hấp ở $121^\circ\text{C}/30$ phút. Làm một mẫu trắng để so sánh, dùng 250 ml nước cất. Để nguội, rồi quan sát nước chiết, nước chiết phải không màu, không đục.

– Cẩn không bay hơi

Bốc hơi 100 ml nước chiết từ phép thử độ trong của nước chiết tới khô, sấy ở 105°C tới khối lượng không đổi. Cẩn không được nhiều hơn 12,5 mg.

* Yêu cầu với đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho những chế phẩm tiêm:

– Những yêu cầu chung

Nguyên liệu: chỉ những chất dẻo tinh khiết (thực tế không màu) mới được dùng làm nguyên liệu để chế tạo những đồ đựng cho thuốc tiêm. Có thể cho thêm những chất phụ gia để chống oxy hóa, làm bóng, làm mềm, ổn định nhưng không được dùng các chất để tạo màu.

Đặc điểm: đồ đựng phải trong để có thể kiểm tra bằng mắt thường các chất chứa bên trong. Đồ đựng đã đóng thuốc có thể tiệt khuẩn được bằng nhiệt hay bất kỳ phương pháp nào khác mà không có dấu hiệu bị co lại, méo mó, phai màu, mất độ trong, rạn nứt, chảy dính hoặc bất kỳ sự hư hỏng nào khác. Đồ đựng có kích thước, hình dáng, kiểu mẫu thích hợp cho việc sử dụng (có thể thêm các nút gắn, dây treo khi truyền).

– Các tiêu chuẩn khác như:

- + Những thử nghiệm về tính chất của đồ đựng (thử độ kín; độ gấp uốn; độ trong của đồ đựng; độ ngấm hơi nước).
- + Những thử nghiệm về chất liệu đồ đựng (bari; kim loại nặng; thiếc; kẽm; cân nung).
- + Thử nghiệm trên dịch chiết (thử nghiệm về hóa lý: Độ trong và màu sắc; độ hấp phụ ánh sáng; pH; chất không bay hơi; cân nung; kim loại nặng; dung lượng đệm; những chất bị oxy hóa).

- + Thử nghiệm sinh học: Thử nghiệm tiêm toàn thân; thử nghiệm chất gây sốt).

* Yêu cầu với đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho những chế phẩm thuốc nhỏ mắt:

Chất dẻo làm đồ đựng cho các chế phẩm nhỏ mắt được chế từ hỗn hợp các chất polypropylen và polyethylen. Ngoài ra còn có thêm các chất phụ gia để làm dẻo, ổn định, chống oxy hóa, làm bóng, tạo màu. Chúng phải đáp ứng các thử nghiệm sau:

- Thử độ kín, độ gấp uốn, độ trong của dịch chiết, cần không bay hơi: Phải đáp ứng những thử nghiệm qui định cho đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm.
- Thử nghiệm tiêm toàn thân, tiêm trong da: Phải đáp ứng những thử nghiệm qui định cho đồ đựng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm.
- Thử độ kích ứng của mắt: Thử nghiệm này để đánh giá đáp ứng khi nhỏ dịch chiết của mẫu thử vào mắt thỏ.

c. Ưu nhược điểm:

Ưu nhược điểm của các nguyên liệu chất dẻo được đưa ra ở bảng 3;4.

Bảng 3. Đặc tính một số các chất dẻo làm chai lọ

Đặc tính	Phức hợp polymer acrylic	Polymer nitril	PE (TLPT thấp)	PE (TLPT cao)	Poly-propylen	Poly-styren	SAN (styren-acrylonitril)	PVC
Tỷ trọng	1,09 -1,14	1,10 -1,17	0,91 -0,925	0,95 -0,96	0,89 -0,91	1,0 -1,1	1,07 -1,08	1,2-1,4
Độ trong	Trong suốt	Trong suốt	Trong mờ	Mờ đục	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt
Hấp phụ nước	Trung bình	Thấp đến TB	Thấp	Thấp	Thấp	TB đến cao	Cao	Thấp
Cho thấm qua:								
Hơi nước	cao	TB	Thấp	Rất thấp	Rất thấp	Cao	Cao	Thấp đến TB
Oxy	Thấp	Rất thấp	Cao	TB đến cao	TB đến cao	Cao	Cao	Thấp
Carbonic	TB	Rất thấp	Cao	TB đến cao	TB đến cao	Cao	Cao	Thấp

Tính kháng:								
Acid	Kém đến tốt	Kém đến tốt	Khá tốt đến tốt	Khá tốt đến rất tốt	Khá tốt đến rất tốt	Khá tốt đến tốt	Khá tốt đến tốt	Rất tốt
Acohol	Khá tốt	Khá tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Kém	Kém	Rất tốt
Kiểm	Kém đến tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Rất tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Dầu khoáng	Tốt	Rất tốt	Kém	Khá tốt	Khá tốt	Khá tốt	Khá tốt	Tốt
Các dung môi	Kém	Khá tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Kém	Kém	Khá tốt
Nhiệt độ cao	Tốt	Khá tốt	Kém	Khá tốt	Tốt	Khá tốt	Khá tốt	Kém đến khá tốt
Nhiệt độ lạnh	Kém	Kém	Rất tốt	Rất tốt	Kém đến khá tốt	Kém	Kém	Rất kém
Ánh sáng	Tốt	Tốt	Khá tốt	Khá tốt	Khá tốt	Kém đến khá tốt	Kém đến khá tốt	Tốt
Độ ẩm cao	Khá tốt	Rất tốt	Rất tốt	Rất tốt	Rất tốt	Rất tốt	Rất tốt	Rất tốt
Độ cứng	TB đến cao	TB đến cao	Thấp	TB	TB đến cao	TB đến cao	TB đến cao	TB đến cao

Bảng 4. Đặc điểm của một số chất dẻo làm chai lọ trong Dược phẩm

Nguyên liệu (tỷ trọng)	Tính trơ về hóa học	Tỷ lệ hơi nước thấm qua g /100 inch ² /24 h; đk: 100°F (37,7°C), 95% RH	Giá so với PE tỷ trọng cao	Được FDA chấp nhận dùng cho thực phẩm (có/không)
PE tỷ trọng cao (0,955)	Nổi trội	0,5	1	Có
PE tỷ trọng thấp (0,920)	Rất tốt	1,1	1,5	Có
Polystyren (1,05)	Rất kém	10,0	1,1	Có
PVC cứng (,35)	Kém	2,7	2	Có (trong một vài công thức)

Polypropylen (0,90)	Tốt đến rất tốt	0,4	1,3	Có
Nylon 6/10 (1,10)	Tốt	2,9	3,0	Có
Polycarbonat (1,20)	Kém	14,0	3,5	Có
Phức hợp polymer acrylic	Khá tốt	11,5	2,1	Có

Đồ đựng bằng chất dẻo có một vài ưu điểm khi đem so sánh với đồ đựng bằng thủy tinh như khó vỡ, có tính mềm, trọng lượng nhẹ, có thể tạo hình dạng bao bì một cách dễ dàng với chất lượng cao và chúng thích hợp với nhiều thiết kế mẫu mã.

d. Các loại bao bì:

Hiện nay, một số bao bì đựng thuốc làm bằng chất dẻo: sử dụng chính là các đồ đựng dạng túi, lọ dùng đựng dung dịch thuốc tiêm và các chế phẩm khác.

– Tuýp mềm bằng chất dẻo:

Tuýp làm bằng chất dẻo có một số ưu điểm hơn hẳn các loại làm bằng nguyên liệu khác: giá thành thấp, trọng lượng riêng nhẹ, bền, sản phẩm mềm dẻo, dễ chế tạo, không mùi, trơ với hầu hết các tác nhân hóa học, khó vỡ, kín, không rò rỉ, có thể giữ nguyên được hình dạng của chúng trong suốt quá trình sử dụng. Ngoài ra, chỉ có chúng mới có đặc điểm đặc trưng là hút trở lại, ngăn ngừa các sản phẩm rò rỉ ra ngoài. Tuy vậy do đặc điểm này, có thể làm cho thuốc bị nhiễm bẩn, vì vậy người ta đã chế tạo ra tuýp bằng chất dẻo có đặc điểm không hút ngược trở vào trong tuýp.

Gần đây hầu hết các nguyên liệu làm tuýp bằng chất dẻo là PE có trọng lượng phân tử cao và thấp. Loại PE có trọng lượng phân tử cao dùng cho loại cần sự bảo vệ tốt hơn. Loại PE trọng lượng phân tử cao được bao màng có tính bảo vệ tốt hơn khi dùng loại PE trọng lượng phân tử thấp được bao màng ngoài. Bởi vì trong cả hai loại này lớp bao màng ngoài là lớp đóng vai trò bảo vệ cơ bản.

– Vỉ thuốc cứng (blister package):

Kiểu đóng gói này được sử dụng rộng rãi trong đóng gói dược phẩm do có một số ưu điểm. Nó có khả năng bảo vệ được sản phẩm chống lại các điều kiện bất lợi của môi trường, đạt được cả tiêu chuẩn về thẩm mỹ và hình dạng phù hợp, sử dụng thuận tiện, ngăn chặn trẻ em tự sử dụng sản phẩm và chống lại giả mạo và mất cắp.

Các nguyên liệu thường được sử dụng để làm vỉ là PVC, kết hợp giữa PVC và PE, polystyren, và polypropylen. Nguyên liệu để làm mặt sau của vỉ thường là foil nhôm được phủ một lớp ngoài hàn được nhiệt. Để bảo vệ sản

phẩm chống lại sự hút ẩm, màng polyvinyliden clorid (saran) hoặc màng polychlorotrifluoroethylen (Aclar) có thể tạo thành lớp ép với PVC. Rào chắn hàm ẩm của PVC/Aclar và saran bao ngoài PVC là rất tốt, đặc biệt trong điều kiện bảo quản kéo dài và hàm ẩm quá cao. Bảng 5 liệt kê một vài nguyên liệu làm vì có thể tạo hình dáng bởi nhiệt thường dùng.

Bảng 5. Đặc điểm hàng rào cản của lớp dập mỏng

Nguyên liệu	Cho hơi nước chuyển qua (đơn vị: **)
0,002 saran/0,006 PVC	0,092
0,0015 Aclar/0,002 PE/0,0075 PVC	0,034
0,0015 Aclar/0,0075PVC	0,035
0,002 PE/0,0075 PVC	0,170
0,0075 PVC	0,330
0,002 PE/0,005 PVC	0,200
0,005 PVC	0,520
0,001 nylon	19,000

** : g/24 h/100 inch², 95°F (35°C), hàm ẩm 90%.

– Vỉ thuốc mềm

Vỉ mềm là một dạng đóng gói phân liều thường được sử dụng cho đóng gói viên nén và viên nhộng. Sản phẩm được đóng gói kín giữa hai lớp màng mỏng làm bao bì thường có hàn xung quanh mỗi viên nén, với sự đục thủng kiểu răng cưa phân cách giữa các đơn vị đóng gói nhỏ gần kề nhau. Việc sử dụng các nguyên liệu có tính chất bảo vệ cao như các lớp foil được bao phủ lên một lớp saran tạo ra tác dụng hàn kín tốt và chống ẩm tốt.

Có một số các nguyên liệu đóng gói khác nhau được sử dụng trong đóng gói vỉ mềm. Để ứng dụng tác dụng bảo vệ tốt, người ta thường sử dụng các tấm mỏng theo thứ tự xếp chồng lớp lên nhau như giấy /polyethylen/ foil/polyethylen. Khi cần quan sát thấy sản phẩm trong bao bì đóng gói, người ta sử dụng cellophan hoặc polyester có thể hàn bởi nhiệt được.

– Túi nhỏ làm bằng chất dẻo, giấy, foil

Túi nhỏ có chất liệu mềm, dẻo là loại bao bì đóng gói không những là loại bao bì có khả năng chống lại việc làm giả, mà còn với sự lựa chọn nguyên liệu phù hợp có tác dụng bảo vệ sản phẩm chống lại điều kiện môi trường khắc nghiệt.

Màng bao gói hay được sử dụng thông thường nhất làm chất nền là giấy. Polyeste, nylon, và cellophan cũng được sử dụng nếu cần thêm đặc tính trong suốt, chống thủng, hoặc làm mặt láng bóng theo nhu cầu mong muốn.

Để dùng đóng gói sản phẩm nhạy cảm với oxy và độ ẩm, foil thường được sử dụng như một phần của màng bao gói, với foil kẹp giữa lớp ngoài cùng và lớp có tác dụng hàn kín bởi nhiệt. Như các lớp làm màng bao gói: giấy/polyethylen/foil/polyethylen và polyester/polyethylen/foil/polyethylen thường được sử dụng trong đóng gói cần bảo vệ tốt sản phẩm.

- Nắp, nút bằng nhựa

Chất dẻo sử dụng làm nắp là loại nguyên liệu nhựa phản ứng nhiệt và loại nhựa dẻo nóng.

2.1.3. Kim loại

a. Cấu trúc, thành phần:

Bao bì bằng kim loại sử dụng để đựng thuốc không dùng đường tiêm bao gồm các loại: tuýp, gói làm từ foil, hộp và các bình trụ chứa thuốc phun mù, xịt mũi...thường dùng là nhôm, thiếc, thép không gỉ.

- Thiếc

Trong thực phẩm, dược phẩm, các bao bì bằng thiếc thường được ưa chuộng hơn. đặc biệt các sản phẩm cần sự tinh khiết như thuốc mỡ tra mắt, thuốc dạng bột nhào. Thiếc là nguyên liệu trơ nhất về hóa học trong tất cả các nguyên liệu dùng làm tuýp mềm. Chúng cho bề ngoài sáng, đẹp và khả năng tương hợp với phạm vi rộng cho các sản phẩm.

- Nhôm

Nhôm dùng làm hộp, tuýp, nắp, màng bao gói, còn dùng làm đệm lót, nắp, nút, làm nút xoáy, nắp chẹt. Màng nhôm là vật liệu chống ẩm và ánh sáng rất tốt. Nhôm còn có ưu điểm là trọng lượng nhẹ.

- Sắt tây

Là sắt mạ thiếc. Ngành dược dùng làm thùng, hộp, nắp chai lọ.

- Tôn trắng

Tôn trắng là sắt tráng kẽm, dùng làm thùng đựng chất lỏng, nhão, và các mặt hàng khác.

b. Yêu cầu chất lượng:

Đồ đựng bằng kim loại dùng cho thuốc mỡ tra mắt.

Đồ đựng ống kim loại phải đạt yêu cầu thử về những tiêu phân kim loại theo qui định của Dược điển Việt Nam III.

c. Ưu nhược điểm:

Kim loại có độ bền cơ học cao, chống ẩm, khí, và ánh sáng, chống lại được sự mất cấp và làm giả tốt. Nhưng kim loại dễ bị ăn mòn do tương tác với hoá

chất, dược phẩm và không khí. Kim loại là là nguyên liệu làm bao bì lý tưởng cho những bình chịu áp lực.

Sự phù hợp của một chế phẩm riêng biệt đối với một loại bao bì thường được thiết kế thông qua việc nghiên cứu độ ổn định của chế phẩm đựng trong bao bì đó.

d. Các loại bao bì:

– Nắp tràm:

Nắp tràm được sử dụng để đảm bảo độ chắc chắn của nút cao su khi nút vào các đồ đựng để duy trì độ nguyên vẹn và đảm bảo độ kín đồ đựng dưới điều kiện thông thường khi vận chuyển, xử lý và bảo quản trong suốt tuổi thọ dự định của sản phẩm thuốc. Các nắp tràm thường được làm từ nhôm và có thể được đóng nắp tràm kèm chất dẻo ở trên đỉnh nắp để thuận tiện khi mở.

– Tuýp mềm bằng kim loại:

Tuýp mềm bằng kim loại là bao bì đóng gói được chú ý, nó cho phép kiểm soát được lượng thuốc lấy ra một cách dễ dàng, và bảo vệ tốt sản phẩm. Rủi ro của sự nhiễm bẩn một phần ở trong tuýp là tối thiểu, bởi vì tuýp không có sự hút lại như ở tuýp chất dẻo (với tuýp chất dẻo: khi lấy thuốc ra bằng cách nén bóp tuýp, không nén tuýp nữa thì thuốc bị hút lại vào trong tuýp).

Bất cứ một nguyên liệu nào dễ uốn, dễ kéo khi chế tạo ở điều kiện nhiệt độ thấp là phù hợp cho tuýp mềm, nhưng hầu hết các nguyên liệu đang được sử dụng là thiếc (15%), nhôm (60%), và chì (25%). Thiếc là nguyên liệu đắt nhất, và chì là nguyên liệu rẻ nhất. Vì thiếc có đặc tính: dẻo, dễ uốn, dễ kéo nhất trong các nguyên liệu này, các tuýp nhỏ thường được làm từ thiếc vắn rẻ hơn thậm chí giá nguyên liệu cao hơn. Nhưng những lá mỏng chì được tráng thiếc lớp ngoài làm cho nguyên liệu này có đặc tính chống lại sự oxy hóa và cộng thêm có bề ngoài sáng đẹp của thiếc với giá thành thấp hơn.

Thiếc được sử dụng dùng cho mục đích này được nấu thành hợp kim với khoảng 0,5% đồng để điều chỉnh độ cứng. Khi sử dụng chì, khoảng 3% antimon được thêm vào để làm tăng độ rắn. Sử dụng nhôm cho mục đích này thì nhôm cũng có tính cứng khi chế tạo thành tuýp, và phải được tôi luyện để cho nó có tính mềm dẻo cần thiết. Nhôm cũng bị cứng lại hơn khi sử dụng, đôi khi làm cho tuýp bị rò rỉ.

Nếu như sản phẩm không tương hợp với kim loại làm bao bì, thì mặt trong tuýp có thể được tráng một lớp mỏng bởi một loại nguyên liệu như sáp, hoặc được tráng một lớp chất dẻo như silicon.

Lớp tráng sáp thường được sử dụng nhiều nhất với các sản phẩm nhũ tương trong nước đựng trong tuýp bằng thiếc; nhựa phenol, nhựa epoxid và nhựa vinyl được sử dụng với tuýp bằng nhôm, cho lớp bảo vệ tốt hơn sáp, nhưng với giá thành cao hơn. Nhựa phenol có hiệu quả nhất với sản phẩm mang tính acid; nhựa epoxid bảo vệ tốt hơn đối với sản phẩm mang tính kiềm.

– Bình phun mù:

Bình, lọ phun mù được sử dụng cho các dược phẩm thường được làm từ nhôm kéo dãn được. Mặt trong của bình này có thể được bao một lớp đặc biệt để giúp cho sự tương hợp của sản phẩm với bao bì. Thêm một loại chất đẩy hydrocarbon trong pha lỏng đã làm lạnh vào bình theo cùng với sản phẩm, miệng vòi phun xịt có một miếng đệm kim loại bịt kín được gấp thành nếp bao trùm miệng mở của vòi phun. Chiều dài của ống tuýp polyethylen, gọi là ống nhúng chìm trong dung dịch, một đầu được tiếp xúc với phía trong của miệng phun và một đầu được nhúng chìm vào trong sản phẩm, kéo sản phẩm vào trong miệng phun khi bình phun hoạt động. Miệng phun thường được cấu tạo để đo lường được cho phép một liều chính xác phân phối trong mỗi lần xịt.

– Một số loại nắp:

* Nắp xoáy ren:

Khi nắp xoáy ren được áp dụng, ren của nắp làm ăn khớp với ren ở trên khuôn cổ của chai lọ.

Nắp vặn ren thường làm bằng kim loại hoặc chất dẻo. Kim loại thường là sắt tây (lá sắt hoặc thép mạ thiếc) hoặc nhôm. Đối với chất dẻo, cả loại nhựa dẻo nóng và nguyên liệu phản ứng nhiệt đều được sử dụng. Các nắp kim loại thường được tráng lớp trong nắp một lớp men hoặc một lớp sơn để chống lại sự ăn mòn.

Hầu hết các nắp kẹp ngoài bằng kim loại và các nắp lọ được làm từ lá sắt hoặc thép mạ thiếc bằng điện phân, thép được bao phủ ngoài bằng lớp thiếc theo phương pháp mạ bằng điện phân.

* Nắp nhờ gờ chìa (vấu):

Nắp nhờ vấu tương tự như nắp xoáy ren và làm theo nguyên tắc tương tự. Đơn giản chúng là các ren gián đoạn trên cổ chai lọ, thay vì là các vòng ren liên tục. Nó được ăn khớp với các vấu trên nắp chai lọ và có tác dụng kéo xuống và giữ nắp làm kín miệng chai lọ. Không giống như nắp xoáy ren chúng chỉ cần 1/4 vòng xoay nắp.

Nắp nhờ vấu được sử dụng cho cả hai trường hợp là đóng ở điều kiện áp suất thường và trong điều kiện đóng chân không.

* Nắp tạo thành nếp gấp bánh răng (như vương miện):

Loại nắp này thường được sử dụng dưới dạng nắp đóng có khóa dùng trong các chai đồ uống và hầu như vẫn duy trì không thay đổi trong hơn 50 năm.

* Nắp ép xoáy tròn:

Nắp ép xoáy tròn bằng nhôm có thể nắp kín an toàn, mở dễ dàng, nắp kín lại hiệu quả. Nắp ép xoáy tròn này đòi hỏi nguyên liệu để tạo hình dáng, như nhôm hoặc các nguyên liệu cỡ nhẹ khác.

2.1.4. Cao su

a. Cấu trúc, thành phần:

Polyme cao su thường được sử dụng nhiều nhất là loại tự nhiên, neopren, và cao su butyl.

Các thành phần thường tìm thấy trong nút cao su là: Cao su; chất làm lưu hóa cao su; chất độn thêm; chất độn làm cao su chịu lực hơn; chất làm mềm; chất hóa dẻo; chất chống oxy hóa; chất màu; và một số thành phần đặc biệt khác.

b. Yêu cầu chất lượng:

ĐDVN III đưa ra một số các tiêu chuẩn phải kiểm tra cho nút cao su dùng cho chai đựng dung dịch tiêm truyền như: Độ bền của nút, độ kín của nút, màu sắc của dịch chiết từ nút, giới hạn acid -kiềm, giới hạn kim loại nặng, giới hạn chất khử, giới hạn cặn khô, giới hạn amoni, giới hạn sulfid dễ bay hơi, độ hấp thụ ánh sáng, giới hạn kẽm hòa tan.

c. Ưu nhược điểm:

Nắp, nút được dùng với mục đích bao phủ kín đồ đựng thuốc sau khi cho sản phẩm vào đồ đựng nên có tính trở về mặt hóa học. Bên cạnh chức năng bảo vệ của chúng, nắp, nút cũng phải cho phép việc sử dụng thuốc trong điều trị được dễ dàng và an toàn.

Phụ thuộc vào việc ứng dụng, nắp, nút có thể phải bị đâm thủng bằng kim tiêm dùng trong truyền ven. Vì vậy nắp, nút được làm từ nguyên liệu có tính chất đàn hồi, trong khi các nắp, nút làm bằng chất dẻo như polyethylen hoặc polypropylen lại không thể đâm xuyên qua được.

Đối với các chế phẩm thuốc tiêm, nút phải có tính đàn hồi, thường được an toàn thêm bởi một nắp nhôm trùm bên ngoài, được sử dụng rộng rãi. Thường thì hầu hết các nút, nắp cao su không thích hợp là nguyên nhân gây ra sự không tương hợp giữa bao bì và thuốc.

Hợp chất cao su hiện đại được sử dụng làm bao bì trong ngành Dược chỉ được phép chứa một giới hạn số các nguyên liệu thành phần, chúng rất khó để chiết ra.

Sự phù hợp của một nắp, nút bằng cao su với chế phẩm chỉ có thể được xác định thông qua các nghiên cứu về độ ổn định của chế phẩm tiếp xúc với nắp, nút đó.

d. Các loại bao bì:

– Nút cao su (rubber stoppers):

Cao su được sử dụng trong ngành Công nghiệp Dược phẩm để làm nút, lớp lót của nắp, và làm bầu cho bộ phận trong ống nhỏ giọt. Nút cao su được sử dụng đầu tiên cho lọ đa liều và ống kim tiêm dùng một lần.

– Các lớp lót của nắp (Closure liners)

Lớp lót của nắp có thể được định nghĩa là bất cứ loại nguyên liệu nào mà chúng được chèn vào trong nắp có tác dụng làm kín bao bì đóng gói và nằm giữa nắp và bình đựng.

Các lớp lót trong nắp thường được làm từ nguyên liệu có lớp phủ trắng ngoài và có đặc tính đàn hồi. Nguyên liệu làm lớp lót phải đủ mềm để lót vào bất cứ phần nào không đều của bề mặt nắp và phải có đủ độ đàn hồi để phục hồi lại hình dạng ban đầu của nó khi tháo nắp và thay thế. Chúng được gắn chặt vào trong nắp bằng chất dính, hoặc nắp được làm với sự tạo rãnh ở mặt trong vì vậy lớp lót đặt vào trong nắp và có thể xoay tự do.

Những lớp lót của nắp hiện có thường ở dạng hình đĩa hoặc dạng vòng nhẫn bằng cao su hoặc chất dẻo. Mặc dù khi sử dụng loại này thì chúng đắt hơn và phức tạp hơn, nhưng chúng vẫn được sử dụng rộng rãi trong Dược phẩm bởi vì đặc điểm của chúng là đều, giống nhau và chúng có thể chịu được sự tiết trùng ở nhiệt độ cao.

- Nắp, nút tránh được sự lấy thuốc của trẻ em:

Khuynh hướng thiết kế bao bì ngăn không cho trẻ em lấy được thuốc đang được quan tâm. Nhưng khi các nắp ngăn ngừa trẻ em mở được nắp bảo vệ trẻ nhỏ khỏi việc nhiễm độc thuốc, lại gây khó khăn đối với người cao tuổi.

Việc sử dụng bao bì chống được trẻ em lấy sản phẩm đựng trong nó đã được chứng tỏ về hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ tử vong của trẻ em do nhiễm độc thuốc kê đơn theo đường uống, và hiện nay trên toàn thế giới người ta đều ý thức rằng trẻ em phải được bảo vệ khỏi bị nhiễm độc.

Thông thường bao bì có ba loại nắp chống lại được việc lấy sản phẩm của trẻ nhỏ: Vừa ấn - vừa xoáy ra, loại vừa ép, nén-vừa xoáy ra và loại khóa kết hợp cả hai.

Tài liệu đọc thêm

1. Trường Đại học Dược Hà Nội, Bài giảng Bảo quản thuốc và Dụng cụ Y tế, Nhà xuất bản Y học, 1982, 68-93.

2. Aulton M.E (1998), *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchill Livingstone Inc., New York.

3. Banker G.S. and Rhodes C.T. (1996), *Modern Pharmaceutics*, third edition, Marcel Dekker Inc, New York.

4. Leon Lachman (1996), *The theory and practice of industrial pharmacy*, Marcel Dekker Inc, New York.

5. WHO Technical Report Series (2002), *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Đặc điểm và các chức năng của bao bì?
2. Thành phần thuỷ tinh? Các cấp loại thuỷ tinh? Yêu cầu chất lượng của thuỷ tinh? Các loại bao bì thuỷ tinh dùng trong dược phẩm?
3. Cấu trúc thành phần của các chất dẻo? Các yêu cầu chất lượng chung của chất dẻo? So sánh ưu nhược điểm một số chất dẻo dùng trong dược phẩm? Các loại bao bì chất dẻo?
4. Các loại kim loại dùng trong dược phẩm? Ưu nhược điểm của bao bì kim loại? Các loại bao bì kim loại?
5. Thành phần cao su? Ưu nhược điểm của cao su? Các loại bao bì cao su dùng trong dược phẩm?

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

CÁC NGHIÊN CỨU VỀ SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC VÀ CHẤT DẼO (DRUG-PLASTIC CONSIDERATIONS)

* Sự thấm qua (permeation):

Việc cho thấm qua hơi nước và khí oxy qua thành chất dẻo vào thuốc có thể gây bất lợi nếu dạng thuốc dễ bị thủy phân hoặc bị oxy hóa. Nhiệt độ và hơi ẩm là các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến khả năng thấm qua của nước và oxy qua thành chất dẻo. Việc tăng nhiệt độ tương ứng với việc làm tăng khả năng thấm qua của khí.

Khả năng cho thấm qua có sự khác nhau về mức độ, tùy thuộc vào loại khí thấm qua và chất dẻo được sử dụng. Các phân tử không thể thấm qua được vùng tinh thể, do vậy, việc tăng lượng tinh thể của vật liệu có thể làm giảm khả năng thấm qua.

Các nguyên liệu như nylon, tính chất của nó có thể cho nước thấm qua, là hàng rào cản hơi nước kém, trong khi đó các nguyên liệu kỵ nước như PE lại ngăn chặn hơi nước tốt hơn.

Các bình đựng bằng chất dẻo cũng có thể ảnh hưởng đến hình thức của chế phẩm. Ví dụ, một số các nhũ dịch nước trong dầu không thể bảo quản trong lọ bằng chất dẻo kỵ nước, do có khuynh hướng làm cho pha dầu thấm sang và khuếch tán sang chất dẻo.

* Sự dò rỉ (leaching):

Hầu hết các bao bì bằng chất dẻo đều có một hoặc nhiều hơn các chất phụ được thêm vào với một lượng nhỏ để ổn định hoặc tạo ra một đặc tính đặc biệt của chất dẻo, khả năng bị dò rỉ các chất này là có thể xảy ra hoặc là sự di chuyển của một số thành phần từ bao bì sang chế phẩm thuốc. Các hiện tượng này có thể tăng lên với các chất dẻo khi các chất tạo màu đặc biệt có thể di chuyển vào trong dung dịch thuốc tiêm truyền và gây ra tác dụng độc có thể dẫn đến nhiễm bẩn thuốc và bắt buộc phải thu hồi hết sản phẩm.

* Sự hấp phụ (sorption):

Quá trình này liên quan đến việc di chuyển các thành phần trong sản phẩm thuốc vào bao bì đóng gói. Khi các dược chất có hiệu lực điều trị cao được chỉ định với liều lượng nhỏ, việc giảm hàm lượng do hấp phụ có thể ảnh hưởng

đáng kể đến tác dụng điều trị của chế phẩm. Vấn đề thường hay gặp trong thực tế là việc làm giảm hàm lượng của các chất bảo quản. Các chất bảo quản thường chỉ dùng ở nồng độ rất thấp, và sự giảm hàm lượng của chúng qua sự hấp phụ có thể đủ lớn để thuốc không được bảo vệ dẫn đến không chống lại được sự phát triển của vi khuẩn.

*** Các phản ứng hóa học (chemical reactivity):**

Một số các thành phần được sử dụng trong công thức của chất dẻo có thể phản ứng hóa học với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm thuốc. Đôi khi, các thành phần trong công thức có thể có phản ứng với chất dẻo.

*** Sự biến đổi về vật lý hoặc hóa học của chất dẻo:**

Sự biến đổi tính chất vật lý hoặc hóa học của nguyên liệu làm bao bì đóng gói bởi chế phẩm thuốc, như hiện tượng: khả năng thấm qua, sự hấp phụ và sự dò rỉ đóng vai trò trong việc làm thay đổi đặc điểm của chất hóa dẻo và có thể dẫn đến phân hủy chính nó. Sự làm biến dạng các bao bì làm bằng chất dẻo PE thường bị gây ra bởi sự thấm qua của các chất khí và hơi từ môi trường hoặc bị giảm hàm lượng của sản phẩm qua thành chất dẻo. Một số hệ dung môi được tìm thấy và qui cho là nguyên nhân gây ra việc thay đổi về đặc điểm vật lý của chất dẻo. Ví dụ, các loại dầu thường có tác động làm mềm PE, các hydrocarbon được flo hóa tấn công PE và Polyvinyl clorid. Trong một số trường hợp khác, chất đựng trong bao bì chất dẻo có thể chiết ra thành phần chất hóa dẻo, chất chống oxy hóa, hoặc chất ổn định, do vậy sẽ làm thay đổi tính mềm dẻo của đồ bao gói. Polyvinyl clorid là hàng rào chắn tốt đối với dung môi là dầu mỡ, nhưng chất hóa dẻo trong polyvinyl clorid lại bị chiết ra bởi dung môi này và làm cho chất dẻo bị giòn và cứng.

PHỤ LỤC 2

*** Nylon (polyamid):**

Nylon được làm từ một diacid kết hợp với một diamin. Nylon và các nguyên liệu tương tự polyamid có thể được chế tạo thành các bình đựng có thành mỏng. Nylon có thể được hấp trong nồi hấp tiệt trùng và rất bền, rất khó bị phá hủy bởi các tác nhân hóa học, có tính chống lại phần lớn các chất hóa học hữu cơ và các chất hóa học vô cơ.

Tỷ lệ thấm hơi nước cao và khả năng có thể gây ra tương tác thuốc - chất dẻo làm giảm tiềm năng của nylon dùng trong việc bảo quản thuốc trong thời gian dài.

*** Polycarbonat:**

Polycarbonat có thể dùng để làm bình đựng trong suốt. Các bình đựng cũng giống như thủy tinh, do đó chúng được xem như là chất có thể thay thế

làm bình đựng và syring (bơm tiêm) bằng thủy tinh. Nó chỉ có tính chống lại các tác nhân hóa học ở mức vừa phải, ngăn hơi nước thấm qua khá tốt. Chất dẻo này có một số đặc tính ưu việt như: tính bền do lực va chạm cao, chống lại sự kéo căng, hấp thụ hơi nước thấp, đặc tính trong suốt, và có khả năng chịu được nhiệt độ cao và chịu lửa (sự đốt cháy).

Polycarbonat không bị tác dụng bởi: các acid loãng, các tác nhân oxy hóa hoặc chất khử, các loại muối, dầu (cả loại bay hơi và không bay hơi), mỡ, và các hydrocarbon béo. Nó bị tấn công bởi các chất kiềm, các amin, các ceton, các ester, các hydrocarbon thơm, và một số rượu.

* Các polyme phức hợp acrylic hay các nitrile polyme (acrylic multipolymers):

Các polyme này mà đơn phân là các acrylonitril hoặc là methacrylonitril. Đặc điểm của các đơn phân là hàng rào chắn khí tốt, và chống lại tốt các tác nhân hóa học, có tính bền vững cao, vì vậy người ta dùng nó tạo ra các đồ đựng tốt đối với các sản phẩm mà các sản phẩm này rất khó được đóng gói trong các polyme khác.

Đặc tính không bị ảnh hưởng bởi dầu và mỡ, cho mùi vị qua rất ít. Nguyên liệu này với giá vừa phải để chế tạo ra các bình đựng trong suốt (nhưng tính trong của nó chưa bằng polystyren). Việc sử dụng các polyme nitril trong đóng gói thực phẩm và sản phẩm thuốc đã được qui định bởi FDA.

* Polyethylen terephthalat (PET):

Polyethylen terephthalat, thông thường gọi là PET, là một polyme ngưng tụ điển hình được tạo bởi việc cho phản ứng giữa acid terephthalic hoặc dimethyl terephthalat với ethylen glycol với sự có mặt của chất xúc tác. Đặc tính chịu lực va chạm tốt, và là hàng rào chắn khí và mùi vị. Chất dẻo này được FDA công nhận trong suốt hơn 25 năm qua được phép dùng cho thực phẩm và được công nhận về sức bền chịu tác động của môi trường xung quanh.

* Các chất dẻo khác:

Các chất dẻo đồng ép được sử dụng để chế tạo chai lọ và tạo vỉ thuốc bằng cách gia nhiệt với các đặc điểm ngăn không cho tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Kỹ thuật đồng ép cho phép sử dụng các chất dẻo có tính là rào chắn tốt các tác nhân, như ethylen vinyl alcohol, chúng không thể được sử dụng một mình do giá thành hoặc do tính chất không ổn định về tính chất vật lý và hình dạng. Một sản phẩm đồng ép với các lớp ép theo thứ tự: Polypropylen/ethylen vinyl alcohol/polypropylen cho vật liệu là hàng rào chống hơi ẩm rất tốt của polypropylen cặp đôi với việc ngăn không cho khí thấm qua của ethylen vinyl alcohol. Các chất dẻo đồng ép đang là nguồn cung cấp vật liệu bao bì đóng gói thay thế bao bì đóng gói các sản phẩm mà trước đây các sản phẩm này chỉ được đựng trong đồ bao gói bằng thủy tinh.

PHỤ LỤC 3

ĐỒ BAO GÓI DÙNG ĐỂ BỌC BẰNG MÀNG MỎNG (FILM WRAPPER)

Màng mỏng dùng để bao gói đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm để gói sản phẩm yêu cầu giữ được nguyên vẹn đồ bao gói hoặc bảo vệ được sản phẩm dưới tác động của môi trường. Mặc dù bao gói bằng màng mỏng có thể được tiến hành hoàn thiện sản phẩm theo một vài cách và ở các hình dạng khác nhau từ các thiết bị đóng gói, nhìn chung chúng được phân loại thành các loại dưới đây:

- Hàn gập sau khi bao gói sản phẩm.
- Hàn rìa gói sản phẩm.
- Màng co.

* Hàn gập sau khi bao gói sản phẩm:

Giấy bọc được bọc kỹ và hàn ở giai đoạn cuối khi bao gói là loại được dùng tạo hình dạng bằng cách đẩy sản phẩm vào một tờ giấy bao gói, chúng được bao xung quanh sản phẩm lớp giấy gói và gập lại ở rìa dạng như gói quà tặng. Phần diện tích gập lại được hàn kín bằng một thanh hàn nóng ép xuống. Bởi vì lớp chập gập lại liên tiếp của vết hàn, màng bao gói được sử dụng phải có thể hàn được bởi nhiệt ở cả hai mặt. Trong ứng dụng này, các nguyên liệu thường được sử dụng là cellophan và polypropylen. Chúng là cellulose tái sinh, cellophan vốn đã không thể hàn bởi nhiệt nhưng yêu cầu giấy bao gói là hàn được bởi nhiệt, việc này được giải quyết bằng cách bao phủ màng cellophan với polyvinyliden clorid (PVDC) hoặc nitrocellulose. Vì PVDC cũng cho tính chống hơi ẩm tốt và bền, PVDC bao phủ ngoài cellophan thường xuyên được sử dụng cho gói sản phẩm mà sản phẩm này nhạy cảm với hơi ẩm. Vào những năm đầu của thập kỷ 70, polypropylen trở thành nguyên liệu sẵn có và đại diện với giá thấp hơn thay thế cellophan. Sự cải tiến máy móc và thiết kế lại thiết bị dẫn đến việc thay thế dần dần cellophan bởi polypropylen, vì vậy hiện nay polypropylen chiếm ưu thế trên thị trường cho ứng dụng này. Đặc điểm hàn nóng bằng nhiệt phổ biến với polypropylen bởi các sử dụng màng bao phủ ngoài acrylic có thể hàn bởi nhiệt hoặc bằng cách thêm chất để làm cho nguyên liệu có thể hàn bằng nhiệt được.

* Giấy bao gói hàn ở bên cạnh (fin seal wrapper):

Không giống như hình dạng giấy bao gói được gập nếp và hàn bởi nhiệt, ở trên bao gói hàn kín ở bên cạnh không yêu cầu sản phẩm phải chịu tác động bề mặt khi giấy gói được hàn kín. Đường hàn được hình thành bởi ép theo khuôn giấy gói cùng với nhau và hàn kín hai mặt phía trong của giấy bao gói,

cho cách thức hàn cạnh (hình). Vì bề mặt của vết hàn nóng không tiếp xúc với các thanh hàn được đốt nóng trong thiết bị đóng gói, vật liệu bị kín bởi nhiệt bám chặt hơn, như polyetylen hoặc surlyn (nhựa ionomer: Polyme có ethylen như thành phần chính nhưng chứa các liên kết cả cộng hóa trị lẫn liên kết ion), có thể được sử dụng. Với tính nguyên vẹn của vết hàn tốt, bao gói sản phẩm này có thể được loại bỏ hoặc được mở ra chỉ khi làm rách giấy gói.

* Màng co: Loại giấy gói có thể bọc chặt bằng cách thun co lại (shrink wrapper):

Khái niệm về gói bằng màng co liên quan đến việc đóng gói sản phẩm màng nhựa dẻo nóng (thermoplastic film) mà nó được căng ra, được định hướng trong quá trình sản xuất và nó trở về thuộc tính về hình dạng lúc chưa kéo căng ra trước đây, cấu trúc phân tử bị tan ra (unfrozen) bởi tác dụng của nhiệt. Khái niệm về màng co là loại được sử dụng đa dạng trong đóng gói sản phẩm, một trong số chúng được sử dụng làm màng bao gói trùm lên. Trong trường hợp này, màng co thường được sử dụng ở dạng cuộn, sản phẩm được gói ở giữa theo hướng cuộn (hình). Khi tháo cuộn màng co ở cuộn ra trên máy đóng gói, một cái túi được hình thành ở nơi sản phẩm đóng gói được lồng vào giữa, và sản phẩm được đưa vào trong túi này. Các nguyên liệu thường được sử dụng trong ứng dụng này là các vật liệu có thể co lại bởi nhiệt ở các mức độ khác nhau như: Polypropylen, PE, và polyvinyl clorid.

Saran = polivinyliclorua.

Suất thẩm ẩm là số gam hơi nước đi qua màng vật liệu rộng 1m^2 trong 24 giờ khi chênh lệch độ ẩm hai bên màng là 90 hoặc 100% ở nhiệt độ nhất định. Suất thẩm ẩm được khảo sát thực nghiệm bằng nhiều phương pháp cho các trị số khác nhau.

Suất thẩm ẩm thay đổi theo: nhiệt độ, độ ẩm, bề dày và bản chất vật liệu. Người ta thường qui định điều kiện thử cho:

Vùng ôn đới: $t^0 = 25^0\text{C}$, $\varphi = 0-75\%$

Nhiệt đới: $t^0 = 38^0\text{C}$, $\varphi = 0-90\%$.

Ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm như nhau, suất thẩm ẩm tỉ lệ nghịch với chiều dày của màng dẻo, theo hệ thức $P_1d_1 = P_2d_2$.

d_1, d_2 là bề dày của màng tính theo mm.

P_1, P_2 là suất thẩm ẩm của màng tương ứng với d_1, d_2 . Suất thẩm ẩm $\text{g}/\text{m}^2.24\text{h}$

Nếu nhiệt độ như nhau, nhưng hiệu số độ ẩm hai bên màng khác nhau ta dùng hệ thức: $P_1d_1\Delta\varphi_1 = P_2d_2\Delta\varphi_2$

$\Delta\varphi_1, \Delta\varphi_2$: chênh lệch độ ẩm của màng dày d_1, d_2 .

– Phương pháp thử đồ thủy tinh:

Rửa sạch mẫu ngay trước khi thử nghiệm bằng cách súc với nước cất không có carbon dioxyd. Với chai, lọ thì đậy kín miệng bằng một đĩa thủy tinh trung tính hoặc giấy nhôm mà trước đó đã rửa sạch bằng nước cất không có khí carbon dioxyd. Với ống thì hàn kín bằng đèn gas. Đặt đồ đựng đã đóng đầy nước cất trên vào khay của nồi hấp, các khay không được chạm vào nước trong nồi và nước của nồi hấp phải là nước cất.

Đậy chặt nắp nồi hấp.

Điều chỉnh nhiệt độ của nồi như sau:

Để 100°C/10 phút cho khí trong nồi thoát ra hết qua van xả.

Nâng nhiệt độ từ 100°C lên 121°C/20 phút.

Duy trì nhiệt độ 121°C/60 phút.

Hạ nhiệt độ từ 121°C xuống 100°C trong khoảng 40 phút, thông hơi để tránh chân không. Lấy mẫu thử ra khỏi nồi hấp theo các thao tác chung và làm nguội nhanh mẫu bằng nước thường. Thời gian tiến hành định lượng trong vòng 60 phút sau khi lấy ra khỏi nồi hấp. Lấy dung dịch ra khỏi đồ đựng và trộn lẫn với nhau. Cho vào một bình nón 1 lượng dung dịch đã chỉ dẫn ở bảng 1. Cho vào bình nón 2 một lượng nước cất không có carbon dioxyd tương đương lượng dung dịch ở bình 1. Thêm vào mỗi bình 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (CT) cho vào mỗi 25 ml dung dịch thử. Định lượng bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M cho đến khi chuyển sang màu tương đương với màu của mẫu trắng. Số ml acid hydrocloric 0,01 M dùng để trung hòa lượng kiềm do bao bì thủy tinh nhả vào nước là hiệu số giữa kết quả của mẫu thử và mẫu trắng và được gọi là độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng, được qui định theo 100 ml dung dịch sau khi hấp, đem định lượng. Giới hạn qui định cho thử độ bền đối với nước của đồ đựng thủy tinh đựng thủy tinh đựng thuốc được vượt quá giới hạn qui định ở bảng 2

* Phân biệt thủy tinh cấp I và cấp II:

Số lượng mẫu thử nghiệm và thể tích dung dịch cần lấy để định lượng theo chỉ dẫn ở bảng 1.

- Phương pháp thử: Súc sạch đồ đựng 2 lần với nước cất (TT), sau đó đóng đầy dung dịch acid hydrofluoric 4% (tt/tt) và để yên 10 phút ở nhiệt độ phòng rồi đổ đi, súc lại đồ đựng bằng nước cất (TT) ít nhất 5 lần.

Tiến hành ngay thử nghiệm độ bền đối với nước của mặt trong đồ đựng. Kết quả thu được đem so sánh theo bảng 2. Mẫu thủy tinh đã xử lý với acid hydrofluoric đạt cấp độ:

- Thủy tinh cấp I: Nếu thể tích dung dịch acid hydrocloric 0,01 M định lượng không vượt quá qui định cho phép thủy tinh cấp I hoặc thủy tinh cấp II, ghi tại bảng 2.
- + Thủy tinh cấp II: Nếu lượng thể tích dung dịch acid hydrocloric 0,01 M định lượng vượt quá qui định cho phép của thủy tinh cấp I và cấp II,

nhưng không vượt quá dung dịch qui định cho thủy tinh cấp III, ghi tại bảng 2.

– Giới hạn asen:

Áp dụng cho đồ đựng thủy tinh đựng thuốc tiêm dung môi là nước.

Những ống thủy tinh phải thử nghiệm như sau: tiến hành thử trên những ống đã được rửa 5 lần với nước vừa mới cất. Chuẩn bị một dung dịch thử như trong thử nghiệm độ bền đối với nước với một số ống thích hợp để tạo ra 50 ml.

Dùng ống hút để lấy 10 ml dung dịch thử từ lượng đựng trong những ống hợp lại cho vào một bình, thêm 10 ml acid nitric và làm bay hơi cho tới khô trên cách thủy. Làm khô cán trong tủ sấy ở 130°C/30 phút. Để nguội, thêm vào cán 10,0 ml hydrazin molybdat (TT) lắc để hòa tan và đun 20 phút trên cách thủy có ống sinh hàn ngược. Để nguội tới nhiệt độ phòng. Xác định độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 840 nm và dùng mẫu trắng là 10,0 ml hydrazin molybdat (TT).

Độ hấp thụ của dung dịch thử không vượt quá của dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách dùng 0, 1 ml dung dịch arsen mẫu (10 phần triệu) thay cho dung dịch thử.

Thuốc thử hydrazin molybdat:

Hòa tan 0,1g amoni molybdat vào 10ml nước có chứa 1,5ml acid sulfuric. Pha loãng thành 90ml với nước, thêm 1ml dung dịch hydrazin sulfat 0,15% và thêm nước vừa đủ 100ml.

Bảng 6. Đặc điểm chống hơi ẩm của một số nguyên liệu

Nguyên liệu	Cho hơi nước chuyển qua (đơn vị: *)
Aclar (fluorohalocarbon)	
22A, 1 mil	0,055
22A, 1,5 mil	0,046
22C, 1 mil	0,045
22C, 2 mil	0,028
33C, 0,5 mil	0,040
33C, 1 mil	0,025
33C, 2 mil	0,015
Cellulose acetat, 1 mil	80,000
Cellophan	
140 K	0,400
195 K	0,450

Polyeste, 1 mil	2,000
Polyethylen	
Tỷ trọng thấp, 1 mil	1,300
Tỷ trọng cao, 1 mil	0,300
Polypropylen, 1 mil	0,700
Polyvinyl clorid, 1 mil	4,000
Cao su HCl, 1,2 mil	1,000
Saran (PVDC), 1 mil	0,200
Giấy 2 lớp cán láng phủ sáp	0,500
Giấy cán láng phủ sáp	3,000
Giấy sulfit phủ sáp	4,000

* g: Giảm đi /24 giờ /100 inch²/mil ở 95°F, hàm ẩm 90%.

CHƯƠNG 3

THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC NHỮNG NGUYÊN TẮC CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của GMP trong việc đảm bảo chất lượng thuốc.
2. Trình bày được các nội dung cơ bản của hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc.

1. GIỚI THIỆU

Để một thuốc được triển khai sản xuất trong một nhà máy sản xuất dược phẩm, thường phải trải qua các giai đoạn:

- Nghiên cứu phát triển trong phòng thí nghiệm.
- Thử nghiệm sản xuất ở qui mô pilot.
- Triển khai sản xuất trên qui mô lớn.

Giai đoạn triển khai sản xuất lớn thường gặp nhiều khó khăn do sự sai khác giữa qui mô, máy móc và thiết bị, vì thế, các số liệu liên quan đến sản xuất cần được thu thập và đánh giá để khẳng định được là sản xuất theo qui trình đã chọn luôn thu được sản phẩm đạt theo tiêu chuẩn đã xây dựng. Chỉ khi đó, qui trình mới được viết ra và phê chuẩn để ban hành. Các qui trình cần chi tiết đến mức có thể, có các yêu cầu về điều kiện môi trường trong nhà máy và các phương pháp kiểm soát trong quá trình sản xuất.

Để có cơ sở quyết định một lô sản phẩm có đạt chất lượng để xuất xưởng hay không, thường dựa trên hai nguồn thông tin:

- Quá trình sản xuất được thực hiện theo đúng qui trình hay không, điều này được các cán bộ kiểm soát xác định và ghi lại.
- Kết quả kiểm nghiệm sản phẩm cuối cùng, công việc này được các cán bộ kiểm nghiệm thực hiện và ghi nhận.

Hai căn cứ này mặc dù có thể có ý nghĩa khác nhau, nhưng là cơ sở không thể thiếu, phải được thực hiện để tránh tối đa các nguy cơ xuất xưởng sản phẩm không đảm bảo chất lượng. Nhìn chung để đảm bảo sản xuất tốt

thuốc, cần phải tiến hành đánh giá một cách tổng thể toàn bộ quá trình sản xuất, nói cách khác chất lượng gắn liền với toàn bộ quá trình sản xuất.

Một qui trình sản xuất được nghiên cứu và phát triển tốt, đề cập tới mọi yếu tố có liên quan đến chất lượng sản phẩm như:

- Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm.
- Các phép đo để đánh giá quá trình.
- Các sản phẩm liên quan (sản phẩm sản xuất trước và sau đó).
- Các chỉ dẫn để kiểm soát quá trình.
- Điều kiện sản xuất và phương pháp kiểm tra việc thực hiện các giai đoạn chính trong sản xuất.

Các nội dung công việc trên đây tạo ra chất lượng thiết kế, và khi các phân xưởng thực hiện nghiêm chỉnh qui trình đó (chất lượng sản xuất) một cách chi tiết sẽ sản xuất được sản phẩm đạt chất lượng đã thiết kế. Như vậy có thể thấy công tác kiểm soát trong quá trình và kiểm tra các điều kiện sản xuất là một phần rất quan trọng nhằm mục đích đảm bảo chất lượng sản xuất.

Thuốc là một loại sản phẩm đặc biệt, vì thế cần phải được sản xuất trong các điều kiện tốt nhất có thể. Để tiêu chuẩn hoá một số yêu cầu nhằm đảm bảo sản xuất tốt thuốc, hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc được đưa ra để áp dụng trong các đơn vị sản xuất và thường được gọi là GMP.

2. CÁC NỘI DUNG CHÍNH CỦA HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC

Các hướng dẫn GMP đều có một số nội dung chính liên quan đến các vấn đề như: Con người, nhà xưởng, thiết bị, vệ sinh, qui trình sản xuất, hệ thống tài liệu, kiểm tra chất lượng. Phần lớn các hướng dẫn có các chương riêng về sản xuất thuốc vô khuẩn và có thể có thêm một số hướng dẫn có liên quan khác. Nói chung việc thực hiện nghiêm chỉnh các hướng dẫn GMP là mục tiêu cơ bản của các đơn vị sản xuất dược phẩm, chỉ khi đó mới có thể bảo đảm các thuốc được sản xuất đạt các tiêu chuẩn chất lượng cần thiết.

2.1. Con người

Con người tham gia trong sản xuất dược phẩm phải được đào tạo, có đủ kinh nghiệm để thực hiện các chức năng nhiệm vụ được phân công. Để tránh tình trạng độc quyền, các hướng dẫn đều cho rằng cán bộ quản lý sản xuất và quản lý kiểm tra chất lượng phải là hai các nhân khác nhau, không được kiêm nhiệm.

Trách nhiệm của các nhà quản lý gồm một số việc sau:

- Quản lý sản xuất:

- + Giám sát tất cả các cá nhân tham gia trong sản xuất.
- + Tổ chức tồn trữ bảo quản các nguyên liệu ban đầu, các nguyên liệu đóng gói các sản phẩm trung gian và sản phẩm kết thúc.
- + Duy trì các điều kiện làm việc thích hợp.
- + Quyết định sản xuất và đóng gói với qui trình phù hợp (công thức gốc) và hồ sơ lô để ghi chép.
- Quản lý kiểm tra chất lượng:
 - Ký các tiêu chuẩn cho các nguyên liệu ban đầu, các nguyên liệu đóng gói và các sản phẩm và các điều kiện bảo quản của chúng:
 - + Chịu trách nhiệm về qui trình lấy mẫu và phân tích
 - + Tổ chức lấy mẫu và tiến hành các phân tích cần thiết, ghi lại kết quả.
 - + Chấp thuận hoặc loại bỏ một lô: các nguyên liệu ban đầu, các nguyên liệu đóng gói và các sản phẩm.

Bên cạnh đó các nhà quản lý còn có các trách nhiệm chung để:

- + Chịu trách nhiệm về tất cả các tài liệu chính cho việc tái sản xuất và đóng gói.
- + Thanh tra và kiểm soát các điều kiện làm việc.
- + Giám sát và thực hiện các công tác kiểm soát trong quá trình sản xuất.
- + Đào tạo nhân lực.

Yếu tố con người là một yếu tố đặc biệt, vì vậy các cá nhân tham gia trong quá trình sản xuất cần được đào tạo trong đó có cả đào tạo ban đầu và đào tạo thường xuyên để có khả năng hoàn thành tốt công việc được giao, có khả năng áp dụng các hướng dẫn GMP trong lĩnh vực công việc được giao.

2.2. Nhà xưởng

Nhà xưởng phải thích hợp cho mục đích sản xuất thuốc. Điều này có nghĩa là cần áp dụng tất cả các phương pháp, phương tiện đo đạc có thể để ngăn chặn sự lộn xộn, nhầm lẫn hoặc nhiễm chéo giữa các chất hoặc các nguyên liệu.

Sự nhầm lẫn hoặc lộn xộn của các nguyên liệu có thể do tổ chức sản xuất không thích hợp, hoặc do thiết kế nhà xưởng không tốt.

Nhà xưởng cần đủ rộng để có thể bảo quản các nguyên liệu và lắp đặt thiết bị sao cho công việc có thể được giám sát một cách thuận lợi, không duy trì bụi bẩn ở những chỗ không nhìn thấy được.

Số lượng các phòng cần đầy đủ để tránh các sản phẩm khác nhau được sử dụng đồng thời trong cùng một phòng.

Các phòng nên được bố trí theo thứ tự logic của công việc nhằm tránh phải vận chuyển bán thành phẩm một cách vô lý.

Một vấn đề lớn cần quan tâm trong sản xuất dược phẩm là tránh sự nhiễm bẩn các sản phẩm thuốc, sự nhiễm bẩn có thể do các nguyên nhân khác nhau:

- + Do các tiểu phân bay bụi.
- + Do các vi sinh vật.
- + Do các thuốc khác (được gọi là nhiễm chéo).
- Tránh nguy cơ do nhiễm bụi bẩn:
Nhà xưởng cần được thiết kế để giảm thiểu nguy cơ nhiễm bẩn:
 - + Dễ dàng vệ sinh, khép kín và được cung cấp một lượng không khí sạch tuần hoàn thích hợp.
 - + Tường, sàn và trần nên nhấn các đường ống và hệ thống phụ trợ nên được thiết kế, bọc bảo vệ sao cho có thể được vệ sinh một cách thuận lợi tránh nhiễm bẩn.
 - + Hệ thống điều hoà không khí nên có các màng lọc để loại bỏ các tiểu phân và các vi sinh vật trong không khí.
- Tránh nguy cơ nhiễm khuẩn:
 - + Cần vệ sinh nhà xưởng để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn trong nhà xưởng.
 - + Cần chú ý đến khả năng nhiễm khuẩn từ môi trường bên ngoài.
 - + Không khí cấp cho phòng cần được lọc để loại bỏ bụi và vi sinh vật (dùng màng lọc HEPA - High Efficiency Particulate Air - filters).
 - + Để tránh sự đột nhập của không khí chưa được lọc vào phòng, phòng nên được đóng kín (ví dụ không được mở cửa lửa và cửa sổ).
- Tránh nguy cơ nhiễm chéo:
 - + Sự nhiễm chéo cần được tránh với mọi sản phẩm, những thuốc có hoạt tính càng cao thì càng cần phải chú ý.
 - + Một số thuốc cần chú ý đặc biệt trong quá trình sản xuất như: Hormon, estrogen; thuốc chống ung thư (rất độc hại); nhóm beta lactam. Các thuốc này rất nhạy cảm và tác dụng của chúng phụ thuộc vào nồng độ, thậm trí lượng nhỏ cũng có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng.
 - + Để tránh nguy cơ nhiễm chéo cần phải cách ly các sản phẩm khác nhau trong các phòng khác nhau, tốt hơn là phải được sản xuất trong các toà nhà khác nhau. Một điều cần chú ý là khu vực sản xuất phải được cấp khí bằng các hệ thống riêng, sản xuất bằng các thiết bị riêng. Để tránh bay bụi từ buồng này sang buồng khác trong xưởng sản xuất

các dạng thuốc rắn, áp suất không khí trong khu vực sản xuất cần thấp hơn (10 - 15 Pa) so với trong phòng liên kề, trong khi đó với nhà xưởng sản xuất thuốc vô khuẩn, áp suất trong phòng cần cao hơn so với môi trường ngoài.

Ngoài ra để hạn chế các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc (nhiệt độ; độ ẩm; ánh sáng) cần sử dụng các hệ thống điều hoà không khí.

Tóm lại các vấn đề sau đây cần được tiến hành đánh giá với tất cả các nhà xưởng, các khu vực bảo quản, các phòng sản xuất và phòng thí nghiệm:

- + Vị trí phù hợp để tránh sự nhiễm bẩn từ môi trường.
- + Đủ rộng để lắp đặt, thay thế thiết bị và xử lý nguyên phụ liệu.
- + Tách riêng của các hoạt động có thể gây ra nhiễm chéo giữa các sản phẩm.
- + Sàn nhà, tường và trần cần thuận lợi để vệ sinh (sử dụng các vật liệu trơn và các bề mặt nhẵn).
- + Cống thoát nước phù hợp và không có các rãnh hở.
- + Tuần hoàn không khí phù hợp, không khí cấp vào phòng được lọc.
- + Hệ thống điều hoà phù hợp.

Các điều kiện trong từng phòng phải thích hợp với loại công việc được tiến hành và các sản phẩm được sản xuất. Vì thế mỗi khu vực có thể đòi hỏi các điều kiện đặc biệt khác nhau. Một số khu vực đặc biệt là:

2.2.1. Khu vực bảo quản các nguyên liệu thô và các nguyên liệu đóng gói

- Được bố trí để đạt hiệu quả và tách riêng theo thứ tự của các loại nguyên liệu khác nhau và cho phép luân chuyển nguyên vật liệu theo nguyên tắc: First in first out.
- Phòng biệt trữ cho hàng hoá (như một phòng bảo quản an toàn) sao cho nguyên liệu không được sử dụng trước khi được phép của phòng kiểm tra chất lượng (thường được dán các nhãn đặc biệt để phân biệt).
- Các khu vực cần được cô lập cho các nhu cầu biệt chủ đặc biệt như:
 - a) Các chất hoặc các sản phẩm cần được bảo quản ở nhiệt độ thấp (bảo quản lạnh 6 - 8°C).
 - b) Các chất độc hoạt tính cao hoặc các chất và sản phẩm nguy hiểm; các chất gây nghiện.
 - c) Các chất có nguy cơ cháy nổ.
 - d) Các chất bị loại bỏ hoặc thu hồi.

2.2.2. Cân và cấp phát

- Cân nên được tiến hành trong một phòng cô lập để tránh nhiễm chéo. Nếu cần thiết phòng này nên được điều hoà nhiệt độ (độ ẩm tương đối thấp).

2.2.3. Khu vực sản xuất

- Liên với khu vực sản xuất cần có các phòng thay thế lắp đặt được bố trí với những tiện nghi liên quan đến loại công việc cần tiến hành.
- Cạnh ngay mỗi phòng sản xuất phải có sẵn phòng vệ sinh rửa dụng cụ và vệ sinh nếu cần.
- Trong phòng sản xuất thuốc nước phải được lắp đặt một hệ thống cống thoát phù hợp.
- Trong khu vực sản xuất thuốc viên nên phân thành các phòng riêng biệt, được sắp xếp theo thứ tự trật tự thao tác.
- Từ khu vực sấy trở đi, độ ẩm tương đối nên đồng nhất và ổn định. Phần lớn độ ẩm tương đối 60% là phù hợp, với các khu vực sản xuất viên sủi bọt thì cần phải nhỏ hơn 30%.
- Trong phòng sản xuất thuốc viên nang độ ẩm tương đối của không khí cũng nên là một hằng số (40% hoặc nhỏ hơn).
- Khi nhiều bụi được phát ra trong quá trình sản xuất, phòng nên được cung cấp hệ thống tách bụi chung hoặc cục bộ theo máy.
- Để sản xuất các thuốc vô khuẩn các đo đặc đặc biệt được yêu cầu, phần lớn các hướng dẫn GMP có riêng một chương về loại này (trừ của WHO).

2.2.4. Khu vực đóng gói

Giai đoạn này của quá trình sản xuất là giai đoạn có nhiều nguy cơ nhầm lẫn nhất về thuốc và các nguyên liệu đóng gói. Vì thế vị trí theo trật tự của thiết bị và sơ đồ đường đi của các nguyên liệu và sản phẩm là yếu tố cơ bản cần được thể hiện chi tiết. Điều kiện môi trường và xử lý không khí phụ thuộc vào các sản phẩm được sản xuất.

2.3. Thiết bị

Với yếu tố thiết bị cần đặc biệt chú ý tới các vấn đề như:

- Thiết kế và cấu trúc.
- Sự lắp đặt và vị trí.
- Vệ sinh và bảo trì.
- + Thiết kế và cấu trúc:

Thiết kế và cấu trúc của thiết bị cần đảm bảo để nguyên liệu chế tạo thiết bị không gây tác hại tới sản phẩm thuốc. Thiết bị không được tác động vào thuốc về mặt hoá học; không sinh ra các tiểu phân do mài mòn; không hấp thụ các thành phần từ thuốc. Thép không gỉ thường được lựa chọn để chế tạo thiết bị mặc dù chúng có giá cao. Các ống nối chất dẻo nên được chế tạo bằng

teflon hoặc silicon. Các nguy cơ gây nhiễm bẩn từ máy như nhiễm bẩn các chất làm lạnh hoặc các chất bôi trơn (từ trục máy, từ các ống dẫn...) cần được chú ý đề phòng. Các màng lọc có thể nhả các sợi và chúng có thể hấp thụ các hoạt chất.

Khi sử dụng nguyên liệu dễ cháy trong sản xuất, thiết bị nên được gắn bộ phận chống nổ do tĩnh điện.

+ Vị trí lắp đặt:

Vị trí lắp đặt có vai trò quan trọng để tránh nguy cơ gây nhiễm chéo và nhầm lẫn giữa các nguyên liệu, tắc nghẽn trong dây truyền sản xuất. Mỗi chi tiết thiết bị nên được đánh dấu để theo dõi và quản lý trong hồ sơ lô sản phẩm.

+ Vệ sinh và bảo trì:

Được tiến hành căn cứ trên lịch trình và các qui trình cụ thể. Vệ sinh và bảo trì cần được tính toán từ khâu lắp đặt sao cho dễ dàng nhất và dễ tiếp cận nhất tới các phần máy quan trọng cũng như các hệ thống ống dẫn.

2.4. Vệ sinh

Đây là một vấn đề có tính chất bao quát vì nó đề cập đến nhiều nguồn có nguy cơ làm nhiễm bẩn sản phẩm. Các yếu tố sau đây cần được xem xét khi tìm hiểu về các hướng dẫn về vệ sinh:

- Vệ sinh cá nhân.
- Vệ sinh nhà xưởng.
- Vệ sinh thiết bị.
- Các nguyên liệu và bao bì được sử dụng trong sản xuất.

2.4.1. Vệ sinh cá nhân

Vệ sinh cá nhân tốt là một điều kiện chủ yếu, vì thế khu vực làm việc cần phải thiết kế sẵn các khu tắm rửa phù hợp tại lối vào. Khi vào khu vực tắm rửa, các cá nhân phải đi qua phòng thay quần áo bảo hộ thích hợp.

Quần áo bảo hộ đặc biệt gồm cả mũ và găng tay sao cho không có sự tiếp xúc trực tiếp tay với các hoạt chất thuốc và sản phẩm.

Chỉ người có sức khỏe tốt mới được phép làm việc, nếu người lao động bị ốm thì có thể gây tác dụng bất lợi cho chất lượng sản phẩm. Khi có nghi ngờ về tình trạng sức khỏe thì chỉ nên làm việc ở các khu vực không tiếp xúc với sản phẩm hồ (ví dụ giai đoạn đóng gói và dán nhãn).

Số người làm việc trong phòng nên ở mức thấp nhất có thể, chỉ những người có trách nhiệm mới được vào. Những cán bộ phải di chuyển từ phòng nọ sang phòng kia (kiểm soát viên hoặc người của phòng kiểm tra chất lượng), có thể là nguyên nhân gây nhiễm chéo. Vì thế trước khi vào một phòng khác họ

nên thay đổi quần áo bảo hộ, điều này rất cần thiết trong thực tế với các khu vực khi sản xuất tồn trữ các nguyên liệu nhạy cảm hoặc độc. Cũng cần phải nhấn mạnh là hút thuốc, ăn uống, phải cấm trong khu vực sản xuất.

2.4.2. Vệ sinh nhà xưởng

- Nhà xưởng được thiết kế ngay từ đầu để chúng có thể được làm vệ sinh và nếu cần thì tiệt khuẩn một cách thuận lợi.
- Quá trình vệ sinh cần phải tuân theo một chương trình và qui trình thống nhất... Kế hoạch và phương pháp vệ sinh cần được miêu tả chi tiết trong các tài liệu chính tắc.
- Trong trường hợp cần tiệt khuẩn cần dùng xen kẽ các chất sát khuẩn khác nhau (ví dụ fenol, các amonium bậc 4, formalin).
- Phòng thay quần áo, phòng tắm rửa và phòng vệ sinh phải liền với khu vực làm việc.

2.4.3. Vệ sinh thiết bị

- Vệ sinh và bảo trì thiết bị cần được tiến hành theo các chương trình và qui trình đã được soạn thảo nêu rõ tần suất và các phương pháp được áp dụng cho mỗi loại thiết bị.
- Các thiết bị và hệ thống đường ống nên được lắp đặt để chúng có thể được làm vệ sinh và bảo trì thuận lợi.

4.4. Vệ sinh nguyên liệu và bao bì

- Đây có thể là một nguồn nhiễm bẩn và nhầm lẫn dễ thấy nếu không có qui trình vệ sinh thích hợp.
- Các nguy cơ nhiễm khuẩn lớn thường do các nguyên nhân như các bao bì bằng gỗ, các tấm chèn, đệm, lót, các vận liệu đó nên được tháo bỏ trước khi nguyên liệu được đưa vào phòng sản xuất.
- Phương pháp tốt nhất là các nguyên liệu được chuyển qua một khu vực tại đó thùng chứa có thể được làm sạch bên ngoài và được tháo bỏ.

5. Nguyên liệu ban đầu

- Danh mục nguyên liệu cần được liệt kê trong đó miêu tả tóm tắt các tiêu chuẩn cần đạt được (ví dụ: DDVN III; USP; BP; EP; CP....).
- Nhà cung cấp nên được lựa chọn cẩn thận, uy tín của họ là một yếu tố rất quan trọng để đánh giá chất lượng của sản phẩm.
- Nguyên liệu cần được lấy mẫu với số lượng thích hợp. Kết quả phân tích, như trình bày ở trên, chỉ là một phần thông tin đánh giá chất lượng lô sản phẩm đó.

- Khi nhận nguyên liệu cần kiểm tra, ghi nhận nhãn và các hư hỏng nếu có.
- Mỗi đơn vị được đóng gói và ghi nhãn đầy đủ, vì thế có thể coi nó là một lô đơn. Chúng cần được ghi nhãn biệt trữ, sau khi lấy mẫu và kiểm tra chất lượng (số lượng mẫu ít nhất là 4 nếu chỉ có một thùng và $\sqrt{n}$ trong trường hợp số đơn vị nhiều trong trường hợp số đơn vị nhiều), cần ghi nhãn cụ thể các thùng được lấy mẫu. Sau khi kiểm nghiệm theo các tiêu chuẩn đã được soạn thảo và đạt yêu cầu thì các nguyên liệu được phép sử dụng. Phòng kiểm tra chất lượng khi đó sẽ dán nhãn cho phép sử dụng trên mỗi thùng chứa. Nguyên liệu bị loại bỏ cần được ghi nhãn rõ ràng và được bảo quản riêng, chúng nên được huỷ bỏ hoặc trả lại dưới sự giám sát của phòng QC trong thời gian sớm nhất có thể.

Các nguyên liệu ban đầu cần được bảo quản theo yêu cầu của chúng (ví dụ như tại nhiệt độ thấp hoặc bảo quản tránh ẩm). Cần đặc biệt chú ý trong quá trình dán nhãn vì có thể xảy ra lẫn lộn dễ dàng và hậu quả có thể rất nguy hiểm: Các thuốc bị dán nhãn nhầm.

Việc cấp phát các nguyên liệu ban đầu nên được tiến hành chỉ do một người có thẩm quyền quyết định, căn cứ theo các qui trình thống nhất. Trong quá trình này cần chú ý đến một số công việc như: Số lượng, thùng chứa sạch được dán nhãn thích hợp (có đủ thông tin cho người sử dụng: Tên, số lô của nguyên liệu và tên thuốc dự định để sản xuất). Cả lượng tồn kho còn lại và lượng cung cấp nên được ghi nhận để biết được lượng tồn kho tại mỗi thời điểm.

Tất cả các nguyên liệu nên được cấp phát theo nguyên tắc first in first out, nhưng có thể có một số chất được bảo quản trong một thời gian dài (do nó bền vững) thì nên được đưa vào khu biệt trữ và phân tích lại. Vì thế thời gian bảo quản tối đa được chấp nhận nên được nêu trong tiêu chuẩn.

2.6. Quy trình sản xuất

Khi tìm hiểu các hướng dẫn GMP về qui trình sản xuất, có hai vấn đề lớn cần chú ý là:

- Xây dựng qui trình sản xuất trong giai đoạn nghiên cứu phát triển.
- Tuân thủ qui trình trong giai đoạn sản xuất.

Như vậy có hai khía cạnh về mặt chất lượng là chất lượng thiết kế qui trình và chất lượng tuân thủ trong giai đoạn thực hiện sản xuất theo qui trình.

Chất lượng thiết kế qui trình là phải có đầy đủ các qui trình được xây dựng hoàn chỉnh;

Chất lượng tuân thủ trong giai đoạn thực hiện sản xuất theo qui trình:

- Sự tuân theo chính xác các qui trình sản xuất.
- Có kế hoạch ghi chép các số liệu quan trọng và các sai lệch nếu có.

* Xây dựng qui trình:

Qui trình sản xuất được xây dựng tốt nhất trên cơ sở của kích thước lô thực tế, do đó không cần các tính toán tiếp theo, một nguyên nhân có thể gây sai lầm.

Công thức và qui trình ban đầu được gọi là công thức gốc, được cả cán bộ quản lý sản xuất và quản lý kiểm nghiệm duyệt. Trước khi thực hiện, các qui trình phải được phê chuẩn. Qui trình sẽ được sử dụng hàng ngày, vì thế nó sẽ đảm bảo mọi lô được sản xuất có cùng một chất lượng.

Khi có các thay đổi ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm cuối cùng thì qui trình cần phải được phê chuẩn lại. Các số liệu ghi chép kết quả các thao tác sản xuất là cần thiết để đánh giá tính phù hợp của một qui trình sản xuất.

Các hướng dẫn chính trong lĩnh vực này là:

- Tính phù hợp của qui trình phụ thuộc các chuyên gia, nhà quản lý bộ phận sản xuất, bộ phận quản lý chất lượng, đòi hỏi thực hiện đúng các hướng dẫn nêu trong qui trình gốc.
- Quá trình sản xuất phải được thực hiện bởi những người khoẻ mạnh, được đào tạo đầy đủ về thao tác liên quan và tuân theo các nguyên tắc của GMP.
- Trước khi tiến hành sản xuất, phải kiểm tra các điều kiện để đảm bảo thiết bị đã được vệ sinh (và tiệt khuẩn nếu cần) và không có các nguyên liệu (thiết bị) hoặc các tài liệu khác loại cần cho qui trình hiện tại.
- Cần dán nhãn các thiết bị, thùng chứa để phân biệt các sản phẩm đang sản xuất hoặc là các nguyên liệu đang được sử dụng.
- Không sản xuất đồng thời các sản phẩm khác loại trong cùng một phòng, trừ trường hợp được cách ly thích hợp. Các sản phẩm nhạy cảm hoặc nguy hiểm cần phải được sản xuất trong các khu vực riêng biệt.
- Cần có quần áo bảo hộ phù hợp với đặc điểm của công việc.
- Cần ghi nhật ký công việc vì điều này giúp người làm có ý thức về công việc mà họ làm, làm làm phương tiện cho kiểm soát viên, kiểm nghiệm viên đánh giá sự tuân thủ qui trình một cách thuận tiện. Hơn nữa việc này cần thiết để có hồ sơ hoàn chỉnh về quá trình sản xuất mỗi lô, để có thể tra cứu, thanh tra lại sau này. Vì việc giữ các ghi chép có thể dễ dàng trở thành thao tác tự động, kiểm soát viên luôn có cơ hội xem lại xem qui trình có được tiến hành thích hợp bởi người thực hiện hay không.
- Các thông số quan trọng bắt buộc được ghi lại (khuyến khích ghi lại một cách tự động) trong một sổ trường hợp, ví dụ nhiệt độ và áp suất trong nồi hấp hoặc nhiệt độ trong thiết bị chứa các nguyên liệu nhạy cảm nhiệt

- Số lượng thực cần phải được ghi chép tại mỗi giai đoạn sản xuất để so sánh với số lượng lý thuyết của bước đó trong qui trình thao tác gốc. Vì thế một sự thiếu hụt bất thường có thể được phát hiện sớm. Mọi sự chênh lệch phải được chấp thuận của cán bộ quản lý sản xuất và nên được thể hiện trong hồ sơ lô.

2.7. Sản xuất thuốc vô khuẩn

Trong hướng dẫn của WHO không có chương riêng về các sản phẩm vô khuẩn, chỉ có một số chuyên luận ngắn trong phần chung về quá trình sản xuất. Trong các hướng dẫn khác đều có một chương riêng về sản xuất các thuốc vô khuẩn và điều này dường như là cần thiết vì khi sản xuất thuốc vô khuẩn có các vấn đề rất đặc biệt, cần các phép đo đặc biệt và các chú ý đặc biệt.

Sản xuất thuốc vô khuẩn cần chú ý nhiều đến kỹ năng, vào sự huấn luyện và thái độ của con người và cần các dự phòng đặc biệt. Chương này cũng nhấn mạnh đến khía cạnh nhà xưởng, các điều kiện làm việc cần chặt chẽ hơn để đảm bảo tính vô khuẩn của các sản phẩm.

Các thuốc vô khuẩn có thể được chia làm hai loại:

- Các sản phẩm được tiệt khuẩn trong bao bì kết thúc.
- Các sản phẩm được sản xuất trong các điều kiện vô trùng (do chúng không chịu được các phương pháp tiệt khuẩn thông thường).

Như vậy là cần phân biệt giữa phòng sạch và phòng vô trùng: Phòng sạch là phòng sử dụng để sản xuất các sản phẩm có thể tiệt khuẩn sau đó còn phòng vô trùng thường để sản xuất thuốc vô trùng sau đó không cần tiệt khuẩn. Khác biệt cơ bản giữa hai loại phòng đó là chất lượng của không khí, thường thì là các giới hạn về số các tiểu phân nhiều nhất được cho phép có trong m³ không khí (hoặc feet khối). Sự xác định chính xác số lượng các tiểu phân chỉ có thể tiến hành được bằng cách sử dụng thiết bị phức tạp, tất nhiên đây là một trở ngại lớn. Trên thực tế các giới hạn với cấp phòng vô khuẩn chặt chẽ hơn nhiều so với cấp phòng sạch.

Để đánh giá mức độ vô khuẩn của phòng thường sử dụng các phép thử đơn giản do có khả năng được tiến hành một cách đều đặn. Ví dụ kiểm tra sự nhiễm bẩn bề mặt bằng cách sử dụng các mẫu gạt lau, chất lượng không khí có thể kiểm soát bằng cách đặt các đĩa Petri chứa môi trường nuôi cấy trong một khoảng thời gian nhất định. Phương pháp hoàn chỉnh nhất là thử nghiệm mô phỏng, sử dụng một số lượng thích hợp các đơn vị sản phẩm được nạp cạnh thang trong các điều kiện làm việc bình thường. Các đơn vị sau đó được ủ và kiểm tra sự vô trùng. Yêu cầu chung với sản phẩm vô trùng là không có nhiều hơn một trong số 1 triệu đơn vị bị nhiễm khuẩn, tuy nhiên khi đóng cạnh thang tỷ lệ nhiễm khuẩn cực đại được phép có thể vào khoảng 3 trong 1000.

Cả với các phòng sạch và các phòng vô khuẩn không khí cần phải được lọc qua màng lọc giữ vi trùng, thường sử dụng các màng lọc HEPA (High Efficiency Particulate Air filter) khác nhau, loại có hiệu suất lọc cao nhất là loại có khả năng giữ 99,997% các tiểu phân.

Một số yếu tố cơ bản nhất phải thực hiện khi sản xuất các sản phẩm vô trùng là:

- Cá nhân tham gia nên được chọn lọc và có sức khỏe tốt.
- Khi vào phòng sạch hoặc phòng vô trùng cần thay đồ và mặc quần áo bảo hộ đặc biệt gồm cả mũ và giày. Số lượng người nên ở mức ít nhất có thể.
- Quần áo bảo hộ cần phải được tiệt khuẩn và được chế tạo từ các vật liệu không phát bụi.
- Không được đeo đồ trang sức và đồng hồ.
- Khu vực sản xuất các thuốc vô khuẩn nên được cách biệt với các khu vực khác. Các quá trình thao tác cần được tách biệt với nhau: Chuẩn bị các thành phần, pha chế các dung dịch, lọc, đóng ống, tiệt khuẩn.
- Các bề mặt tường, sàn nhà và trần cần phải nhẵn, dễ dàng vệ sinh và tiệt khuẩn.
- Các tránh việc bố trí cống nước và bồn nước trong khu vực, nếu không tránh được thì phải được thiết kế để vệ sinh thuận lợi.
- Các phòng vô trùng nên được cấp không khí áp suất dương và được lọc qua một màng lọc tương ứng với yêu cầu của phòng. áp suất không khí cần được duy trì cao hơn (10 - 15 Pa) so với bên ngoài.

Phần lớn các chế phẩm vô trùng là các dung dịch nước và phương pháp được chọn để tiệt khuẩn là hấp ở 121°C trong 15 - 20 phút. Nếu nhiệt độ tiệt khuẩn cần thấp hơn vì lý do độ bền thì thời gian cần dài hơn. Quá trình tiệt khuẩn sẽ thuận lợi hơn nếu mức nhiễm khuẩn ban đầu thấp. Vì thế vấn đề cơ bản của sản xuất thuốc vô khuẩn là: môi trường làm việc tốt nhất có thể; nguyên liệu sử dụng có độ nhiễm khuẩn thấp nhất có thể và thiết bị cần được tiệt khuẩn.

Thời gian chờ trước khi được tiệt khuẩn nên ngắn nhất có thể để giảm thiểu các nguy cơ tăng sinh các vi sinh vật. Vì thế một dung dịch sau khi pha chế nên được lọc qua một màng lọc vi khuẩn trước khi đóng và sau khi đóng cần được tiệt khuẩn ngay.

Để tránh nguy cơ nhầm lẫn giữa các sản phẩm đã tiệt khuẩn và sản phẩm chưa tiệt khuẩn nên sử dụng nổi hấp hai cửa.

Tiệt khuẩn nhiệt khô được sử dụng cho dụng cụ và bao bì thủy tinh, phương pháp này cũng được sử dụng để tiệt khuẩn các dung dịch dầu, thường nhiệt độ yêu cầu là 170°C trong 1 giờ.

Các bao bì chất dẻo và dụng cụ có thể được tiệt khuẩn bằng tia xạ. Tuy nhiên phương pháp này phải được thực hiện bởi các chuyên gia của các tổ chức có giấy phép.

Tiệt khuẩn bằng khí (ethylen oxyd) là một phương pháp khác có thể được áp dụng cho bao bì chất dẻo nhưng nó đòi hỏi các điều kiện đặc biệt và có giấy phép có liên quan. Tuy nhiên phương pháp này hiện nay đã trở nên lạc hậu vì vấn đề dư lượng khí độc còn lại và các sản phẩm phân huỷ rất khó loại bỏ.

Lọc không phải là một phương pháp tiệt khuẩn đúng nghĩa vì nó cần một loạt các điều kiện vô trùng khác để tránh sự nhiễm khuẩn. Tuy nhiên đây là một cách duy nhất để sản xuất một dung dịch vô trùng của các chất không bền với nhiệt.

2.8. Đóng gói và dán nhãn

Trong một số hướng dẫn (ví dụ GMP WHO), đóng gói và dán nhãn được qui định thành một chương riêng, một số hướng dẫn lại coi là một giai đoạn trong sản xuất. Trong thực tế điều này phụ thuộc vào dạng thuốc phân liều và vào cách phân biệt. Nạp thuốc vào ống vô trùng chắc chắn phải là một giai đoạn chính trong quá trình sản xuất, nhưng dán nhãn thì có thể được tiến hành ở nơi khác. Các siro thuốc có thể được dán nhãn và đóng gói vào hộp ngay trên dây chuyền sản xuất sau khi nạp thuốc vào lọ. Đóng gói viên nén và viên nang vào chai hoặc vỉ hiem khi tiến hành ngay trên dây chuyền sản xuất vì cần các điều kiện làm việc riêng, vì vậy cần một giai đoạn bảo quản trung gian các bán thành phẩm trong khu vực biệt trừ.

Một số qui định chung cần chú ý:

- Cấp phát nguyên liệu đóng gói và nhãn vừa đủ với số lượng sản phẩm để có thể kiểm soát, vì vậy có thể ngăn chặn hoặc phát hiện được sự đóng gói hoặc dán nhãn nhầm.
- Lượng nhãn thừa của mỗi lô cần được huỷ bỏ để tránh nhầm lẫn.
- Trước khi thực hiện mọi hoạt động đóng gói và dán nhãn cần thanh tra dây chuyền sản xuất để đảm bảo không còn tồn dư nhãn, thùng carton hoặc các sản phẩm khác loại. Quá trình này được gọi là làm sạch dây chuyền sản xuất, là điều rất cơ bản, cần được ghi lại trong hồ sơ lô và hồ sơ đóng gói.
- Các sản phẩm có hình thức tương tự không được tiến hành đồng thời trong cùng một phòng, trừ khi có sự tách biệt thích hợp giữa các dây chuyền.
- Kiểm soát trong sản xuất cần được tiến hành và ghi chép tuân theo các qui trình viết sẵn.
- Các mẫu nguyên liệu đóng gói cần được lưu lại trong hồ sơ đóng gói sản phẩm.

2.9. Hệ thống kiểm tra chất lượng

Nhiệm vụ của phòng kiểm tra chất lượng là đảm bảo chỉ có các sản phẩm đạt chất lượng mới được xuất xưởng. Để hoàn thành nhiệm vụ đó phòng kiểm tra chất lượng liên quan đến một loạt hoạt động khác nhau, có liên hệ mật thiết với phòng sản xuất như:

- Ban hành và ký duyệt các tiêu chuẩn và hướng dẫn thực hiện.
- Cùng phân xưởng sản xuất kiểm tra sự tuân thủ việc thực hiện các hướng dẫn.
- Quyết định sử dụng nguyên liệu và ký xuất kho các sản phẩm cuối cùng.

Các công việc đó được giải thích chi tiết như sau:

a. Ban hành và ký duyệt các tiêu chuẩn và hướng dẫn thực hiện:

Chất lượng của các nguyên liệu ban đầu và sản phẩm cuối cùng cần được thể hiện trong các tiêu chuẩn (chẳng hạn chuyên luận dược điển). Để chứng minh sự phù hợp của một chất hoặc một thuốc với tiêu chuẩn, một qui trình cụ thể cần được xây dựng để lấy mẫu từ các lô sản phẩm và để thực hiện các phân tích.

Các qui trình cần phải qui định quá trình bảo quản cho các nguyên liệu đầu vào, sản phẩm trung gian và các sản phẩm kết thúc, tiến hành các nghiên cứu về độ ổn định của sản phẩm; hạn sử dụng của sản phẩm cần được thể hiện trong các tiêu chuẩn và các nguyên liệu của sản phẩm.

Kiểm soát trong quá trình sản xuất đóng vai trò quan trọng để quyết định chất lượng của sản phẩm, nên cần có qui trình cụ thể cho công việc này.

b. Cùng với các cá nhân có trách nhiệm về sản xuất, điều kiện làm việc nên được kiểm soát chặt chẽ và cần có các biện pháp bắt buộc tuân thủ qui trình làm việc

c. Phòng quản lý chất lượng cần có phòng thí nghiệm được trang bị đủ để có thể đánh giá các nguyên liệu, mẫu bán thành phẩm và sản phẩm kết thúc theo tiêu chuẩn. Đây là một nhiệm vụ cơ bản của quản lý chất lượng, một trong các căn cứ để ra quyết định cho phép sử dụng nguyên liệu và quyết định xuất kho sản phẩm cuối cùng.

Phòng thí nghiệm phải được trang bị đầy đủ, nhân viên phải được đào tạo tốt, có kinh nghiệm. Bên cạnh các thử nghiệm cần thiết về vật lý và hoá học, các thử nghiệm vi sinh vật cũng rất quan trọng. Đó là vấn đề cơ bản của công tác kiểm soát môi trường và để thử nghiệm tinh khiết vi sinh vật cho các nguyên liệu ban đầu và của sản phẩm kết thúc. Trong phần lớn các dược điển, đều có yêu cầu về giới hạn tổng số vi sinh vật sống đếm được (và không được có một số vi sinh vật đặc biệt khác - không được có salmonella trong các chế phẩm uống và không có pseudomonas aeruginosa trong các thuốc kem mỡ) trong 1 g hoặc 1 ml sản phẩm. Các thử nghiệm phát hiện enterobacteria rất có

giá trị để chứng minh sản phẩm được sản xuất trong các điều kiện vệ sinh thích hợp.

Nếu phòng thí nghiệm của đơn vị không đủ điều kiện cần thiết để tiến hành các thử nghiệm theo yêu cầu thì có thể ký hợp đồng và gửi mẫu đến phân tích ở phòng thí nghiệm khác, nhưng nhà sản xuất vẫn phải chịu trách nhiệm về chất lượng của sản phẩm.

2.10. Hồ sơ

Các hệ thống đảm bảo chất lượng đều yêu cầu có tài liệu về tất cả các thông tin liên quan đến sản xuất, đóng gói và kiểm tra chất lượng. Các thông tin này cần để ghi chép hồ sơ lô sản phẩm và giảm nguy cơ nhầm lẫn của thông tin miệng.

Các hồ sơ làm việc tối thiểu gồm:

- Các tiêu chuẩn của tất cả các nguyên liệu, vật liệu đóng gói và của các sản phẩm trung gian.
- Các yêu cầu đặc biệt về điều kiện bảo quản, độ ổn định, sử dụng ...
- Các qui trình và hướng dẫn thực hiện:
 - + Có đủ hồ sơ tài liệu cho tất cả các quá trình sản xuất và đóng gói, tốt nhất là cho qui mô một lô, vì thế không cần các tính toán tiếp theo (công thức gốc).
 - + Cho tất cả các qui trình thử nghiệm về hoá lý, về sinh học.
 - + Cho tất cả các thao tác không liên quan đến sản phẩm như vệ sinh và tiệt khuẩn, bảo trì thiết bị, kiểm soát các điều kiện làm việc, sử dụng quần áo bảo hộ...
- Các hồ sơ ghi chép:
 - + Các ghi chép về lô sản xuất.
 - + Các ghi chép về đóng gói lô.
 - + Các ghi chép về thử nghiệm, bao gồm cả các số liệu sao chép lại.
 - + Các ghi chép về các quá trình không liên quan đến sản phẩm.

Trong tất cả các hướng dẫn GMP chi tiết đều có đề cập đến các vấn đề như: biên soạn, phê chuẩn, bổ xung ... các tài liệu làm việc.

Một điều quan trọng của hồ sơ tài liệu là tính phù hợp với thực tế. Với mỗi bước sản xuất số lượng lý thuyết cần được thể hiện trong qui trình và so sánh với số lượng thực tế, một sai lệch nếu xảy ra thì phải có thể được phát hiện ngay. Nên so sánh đều đặn số lượng và chất lượng của một lô với các lô trước và vì thế bất cứ sự giảm chất lượng nào giữa các lô cũng có thể được phát hiện.

2.11. Tự thanh tra

Tự thanh tra đều đặn là cần thiết để đánh giá và khuyến khích thực hiện các công việc căn cứ theo các hướng dẫn của GMP hiện hành. Công việc này có thể do các chuyên gia độc lập hoặc từ các bộ phận khác trong nhà máy tiến hành, nhưng để có hiệu quả công việc cao, tại mỗi tổ sản xuất cần gắn hoạt động tự thanh tra với các công việc hàng ngày.

Tài liệu đọc thêm

1. Bộ Y Tế, Cục quản lý Dược Việt Nam, 2004, Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của tổ chức y tế Thế giới.
2. Cao Minh Quang, Đặng Văn Giáp, 2000, Thực hành sản xuất thuốc tốt ASEAN GMP.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò của thực hiện GMP với việc đảm bảo chất lượng thuốc?
2. Trình bày về yếu tố con người trong các hướng dẫn GMP?
3. Trình bày các nguyên tắc về nhà xưởng, thiết bị trong hướng dẫn GMP?
4. Trình bày yêu cầu về vệ sinh trong hướng dẫn GMP?
5. Trình bày các yếu cầu về nguyên liệu ban đầu, qui trình sản xuất, sản xuất thuốc vô khuẩn, đóng gói dán nhãn trong hướng dẫn GMP?
6. Trình bày yêu cầu về hệ thống kiểm tra chất lượng, hồ sơ tài liệu và về công tác tự thanh tra trong các hướng dẫn GMP?

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

KỸ THUẬT SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM

Tập 3

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

BS. TÔ ĐÌNH QUỲ

Sửa bản in:

TÔ ĐÌNH QUỲ

Trình bày bìa:

KS. DS. NGUYỄN VIỆT HƯƠNG

Kt vi tính:

BÙI HUỆ CHI

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Giấy phép xuất bản số: 33 - 2008/CXB/60 - 175/YH

In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2009.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Tel: 04.7.625922 - 7.625934 - Fax: 04.7625923

Website: www.xuatbanyhoc.vn

E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn

Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: 08.9235648 * Fax: 08.9230566



56,000

GIÁ: 56.000Đ

