

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

TS. NGUYỄN DUY THỦ (Chủ biên)

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



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

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

TS. NGUYỄN DUY THƯ
(Chủ biên)

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

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
NĂM 2020

Tham gia biên soạn

TS. Đỗng Thị Hoàng Yên
ThS. Đỗng Quang Huy
ThS. Phạm Thị Thanh Tâm
ThS. Nguyễn Mạnh Linh
ThS. Nguyễn Thị Ngọc
ThS. Nguyễn Thị Hồng Thúy
ThS. Nguyễn Lan Hương

MÃ SỐ: $\frac{06 - 72}{ĐHTN - 2020}$

MỤC LỤC

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

DANH MỤC CHỦ VIẾT TẮT

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

LỜI NÓI ĐẦU

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

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

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

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

Các tác giả

BÀI 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC

MỤC TIÊU

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

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ

1.1. Khái niệm về bào chế

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

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

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

Mục tiêu của môn học bào chế bao gồm:

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

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

1.2. Tóm tắt lịch sử phát triển môn Bào chế

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Một số khái niệm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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