

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ
VÀ SINH DƯỢC HỌC
CÁC DẠNG THUỐC

TẬP II



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

YÊN
EU

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN BÀO CHẾ

KỸ THUẬT BÀO CHẾ VÀ SINH DƯỢC HỌC CÁC DẠNG THUỐC

TẬP II

(Tái bản lần thứ nhất)

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2004**

CHỦ BIÊN:

VÕ XUÂN MINH
NGUYỄN VĂN LONG

THAM GIA BIÊN SOẠN:

PHẠM NGỌC BÙNG
PHẠM THỊ MINH HUỆ
NGUYỄN VĂN LONG
VÕ XUÂN MINH
VŨ VĂN THẢO

LỜI NÓI ĐẦU

Bào chế học là một trong những môn học nghiệp vụ cốt lõi trong chương trình đào tạo dược sĩ của Trường đại học dược Hà Nội. Để làm tài liệu học tập và tham khảo cho sinh viên, trước đây, Bộ môn bào chế đã biên soạn bộ giáo trình "*Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc*" gồm 2 tập. Sách đã được Nhà xuất bản y học phát hành và in lại lần thứ hai.

Cùng với sự phát triển của các ngành khoa học kỹ thuật khác, trong những năm qua, kỹ thuật bào chế đã có những bước tiến đáng kể. Từ thập kỷ 70 của thế kỷ 20, sinh dược học bào chế ra đời đã đánh dấu bước chuyển về chất từ "bào chế quy ước" sang "bào chế hiện đại". Nhiều kỹ thuật bào chế mới và dạng thuốc mới đã ra đời, đáp ứng nhu cầu dùng thuốc ngày càng cao của người bệnh.

Để giúp sinh viên cập nhật được kiến thức, chúng tôi biên soạn lại tài liệu "*Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc*" với tiêu đề "***Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc***", bước đầu bổ sung những hiểu biết về sinh dược học bào chế, về một số kỹ thuật mới và dạng thuốc mới. Sách bao gồm 13 chương, được sắp xếp theo hệ phân tán của các dạng thuốc. Một số kiến thức chuyên sâu sẽ được trình bày trong các chuyên đề sau đại học. Ngoài việc dùng làm tài liệu học tập cho sinh viên, hy vọng cuốn sách cũng sẽ là tài liệu tham khảo bổ ích cho các bạn đồng nghiệp.

Do trình độ và thời gian biên soạn có hạn, chắc chắn quyển sách không tránh khỏi thiếu sót. Tập thể tác giả mong nhận được ý kiến đóng góp, phê bình của người đọc để rút kinh nghiệm cho những lần in sau.

Tập thể tác giả

Chương 6.

THUỐC PHUN MÙ

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa và vài nét về lịch sử phát triển

Thuốc phun mù là dạng thuốc khi sử dụng thuốc được phân tán thành những tiểu phân rất nhỏ thể rắn hoặc thể lỏng trong không khí. Dược chất có thể ở dạng bột, dung dịch, nhũ tương được đóng trong đồ bao gói kín và được đẩy tới nơi điều trị nhờ áp suất của của khí nén, khí hoá lỏng hoặc nhờ lực cơ học do người dùng thuốc tạo ra. Thuốc phun mù được chỉ định dùng tại chỗ trên da, niêm mạc, dùng cho các hốc của cơ thể như tai, trực tràng, âm đạo hoặc dùng xông hít qua đường hô hấp để thuốc vào phổi, vào xoang mũi.

Do đặc điểm thuốc tạo ra hệ phân tán các tiểu phân rất mịn trong không khí nên thuốc phun mù có tên gọi chung là aerosol (có tài liệu dịch là thuốc khí dung).

Loại hình đóng gói các chất thuốc để sử dụng trong một hệ có áp suất cao có từ trước năm 1900. Cho đến năm 1942 loại thuốc phun mù đầu tiên dùng để diệt sâu bọ được ứng dụng trong nông nghiệp, công nghệ thuốc phun mù mới được coi là bắt đầu và từ năm 1950 được áp dụng trong Ngành dược. Thuốc phun mù để điều trị bỏng, vết thương nhiễm khuẩn hoặc các bệnh trên da đã được nghiên cứu sản xuất trong thời gian này. Cho đến năm 1955 mới có loại thuốc phun mù chỉ định dùng theo đường hô hấp với dược chất là epinephrin.

Do thuốc phun mù có nhiều ưu điểm, thuận lợi cho cả bệnh nhân và bác sĩ, nhu cầu sử dụng thuốc phun mù ngày càng cao. Dạng thuốc phun mù đã phát triển trở thành một dạng bào chế có giá trị chiếm vị trí ngang hàng với các dạng bào chế khác như viên nén, nang thuốc, dung dịch thuốc... Ngoài việc dùng để điều trị, thuốc phun mù còn được dùng trong chẩn đoán những bất thường về cấu tạo và chức năng trong đường hô hấp dựa trên nghiên cứu sự lắng đọng và di chuyển của các tiểu phân mịn có gắn các nguyên tố phóng xạ.

2. Ưu nhược điểm của dạng thuốc phun mù

Thuốc phun mù là dạng bào chế sử dụng rất thuận tiện dễ dàng và nhanh chóng tạo ra một liều thuốc không cần dùng một dụng cụ nào khác, đảm bảo vệ sinh, không có sự nhiễm bẩn do dụng cụ.

Thuốc được đóng trong bình kín, không có sự xâm nhập của độ ẩm, không khí và vi khuẩn, vì vậy thuốc phun mù có độ ổn định cao, tránh được sự phân huỷ do các tác nhân hoá học cũng như do sự phát triển của vi khuẩn nấm mốc.

Khi cần thiết thuốc phun mù có van định liều đảm bảo sự phân liều chính xác. Thuốc được phun ra phủ nhẹ trên nơi chỉ định, hạn chế tối đa các tác động gây kích ứng nơi dùng thuốc.

Thuốc phun mù có thể được dùng thay cho dạng thuốc tiêm đối với một số loại thuốc như hormon, thuốc chống virus... bằng cách xông hít hoặc phun xịt vào mũi rất thuận lợi cho bệnh nhân sử dụng.

Thuốc phun mù có hiệu lực tác dụng điều trị cao, tránh được sự phân huỷ dược chất ở đường tiêu hoá và ở vòng tuần hoàn qua gan vì thuốc không đi qua đường này. Khi dùng tại chỗ dược chất được tiếp xúc tốt trên da hay niêm mạc, thuốc có thể phát huy tác dụng toàn thân khi được sử dụng ở dạng xông hít qua miệng, mũi... dược chất được hấp thụ qua mao mạch phế nang hay mao mạch dưới lưỡi vào máu.

Nói chung thuốc phun mù sử dụng liều lượng thấp, có thể hạn chế được tác dụng phụ và tác dụng không mong muốn.

Một số thuốc cần phối hợp để hiệp đồng tác dụng nhưng có tương tác vật lý, hoá học khi có mặt trong cùng dạng bào chế, có thể được dùng riêng ở dạng thuốc phun mù xông hít qua mũi hoặc miệng để thuốc được hấp thụ qua đường hô hấp.

Khi dược chất ở dạng thuốc uống hoặc tiêm không có được những đặc tính dược động học thích hợp để có tác dụng mong muốn, dược chất có thể được dùng dưới dạng thuốc phun mù cho phép thuốc có tác dụng tốt.

Thuốc phun mù có nhiều ưu điểm như trên nhưng cũng có một số nhược điểm sau đây:

- Kỹ thuật sản xuất thuốc phun mù nói chung tương đối phức tạp. Thuốc phun mù đòi hỏi đồ bao gói bao gồm bình chứa, hệ van, đầu phun... Quá trình đóng nạp chất đầy đồng thời với quá trình đóng gói hoàn chỉnh tạo bình thuốc kín đòi hỏi thiết bị phức tạp.

- Thuốc phun mù sử dụng chất đẩy loại dẫn chất fluocarbon là chất phá huỷ tầng ozon của khí quyển trái đất. Loại chất đẩy là hydrocarbon không có nhược điểm này nhưng lại là các chất dễ gây cháy nổ khi tiếp xúc với nhiệt.

- Một số thuốc phun mù dùng tại chỗ khi dùng nhằm vào đường hô hấp có thể gây nguy hiểm chết người, các thuốc phun mù tuy ít gây tai biến nhưng đối với loại xông hít đường mũi hoặc miệng, thuốc cần phải không được kích ứng đường hô hấp cũng như niêm mạc mũi, phải tan được trong niêm mạc mũi, hấp thụ vận chuyển được qua đường hô hấp, được chất phải ổn định và kết hợp được với chất dẫn ở đường mũi và có pH từ 5,5 đến 7,5.

- Thuốc phun mù dùng xông hít vào phổi nếu không có sự phối hợp hít thở theo đúng yêu cầu, liều thuốc sẽ không được hấp thụ đầy đủ.

3. Phân loại thuốc phun mù

- Thuốc phun mù có thể phân loại theo đường dùng: Thuốc phun mù dùng tại chỗ trên da, dùng cho tai, trực tràng, âm đạo, thuốc phun mù dùng để xông hít qua miệng, mũi vào phổi vào xoang mũi, dưới lưỡi...

- Thuốc phun mù có thể được phân loại theo trạng thái tập hợp của thuốc và chất đẩy trong bình chứa: Thuốc phun mù hai pha (pha lỏng gồm dung dịch thuốc tan trong chất đẩy lỏng và pha hơi của chất đẩy), thuốc phun mù ba pha bao gồm hỗn dịch hoặc nhũ tương thuốc và chất đẩy ở thể khí.

- Phân loại theo cấu trúc hoá lý của hệ thuốc có thể có các loại: Thuốc phun mù dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột xộp.

- Phân loại theo loại dụng cụ thiết bị tạo phun mù có thể có các loại: Thuốc phun mù có van định liều, có van phun liên tục, có bơm định liều không dùng chất đẩy, thuốc phun mù sản xuất hàng loạt quy mô công nghiệp, loại thuốc cần dụng cụ tạo phun mù dùng cho điều trị ở các khoa phòng bệnh viện, thuốc phun mù dùng khí nén, dùng khí hoá lỏng, loại có pitông tự do (tạo vách ngăn thuốc với chất đẩy) hoặc loại có túi chất dẻo (dung thuốc tách biệt khỏi chất đẩy)...

Cần lưu ý phân biệt thuốc phun mù (aerosol) cho các tiểu phân phun ra rất nhỏ (dưới 50 mcm), loại thuốc phun xịt (spray) còn gọi là thuốc phun mù thô đại, phun ra các tiểu phân lớn trên 100mcm, loại thuốc xông hít (inhaler) là thuốc phun mù dùng theo đường hô hấp vào phổi. Ngoài ra còn có loại bột hoặc nang (chứa bột thuốc siêu mịn) dùng để xông hít. Loại thuốc phun mù này thường dùng lực cơ học bật vỡ túi, chọc thủng nang để bột mịn được hít vào đường hô hấp (mỗi động tác bật lực cơ học giải phóng một liều thuốc xác định).

Mỗi loại thuốc phun mù có những đặc điểm riêng sẽ được nêu trong các phần dưới đây về thành phần cấu tạo và công thức của thuốc phun mù.

II. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC PHUN MÙ

Thuốc phun mù thông thường bao gồm 4 thành phần: Chất đẩy, bình chứa, van và nút bấm (đầu phun) và thuốc.

1. Chất đẩy

Chất đẩy trong thuốc phun mù là các khí nén hoặc khí hoá lỏng, tạo ra áp suất cao trong bình để phun thuốc ra khỏi bình khi bấm mở van. Khí hoá lỏng gồm 2 nhóm: Các dẫn xuất của fluorcarbon với các hydrocarbon, khí nén thường dùng cho thuốc phun mù là nitrogen, carbon dioxyd và nitơ oxyd.

1.1. Các khí hoá lỏng dùng làm chất đẩy cho thuốc phun mù:

Khí hoá lỏng có ưu điểm hơn khí nén về nhiều mặt nên thường được dùng trong các thuốc phun mù yêu cầu chất lượng cao. Bình thuốc phun mù chứa khí hoá lỏng có thể tích gọn nhỏ do khí lỏng chiếm thể tích bé. Mặt khác do có sự cân bằng giữa 2 pha lỏng-hơi nên bình thuốc giữ được áp suất hằng định trong quá trình sử dụng đảm bảo tốt cho độ chính xác phân liều và độ mịn của các tiểu phân. Ưu điểm về thể tích có thể thấy rõ khi so sánh: Để chuyển về thể hơi, giãn nở cân bằng với áp suất không khí, fluorcarbon hoá lỏng tăng 240 lần thể tích trong khi đó các khí nén chỉ tăng từ 3 đến 10 lần.

Khí hoá lỏng còn đóng vai trò tác nhân gây phân tán, là thành phần trong tiểu phân thuốc phun ra từ bình chứa, khí lỏng hoá hơi thoát ra khỏi tiểu phân làm cho các tiểu phân thuốc tiếp tục bị phân chia nhỏ hơn, trong một số trường hợp riêng có thể tạo bọt xốp.

1.1.1. Các fluorcarbon:

Các tính chất hoá lý như áp suất hơi, nhiệt độ sôi, tỷ trọng của khí hoá lỏng, độ tan trong nước của các chất đẩy fluorcarbon được ghi trong bảng:

Bảng 6.1: Tính chất hoá lý của một số chất đẩy fluorcarbon (ở 21°C)

Chất đẩy (ký hiệu)	Tên hoá học	T° sôi (°C)	áp suất hơi (atm)	Tỷ trọng	Độ tan trong nước (%)
11	Triclor monofluor methan	23,8	0,91	1,485	0,009
12	Diclor difluor methan	-29,8	5,78	1,325	0,008
114	Diclor tetrafluor ethan	3,8	1,87	1,408	0,007
142	Monoclor difluor ethan	9,8	2,36	1,119	0,054
152	Difluor ethan	-30,1	5,19	0,911	0,17
22	Monoclor difluor methan	-57,5	9,25	1,209	0,11