

BỘ Y TẾ

CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

PGS. TS. HOÀNG MINH CHÂU (Chủ biên)



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ.20.Z.09

(Tái bản lần thứ hai)

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS.TS. HOÀNG MINH CHÂU

Tham gia biên soạn:

PGS. TS. HOÀNG MINH CHÂU

PGS.TS. LÊ QUAN NGHIÊM

TS. LÊ HẬU

ThS. NGUYỄN NHẬT THÀNH

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và 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 và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách **CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM** được biên soạn dựa trên chương trình giáo dục của Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được PGS.TS. Hoàng Minh Châu (Chủ biên) và các tác giả PGS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Lê Hậu, ThS. Nguyễn Nhật Thành 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 **CÔNG NGHỆ BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành đào tạo **Dược sĩ đại học** của Bộ Y tế thẩm định năm 2007. Bộ Y tế quyết định ban hành tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; Cảm ơn GS. Lê Quang Toàn, PGS.TS. Đỗ Hữu Nghị đã đọc và phản biện, để cuốn sách sớm hoàn thành kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

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 sách được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Thực hiện đường lối công nghiệp hoá và hiện đại hoá đất nước, các ngành công nghệ ở nước ta đã và đang có nhiều tiến bộ và cống hiến đáng kể. Trong đó, công nghệ được phẩm từ sự ứng dụng những tiến bộ khoa học kỹ thuật của nhiều ngành như công nghệ hoá học, công nghệ sinh học, công nghệ cơ khí, điện, điện tử, tin học... để nghiên cứu phát triển, đã và đang có những đóng góp nhất định. Tuy nhiên, công nghệ được phẩm vẫn còn tồn tại nhiều bất cập, chưa đáp ứng kịp yêu cầu đòi hỏi của kinh tế xã hội hiện nay và cho tương lai.

Để tiến kịp và hoà nhập với các nước trong khu vực, ngoài một quyết tâm cao, đòi hỏi đội ngũ khoa học có chuyên môn sâu, lý thuyết đi đôi với thực tế, muốn vậy phải chú trọng công tác đào tạo. Chính vì thế, góp phần nhỏ bé vào sự nghiệp công nghiệp hoá và hiện đại hoá ngành dược nước nhà nói chung và trong công tác đào tạo nhân lực dược nói riêng, Bộ môn Công nghiệp Dược, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh biên soạn cuốn “Giáo trình công nghệ bào chế dược phẩm” nhằm cung cấp cho học viên những thông tin, kiến thức cơ sở lý thuyết chuyên khoa cốt lõi nhất, kết hợp với thực tế đòi hỏi của ngành dược.

Trong khuôn khổ chương trình khung của Bộ Y tế, có sự trao đổi, hội thảo về chương trình với Trường Đại học Dược Hà Nội và tham khảo chương trình của một số trường ở nước ngoài có quan hệ hợp tác đào tạo và nghiên cứu như Trường Đại học Mahidol Thái Lan, Trường Đại học Paris Sud và Trường Đại học Bordeaux II CH Pháp, nội dung chính của giáo trình này là công nghệ sản xuất các dạng thuốc. Trước hết, dạng thuốc rắn phân liều và dạng thuốc vô (tiệt) trùng đã được biên soạn.

Hy vọng cuốn sách góp phần hữu ích cho việc học tập và nghiên cứu của sinh viên dược, cũng như bạn đọc có nhu cầu quan tâm, tham khảo khác.

Lần đầu tiên xuất bản, chắc chắn cuốn sách còn nhiều khiếm khuyết, các tác giả mong nhận được sự góp ý của bạn đồng nghiệp cũng như độc giả để lần tái bản sau được hoàn thiện hơn. Xin chân thành cảm ơn.

TM. Các tác giả

Chủ biên

Hoàng Minh Châu

MƯỚNG DẪN SỬ DỤNG SÁCH

Cuốn sách gồm ba phần chính, tương ứng với ba chương:

Chương 1: *Đại cương về công nghệ bào chế dược phẩm* cung cấp các thông tin, kiến thức tối thiểu cần thiết cho học viên về những vấn đề đại cương chung đối với công nghệ bào chế dược phẩm, tạo cơ sở nâng cao hiểu biết, mở rộng tầm nhìn bao quát về lý thuyết và thực tế của ngành dược nước ta nói riêng và của khu vực cũng như trên thế giới nói chung. Từ đó, học viên có thể xác định vai trò và nhiệm vụ cho mình trong hiện tại và tương lai.

Chương 2: *Các quá trình công nghệ cơ bản trong công nghệ bào chế dược phẩm* giúp cho học viên hiểu biết về những quá trình và thiết bị thường gặp trong công nghệ bào chế thuốc. Chương này trình bày các nguyên lý hoạt động cũng như phạm vi ứng dụng của những trang thiết bị, máy móc đó. Ngoài ra, trong chương này cũng trình bày sơ lược về cơ lý làm cơ sở cho sự tính toán, lựa chọn. Từ đó, củng cố hiểu biết của học viên để đào tạo con người làm chủ những trang thiết bị, máy móc cơ sở vật chất hiện đại.

Chương 3: *Công nghệ bào chế một số dạng thuốc* với công nghệ mới kết hợp ứng dụng những phụ gia truyền thống và hiện đại vào các dạng thuốc viên như viên nén, viên bao, viên nang. Bên cạnh đó, dạng thuốc tiêm cũng được trình bày trong chương này.

Giáo trình này được biên soạn theo khuôn mẫu chung của Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, là sự lựa chọn, thống nhất sau nhiều cuộc hội thảo và tập huấn về chương trình và viết giáo trình trong dự án nâng cao chất lượng dạy và học của nhà trường.

Trong mỗi chương các bài được đánh số thứ tự tiếp theo bài của chương trước. Trước khi nghiên cứu học tập hoặc tham khảo vào nội dung chính của bài, học viên cần có một cái nhìn tổng quan và xác định được mục tiêu của mình với mục tiêu của bài. Để thực hiện mục tiêu đó, cần phải đọc những nội dung chính đã viết trong sách, bằng cách bám sát mục lục và dàn bài, học viên sẽ nhận ra được nội dung của bài cần đọc hay tham khảo.

Sau quá trình học tập, nghiên cứu, học viên có thể tự kiểm tra đánh giá (lượng giá) kết quả tiếp thu nhờ phần câu hỏi lượng giá được ghi ở cuối mỗi bài.

Với cách làm việc, học tập, nghiên cứu nghiêm túc, hy vọng sẽ đem lại hiệu quả xứng đáng cho học viên làm nền tảng cho sự vận dụng sáng tạo vào thực tiễn ngành nghề.

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu	5
Hướng dẫn sử dụng sách	6
Chương 1	
ĐẠI CƯƠNG VỀ CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM	9
<i>PGS.TS. Hoàng Minh Châu</i>	
Bài 1. Sơ lược về sự ra đời và phát triển công nghệ bào chế dược phẩm	9
Bài 2. Quá trình nghiên cứu, bào chế – sản xuất thuốc ra thị trường	14
Bài 3. Hệ thống quản lý chất lượng – các GxP áp dụng trong sản xuất dược phẩm.....	24
Bài 4. Hệ thống tiêu chuẩn chất lượng ISO 9000	75
Bài 5. An toàn lao động và vệ sinh công nghiệp	82
Phụ lục	89
Chương 2	
CÁC QUÁ TRÌNH CÔNG NGHỆ CƠ BẢN TRONG SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM...	103
<i>ThS. Nguyễn Nhật Thành</i>	
Bài 6. Xay nghiền vật liệu	103
Bài 7. Khuấy trộn vật liệu	113
Bài 8. Sấy vật liệu	126
Bài 9. Quá trình nén dập vật liệu.....	148
Chương 3	
CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ MỘT SỐ DẠNG THUỐC	169
<i>TS. Lê Hậu – PGS.TS. Lê Quan Nghiệm</i>	
Bài 10. Công nghệ bào chế viên nén.....	169
Bài 11. Công nghệ bào chế viên bao	208
Bài 12. Công nghệ bào chế viên nang cứng.....	240
Bài 13. Công nghệ bào chế thuốc tiêm.....	257

BẢNG NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

CND	: Công nghệ dược
SXT	: Sản xuất thuốc
CNBC	: Công nghệ bào chế
SXDP	: Sản xuất dược phẩm
CNHH	: Công nghệ hoá học
CNHD	: Công nghệ hoá dược
CNSH	: Công nghệ sinh học
CNKS	: Công nghệ kháng sinh
HTCL	: Hệ thống chất lượng
KTCL	: Kiểm tra chất lượng
HTĐBCL	: Hệ thống đảm bảo chất lượng
THTSXT	: Thực hành tốt sản xuất thuốc
CNBCDP	: Công nghệ bào chế dược phẩm
GPs/GxP	: Good Practices – Những thực hành tốt (GMP, GLP, GSP, v.v...)
GMP	: Good Manufacturing Practices – Thực hành tốt sản xuất thuốc
GLP	: Good Laboratory Practices – Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm
GSP	: Good Storage Practices – Thực hành tốt bảo quản thuốc
ISO	: International Standard Organization – Tổ chức tiêu chuẩn quốc tế
SOP	: Standard Operational Procedures – Quy trình thao tác chuẩn
WHO	: World Health Organization – Tổ chức Y tế Thế giới
ASEAN	: Hiệp hội các nước Đông Nam Á

CHƯƠNG 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

Bài 1

SƠ LƯỢC VỀ SỰ RA ĐỜI VÀ PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM

MỤC TIÊU

1. Trình bày được sự cần thiết của công nghệ bào chế dược phẩm.
2. Kể ra và phân tích được những yếu tố quan trọng thúc đẩy sự phát triển nền công nghệ bào chế dược phẩm (yếu tố dân số, yếu tố bệnh tật, yếu tố KHKT-CN...).
3. Trình bày được hai vấp váp quan trọng của công nghệ dược phẩm – sản xuất thuốc.
4. Phác họa được một khung cảnh sản xuất thuốc chữa bệnh ở Việt Nam trong các thời kỳ lịch sử trước và sau năm 1975.

1.1. Sự ra đời của công nghệ bào chế dược

Thuốc luôn là một nhu cầu không thể thiếu được trong đời sống con người. Cũng như mọi ngành khác, thuốc đòi hỏi một nền sản xuất ngày càng cao và phát triển theo sự phát triển và tiến bộ của loài người.

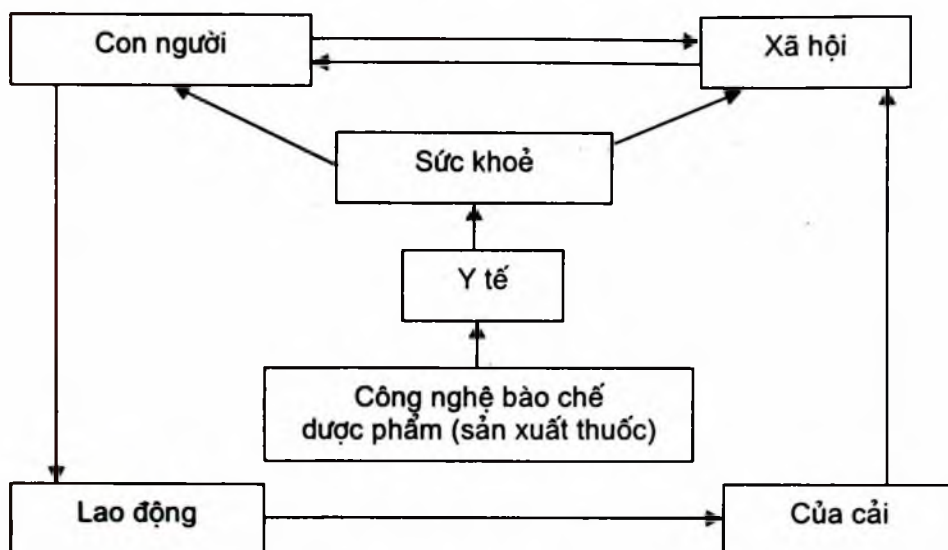
Thời tiền sử, loài người đã biết dùng thuốc từ thiên nhiên như cây, cỏ, lá, thân, rễ, vỏ cây để chữa bệnh, chống lại bệnh tật và sinh tồn. Khi đó, người ta dùng những nguyên liệu còn tươi, hoặc có thể phơi khô để dành. Dần dần, người ta biết dùng nước thấm ướm, rồi biết đun với nước (sắc) lấy nước sắc để dùng – đó là dạng bào chế thô sơ đầu tiên của dược phẩm.

Khi loài người biết lên men một số thực vật chứa bột, đường, rồi biết cất ra rượu (khoảng 1000 năm trước công nguyên), thì cũng từ đó một dạng thuốc thứ hai xuất hiện. Đó là rượu thuốc,... Ngành bào chế thuốc – công nghệ bào chế dược phẩm đã xuất hiện như vậy, từ những dạng thô sơ đơn giản ban đầu như nước sắc, rượu thuốc, cao thuốc,...

Trải qua mấy ngàn năm lịch sử phát triển, tiến bộ của loài người, cùng với những

cuộc Cách mạng khoa học kỹ thuật cũng như nhu cầu ngày càng gia tăng của con người về phòng và chữa bệnh, kỹ thuật sản xuất thuốc cũng ngày càng phát triển với những dạng thuốc tinh tế hơn, phức tạp hơn. Cụ thể là các dạng thuốc viên, viên nén, viên bao, viên nang, thuốc tác dụng kéo dài, thuốc tiêm, dịch truyền,...

Đó là lịch sử ra đời, tồn tại và phát triển của công nghệ bào chế các dạng thuốc nói riêng và của nền sản xuất thuốc nói chung.



Sơ đồ 1.1. Vị trí, vai trò của công nghệ bào chế dược phẩm đối với sức khỏe con người

1.2. Sự phát triển tất yếu của công nghệ bào chế dược phẩm

Sự phát triển của công nghệ bào chế dược phẩm đi liền với sự phát triển và tiến bộ chung của nhân loại, nó đáp ứng nhu cầu về thuốc phòng, chẩn đoán và chữa bệnh ngày càng gia tăng của toàn cầu. Những yếu tố quan trọng thúc đẩy công nghệ bào chế phát triển là:

* Sự gia tăng dân số

Theo quỹ dân số Liên Hiệp Quốc (UNFPA) công bố trong những năm gần đây dân số thế giới có sự tăng vọt, mang tính chất “bùng nổ”.

Một khi dân số tăng, nhu cầu về thuốc cũng phải tăng theo. Mức sử dụng thuốc bình quân đầu người, cứ 10 năm lại tăng gấp đôi. Ở Việt Nam, chỉ trong 5 năm, từ 1990 – 1995 mức sử dụng thuốc tăng gấp 10 lần. (Tuy nhiên, trên thế giới, mức tiêu thụ đang có sự chênh lệch lớn giữa các nước phát triển và các nước đang phát triển. Người dân các nước công nghiệp sử dụng dược phẩm bình quân gấp 30 lần ở nước đang phát triển. Ở từng quốc gia cũng có tình trạng tương tự về thực trạng người dùng thuốc ở thành thị và nông thôn...).

* Sự gia tăng về bệnh tật

Chủng loại bệnh tăng, bệnh ngày càng nguy hiểm hơn do vi trùng kháng thuốc, do điều trị không đúng phác đồ hoặc không đủ thuốc, do thiên tai và những lý do khác... Ví dụ bệnh sốt rét, bệnh lao vẫn còn là căn bệnh đe dọa