

Kỹ thuật bào chế và phương pháp kiểm nghiệm thuốc tiêm

ĐẠI CƯƠNG VỀ THUỐC TIÊM

Định nghĩa:

Thuốc tiêm là dạng thuốc vô khuẩn, có thể ở dạng lỏng (dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương) hoặc có thể ở dạng bột được đóng cùng với một ống chất lỏng thích hợp dùng để pha chế thành dung dịch hay hỗn dịch ngay trước khi tiêm, để tiêm vào cơ thể theo nhiều đường tiêm khác nhau.

Các đường đưa thuốc

Thuốc được tiêm vào cơ thể theo các đường tiêm khác nhau. Đối với mỗi đường tiêm thuốc vào cơ thể chỉ dung nạp được một thể tích thuốc nhất định. Các đường tiêm thuốc khác nhau có yêu cầu về đẳng trương, chất gây sốt, độ trong, các chất được thêm vào trong công thức thuốc rất khác nhau...

Do vậy, các nhà bào chế cần phải biết được yêu cầu, đặc điểm của từng đường tiêm thuốc để vận dụng khi nghiên cứu xây dựng công thức, trong sản xuất cũng như hướng dẫn sử dụng các chế phẩm thuốc tiêm một cách có hiệu quả và an toàn nhất.

Các đường tiêm thường gặp:

- Tiêm trong da.
- Tiêm dưới da.
- Tiêm bắp.
- Tiêm tĩnh mạch.
- Tiêm động mạch.
- Tiêm trực tiếp vào cơ tim.
- Tiêm cột sống.
- Tiêm vào khớp hoặc túi bao khớp
- Tiêm vào mắt

Phân loại thuốc tiêm

- Dựa theo đường tiêm thuốc:
- Dựa theo hệ phân tán
- Dựa theo bản chất của dung môi dùng pha thuốc tiêm
- Dựa theo nguồn gốc và mục đích sử dụng
- Dựa theo liều dùng

Những ưu điểm và hạn chế của dạng thuốc tiêm

Ưu điểm:

- Tiêm trực tiếp vào mạch máu hoặc cơ quan đích thì dược chất không phải tham gia vào quá trình hấp thu mà được đưa thẳng tới nơi tác dụng của thuốc nên có thể gây ra đáp ứng sinh học tức thì.

- Thuốc tiêm là dạng thuốc thích hợp với nhiều dược chất không thể dùng theo đường uống.
- Thuốc tiêm cho phép khu trú tác dụng của thuốc tại nơi tiêm nhằm tăng cường tác dụng tại đích và hạn chế hoặc tránh những tác dụng độc đối với cơ thể.
- Tiêm là đường dùng thuốc tốt nhất trong các trường hợp: người bệnh bị ngất, không kiểm soát được bản thân hoặc không thể dùng theo đường uống...
- Thuốc tiêm cho phép thiết lập lại sự mất cân bằng về nước, chất điện giải, cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể trong trường hợp người bệnh không ăn được trong thời gian dài.
- Dùng thuốc theo đường tiêm cho phép kiểm soát được liều lượng một cách chính xác hơn, dự đoán được mức độ và độ lặp lại của quá trình hấp thu dược chất tốt hơn so với khi dùng thuốc theo đường uống.

* Hạn chế:

- Thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào các mô, bỏ qua hàng rào bảo vệ tự nhiên của cơ thể nên thuốc tiêm phải là những chế phẩm vô khuẩn, tinh khiết, ổn định để không gây tai biến khi sử dụng.
- Phải thực hiện nghiêm ngặt các yêu cầu vệ sinh vô khuẩn khi tiêm thuốc.
- Dùng thuốc theo đường tiêm thường mất nhiều thời gian hơn so với các đường dùng thuốc khác và đòi hỏi phải theo dõi trong suốt thời gian tiêm(tiêm truyền tĩnh mạch).
- Giá thành của các chế phẩm thuốc tiêm thường đắt hơn so với các dạng thuốc khác.

Thành phần thuốc tiêm

Dược chất

Dung môi hay chất dẫn

Các thành phần khác

Bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc

II. Thành phần thuốc tiêm

1/Dược chất

- Dược chất là thành phần quyết định tác dụng điều trị hay phòng bệnh trong một công thức thuốc. Dược chất dùng để pha thuốc tiêm phải đạt độ tinh khiết về mặt vật lý, hoá học và sinh học cao hơn so với cùng dược chất đó nhưng dùng trong các dạng thuốc khác. Để tránh bị ô nhiễm tạp chất từ môi trường, dược chất dùng để pha thuốc tiêm thường được đóng gói thành những đơn vị có khối lượng đủ dùng cho một mẻ pha chế.

- Dược chất để pha thuốc tiêm mạch máu nhất thiết phải tan hoàn toàn trong nước. Đối với các thuốc tiêm dưới da hay tiêm bắp thịt, thể tích tiêm một lần thường hạn chế từ 1 đến vài ml, do vậy cần chọn dược chất ở dạng có khả năng hoà tan tốt trong dung môi. Nếu dược chất có độ tan thấp trong dung môi thì nên pha dưới dạng thuốc tiêm hỗn dịch, do vậy độ tan của dược chất vẫn là yếu tố quyết định dược chất có được hấp thu hay không từ liều thuốc đã tiêm.
- Một dược chất có thể tồn tại dưới nhiều dạng khác nhau. Các dạng khác nhau của cùng một dược chất thường có độ tan trong nước khác nhau, độ ổn định dưới tác động của môi trường cũng rất khác nhau. Do đó, phải chọn dược chất ở dạng vừa có độ tan thích hợp, vừa ổn định trong dạng thuốc

Trong trường hợp dược chất không ổn định khi ở dạng dung dịch thì có thể chuyển thành thuốc tiêm ở dạng bột vô khuẩn bằng phương pháp đông khô hay phun sấy vô khuẩn.

2/Dung môi hay chất dẫn

- Là những chất lỏng dùng để hoà tan hay phát tán dược chất tạo thành các dung dịch, hỗn dịch hay nhũ tương tiêm.
- Dung môi dùng để pha chế thuốc tiêm phải là những chất có tác dụng dược lý riêng, tương đồng với máu, không độc, không kích ứng mô tại nơi tiêm thuốc, không ngăn cản tác dụng điều trị của thuốc, duy trì được độ tan, độ ổn định của dược chất ngay cả khi diệt khuẩn ở nhiệt độ cao cũng như trong suốt quá trình bảo quản chế phẩm thuốc, không ảnh hưởng do sự thay đổi pH và đạt độ tinh khiết cần thiết để pha thuốc tiêm.

- Dung môi thường dùng: nước, dầu thực vật, hay hỗn hợp các dung môi đồng tan với nước như glycerin, ethanol, propylen glycol, polyetylen glycol...

2.1. Nước cất:

- Nước là một dung môi lý tưởng được dùng để pha phần lớn các thuốc tiêm có chứa các dược chất khác nhau. Do nước tương đồng rất cao với các mô của cơ thể, bởi thế các thuốc tiêm thường dùng nước làm dung môi vừa dễ sử dụng lại vừa an toàn hơn so với các loại dung môi khác. Đồng thời, nước có hằng số điện môi và khả năng tạo liên kết hydro cao nên nước có khả năng hoà tan nhiều loại dược chất. Tuy nhiên, nước lại là dung môi gây thủy phân nhiều loại dược chất tạo ra các sản phẩm phân huỷ không có tác dụng điều trị, thậm chí độc với cơ thể. Nước dùng để pha thuốc tiêm được ghi trong Dược điển của các nước là nước cất.

Theo dược điển Việt Nam nước cất để pha thuốc tiêm là nước tinh khiết, vô khuẩn và không có chất gây sốt. Nước cất pha tiêm phải đạt các yêu cầu như ghi trong chuyên luận “ Nước cất để pha thuốc tiêm” (Dược điển Việt Nam II, tập 3).

- Dược điển Mỹ 24 cho phép dùng cả nước cất và nước thẩm thấu ngược làm cho dung môi để pha thuốc tiêm nhưng không được thêm chất sát khuẩn hay chất bảo quản.
- Để đánh giá độ tinh khiết hoá học của nước cất có thể dựa trên điện trở của mẫu nước cất đó. Nước cất tốt không dẫn điện.
- Để xác định giới hạn acid- kiềm của nước có thể dùng máy đo pH nhưng khi đo phải thêm dung dịch KCl bão hoà tỷ lệ 0,3ml/ 100ml nước cất để tăng độ dẫn điện.

- Để kiểm tra chất gây sốt trong nước cất, dùng phương pháp thử trên thỏ và tiêm với liều 10ml nước cất/1kgP (mẫu nước cất trước khi đem thử phải được đẳng trương bằng NaCl mới nung).
- Để đảm bảo nước cất không có chất gây sốt tốt nhất nên dùng nước mới cất hoặc là dùng nước cất được bảo quản liên tục ở nhiệt độ 80° C hoặc 5°C, chứa trong các bình thủy tinh hay thép không gỉ và phải đậy kín để tránh ô nhiễm từ môi trường bên ngoài.

- Nước cất thường có chứa một lượng nhất định khí CO_2 hoà tan. Khí CO_2 này có thể gây kết tủa một số dược chất. Ví dụ các barbiturat, các sulphonamid là các acid yếu rất ít tan trong nước, nên thường được dùng ở dạng muối Natri có khả năng hoà tan tốt trong nước, nhưng khi hoà tan các muối này trong nước cất có khí CO_2 hoà tan sẽ có hiện tượng kết tủa xảy ra trong dung dịch do dạng muối bị chuyển thành dạng acid tự do rất ít tan. Trong những trường hợp này, nước cất để pha thuốc tiêm không có CO_2 hoà tan. Có thể loại khí CO_2 hoà tan trong nước cất pha tiêm bằng cách đun sôi nước trong 10 phút ngay trước khi pha hoặc đun sục khí N_2 .

- Để pha thuốc tiêm có dược chất dễ bị oxy hóa (clopheniramin, clopromazin, adrenalin, apomorphin, acid ascorbic....) nên dùng nước cất pha tiêm không có O₂ hoà tan.

Dung môi đồng tan với nước:

Gồm các dung môi như: ethanol, alcol benzylic, glyxerin, propylen glycol, polyethylen glycol 300 hoặc 400 thường được dùng phối hợp với nước cất tạo ra hỗn hợp dung môi dùng trong một số công thức thuốc tiêm. Hỗn hợp dung môi được dùng để:

+ Làm tăng độ tan của dược chất đối với các dược chất ít tan trong nước (các glycozid tim như digoxin, các barbiturat, các kháng histamin...).

+ Hạn chế quá trình thủy phân dược chất dễ bị thủy phân trong nước, nhất là khi diệt khuẩn chế phẩm ở nhiệt độ cao như các barbiturat.

Tuy nhiên các dung môi đồng tan với nước có thể gây kích ứng chỗ tiêm hoặc làm tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng với lượng lớn hoặc với nồng độ cao, do đó phải thử nghiệm cẩn thận khi lựa chọn các dung môi này trong một công thức thuốc tiêm.

- Hạn chế quá trình thủy phân dược chất dễ bị thủy phân trong nước, nhất là khi diệt khuẩn chế phẩm ở nhiệt độ cao như các barbiturat.

- Tuy nhiên các dung môi đồng tan với nước có thể gây kích ứng chỗ tiêm hoặc làm tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng với lượng lớn hoặc với nồng độ cao, do đó phải thử nghiệm cẩn thận khi lựa chọn các dung môi này trong một công thức thuốc tiêm.

Ethanol:

- Dùng làm dung môi pha thuốc tiêm là loại mới cất và trung tính
- Có tác dụng sinh học riêng, một dung dịch tiêm có nồng độ ethanol cao sẽ gây đau và có thể gây hoại tử mô tại nơi tiêm. Vì vậy hàm lượng alcol etylic dùng trong hỗn hợp dung môi trong một công thức thuốc tiêm không nên vượt quá 15%. Một vài dung dịch tiêm (digoxin, ergotmin, phenytoin) có chứa ethanol với nồng độ thấp.

Propylen glycol:

- Propylen glycol có khả năng hoà tan nhiều dược chất ít tan hoặc không tan trong nước, có tác dụng ổn định dung dịch tiêm, hạn chế thủy phân dược chất khi tiệt khuẩn thuốc ở nhiệt độ cao, hơn nữa Propylen glycol tương đối ít độc do được chuyển hoá và thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, vì vậy Propylen glycol được dùng phối hợp làm dung môi trong khá nhiều công thức thuốc tiêm. Nhưng cũng cần lưu ý là Propylen glycol có thể gây kích ứng mạnh chỗ tiêm, đặc biệt là khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Glycerin

- Glycerin thường được dùng phối hợp với alcol và nước để làm tăng độ tan của các dược chất ít tan trong nước và dễ bị thủy phân trong môi trường nước. Thường dùng với tỷ lệ dưới 15%.

Polyethylen glycol

- Một số Polyethylen glycol phân tử lượng thấp như PEG 300, PEG 400 được dùng phối hợp làm dung môi để pha thuốc tiêm cho một số dược chất như thuốc tiêm erytromycin ethylsuccinat hay một số hỗn hợp dung môi gồm 18% Polyethylen glycol 400, 80% Propylen glycol và 2% alcol benzilic được dùng làm dung môi để pha thuốc tiêm lorazepam nhằm cả 2 mục đích tăng độ tan của dược chất và độ ổn định của chế phẩm.
- Một số điểm cần lưu ý khi dùng PEG làm dung môi pha thuốc tiêm là PEG có thể bị phân hủy tạo ra formaldehyd trong quá trình tiệt khuẩn chế phẩm ở nhiệt độ cao.

Dung môi không đồng tan với nước:

- Nhiều dược chất như các hormon steroid, vitamin A, vitamin D, vitamin E ...không tan trong nước hay trong các hỗn hợp dung môi đồng tan với nước nhưng tan tốt trong dầu thực vật
- Để pha dung dịch thuốc tiêm có dược chất thực tế không tan trong nước nhưng tan trong dầu người ta dùng dầu thực vật, ethyl oleat, isoppyl myristat hay benzyl benzoat (dùng riêng rẽ hay kết hợp và đôi khi có thêm một tỷ lệ alcol nhất định) làm dung môi pha thuốc tiêm.
- Ngoài ra việc dùng dầu làm dung môi còn góp phần tạo ra các chế phẩm thuốc tiêm có tác dụng kéo dài do dược chất được khuếch tán từ từ sang pha nước của mô tại nơi tiêm. Dùng dầu làm dung môi trong thuốc tiêm còn làm giảm đáng kể số lượng các thuốc tiêm hỗn dịch nước, do thuốc tiêm dầu ít gây kích ứng hơn.

Thuốc tiêm dầu chỉ được tiêm bắp, tuyệt đối không được tiêm mạch máu vì có thể gây tai biến tắc mạch máu. Một số dầu có thể gây kích ứng hay phản ứng qua mẫn khi tiêm ở một số bệnh nhân, do vậy trên nhãn của sản phẩm thuốc tiêm dầu cần ghi rõ tên dầu thực vật đã dùng làm dung môi để pha thuốc tiêm đó.

Dầu thực vật

- Dầu dùng làm dung môi pha thuốc tiêm phải chuyển hóa được trong cơ thể do đó chỉ có thể dùng dầu thực vật.
- Khi cần trung tính hóa dầu làm dung môi pha thuốc tiêm, cần tiến hành qua các bước sau:
 - + Xác định lượng axit tự do có trong dầu
 - + tính toán lượng natri cacbonat để trung hòa hết lượng axit béo tự do có trong lượng dầu cần trung tính

+ phối hợp dung dịch đậm đặc natri cacbonat vào dầu đã đun nóng đến trước 45°C , khuấy đều, để ở 24h gạn lấy lớp dầu, lọc qua giấy lọc dầu, làm khan dầu bằng natri sulphat khan, tiệt khuẩn bằng nhiệt khô ở 160°C trong 1h.

- Khi cần bảo quản dầu, nên dùng bình sứ hay thủy tinh, đậy kín và tránh ánh sáng.
- Các dầu thực vật thường dùng là dầu vừng, dầu lạc, dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu hạt thuốc phiện, dầu thầu dầu. hay dùng nhất là dầu vừng.

Ethyl oleat:

- Ethyl oleat không có peroxid là este của axit oleic được dùng là dung môi pha thuốc tiêm calciferol, deoxycorton acetat (BP 88)

Benzyl benzoat:

- Benzyl benzoat được dùng để làm tăng độ tan của steroid trong dầu.

3. Các thành phần khác trong công thức thuốc tiêm

Đó là các chất chống oxy hóa, các chất điều chỉnh pH, các chất sát khuẩn, các chất tạo phức, các chất làm tăng độ tan, các chất điện hoạt và các chất đẳng trương hóa thuốc tiêm. Các hóa chất này cũng phải là các hóa chất đạt tiêu chuẩn để pha thuốc tiêm .

3.1/ Các chất làm tăng độ tan của dược chất

- Thể tích thuốc của một lần tiêm phải phù hợp với sức dung nạp của đường tiêm và thể tích thuốc đó phải chứa một lượng dược chất vừa đủ để có tác dụng điều trị. Vì vậy, khi pha chế dung dịch thuốc tiêm mà dược chất ít tan trong dung môi thì phải áp dụng các biện pháp thích hợp để làm tăng độ tan của dược chất

- Chọn một dung môi hoặc một hỗn hợp dung môi có khả năng hòa tan tốt dược chất
- Thêm chất làm tăng độ tan
- Đối với các dược chất là các acid hoặc kiềm yếu, có thể làm tăng độ tan của dược chất bằng cách sử dụng các kiềm mạnh hoặc acid mạnh điều chỉnh pH của dung dịch đến một giá trị thích hợp để chuyển dược chất sang dạng muối tan tốt hơn trong dung môi .
- Cũng có thể kết hợp sử dụng hỗn hợp dung môi với điều chỉnh pH để làm tăng độ tan của dược chất khi pha dung dịch thuốc tiêm .
- Đối với các dược chất khi đã vận dụng mọi biện pháp mà vẫn không thể pha được dung dịch có nồng độ dược chất mong muốn, thì nên chuyển hướng thiết kế công thức thuốc tiêm đó ở dạng hỗn dịch.

3.2 Chất điều chỉnh pH và hệ đệm:

Mục đích: pH của một dung dịch hay hỗn dịch thuốc tiêm nước cần điều chỉnh tới một giá trị hoặc một khoảng nào đó.

3.3 Các biện pháp và các chất chống oxy hóa dược chất trong thuốc tiêm:

- Nhiều dược chất như adrenalin, morphin, vitamin C...tự bản thân chúng là các chất khử nên dễ bị oxy hóa. Kết quả là làm giảm hàm lượng dược chất trong chế phẩm, giảm tác dụng điều trị, có thể gây phản ứng độc hại khi tiêm vào cơ thể.
- Để đảm bảo hiệu lực điều trị và độ an toàn của thuốc tiêm có thành phần dược chất dễ bị oxy hóa, cần phải vận dụng đồng thời nhiều biện pháp để bảo vệ dược chất.

3.3.1. Khi thiết kế công thức

- + Sử dụng dược chất, chất hỗ trợ, dung môi có độ tinh khiết cao, để hạn chế sự có mặt của các phụ gia, ion kim loại nặng trong thành phần của thuốc.
- + Điều chỉnh pH của chế phẩm đến một khoảng giá trị thích hợp mà tạo khoảng pH đó, mức độ phản ứng oxy hóa dược chất là thấp nhất
- + Thêm chất chống oxy hóa: chất chống oxy hóa là những chất dễ bị oxy hóa và có thế oxy hóa thấp hơn so với thế oxy hóa của dược chất nên chúng dễ bị oxy hóa trước khi dược chất bị oxy hóa.
- Các chất sinh SO_2 : các muối natri hay kalisulfit, bisulfit, metabisulfit
- Các chất khử: acid ascorbic được dùng là chất chống oxy hóa cho một số thuốc tiêm.
- Một số hợp chất có lưu huỳnh như cystein.

- Natriformaldehydsulfoxinat
- Thioure dùng chống oxy hóa thuốc tiêm vitamin C
- Thêm chất hiệp đồng chống oxy hóa
- Chỉ sử dụng chất chống oxy hóa chưa thể chặn đứng hoàn toàn quá trình oxy hóa dược chất do đó người ta thêm chất hiệp đồng chống oxy hóa. Tác dụng của chúng khóa vết các ion kim loại nặng dưới dạng các phức hợp không ion hóa làm mất tác dụng xúc tác của ion kim loại trong phản ứng oxy hóa dược chất. Thường dùng là muối natri của acid etylenđiamin tetra-acetic (Na.EDTA).

Các chất chống oxy hóa cho thuốc tiêm dầu :

- Các tocoferol, butylhydroxitoluen,...
- Các chất chống oxy hóa như các sulfit có thể gây các phản ứng dị ứng, vì thế chỉ nên sử dụng các chất chống oxy hóa ở một nồng độ tối thiểu

3.3.2 Trong quá trình pha chế:

- + Dùng nước cất đã loại oxy hòa tan trong đó bằng cách đun sôi nước hoặc sục khí trơ như nitrogen hay argon để pha chế thuốc tiêm .
- + Thực hiện đúng trình tự pha chế: Hòa tan các chất điều chỉnh pH và các chất chống oxy hóa trước khi hòa tan dược chất .
- + Tiến hành pha chế nhanh (pha chế ở quy mô nhỏ) hoặc thực hiện pha chế trong các thiết bị hòa tan kín (pha chế ở quy mô công nghiệp) để hạn chế đến mức thấp nhất thời gian tiếp xúc của thuốc với không khí.
- + Đóng ống (lọ), hàn ống (đậy nắp) trong dòng khí trơ, thực hiện trên các máy đóng – hàn thuốc tiêm, tự động.
- + Dùng bao bì thủy tinh màu có tác dụng ngăn cản tia tử ngoại để đóng thuốc.
- + Tiết kiệm đúng nhiệt độ và thời gian cần thiết để hạn chế tác động bất lợi của nhiệt độ cao.

3.4 Các chất sát khuẩn

Mục đích: Các chất sát khuẩn được đưa vào trong một số công thức thuốc tiêm với một nồng độ thích hợp nào đó, nhằm duy trì độ vô khuẩn của thuốc trong quá trình sử dụng thuốc.

- Chất sát khuẩn chỉ được đưa vào các chế phẩm thuốc tiêm đơn liều khi chế phẩm thuốc tiêm đó được pha chế, sản xuất bằng kỹ thuật vô khuẩn. Chất sát khuẩn có trong thuốc sẽ tiêu diệt các vi cơ ngẫu nhiên rơi vào thuốc trong công đoạn đóng ống (lọ)
- Đối với thuốc tiêm nhiều liều thì nhất thiết phải có thêm chất sát khuẩn. Chúng có tác dụng diệt ngay các vi cơ ngẫu nhiên rơi vào lọ do thao tác mỗi khi rút thuốc để tiêm, đảm bảo liều thuốc còn lại trong lọ luôn luôn vô khuẩn.
- Các thuốc tiêm tĩnh mạch với liều $> 15\text{ml}$, thuốc tiêm truyền, các thuốc tiêm vào màng cầu, các thuốc tiêm vào dịch não tủy, tuyệt đối không sử dụng chất sát khuẩn

Căn cứ để lựa chọn chất sát khuẩn:

- Có phổ tác dụng rộng ngay cả ở nồng độ thấp, duy trì được hoạt tính trong khoảng pH rộng
- Không gây độc, không gây dị ứng và không phá hỏng cầu ở nồng độ được dùng. Không cản trở tác dụng điều trị của thuốc.
- Tan hoàn toàn trong dung môi dùng pha chế thuốc tiêm. Có tích chất vật lý hóa học ổn định trong quá trình pha chế, tiệt khuẩn và bảo quản chế phẩm.
- Không tương kỵ với các thành phần khác có trong công thức, ít liên kết với thành phần có phân tử lượng lớn.
- Không bị nút cao su hoặc các chất thôi ra từ nút cao su hấp phụ.

- Nhìn chung khó có một chất sát khuẩn nào có thể thỏa mãn được tất cả các yêu cầu trên, do vậy phải căn cứ vào từng công thức thuốc tiêm cụ thể mà chọn chất sát khuẩn cho thích hợp, khi cần có thể dùng phối hợp 2 hay nhiều chất sát khuẩn trong cùng một công thức.

Các nhóm chất sát khuẩn thường dùng

Phenol và dẫn chất_

- Các alcol
- Dẫn chất amoni bậc 4
- Các dẫn chất thủy ngân hữu cơ
- Các este của acid parahydroxybenzoic(các paraben)

3.5 Các chất dùng để đẳng trương thuốc tiêm

Một dung dịch đẳng trương với máu là dung dịch có áp suất thẩm thấu (P) và độ hạ băng điểm giống như của máu. Các dung dịch đẳng trương khi tiếp xúc với các tế bào của mô trong cơ thể không làm thay đổi thể tích tế bào và không gây cảm giác đau hay khó chịu khi tiêm.

Ý nghĩa của việc đẳng trương hoá:

Khi tiêm một thuốc không đẳng trương, do hiện tượng thẩm thấu, tế bào mô tại nơi tiêm thuốc có thể bị tổn thương, gây đau, thậm chí gây hoại tử tổ chức tại nơi tiêm, gây phá máu và có thể gây rối loạn điện giải. Vì thế, ngay từ khâu xây dựng công thức, cần tính toán để chế phẩm thuốc tiêm pha ra là dịch đẳng trương hay gần như đẳng trương.

- **Các phương pháp tính toán để có thuốc tiêm đẳng trương:**
- Dựa vào ASTT
- Dựa vào độ hạ băng điểm
- Dựa vào đương lượng Natriclorid
- Dựa vào chỉ số thể tích đẳng trương của chất tan
- Dựa vào mg đương lượng

3.6 Chất gây thấm và gây phân tán:

- Hỗn dịch tiêm phải giữ được kích thước tiểu phân được chất ổn định trong quá trình bảo quản và dễ dàng phân tán đồng nhất trở lại khi lắc nhẹ lọ thuốc.
- Trong thành phần của một thuốc tiêm hỗn dịch, ngoài các chất điều chỉnh pH, đẳng trương, ... còn có thêm:
 - + Các chất gây thấm:
 - + Các tác nhân treo

4. Bao bì đóng thuốc tiêm.

- Bao bì đóng thuốc tiêm có vai trò bảo vệ và duy trì độ ổn định của thuốc, tạo điều kiện thuận lợi khi vận chuyển, bảo quản và sử dụng
- Do vậy bao bì đóng thuốc tiêm lý tưởng phải có các đặc tính sau:
 - Không ảnh hưởng đến các thành phần có trong thuốc.
 - Có bề mặt bền vững ngay cả khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ và áp suất cao.
 - Có độ trong thích hợp đủ để phát hiện các tiểu phân, sự ô nhiễm và các biểu hiện biến chất của thuốc.
 - Có khả năng cản trở ánh sáng trong trường hợp được chất dễ bị phân huỷ dưới tác động của ánh sáng.
 - Giá rẻ.

- Các loại bao bì:
- 4.1 Bao bì đóng thuốc tiêm bằng thủy tinh:

Ưu điểm:

- Thủy tinh gần như trơ với hóa chất, không cho khí và hơi nước thấm qua, có bề mặt nhẵn dễ rửa sạch bằng nước, trong suốt nên rất thuận lợi đánh giá một số chỉ tiêu cảm quan của thuốc, cứng và có hình dạng ổn định ngay cả khi tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm 121°C hoặc nhiệt khô ở 260°C , có khả năng giữ được chân không.

Nhược điểm:

- Nặng
- Chi phí vận chuyển cao
- Giòn dễ vỡ
- Không hoàn toàn trơ về mặt hoá học, tùy thuộc vào thành phần của thủy tinh dùng làm bao bì

4.2 Nút cao su:

Nút cao su là một bộ phận có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thuốc tiêm

4.3 Bao bì đóng thuốc tiêm bằng chất dẻo

Ưu điểm

- Chịu được tác động của nhiều loại hoá chất.
- Rút hết thuốc tiêm mà không cần phải dẫn không khí vào trong chai
- Hầu như không bị vỡ, rất nhẹ
- Chế tạo dưới nhiều hình dạng, Giá thành thường rẻ

Nhược điểm :

- Khó đạt được độ trong cần thiết để kiểm tra
- Hơi ẩm và các khí như O_2 , CO_2 từ môi trường có thể xâm nhập .
- Bị già hóa dưới tác động của ngoại cảnh
- Không hoàn toàn trợ về mặt hóa học



■ KỸ THUẬT PHA CHẾ THUỐC TIÊM

1. Cơ sở, thiết bị dùng pha chế, sản xuất thuốc tiêm.

■ 1.1. Nhà xưởng

■ 1.2. Thiết bị, dụng cụ

2. Chuẩn bị cơ sở, thiết bị, nguyên liệu và bao bì

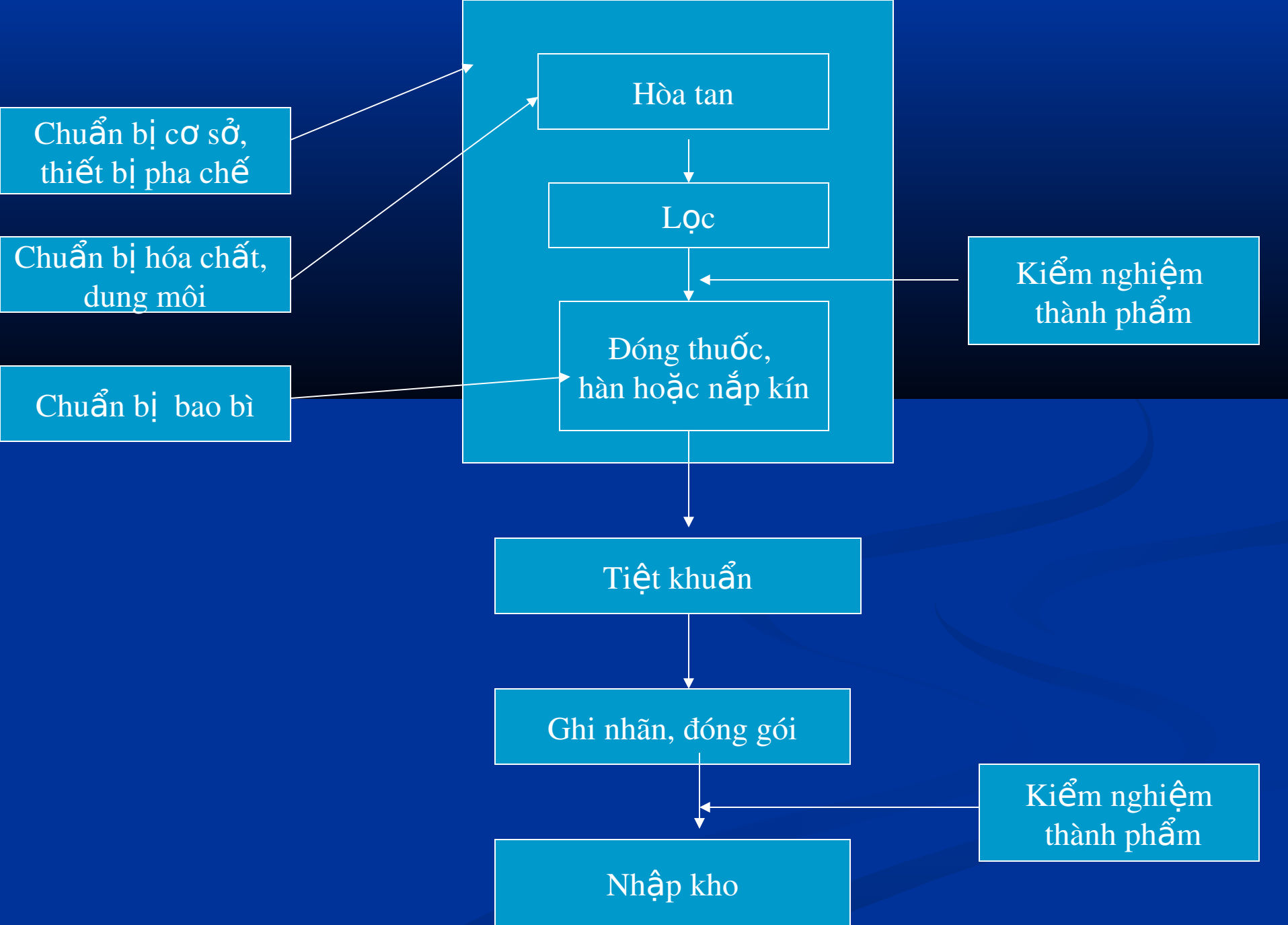
3. Quy trình pha chế

3.1. Thuốc tiêm dạng dung dịch :

3.2 Thuốc tiêm dạng hỗn dịch

3.3 Thuốc tiêm dạng nhũ tương

3.4 Thuốc tiêm dạng bột khô

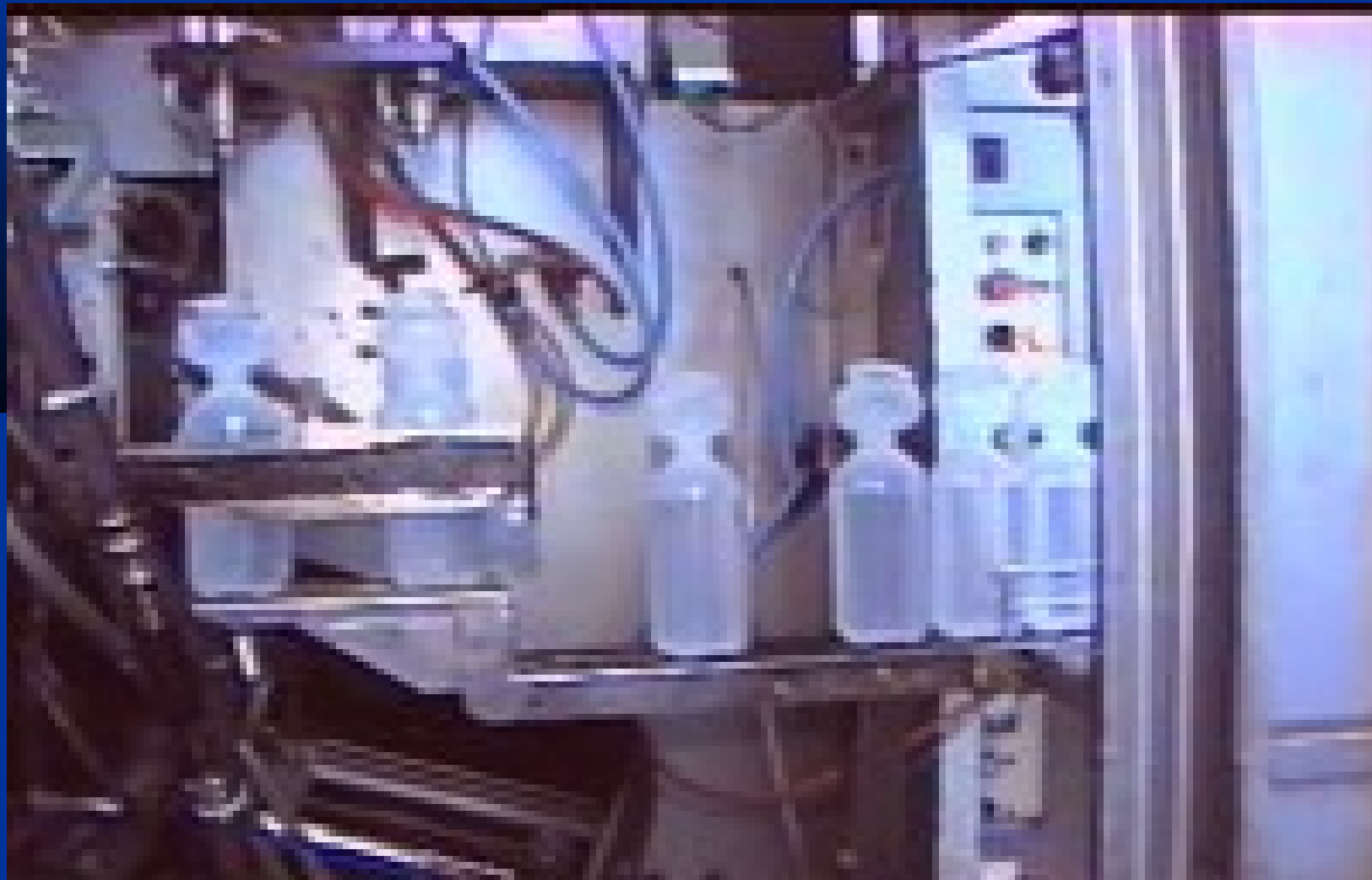




Dây chuyền sản xuất thuốc
tiêm

Dây chuyền sản xuất thuốc tiêm dạng chai





Dây chuyền sản xuất thuốc tiêm
truyền



Dây chuyền sản xuất thuốc tiêm bột kháng sinh



Dây chuyền sản xuất thuốc tiêm đông khô:

IV. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG ĐỐI VỚI THUỐC TIÊM

4.1 Chỉ tiêu cảm quan

- Không màu hoặc có màu của dược chất
- Thuốc tiêm là nhũ tương không được có biểu hiện của sự tách lớp
- Thuốc tiêm là hỗn dịch có thể thấy sự lắng cặn nhưng phải phân tán đồng nhất ngay khi lắc nhẹ
- Thuốc tiêm bột đóng lọ phải khô và nhanh chóng chuyển thành dung dịch trong suốt hay hỗn dịch đồng nhất khi cho dung môi vào lắc nhẹ.
- Thuốc tiêm dung dịch phải đạt độ trong cho phép, đặc biệt đối với thuốc tiêm tĩnh mạch và thuốc tiêm truyền

4.2 Định tính, định lượng

Định tính và định lượng hàm lượng dược chất trong chế phẩm tiến hành theo chỉ dẫn trong từng chuyên luận thuốc tiêm cụ thể.

4.3 Thể tích và khối lượng

- Sai số thể tích (áp dụng đối với thuốc tiêm là các dịch lỏng).
- Độ đồng đều khối lượng (áp dụng đối với thuốc tiêm bột): phải đạt yêu cầu về thử độ đồng đều khối lượng.

4.4. pH

Thuốc phải đạt giới hạn pH như ghi trong chuyên luận.
Xác định bằng máy đo pH.

4.5. Độ vô khuẩn và chất gây sốt (Pyrogen)

Thuốc tiêm phải vô khuẩn, nếu thuốc tiêm không vô khuẩn sẽ gây ra những hậu quả nghiêm trọng.

Nếu có chất gây sốt thì lô thuốc đó phải huỷ bỏ

V. Sinh khả dụng của thuốc tiêm

SKD của thuốc bị chi phối bởi 2 nhóm yếu tố :

5.1 Ảnh hưởng của các yếu tố dược học

- Độ tan và tốc độ hoà tan của dược chất
- Hệ số phân bố dầu nước của dược chất
- Mức độ đẳng trương của thuốc tiêm
- Cấu trúc lý hoá của thuốc tiêm
- Thể tích tiêm
- Cấu trúc lý hoá của thuốc tiêm
- Tương tác giữa dược chất với các thành phần khác trong dạng thuốc

■ 5.2 Ảnh hưởng của yếu tố sinh học

■ 5.2.1 Đường tiêm thuốc

- Tiêm thuốc trực tiếp vào mạch máu không có bước hấp thu, vì vậy các yếu tố sinh lý không có tác động gì tới sự hấp thu dược chất. . Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào thời gian bán thải của dược chất và liều thuốc đã tiêm và thường rất ngắn. Nếu muốn duy trì nồng độ dược chất trong máu ở mức nồng độ điều trị phải áp dụng tiêm truyền TM liên tục.
- Thuốc SC hay IM, dược chất phải qua hấp thu vào máu, nồng độ dược chất đạt được trong máu thường thấp hơn khi IV (cùng liều) nhưng lại duy trì được nồng độ dược chất trong máu lâu hơn.
- IM dược chất hấp thu nhanh hơn SC

5.2.2 Tuổi người bệnh

- Người già có mô mỡ giảm làm giảm thời gian lưu thuốc tại mô, nhất là đối với các dược chất có hệ số phân bố D/N cao, nên sinh khả dụng cao hơn người trẻ.

5.2.3 Tình trạng bệnh tật

- Bệnh nhân suy tim mức độ và tốc độ hấp thu thuốc sau tiêm bắp thường giảm.
- Bệnh nhân ung thư quá trình chuyển hoá thuốc tăng nên nồng độ thuốc ở mô thường thấp.

VI. Kiểm nghiệm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền

1. Định nghĩa:

- Chế phẩm dùng để tiêm là chế phẩm vô trùng dùng để tiêm, truyền, cấy vào cơ thể người hoặc động vật.
- Chế phẩm dùng để tiêm có 5 loại là thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, dung dịch đậm đặc dung tiêm hoặc truyền, thuốc cấy.

2. Yêu cầu kĩ thuật và phương pháp thử

2.1/ Tính chất

- Dạng dung dịch nước hoặc dầu, nhũ dịch hoặc dịch treo, bột...tùy từng chế phẩm.
- Cách thử: Bằng cảm quan.

2.2/ Độ trong

Dung dịch để tiêm khi kiểm tra bằng mắt thường ở điều kiện qui định phải trong và hầu như không có tạp chất cơ học.

2.3 Màu sắc

Không màu hoặc có màu do hoạt chất tùy theo từng chuyên luận. Tiến hành so với màu mẫu.

2.4 pH

- pH phải nằm trong giới hạn quy định.
- Tiến hành đo pH bằng máy đo pH.

2.5 Độ vô khuẩn

- Thuốc tiêm phải vô khuẩn.
- Cách thử: Nếu không có qui định riêng thì tiến hành thử và đánh giá theo “ Thử vô trùng”.

2.6 Nội độc tố vi khuẩn

- Phép thử này thực hiện khi có yêu cầu được qui định trong chuyên luận riêng. Khi đã thử nội độc tố vi khuẩn thì không phải thử chất gây sốt, trừ khi có quy định.

2.7 Chất gây sốt

- Thuốc tiêm phải không có chất gây sốt.

2.8 Thể tích (đối với thuốc tiêm, tiêm truyền dạng lỏng)

Cách thử: Thuốc tiêm được để thẳng bằng với nhiệt độ phòng và được phân tán đồng đều trước khi thử.

2.9 Độ đồng đều khối lượng (với chế phẩm dạng bột)

2.10 Độ đồng đều hàm lượng

Định tính: Tiến hành định tính theo các phương pháp được quy định trong tiêu chuẩn, thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền phải cho các phản ứng của các hoạt chất có trong chế phẩm theo từng chuyên luận.

Định lượng

Lấy thuốc trong số lọ thuốc như đối với phép thử “Thể tích” (Chế phẩm dạng lỏng) hoặc như đối với phép thử “độ đồng đều khối lượng” (Chế phẩm dạng bột) trộn đồng nhất.

Giới hạn cho phép về hàm lượng đối với thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền

Lượng ghi trên nhãn	% Chênh lệch
Dạng dung dịch	5%
Dạng bột	10%

Phòng chuẩn bị mẫu





Hoạt động kiểm tra chất lượng

Phân tích mẫu bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC)



Phân tích vi sinh

