



CÁC CÔNG THỨC THUỐC MẮT

TÁC GIẢ

Dr Julie McClelland: Đại học Ulster

Fiona Flynn Smith: Viện công nghệ Dublin

THẨM ĐỊNH

Dr Bruce Onofrey: Đại học Houston

NỘI DUNG

Chương này bao gồm các nội dung:

- Các dạng bào chế thuốc mắt
- Công thức thuốc
- Các chất bảo quản
- Tiệt khuẩn các thuốc mắt
- Hạn dùng và bảo quản
- Sự đưa thuốc vào mắt
- Sử dụng các thuốc mắt

GIỚI THIỆU

CÁC THUỐC

Tác động lên các mô của mắt trên cơ sở:

- Những đặc tính dược động đặc biệt của mắt

Sự hấp thu phụ thuộc vào:

- Những tính chất phân tử của thuốc
- Độ nhớt của chất dẫn
- Tình trạng chức năng của mô tạo thành hàng rào đối với sự thâm nhập.

Tương tác của các khoang và các hàng rào của mắt có thể dùng để dự đoán:

- Sự đưa thuốc vào mắt theo thời gian, và
- Sinh khả dụng ở vị trí tác động mong muốn.

Vai trò của chuyển hóa:

- Loại bỏ các thuốc và các chất phụ độc hại của thuốc
 - Ra khỏi mắt
 - Ra khỏi cơ thể



DƯỢC TRỊ LIỆU CHO BỆNH MẮT

Các nồng độ cao của thuốc ở các mô của mắt

Những yêu cầu điều trị:

- Nhiễm trùng hoặc viêm bề mặt nhãn cầu: đưa thuốc vào mi mắt, kết mạc, hoặc giác mạc một cách hiệu quả
- Viêm màng bồ đào, glôcôm, hoặc viêm võng mạc: các mức độ thuốc có tác dụng điều trị ở các vị trí mục tiêu thích hợp nằm sâu trong nhãn cầu

Các dung dịch và dịch treo được ưa chuộng hơn thuốc mỡ:

- Nhỏ mắt dễ hơn
- Ít ảnh hưởng đến thị lực
- Khả năng biến chứng ít hơn

Nhược điểm:

- Thời gian tiếp xúc ở mắt ngắn
- Sự đưa thuốc vào mắt không chính xác và không phải lúc nào cũng giống nhau
- Dễ bị tạp nhiễm
- Có thể gây tổn thương mắt do đầu lọ thuốc

Đặc điểm:

- Hầu hết chứa trong một tép bằng nhựa trong có nắp bẻ gãy được
- Có thể chứa tới 7 giọt
- Chỉ dùng một lần, bỏ đi sau khi dùng
- Những hạt thuốc đặt (wafer hoặc insert): có thể hòa tan hoặc không hòa tan
- Dạng hữu ích cho các kháng sinh

Các dạng thuốc:

- Các tép dung dịch đơn liều (thí dụ Minims)
- Dung dịch (nước hoặc dầu)/dịch treo dạng đa liều, trong lọ nhựa 2,5ml-15ml có nắp xoay
- Thuốc mỡ/gel dạng đa liều (tuýp 3-10g). Chỉ dùng cho một người, bỏ đi sau 4 tuần.
- Những hạt thuốc đặt (wafer hoặc insert) đơn liều, đựng trong gói vô trùng
- Nước rửa mắt: dùng không pha loãng để rửa mắt

Xem thêm bài báo hữu ích về tổng quan các insert dùng ở mắt (Rathore và Nema 2009)



CÁC DẠNG BẢO CHẾ THUỐC MẮT

Các đường dùng thuốc

- Đường toàn thân (các phần khác của cơ thể cũng nhận được thuốc)
- Nhỏ mắt
 - Đường duy nhất các nhà khúc xạ nhãn khoa có thể dùng
- Tiêm mắt: thí dụ Lucentis tiêm trong dịch kính điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già

CÁC ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC VÀO MẮT

- Tiêm trực tiếp ở mắt
 - Tiêm quanh nhãn cầu (dưới kết mạc hoặc hậu nhãn cầu) hoặc trong dịch kính
 - Được dùng khi cần đưa nhanh chóng một liều thuốc lớn vào một vị trí
- Đường toàn thân
 - Sử dụng đường máu để đưa thuốc vào mắt
- Nhỏ mắt
 - Đường thường dùng nhất

THUỐC NHỎ MẮT

- Đưa thuốc vào mắt tại chỗ: dùng đường nhỏ mắt
- Hấp thu và tác dụng nhanh
- Một số thuốc nhỏ mắt dùng để khám các môi trường của mắt và đáy mắt (thuốc liệt điều tiết, giãn đồng tử)
- Thời gian tác dụng ngắn (ưu điểm và nhược điểm)
- Thuốc nhỏ mắt dạng nhót hoặc dầu, hoặc thuốc mỡ tra mắt tăng thời gian tác dụng và tồn tại lâu hơn ở túi kết mạc
- Lượng thuốc bị giới hạn bởi thể tích túi kết mạc (7-10 μ L)

Công dụng:

Các thuốc chẩn đoán hoặc dự phòng:

- Thuốc liệt điều tiết
- Thuốc giãn đồng tử
- Thuốc co đồng tử
- Thuốc tê nhỏ mắt
- Thuốc nhuộm
- Thuốc chống sung huyết
- Thuốc phòng chống nhiễm trùng

Các thuốc điều trị:

- Điều trị glôcôm
- Điều trị nhiễm trùng và viêm
- Nước mắt nhân tạo

CÔNG THỨC THUỐC

- Độ ổn định được quyết định bởi pH
- Các chất ổn định duy trì pH ổn định
- Để duy trì độ ổn định, thuốc phải được bảo quản và sử dụng thích hợp

Mặc dù các thuốc đã được giữ ổn định và vô trùng, đôi khi vẫn xảy ra kích thích nhẹ và chảy nước mắt phản xạ khi nhỏ thuốc. Để chống lại phản ứng này, người ta thêm các polymer để tăng độ nhớt của thuốc nhỏ mắt, do đó làm cho nó đặc hơn, thí dụ các polymer cellulose (hypromellose). Các chất khử tác dụng như một chất chống oxy hóa, chúng bị ưu ái tác động bởi oxy, do đó để lại thành phần hoạt tính không bị ảnh hưởng. Các chất chelat hóa tăng cường tác dụng của chất bảo quản (loại bỏ các ion canxi khỏi dung dịch và phá vỡ màng tế bào).

Các dược phẩm nhãn khoa thường bao gồm:

- a. Chất đệm (đảm bảo pH cân bằng với nước mắt)
- b. Chất ổn định (duy trì pH ổn định: thí dụ sodium metabisulphate, sodium edetate)
- c. Chất bảo quản: chống nhiễm khuẩn
- d. Chất nhớt hóa (viscoliser)
- e. Chất khử (thí dụ sodium metabisulphate)
- f. Chất chelat hóa (thí dụ EDTA: tạo thành các phức hợp hóa trị hai/ba)

CÁC CHẤT BẢO QUẢN

Đặc điểm

- Benzalkonium chloride (BAK) đôi khi được dùng với nồng độ 0,004%
- Là các chất kháng khuẩn
- Để chống tạt nhiễm ở lọ thuốc đa liều

Những yêu cầu

- a. Hiệu quả nhanh đối với nhiều loại vi khuẩn
- b. Không có hại cho mắt
- c. Tương thích với các thuốc khác
- d. Ổn định trong khi tiệt khuẩn và bảo quản
- e. Nằm trong giới hạn hòa tan của nó: để tránh kết tinh ở nhiệt độ thấp

Các chất bảo quản thường dùng

- Phenylmercuric nitrate/ acetate 0,002%
- Benzalkonium chloride 0,01%
- Chlorhexidine acetate 0,01%
- Hydroxybenzoate
- Polixetonium chloride (WSCP)
- Chlorocresol 0,05%

- Chlorbutol 0,5%
- Thiomersal 0,01%
- Phenylethyl alcohol 0,5%
- Polidronium chloride (POLYQUAD)

TIỆT KHUẨN CÁC THUỐC MẮT

Những đặc điểm của lọ thuốc nhỏ mắt thông thường:

- Chứa 2,5-15ml
- Lọ nhựa có nút vặn
- Thường làm bằng nhựa trong, màu trắng hoặc đục nếu thuốc nhạy cảm với ánh sáng
- Dùng được nhiều lần cho một người duy nhất
- Bỏ đi sau 4 tuần sử dụng, trừ phi được nói rõ cho thời gian ngắn hơn

Các phương pháp tiệt khuẩn

- Sấy trong nồi hấp (121 độ trong 15 phút)
- Sấy với chất bảo quản ở 98-100 độ C trong 30 phút
- Lọc bằng các màng lọc vi khuẩn có kích thước lỗ $0,22 \pm 0,02 \mu\text{m}$ (đảm bảo không tồn tại trực khuẩn mủ xanh): vi khuẩn nhỏ nhất có đường kính $0,5 \mu\text{m}$
- Bức xạ ion hóa: tia gamma 2,5-3,5 mRad dùng để tiệt trùng các băng giấy fluorescein (Fluorets)
- Siêu âm: Cần năng lượng cao, dùng để làm sạch KTX

HẠN DÙNG VÀ BẢO QUẢN



Hình 1.1 Nhỏ thuốc mắt cho một trẻ nhỏ.

Để đảm bảo những yêu cầu tính ổn định, một dược phẩm phải có hạn dùng cụ thể: trong thời hạn này dược phẩm bao giờ cũng phải chứa trong khoảng 10% nồng độ thuốc cụ thể.

Bảo quản

- Hầu hết các thuốc dùng cho mắt có thể được giữ ở nhiệt độ trong phòng (8 - 25 độ C)
- Một số phải giữ trong tủ lạnh (4 độ C). Thí dụ chloramphenicol phải được giữ trong tủ lạnh
- Tất cả các lọ thuốc nhỏ mắt đã dùng phải được bỏ đi sau khi mở 1 tháng.



SỰ ĐƯA THUỐC VÀO MẮT

NHỎ MẮT

Đặc điểm:

- Đường dùng phổ biến nhất của các thuốc mắt
- Tiện lợi
- Đơn giản
- Không lan rộng toàn thân
- Bệnh nhân có thể tự dùng thuốc

Chú ý: hiện nay trong phẫu thuật đục thể thủy tinh, người ta chủ yếu dùng thuốc tê nhỏ mắt

Nhược điểm:

- Khuếch tán vào máu tuần hoàn: nguồn gốc chính của tổn thất thuốc bằng đường nhỏ mắt
- Sự tổn thất thuốc qua tuần hoàn toàn thân:
 - Thường không xâm nhập được vào các cấu trúc phía sau của mắt với nồng độ hữu ích
 - Thường không có tác dụng điều trị đối với các bệnh của phần sau nhãn cầu
- Đường khuếch tán vào máu:
 - Các mạch máu kết mạc và thượng củng mạc
 - Các mạch máu nội nhãn
 - Các mạch máu niêm mạc mũi và miệng-hầu sau khi dẫn lưu qua hệ thống lệ mũi

CÁC DUNG DỊCH VÀ DỊCH TREO

Dung dịch

Đặc điểm:

- Phương thức dùng phổ biến nhất của thuốc tại chỗ
- Thường được ưa chuộng hơn thuốc mỡ
- Nhỏ mắt dễ hơn
- Ít gây mờ mắt
- Khả năng biến chứng ít hơn

Nhược điểm:

- Thời gian tiếp xúc với mắt ngắn
- Sự đưa thuốc vào mắt không chính xác và không phải lúc nào cũng đều nhau
- Dễ bị tạp nhiễm
- Có thể bị tổn thương do đầu lọ thuốc chạm vào mắt

Dịch treo

Đặc điểm:

- Trước khi nhỏ thuốc, phải lắc lọ thuốc để cho dịch treo đồng đều, đảm bảo liều lượng chính xác
- Mức độ dịch treo vào mắt khác nhau đáng kể tùy theo loại thuốc và theo bệnh nhân

Nhược điểm:

- Dịch treo không đều: các thuốc corticosteroid
- Dịch treo không đủ lượng: một số thuốc gốc steroid dạng dịch treo
- Dễ bị tắc ở đầu lọ thuốc: một số thuốc gốc

SỬ DỤNG CÁC THUỐC MẮT

NHỎ MẮT

Phương pháp

Thuốc nước: nhỏ 1-2 giọt vào túi kết mạc (0,05-0,1 ml). Bệnh nhân cần ngửa cằm lên và mắt nhìn lên trên, nhỏ thuốc vào túi kết mạc mi dưới, không để đầu lọ thuốc chạm vào các cấu trúc của mắt.

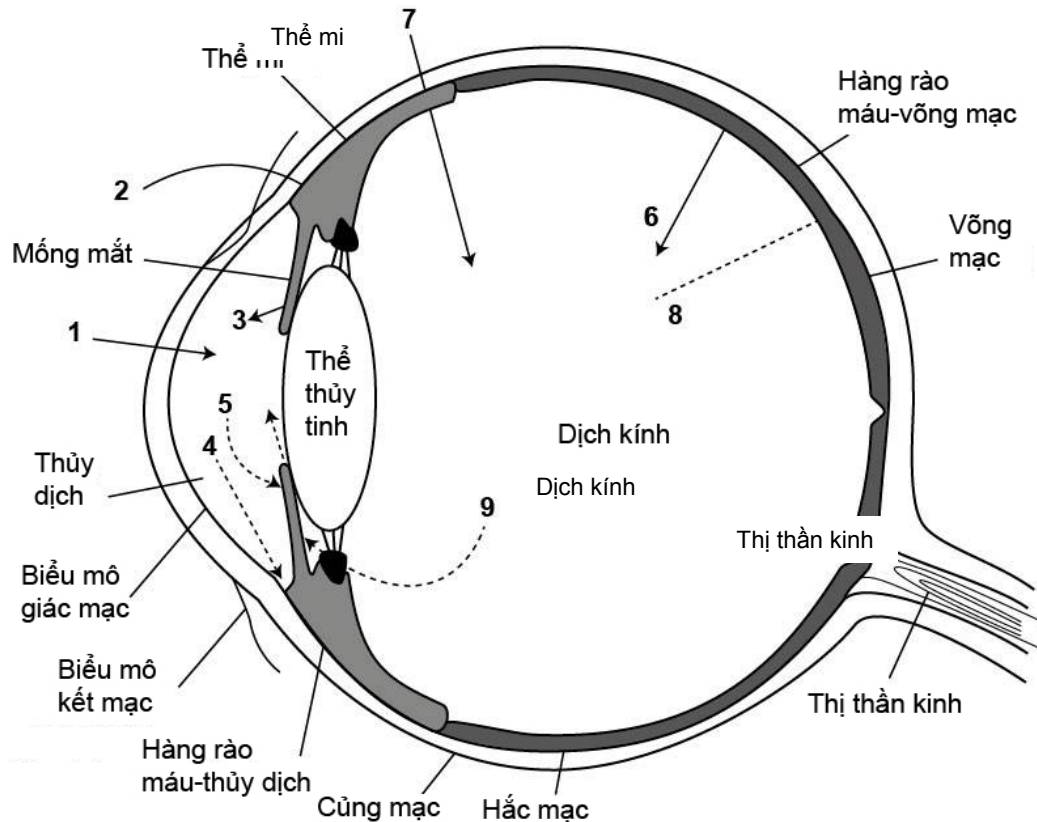
Trong trường hợp nhỏ thuốc nhiều lần thì các lần nhỏ mắt cách nhau 3 phút

Thuốc mỡ: bóp một đoạn khoảng 0,5cm vào mặt trong của mi dưới. Dùng tay sạch, đầu tiên bóp thuốc lên ngón tay trỏ. Yêu cầu bệnh nhân nhìn lên và mi dưới được kéo xuống để bộc lộ túi kết mạc dưới. Sau đó đẩy nhẹ đoạn thuốc mỡ vào túi kết mạc.

Nếu dùng cùng với thuốc nước thì thuốc mỡ cần được tra sau thuốc nước.

SỰ ĐƯA THUỐC VÀO MẮT

- Thuốc đi vào mắt được hấp thu bởi các mô của mắt
- Sự hấp thu xảy ra ở cả biểu mô giác mạc và biểu mô kết mạc: thuốc đi qua các hàng rào biểu mô để vào thủy dịch, sau đó đến mống mắt và thể mi
- Nếu giác mạc không bị tổn hại, chỉ có một lượng thuốc rất nhỏ thực sự đi vào mắt
- Thuốc ở mắt đi vào tuần hoàn toàn thân nhờ sự lưu thông thủy dịch
- Ở mắt bình thường có thể thủy tinh, không có sự khuếch tán vào dịch kính
- Ở mắt đã phẫu thuật đục thể thủy tinh, thuốc có thể khuếch tán nhưng không có ảnh hưởng lâm sàng
- Thuốc ưa lipid thâm nhập vào các tế bào giác mạc hiệu quả hơn thuốc kỵ lipid
- pH ảnh hưởng đến sự thâm nhập của thuốc vào giác mạc
- Thuốc được nhỏ vào cùng đồ dưới
 - Dung dịch hòa lẫn nước mắt
 - Một phần nhỏ được hấp thu (<5%)



Hình 1.2: Sơ đồ minh họa cấu trúc của mắt cùng với các đường động học của thuốc.

Các số để chỉ các quá trình sau:

1. Ngấm thuốc qua giác mạc từ nước mắt vào tiền phòng
2. Ngấm thuốc qua kết mạc và củng mạc vào màng bồ đào trước
3. Đưa thuốc từ máu vào tiền phòng qua hàng rào máu-thủy dịch
4. Thải trừ thuốc khỏi tiền phòng tới vùng bè và ống Schlemm bằng sự luân chuyển thủy dịch
5. Thải trừ thuốc khỏi thủy dịch vào tuần hoàn toàn thân qua hàng rào máu-thủy dịch
6. Đưa thuốc từ máu vào phần sau nhãn cầu qua hàng rào máu-võng mạc
7. Tiêm thuốc trong dịch kính
8. Thải trừ thuốc khỏi dịch kính bằng đường phía trước qua hàng rào máu-võng mạc
9. Thải trừ thuốc khỏi dịch kính bằng đường phía trước đến hậu phòng

CÁCH DÙNG CÁC THUỐC MẮT

- Thể tích của một giọt được ước tính là trong khoảng 50-70 μ l
- Túi củng kết mạc chứa được khoảng 7-10 μ l
- Nên nhắm mắt trong 30-60 giây để giảm sự trôi sạch thuốc
- Một nghiên cứu gợi ý rằng khoảng 1,5% pilocarpine đã được hấp thu bởi các mô của mắt
- Thuốc sẽ bị mất đi ngay

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ ĐƯA THUỐC VÀO MẮT

- Cay mắt, kích thích, và khóc làm chảy nước mắt nhiều hơn, do đó làm tăng sự trôi sạch thuốc
- Nên nhắm mắt trong 30-60 giây hoặc ấn chặt lỗ lệ trong 30-60 giây
- 50% thuốc sẽ hết sạch khỏi bề mặt nhãn cầu sau 1 phút

- 1 giọt chứa 35 μ l
- Nếu dùng nhiều lần: các lần nhỏ thuốc cách nhau 3 đến 5 phút
- Sắc tố melanin ở mỏng mắt
- Không có để dùng trên các thụ thể
- Giải phóng chậm làm tác dụng kéo dài
- Độ nhớt: cho thêm các chất nhớt hóa (một số polymer) để tăng thời gian tồn tại trên bề mặt nhãn cầu và tăng khả năng hấp thu thuốc vào các mô giác mạc và kết mạc
- Các gel hoặc thuốc mỡ làm tăng thời gian ở bề mặt: tốt cho mắt bị kích thích
- Giác mạc bị tổn thương sẽ làm tăng sự hấp thu thuốc
- Chảy nước mắt phản xạ và sự trôi sạch thuốc
- Thể tích nước mắt và đường dẫn lưu lệ-mũi
- Sự hấp thu bởi sắc tố melanin
- Độ nhớt của thuốc
- Tình trạng bề mặt nhãn cầu và ảnh hưởng do tuổi đối với dược động học của mắt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Optometrists formulary 2007 edition. The College of Optometrists Handbook.
- British National Formulary 54th edition.
- ABPI Compendium of data sheets (Association of the British Pharmaceutical Industry).
- Martindale: The virtual pharmacy, pharmacology and toxicology centre. Martindalecenter.com
- Doughty M. 2006. Drugs, Medications and the Eye. 14th Edition.
- Hopkins G, Pearson R. Ophthalmic Drugs – 4th and 5th edition 1998 and 2008. Butterworth Heinemann.
- Liew and Hammond. Optometry Today. 2 Dec 2005. Therapeutics in practice.
- Buckley, Lawrenson, Hennelly. Optometry Today. 14 Jan 2005. Therapeutics in clinical practice. Recent developments in drug legislation for optometrists.
- Lawrenson. Optometry Today. 3 June 2005. Recent changes in the use and supply of medicine by the Optometrist.
- Needle, Petchey, Lawrenson. A survey of the scope of therapeutic practice by UK optometrists and their attitudes to an extended prescribing role. Ophthalmic and Physiological Optics. 2008 28: 193-203.
- Hopkins and Pearson. Ophthalmic Drugs. Fifth edition. Butterworth Heinemann.
- Rathore KS, Nema RK. Review on Ocular Inserts. International Journal of Pharm Tech Research. Vol.1, No.2, pp 164-169, April-June 2009.
- Prog Retin Eye Res. 1998 Jan;17(1):33-58.
- Boursais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverge R. Ophthalmic drug delivery systems--recent advances. Progress in Retinal and Eye Research. Volume 17, Issue 1, January 1998, Pages 33-58.