

# Ứng dụng phép đo lưu biến trong đánh giá độ ổn định vật lý của kem bôi da Phần 2: Tổng quan các nghiên cứu trên thế giới

Trần Hữu Hưng<sup>1</sup>, Lại Văn Đông<sup>2</sup>

Nguyễn Thị Minh Huệ<sup>3</sup>, Vũ Đặng Hoàng<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> BM. Hóa, Trường Đại học Kiến trúc Hà Nội

<sup>2</sup> Khoa Dược, Trường Cao đẳng Y tế Thái Bình

<sup>3</sup> BM. Hoá Lý thuyết và Hoá Lý, Khoa Hoá học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

<sup>4</sup> BM. Hóa Phân tích và Độc chất, Trường Đại học Dược Hà Nội

## Summary

*Rheology is a popular means of characterizing topical semisolid dosage forms. In the second part of the overview, international studies using rheological test to characterize topical semisolid pharmaceutical dosage forms were reviewed.*

**Keywords:** Rheology, topical creams, excipients, continuous shear, semisolid, creep and recovery, oscillation, cone-plate sensors.

## Ứng dụng phép đo lưu biến trong nghiên cứu các chế phẩm bán rắn trên thế giới

Trên thế giới, nghiên cứu đầu tiên về đặc tính lưu biến của kem bôi da được Neuwald thực hiện vào năm 1966 với máy đo độ nhớt Brookfield Synchro - Lectric có trang bị trục quay hình chữ T. Năm 1975, Barry đã trình bày tổng quan về đặc tính nhớt đàn hồi của nhũ tương đặc bao gồm: (i) - Bản chất (các mô hình Maxwell và Voigt (Kelvin) biểu diễn tính nhớt đàn hồi), (ii) - Các phép đo (dẻo, động, chuyển đổi dữ liệu từ phép đo dẻo (creep) sang phép đo động (dynamic)), và (iii) - Các yếu tố ảnh hưởng đến tính nhớt đàn hồi của nhũ tương dầu trong nước. Cũng trong thập niên 1960 - 1980, nhóm nghiên cứu của Barry và Eccleston đã tiến hành một loạt các nghiên cứu về tính chất lưu biến của nhũ tương paraffin lỏng trong nước và/hoặc hệ ba thành phần chất diện hoạt/alcôl béo/nước tương ứng được bào chế từ hỗn hợp chất nhũ hóa cetrimid - cetostearyl alcôl, cetrimid và hỗn hợp cetyl - stearyl alcôl, natri lauryl sulfat - alcôl cetyl, natri lauryl sulfat và hỗn hợp

alcôl béo có số chẵn carbon C10 - C18, cetrimid hoặc cetomacrogol và cetostearyl alcôl, alkyltrimethylammonium bromid - cetostearyl alcôl, cetomacrogol và alcôl béo (cetostearyl, cetyl, stearyl, myristyl), cetostearyl alcôl - natri lauryl sulfat hoặc cetrimid hoặc cetomacrogol, polyethylen glycol 1000 monostearat - alcôl béo (cetostearyl, cetyl, stearyl, myristyl). Một số kết luận chính có thể rút ra từ các nghiên cứu này như sau: (i) - Tính chất lưu biến của hệ phụ thuộc chủ yếu vào mạng gel nhớt đàn hồi được hình thành trong pha liên tục, (ii) - Tất cả các hệ đều có đặc tính chảy phức tạp (đường cong chảy đều có dạng vòng trễ (hysteresis loop) chứng tỏ không thể hồi phục được cấu trúc bị phá hủy dưới tác động của lực trượt), (iii) - Độ nhớt của hệ tăng khi nồng độ chất nhũ hóa tăng, (iv) - Khác nhau về quá trình hình thành cấu trúc giữa hệ có chứa chất diện hoạt ion (chủ yếu do tương tác ở nhiệt độ cao trong quá trình bào chế, phần lớn cấu trúc được hình thành trong 2 giờ ngay sau khi bào chế) với hệ có chứa chất diện hoạt không ion (cấu trúc thay đổi nhiều trong ngày đầu tiên sau bào chế và dần ổn định ở nhiệt độ bảo quản), (v) - Thành phần hỗn hợp alcôl béo và độ dài mạch carbon của chất nhũ hóa có ảnh hưởng rõ rệt đến đặc điểm cấu trúc và lưu biến của hệ.

Từ thập niên 1990 đến nay, phân tích lưu biến tiếp tục được khai thác để nghiên cứu vai trò của chất nhũ hóa đối với sự hình thành

Chịu trách nhiệm: Vũ Đặng Hoàng

Email: hoangvd@hup.edu.vn

Ngày nhận: 07/12/2020

Ngày phản biện: 13/3/2021

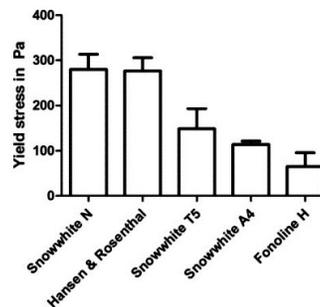
Ngày duyệt bài: 22/7/2021

cấu trúc và độ ổn định của các chế phẩm dùng ngoài dạng bán rắn, đặc biệt là kem bôi da. Đáng chú ý là hầu hết các phép đo lưu biến được thực hiện ở nhiệt độ phòng (25°C).

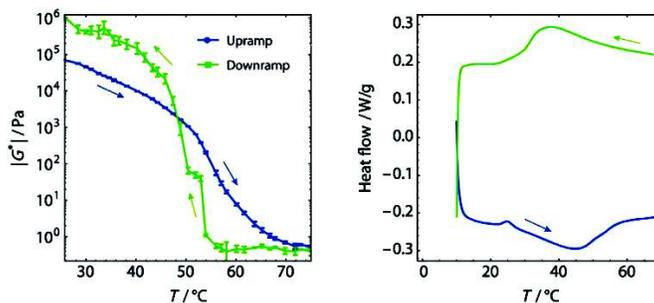
Đặc điểm lưu biến của tá dược bán rắn có ảnh hưởng nhiều đến quá trình bào chế, sử dụng, ổn định, khả năng bám dính trên bề mặt da của chế phẩm cũng như độ đồng nhất của hoạt chất trong chế phẩm. Siska và CS. đã sử dụng các kỹ thuật đo lưu biến (trượt liên tục, dao động, đảo và hồi phục) với hai loại cảm biến: cone (2°, 2 cm) và đĩa (2 cm) để đánh giá một số tá dược đạt tiêu chuẩn được dùng như petrolatum trắng, sáp trắng, paraffin, lanolin [8]. Kết quả cho thấy trị số của điểm khởi lưu (đặc tính quan trọng của tá dược bán rắn) phụ thuộc nhiều vào loại kiểm định lưu biến sử dụng. Với phép đo trượt liên tục, các tá dược bán rắn đều thể hiện đặc tính thixotropic không hoàn toàn (cấu trúc chỉ tái lập một phần); do vậy, nên tiến hành đo theo 3 chu kỳ tốc độ trượt (0,1 s<sup>-1</sup>/ 100 s<sup>-1</sup>/ 0,1 s<sup>-1</sup> trong khoảng thời gian tương ứng 200 s/ 100 s/ 600 s). Các tá dược này đều có đáp ứng không tuyến tính với phép đo đảo và cấu trúc hồi phục một phần với phép đo hồi phục. Trong nghiên cứu này, kiểm định “squeeze and tack” bằng máy lưu biến xoay đã được đề xuất để so sánh các tá dược bán rắn (đo lực bóp một khối lượng xác định giữa hai đĩa cho tới khi đạt được một bề dày xác định; sau đó ghi lại sức căng cần thiết để gỡ phần đĩa phía trên ra khỏi mẫu).

Petrolatum là một trong những tá dược bán rắn được dùng nhiều trong dược và mỹ phẩm; tuy nhiên đặc tính của tá dược này được miêu tả khá sơ sài trong các dược điển hiện nay (định tính; tính chất vật lý là điểm chảy giọt và độ đặc

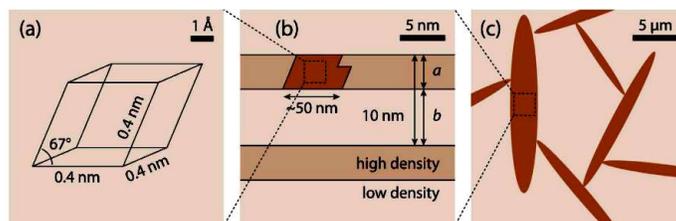
xác định bằng xuyên độ kẻ). Pandey và Ewing đã chứng minh rằng đặc điểm lưu biến của petrolatum (đường cong chảy và dao động trong khoảng nhiệt độ 25 - 35°C) có thể giúp xác định các yếu tố quan trọng (nhiệt độ, khuấy trộn,...) khi bào chế với loại tá dược này [7]. Trên thực tế, điểm khởi lưu của các loại petrolatum dao động trong khoảng 65 - 280 Pa do có sự khác biệt về thành phần và quy trình sản xuất (hình 1). Ví dụ, quá trình làm lạnh chậm và nhanh khi điều chế petrolatum sẽ tạo ra sản phẩm có điểm khởi lưu tương ứng là 26 và 79 Pa [10]. Van Heugent và CS. đã chứng minh đặc tính lưu biến của petrolatum phụ thuộc vào cả nhiệt độ và lịch sử nhiệt [11]. Ở nhiệt độ phòng, 21% của petrolatum là chất rắn bao gồm các mảng phiến kết tinh sắp xếp với nhau thành cụm. Petrolatum có độ cứng càng cao khi có càng nhiều cụm. Sự xuất hiện các mảng phiến này phụ thuộc vào nhiệt độ; số lượng các cụm phụ thuộc vào lịch sử nhiệt (hình 2).



**Hình 1.** Khác biệt về giá trị điểm khởi lưu (yield stress) đo tại 20 °C với các loại petrolatum đạt tiêu chuẩn Dược điển châu Âu, khoảng tin cậy 95% được biểu diễn bằng thanh trên đầu mỗi cột



**Hình 2.** Hình bên tay trái: Đặc tính nhớt đàn hồi của petrolatum theo nhiệt độ. Phép đo được thực hiện 2 lần với tốc độ gia nhiệt 5 °C/phút; hình bên tay phải: Dòng nhiệt (heat flow) của petrolatum theo nhiệt độ với tốc độ gia nhiệt 5 °C/phút. Đường màu xanh dương biểu diễn đường cong tăng nhiệt (upramp), đường màu xanh lá biểu diễn đường cong hạ nhiệt (downramp)



**Hình 3.** Giản đồ biểu diễn cấu trúc của petrolatum:

- (a) Một phần tinh thể trong cấu trúc mạng dạng khối sáu mặt thoi với thang đo Å;  
 (b) Cấu trúc phiên với thang đo nano (high density: tỉ trọng cao, low density: tỉ trọng thấp);  
 (c) Cụm phiên tiếp xúc với nhau với thang đo  $\mu\text{m}$ .

Trong một nghiên cứu khác, Bao và CS. đã cho thấy sự khác biệt về tính chất lưu biến của petrolatum trắng (dùng để bào chế thuốc mỡ tra mắt) từ bốn nguồn cung cấp khác nhau (hình 3). Theo kết quả phân tích tán xạ tia X, tất cả các loại petrolatum này đều là bán kết tinh (% kết tinh: 9,5 - 16,9); tinh thể petrolatum tồn tại ở dạng mảng phiên có cấu trúc trực thoi với kích thước 9,1 - 9,9 nm [2].

Trong sản xuất công nghiệp, việc lựa chọn trang thiết bị bào chế có ảnh hưởng lớn đến chất lượng sản phẩm. Với mong muốn cải thiện chất lượng kem bôi da, Nishikawa và CS. đã sử dụng máy nghiền siêu mịn loại ẩm áp suất cao (high-pressure wet-type jet mill) để bào chế thuốc mỡ thân nước (theo chỉ dẫn của Dược điển Nhật XIV) [6]. Kết quả cho thấy thiết bị này có ảnh hưởng đáng kể đến tính chất lưu biến của thuốc mỡ (giá trị của thể tích vòng trễ và điểm khởi lưu tăng khi áp suất và nhiệt độ của quá trình bào chế tăng). Điều này được giải thích là có liên quan đến sự giảm kích thước của giọt dầu trong chế phẩm.

Trong sản xuất thuốc mỡ, thay đổi chất lượng sản phẩm giữa các lô luôn là trở ngại ở quy mô công nghiệp. Trong nghiên cứu bào chế 14 lô thuốc mỡ có chứa cetomacrogol, Van Heugten và CS. đã sử dụng thiết kế sàng lọc cuối cùng (definitive screening design – DSD) với các biến đầu vào như: Tiểu phân  $\text{SiO}_2$ , tốc độ trộn, tốc độ làm lạnh, nhiệt độ đun nóng, nhiệt độ đóng gói và trộn đẳng nhiệt tại nhiệt độ đóng gói [9]. Trong số các thông số lưu biến được lượng giá, giá trị điểm khởi lưu bị ảnh hưởng nhiều bởi nhiệt độ đóng gói và tốc độ khuấy trộn. Hai yếu tố này có sự tương tác với nhau ( $p < 0,05$ ) và ảnh hưởng đến cấu trúc của thuốc mỡ (hình 4).

Trong một nghiên cứu khác, Colefemmina và CS. đã chỉ ra rằng tốc độ làm lạnh là yếu tố

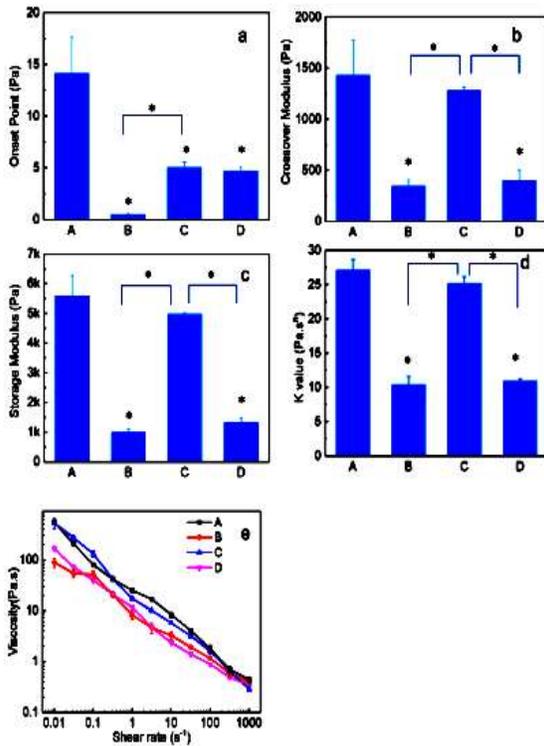
quyết định đặc điểm điểm lưu biến và cấu trúc cuối cùng của mạng gel bào chế từ cetyltrimethylammonium clorid và cetearyl alcol [3]. Mạng gel được hình thành bằng quá trình làm lạnh nhanh và chậm, từ một hỗn hợp nóng chảy ở nhiệt độ cao, có cấu trúc dạng phiên với khoảng cách lặp lại tương ứng là 31,4 và 28,5 nm (hình 5). Làm lạnh nhanh cũng tạo ra mạng gel có mô-đun  $G'$  và  $G''$  cao hơn 4 lần so với làm lạnh chậm (hình 6).

Trong thập niên 2010 đến nay, ứng dụng toán hóa (chemometrics) đang trở nên một hướng nghiên cứu hiện đại trong bào chế thuốc và mỹ phẩm dùng ngoài da. Djuris và CS. đã sử dụng thiết kế thực nghiệm tối ưu D (D-optimal experimental design) để tối ưu hóa nhũ tương mỹ phẩm dầu trong nước bào chế từ cetearyl glucosid và chất đồng nhũ hóa (stearic acid, cetyl alcohol, stearyl alcohol and glyceryl stearat) [4]. Phân tích dữ liệu thống kê cho thấy tương tác giữa các chất nhũ hóa có ảnh hưởng đáng kể đến tính chất lưu biến của chế phẩm (hình 7).

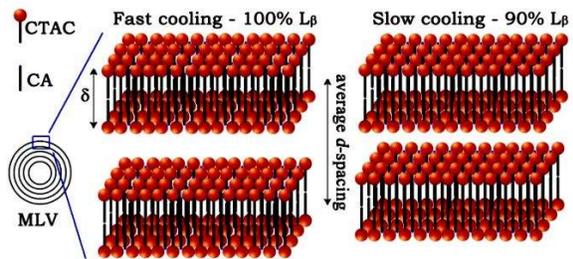
Trong nghiên cứu khác, Balfagon và CS. đã sử dụng quy hoạch thực nghiệm theo hai bước: (i) - Thiết kế Plackett - Burman và (ii) - Thiết kế nhân tố đầy đủ (complete factorial design) để tối ưu hóa công thức kem mỹ phẩm [1]. Với dữ liệu thu được từ quy hoạch thực nghiệm, các tác giả đã áp dụng thuật toán bình phương trung bình tối thiểu (Least Mean Squares) và mạng trí tuệ nhân tạo (Artificial Neural Networks) để giải thích độ nhớt của các chế phẩm (hình 8). Gần đây, đo lưu biến khi quét nhiệt (rheological temperature sweeping) đã được Lauterbatch và Ekelund đề xuất là phương pháp xác định nhanh độ ổn định vật lý của mẫu lỏng và/hoặc bán rắn theo cách tiếp cận “chất lượng theo thiết kế” (quality by design – QbD) [5]. Với loại thực nghiệm này, nhũ tương hoặc thuốc mỡ

được đo dao động theo 5 chu kỳ (quét biên độ 0,01 - 100% biến dạng tại tần số  $10 \text{ s}^{-1}$ ; quét tần số 100 - 0,1  $\text{s}^{-1}$ ) như sau: (i) - Ở  $25^\circ\text{C}$  trong 2 phút, (ii) - Tăng nhiệt  $2^\circ\text{C}/\text{phút}$  đến  $40^\circ\text{C}$ , (iii) Giảm nhiệt  $2^\circ\text{C}/\text{phút}$  đến  $25^\circ\text{C}$  và giữ ở  $25^\circ\text{C}$  trong 2 phút, (iv) - Giảm nhiệt  $2^\circ\text{C}/\text{phút}$  đến  $5^\circ\text{C}$ , và (v) - Tăng nhiệt  $2^\circ\text{C}/\text{phút}$  đến  $25^\circ\text{C}$  và giữ ở giữ ở  $25^\circ\text{C}$  trong 2 phút. Các mẫu được bào chế theo quy hoạch thực nghiệm và các thông số thích hợp được xác định bằng phân tích cấu tử chính (Principal Component

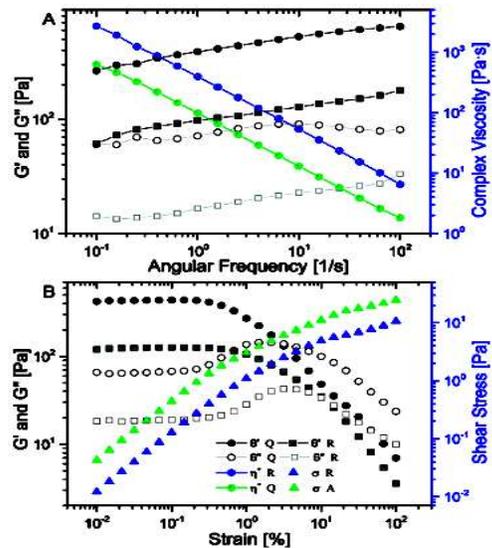
Analysis - PCA) (hình 9). Sự khác biệt giữa giá trị lớn nhất và nhỏ nhất sau 3 chu kỳ đo lưu biến với mẫu nhũ tương và kết hợp 5 cấu tử chính với thuốc mỡ được lựa chọn là đáp ứng từ PCA. Các thông số có ảnh hưởng nhiều nhất đối với cấu tử thứ nhất có thể được sử dụng để tối ưu hóa công thức bào chế (điều chỉnh thành phần, quy trình). Có thể hợp nhất các thông số khác nhau từ PCA để phân biệt các mẫu vốn không có sự khác biệt nhiều (do chỉ có ít tương tác giữa các thành phần).



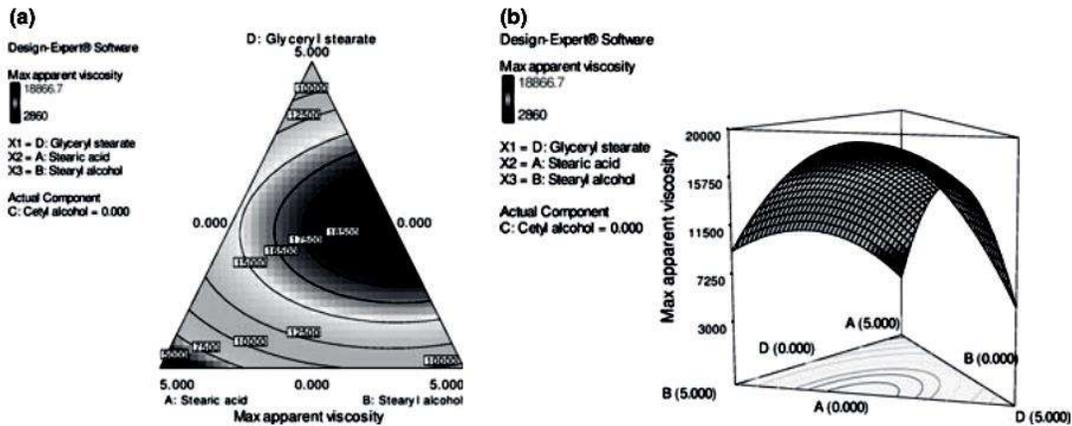
**Hình 4. Đặc điểm lưu biến:**  
 (a) điểm khởi lưu (onset point);  
 (b) mô-đun đồ tuyến (crossover modulus);  
 (c) mô-đun dự trữ (storage modulus);  
 (d) giá trị K thu được theo phương trình mô hình Ostwald-de Waele;  
 (e) đường cong chảy của petrolatum trắng từ các nguồn khác nhau (độ nhớt: viscosity) ( $n = 3$ ).  
 Dữ liệu biểu diễn theo trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (\* biểu diễn  $p < 0,05$ ).



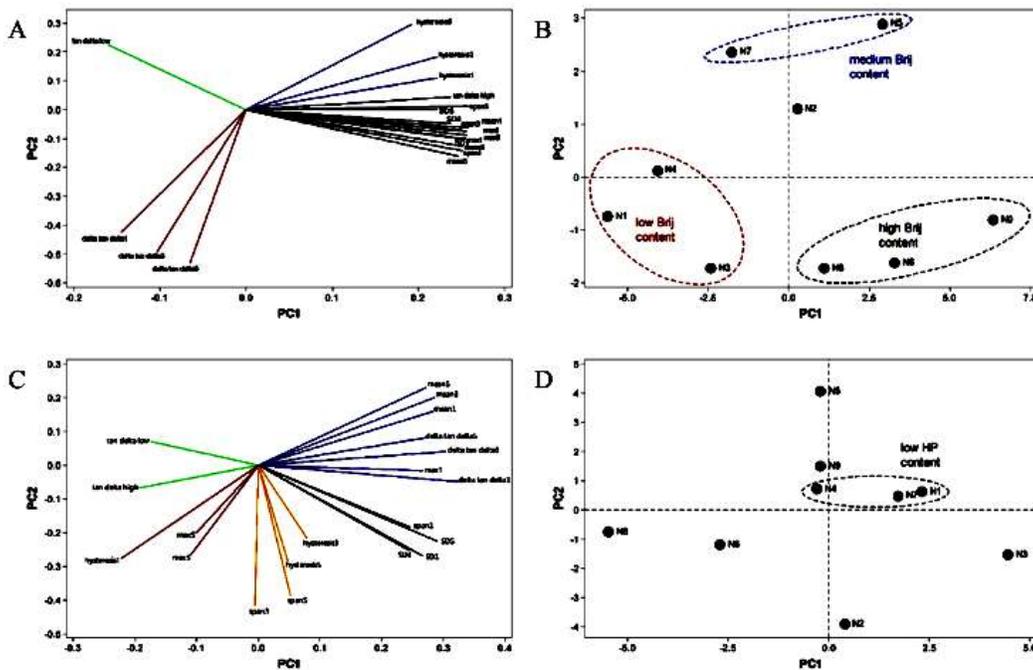
**Hình 5. Cấu trúc dạng phiến (average d-spacing: Khoảng cách d trung bình) của gel bào chế từ cetyltrimethylammonium chlorid và cetearyl alcol khi làm lạnh nhanh (fast cooling) và chậm (slow cooling).**



**Hình 6. Kết quả đo dao động quét tần số với biến dạng 0,1% (A), quét biên độ (B) trong vùng tuyến tính nhớt đàn hồi với mạng gel được bào chế từ cetyltrimethylammonium chlorid và cetearyl alcol khi làm lạnh nhanh (Q) và chậm (R); complex viscosity: Độ nhớt phức hợp; shear stress: ứng suất trượt.**



Hình 7. Đồ thị đường đồng mức (a) và biểu đồ 3D (b) của những thay đổi về độ nhớt biểu kiến tối đa khi thay đổi thành phần hỗn hợp đồng nhũ hóa



Hình 8. Đồ thị loading (A) và score (B) của mẫu nhũ tương; loading (C) và score (D) của mẫu thuốc mỡ khi đo lưu biến quét nhiệt

### Kết luận

Tóm lại, tổng quan này đã trình bày một cách hệ thống cơ sở lý thuyết của các phép đo lưu biến (trượt liên tục, đảo và hồi phục, dao động) thường được sử dụng trong đánh giá độ ổn định vật lý của kem bôi da. Tầm quan trọng của phép đo lưu biến trong nghiên cứu bào chế các chế phẩm dùng ngoài da dạng bán rắn đã được thể hiện trong một số nghiên cứu tiêu biểu

trên thế giới (từ thập niên 1960 cho đến nay). Với tổng quan này, chúng tôi hy vọng góp phần khuyến khích khai thác hiệu quả các kỹ thuật đo lưu biến trong nghiên cứu dược ở Việt Nam trong thời gian tới.

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.99-2016.39.

## Tài liệu tham khảo

1. Balfagon A. C., Serrano-Hernanz A., Teixido J., Tejedor-Estrada R. (2010), "Comparative study of neural networks and least mean square algorithm applied to the optimization of cosmetic formulations", *International Journal of Cosmetic Science*, 32 (5), pp. 376-386.
2. Bao Q., Morales-Acosta M. D., Burgess D. J. (2020), "Physicochemical attributes of white petrolatum from various sources used for ophthalmic ointment formulations", *International Journal of Pharmaceutics*, 583, pp. 119381.
3. Colafemmina G., Palazzo G., Mateos H., Amin S., Fameau A. L., Olsson U., Gentile L. (2020), "The cooling process effect on the bilayer phase state of the CTAC/cetearyl alcohol/water surfactant gel", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 597, pp. 124821.
4. Djuris J., Vasiljevic D., Jokic S., Ibric S. (2014), "Application of D-optimal experimental design method to optimize the formulation of OW cosmetic emulsions", *International Journal of Cosmetic Science*, 36 (1), pp. 79-87.
5. Lauterbach A., Ekelund K. (2019), "Rheological temperature sweeping in a quality by design approach for formulation development and optimization", *International Journal of Pharmaceutics*, 568, pp. 118533.
6. Nishikawa M., Onuki Y., Okuno Y., Takayama K. (2010), "Improving rheological characteristics of hydrophilic ointment base by treatment with a high-pressure wet-type jet mill", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36 (6), tr. 625-631.
7. Pandey P., Ewing G. D. (2008), "Rheological characterization of petrolatum using a controlled stress rheometer", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34 (2), tr. 157-163.
8. Siska B., Snejdrova E., Machac I., Dolecek P., Martiska J. (2019), "Contribution to the rheological testing of pharmaceutical semisolids", *Pharmaceutical Development and Technology*, 24 (1), pp. 80-88.
9. Van Heugten A. J., Braal C. L., Versluijs-Helder M., Vromans H. (2017), "The influence of cetomacrogol ointment processing on structure: A definitive screening design", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, pp. 279-284.
10. Van Heugten A. J., Versluijs-Helder M., Vromans H. (2017), "Elucidation of the variability in consistency of pharmacopoeia quality petrolatum", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (4), pp. 595-599.
11. Van Heugten A. J., Landman J., Petukhov A. V., Vromans H. (2018), "Study of petrolatum structure: Explaining its variable rheological behavior", *International Journal of Pharmaceutics*, 540 (1-2), pp. 178-184.