

Nghiên cứu bào chế vi cầu ibuprofen 50 % với tá dược tạo cầu crospovidon

Lê Minh Quân*, Nguyễn Minh Quang, Lê Quan Nghiệm
Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

Pellets are receiving much attention in pharmaceutical development since they have advantageous physical-mechanical properties. Regarding pellet with high drug loading ratio, the role of spheronization aid is crucial to achieve pellet having high spherical index, high process yield while offering desirable mechanical physical properties. The current study aimed to prepare the pellet containing ibuprofen 50 % employing crospovidon as spheronization aid. The pellets were prepared by extrusion - spheronization method.

Formulation was established including ibuprofen 50 %, crospovidon 30 %, lactose monohydrate 18.5 %, polyvinyl pyrrolidone K30 1 %, and sodium lauryl sulphate 0.5 %. Process parameters were determined considering spheronization speed and spheronization retention time. Pellet with desirable properties were achieved (spherical index 0.92, percentage of pellet diameter in the range 0.85 - 1.18 mm reach to more than 85 %, dissolution rate of ibuprofen was more than 90 % after 60 minutes.

Keywords: Pellets, high drug loading, ibuprofen, crospovidon.

Đặt vấn đề

Thuốc vi cầu là dạng bào chế có nhiều ưu điểm trong sản xuất lần điều trị. Vi cầu có lưu tính tốt, tỉ lệ diện tích/ thể tích thấp, dải phân bố kích thước hạt thường hẹp và độ bền cơ lý tương đối cao. Xét trên khía cạnh trị liệu, vi cầu có thời gian lưu tại dạ dày ngắn. Ngoài ra, sự phân tán đồng đều của vi cầu trên diện tích hấp thu lớn làm giảm sự tập trung thuốc tại một vị trí, giảm nguy cơ kích ứng niêm mạc tiêu hóa^[1, 2]. Với các ưu điểm này, vi cầu đến nay vẫn nhận được nhiều sự quan tâm nghiên cứu của các nhà bào chế.

Trong bào chế vi cầu bằng phương pháp đùn - tạo cầu, tá dược có chức năng hỗ trợ tạo cầu đóng vai trò quan trọng. Loại tá dược này giúp giữ ẩm và tạo độ mềm dẻo cần thiết (đặc tính lưu biến), giúp sợi cốm ướt sau khi đùn có thể được vê thành những hạt cầu. Để đảm bảo sự thành công của quá trình vê hạt, tá dược tạo cầu cần được sử dụng với tỉ lệ cao trong công thức, dẫn đến tỉ lệ tải hoạt chất bị giới hạn. Điều này hạn chế khả năng ứng dụng của vi cầu

đối với các hoạt chất có liều điều trị cao như ibuprofen, paracetamol, metformin... Ibuprofen là một thuốc NSAIDs được sử dụng phổ biến trong điều trị. Ibuprofen có liều sử dụng cao, mỗi đơn vị phân liều chứa 200 mg hoặc 400 mg. Cho đến hiện nay, chưa có chế phẩm nào chứa ibuprofen dạng vi cầu được sản xuất trong nước và lưu hành trên thị trường Việt Nam.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng công thức và quy trình bào chế vi cầu chứa ibuprofen với tỉ lệ tải 50 %. Do hoạt chất có tỉ lệ cao, crospovidon sẽ được sử dụng như tá dược tạo cầu hoặc đồng tạo cầu trong công thức để tăng khả năng lưu biến của khối bột ẩm. Vi cầu tạo thành có độ cầu lớn hơn 0,9; hiệu suất tạo vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm lớn hơn 80 % và độ giải phóng hoạt chất đạt không ít hơn 80 % sau 60 phút.

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên vật liệu

Hoạt chất sử dụng trong nghiên cứu là Ibuprofen (IBU) (TCCS, Ấn Độ). Các nguyên liệu khác bao gồm: Lactose monohydrat (LM) (Đức), polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30) (Mỹ), cellulose vi tinh thể PH101 (MCC) (Brazil), natri lauryl sulphat (SLS) (Đức), crospovidon (CP) (Ashland, Mỹ).

Chịu trách nhiệm: Lê Minh Quân

Email: leminhquan@ump.edu.vn

Ngày nhận: 11/5/2021

Ngày phản biện: 14/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/9/2021

Phương pháp bào chế vi cầu ibuprofen

Thực nghiệm bào chế vi cầu ibuprofen 50 % được tiến hành ở cỡ lô 100 g. Lần lượt cân và rây ibuprofen cùng các tá dược qua rây 0,5 mm. Trộn khô hỗn hợp dược chất - tá dược (trừ PVP K30) để tạo hỗn hợp đồng nhất (A). Dung dịch tá dược dính (PVP K30 trong nước) được thêm vào hỗn hợp A và nhào trộn ướt trong 12 phút để thu được khối bột ẩm có hàm ẩm 25 %. Khối bột ẩm được đùn qua lưới 1,0 mm bằng máy ép đùn Caleva Extruder 20 (Anh), với tốc độ 25 rpm. Quá trình vẽ tạo hạt cầu được thực hiện trên thiết bị Caleva Spheronizer 250 (Anh) trong 8 phút ở tốc độ 850 rpm. Vi cầu tạo thành được sấy đến độ ẩm dưới 3 % trước khi dùng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Phương pháp đánh giá chất lượng vi cầu

Phân bố kích thước hạt và hiệu suất tạo thành vi cầu: Tiến hành rây vi cầu qua hai rây 1,18 mm và 0,85 mm trong thời gian 3 phút. Cân và tính phần trăm (%) khối lượng vi cầu thu được ở mỗi phân đoạn. Hiệu suất tạo thành vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm được tính toán dựa trên tỉ lệ phần trăm khối lượng của vi cầu nằm trên rây 0,85 mm (đã qua rây 1,18 mm) trên tổng khối lượng vi cầu thử nghiệm.

Độ cầu: Soi khô mẫu vi cầu trên kính hiển vi quang học Olympus ở độ sáng thích hợp. Chụp hình 50 vi cầu và tính toán độ cầu trung bình bằng phần mềm ImageJ^[3].

Hình thái vi cầu: Thực hiện bằng kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope - SEM) JEOL JSM-7401F (Nhật) nhằm quan sát cấu trúc của vi cầu cũng như hình thái vi cầu trong thử nghiệm độ hòa tan.

Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất: Tiến hành trên máy thử độ hòa tan dựa theo USP 42 có sự điều chỉnh từ thiết bị cánh khuấy sang thiết bị giỏ quay. Môi trường hòa tan là 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,2, tốc độ quay: 50 rpm, thời gian thử nghiệm 60 phút, nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Cho khoảng 400 mg vi cầu vào viên nang cứng và đặt viên nang vào giỏ quay. Ở các thời điểm lấy mẫu, rút 10 ml dịch thử hòa tan, pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 7,2. Dung dịch này và dung dịch mẫu chuẩn IBU có nồng độ khoảng 100 $\mu\text{g/mL}$ được đo độ hấp thụ quang phổ UV tại bước sóng phát hiện $\lambda = 221 \text{ nm}$.

Kết quả và bàn luận

Xây dựng công thức bào chế vi cầu

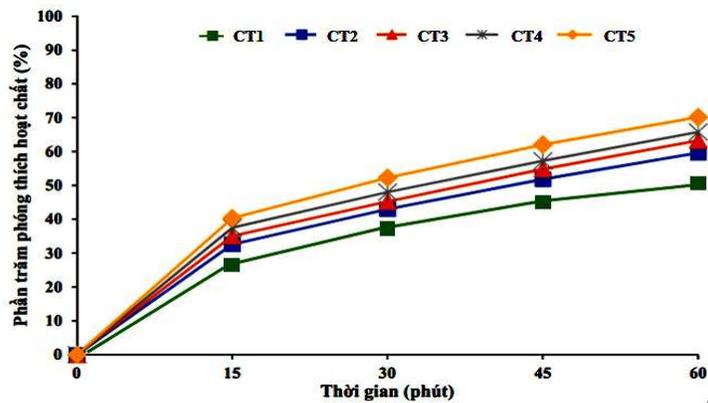
Nghiên cứu tiền cứu cho thấy crospovidon cần cho sự tạo cầu của vi cầu ibuprofen 50 %. Bên cạnh đó, cellulose vi tinh thể có thể được sử dụng như một tá dược đồng tạo cầu và lactose monohydrate giúp vi cầu dễ tan rã. Năm công thức CT1-CT5 được bào chế có tỉ lệ crospovidon/MCC (kl/kl) tăng dần và tổng tỉ lệ tá dược tạo cầu cố định 40 % (bảng 1).

Bảng 1. Tỉ lệ phần trăm các thành phần trong công thức và kết quả đánh giá vi cầu

	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7
IBU	50	50	50	50	50	50	50
Lactose monohydrat	9	9	9	9	9	8,5	18,5
Cellulose vi tinh thể	40	30	20	10	-	-	-
Crospovidon	-	10	20	30	40	40	30
PVP K30	1	1	1	1	1	1	1
Natri lauryl sulfat	-	-	-	-	-	0,5	0,5
Tổng	100	100	100	100	100	100	100
Đánh giá tính chất vi cầu tạo thành							
Hiệu suất (%)	24,44	44,62	69,55	81,21	87,01	85,50	86,86
Độ cầu	0,87	0,91	0,90	0,89	0,88	0,90	0,92
Định lượng	Đạt						
Độ hòa tan (%)	46,52	59,64	63,29	65,82	70,20	85,13	90,07

Hiệu suất bào chế vi cầu tăng (từ 24,44 % lên 87,01 %) khi tăng tỉ lệ crospovidon trong công thức từ 0 % đến 40 %. Bên cạnh đó, cả năm công thức (CT1 - CT5) đều đạt chỉ tiêu về định lượng, vi cầu tạo thành có độ cầu khá cao,

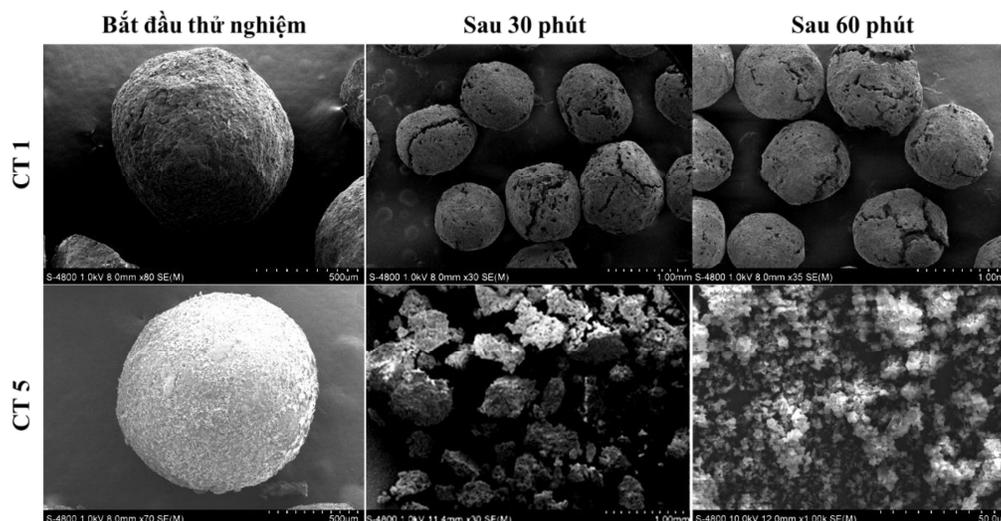
tính trơn chảy tốt. Dữ liệu độ hòa tan sau 60 phút của các công thức cho thấy ibuprofen được giải phóng nhiều hơn khi tăng tỉ lệ crospovidon (hình 1).



Hình 1. Phần trăm phóng thích hoạt chất từ các công thức CT1 - CT5 (n = 3)

Kết quả này có thể được giải thích do MCC không tan trong môi trường thử nghiệm và có thể làm giảm khả năng rã của vi cầu nếu dùng ở tỉ lệ cao (hình 2). Lúc này, độ tan của hoạt chất

trở thành yếu tố quyết định sự giải phóng hoạt chất *in vitro* [4]. Ibuprofen là hoạt chất kém tan, do đó phần trăm giải phóng dược chất từ vi cầu có giá trị thấp.



Hình 2. Hình thái vi cầu trong quá trình thử nghiệm độ hòa tan: CT1: vi cầu có tá dược tạo cầu là MCC, CT5: vi hạt có tá dược tạo cầu là crospovidon.

Ngược lại, crospovidon tuy không tan nhưng có khả năng trương nở không tạo gel. Dưới tác động của lực đun trong quá trình bào chế, crospovidon chịu biến dạng nén ép. Khi thử nghiệm hòa tan, crospovidon hấp thụ nước thông qua các hệ thống vi mao quản, dẫn nén, phá vỡ cấu trúc vi cầu thành các mảnh nhỏ. Ở hình 2, vi cầu chứa crospovidon đã bắt đầu có sự tan rã và sau 60 phút sự tan rã diễn ra hoàn toàn. Sự phá vỡ cấu trúc vi cầu giúp tăng diện tích tiếp xúc của ibuprofen với môi trường thử

thử nghiệm. Do đó phần trăm hoạt chất được giải phóng có sự cải thiện đáng kể khi tăng dần tỉ lệ crospovidon.

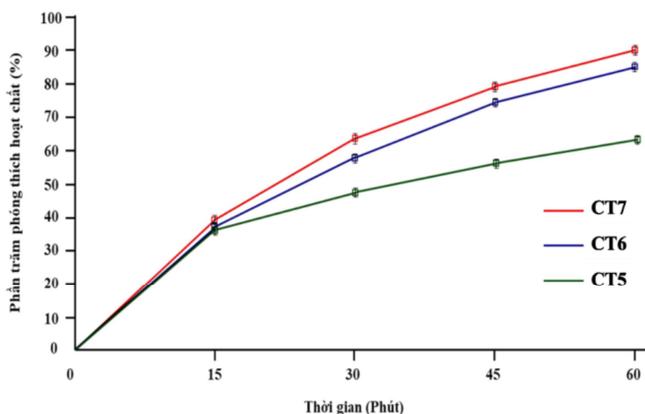
Cải thiện độ hòa tan của vi cầu

Phần trăm phóng thích hoạt chất sau 60 phút của công thức CT5 vẫn chưa đạt mức kỳ vọng. Tiến hành khảo sát hai công thức (CT6 và CT7) với sự bổ sung thành phần natri lauryl sulphat (0,5 %). CT6 vẫn giữ tỉ lệ của crospovidon và lactose monohydrat lần lượt là 40 % và 8,5 %; CT7 có tỉ lệ crospovidon và lactose

monohydrat lần lượt là 30 % và 18,5 %. Kết quả xác nhận natri lauryl sulfat cải thiện tỉ lệ ibuprofen được phóng thích (CT6 là 85,13 % so với CT5 là 70,20 %). Ngoài ra, khi tăng tỉ lệ lactose monohydrat từ 8,5 % (CT6) lên 18,5 % (CT7), độ hòa tan tăng từ 85,13 % lên

90,07 % (hình 3).

Tóm lại, CT7 với crospovidon 30 %, lactose monohydrat 18,5 %, natri lauryl sulfat 0,5 % là phù hợp để tạo vi cầu chứa ibuprofen 50 %, phóng thích trên 80 % hoạt chất sau 60 phút.



Hình 3. Phân trăm phóng thích hoạt chất từ CT5, CT6, CT7 (n = 3)

Nghiên cứu xác định thông số quy trình bào chế

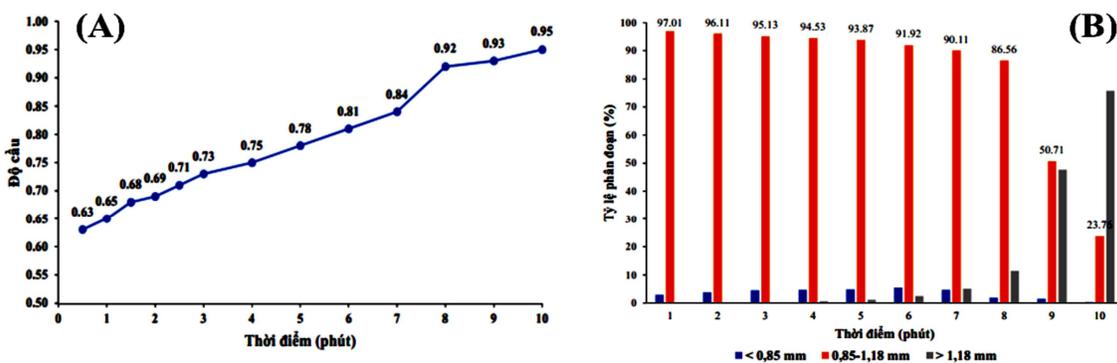
Chỉ tiêu hiệu suất tạo thành vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm, độ cầu và độ giải phóng hoạt chất sau 60 phút của vi cầu đã đạt thông qua quá trình xây dựng công thức. Việc nghiên cứu xác định thông số đùn và vè là cần thiết để hoàn thiện quy trình bào chế cũng như tạo thuận lợi cho quá trình nâng cấp cỡ lô. Ở nội dung này, thời gian vè và tốc độ vè được tập trung nghiên cứu.

Xác định thời gian vè

Bào chế vi cầu theo công thức CT7 với tốc độ vè được ấn định là 850 rpm. Mẫu được lấy

tại các khoảng thời gian xác định và phân tích độ cầu cùng hiệu suất tạo hạt trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm.

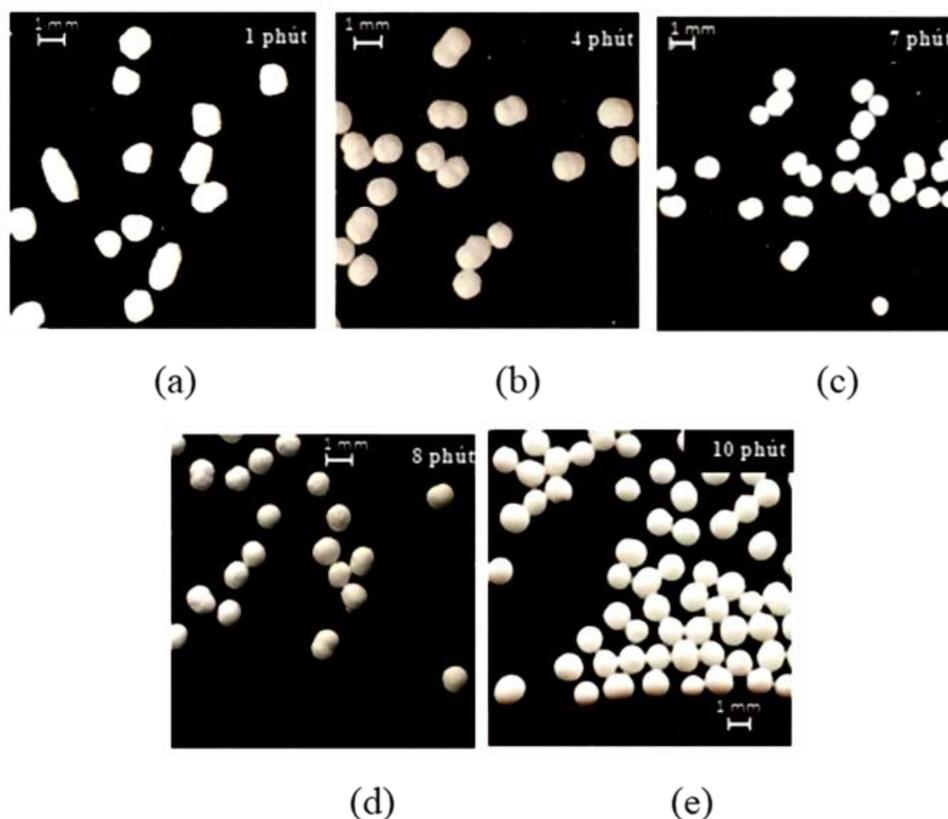
Độ cầu là tính chất bị chi phối đồng thời bởi sự giảm hàm ẩm, mức độ của sự ma sát, tốc độ chia cắt các sợi cốm và tạo hạt trên máy vè (cụ thể hóa bằng thời gian và tốc độ vè). Trong nghiên cứu này, độ cầu tăng theo thời gian vè (hình 4-A). Sự tạo cầu diễn ra mạnh mẽ trong khoảng thời gian từ phút thứ 7 và thứ 8 của thử nghiệm. Xét trên tiêu chí độ cầu, thời gian vè 8 phút là phù hợp để cho vi cầu có hình dạng mong muốn.



Hình 4. Biến thiên độ cầu của tiểu phân (A) và (B) phân bố kích thước tiểu phân theo thời gian vè hạt

Về phân bố kích thước hạt, trong 7 phút đầu tiên của quá trình vè, đặc tính này thay đổi không đáng kể (hình 4-B). Từ phút thứ 9 đến

phút thứ 10, phân đoạn 0,85 - 1,18 mm giảm mạnh, đồng thời phân đoạn hạt kích thước lớn hơn 1,18 mm tăng lên.



Hình 5. Hình ảnh vi cầu theo thời gian vè tại các thời điểm a) 1 phút, b) 4 phút, c) 7 phút, d) 8 phút, e) 10 phút

Sự thay đổi hình dạng và kích thước vi cầu trong quá trình vè được làm sáng tỏ nhờ quan sát hình thái hiển vi quang học của tiểu phân theo thời gian vè (hình 5). Sau 1 phút vè, các tiểu phân tạo thành vẫn chưa có dạng hình cầu và có kích thước chủ yếu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm (hình 5a). Sau 4 phút, có thể quan sát một số tiểu phân chuyển sang hình trụ thắt eo ở giữa (dumbbell-shape) (hình 5b, 5c). Hình thái này được duy trì đến phút thứ 8, thời điểm các tiểu phân thu được chủ yếu dạng hạt cầu (hình 5d). Vi cầu sau đó hoàn thiện hình thái và dần tăng kích thước khi được vè đến phút thứ 9 và thứ 10 (hình 5e). Quá trình tạo vi cầu theo cơ chế này đồng thuận với kết quả đã công bố của Koester và CS (2012)^[5].

Như vậy, thời gian vè 8 phút là phù hợp

để tạo được vi cầu như ý đồ thiết kế dựa trên tiêu chí về độ cầu và kích thước của vi cầu tạo thành.

Xác định tốc độ vè

Từ kết quả khảo sát trên, cố định thời gian vè là 8 phút, thành phần nguyên liệu và tá dược giữ nguyên như công thức CT7. Tiến hành khảo sát tốc độ vè ở 850 rpm và 1000 rpm. Xác định tốc độ vè dựa vào các tiêu chí phân bố kích thước hạt, độ cầu và độ hòa tan. Kết quả cho thấy khi tăng tốc độ vè đến 1000 rpm, có 95 % tiểu phân có kích thước lớn hơn 1,18 mm hiệu suất tạo thành vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm chỉ ở mức dưới 5 %. Đồng thời độ hòa tan của ibuprofen giảm còn 71,78 % sau 60 phút thử nghiệm. Như vậy, tốc độ vè 850 rpm là phù hợp để tạo được vi cầu như ý đồ thiết kế.

Kết luận

Bằng thực nghiệm, nghiên cứu đã thiết lập được công thức và quy trình bào chế vi cầu chứa ibuprofen 50 % sử dụng tá dược tạo cầu crospovidon với các thông số bào chế cụ thể. Vi cầu chứa ibuprofen 50 %, crospovidon 30 %, lactose monohydrat 18,5 %, polyvinyl pyrolidon K30 1 %, và sodium lauryl sulphate 0,5 % được bào chế theo phương pháp đùn - tạo cầu với lưới đùn 1,0 mm; tốc độ đùn 25 rpm, thời gian vè 8 phút ở tốc độ 850 rpm. Vi cầu tạo thành có độ cầu 0,92, hiệu suất vi cầu trong phân đoạn kích thước 0,85 - 1,18 mm ở mức cao và độ giải phóng hoạt chất ibuprofen đạt trên 90 % sau 60 phút thử nghiệm.

Tài liệu tham khảo

1. Muley S., Nandgude T. and Poddar S. (2016), "Extrusion - spheronization a promising pelletization technique In-depth review", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11 (6), pp. 684-699.

2. Deb R. and Ahmed A. B. (2016), "Pellets and pelletization techniques: A critical review", *International Research Journal of Pharmacy*, 4 (4), pp. 90-95.

3. Rough S. L., Wilson D. I. and Zhang M. (2014), "The evolution of pellet size and shape during spheronisation of an extruded microcrystalline cellulose paste", *Chemical Engineering Research and Design*, 92 (11), pp. 2413-2424.

4. Verheyen P. and Kleinebudde P. (2009), "Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: Effects on pellet properties", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35 (11), pp. 1325-1332.

5. Koester M. and Thommes M. (2010), "New insights into the pelletization mechanism by extrusion/ spheronization", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 11 (4), pp. 1541-1551.