

Ảnh hưởng của tính chất dược chất trong bào chế vi cầu tỷ lệ tải cao bằng phương pháp đùn - tạo cầu

Lê Minh Quân*, Hà Thục Thanh Thiên, Lê Quan Nghiêm
Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

In recent years, pellets with a high drug loading ratio (60 - 80 %) have attracted much attention from formulators throughout the world. In terms of high percentage in the formula composition, the properties of the active pharmaceutical ingredients play an important role in the characteristics of the resulting pellets. This study was carried out to clarify the effect of APIs - properties, including solubility and particle size, on the process yield of pellet in the 0.85 mm - 1.15 mm fraction as well as the circularity.

Pellets were prepared by the extrusion - spheronization method, containing APIs with different solubility or sizes. The achieved pellets were evaluated on the percentage of particles in 0.85 mm - 1.15 mm fraction and circularity. The amount of water required for forming pellets is dependent on APIs solubility. In particular, the drugs with high solubility require lower moisture content and vice versa. The impact of API's solubility on the moisture needed to form pellets could refer to their ability to retain moisture. Besides, pellets containing API with small particle sizes have a more spherical shape and homogeneous surface.

Keywords: Pellets, high drug loading, extrusion - spheronization.

Đặt vấn đề

Vi cầu là dạng bán thành phẩm có nhiều ưu điểm trong sản xuất và điều trị. Do đó đến nay chúng vẫn nhận được nhiều sự quan tâm nghiên cứu của các nhà bào chế. Phương pháp phổ biến để sản xuất vi cầu là đùn - tạo cầu vì tính khả thi trên quy mô lớn, cũng như dễ dàng kiểm soát các thông số quy trình. Tuy nhiên, trong công thức bào chế vi cầu cần sử dụng một tỷ lệ đáng kể tá dược tạo cầu. Điều này làm hạn chế khả năng tải dược chất của vi cầu và gây khó khăn khi áp dụng cho các dược chất có liều điều trị cao. Vì vậy, ngày càng nhiều các nghiên cứu được thực hiện nhằm xây dựng công thức và quy trình đùn - tạo cầu cho vi cầu tỷ lệ tải dược chất cao (thường ở mức 60 - 80 %).

Vi cầu có tỷ lệ tải dược chất càng cao, tính chất dược chất (độ tan, kích thước tiểu phân...) càng ảnh hưởng đến thuộc tính của vi cầu tạo thành (phân bố kích thước hạt, hiệu suất tạo thành vi cầu, độ cầu, độ mài mòn, khả năng tan rã...). Trong quá trình bào chế, hỗn hợp

dược chất và tá dược được làm ẩm bởi một dung dịch tá dược dính. Hàm ẩm này cần được duy trì trong suốt quá trình bột được đùn (tạo cốm) và cốm được vê (tạo hạt). Vi cầu tan trong dung môi, do vậy, có thể tác động đến khả năng giữ ẩm và đặc tính lưu biến của hỗn hợp; từ đó, gây ảnh hưởng trên thuộc tính chất lượng của vi cầu tạo thành. Tương tự, kích thước tiểu phân nguyên liệu ban đầu có thể gây ảnh hưởng thông qua khả năng liên kết, kết dính của toàn bộ hỗn hợp. Tuy nhiên cho đến nay, dữ liệu về tác động của tính chất dược chất trên thuộc tính của vi cầu còn chưa thật sự đầy đủ.

Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định xu hướng ảnh hưởng của độ tan, khả năng giữ ẩm và kích thước tiểu phân dược chất trên độ cầu và hiệu suất tạo thành vi cầu. Vi cầu chứa 80 % dược chất được bào chế bằng phương pháp đùn tạo cầu. Paracetamol, diltiazem hydroclorid và clorpheniramin maleat (độ tan và kích thước khác nhau) được sử dụng với vai trò dược chất mô hình trong nghiên cứu.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Paracetamol (PAR) (Trung Quốc), diltiazem hydroclorid (DTZ) (Italia), clorpheniramin maleat (CL) (Ấn Độ), Tabulose® (Brazil), lactose monohydrat (Đức), crospovidon (Đức), povidone (PVP K30) (Mỹ).

Chịu trách nhiệm: Lê Minh Quân

Email: leminhquan@ump.edu.vn

Ngày nhận: 19/5/2021

Ngày phản biện: 14/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/8/2021

Phương pháp đánh giá tính chất dược chất mô hình

Để làm cơ sở so sánh ảnh hưởng của dược chất đến sự tạo thành vi cầu, các dược chất mô hình được đánh giá ban đầu về hình thái, kích thước tiểu phân và độ tan. Hình thái vi cầu được xác định qua quan sát tiểu phân dưới kính hiển vi điện tử Olympus CX21 - FS1 (Anh). Kích thước tiểu phân trung bình và mức độ phân tán của kích thước tiểu phân (span) được phân tích trên thiết bị Malvern Mastersizer MS 3000 ($n = 5$). Độ tan của dược chất mô hình được xác định bằng thực nghiệm và các phép định lượng được thực hiện bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ **UV** đã được thẩm định đầy đủ.

Ngoài ra, trong quá trình nghiên cứu, ảnh hưởng của tính tan dược chất được biện giải thông qua thử nghiệm xác định khả năng giữ ẩm của dược chất. Thử nghiệm được tiến hành như sau: Đối với dược chất paracetamol và diltiazem hydroclorid, làm ẩm bột nguyên liệu theo công thức có tỷ lệ dược chất 84%, hàm ẩm 16% và ủ trong 8 giờ để đạt đồng đều ẩm toàn khối bột. Cho khối bột sau ủ vào bình hút ẩm được gắn với hệ thống bơm chân không để tạo áp suất giảm. Tại các thời điểm xác định, lấy mẫu và cân khối lượng còn lại, tính toán xác định hàm ẩm còn lại trong khối bột bằng cân sấy ẩm hồng ngoại.

Phương pháp bào chế vi cầu

Quy trình bào chế vi cầu của mỗi loại dược chất bằng phương pháp ép đùn - tạo cầu được tiến hành ở cỡ lô 100 g. Dược chất (80 %) cùng các tá dược, gồm có Tabulose®, lactose monohydrat, crospovidon, PVP K30, được cân và rây qua rây 0,5 mm. Trộn khô hỗn hợp dược chất - tá dược (trừ PVP K30) trong 15 phút 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 để thu được khối bột ẩm có hàm ẩm xác định. Khối bột ẩm sau đó được ủ trong 8 giờ trước khi được đùn qua lưới 1,2 mm bằng

máy ép đùn Caleva Extruder 20 (Anh), với tốc độ 30 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 ở 50 °C trong 2 giờ trước khi dùng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Phương pháp đánh giá tính chất 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 được tính toán dựa trên tỉ lệ phần trăm khối lượng của vi cầu nằm trong phân đoạn có kích thước mong muốn (0,85 - 1,18 mm).

Độ cầu vi cầu

Trải vi cầu trên một nền đen và chụp hình các vi cầu bằng thiết bị chụp SONY A6000 ở độ sáng thích hợp. Hình ảnh 50 vi cầu được đưa vào phần mềm ImageJ và tính toán độ cầu (circularity) từng vi cầu bằng phần mềm, lấy giá trị trung bình 50 vi cầu cho mỗi mẫu.

Hình thái học vi cầu và sợi đùn

Phương pháp phân tích hình ảnh bằng kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope - SEM) đã được thực hiện trên thiết bị JEOL JSM-7401F (Nhật) nhằm quan sát hình ảnh bề mặt của vi cầu và sợi đùn.

Kết quả và bàn luận

Đánh giá tính chất của các dược chất mô hình

Tiểu phân các dược chất đều có dạng tinh thể hình trụ và có kích thước trung bình khá tương đồng (trong khoảng từ 84 - 104 μm) (bảng 1). Phân đoạn kích thước này phù hợp để được sử dụng trong bào chế vi cầu theo phương pháp ép đùn - tạo cầu. Sự tương đồng kích thước tiểu phân còn giúp loại trừ số liệu nhiễu trong kết quả nghiên cứu.

Bảng 1. Một số tính chất của các dược chất mô hình trong nghiên cứu

STT	Dược chất	Dạng thù hình*	Kích thước TB (μm)	Span*	Độ tan (mg/mL, TB $\pm$ SD)
1	Paracetamol	Tinh thể hình trụ	84,4	3,268	15,98 $\pm$ 0,06
2	CL	Tinh thể hình trụ	88,2	1,591	283,19 $\pm$ 4,87
3	DTZ	Tinh thể hình trụ	104,0	1,816	525,75 $\pm$ 5,26

(*): span biểu diễn mức độ phân tán của kích thước tiểu phân.

Ảnh hưởng của độ tan và khả năng giữ ẩm của dược chất đến tính chất vi cầu

Độ tan phản ánh ái lực của dược chất đối với dung môi cũng như khả năng hấp phụ và

lưu giữ ẩm. Hàm ẩm và khả năng giữ ẩm của khối bột trong quá trình đùn - vè đã được chứng minh có tác động mạnh đến hiệu suất tạo vi cầu [1]. Theo đó, vi cầu chỉ có thể được tạo thành khi hàm ẩm nằm trong một khoảng giá trị phù hợp. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của độ tan được chất đến khả năng tạo thành vi cầu sẽ được tiến hành dựa trên đánh giá khoảng hàm ẩm phù hợp để có thể đùn - vè; cùng với khả năng giữ ẩm của các dược chất có độ tan khác nhau. Mức hàm ẩm được xem là phù hợp khi hỗn hợp bột có thể tạo được vi cầu với tối thiểu 50% có kích thước trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm.

Khảo sát khoảng hàm ẩm phù hợp để tạo vi cầu

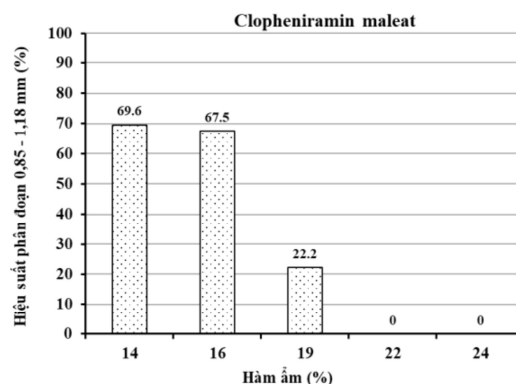
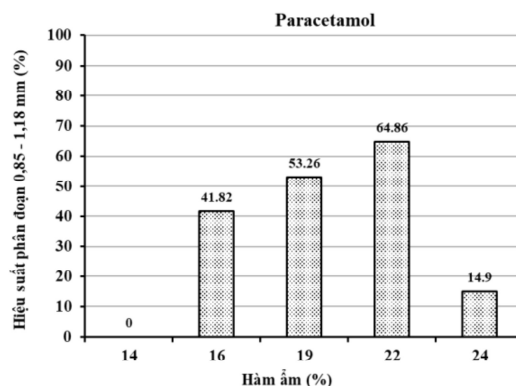
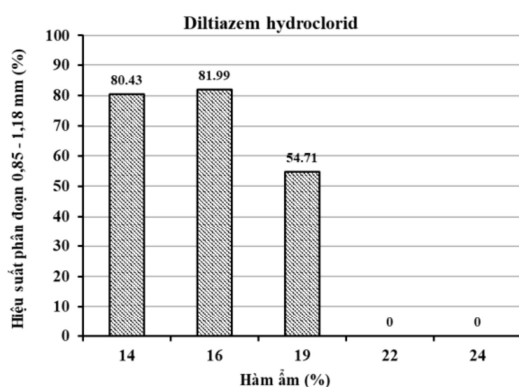
Với mỗi dược chất, tiến hành bào chế vi cầu với mức hàm ẩm khác nhau, lần lượt là 14, 16, 19, 22, 24 %. Phân tích tính chất vi cầu tạo thành dựa trên chỉ tiêu độ cầu và hiệu suất

tạo vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm.

Dữ liệu thực nghiệm (hình 1) cho thấy đối với paracetamol, hàm ẩm trong khoảng 19 - 22 % phù hợp để đùn - vè. Ở mức hàm ẩm thấp hơn 19 %, sự liên kết giữa các tiểu phân rắn yếu, kết quả tạo thành dạng bụi mịn. Ở mức hàm ẩm lớn hơn 22 %, sợi cốm sau đùn có tính kết dính cao, sự phân cắt sợi cốm trong quá trình vè không hiệu quả nên hạt tạo thành có kích thước lớn. Với nhóm dược chất có tính tan tốt (CL và DTZ), hàm ẩm phù hợp thấp hơn (14 - 19 %).

Như vậy, có thể thấy nhóm dược chất có tính tan kém cần lượng ẩm lớn hơn để duy trì sự liên kết của các tiểu phân rắn trong suốt quá trình đùn vè. Sự liên quan giữa độ tan với hàm ẩm phù hợp để đùn - vè là rất đáng lưu ý (dù chưa thể khẳng định do sự giới hạn dược chất mô hình trong nghiên cứu).

Hàm ẩm (%)	Hiệu suất thu vi hạt trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm		
	Paracetamol	Clopheniramin maleat	Diltiazem hydroclorid
14	0,0	69,6	80,4
16	41,8	67,5	82,0
19	53,3	22,2	54,7
22	64,7	0,0	0,0
24	14,9	0,0	0,0



Hình 1. Biểu diễn hiệu suất thu vi cầu trong phân đoạn 0,85 - 1,18 mm theo hàm ẩm và loại dược chất

Khảo sát xu hướng ảnh hưởng của hàm ẩm để tạo vi cầu

Xu hướng ảnh hưởng của hàm ẩm đến khả năng tạo vi cầu ở dược chất có độ tan khác nhau

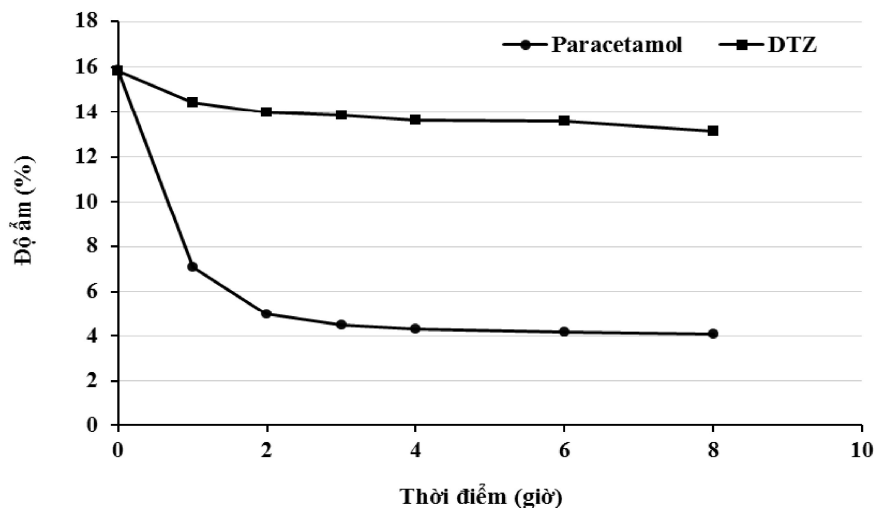
cũng có sự khác biệt. Đối với paracetamol, trong khoảng hàm ẩm phù hợp (19 - 22 %), hiệu suất tạo vi cầu tăng theo hàm ẩm. Ngược lại, đối với DTZ, hiệu suất tạo vi cầu giảm từ 80,4 %

còn 54,7 % khi tăng hàm ẩm trong khoảng 14 - 19 %.

Kết quả thu được từ nội dung nghiên cứu này góp phần củng cố/bổ sung cho các dữ liệu nghiên cứu đã công bố trước đây [2]. Theo đó, Katerina và CS. (2006) đã quan sát thấy độ tan dược chất có ảnh hưởng đến tính chất vi cầu tạo thành (vi cầu có tỉ lệ tải dược chất mô hình nhỏ hơn 50%). Dược chất có độ tan cao cần một hàm ẩm ít hơn để có thể tạo được vi cầu có tính chất định trước, đồng thời hàm ẩm phù hợp này sẽ giảm nếu tăng tỉ lệ tải dược chất từ 10% lên 50%. Tuy nhiên nghiên cứu của nhóm tác giả nói trên chưa đề cập đến vi cầu có tỉ lệ tải dược chất cao hơn (cụ thể là 80%) cũng như chưa lý giải được bằng thực nghiệm bản chất của sự khác biệt đã ghi nhận giữa các dược chất mô hình.

Trong nghiên cứu này, nhằm lý giải sự khác biệt về xu hướng ảnh hưởng của hàm ẩm cũng như hàm ẩm phù hợp cho đùn-vê trên các dược chất có độ tan khác nhau, thực nghiệm so sánh khả năng giữ ẩm của dược chất có độ tan thấp (paracetamol) và dược chất có độ tan cao (DTZ) đã được tiến hành (hình 2).

Kết quả cho thấy, ở paracetamol, quá trình phản hấp thụ ẩm diễn ra nhanh. Sau 8 giờ thử nghiệm hàm ẩm của hỗn hợp giảm từ 16 % xuống 4 %. Trong khi đó, đối với nhóm dược chất tan tốt như diltiazem hydroclorid, quá trình phản hấp thụ ẩm diễn ra chậm hơn, hàm ẩm hỗn hợp còn duy trì khoảng 13 % sau 8 giờ. Điều này được giải thích do paracetamol kém tan và có ái lực với dung môi tạo ẩm kém hơn. Hay nói cách khác, khả năng giữ ẩm của dược chất kém tan thấp hơn so với dược chất có độ tan cao.



Hình 2. Đánh giá khả năng giữ ẩm của diltiazem hydroclorid và paracetamol

Vì vậy, trong phạm vi nghiên cứu, đối với dược chất kém tan, để hỗn hợp có thể duy trì được hàm ẩm và thuộc tính lưu biến cho quá trình đùn - vê, cần bổ sung lượng ẩm lớn hơn. Đồng thời, trong khoảng hàm ẩm phù hợp, hàm ẩm càng cao hiệu suất tạo vi cầu (0,85 - 1,18 mm) càng cao. Ngược lại, đối với dược chất độ tan cao, do khả năng giữ ẩm tốt, chỉ cần cung cấp một lượng dung môi vừa đủ để tạo lưu biến phù hợp.

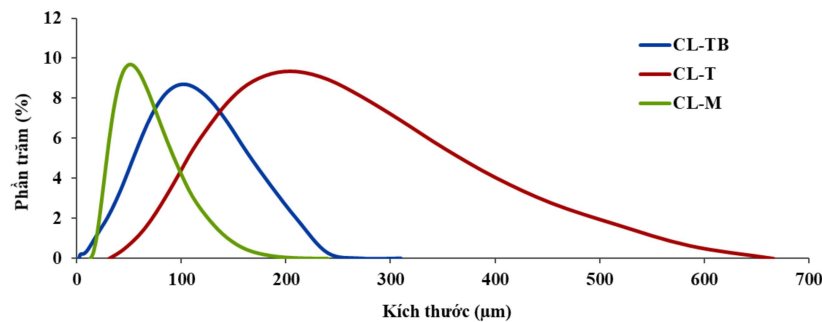
Ảnh hưởng của kích thước nguyên liệu

Trong phần này, ảnh hưởng của kích thước tiểu phân dược chất trên tính chất vi cầu sẽ được đánh giá. Để thực hiện, nguyên liệu

clorpheniramin maleat đã được nghiền bằng thiết bị nghiền đình và rây để thu 3 phân đoạn có kích thước hạt khác nhau, lần lượt được ký hiệu như sau:

- Clorpheniramin maleat tiểu phân mịn (CL-M): Kích thước hạt TB 57 μm .
- Clorpheniramin maleat tiểu phân trung bình (CL-TB): Kích thước hạt TB 88 μm .
- Clorpheniramin maleat tiểu phân lớn (CL-T): Kích thước hạt TB 194 μm .

Đường biểu diễn phân bố kích thước hạt của ba mẫu CL-M, CL-TB và CL-T được trình bày trong hình 3.



Hình 3. Đồ thị phân bố kích thước của ba loại CL

Ba lô vi cầu clorpheniramin maleat tỷ lệ tải 80 % khác nhau bởi kích thước nguyên liệu được bào chế với các thông số quy trình cố định (hàm ẩm 14 %, thời gian vè 10 phút, tốc độ vè

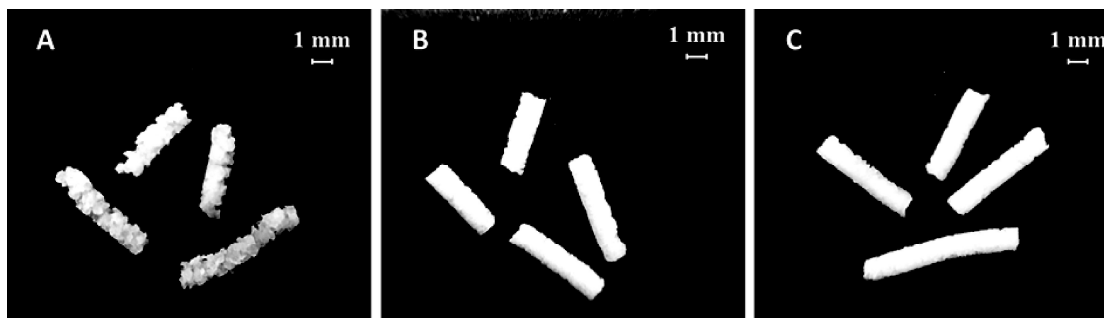
1000 rpm). Lấy mẫu sợi cốm sau đùn sấy khô và quan sát hình ảnh. Vi cầu tạo thành được phân tích chỉ tiêu hiệu suất phân đoạn 0,85 - 1,18 mm và độ cầu.

Bảng 2. Kết quả phân tích vi cầu CL có chứa nguyên liệu đầu vào kích thước khác nhau

Loại nguyên liệu	Kích thước trung bình (μm)	Hiệu suất (%)	Độ cầu
CL-T	194	38,66	0,79
CL-TB	88	69,59	0,86
CL-N	57	68,80	0,90

Đối với nguyên liệu clorpheniramin maleat kích thước lớn (CL-T), sự kết dính của dược chất dưới tác dụng của lực đùn kém, dẫn đến sợi cốm tạo thành sau khi đùn có bề mặt gồ ghề, độ bền cơ học kém, dễ bị vỡ vụn khi cho vào buồng vè (hình 4A). Điều này dẫn đến sự giảm hiệu suất tạo vi cầu trong phân đoạn mong muốn như đã ghi nhận trong bảng 2.

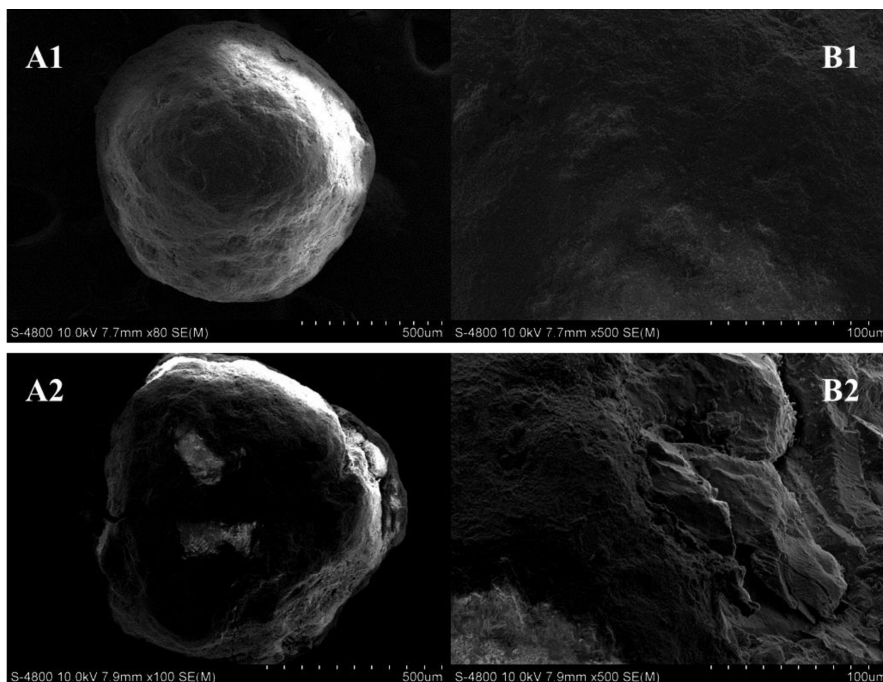
Trong khi đó, đối với nguyên liệu có kích thước hạt nhỏ hơn (CL-TB và CL-N) sợi cốm được tạo thành từ quá trình đùn có hình thái phù hợp (cốm nhẵn, không có hình thái vảy trên bề mặt) và các tiểu phân kết dính chặt chẽ hơn (hình 4B, 4C). Do vậy, công thức bào chế vi cầu chứa nguyên liệu CL-N và CL-TB đều cho hiệu suất tạo vi cầu cao hơn và gần tương đương nhau.



Hình 4. Hình ảnh sợi cốm sau đùn của ba loại nguyên liệu (A) CL-T, (B): CL-TB, (C): CL-N

Sự khác biệt giữa vi cầu tạo bởi nguyên liệu kích thước lớn và nhỏ thể hiện rõ hơn khi quan sát hình ảnh hiển vi điện tử quét tổng thể và bề mặt vi cầu (hình 5). Theo các tài liệu đã công bố, sự hình thành vi cầu tròn là nhờ vào sự kết tụ của các tiểu phân nhỏ hơn ở mặt phẳng giữa hoặc vùng “eo thắt” của vi cầu trụ ban đầu^[3, 4]. Trong nghiên cứu này, với vi cầu có nguyên liệu đầu vào kích thước lớn (CL-T), ở giai đoạn

kết tụ diễn ra sự bồi đắp vùng thắt eo. Do đó vi cầu tạo thành có kích thước lớn, bề mặt nhám, gồ ghề (hình 5c). Đối với nguyên liệu kích thước mịn hơn, vi cầu tạo thành có dạng gần cầu và bề mặt đồng nhất dễ dàng được quan sát qua hình ảnh hiển vi điện tử quét (hình 5a, 5b). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu đã được báo cáo trước đây của Liew và CS.^[5, 6]



Hình 5. Hình ảnh vi cầu và phóng đại bề mặt vi cầu bào chế từ CL-M (A1, B1), CL-T (A2, B2)

Như vậy, kích thước của nguyên liệu có ảnh hưởng đáng kể đến tính chất và hiệu suất của vi cầu tạo thành. Tiểu phân nguyên liệu cần được làm mịn đến kích cỡ trung bình không quá 100 µm để giúp tạo được vi cầu với hiệu suất cao, vi cầu có độ cầu phù hợp và bề mặt đồng nhất.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu đã xác định được ảnh hưởng của tính chất dược chất (độ tan, kích thước tiểu phân) đối với hiệu suất tạo thành vi cầu (tỉ lệ tải dược chất 80%) trong phân đoạn mong muốn. Cụ thể, dược chất tan tốt trong nước có khả năng giữ ẩm mạnh hơn. Các dược chất này sẽ cho hiệu suất tạo vi cầu cao chỉ với mức hàm ẩm tương đối thấp (14 – 16 %). Nghiên cứu cũng đồng thời cho thấy xu hướng ngược lại đối với dược chất kém tan trong nước. Kích thước dược chất cũng có ảnh hưởng đến hiệu suất tạo vi cầu. Nguyên liệu có kích thước trung bình thấp (trong phạm vi nghiên cứu này là không quá 100 µm) có thể tạo được vi cầu với hiệu suất cao, có độ cầu và bề mặt đồng nhất.

Tài liệu tham khảo

1. Londono C., Rojas J. (2020), "Effect of different production variables on the physical properties of pellets prepared by extrusion -

spheronization using a multivariate analysis", *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41 (2), pp. 69-75.

2. Kateřina K., Rabišková M., Vetchý D., Polášek E., Tomášek V., Prokopová A. (2006), "The influence of drug solubility and particle size on the pellet formulation in a rotoprocessor", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32 (5), pp. 585-593.

3. Bryan M. P., Atherton L. N., Duffield S. (2015), "Stages in spheronisation: Evolution of pellet size and shape during spheronisation of microcrystalline cellulose - based paste extrudates", *Powder Technology Journal*, 270, pp. 163-175.

4. Willemsen E., Krueger C. and Thommes M. (2012), "Systematic evaluations regarding interparticular mass transfer in spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*, 431 (1-2), pp. 84-89.

5. Sarkar S., Ang B. H. , Liew C. V. (2014), "Influence of starting material particle size on pellet surface roughness", *AAPS Pharmscitech*, 15 (1), pp. 131-139.

6. Sarkar S., Wong T. W. , Liew C. V. (2013), "Importance of wet packability of component particles in pellet formation", *AAPS Pharmscitech*, 14 (3), pp. 1267-1277.