

TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NÉN CHỨA PHỨC PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN BẰNG THIẾT KẾ THỰC NGHIỆM

Tiêu Vinh Thuận*, Phạm Đình Duy, Huỳnh Văn Hóa

TÓM TẮT

Tổng quan: Piroxicam là kháng viêm Non-Steroid đầu tiên được áp dụng kỹ thuật tạo phức theo kiểu chủ thể-khách thể. Kết quả đã làm tăng tỷ lệ hấp thu và giảm sự tác động trực tiếp gây viêm dạ dày của Piroxicam. Trước đây nhóm nghiên cứu thuộc trường đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh đã xây dựng công thức của viên nén chứa phức hợp Piroxicam-Beta-Cyclodextrin (PBC) và đã đạt được thành công mong muốn. Mục đích của nghiên cứu này là nhằm tối ưu hóa quy trình dập viên PBC bằng thiết kế thực nghiệm.

Phương pháp: Viên nén được điều chế với hai tá dược siêu rã là: Crosscarmellose sodium và Crospovidone. Hỗn hợp được xác định góc nghỉ, tỷ trọng biểu kiến, tỷ trọng sau khi nén và tỷ lệ Hausner. Viên nén được đánh giá độ hòa tan, độ phân tán khối lượng, độ cứng trung bình và độ phân tán dữ liệu độ cứng. Phương pháp tối ưu hóa thực nghiệm dựa vào mô hình D-Optimal kết hợp được ứng dụng vào việc tối ưu hóa quy trình dập viên PBC.

Kết quả: Dữ liệu thực nghiệm được phân tích bằng phần mềm Design-Expert. Giải pháp tối ưu của quy trình dập viên PBC bao gồm tỷ lệ của các tá dược: 1,48% Magnesi stearat, 1,91% Aerosil, 46,5% Starlac và cỡ rây 0,8 mm.

Kết luận: Giải pháp tối ưu của quy trình dập viên PBC đã đạt được thành công dựa vào phần mềm Design-Expert.

Từ khóa: Piroxicam-beta-cyclodextrin, phương dập thẳng, thiết kế thực nghiệm.

ABSTRACT

OPTIMIZATION OF DIRECT COMPRESSION PROCESS FOR TABLETS CONTAINING PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN COMPLEX BY EXPERIMENTAL DESIGN

Tieu Vinh Thuan, Pham Dinh Duy, Huynh Van Hoa

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol.14 – Supplement of No 1 – 2010: 151-155

Background: Piroxicam (Px) is the first non steroidal anti-inflammatory drug which applied the guest-host technique. This result has increased the rate of absorption of Px and reduced the risk of direct-contact gastric irritation. The group of scientists from Ho Chi Minh city University of Medicine and Pharmacy studied formulation of tablet containing Piroxicam-beta-cyclodextrin (PBC) complex and came up to their expectation. The specific aim of the study was optimized direct compression process for tablets contained PBC complex by experimental design.

Methods: The tablets were prepared with two super disintegrant e.g. Crosscarmellose sodium and Crospovidone. The blend was examined for angle of repose, bulk density, tapped density and Hausner's ratio. Tablet was evaluated for dissolution, weight variations, hardness and hardness variations. An experimental optimization technique based on combined D-optimal design was applied to optimize the direct compression process for PBC tablets.

* Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp.HCM

Địa chỉ liên hệ: DS. Tiêu Vinh Thuận

ĐT: 0907428516

Email: vinhthuan22@gmail.com

Results: Experimental data of Combined D-optimal design was analysed by Design-Expert software. Optimal solution of process of direct compression PBC tablet included 1.48% Magnesium stearate, 1.91% Aerosil, 46.5% Starlac and 0.8 mm sieve.

Conclusion: The optimal solution of process of direct compression PBC tablet was successfully estimated by Design-Expert software.

Key words: Piroxicam-beta-cyclodextrin, direct compression, experimental design.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Piroxicam là kháng viêm Non-Steroid đầu tiên được áp dụng kỹ thuật tạo phức theo kiểu chủ thể-khách thể. Kết quả đã làm tăng tỷ lệ hấp thu và giảm sự tác động trực tiếp gây viêm dạ dày của Piroxicam. Phức hợp Piroxicam-Beta-Cyclodextrin (PBC) là một cấu trúc mà trong đó Piroxicam được tạo phức với Beta-Cyclodextrin, một Oligosaccharide vòng. Phức hợp này cho phép những phân tử đơn Piroxicam được giải phóng một cách riêng biệt trong hệ tiêu hóa thay vì ở dạng tinh thể. Điều đó làm cho Piroxicam đạt sinh khả dụng tối đa. Do thời gian tiếp xúc trực tiếp với niêm mạc dạ dày giảm xuống nên nguy cơ gây viêm loét dạ dày cũng sẽ giảm.

Phương pháp được lựa chọn để sản xuất viên nén là phương pháp dập thẳng dựa vào liều lượng và tính chất vật lý của thuốc như là khả năng chịu nén và khả năng chảy của hỗn hợp bột thuốc⁽⁴⁾. Phương pháp dập thẳng là quá trình dập hỗn hợp bột bao gồm hoạt chất và tá dược thành viên, không thông qua quá trình xử lý bột ban đầu⁽¹⁾.

Việc sản xuất viên nén bằng phương pháp dập thẳng phát triển hơn so với những phương pháp sản xuất viên nén khác do mang lại hiệu quả cao⁽¹²⁾. Phương pháp dập thẳng có hiệu quả kinh tế cao hơn, giảm được thời gian sản xuất và là một xu hướng của tiêu chuẩn thực hành sản xuất thuốc tốt (GMP). Mặt khác, phương pháp dập trực tiếp còn khắc phục những hạn chế như hoạt chất kém bền với nhiệt độ và độ ẩm⁽⁹⁾. Viên nén được điều chế bằng phương pháp dập thẳng nên tá dược đã được đưa trực tiếp vào khối bột không thông qua giai đoạn làm cốm và sẽ tiếp xúc trực tiếp với dung dịch hòa tan. Do đó độ hòa tan sẽ

nhanh hơn⁽²⁾. Một nhược điểm của phương pháp dập thẳng là chỉ có thể áp dụng đối với viên nén có tỉ lệ hoạt chất tối đa 30%, do phần lớn các hoạt chất ở dạng bột có độ chảy thấp và phân lớp⁽⁶⁾.

Trước đây, hầu hết việc xây dựng công thức và nâng cấp quy mô thực hiện với sự thay đổi giá trị của các biến (yếu tố) ở một thời điểm, một cách ngẫu nhiên, và giữ lại những biến khác không đổi để nghiên cứu sự ảnh hưởng đến những biến đặc trưng lên công thức hoặc quy trình⁽⁸⁾. Những thử nghiệm theo phương pháp này dẫn đến sai số do không xét đến mối quan hệ cụ thể giữa các tính chất của thành phẩm (các biến đầu ra) với nguyên vật liệu và các thông số quy trình⁽⁷⁾. Vì vậy, ngày nay thiết kế thực nghiệm được sử dụng trong việc xây dựng công thức và tối ưu hóa quy trình sản xuất thuốc trong công nghiệp dược để khắc phục nhược điểm trên⁽³⁾. Mục tiêu của nghiên cứu này là phát triển viên nén Piroxicam 20mg bằng phương pháp dập thẳng nhằm tăng độ hòa tan của viên.

PHƯƠNG PHÁP

Nguyên vật liệu

Hoạt chất gồm Piroxicam (Trung Quốc) và β -Cyclodextrin (Pháp) đạt tiêu chuẩn BP2002 và USP28. Các tá dược gồm: Kollidon CL M, Croscarmellose, Aerosil, Magnesi Stearat, Starlac. Máy thử độ hòa tan Erweka DT (Đức), máy quang phổ UV-Vis Simadzu 2550 (Nhật), máy dập viên tam sai Minipress II (Đức). Phần mềm Design - Expert v7.0.0 Trial (Stat-Ease, Inc).

Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm

Qui trình điều chế viên nén PBC

Trộn các nguyên liệu gồm phức PBC, Kollidon CL M, Croscarmellose S và Starlac trong 12 phút. Thêm Magnesi stearat và Aerosil vào hỗn hợp nguyên liệu đầu và trộn 3 phút để được hỗn hợp đồng nhất. Đem hỗn hợp bột đồng nhất dập viên có đường kính 11 mm trên máy dập viên tâm sai Minipress II.

Tối ưu hóa quy trình dập viên bằng phương pháp dập thăng:

22 quy trình khác nhau đã được sử dụng để làm dữ liệu phân tích cho thiết kế D-Optimal kết hợp. Magnesi stearat (x_1), Aerosil(x_2) and Starlac (x_3) là những biến độc lập của công thức tối ưu và cỡ rây (x_4) là biến độc lập của quy trình điều chế viên. Độ hòa tan (y_1), độ phân tán khối lượng (y_2), độ cứng (y_3) và độ phân tán dữ liệu độ cứng là biến số phụ thuộc hay biến kết quả. Tỷ lệ và giới hạn cao-thấp của các yếu tố ảnh hưởng được trình bày ở Bảng 1:

Bảng 1. Những giới hạn ràng buộc đối với các yếu tố ảnh hưởng (biến độc lập)

Yếu tố	Đơn vị	Mã hóa biến	Giới hạn dưới (mã hóa: -1)	Trung tâm (mã hóa: 0)	Giới hạn trên (mã hóa: +1)
Lượng Mg stearate	%	x_1	1	2	3
Lượng Aerosil	%	x_2	0,5	1,5	2,5
Lượng Starlac	%	x_3	44,4	46,4	48,4
Kích cỡ rây	mm	x_4	0,8		1

Xác định các thông số của của viên nén:

Sau khi dập viên, viên nén được kiểm nghiệm theo các tiêu chuẩn sau:

Thử nghiệm độ hòa tan: thử nghiệm độ hòa tan của viên nén PBC được thực hiện theo mô tả của BP 2004. (British Pharmacopoeia 2004) với các điều kiện như sau:

Bảng 2. Kết quả thực nghiệm theo mô hình D-Optimal kết hợp

	Nhóm	x_1	x_2	x_3	x_4	y_1	y_2	y_3	y_4
1	1	1	0,5	48,4	0,8	52,91	0,64	78,8	5,9
2		3	2,5	44,4	0,8	70,49	2,89	65,5	29
3		1	0,5	48,4	1	51,01	0,50	75	11,2
4		2	2,5	45,4	1	68,81	1,16	74,9	8,8
5		2	1,5	46,4	0,8	63,43	0,89	82,3	6
6		3	2,5	44,4	0,8	71,35	2,69	56,2	30,6
7		3	1,5	45,4	1	64,91	0,93	74,3	17,7

- Thiết bị: máy thử độ hoà tan kiểu cánh khuấy.
- Môi trường: 500 ml dung dịch đệm pH 7,4.
- Tốc độ cánh khuấy: 50 vòng/ phút.
- Nhiệt độ: 37 °C ± 0.5.
- Thời điểm lấy mẫu: phút thứ 3
- Thực hiện định lượng xác định nồng độ 6 mẫu ở bước sóng 354 nm và so sánh với mẫu chuẩn:

$$\% \text{ Độ hấp thu} = \frac{\text{Độ hấp thu mẫu thử}}{\text{Độ hấp thu mẫu}} \times 100$$

Độ phân tán khối lượng: độ phân tán khối lượng của viên nén là những chỉ số tương ứng với sự đồng đều hàm lượng của viên. Cân khối lượng của 20 viên nén bằng cân phân tích (Precisa XB 220A, Germany). Hệ số phân tán của mỗi quy trình được xác định:

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$

Xác định độ cứng: 20 viên nén được lấy một cách ngẫu nhiên và độ cứng được xác định bằng máy đo độ cứng (Erweka, Germany). Sau đó, xác định hệ số phân tán của độ cứng.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Những điều kiện cần thiết cho quá trình tối ưu hóa

Dữ liệu thực nghiệm: dữ liệu thực nghiệm đầu vào của quá trình tối ưu hóa được lấy từ dữ liệu thực nghiệm của quá trình sàng lọc và nghiên cứu sự tương quan của các yếu tố đối với tính chất của viên nén PBC.

	Nhóm	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	
8		3	0,5	46,4	0,8	67,84	1,11	51	25,6	
9	2	3	1,5	45,4	0,8	61,88	0,94	78,5	10,3	
10		2	1	46,9	0,8	64,19	0,67	80,2	8,1	
11		3	2,5	44,4	1	73,69	0,53	68,4	24,7	
12		1	2,5	46,4	0,8	71,87	1,17	79,3	10,9	
13		2	1,5	46,4	1	59,29	0,90	82,8	4	
14		2	1,5	46,4	1	58,99	0,91	83,3	4,2	
15		1	2,5	46,4	1	67,06	0,74	73,5	5,5	
16		3	2	2	45,9	1	65,64	1,28	85,7	8,1
17			3	0,5	46,4	1	71,24	0,84	59,1	21,8
18			1	0,5	48,4	0,8	55,52	0,62	75,5	4,5
19	1		0,5	48,4	1	50,41	0,62	73,5	6,1	
20	3		0,5	46,4	1	71,43	1,13	49,6	31,8	
21	2		1,5	46,4	0,8	62,84	0,65	88,3	6,42	
22	2		1,5	46,4	0,8	62,34	0,56	86,4	7	

Ghi chú:

x₁: Tỷ lệ Mg stearate (%)

x₂: Tỷ lệ Aerosil (%)

x₃: Tỷ lệ Starlac (%)

x₄: Kích cỡ rây xát hạt (mm)

y₁: Độ hòa tan của viên PBC ở phút thứ 3(%)

y₂: Độ phân tán khối lượng (%)

y₃: Độ cứng trung bình (N)

y₄: Độ phân tán dữ liệu về độ cứng (%)

Các trọng số đối với các tính chất của phức (y_i): các trọng số thu được từ kết quả của quá trình nghiên cứu sàng lọc và tương quan ở Bảng 2.

Hàm mục tiêu cho các tính chất của phức:

Bảng 3. Các thông số tối ưu

	Mục tiêu	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Trọng số
x ₁	Trong khoảng	1	3	Mặc định
x ₂	Trong khoảng	0,5	2,5	Mặc định
x ₃	Trong khoảng	44,4	48,4	Mặc định
x ₄	Trong khoảng	0,8	1	Mặc định
y ₁	Tiến đến 66	50,41	73,69	Mặc định
y ₂	Tối thiểu	0,50	2,88	Mặc định
y ₃	Tối đa	49,6	88,3	Mặc định
y ₄	Tối thiểu	4	31,8	Mặc định

Quá trình tối ưu được thực hiện bằng phần mềm Design-Expert v7.0.0 (Stat-Ease, Inc).

Giá trị tối ưu của biến đầu vào và giá trị dự đoán tính chất sản phẩm

Kết quả tối ưu hóa bằng phần mềm Design-Expert v7.0.0 bao gồm các thông số tối ưu của quy trình dập viên và giá trị dự đoán của độ hòa tan, độ phân tán khối lượng, độ cứng trung bình và độ phân tán dữ liệu độ cứng được tóm tắt ở **Bảng 4**:

Bảng 4. Kết quả tối ưu và các giá trị dự đoán

Biến X	Tên	Giá trị	Biến y	Tên	Khoảng dự đoán
x ₁	Tỷ lệ Mg stearat	1,48	y ₁	Độ hòa tan	61,69 – 68,16
x ₂	Tỷ lệ Aerosil	1,91	y ₂	CV khối lượng	0,35 – 1,12
x ₃	Tỷ lệ Starlac	46,5	y ₃	Độ cứng trung bình	78,74 – 96,45
x ₄	Kích cỡ rây	0,8	y ₄	CV độ cứng	2,51 – 9,53

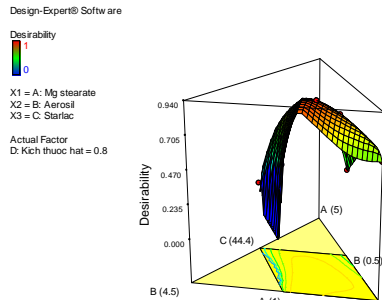
Các giải pháp tối ưu

Với các thông số tối ưu ở **Bảng 4**, phần mềm Design-Expert đã đưa ra được các giải pháp tối ưu được trình bày ở **Bảng 5**.

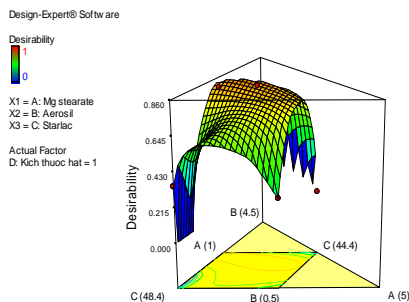
Bảng 5. Các giải pháp tối ưu

	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Khả năng mong muốn
1	1,48	1,91	46,5	0,8	64,91	0,73	87,59	5,87	0,94
2	1,6	2,32	46	1	65,99	1,05	78,99	5,67	0,86

Giải pháp 1 được chọn lựa để tiến hành thực nghiệm kiểm chứng vì có khả năng mong muốn cao nhất là 94%.



Hình 3.1 Biểu đồ tối ưu của giải pháp 1



Hình 3.2 Biểu đồ tối ưu của giải pháp 2

Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Kết quả thu được từ việc kiểm định 3 lô viên điều chế theo qui trình tối ưu hóa và các thông số đã được dự đoán bởi phần mềm Design-Expert.

Bảng 6. Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Tính chất	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Độ hòa tan	62,1	65,27	65,61
Độ phân tán khối lượng	1,2	0,88	1,21
Độ cứng trung bình	87,1	82,2	86,05
Độ phân tán dữ liệu độ cứng	7,08	7,72	8,3

KẾT LUẬN

Tất cả các số liệu đánh giá 3 lô thực nghiệm kiểm chứng đều nằm trong khoảng dự đoán của phần mềm Design-Expert.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. British Pharmacopoeia (2004).The Stationary Office, London, pp.2499, A358.
2. Gohel MC (2005). A review of Co-processed Directly compressible excipients. J. Pharm. Sci., 8(1): 76-93.
3. Goutte F, Guemguem F, Dragan C, Vergnault G and Wehrle P (2002). Power of experimental design studies for the validation of pharmaceutical processes: case study of a multilayer tablet manufacturing process. Drug Dev. Ind. Pharm., 28(7): 841-848.
4. Halbert G W (1993). Pharmaceutical Development. In: Griffin JP, Grady JO and Wells FO editors. The Text Book of Pharmaceutical Medicine. Greystone Books Ltd., Caulside Drive, Antrim, N. Ireland, pp.39-40.
5. Ibrahim and Olurinola (1991). Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production. Pharm. Acta. Helv., 66: 293-301.
6. Jivraj M, Martini LG and Thomson CM (2000). An overview of different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm. Sci. Technol., 3(2): 58-63.
7. Kesavan JG and Peck GE (1996). Pharmaceutical granulation and tablet formulation using neural networks. Pharm. Dev. Technol., 1(4): 391-404.
8. Martinello T, Kaneko TM, Velasco MVR, Taqueda MVS and Consiglieri VO (2006). Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. Int. J. Pharm., 322 (1-2): 87-95.
9. Shangraw RF (1989). In: Liberman HA, Lachman L and Schwartz JB editors. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 01 , Mercel Dekker, Inc., New York, pp.109-164.
10. Strumpf M, Linstedt U, Wiebalck A, Zenz M (2001), Treatment of low back pain – significance, principles and dangers, 15, 320 – 325.
11. Yasmeen R, Shoaib MH and Khalid H (2005). Comparative Study of Different Formulations of Atenolol. Pak. J. Pharm Sci., 18(1): 49.
12. Zhang Y, Law Y and Chakrabarti S (2003). Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. AAPS Pharm. Sci. Tech., 4(4): 1-11.

