

## NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN VÀ ĐẶC TÍNH MÀNG PHIM TAN NHANH TRONG MIỆNG CHỨA CLORPHENIRAMIN MALEAT 4 MG

Lê Minh Quân<sup>1</sup>, Đoàn Thị Thủy Tiên<sup>1</sup>, Huỳnh Đại Phú<sup>2,3</sup>, Nguyễn Công Phi<sup>1</sup>, Lê Hậu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Hệ chuyển giao thuốc dạng màng phim tan nhanh trong miệng ngày càng được quan tâm nghiên cứu để sử dụng trên bệnh nhân khó nuốt như người già, trẻ em. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng công thức điều chế màng phim tan nhanh trong miệng chứa clorpheniramin maleat 4 mg.

**Phương pháp nghiên cứu:** Màng phim có các thành phần chính gồm polyme, chất hóa dẻo và dược chất được điều chế bằng phương pháp bay hơi dung môi. Ảnh hưởng của thành phần công thức tới tính chất màng phim được khảo sát bằng thiết kế thực nghiệm. Trạng thái vật lý hoạt chất được xác định bằng phân tích nhiễu xạ tia X, nhiệt quét vi sai và quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier. Quá trình hình thành màng phim được xác định nhờ kính hiển vi điện tử quét.

**Kết quả:** Nồng độ polyme, loại polyme có ảnh hưởng đến thời gian tan của màng. Độ bền kéo của màng phim bị tác động bởi loại polyme và loại chất hóa dẻo. Độ giải phóng hoạt chất không bị ảnh hưởng bởi thành phần công thức. Công thức điều chế đã được xác định gồm HPMC E15 (0,83%), PVA (1,67%), clorpheniramin maleat (0,41%), propylen glycol (0,25%), aspartam (0,56%), acid citric (0,04%) và nước cất vừa đủ để tạo ra màng phim có thời gian tan trung bình xấp xỉ 7 giây, độ bền kéo 26,67 N/mm<sup>2</sup> và phóng thích hơn 90% dược chất sau 5 phút. Màng phim có cấu trúc xốp và dược chất tồn tại ở dạng phân tử trong dung dịch rắn với mạng polyme và có cấu trúc hóa học không đổi.

**Kết luận:** Công thức phù hợp để điều chế màng phim tan nhanh trong miệng chứa clorpheniramin maleat 4 mg đã được xác định. Quá trình hình thành và trạng thái vật lý của hoạt chất trong màng phim đã được khảo sát.

**Từ khóa:** màng phim tan nhanh, clorpheniramin maleat, HPMC, poly(vinyl alcol)

### ABSTRACT

#### FORMULATION OF ORAL FAST DISSOLVING FILM CONTAINING CHLORPHENIRAMINE MALEATE 4 MG

Le Minh Quan, Doan Thi Thuy Tien, Huynh Dai Phu, Nguyen Cong Phi, Le Hau

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No. 6 - 2020: 84 - 92

**Introduction:** Oral fast dissolving film (ODF) delivery system is increasingly interested in using for patients who have dysphagia such as pediatrics and geriatrics. This study aims to develop a formulation of oral fast dissolving film containing chlorpheniramine maleate 4 mg.

**Materials and methods:** Oral fast dissolving thin films contained main components such as polymer, plasticizer and chlorpheniramine maleate which were produced by using solvent casting technique. Formula and factors affecting the film's properties were established by Design Expert v12.0 software. The physical state of active ingredient was determined by X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and Fourier transforms infrared spectroscopy. The film formation mechanism was determined by scanning electron microscope.

**Results and discussion:** The polymer's type and its concentration affected the film's dissolving time. The film tensile strength depended on the type of polymer and plasticizer. Besides, the film dissolution was not affected

<sup>1</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Công nghệ Vật liệu, Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: TS.DS. Lê Minh Quân

ĐT: 0938768646

Email: leminhquan@ump.edu.vn

by any factors. The formulation of chlorpheniramine maleate loaded film was selected based on the setting conditions. It includes HPMC E15 (0.83%), PVA (1.67%), chlorpheniramine maleate (0.41%), propylene glycol (0.25%), aspartame (0.56%), acid citric (0.04%), distilled water (96.24%). As a result, the film had average dissolving time of 7 seconds approximately, tensile strength of 26.67 N/mm<sup>2</sup> and the drug substance releases more than 90% after 5 minutes. The film had a porous structure. The active substance remained molecule of solid solution in the polymer lattice with invariable chemical structure.

**Conclusion:** The study established the formulation of oral fast dissolving film which contain chlorpheniramine maleate 4 mg. Additionally, the film formation mechanism and the physical state of the active ingredient in the film were clearly clarified.

**Keywords:** oral fast dissolving film, chlorpheniramine maleate, HPMC, PVA

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Những thập niên gần đây, ngoài các dạng bào chế truyền thống, ngành công nghệ sản xuất dược phẩm đã phát triển thêm nhiều dạng bào chế tiên tiến. Trong đó, hệ chuyển giao thuốc màng phim tan nhanh trong miệng nhận được nhiều sự quan tâm nhằm sử dụng trên bệnh nhân khó nuốt như người già, trẻ em. Màng phim có thành phần chính là dược chất được phân tán đồng đều dưới dạng “dung dịch rắn” (solid solution) trong một lớp polyme và chất hóa dẻo. Khi đặt vào lưỡi hoặc khoang miệng, màng phim nhanh chóng hydrat hóa bởi nước bọt và tan rã trong không quá 1 phút để phóng thích dược chất<sup>(1)</sup>.

Clorpheniramin maleat là hoạt chất được chỉ định phổ biến thuộc nhóm thuốc kháng dị ứng. Do các triệu chứng dị ứng thường gây khó chịu cho bệnh nhân, việc làm giảm nhanh các triệu chứng là một trong những ưu tiên hàng đầu. Điều này thể hiện ưu thế của dạng màng phim tan nhanh trong miệng chứa clorpheniramin maleat.

Màng phim tan trong miệng thường được điều chế bằng phương pháp hòa tan polyme và hoạt chất vào một dung môi phù hợp có chứa chất hóa dẻo. Dung môi sau đó được bốc hơi, polyme hóa rắn đồng thời với dược chất được phân tán đều trong màng phim tạo thành. Quy trình điều chế theo nguyên tắc này có tính phổ biến, đơn giản với ít giai đoạn trung gian. Vì vậy, thành phần công thức trở thành yếu tố quan trọng quyết định tính chất của sản phẩm tạo thành. Một số nghiên cứu trước đây đã chứng

minh, polyme, chất hóa dẻo và dung môi hòa tan polyme có ảnh hưởng đến thời gian rã, độ bền và các đặc tính cơ lý khác của màng phim<sup>(2)</sup>.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng công thức màng phim tan nhanh trong miệng chứa clorpheniramin maleat 4 mg. Màng phim có thời gian tan rã không quá 10 giây và phóng thích không ít hơn 85% clorpheniramin maleat sau 5 phút thử nghiệm độ giải phóng hoạt chất. Ảnh hưởng của các thành phần công thức đến tính chất màng phim được làm rõ bằng thiết kế thực nghiệm. Đồng thời, cơ chế hình thành màng phim và trạng thái vật lý của hoạt chất trong màng cũng được khảo sát.

## ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Nguyên vật liệu

Clorpheniramin maleat đạt tiêu chuẩn USP41 được sản xuất bởi Supriya Lifescience (Ấn Độ). Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E15, E6 cung cấp bởi Shandong Head (Trung Quốc) và polyvinyl alcohol (PVA) (Himedia Laboratories, Ấn Độ) đóng vai trò polyme tạo màng. Propylen glycol (PG), polyethylen glycol (PEG) 400 và glycerol (Xilong, Trung Quốc) là những chất hóa dẻo được khảo sát. Các dung môi khác đạt tiêu chuẩn dược dụng.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Công thức điều chế màng phim

Màng phim được điều chế dựa trên thành phần công thức cơ bản gồm có polyme tạo màng, dược chất, chất hóa dẻo, chất điều vị và dung môi (Bảng 1).

**Bảng 1.** Thành phần công thức màng phim, cỡ lô 100 g

Vai trò	Thành phần	Tỷ lệ (%)	Khối lượng (g)
Dược chất	Clorpheniramin maleat	0,41	0,41
Polyme tạo màng	HPMC E15 hoặc HPMC E6 hoặc HPMC E15:PVA (1:2, kl/kl)	2,00 - 3,00	2,00 - 3,00
Chất hoá dẻo	PEG 400 hoặc PG hoặc glycerol	0,20 - 0,60	0,20 - 0,60
Chất điều vị	Aspartam	0,56	0,56
Chất điều vị	Acid citric	0,04	0,04
Dung môi	Nước hoặc hỗn hợp nước/ethanol	vỡ 100%	vỡ 100 g

**Quy trình điều chế màng phim**

**Điều chế dung dịch polyme tạo màng phim**

Đối với dung dịch polyme chỉ chứa HPMC: Phân tán HPMC vào một lượng dung môi tương đương khoảng 50% tổng lượng dung môi trong công thức đã được đun nóng ở nhiệt độ  $85 \pm 5$  °C. Khi HPMC đã tan hoàn toàn, bổ sung dung môi với lượng phù hợp và làm nguội dung dịch đến nhiệt độ phòng.

Đối với dung dịch polyme chứa HPMC và PVA: Hòa tan từ từ PVA vào dung môi ( $95 \pm 5$  °C), vừa thêm vừa khuấy đều để hòa tan hoàn toàn PVA. Ngưng gia nhiệt, thêm HPMC vào dung dịch, khuấy liên tục đến khi HPMC tan hoàn toàn. Bổ sung dung môi và để nguội dung dịch về nhiệt độ phòng.

**Phối hợp các tá dược, hoạt chất vào dung dịch polyme và chế tạo màng phim**

Phối hợp các tá dược trong công thức (chất hoá dẻo, hoạt chất, aspartam, acid citric) vào dung dịch polyme đã điều chế. Để yên hỗn hợp trong 8 giờ. Trải 10 g dung dịch lên đĩa petri (đường kính 9 cm, tương ứng diện tích  $63,62 \text{ cm}^2$ ), sấy màng phim trong tủ sấy ở  $50$  °C trong 2 giờ. Thu nhận màng phim, dùng dao chuyên dụng để cắt thành 4 màng kích thước  $2,5 \text{ cm} \times 2,5 \text{ cm}$ . Bảo quản trong bao bì chống ẩm. Mỗi màng phim có bề dày  $50 \pm 10$  µm được xác định bằng thước đo độ dày và chứa lượng hoạt chất lý thuyết là 4,0 mg.

**Nghiên cứu ảnh hưởng của thành phần công thức đến tính chất màng phim**

Thiết kế thực nghiệm bằng phần mềm Design - Expert v12.0 với kiểu thiết kế I-optimal. Các biến độc lập bao gồm: nồng độ polyme tạo

màng phim (2,0 - 3,0%) ( $X_1$ ), tỷ lệ polyme so với chất hóa dẻo (5 - 10 lần) ( $X_2$ ), tỷ lệ ethanol trong hỗn hợp dung môi (0 - 50%) ( $X_3$ ), loại polyme (HPMC E15, HPMC E6 hoặc HPMC E15:PVA) ( $X_4$ ), loại chất hóa dẻo (PEG400, PG hoặc glycerol) ( $X_5$ ). Tiến hành điều chế các công thức và màng phim tạo ra được đánh giá về các chỉ tiêu: thời gian rã ( $Y_1$ ), độ hòa tan ( $Y_2$ ), độ bền kéo ( $Y_3$ ). Xác định các yếu tố cũng như mức độ ảnh hưởng của chúng đến tính chất màng phim nhờ phần mềm Design - Expert v12.0.

**Đánh giá tính chất màng phim**

*Thời gian rã*

Cho màng phim vào đĩa petri có chứa sẵn 25 mL đệm phosphat pH 6,8. Thời gian rã tính từ lúc thả màng phim vào môi trường cho tới khi màng phim bắt đầu bị phá vỡ. Ghi nhận kết quả và tính giá trị thời gian rã trung bình ( $n = 3$ ). Màng phim đạt chỉ tiêu này khi thời gian tan rã không quá 30 giây.

*Độ bền kéo*

Tiến hành với thiết bị phân tích độ bền kéo (Tensilon, Nhật Bản) ( $n = 3$ ). Đặt màng phim song song với phương của ngàm kẹp. Hai đầu màng phim được cố định trên ngàm kẹp của thiết bị. Vận hành thiết bị với tốc độ di chuyển ngàm kẹp là 12,5 mm/phút. Ghi nhận giá trị lực kéo F để làm rách màng phim (N). Độ bền kéo  $\sigma_k$  ( $\text{N}/\text{mm}^2$ ) được tính toán là tỉ lệ giữa lực kéo F và diện tích màng A ( $\text{mm}^2$ ). Màng phim có độ bền kéo lớn hơn  $20 \text{ N}/\text{mm}^2$  được xem là phù hợp<sup>(3)</sup>.

*Định lượng hoạt chất trong màng*

Cho một miếng phim vào bình định mức 100 mL. Thêm 50 mL đệm phosphat pH 6,8; lắc đều. Siêu âm 10 phút, bổ sung đệm phosphat đến vạch. Lượng hoạt chất trong màng được xác định

bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV ở bước sóng 261 nm (n = 3). Dung dịch clorpheniramin maleat chuẩn có nồng độ 40 µg/mL.

*Độ hòa tan*

Thực hiện trên thiết bị kiểu cánh khuấy (n=3). Môi trường thử nghiệm là 500 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Tốc độ khuấy được cài đặt ở 100 rpm, nhiệt độ 37 ± 0,5 °C. Mẫu thử hòa tan được thu thập tại thời điểm 5 phút.

*Phân tích trạng thái vật lý của clorpheniramin maleat trong màng phim*

Sự toàn vẹn cấu trúc hóa học, dạng thù hình của hoạt chất đánh giá bằng phương pháp phân tích quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier - FTIR (Bruker Tensor, Đức), phân tích nhiệt quét vi sai - DSC (TGA/DSC 3+ LF, Thụy Sĩ) và nhiễu xạ tia X - PXRD (X'pert Pro, Hà Lan).

*Đánh giá quá trình hình thành màng phim*

Biến thiên hàm ẩm của màng phim trong quá trình sấy xác định nhờ sự chênh lệch khối

**Bảng 2.** Tính chất màng phim điều chế từ các thí nghiệm của mô hình (N = 3)

CT	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	Y <sub>1</sub> (n=3)	Y <sub>2</sub> (n=3)	Y <sub>3</sub> (n=3)
CT1	2,5	6,0	50	E6	glycerol	10,7±0,5	88,53±6,00	19,18±2,51
CT2	2,5	5,0	33	E15	PEG400	22,6±0,5	90,79±3,86	33,84±3,97
CT3	3,0	10,0	0	E15	glycerol	23,0±0,4	84,53±0,46	29,81±3,47
CT4	2,0	6,6	11	E15	PG	26,0±0,4	82,96±6,83	23,06±5,91
CT5	3,0	5,0	0	E6	PG	25,1±1,3	94,93±3,95	18,90±1,65
CT6	2,0	5,0	0	E15 + PVA	glycerol	6,5±0,6	106,93±4,68	15,89±2,87
CT7	2,0	10,0	0	E6	PEG400	9,8±0,5	88,80±7,33	11,92±1,53
CT8	3,0	5,0	0	E6	PG	25,7±0,8	90,40±4,87	23,52±0,10
CT9	2,0	10,0	0	E6	PEG400	9,8±0,6	86,56±4,68	15,00±2,25
CT10	2,0	10,0	50	E15	PG	7,7±0,4	90,40±3,94	29,16±2,89
CT11	3,0	5,0	50	E15 + PVA	PG	8,6±0,4	90,72±3,02	17,45±2,32
CT12	2,5	10,0	22	E15 + PVA	PG	7,6±0,5	90,89±3,79	25,59±1,77
CT13	3,0	10,0	0	E15	glycerol	22,7±0,4	102,13±5,21	27,38±5,43
CT14	2,5	5,0	33	E15	PEG400	22,7±0,5	102,40±7,46	30,46±2,41
CT15	2,5	6,0	50	E6	glycerol	10,1±0,4	88,36±3,97	25,49±2,47
CT16	3,0	10,0	50	E15 + PVA	PEG400	17,9±0,3	102,03±1,54	42,16±5,98
CT17	2,0	5,0	50	E15 + PVA	PG	8,1±0,2	108,13±4,33	37,76±5,14
CT18	2,6	6,3	0	E15 + PVA	PEG400	5,0±0,1	83,73±2,31	19,20±1,43

X<sub>1</sub>: Nồng độ polyme (%); X<sub>2</sub>: Polyme/chất hóa dẻo (kl/kl); X<sub>3</sub>: Tỷ lệ ethanol (%), X<sub>4</sub>: Loại polyme; X<sub>5</sub>: Loại chất hoá dẻo; Y<sub>1</sub>: Thời gian rã (giờ); Y<sub>2</sub>: Độ hòa tan sau 5 phút (%); Y<sub>3</sub>: Độ bền kéo (N/mm<sup>2</sup>)

lượng đĩa petri chứa dung dịch màng phim trước và sau khi sấy tại các thời điểm khảo sát. Hình thái màng tại các thời điểm được phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét (Jeol, Mỹ).

**KẾT QUẢ**

**Xây dựng công thức điều chế màng phim**

*Ảnh hưởng của thành phần công thức đến tính chất màng phim*

Tiến hành điều chế 18 công thức theo mô hình thực nghiệm được xây dựng bởi phần mềm. Kết quả đánh giá tính chất màng phim tạo thành được trình bày trong *Bảng 2*.

Thời gian rã của các màng phim tạo thành đều nằm trong khoảng từ 5,0 đến 26,0 giờ. Độ giải phóng hoạt chất sau 5 phút đều đạt trên 80%. Độ bền kéo có giá trị biến thiên từ 11,92 - 42,16 N/mm<sup>2</sup>. Các kết quả này được sử dụng để phân tích liên quan nhân quả (*Bảng 3*).

**Bảng 3.** Giá trị p-value trong phân tích tương quan giữa các biến độc lập với biến phụ thuộc

Y <sub>i</sub>	Hàm chuyển	Độ tự do	R <sup>2</sup>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>
Y <sub>1</sub>	Power	7	0,7537	0,0138	0,2179	0,2022	0,0061	0,4721
Y <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
Y <sub>3</sub>	Power	7	0,9351	0,3096	0,0826	0,5940	<0,0001	0,0071

Thời gian rã (Y<sub>1</sub>) của màng chịu ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê bởi nồng độ polyme (X<sub>1</sub>) và loại polyme (X<sub>4</sub>) (p < 0,05). Thời gian rã tăng tỷ lệ với nồng độ polyme trong khoảng 2 - 3%. Tại cùng nồng độ polyme, thời gian rã giảm dần theo loại polyme sử dụng là HPMC E15 > HPMC E6 > HPMC E15 + PVA. Sử dụng hỗn hợp PVA và HPMC E15 giúp giảm thời gian rã của màng phim từ 20 - 30 giây xuống dưới 10 giây.

Độ hòa tan (Y<sub>2</sub>) của màng không chịu ảnh hưởng của các biến độc lập X. Sự khác biệt thành phần công thức không làm ảnh hưởng tới khả năng giải phóng hoạt chất của màng phim. Với mọi thành phần bất kỳ đã khảo sát, độ hòa tan luôn nằm trong khoảng 80 - 108%.

Độ bền kéo (Y<sub>3</sub>) của màng chịu tác động mạnh bởi loại polyme (X<sub>4</sub>) và loại chất hoá dẻo (X<sub>5</sub>) (p < 0,05). PEG400 và PG tạo ra màng có độ bền kéo cao hơn glycerol. Màng HPMC E15 có độ bền kéo cao hơn màng HPMC E6 hoặc màng phối hợp HPMC E15 - PVA.

Tỷ lệ chất hóa dẻo/polyme và loại dung môi sử dụng không ảnh hưởng đến tính chất màng phim trong vùng giá trị khảo sát. Ngoài ra, ghi nhận trong quá trình nghiên cứu cho thấy màng phim từ HPMC E6 và HPMC E15 tạo cảm giác “dính vào lưỡi” khi sử dụng.

**Xác định công thức phù hợp để điều chế màng phim**

Mục tiêu của nghiên cứu là điều chế màng phim phóng thích nhanh với thời gian rã dưới 10 giây, đồng thời có độ bền kéo phù hợp (lớn hơn 20 N/mm<sup>2</sup>). Dựa trên kết quả thực nghiệm, màng phim có độ bền kéo càng lớn thì thời gian rã càng lâu. Do vậy, việc xác định thành phần công thức sẽ ưu tiên chỉ tiêu thời gian rã.

Thành phần polyme chính để tạo màng được lựa chọn là hỗn hợp HPMC E15/PVA (1/2, kl/kl) với nồng độ 2,5%. Hỗn hợp hai thành phần này

được chứng minh tạo màng có thời gian rã nhanh nhất. Khả năng cho màng phim có độ bền kéo thấp của hỗn hợp polyme sẽ được giới hạn bởi việc sử dụng PG trong vai trò chất hóa dẻo.

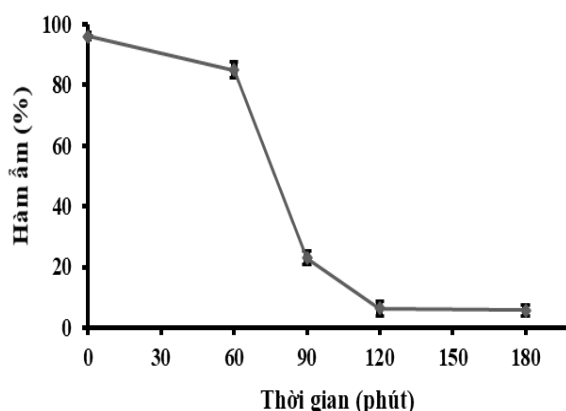
**Bảng 4.** Thành phần công thức điều chế màng phim tan nhanh (cỡ lô 100 g)

Thành phần	Tỷ lệ (%)	Khối lượng (g)
HPMC E15	0,83	0,83
PVA	1,67	1,67
Clorpheniramin maleat	0,41	0,41
Propylen glycol	0,25	0,25
Aspartam	0,56	0,56
Acid citric	0,04	0,04
Nước cất	vđ 100%	96,24

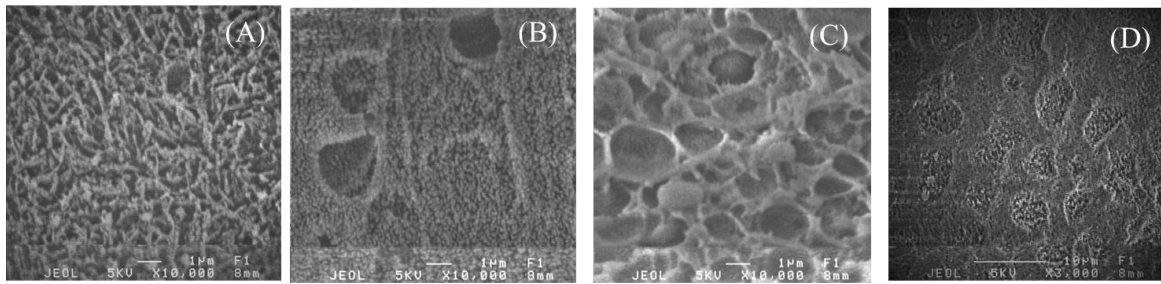
Màng phim tạo thành có thời gian rã 7,6 giây. Độ giải phóng hoạt chất sau 5 phút đạt 91,3 ± 0,8%. Độ bền kéo của màng phim đạt 26,67 N/mm<sup>2</sup> đạt yêu cầu (lớn hơn 20 N/mm<sup>2</sup>).

**Nghiên cứu quá trình hình thành màng phim**

Trong quá trình sấy loại dung môi để tạo màng, tại thời điểm 60 phút, độ ẩm của hệ giảm nhẹ (Hình 1). Quan sát hình thái hệ, có thể thấy sự kết tinh đang diễn ra, các chuỗi polyme được tạo thành và bắt đầu có sự liên kết nhưng chưa hoàn toàn (Hình 2A).



**Hình 1.** Biến thiên hàm ẩm của màng phim theo thời gian



Hình 2. Màng phim ở các thời điểm (A) 60 phút; (B) 90 phút; (C) 120 phút; (D) 180 phút

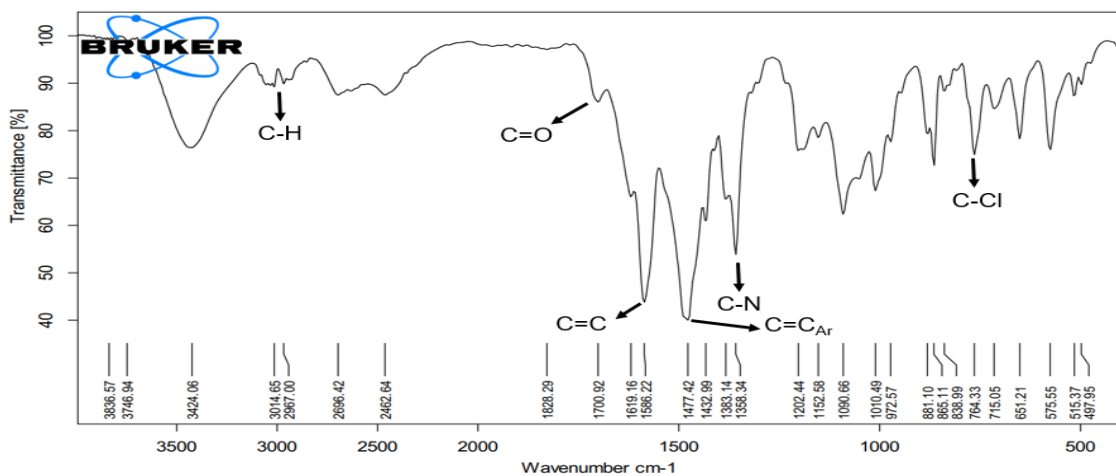
Từ thời điểm 120 phút trở đi, hàm ẩm gần như không thay đổi. Các lỗ xốp không tồn tại ở dạng lỗ đóng (closed pores) độc lập mà có sự liên thông với nhau (interconnecting pores). Đây là một điều kiện thuận lợi để nước xâm nhập vào bên trong làm màng phim tan rã nhanh.

**Trạng thái vật lý của hoạt chất trong màng phim**

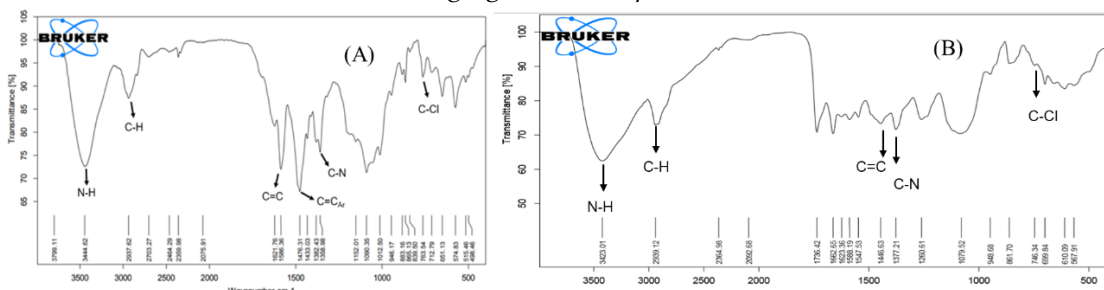
**Phân tích quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier**

Phân tích phổ FTIR cho thấy, clorpheniramin maleat nguyên liệu có các đỉnh hấp thụ đặc trưng tại 3424,06 cm<sup>-1</sup> (N-H); 3014,65 cm<sup>-1</sup> (C-H);

2967,00 cm<sup>-1</sup> (C-H); 1700,92 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1619,16 cm<sup>-1</sup> (C=C trong maleat); 1586,22 cm<sup>-1</sup> (amin vòng thơm); 1477,42 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1432,99 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1358,34 cm<sup>-1</sup> (C-N) và 764,33 cm<sup>-1</sup> (C-Cl) (Hình 3). Đối với hỗn hợp trộn vật lý và màng phim, các đỉnh hấp thụ xuất hiện tại các số sóng đặc trưng của clorpheniramin maleat, đồng thời phổ đồ của màng phim tương tự hỗn hợp trộn vật lý (Hình 4A và Hình 4B). Do vậy, hoạt chất trong màng phim vẫn giữ được sự toàn vẹn cấu trúc hóa học so với nguyên liệu đầu.

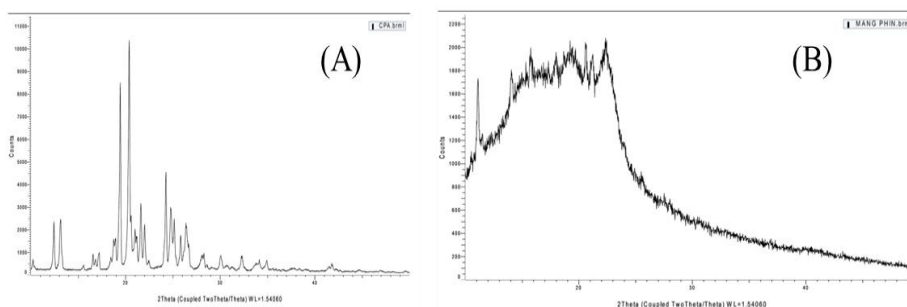


Hình 3. Phổ hồng ngoại của clorpheniramin maleat



Hình 4. Phổ hồng ngoại: (A) hỗn hợp trộn HPMC E15+ PVA+ hoạt chất (B) màng phim





Hình 8. Phổ nhiễu xạ tia X: (A) hoạt chất (B) màng phim

## BÀN LUẬN

Nghiên cứu điều chế màng phim tan nhanh trong miệng cần giải quyết đồng thời hai yếu tố: (i) màng phim phải rã trong thời gian dưới 1 phút (tốt nhất chỉ trong vài giây) đồng thời (ii) màng phim phải có độ bền cơ lý phù hợp, thể hiện qua chỉ tiêu độ bền kéo. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của thành phần công thức đến tính chất màng phim chlorpheniramin maleat đã góp phần củng cố lý thuyết này.

Màng phim với thành phần polyme chính là hỗn hợp HPMC E15 và PVA có thời gian rã ngắn nhất, cải thiện hơn nhiều so với HPMC E15. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của PVA. Trong quá trình điều chế, dung dịch của hai polyme được loại dung môi, quá trình kết tinh đồng thời khiến PVA phân bố xen kẽ vào mạng HPMC. Kết quả là màng phim có khả năng thấm ướt cao hơn với môi trường, tạo điều kiện cho nước xâm nhập, các chuỗi polyme trở nên linh động hơn và tăng khả năng rã<sup>(4)</sup>. Trong trường hợp nghiên cứu này, vai trò hóa dẻo của PVA không thể được xác nhận do các màng phim HPMC-PVA có độ bền kéo thấp hơn màng HPMC. Thay vào đó, chức năng hóa dẻo có thể được giải thích nhờ vào sự có mặt của các thành phần như PEG400, PG hay glycerol.

Với vai trò là thành phần chính cấu trúc nên màng, loại polyme ảnh hưởng đến mọi đặc tính của màng như thời gian rã và độ bền kéo. Nồng độ polyme ảnh hưởng đến thời gian rã, có thể thông qua đặc tính độ xốp của màng (nồng độ polyme cao, màng càng ít xốp)<sup>(5)</sup>. Loại chất hóa dẻo chỉ ảnh hưởng đến độ bền kéo của màng,

màng chứa PEG400 và PG có độ bền cao hơn so với glycerol. Kết quả này củng cố công bố của Laohakunjit N. và cộng sự (2004) và nhóm nghiên cứu của Lew K.B. (2014). Theo đó, glycerol có thể xen kẽ vào chuỗi polyme, cản trở tương tác giữa các nhóm polyme, cấu trúc bậc ba của polyme trở nên xốp, linh hoạt và mềm dẻo hơn<sup>(6,7)</sup>. Kết quả tạo ra màng phim có độ bền kéo giảm đáng kể. Độ giải phóng chlorpheniramin maleat không bị ảnh hưởng bởi các thành phần công thức trong nghiên cứu do khả năng tan rã nhanh của phim cùng độ tan cao của dược chất.

Nghiên cứu quá trình hình thành màng phim giúp làm rõ biến đổi cấu trúc của hệ và của màng theo thời gian sấy loại dung môi và kết tinh polyme. Màng phim được hình thành ban đầu từ các "mầm", sau đó phát triển thành mạng lưới và sau cùng là sự sắp xếp theo hướng co lại (shrinkage) của mạng polyme để thành màng hoàn chỉnh<sup>(8)</sup>. Hệ thống lỗ xốp kết nối với nhau (interconnecting pores) là điều kiện quan trọng giúp thúc đẩy khả năng tan rã của màng phim trong môi trường thử nghiệm.

Trong suốt quá trình điều chế màng phim, hoạt chất ban đầu ở dạng rắn được chuyển thành dạng lỏng trong dung môi trước khi hóa rắn trong hỗn hợp với polyme. Sự chuyển đổi liên tục trạng thái vật lý có thể làm xảy ra các biến đổi không mong muốn trên chlorpheniramin maleat. Các phân tích hóa lý được tiến hành để đánh giá vấn đề này. Kết quả đã chứng minh chlorpheniramin maleat trong màng phim đã không còn tồn tại ở dạng tinh thể (như nguyên liệu đầu). Thay vào đó, dược chất hòa tan ở dạng phân tử trong dung dịch rắn với mạng polyme.



Tuy nhiên, cấu trúc hóa học của hoạt chất vẫn không bị thay đổi trong quá trình điều chế.

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã thiết lập được công thức điều chế màng phim chứa clorpheniramin maleat. Màng phim thu được có cấu trúc xốp, thời gian rã nhanh dưới 10 giây, có độ bền phù hợp và giải phóng hoàn toàn dược chất sau 5 phút. Đồng thời, trạng thái vật lý của dược chất trong màng phim cũng đã được chứng minh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nagaraju T, Gowthami R, Rajashekar M, et al (2013). Comprehensive review on oral disintegrating films. *Current Drug Delivery*, 10(1):96-108.
2. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A (2016). Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5):537-546.
3. Liew KB, Tan YTF, Peh KK (2012). Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *AAPS PharmSciTech*, 13(1):134-142.
4. Patel JG, Modi AD (2012). Formulation, optimization and evaluation of levocetirizine dihydrochloride oral thin strip. *J Pharm. Bioallied Sci*, 4(1):35-36.
5. Godbole A, Joshi R, Sontakke M (2018). Oral thin film technology- Current challenges and future scope. *International Journal of Advanced Research in Engineering and Applied Sciences*, 7(2).
6. Laohakunjit N, Noomhorm A (2004). Effect of plasticizers on mechanical and barrier properties of rice starch film. *Starch-Stärke*, 56(8):348-356.
7. Liew KB, Tan YTF, Peh KK (2014). Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(1):110-119.
8. Felton LA (2013). Mechanisms of polymeric film formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(2):423-427.

Ngày nhận bài báo: 20/12/2020

Ngày phản biện nhận xét bài báo: 27/01/2021

Ngày bài báo được đăng: 20/08/2021