

# Investigation of parameters affecting the quality of 3D printing tablets containing methylprednisolone

Trang T.T Le, Anh Q. Vo\*

Hanoi University of Pharmacy

\*Corresponding author: anhvq@hup.edu.vns

## ABSTRACT

**Background:** 3DP is an emerging manufacturing platform for the preparation of individualized medicines owing to its inherent advantages. The technology enables fabricating of complex dosage forms as well as tailoring medicines based on therapeutic requirements of each patient.

**Aim:** Understanding the impacts of processing parameters on the quality of printing products is crucial, since it may directly impact the performance of treatment.

**Method:** Methylprednisolone-loaded printing filaments were prepared by coating the suspension of the drug substance onto pre-made filaments which were subsequently used for printing dosage forms (printlets). The effects of printing parameters, namely printing temperature, printing speed, layer thickness, infill, and printing patterns, on the quality attributes of the dosage forms were investigated. The prepared printlets were characterized in terms of shape, resolution, uniformity, dimension, hardness, and dissolution.

**Results:** It was found that the appearance, hardness, and uniformity of the printlets were largely affected by the aforementioned factors. Drug release profiles could be controlled by infill parameter while the shape of the dosage forms exhibited minimal effects on the dissolution of the printlets.

**Conclusions:** The obtained results suggested that operation parameters need to be optimized and controlled carefully throughout the printing process.

**Keywords:** 3D printing, Fused deposition modelling, methylprednisolone



# Khảo sát ảnh hưởng của một số thông số đến chất lượng của viên in 3D chứa methylprednisolon

Lê Thị Thu Trang, Võ Quốc Ánh\*

Trường Đại học Dược Hà Nội

\*Tác giả liên hệ: anhvq@hup.edu.vn

(Ngày gửi đăng: 07/01/2023 - Ngày duyệt đăng: 25/02/2023)

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Kỹ thuật in 3D FDM (Fused deposition modeling) là công nghệ bồi đắp từng lớp để tạo thành cấu trúc chi tiết 3 chiều của vật thể. Kỹ thuật này có nhiều tiềm năng ứng dụng trong bào chế các thuốc cá nhân hóa nhờ khả năng điều chỉnh kích thước, hình dạng và cấu trúc của từng đơn vị liều một cách linh hoạt.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát được ảnh hưởng của một số thông số in 3D đến chất lượng của viên methylprednisolon

**Phương pháp nghiên cứu:** Viên methylprednisolon được bào chế bằng công nghệ in 3D FDM. Ảnh hưởng của các thông số in như nhiệt độ đầu in, tốc độ in, độ dày lớp in, hình dạng đường in, hình dạng vật thể... đến các thuộc tính chất lượng được đánh giá thông qua các tiêu chí cảm quan, độ cứng, độ đồng đều và khả năng giải phóng dược chất của chế phẩm.

**Kết quả nghiên cứu:** Hình thức, độ cứng và độ đồng đều của viên chịu ảnh hưởng đáng kể của các thông số in. Cấu trúc viên có ảnh hưởng lớn đến khả năng giải phóng dược chất, trong khi hình dạng viên ít có tác động.

**Kết luận:** Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng các thông số in cần được tối ưu hóa và kiểm soát chặt chẽ trong quá trình in chế phẩm.

**Từ khóa:** kỹ thuật in dược phẩm 3 chiều, công nghệ in 3D, methylprednisolon

## Đặt vấn đề

In 3D FDM là quá trình làm nóng chảy vật liệu in, bồi đắp từng lớp để tạo thành cấu trúc chi tiết 3 chiều của vật thể. Ứng dụng công nghệ này trong lĩnh vực khoa học dược đang là chủ đề đang rất được quan tâm, thể hiện ở số lượng nghiên cứu tăng mạnh trong những năm gần đây [1]. Với tính linh hoạt vốn có, in 3D được ứng dụng để phát triển nhiều dạng bào chế khác nhau, từ các thuốc giải phóng nhanh đến các thuốc giải phóng có kiểm soát. Đặc biệt, công nghệ này cho phép linh động

tùy chỉnh liều cũng như tạo ra các dạng thuốc có hình dạng và cấu trúc phức tạp, hứa hẹn sẽ là nền tảng kỹ thuật lý tưởng để sản xuất thuốc cá nhân hóa, phù hợp với mô hình số hóa chăm sóc y tế [2].

Quá trình in 3D bao gồm các giai đoạn: 1) tạo sợi in, hay còn được gọi là "mực in 3D", từ các vật liệu thích hợp; 2) thiết kế vật thể; 3) chuyển định dạng tệp hình ảnh 3 chiều sang định dạng tệp chứa các thông tin về vị trí theo từng lớp; 4) nạp nguyên liệu dưới dạng sợi in; 5) in vật thể theo mô hình. Trong quá trình



hoạt động, sợi in liên tục được làm nóng chảy và đùn qua đầu in kim loại có đường kính khoảng 0,4 mm, tạo các lớp in với độ dày và hình dạng như mong muốn. Lớp in trước đông rắn sẽ được bồi đắp lên nó bằng lớp mực in nóng chảy tiếp theo, và cứ thế quá trình in tạo ra vật thể với kích thước và hình dạng theo thiết kế [3], [4]. Không chỉ có khả năng điều chỉnh linh hoạt hình dạng và kích thước vật thể, kỹ thuật in 3D còn cho phép tùy chỉnh cấu trúc bên trong thông qua cài đặt thông số in như độ lấp đầy (infill density) hoặc hình dạng đường in (infill pattern). Độ lấp đầy có khoảng dao động từ 0 % đến 100 %. Trong đó, vật thể có độ lấp đầy 0 % có cấu trúc rỗng hoàn toàn và sản phẩm có độ lấp đầy 100 % là đặc hoàn toàn. Cấu trúc bên trong vật thể còn được đặc trưng bởi hình dạng đường in, là cách đầu in di chuyển trên 1 lớp in, theo các hành trình khác nhau như đường thẳng, zig zag, các hình tam giác, các đường tròn đồng tâm...

Công nghệ in 3D cho phép chế tạo ra những vật thể thật theo đúng mô hình 3 chiều được thiết kế trên máy tính với tính linh hoạt về kích thước, hình dạng và cấu trúc. Tuy nhiên, độ lặp lại và chất lượng sản phẩm in là điều cần quan tâm. Một số lỗi in thường gặp có thể kể đến là kích thước sản phẩm không đồng đều; kích thước và hình dạng không đúng như thiết kế; bề mặt sản phẩm thô ráp; các lớp in bị bong tróc, không kết dính... [3].

Trong nghiên cứu này, methylprednisolon được lựa chọn như một dược chất mô hình (model drug). Thuốc có liều điều trị tương đối thấp, cần được điều chỉnh liều linh hoạt tùy theo lứa tuổi, giai đoạn điều trị và đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Với những đặc điểm này, methylprednisolon là đối tượng thích hợp cho nghiên cứu thuốc cá nhân hóa bằng công nghệ in 3D. Nghiên cứu này đánh giá ảnh hưởng của một số thông số quy trình in, như nhiệt độ in, tốc độ in, độ dày lớp in, hình dạng và cấu trúc, đến các đặc tính chất lượng của viên in 3D methylprednisolon. Sản phẩm thuốc in 3D được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng về mặt cảm quan, độ cứng, khối lượng viên và khả năng giải phóng dược chất.

Kết quả của nghiên cứu sẽ giúp hiểu hơn về in 3D trong dược phẩm và góp phần cho sự phát triển của công nghệ này ứng dụng trong cá nhân hóa điều trị.

### **Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu**

#### **Nguyên vật liệu**

Methylprednisolon (USP, Lot F-04.1064-200701, Xianju Pharma) được tài trợ bởi Merap Group; polyvinyl pyrrolidone K30 (BASF, Đức) đạt tiêu chuẩn dược dụng; Sợi in thương mại polyvinyl alcohol (là tá dược có tính tương hợp sinh học tốt) được mua từ công ty Yasin (Trung Quốc), sợi có đường kính 1,75 mm. Sợi in PVA có thể hòa tan hoàn toàn trong nước và có khả năng phân hủy sinh học; ethanol tuyệt đối, các hóa chất pha đệm và một số thuốc thử khác đạt tiêu chuẩn phân tích (Trung quốc); methanol đạt tiêu chuẩn sắc ký (FisherScientific, Mỹ).

#### **Phương pháp nghiên cứu**

##### *Phương pháp tạo sợi in mang dược chất*

Sợi in chứa dược chất methylprednisolon được tạo ra bằng phương pháp bao phủ hỗn dịch dược chất lên sợi in thương mại [5]. Methylprednisolon dạng bột mịn được phân tán vào dung dịch polymer đã được ngâm trương nở trong ethanol tuyệt đối. Hỗn dịch được phân tán bằng máy khuấy từ IKA-RH trong 30 phút để thu được hỗn dịch đồng nhất. Hỗn dịch chứa MP được phủ lên sợi in thương mại bằng cách nhúng ngập 50 cm sợi in vào hỗn dịch trên. Sau đó, sợi in được kéo căng theo phương song song với bề mặt chất lỏng và nhấc cẩn thận ra khỏi hỗn dịch. Sợi in đã nhúng hỗn dịch được quay tròn với tốc độ 30 vòng/phút, liên tục trong 1 phút. Sau đó, bề mặt sợi được làm khô bằng cách thổi gió nóng trong 2 phút. Cuối cùng, sợi in chứa dược chất (sợi PVA-MP) được sấy khô ở 80 °C trong 2 giờ để loại bỏ hoàn toàn dung môi. Sợi in mang dược chất được bảo quản trong bình hút ẩm cho đến khi sử dụng.

##### *Phương pháp đánh giá một số đặc tính sợi*

**Độ đồng nhất đường kính sợi in:** Đo đường kính sợi tại 5 vị trí khác nhau bằng thước kẹp điện tử (Digital caliper, Insize 1114-200A, Trung Quốc) và tính kết quả trung bình.



*Độ đồng đều hàm lượng dược chất của sợi in:* Cắt sợi in thành các đoạn dài 1,5–2,5cm. Lấy 3 đoạn ở các vị trí khác nhau, định lượng, tính trung bình, độ lệch chuẩn tương đối.

*Định lượng dược chất:* Mẫu tương ứng với khoảng 4 mg methylprednisolon được ngâm trương nở trong 5 ml nước và siêu âm đến khi tan rã hoàn toàn. Thêm ethanol 96° đến vừa đủ 25 ml, lắc đều và siêu âm trong 5 phút, lọc qua màng cellulose acetate 0,45 µm. Mẫu được định lượng bằng HPLC (Agilent 1200, Đức) với pha động pha động là 65 % hỗn hợp (gồm nước : tetrahydrofuran : acid phosphoric với tỷ lệ 500 : 11 : 0,67) và 35 % acetonitril; cột sắc ký Agilent Eclipse XDB C18 (150 mm × 4,6 mm, hạt nhỏ 5 µm); bước sóng 247 nm; tốc độ dòng 1,2 ml/phút; thể tích tiêm 10 µl.

*Phương pháp tạo hình bằng công nghệ in 3D-FDM*

Mô hình viên methylprednisolon được thiết kế trên phần mềm Autodesk Fusion 360 và lưu dưới định dạng tệp \*.stl. Mô hình được cắt lớp và in thông qua điều khiển của phần mềm Ultimaker Cura 4.11.0, sử dụng máy in 3D nguồn mở (Marlin, Trung Quốc). Viên MP được in với các thông số cài đặt như sau: Hình dạng và kích thước tùy chỉnh; Nhiệt độ đầu in 170–200 °C; Nhiệt độ bàn in 40 °C; Tốc độ in 10–50 mm/s; Bề dày lớp in 0,1-0,5mm; Độ lấp đầy (infill density) 30-100 %.

Sau khi cài đặt các thông số, khởi động quá trình in, bàn in và đầu in sẽ được đốt nóng đến nhiệt độ cài đặt. Ngay sau đó, sợi in đã nạp sẵn từ trước sẽ được kéo-đẩy dần vào đầu in với tốc độ phù hợp để bắt đầu quá trình in [4].

*Phương pháp đánh giá một số đặc tính viên in 3D*

- *Hình thức sản phẩm:* Đánh giá hình dạng, tính chất bề mặt của các mẫu viên bằng cách quan sát và chụp ảnh trên kính hiển vi soi nổi (Euromex Steroblue, Hà Lan), với vật kính và thị kính tương ứng là ×4 và ×10. Hình ảnh vật thể được chụp lại bằng máy ảnh Olympus E-M5.

- *Khối lượng và đồng đều khối lượng của viên:* Lấy 5 viên in liên tiếp, xác định khối lượng của mỗi viên trên cân phân tích Mettler

Toledo AB204. Tính khối lượng trung bình và độ lệch chuẩn tương đối.

*Độ cứng của viên:* Lấy 10 viên in liên tiếp, xác định độ cứng của mỗi viên trên máy đo độ cứng Pharmatest (Đức). Tính kết quả trung bình.

- *Kích thước viên:* Đo kích thước 5 viên bằng thước kẹp điện tử (Insize Digital Caliper) và tính kết quả trung bình và độ lệch chuẩn tương đối.

- *Độ đồng đều hàm lượng dược chất trong viên:* Định lượng 3 viên in liên tiếp bằng HPLC, tính kết quả trung bình và độ lệch chuẩn tương đối.

*Phương pháp thử hòa tan và định lượng mẫu*

Mẫu viên được thử hòa tan theo phương pháp được tham khảo USP 43 [6].

Điều kiện hòa tan: thiết bị thử hòa tan Pharmatest PTWS-610 (Mỹ); môi trường: 900 ml nước; thiết bị: giỏ quay; tốc độ quay: 75 vòng/phút; nhiệt độ môi trường thử: 37±0,5 °C.

Tại các thời điểm định trước, 5 ml dịch hòa tan được hút ra và ly tâm ở 8000 vòng/phút, lọc qua màng lọc 0,45 µm (bỏ 2 ml dịch lọc đầu). Định lượng mẫu bằng máy HPLC Agilent-1200 với điều kiện sắc ký dưới đây:

Điều kiện sắc ký: Pha động là hỗn hợp (nước : tetrahydrofuran : acid phosphoric = 500 : 10 : 0,67) : methanol = 50 : 50; Cột sắc ký Agilent Eclipse XDB C18 (150 mm × 4,6 mm; hạt nhỏ 5 µm); bước sóng 247 nm; tốc độ dòng 1,2 ml/phút; thể tích tiêm mẫu 50 µl.

Kết quả: Độ hòa tan được tính trên hàm lượng dược chất trung bình trong viên. Mỗi mẫu được thử lặp lại 3 lần và tính kết quả trung bình.

#### **Kết quả nghiên cứu**

##### **Kết quả nghiên cứu tiền khả thi**

Đánh giá một số đặc tính sợi in chứa dược chất cho thấy sợi bào chế được có đường kính trung bình 186,1 µm và hàm lượng dược chất trên sợi là 2,81 % (kl/kl). Sợi có độ đồng nhất về cả mặt kích thước và hàm lượng, với RSD tương ứng là 0,59 % và 4,2 %. Sợi in thể hiện tính đồng nhất và có thể di chuyển dễ dàng trong ống dẫn, đầu in.



Khảo sát trong điều kiện in 180 °C, bề dày lớp in 0,2 mm, tốc độ in 20 mm/s, viên hình trụ với đường kính 8 mm, bề dày viên 2,7 mm, độ lấp đầy viên (infill density) 100 %. Kết quả cho thấy sản phẩm in được có hình dạng chính xác như mô hình thiết kế, viên có khối lượng 146,6 mg và hàm lượng dược chất trong viên là 3,04 % (kl/kl). Viên có độ đồng đều về khối lượng và hàm lượng, với RSD tương ứng 0,48 % và 7,24 %.

Kết quả sơ bộ cho thấy sự phù hợp của sợi in cũng như phương pháp in 3D để tiến hành những nghiên cứu tiếp theo.

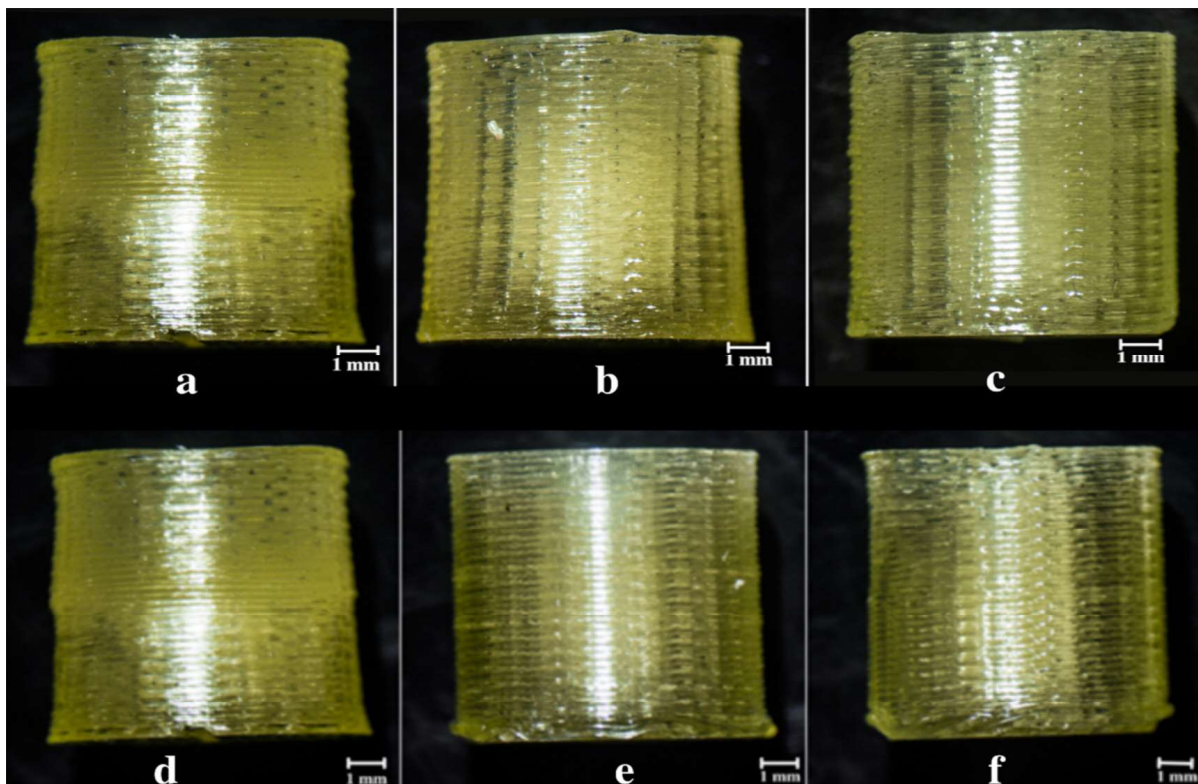
**Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng cảm quan của viên**

*Ảnh hưởng của nhiệt độ in*

Viên được thiết kế hình trụ với kích thước đường kính 8 mm cao 8 mm. Mô hình viên được in với các thông số như sau: nhiệt độ đầu in: 170–200 °C, bề dày lớp in: 0,2 mm, tốc

độ in: 30 mm/s, độ lấp đầy viên (infill density): 100 %, hình dạng đường in (infill pattern): đường thẳng. Thời gian in mỗi mẫu viên là khoảng 3 phút. Khi in ở nhiệt độ 200 °C, vật thể có hình dạng không đều, phần trên của viên nhỏ hơn phần dưới (hình 1b). Ngoài ra, 2 trong số 5 sản phẩm phình ra ở giữa viên (hình 1a). Điều này có thể do khi in ở nhiệt độ cao, lớp dưới chưa được đông rắn hoàn toàn và định hình thì đã in đến lớp tiếp theo, dồn áp lực, làm vật thể bị phình ra.

Đo đường kính mẫu viên in được và đánh giá sai lệch so với kích thước mẫu thiết kế. Kết quả trình bày ở Bảng 1 cho thấy các viên in ở 200 °C có sai lệch so với thiết kế lên tới 9,3–12,3 % tùy vị trí. Trong khi đó, khi in 180 °C và 190 °C, mẫu viên có hình thức tốt, không phát hiện lỗi in (hình 1c) và sai lệch so với mẫu thiết kế chỉ khoảng 1,1–2,0 %. Giảm nhiệt độ in giúp cải thiện hình thức sản phẩm, nhưng ở



Hình 1. Ảnh hưởng nhiệt độ và tốc độ in tới chất lượng cảm quan của viên.  
 (a),(b),(c): in cùng tốc độ 30 mm/s; trong đó (a), (b) nhiệt độ in 200 °C, (c) nhiệt độ in 190 °C;  
 (d),(e),(f) in cùng nhiệt độ 200 °C; trong đó (d) tốc độ 30mm/s, (e): 20mm/s, (f): 10mm/s



170 °C quá trình in bị gián đoạn do mực in không ra đều. Có thể nhiệt độ 170 °C chưa đủ để làm nóng chảy sợi in.

*Bảng 1. Sai số về đường kính của mẫu viên in thực tế so với mẫu thiết kế*

Vị trí đo	Sai số về đường kính của mẫu viên ở một số điều kiện in				
	200 °C; 30 mm/s	190 °C; 30 mm/s	180 °C; 30 mm/s	200 °C; 20 mm/s	200 °C; 10 mm/s
Phần đáy viên	1,6	1,5	1,7	1,5	1,1
Phần giữa viên	9,3	1,5	1,4	1,5	1,1
Phần trên viên	12,3	2,0	1,4	1,3	1,1

*Ảnh hưởng của tốc độ in*

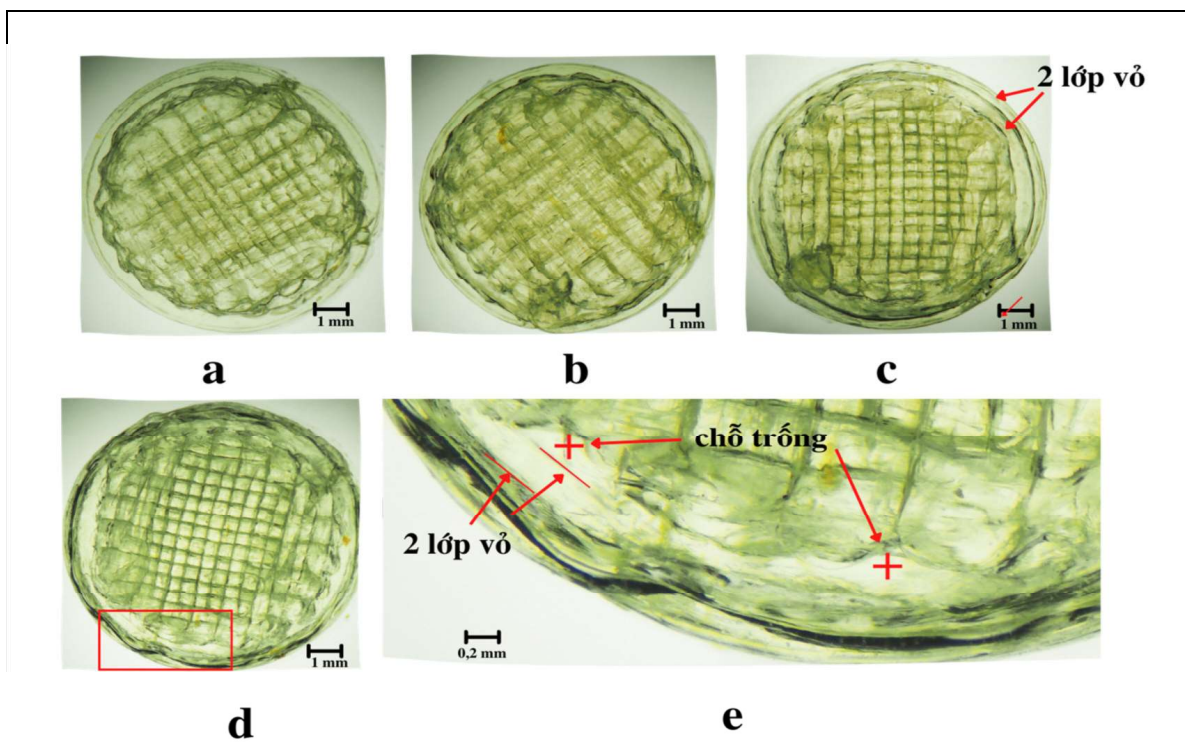
Giữ nguyên nhiệt độ in 200 °C, giảm tốc độ di chuyển của đầu in từ 30 mm/s xuống còn 20 mm/s và 10 mm/s. Kết quả cho thấy thời gian in mỗi mẫu viên tăng lên đáng kể khi

giảm tốc độ, tương ứng là 3, 5 và 9 phút, tương ứng khi in với tốc độ 30, 20 và 10 mm/s. Với tốc độ 10 mm/s hoặc 20 mm/s, các sai lệch so với thiết kế đã được khắc phục (bảng 1; hình 1e và 1f).

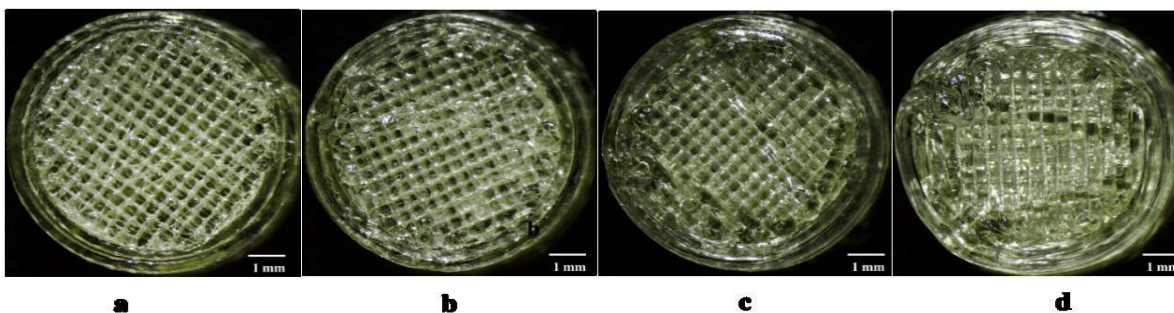
Thực hiện thí nghiệm tương tự ở nhiệt độ in 190 °C, kết quả cho thấy bề mặt viên xuất hiện một số chỗ khuyết khi in với tốc độ 50 mm/s (hình 2d và 2e). Trong khi đó, các viên được in ở 10–20 mm/s có bề mặt viên đồng nhất (hình 2a và 2b).

*Bề dày lớp in*

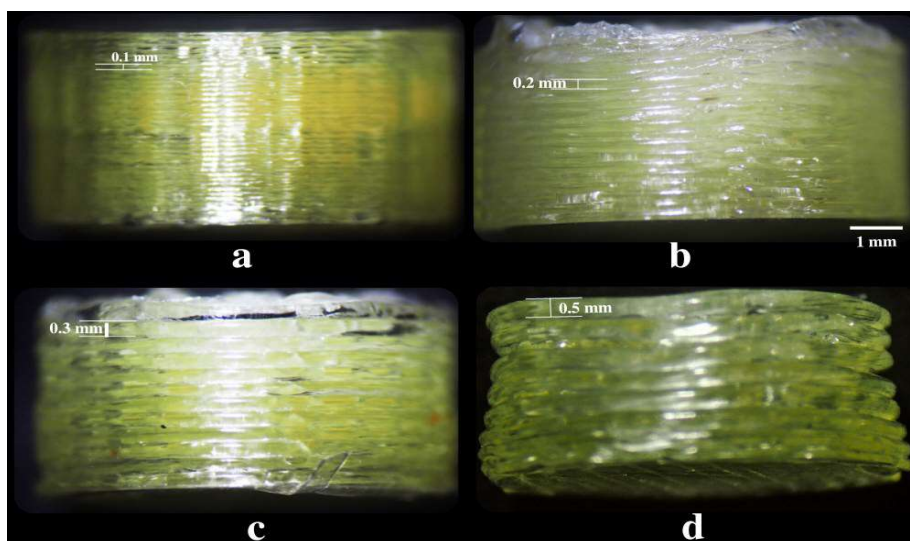
Tiến hành in viên hình trụ, kích thước 8 mm 8 mm x 4 mm với nhiệt độ đầu in 190 °C, tốc độ in 20 mm/s và bề dày lớp in từ 0,1 mm đến 0,5 mm. Kết quả cho thấy thời gian in mỗi mẫu viên dao động trong khoảng 1–4 phút, tùy thuộc vào bề dày lớp in. Với bề dày lớp in 0,1 mm, cần khoảng 4 phút để in viên hoàn thiện. Với bề dày lớp in 0,2 mm, 0,3 mm chỉ cần 2 phút để in mẫu viên. Đặc biệt là với bề



*Hình 2. Ảnh hưởng tốc độ in tới chất lượng cảm quan của viên (a), (b), (c), (d): viên in ở tốc độ tương ứng là 10, 20, 30, 50 mm/s; (e): hình ảnh phóng to của phần đóng khung trên hình (d), cho thấy chỗ trống trong viên (đánh dấu +).*



Hình 3. Bề mặt của viên nhìn từ trên xuống  
(a), (b), (c), (d): viên in với bề dày lớp in tương ứng là 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,5 mm



Hình 4. Ảnh chụp viên theo phương nhìn ngang, cạnh viên  
(a), (b), (c), (d): viên với bề dày lớp in tương ứng là 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,5 mm

dày 0,5 mm, viên sẽ được in trong vòng 1 phút. Tuy rút ngắn được thời gian in, nhưng với bề dày lớp in lớn (0,5 mm) sản phẩm có hình dạng sai lệch rõ rệt so với thiết kế (hình 3d và 4d). Trong khi đó, các mẫu viên với bề dày lớp in 0,1–0,2 mm cho sản phẩm sắc nét và độ phân giải tốt nhất.

Các kết quả khảo sát trên đây cho thấy hình thức của viên phụ thuộc rất lớn vào thông số in. Khi in ở nhiệt độ cao, tốc độ cao và bề dày lớp in lớn thường xuất hiện nhiều lỗi, sai lệch so với thiết kế. Kết quả khảo sát cho thấy viên có độ phân giải tốt, hình dạng đồng đều khi được in ở điều kiện: nhiệt độ đầu in 180–190 °C; tốc độ in 10–20 mm/s; bề dày lớp in 0,1–0,2 mm.

#### **Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới khối lượng và độ cứng của viên**

Để đánh giá các nội dung này, viên được thiết kế và in với các thông số như sau: viên hình trụ, kích thước 8 mm × 8 mm × 2,7 mm; tốc độ in 20 mm/s; độ lấp đầy: 100 %. Các thông số nhiệt độ in, cấu trúc bên trong, và bề dày lớp in sẽ được tùy chỉnh để đánh giá ảnh hưởng của chúng tới khối lượng và độ cứng của viên.

##### *Ảnh hưởng của nhiệt độ in*

Tăng nhiệt độ in từ 180 °C lên 190 °C và 200 °C, giữ nguyên các thông số khác, khối lượng viên tăng lên tương ứng khoảng 5,2 và 8,6 %. Điều này có thể do độ nhớt của mực in giảm khi tăng nhiệt độ khiến mực in được đẩy ra



Hình 5. Ảnh viên thiết kế (phía trên) và ảnh viên in thực tế (phía dưới)  
Cấu trúc bên trong viên: (a) tam giác; (b) đường thẳng; (c) đồng tâm; (d) dạng xoắn; (e) lục giác

nhanh hơn, dễ dàng hơn. Bên cạnh đó, độ cứng của viên cũng tăng khi tăng nhiệt độ đầu in do sự tiếp xúc ở dạng nóng chảy giữa 2 lớp in tốt hơn, nhờ đó liên kết giữa các lớp in bền chặt hơn.

Bảng 2. Ảnh hưởng của nhiệt độ in đến độ cứng và khối lượng viên

	Nhiệt độ in (°C)		
	180	190	200
Khối lượng viên (mg)	152,9±4,6	160,9±5,8	174,7±4,5
Độ cứng của viên (Kp)	50,97±2,5	54,54±2,55	57,03±1,73

#### Ảnh hưởng của cấu trúc bên trong viên

Cấu trúc viên (infill pattern hay còn gọi là đường in) có thể được điều chỉnh một cách linh hoạt thông qua việc cài đặt trên phần mềm Ultimaker Cura. Phần mềm này cho phép tùy chỉnh đường in từ đơn giản như dạng đường thẳng (hình 5b) đến các hình khối phức tạp hơn như dạng xoắn (hình 5d), lục giác (hình 5e) ...

Đường in hình lục giác (hình 5e) tạo ra viên có hình dạng như tổ ong với những khoảng trống trong lòng viên. Ứng với cấu trúc này, khối lượng và độ cứng viên thấp nhất (Bảng 3). Thứ tự tăng dần của độ cứng viên theo cấu trúc viên được sắp xếp như sau:

lục giác < tam giác < dạng xoắn < đồng tâm < đường thẳng. Đường in lục giác hoặc tam giác khiến khối lượng và độ cứng viên thấp có thể là do khả năng tạo ra các khoảng trống giữa các đường in. Trong khi đó, với cấu trúc đồng tâm hoặc đường thẳng, các đường in sắp xếp liền nhau và các lớp in liên kết chặt chẽ khiến cho mật độ vật chất trong viên cao và viên có độ cứng lớn.

Bảng 3. Ảnh hưởng của cấu trúc bên trong viên đến độ cứng và khối lượng viên

Cấu trúc bên trong viên	Tam giác	Đường thẳng	Đồng tâm	Dạng xoắn	Lục giác
Khối lượng viên (mg)	141,0±4,9	152,9±4,6	163,0±3,7	167,1±4,4	135,0±5,6
Độ cứng của viên (Kp)	34,97±5,35	50,97±2,5	44,0±2,66	43,83±2,71	29,35±2,08

#### Ảnh hưởng của bề dày lớp in

Khi tăng bề dày lớp in từ 0,1 mm lên 0,3 mm, khối lượng viên giảm 10,9 %. Đồng thời, khi bề dày lớp in lớn (0,3 mm), sự đồng đều về khối lượng các mẫu viên thấp, thể hiện ở giá trị RSD = 9,86 %, trong khi ở các điều kiện khác RSD chỉ khoảng 0,47-3,01 %. Bên cạnh đó, tăng bề dày lớp in cũng khiến độ cứng viên giảm 9,7-14,9 % cho mỗi 0,1 mm và giảm tổng 23,2 % khi tăng bề dày lớp in từ 0,1 mm





lên 0,3 mm. Kết quả này có thể là do với điều kiện bề dày lớp in nhỏ, cần tốc độ ra mực nhỏ hơn. Với lượng nhỏ này, mực in đủ thời gian để được chảy lỏng hoàn toàn ở khu vực đầu in. Trong khi với bề dày lớp in lớn, với cùng tốc độ in và thời gian in, không đủ để làm chảy lỏng hoàn toàn sợi in cần thiết cho lớp in.

*Bảng 4. Ảnh hưởng của bề dày lớp in đến độ cứng và khối lượng viên*

	Bề dày lớp in (mm)		
	0,1	0,2	0,3
Khối lượng viên (mg)	152,9±4,6	146,6±0,7	137,8±13,6
Độ cứng của viên (Kp)	50,97±2,5	43,31±5,85	39,13±3,83

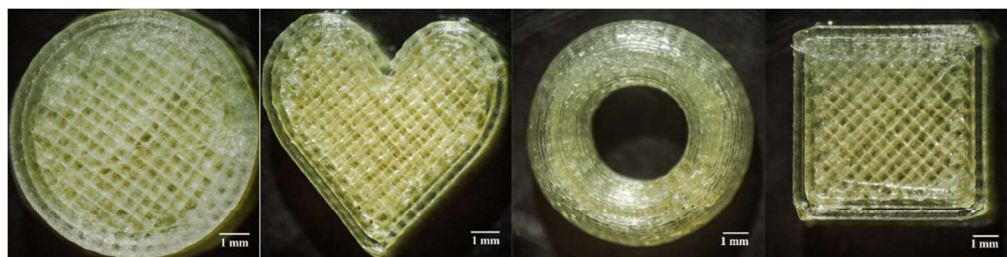
**Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới độ hòa tan của dược chất**

*Ảnh hưởng của hình dạng viên*

In các viên hình trụ, hình hộp, hình trái tim

và hình bánh vòng (donut) với kích thước phù hợp đủ chứa 4 mg methylprednisolon. Điều kiện in: nhiệt độ 180 °C, tốc độ in 20 mm/s; bề dày lớp in 0,2 mm, đường in: đường thẳng, độ lấp đầy viên: 100 %. Sản phẩm thu được như Hình 6.

Kết quả đánh giá độ hòa tan của viên in methylprednisolon cho thấy dược chất giải phóng chậm, hầu hết giải phóng 80 % sau 4h và giải phóng hoàn toàn sau 8h. Hình dạng của viên ảnh hưởng tới khả năng giải phóng của dược chất. Viên hình trái tim và hình bánh vòng giải phóng nhanh hơn so với hình trụ và hình hộp (Hình 6), có thể do diện tích bề mặt của chúng lớn hơn so với các hình còn lại. Có thể sắp xếp độ hòa tan theo thứ tự giảm dần: Viên hình trái tim > Viên hình bánh vòng > Viên hình hộp > Viên hình trụ. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Alvaro Goyanes và cộng sự trên dược chất paracetamol [7].

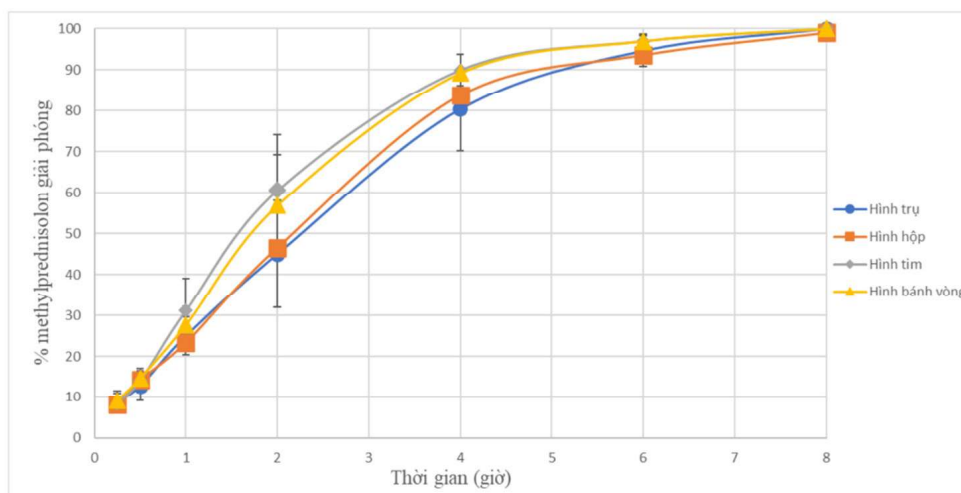


**Hình trụ**

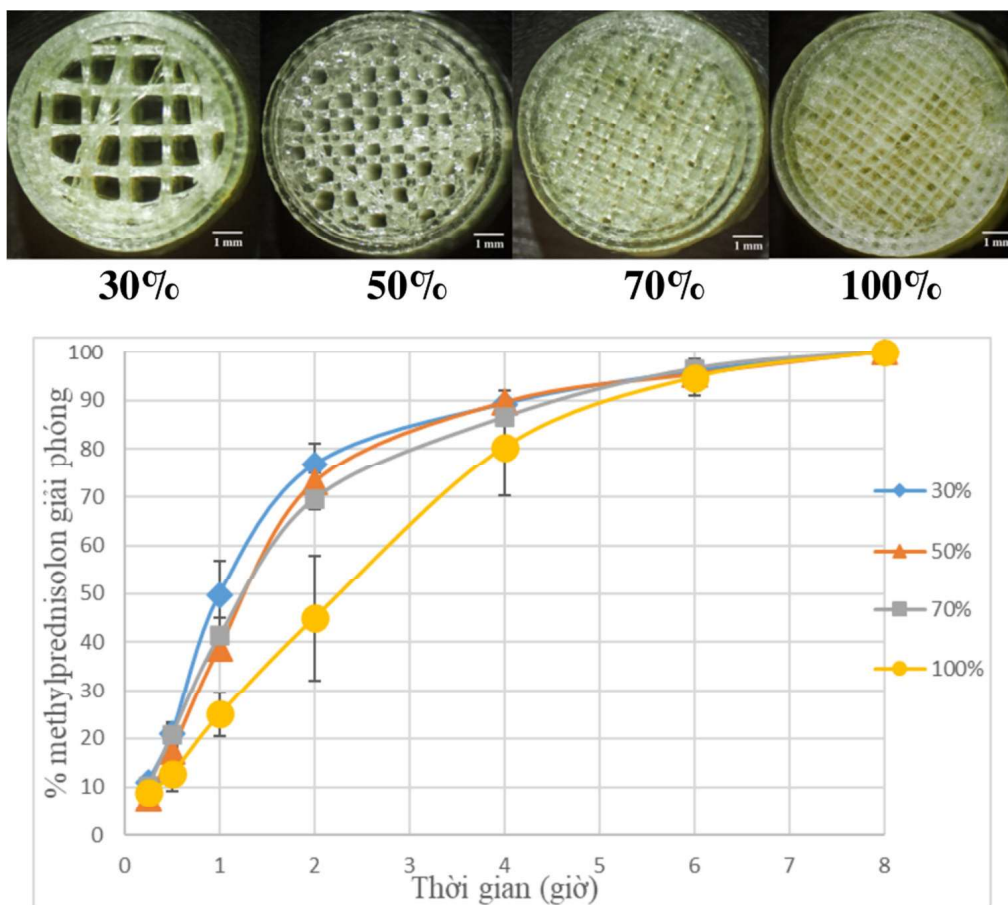
**Hình tim**

**Hình bánh vòng**

**Hình hộp**



*Hình 6. Hình ảnh viên in thực tế và ảnh hưởng của hình dạng viên tới khả năng hòa tan dược chất (n=3)*



Hình 7: Hình ảnh viên in thực tế và ảnh hưởng của độ lấp đầy viên tới khả năng hòa tan dược chất (n=3)

#### Ảnh hưởng của cấu trúc viên

In các viên hình trụ với độ lấp đầy viên (infill density): 30-100 %, kích thước viên được điều chỉnh để khối lượng viên không đổi. Điều kiện in: nhiệt độ 180 °C, tốc độ in 20 mm/s; bề dày lớp in 0,2 mm, đường in: đường thẳng. Sản phẩm thu được như Hình 7.

Kết quả đánh giá độ hòa tan cho thấy viên có độ lấp đầy thấp (độ rỗng cao) hòa tan nhanh hơn so với viên có độ lấp đầy cao, nhất là trong khoảng 3 giờ đầu, phù hợp với các nghiên cứu trước đây [4], [6]. Khi thay đổi độ lấp đầy từ 30 % đến 70 %, độ hòa tan thay đổi tương đối nhỏ, nhưng khi độ lấp đầy 100 % viên hòa tan chậm hơn rất nhiều so với các viên còn lại. Điều này có thể được giải thích là khi có cùng khối lượng, viên có cấu trúc rỗng

sẽ có diện tích bề mặt riêng và diện tích tiếp xúc của viên với môi trường hòa tan lớn làm cho dược chất hòa tan nhanh hơn (Hình 7). Khác với các mẫu có độ lấp đầy < 100 %, mẫu có độ lấp đầy 100 % không có kênh dẫn môi trường hòa tan vào bên trong viên, do vậy dược chất chỉ được hòa tan từ bề mặt bên ngoài của viên.

#### Kết luận

Ảnh hưởng của nhiệt độ đầu in, tốc độ in, bề dày lớp in, hình dạng, cấu trúc viên tới hình thức, khối lượng, độ cứng viên và khả năng giải phóng dược chất của viên đã được đánh giá. Nhiệt độ, tốc độ in và bề dày lớp in ảnh hưởng đáng kể hình thức của viên. Khối lượng và độ cứng của viên tỷ lệ thuận với nhiệt độ đầu in. Bề dày lớp in tỷ lệ nghịch với khối



lượng và độ cứng viên. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng liều và động học giải phóng thuốc có thể được điều khiển bởi thiết kế viên và các thông số quy trình in.

**Lời cảm ơn**

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Trường Đại

học Dược Hà Nội đã tài trợ về kinh phí để thực hiện nghiên cứu này. Nghiên cứu này là sản phẩm của đề tài Khoa học công nghệ cấp Trường Đại học Dược Hà Nội, mã số 327/QĐ-DHN.

---

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Melocchi, Alice, et al. (2020), "A graphical review on the escalation of fused deposition modeling (FDM) 3D printing in the pharmaceutical field." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109 (10), 2943-2957.
2. Y. J. N. Tan et al. (2020), "On-demand fully customizable drug tablets via 3D printing technology for personalized medicine," *Journal of Controlled Release*, 322, 42-52.
3. C. Sylvain et al (2021), "Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines," *Journal of Controlled Release*, 330, 821-841.
4. A. Goyanes et al (2014), "Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets," *International Journal of Pharmaceutics*, 476 (1-2), 88-92.
5. Võ Quốc Ánh, Lê Thị Thu Trang (2022), "Nghiên cứu phương pháp mới tích hợp methylprednisolon lên sợi in thương mại nhằm ứng dụng kỹ thuật in 3 chiều trong bào chế thuốc," *Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*, 13 (4), 1-10.
6. U. S. Pharmacopoeia (2020), "Methylprednisolone tablets".
7. A. Goyanes et al. (2015), "Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets," *International Journal of Pharmaceutics*, 494 (2), 657-663.