Chế tạo vi hạt alginate bằng thiết bị vi lưu ứng dụng cho quá trình vận chuyển hoạt chất chống ung thư vorinostat

Ngô Thị Thùy Trang, Đặng Cư Trung, Trần Khắc Vũ,
Trần Duy Thành, Đặng Trung Dũng*, Tạ Hồng Đức*

Viện Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội, Số 1 Đại Cồ Việt Hà Nội.
*Email: dung.dangtrung@hust.edu.vn; duc.tahong@hust.edu.vn
Nhận bài: 07/9/2022; Hoàn thiện: 29/9/2022; Chấp nhận đăng: 12/12/2022; Xuất bản: 28/12/2022.
DOI: https://doi.org/10.54939/1859-1043.j.mst.84.2022.86-92

TÓM TẮT

Sử dụng thiết bị vi lưu là một phương pháp mới, nhiều ưu điểm đươc ứng dụng hiện nay để chế tạo các vi hạt ứng dụng trong hệ vận chuyển thuốc. Nghiên cứu này đánh giá khả năng mang thuốc chống ung thư - vorinostat của các vi hạt alginate được chế tạo bằng thiết bị vi lưu. Hình thái của các sản phẩm vi hạt được đánh giá bằng các phương pháp kính hiển quang học, kính hiển vi điện tử quét (SEM), E phổ tán xạ tia X (EDS-Mapping). Tương tác giữa vi hạt alginate và vorinostat cũng như hàm lượng thuốc trong vi hạt được đánh giá thông qua phép phân tích quang phổ FT-IR và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC cho kết quả hiệu suất mang vorinostat là 58,8%. Vi hạt alginate mang vorinostat được chế tạo thành công bằng thiết bị vi lưu mở ra một cách tiếp cận mới, hiệu quả và tiết kiệm chi phí để ứng dụng trong quá trình vận chuyển thuốc.

Từ khoá: Alginate; Thiết bị vi lưu; Hoạt chất chống ung thư; Vi hạt; Vorinostat.

1. MỞ ĐẦU

Hệ vận chuyển thuốc (Drug delivery system – DDS) là một phương pháp hoặc một quá trình sử dụng một công thức hoặc một thiết bị để đưa thuốc điều trị vào cơ thể mục đích là cải thiện hiệu quả cũng như độ an toàn của thuốc bằng cách kiểm soát tốc độ, thời gian và vị trí giải phóng thuốc trong cơ thể [1]. Trong hệ thống phân phối thuốc, các vi hạt là thành phần phổ biến vì cấu trúc, chức năng và ứng dụng của chúng phù hợp để dùng trong quy trình làm thuốc và có thể dung nạp được vào cơ thể qua nhiều đường sử dụng.

Alginate là một trong những polymer phổ biến trong các hệ vận chuyển thuốc. Đây là một polysaccharide rẻ, sẵn có, không độc hại, đã có nhiều ứng dụng trong ngành dược phẩm cũng như thực phẩm [2]. Với khả năng hòa tan trong nước, khả năng bám dính niêm mạc, chuyển tiếp sol-gel, ái lực với các ion hóa trị hai và dễ dàng thay đổi hóa học để điều chỉnh các đặc tính làm cho alginate trở thành một polymer đầy hứa hẹn cho ứng dụng giải phóng thuốc có kiểm soát [3-5]. Có nhiều phương pháp để tạo vi hạt hydrogel alginate như phương pháp phun khô, trùng hợp, tạo nhũ tương,… Các phương pháp này đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng. Tuy nhiên, vấn đề chung của các phương pháp trên là rất khó khống chế kích thước hạt cũng như không thể đạt được độ phân bố kích thước hạt đồng đều cao. Trong khi đó, các thông số này lại vô cùng quan trọng cho việc sử dụng các vi hạt như một chất mang thuốc [6-8]. Để giải quyết các nhược điểm này, sử dụng thiết bị kênh dẫn vi lưu để chế tạo vi hạt làm chất dẫn thuốc với các ưu điểm như: độ chính xác cao, dễ dàng điều khiển và khống chế độ đồng đều của kích thước hạt là phương pháp phù hợp, đưa ra những kết quả đầy hứa hẹn [9].

Vorinostat (vor) còn được biết đến với tên gọi suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) hoặc Zolinza® là một chất ức chế enzyme histone deacetylase (HDAC), có cấu trúc thuộc nhóm hydroxymate, được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm tổ chức Food and Drug Administration (FDA) Hoa Kỳ chấp thuận như một thuốc điều trị ung thư hạch tế bào T ở da (Cutaneous T-cell lymphomas) [10]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, vor có thể ức chế sự phát triển của khối u bằng cả đường uống và đường tiêm trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch

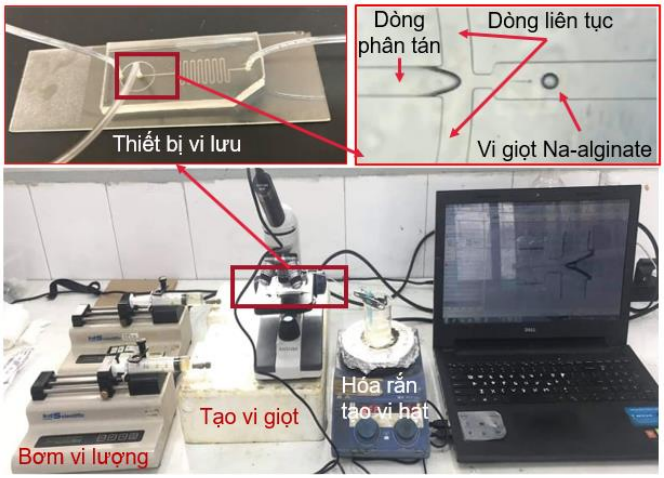
cầu cấp, ung thư vú, u nguyên bào thần kinh đệm và ung thư phổi. Tuy nhiên, sinh khả dụng của vor rất thấp. Hiệu quả lâm sàng của vor bị hạn chế bởi độ tan trong nước kém và độ thẩm thấu thấp [11]. Các thông số này đã hạn chế sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi lưu thông trong hệ tuần hoàn, dẫn đến cần dùng liều uống cao hơn hoặc tần suất dùng thuốc nhiều hơn mới có thể đạt được hiệu quả điều trị. Bên cạnh một số tính chất hóa lý kém, việc sử dụng các thuốc ung thư theo đường uống cũng cần phải vượt qua một số rào cản sinh lý như chuyển hóa giai đoạn ban đầu, sự bất ổn định trong đường tiêu hóa để có thể đạt được hiệu quả điều trị cao. Hơn nữa, khả năng hòa tan hạn chế của vor có thể dẫn đến sự hình thành các tập hợp trong huyết tương sau khi tiêm, gây ra thuyên tắc trước khi đạt đến khối u mục tiêu [11]. Để khắc phục những nhược điểm này, cần tìm ra phương pháp để tăng sinh khả dụng của vor. Một số nghiên cứu đã được thực hiện, chỉ ra các hệ vi hạt từ các polymer thiên nhiên hoặc tổng hợp có chứa vor có thể cải thiện rõ rệt thời gian lưu thông trong huyết tương và giảm tốc độ thải trừ thuốc khỏi cơ thể [12-14]. Tuy nhiên, chưa có hướng nghiên cứu nào cải thiện một cách hiệu quả các tính chất hóa lý và tăng sinh khả dụng đường uống của vor. Nghiên cứu này sử dụng hệ thiết bị vi lưu – microfluidic devices để chế tạo các vi hạt từ hoạt chất alginate được chiết xuất từ cây tảo nâu làm chất mang trong hệ thống phân phối vor hướng tới việc tìm ra một hệ thống phân phối thuốc hiệu quả hơn.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất

Pha phân tán được sử dụng trong quá trình chế tạo vi giọt alginate là dung dịch Na-alginate (muối sodium alginic – Sigma Aldrich) nồng độ 2% (w/w). Dầu đậu nành (Sigma Aldrich) được sử dụng như pha liên tục. Để gel hóa các hạt Na-alginate, dung dịch $CaCl_2$ được chuẩn bị từ bột calcium chloride (Sigma Aldrich) với nồng độ 10% (w/w). Đối tượng hoạt tính sinh học được sử dụng để bao gói là hoạt chất vorinosat (AK Scientific).

2.2. Phương pháp nghiên cứu và kỹ thuật nghiên cứu



Hình 1. *Thiết bị vi lưu loại dòng chảy tập trung dùng trong nghiên cứu và hệ thống thiết bị được ứng dụng trong chế tạo vi hạt Ca-alginate.*

Dung dịch Na-alginate 2% được pha từ hóa chất đầu vào và nước cất với quá trình khuấy ở tốc độ 300 vòng/phút với nhiệt độ 40 ^{o}C. Sau khi để nguội dung dịch, thêm bột vorinostat với nồng độ 10 mg/10 mL vào và đồng hóa bằng máy đồng hóa ở tốc độ 30000 vòng/phút trong thời gian 7 phút. Bọt khí sinh ra trong quá trình đồng hóa được khử bằng máy siêu âm.

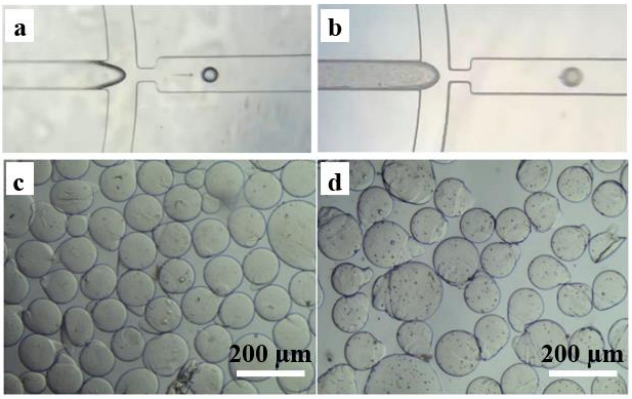
Thiết bị vi lưu sử dụng trong nghiên cứu này là thiết bị vi lưu loại dòng chảy tập trung dài 40 mm, rộng 17 mm và dày 5 mm, chế tạo bằng vật liệu poly(dimethyl siloxane) (PDMS) qua phương pháp in đúc thạch bản mềm đã được chúng tôi nghiên cứu trước đây [17]

Các vi giọt Na-alginate có chứa vor được chế tạo bằng thiết bị kênh dẫn vi lưu loại dòng chảy tập trung với đầu vào là dung dịch dạng nhũ tương được chuẩn bị ở trên. Dung dịch được bơm vào thiết bị với lưu lượng 0.1 mL/h với vai trò như dòng gián đoạn đồng thời với dòng dầu đậu nành với vai trò là dòng liên tục với lưu lượng 5 mL/h. Dưới áp lực của bơm vi lượng (KDS 100, KD Scientific Inc., PA, USA), hai dòng chất lỏng chuyển động trong thiết bị và dòng dầu – dòng liên tục sẽ cắt dòng phân tán (nhũ tương của Na-alginate và vor) tại điểm giao cắt tạo thành các vi giọt. Các vi giọt này sẽ theo một đường ống dẫn đưa ra ngoài. Sau khi tạo được vi giọt trong thiết bị vi lưu, các vi giọt sẽ được đưa ra ngoài hóa rắn. Vi giọt sodium alginate sẽ được gel hóa khi tiếp xúc trực tiếp với dung dịch calcium chloride. Khi hai dung dịch tiếp xúc, xảy ra sự thay thế ion Ca^{2+} vào vị trí của ion Na^{+} trong cấu trúc của alginate, hình thành cấu trúc hydrogel, dai, cứng, định hình cho vi giọt. Toàn bộ quá trình chế tạo vi giọt thông qua thiết bị vi lưu được quan sát dưới kính hiển vi có camera kết nối với máy tính (hình 1).

Nghiên cứu hình thái cấu trúc vi mô, hình dạng, kích thước và đặc điểm của vi hạt mang vor bằng các phương pháp kính hiển vi quang học (Optika B-193), kính hiển vi điện tử quét (SEM) (FEI Nova NanoSEM 450 - Thermo Fisher), lập bản đồ các nguyên tố (EDS – Mapping) (Bruker Xflash 6160). Quang phổ hồng ngoại biến đổi FT-IR (Spectrum Two FT-IR Spectrometer, Perkin Elmer) được sử dụng để nghiên cứu tương tác giữa alginate và vor trong vi hạt. Định lượng hàm lượng vor trong vi hạt bằng phương pháp sắc ký lỏng ghép nối khối phổ LC-MS/MS hệ thống QTOF SCIEX X500R (Mỹ) với nguồn Turbo V™ và nguồn ion hóa điện tử ESI, sử dụng bơm 2 kênh, có điều nhiệt cho cột, hệ bơm mẫu tự động; cột tách: Gemimi C18 110 Å (2,0 mm × 50 mm × 3 µm) hãng Phenomenox (Mỹ). Các phân tích được tiến hành trên các thiết bị phân tích của Viện Hóa học-Vật liệu, Viện Khoa học Công nghệ quân sự.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hình 2 biểu diễn hình ảnh quan sát bằng kính hiển vi quang học các quá trình hình thành vi giọt Na-alginate khi không mang và có mang vorinostat trong thiết bị vi lưu cũng như sản phẩm vi hạt Ca-alginate sau khi đã được chế tạo thành công nhờ quá trình hóa rắn quan sát dưới kính hiển vi quang học.

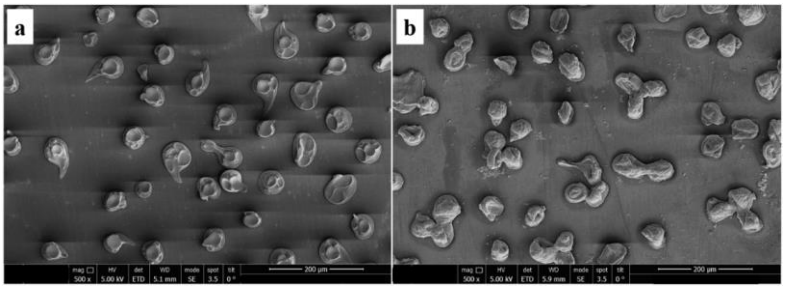


Hình 2. *Sự hình thành các vi giọt alginate trong thiết bị (a, b) và các vi hạt alginate được chế tạo thành công (c, d) khi không mang và có mang vorinostat.*

Có thể nhận thấy các vi giọt được hình thành trong kênh vi lưu (hình 2a) và sản phẩm là các vi hạt không mang vor (hình 2c) gần như trong suốt. Hình dạng tổng thể của vi hạt là dạng hình cầu có đuôi giống như một con nòng nọc (tadpole shape) là hình thái đặc trưng của vi hạt alginate được hóa rắn nhờ quá trình gel hóa ngoài kênh vi lưu. Kích thước của các vi hạt có thể được điều khiển dễ dàng nhờ thay đổi lưu lượng của các dòng phân tán và dòng liên tục và với lưu lượng được lựa chọn trong nghiên cứu này, đường kính của vi hạt thu được khoảng 100 µm. Khi vor được đưa vào trong dung dịch Na-alginate và được cấp vào thiết bị vi lưu, có thể quan

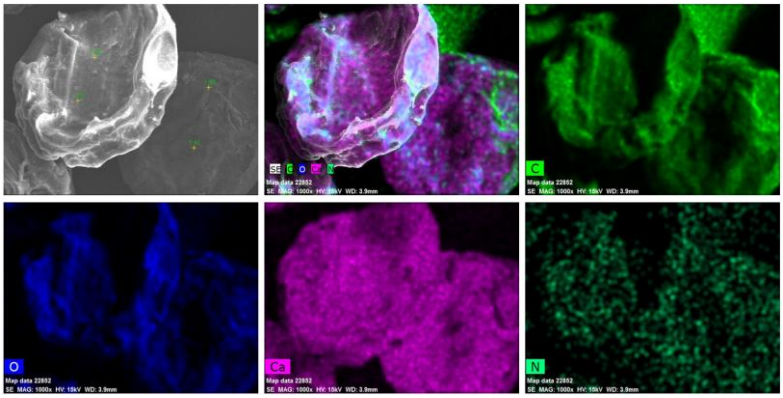
sát thấy rõ ràng vor có mặt trong dòng phân tán cấp vào (hình 2b) và được phân bố đều trong vi hạt sản phẩm (hình 2d). Hình dạng của vi hạt thu được vẫn ở dạng cầu có đuôi nhưng kích thước của vi hạt không có được độ đồng đều cao như khi không mang vor. Nguyên nhân có thể xuất phát từ tương tác giữa vor và alginate ảnh hưởng đến quá trình hóa rắn hoặc sự thay đổi thành phần pha dung dịch phân tán ảnh hưởng đến chế độ dòng chảy tạo vi giọt trong thiết bị vi lưu.

Các vi hạt thu được sau khi gel hóa được giữ ổn định trong dung dịch $CaCl_2$ 10% ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, sử dụng lưới lọc với mắt lưới có đường kính 45x45 µm để lọc bỏ dung dịch thu được các vi hạt đã hóa rắn. Các vi hạt này được rửa nhiều lần với nước cất sau đó sấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hình ảnh các vi hạt được quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét SEM.



Hình 3. *Hình ảnh thu được qua kính hiển vi điện tử quét (SEM) với độ phóng đại gấp 500 lần của vi hạt alginate không mang vor (a) và vi hạt alginate có mang vorinostat (b).*

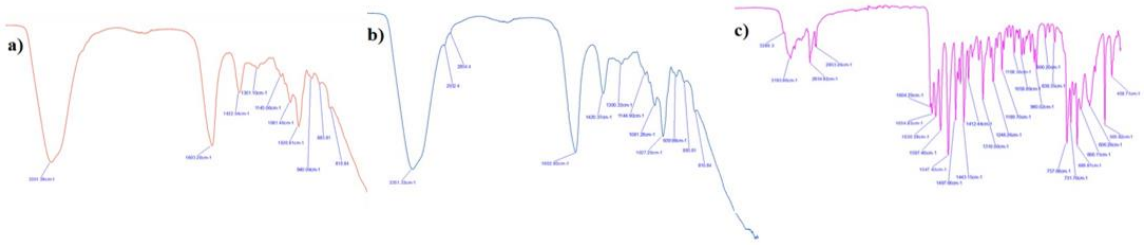
Hình 3 cho thấy các vi hạt sau khi làm khô có kích thước dao động trong khoảng từ 50 – 60 µm. So với các vi hạt chưa được làm khô kích thước giảm đi khoảng một nửa. Điều này dễ dàng được lý giải do các vi hạt alginate các liên kết hydrogel có chứa từ 60 - 80% nước. Trong quá trình làm khô ở nhiệt độ thích hợp, các hạt gel bị mất đi các phân tử nước (H_2O) làm cho cấu trúc ban đầu bị biến dạng, các liên kết co lại với nhau tạo thành các vi hạt có kích thước nhỏ hơn nhiều so với các hạt gel ban đầu. Các vi hạt sau khi khô vẫn giữ được dạng hình cầu có đuôi.



Hình 4. *Kết quả EDS – Mapping thể hiện sự phân bố của các nguyên tố hóa học trên vi hạt alginate có mang vor đã bị cắt đôi a) Ảnh SEM; b), c), d), e) lần lượt là sự phân bố của các nguyên tố C, O, Ca và N trong vi hạt alginate có mang vorinostat.*

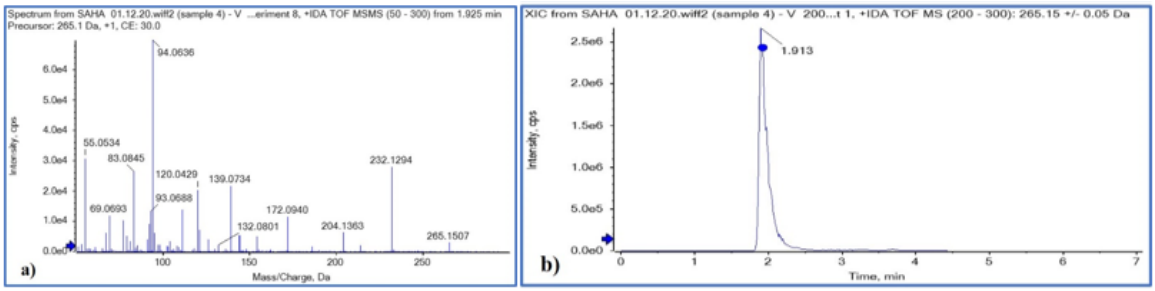
Trong công thức phân tử của vật liệu tạo nên vi hạt Ca-alginate $(C_{12}H_{14}CaO_{12})n$ hoàn toàn không có sự xuất hiện của nguyên tố Ni-tơ (N) trong khi hoạt chất vorinostat có công thức $C_{14}H_{20}N_2O_3$ lại chứa nguyên tố này. Do đó, phương pháp EDS cùng với việc xây dựng bản đồ nguyên tố của các vi hạt sản phẩm được sử dụng trong việc xác định sự có mặt của vor trong vi hạt. Để quan sát rõ hơn sự phân bố của vor trong vi hạt, vi hạt được cắt đôi và tiến hành chụp mẫu đánh giá. Theo kết quả EDS-Mapping của vi hạt alginate có mang vor (*hình 4*) ngoài các nguyên tố C, O và Ca là các nguyên tố chính trong công thức phân tử của Ca-alginate còn có

thêm sự xuất hiện dày đặc của nguyên tố N phân bố đều trong toàn bộ mẫu. Như vậy, bước đầu có thể khẳng định đã chế tạo thành công vi hạt Ca-alginate có chứa vorinostat. Vorinostat được phân bố đều trong toàn bộ vi hạt.

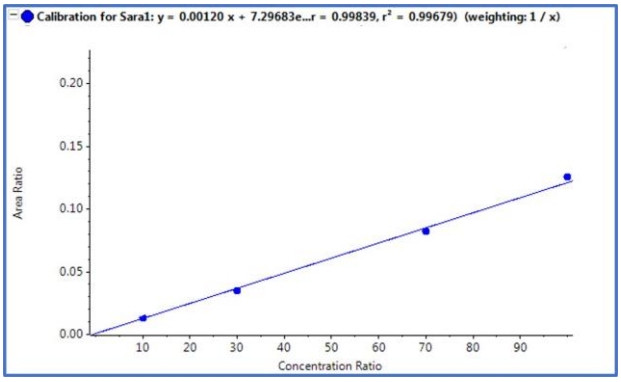


Hình 5. *Hình ảnh phổ FTIR của vi hạt alginate nguyên bản (a), vi hạt alginate mang vorinostat (b) và với phổ FTIR của vorinostat (c).*

Phổ FTIR của vi hạt alginate có mang vor (*hình 5c*) được so sánh với phổ FTIR của vi hạt alginate không mang vorinostat (hình 5a) và của vorinostat nguyên chất (hình 5c). Kết quả cho thấy rằng sau quá trình bao gói vor không xuất hiện các peak đặc trưng của các nhóm chức mới. Như vậy, không xuất hiện các tương tác giữa vor với alginate về mặt hóa học, sự bao bọc của vi hạt alginate đối với vorinostat chỉ mang tính cơ học. Alginate là polymer thiên nhiên, hoàn toàn an toàn, thân thiện và đã được ứng dụng trong thực phẩm, dược phẩm trong khi đó vor đã được FDA Hoa Kỳ chấp nhận sử dụng trên người. Việc không xuất hiện các tương tác, các liên kết hóa học mới là tín hiện tốt vì bước đầu có thể khẳng định sẽ không xuất hiện các hợp chất mới, những yếu tố độc hại hoặc có thể gây tác động xấu tới sức khỏe người sử dụng.



Hình 6. *Phổ sắc ký các ion sản phẩm MS^2 của các ion phân tử đã khử ion của vorinostat (a) và sắc ký đồ của dung dịch vorinostat với nồng độ 200 ppb (b).*



Hình 7. *Đường chuẩn nồng độ của vorinostat.*

Khả năng mang vorinostat của vi hạt Ca-alginate được xác định thông qua hiệu suất bao bọc (the encapsulation efficiency – EE%) được tính theo công thức:

EE% = (lượng hoạt chất thực tế trong hạt / lượng hoạt chất lý thuyết) x 100%

Để tính toán thông số này, tiến hành chế tạo các vi hạt alginate có mang vorinostat bằng thiết bị vi lưu với quy trình đã trình bày trong phần thực nghiệm trong 15 phút. Các vi hạt alginate mang vor sau khi rửa sạch được đưa vào 2 mL methanol và tiến hành khuấy mạnh bằng máy khuấy vortex trong 15 phút, siêu âm trong 15 phút sau đó ủ tại nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ lọc lấy phần dung dịch rồi pha loãng 100 lần để tiến hành phân tích LC-MS/MS. Dung dịch gốc để xây dựng đường chuẩn của vor được chuẩn bị bằng cách hòa tan 10 mg vorinostat (mẫu xác thực) trong 10 mL methanol. Dung dịch gốc được bảo quản ở 4 °C và có thể sử dụng trong một tháng. Các dung dịch làm việc thu được bằng cách pha loãng nối tiếp dung dịch gốc với methanol tới các nồng độ khác nhau. Bằng cách phân tích các dung dịch vorinostat ở các nồng độ khác nhau có thể xây dựng đường chuẩn nồng độ của dung dịch vorinostat. Kết quả phân tích sắc ký lỏng LC-MS/MS và đường chuẩn nồng độ của vorinostat được thể hiện trên hình 6 và hình 7.

Bảng 1. *Kết quả phân tích LC-MS/MS.*

Mẫu	Nồng độ thực tế (ppb)	Thời gian lưu mong đợi	Area	Thời gian lưu	Độ lệch thời gian lưu (%)	Nồng độ tính toán (ppb)
Vorinostat 10 ppb	10	2,04	3,03E+04	2,11	3,529	10,5
Vorinostat 30 ppb	30	2,04	6,98E+04	2,11	3,221	28,4
Vorinostat 70 ppb	70	2,04	1,67E+05	2,07	1,523	67,4
Vorinostat 100 ppb	100	2,04	2,44E+05	2,06	1,067	103,7
Vorinostat trong vi hạt		2,04	1,99E+05	2,05	0,414	73,5

Với tỷ lệ chế tạo nhũ tương đầu vào là 10 mg vorinostat trong 10 ml dung dịch alginate, thời gian tạo hạt là 15 phút, lượng hoạt chất lý thuyết trong các vi hạt thu được là 25 µg. Kết quả phân tích LC-MS/MS (bảng 1) cho ra kết quả lượng vorinostat thực tế trong các vi hạt alginate thu được là 14,7 µg. Kết quả này cho thấy, các vi hạt Ca-alginate chế tạo bằng thiết bị vi lưu trong nghiên cứu này có hiệu suất bao bọc (EE%) vorinostat là 58,8%. So với các nghiên cứu bao bọc vorinostat bằng các vật liệu khác có hiệu suất bao bọc từ 40% đến hơn 70% [15, 16], đây là một kết quả khả quan mang lại kỳ vọng lớn cho nghiên cứu này.

4. KẾT LUẬN

Vi hạt Ca-alginate với kích thước micro đã được chế tạo thành công bằng thiết bị vi lưu. Nghiên cứu đã chứng minh được sự tồn tại của vorinostat trong quá trình hình thành các vi giọt Na-alginate khi chế tạo trong thiết bị vi lưu. Hoạt chất này cũng tồn tại và được phân bố đều trong vi hạt Ca-alginate sản phẩm được hình thành sau quá trình hóa rắn. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thành công của quá trình đưa vorinostat vào trong vi hạt với hiệu suất bao bọc là 58,8%.

Để những kết quả này được tiếp tục phát triển, ứng dụng, cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu tối ưu hóa quá trình mang hoạt chất của vi hạt, nghiên cứu đánh giá khả năng nhả thuốc của sản phẩm cũng như xác định đặc tính sinh khả dụng, khả năng nhả chậm, độc tính,… của hệ vi hạt.

Lời cảm ơn: *Nghiên cứu này được tài trợ bởi Chương trình phát triển khoa học cơ bản trong lĩnh vực Hóa học, Khoa học sự sống, Khoa học trái đất và Khoa học biển giai đoạn 2017-2025 theo đề tài số ĐTĐL.CN-69/19.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Li, Chong, et al. *"Recent progress in drug delivery."* Acta Pharmaceutica Sinica B 9.6: 1145-1162, (2019).

[2]. Trần Thị Luyến và Ngô Đăng Nghĩa, *"Nghiên cứu sản xuất sodium alginate theo phương pháp xử lý CaCl2 0.1%"*, Tập san KHCN – Trương Đại học Thủy sản Nha trang, (1999).

[3]. Tomaro-Duchesneau, Catherine, et al. *"Microencapsulation for the therapeutic delivery of drugs, live mammalian and bacterial cells, and other biopharmaceutics: current status and future directions."* Journal of pharmaceutics (2013).
[4]. Agüero, Lissette, et al. *"Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review."* Carbohydrate polymers 168: 32-43, (2017).
[5]. Lengyel, Miléna, et al. *"Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery."* Scientia Pharmaceutica 87.3: 20, (2019).
[6]. Rashid, Muzamil, et al. *"Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis: A brief review."* Saudi Pharmaceutical Journal 24.4: 458-472, (2016).
[7]. Tomaro-Duchesneau, Catherine, et al. *"Microencapsulation for the therapeutic delivery of drugs, live mammalian and bacterial cells, and other biopharmaceutics: current status and future directions."* Journal of pharmaceutics (2013).
[8]. Agüero, Lissette, et al. *"Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review."* Carbohydrate polymers 168: 32-43, (2017).
[9]. Lengyel, Miléna, et al. *"Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery."* Scientia Pharmaceutica 87.3: 20, (2019).
[10]. Mann, Bhupinder S., et al. *"FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma."* The oncologist 12.10: 1247-1252, (2007).
[11]. Bubna, Aditya Kumar. *"Vorinostat—an overview."* Indian journal of dermatology 60.4 (2015): 419.
[12]. Huang, Keng-Shiang, et al. *"Calcium alginate microcapsule generation on a microfluidic system fabricated using the optical disk process."* Journal of Micromechanics and Microengineering 17.8: 1428, (2007).
[13]. White House Station, NJ: Merck and Co; 2006. *"Zolinza (vorinostat)"* Full Prescribing Information.
[14]. Grant, Steven, Chris Easley, and Peter Kirkpatrick. *"Vorinostat."* Nature reviews Drug discovery 6.1: 21-23, (2007).
[15]. Mohamed, Elham A., et al., *"Vorinostat with sustained exposure and high solubility in poly(ethylene glycol)-b-poly(dl-lactic acid) micelle nanocarriers: Characterization and effects on pharmacokinetics in rat serum and urine"*, Journal of Pharmaceutical Sciences. 101(10), pp. 3787-3798, (2012).
[16]. Vijayaraghavalu, Sivakumar and Labhasetwar, Vinod, *"Nanogel-mediated delivery of a cocktail of epigenetic drugs plus doxorubicin overcomes drug resistance in breast cancer cells"*, Drug Delivery and Translational Research. 8(5), pp. 1289-1299, (2018).
[17]. Dang, T. D., and S. W. Joo. *"Preparation of tadpole-shaped calcium alginate microparticles with sphericity control."* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 102: 766-771, (2013).

ABSTRACT

Fabrication of alginate microparticles by microfluidic device for vorinostat anti-cancer agent delivery

Microfluidic systems are an emerging technology for the fabrication of microparticles for drug delivery systems. This study investigated the vorinostat carrying capacity of alginate microparticles generated by the microfluidic device. The efficiency of the microcapsules were examined by scanning electron microscopy, SEM, EDS-Mapping showing the change on the microcapsules surface compared with the original microparticles. Drug-excipient interaction studies using FT-IR spectroscopy showed no change in the characteristic peaks of the drug. The encapsulation efficiency is 58.8%. Overall, the present investigation corroborated successful development of microparticles of vornostat as an effective and cost-effective approach for delivery of vornostat.

Keywords: Anti-cancer drugs; Calcium alginate; Microparticle; Microfluidic device; Vorinostat.