



Original Article

## Development of Solid Self – Nanoemulsified Drug Delivery System Containing Rosuvastatin

Tran Thi Hai Yen<sup>1</sup>, Nguyen Thi Yen<sup>1</sup>, Nguyen Canh Hung<sup>1</sup>, Phan Thi Nghia<sup>1,2</sup>,  
Pham Bao Tung<sup>1</sup>, Nguyen Dang Hoa<sup>1</sup>, Vu Thi Thu Giang<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>National Institute of Drug Quality Control, 48 Hai Ba Trung, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 03 June 2020

Revised 14 July 2020; Accepted 29 July 2020

**Abstract:** This study aims to solidify the self-nanoemulsifying drug delivery system with rosuvastatin (SNEDDS Ros) for application in solid dosage forms. The liquid SNEDDS Ros system is solidified by granulation and spray drying methods. Solid SNEDDS Ros was evaluated on the drug content, the Carr index, nanoemulsification efficiency and several criteria of nanoemulsion, formed after emulsification of solid SNEDDS Ros, such as droplet size, polydispersion index (PDI), the drug proportion in the oil phase. The study results show that solid SNEDDS Ros, prepared by granulation method using Prosolv SMCC 90 as an adsorbent, had good flowability with the Carr index of about 15. The nanoemulsion, obtained after emulsification of the solid SNEDDS, had an average particle size of 15 nm, PDI less than 0.2, drug nanoemulsified efficiency of 94 % and drug proportion in the oil phase of 84%.

**Keywords:** Rosuvastatin, SNEDDS, Solid SNEDDS, solidification.

\* Corresponding author.

E-mail address: [giangvtt@hup.edu.vn](mailto:giangvtt@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4253>

# Nghiên cứu bào chế hệ tự nano nhũ hóa rosuvastatin rắn

Trần Thị Hải Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Cảnh Hưng<sup>1</sup>, Phạm Bảo Tùng<sup>1</sup>,  
Phan Thị Nghĩa<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đăng Hòa<sup>1</sup>, Vũ Thị Thu Giang<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, 48 Hai Bà Trưng, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 03 tháng 6 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 7 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 29 tháng 7 năm 2020

**Tóm tắt:** Mục tiêu của nghiên cứu là hóa rắn hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin (SNEDDS Ros) để ứng dụng vào dạng thuốc rắn. Hệ SNEDDS Ros lỏng được hóa rắn bằng phương pháp tạo hạt và phương pháp phun sấy. Hệ SNEDDS Ros rắn (S-SNEDDS Ros) được đánh giá về hàm lượng dược chất, chỉ số Carr index, hiệu suất nano nhũ tương hóa và một số đặc tính của nhũ tương nano tạo thành sau nhũ hóa SNEDDS rắn như kích thước giọt (KTG) trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI), tỉ lệ dược chất trong pha dầu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, phương pháp tạo hạt sử dụng tá dược hấp phụ Prosolv SMCC 90 cho SNEDDS rắn có độ trơn chảy tốt với chỉ số Carr khoảng 15. Hiệu suất nano nhũ tương hóa của S-SNEDDS Ros đạt khoảng 94 %, KTG trung bình của nhũ tương tạo thành khoảng 15 nm, PDI <0,2 và tỉ lệ dược chất trong pha dầu đạt khoảng 84%.

**Từ khóa:** Rosuvastatin, SNEDDS, SNEDDS rắn, rắn hóa.

## 1. Mở đầu

Rosuvastatin (Ros) là chất ức chế cạnh tranh chọn lọc và thuận nghịch enzym HMG-CoA reductase, được sử dụng đường uống để điều trị tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và xơ vữa động mạch [1]. Hệ nano tự nhũ hóa (self-nanoemulsifying drug delivery system - SNEDDS) là hỗn hợp đồng nhất của dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt và dược chất, khi được pha loãng với nước dưới sự khuấy trộn nhẹ nhàng sẽ tự nhũ hóa tạo ra nhũ tương có kích thước giọt dầu cỡ nanometer [2]. SNEDDS là hệ lỏng có thể được đóng vào nang mềm hay nang cứng để phân liều. Thời gian gần đây, nhóm nghiên cứu ở Trường Đại học Dược Hà Nội đã nghiên cứu xây dựng được công thức bào chế hệ nano tự nhũ hóa chứa rosuvastatin với các thành

phần pha dầu là Capryol 90, chất diện hoạt là Cremophor RH 40 và chất đồng diện hoạt là polyethylen glycol 400. Hệ SNEDDS lỏng có thể đóng vào dạng thuốc nang mềm hay thuốc nang cứng. Tuy nhiên, công nghệ đóng chất lỏng vào nang cứng chưa phổ biến. Ngoài ra, đóng SNEDDS lỏng vào viên nang có những thách thức nhất định như chi phí sản xuất lớn, khó đảm bảo độ ổn định, nguy cơ tương tác giữa SNEDDS với vỏ nang ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất [3]. Việc hóa rắn hệ SNEDDS là một hướng được nghiên cứu có khả năng cải thiện độ ổn định và thuận lợi trong ứng dụng vào dạng thuốc rắn dùng đường uống [4-6]. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu nghiên cứu hóa rắn được hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin để có thể ứng dụng vào dạng thuốc rắn.

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4253>

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu

Rosuvastatin calcium (Ros) đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất được cung cấp bởi Enaltec (Ấn Độ). Transcutol HP, Labrafil M1994 CS and Capryol 90 được cung cấp bởi Gattefossé (Pháp). Cremophor RH 40, Tween 20, Tween 80, and polyethylen glycol 400 (PEG 400) được cung cấp bởi BASF (Đức); Prosolv SMCC90 được cung cấp bởi JRS Pharma (Mỹ); Avicel PH101, Avicel PH102 có nguồn gốc Đài Loan; Aerosil 200 và PVP K30 có nguồn gốc Trung Quốc; ethanol 96% được cung cấp bởi công ty hóa chất Đức Giang (Việt Nam); acetonitril HPLC và methanol HPLC được cung cấp bởi Fisher Scientific (Mỹ). Nước thẩm thấu ngược (RO) được điều chế tại phòng thí nghiệm Việt Nam.

### 2.2. Phương pháp bào chế

#### 2.2.1. Phương pháp bào chế hệ SNEDDS Ros

Bảng 1. Công thức SNEDDS Ros

Tên thành phần	Vai trò	Khối lượng (gam)
Rosuvastatin	Dược chất	9
Capryol 90	Pha dầu	23
Cremophor RH 40	Chất diện hoạt	44
PEG 400	Chất đồng diện hoạt	33

Cân các thành phần pha dầu – Capryol 90, chất diện hoạt – Cremophor RH40, chất đồng diện hoạt – PEG 400, cho vào cốc thủy tinh có dung tích thích hợp, khuấy đều. Cân dược chất, hòa tan trong hỗn hợp trên trong điều kiện khuấy từ với tốc độ 100 vòng/phút, ở nhiệt độ 50°C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. SNEDDS Ros được bảo quản trong lọ thủy tinh kín ở nhiệt độ phòng.

#### 2.2.2. Phương pháp đánh giá khả năng hấp phụ SNEDDS Ros của các chất mang

Tiến hành nghiên cứu trên 6 tá dược hấp phụ (TDHP): Avicel PH 101, Avicel PH 102, Prosolv

SMCC 90, crospovidon, Sipernat 22 (95% SiO<sub>2</sub>), Aerosil 200. Cân 1 gam mỗi TDHP (có độ ẩm không quá 2%) vào các lọ thủy tinh có dung tích khoảng 25 ml. Thêm dần và trộn đều SNEDDS vào 1 gam tá dược đó. Dừng thêm SNEDDS khi xuất hiện nhiều cục vón lớn khi trộn bột. Ghi lại số gam SNEDDS Ros đã thêm.

#### 2.2.3. Phương pháp bào chế hệ SNEDDS Ros rắn

##### a. Phương pháp tạo hạt

Phối hợp SNEDDS Ros với tá dược nghiên cứu, sau đó thêm từ từ dung dịch tá dược dính PVP (trong ethanol hoặc nước) và trộn đều đến khi vừa đủ ẩm để xát hạt. Ghi lại thể tích dung dịch tá dược dính đã thêm. Bột ẩm được đem xát hạt qua rây 1200 µm, sấy se côm ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 15 phút. Sưa hạt qua rây 1000 µm, sấy hạt đến độ ẩm không quá 5%. Bảo quản hạt thu được trong túi PE kín, đặt trong hộp có chứa silicagel.

##### b. Phương pháp phun sấy

Với chất mang là manitol, tiến hành phun sấy dựa trên mô tả trong nghiên cứu của Kamel, Mahmoud và cộng sự [7]. Nhũ hóa 10 gam SNEDDS Ros vào 200 ml nước RO, thêm manitol vào hỗn hợp trên với tỉ lệ SNEDDS : manitol = 1 : 1 (kl/kl), khuấy từ cho tan hết. Phun sấy hỗn hợp tạo thành bằng máy phun sấy SD-05 (LabPlant, Anh), với nhiệt độ khí vào là 120°C, áp suất khí nén 0,1MPa, tốc độ cấp dịch phun là 7 ml/phút.

Với chất mang là các tá dược có chứa thành phần cellulose vi tinh thể (MCC), tiến hành như sau: 5 gam SNEDDS Ros được nhũ hóa vào khoảng 100 mL nước, sau đó bổ sung đến thể tích khoảng 200 mL bằng nước hoặc ethanol 96%, khuấy từ liên tục bằng máy IKA RCT basic ở tốc độ 250 vòng/phút trong 5 phút. 10 gam chất mang đã được rây qua rây cỡ 150 µm và đã trộn sẵn Aerosil 200 với tỉ lệ thích hợp được phân tán vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy từ với tốc độ khuấy 250 vòng/phút trong 5 phút. Sau đó phun sấy bằng máy phun sấy SD-05 (LabPlant, Anh) với các thông số kĩ thuật: nhiệt độ khí vào 120°C hoặc 80°C, áp suất khí nén: 0,1 MPa, tốc độ cấp dịch phun: 9 ml/phút

### 2.3. Phương pháp đánh giá hệ SNEDDS rắn chứa rosuvastatin

#### 2.3.1. Xác định hiệu suất nano nhũ tương hóa

Cân chính xác một S-SNEDDS tương ứng với 30 mg Ros vào cốc dung tích 100ml, thêm 10 ml nước, khuấy từ ở tốc độ 100 vòng/phút trong 5 phút. Cho vào bình định mức 25 ml, thêm nước vừa đủ. Để lắng, lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m thu được nano nhũ tương. Hút chính xác khoảng 1 ml nano nhũ tương vào bình định mức dung tích 50 ml, bổ sung vừa đủ bằng dung môi pha mẫu là hỗn hợp dung môi ACN:nước (25:75, tt/tt). Mẫu trắng là hỗn hợp dung môi ACN:nước (25:75, tt/tt). Hiệu suất nano nhũ tương hóa (H) là tỉ lệ dược chất trong nano nhũ tương so với tổng dược chất trong SNEDDS Ros rắn, xác định theo phương pháp ở mục 2.3.4, và được tính theo công thức dưới đây:

$$H = \frac{\text{Lượng dược chất trong nhũ tương nano}}{\text{Lượng DC trong S-SNEDDS Ros}} \times 100\%$$

#### 2.3.2. Xác định tỉ lệ dược chất trong pha dầu

Tỉ lệ dược chất trong pha dầu được xác định bằng tỷ lệ lượng dược chất trong pha dầu so với tổng lượng dược chất trong nano nhũ tương. Để xác định hàm lượng dược chất trong pha nước của nhũ tương nano, lấy 3 ml nano nhũ tương Ros cho vào ống siêu ly tâm 10000 Dalton, đem ly tâm tốc độ 2000 vòng/phút trong vòng 1 phút, thu được pha nước ở phía dưới ống. Hút chính xác một lượng pha nước, pha loãng đến nồng độ nằm trong khoảng tuyến tính lần lượt bằng dung môi acetonitril và nước RO. Định lượng nồng độ dược chất trong pha nước bằng quang phổ UV-VIS ở bước sóng 242 nm. Hàm lượng dược chất tổng trong nano nhũ tương đã xác định ở mục 2.3.1.

Tỷ lệ dược chất trong pha dầu được tính theo công thức:

$$\text{Tỷ lệ dược chất trong pha dầu (\%)} = \frac{(X_{\text{tổng}} - X_{\text{pha nước}})}{X_{\text{tổng}}} \times 100$$

Trong đó: X tổng là lượng dược chất trong nano nhũ tương (mg);

X pha nước là lượng dược chất trong pha nước (mg).

#### 2.3.3. Đánh giá kích thước giọt và phân bố kích thước giọt của nano nhũ tương

Kích thước giọt (KTG) của nano nhũ tương được đánh giá dựa trên nguyên tắc tán xạ ánh sáng động (dynamic light scattering) sử dụng thiết bị Zetasizer ZS 90 (Malvern, Anh). Chuẩn bị mẫu thử: hút 1 ml nano nhũ tương tạo thành cho vào bình định mức dung tích 5 ml, bổ sung vừa đủ bằng nước RO đã lọc qua màng cellulose acetat 0,2  $\mu$ m sao cho count rate nằm trong khoảng 200 – 300 kcps. Sau đó cho dịch trên vào khoảng 1/3 cuvet thủy tinh, đo trên máy Zetasizer ZS 90, sử dụng chỉ số khúc xạ RI là 1,843 và độ hấp thụ là 0,001. Kết quả cho KTG trung bình và chỉ số đa phân tán PDI.

#### 2.3.4. Định lượng hàm lượng dược chất trong S – SNEDDS Ros

Cân chính xác một lượng S-SNEDDS Ros tương ứng với khoảng 30 mg Ros cho vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 12,5 ml ACN và khoảng 30 ml nước RO rồi đem đi lắc siêu âm trong 30 phút. Sau đó, để nguội đến nhiệt độ phòng rồi bổ sung thêm nước RO vừa đủ. Lọc hỗn hợp qua màng lọc kích thước lỗ 0,45  $\mu$ m thu lấy dịch. Hút chính xác 1 ml dịch lọc cho vào bình định mức dung tích 50 ml, bổ sung vừa đủ bằng dung môi pha loãng. Tiến hành đo độ hấp thụ UV-VIS của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 242 nm. Nồng độ Ros trong mẫu thử được xác định bằng cách so sánh với mẫu chuẩn có nồng độ nằm trong khoảng tuyến tính.

#### 2.3.5. Đánh giá độ trơn chảy của khối hạt S-SNEDDS Ros

Cân một lượng chính xác hạt S-SNEDDS Ros cho vào ống đong. Ghi lại thể tích khối hạt trong ống (V thô). Gõ ống đong đến khi thể tích khối hạt trong ống không đổi. Ghi lại giá trị thể tích đó (V biểu kiến).

Chỉ số Carr Index (CI) được tính theo công thức:

$$CI = (V_{\text{thô}} - V_{\text{biểu kiến}}) / V_{\text{thô}} \times 100\%$$

CI < 15%: khả năng trơn chảy rất tốt.

15  $\leq$  CI  $\leq$  25%: khả năng trơn chảy tốt.

CI  $\geq$  25%: khả năng trơn chảy kém

### 2.3.6. Đánh giá hiệu suất tạo hạt bằng phương pháp phun sấy

Hiệu suất tạo hạt phun sấy được tính theo công thức sau:

$$H, \% = \frac{\text{Khối lượng S-SNEDDS thu được sau phun sấy}}{\text{Khối lượng SNEDDS Ros ban đầu} + \text{khối lượng chất mang ban đầu}} 100\%$$

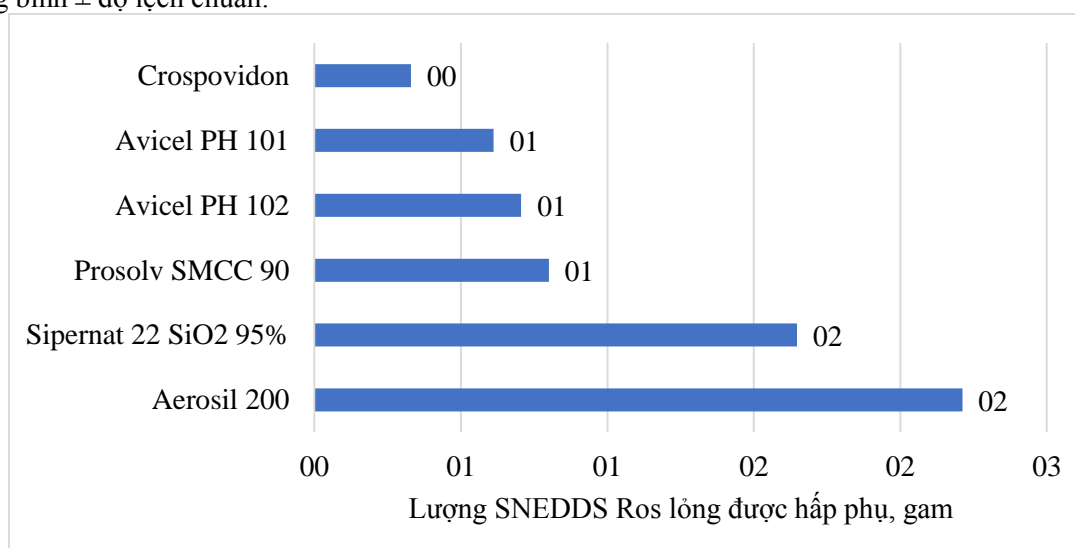
### 2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên Excel của Microsoft. Các kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn.

## 3. Kết quả và bàn luận

### 3.1. Đánh giá khả năng hấp phụ SNEDDS Ros của một số tá dược

Kết quả đánh giá khả năng hấp phụ SNEDDS (số gam SNEDDS rosuvastatin hấp phụ được bởi 1 gam mỗi tá dược) của 3 nhóm tá dược hấp phụ: nhóm tá dược silic dioxid bao gồm Aerosil và Sipernat 22, nhóm tá dược cellulose vi tinh thể bao gồm Prosolv SMCC 90, Avicel PH101, Avicel PH102; và nhóm tá dược siêu rã gồm crospovidon được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1. Đồ thị biểu diễn khả năng hấp phụ SNEDDS Ros của các tá dược.

Kết quả trên đồ thị cho thấy, Aerosil 200 có khả năng hấp phụ SNEDDS rosuvastatin tốt nhất, tiếp đến là Sipernat 22. Điều này có thể giải thích do Aerosil 200 và Sipernat 22 có bản chất là silic dioxid, có kích thước tiểu phân nhỏ, diện tích bề mặt lớn và cấu trúc xốp. Do đó, các tá dược này hấp phụ được lượng lớn SNEDDS rosuvastatin. Prosolv SMCC90 và Avicel PH101 và Avicel PH102 có khả năng hấp phụ thấp hơn tá dược Aerosil. Các tá dược này có bản chất cellulose vi tinh thể với khả năng hấp phụ giảm dần theo thứ tự Prosolv SMCC 90, Avicel PH 102 và Avicel PH 101. Điều này có thể giải thích do Prosolv là cellulose vi tinh thể có phối hợp

một lượng nhỏ silic dioxid, đồng thời có diện tích bề mặt lớn. Tá dược siêu rã crospovidon có khả năng hấp phụ thấp nhất trong nhóm các tá dược được nghiên cứu.

Như vậy Aerosil có khả năng hút tốt nhất. Tuy nhiên, khó có thể sử dụng một mình Aerosil làm tá dược hấp phụ do Aerosil hấp phụ được chất vào cấu trúc xốp của tá dược, ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất khi được nhũ hóa. Do đó, tiếp tục nghiên cứu hóa rắn SNEDDS theo hướng: sử dụng tá dược cellulose vi tinh thể (Prosolv SMCC 90 hoặc Avicel PH 102 hoặc Avicel PH 101); kết hợp MCC và Aerosil làm chất mang và phun sấy.

### 3.2. Hóa rắn SNEDDS Ros bằng phương pháp tạo hạt ướt

Các mẫu SNEDDS được hóa rắn sử dụng tá dược Avicel PH101, Avicel PH 102 và Prosolv SMCC 90 với tỉ lệ khối lượng SNEDDS:MCC là 1:2. Tỉ lệ crospovidon trong từng mẫu, thể hiện ở bảng 2, là phần trăm khối lượng của crospovidon so với tổng khối lượng của SNEDDS và tá dược cellulose vi tinh thể. Tá dược dính là dung dịch PVP 10% trong nước hoặc ethanol.

Kết quả ở Hình 2 cho thấy, các mẫu sử dụng hỗn hợp tá dược cellulose vi tinh thể và crospovidon làm chất mang cho nhũ tương có kích thước giọt trên 30 nm so với KTG khoảng 15 nm của các mẫu không sử dụng crospovidon. Hơn nữa, PDI của các mẫu có crospovidon lớn

hơn rất nhiều ( $> 0,6$ ) so với các mẫu không chứa crospovidon ( $< 0,3$ ). Đồng thời tỷ lệ dược chất giải phóng của các mẫu đó cũng rất thấp khoảng (khoảng 60%) so với các mẫu không chứa tá dược siêu rã (đạt trên 80%).

Trong số các mẫu không sử dụng tá dược siêu rã, có mẫu TH1 và TH4 có tá dược hấp phụ là Prosolv SMCC 90 có thể chất khô toi. Ngoài ra, kích thước giọt và phân bố kích thước giọt của nano nhũ tương tạo thành từ hai mẫu này tốt, hiệu suất nano nhũ tương hóa đều đạt trên 90%, phù hợp với một số nghiên cứu hóa rắn hệ SNEDDS Rosuvastatin trên thế giới [8]. Tuy nhiên, mẫu TH1 sử dụng tá dược dính PVP 10% trong ethanol 96° trong khi mẫu TH4 sử dụng tá dược dính là PVP 10% trong nước. Do đó, để hạn chế sử dụng dung môi trong bào chế, lựa chọn mẫu TH4 để tiếp tục khảo sát và đánh giá.

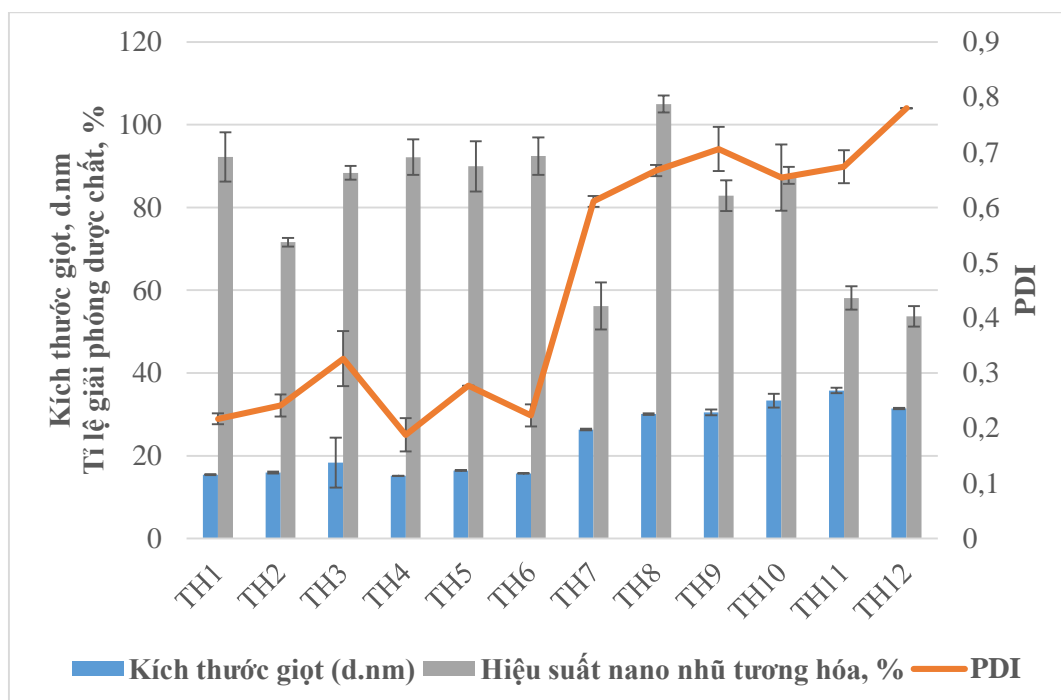
Bảng 2. Thành phần của các mẫu S - SNEDDS bào chế bằng phương pháp tạo hạt

Tên mẫu	Tá dược hấp phụ	Tỉ lệ tá dược siêu rã, %	Tá dược dính
TH1	Prosolv SMCC 90	-	PVP 10% trong ethanol 96°
TH2	Avicel PH 102	-	PVP 10% trong ethanol 96°
TH3	Avicel PH 101	-	PVP 10% trong ethanol 96°
TH4	Prosolv SMCC 90	-	PVP 10% trong nước
TH5	Avicel PH 102	-	PVP 10% trong nước
TH6	Avicel PH 101	-	PVP 10% trong nước
TH7	Prosolv SMCC 90	3	PVP 10% trong nước
TH8	Avicel PH 102	3	PVP 10% trong nước
TH9	Avicel PH 101	3	PVP 10% trong nước
TH10	Prosolv SMCC 90	3	PVP 10% trong ethanol 96°
TH11	Avicel PH 102	3	PVP 10% trong ethanol 96°
TH12	Avicel PH 101	3	PVP 10% trong ethanol 96°

### 3.3. Hóa rắn SNEDDS Ros bằng phương pháp phun sấy

Nghiên cứu hóa rắn SNEDDS bằng phương pháp phun sấy với tá dược manitol và cellulose vi tinh thể cho thấy, với mẫu phun sấy sử dụng manitol làm chất mang, S – SNEDDS Ros tạo thành ở dạng bông xốp, không xuống được bình thu sản phẩm mà bám nhiều ở thành cyclon. Ngược lại, các mẫu phun sấy sử dụng chất mang là hỗn hợp của Aerosil với các tá dược có bản chất MCC, S – SNEDDS tạo thành có thể chất

khô toi, dễ chảy, mẫu thu được ở bình thu sản phẩm. Vì vậy, trong nghiên cứu sử dụng phương pháp phun sấy để bào chế S-SNEDDS, các tá dược có bản chất là MCC được lựa chọn để làm tá dược độn. Tiến hành chuẩn bị các mẫu S – SNEDDS phun sấy như trong Bảng 4, sử dụng tỉ lệ khối lượng SNEDDS : MCC là 1:2, tỉ lệ Aerosil là 7%. Kết quả kích thước giọt, phân bố kích thước giọt của nhũ tương tạo thành và hiệu suất nano nhũ tương hóa được trình bày trong Bảng 3.



Hình 2. Hiệu suất nano nhũ tương hóa của S-SNEDDS Ros, KTG và PDI của nano nhũ tương tạo thành từ S-SNEDDS Ros.

Bảng 3. Thành phần và đặc tính của các mẫu S – SNEDDS Ros bào chế theo phương pháp phun sấy

Tên mẫu	TDHP	Dung môi, ml		Nhiệt độ khí vào, °C	KTG (d.nm)	PDI	Hàm lượng DC %	Hiệu suất nano nhũ tương hóa %	Hiệu suất phun sấy, %
		Nước	Ethanol 96 %						
PS1	Prosolv SMCC 90	100	100	80°C	17,20 ± 1,60	0,335 ± 0,06	2,49	101,18 ± 0,93	49,72
PS2	Avicel PH 101	100	100	80°C	21,90 ± 9,98	0,276 ± 0,06	2,52	93,64 ± 1,43	48,23
PS3	Avicel PH 102	100	100	80°C	14,58 ± 0,44	0,285 ± 0,04	2,52	92,54 ± 2,33	45,94
PS4	Avicel PH 102	200	-	120°C	18,50 ± 2,74	0,364 ± 0,01	2,50	93,90 ± 1,31	43,40
PS5	Avicel PH 102	100	100	120°C	26,92 ± 9,35	0,347 ± 0,08	2,51	80,75 ± 0,88	50,16

Do có chứa 7% Aerosil, phần lớn bột thu được ở bình thu sản phẩm, ít dính ở cyclon, bột có độ trơn chảy tốt. Tỷ lệ giải phóng DC trong 5 phút ở các mẫu PS1, PS2, PS3, PS4 đều lớn hơn 90%. Tuy nhiên, hiệu suất hóa rắn SNEDDS rosuvastatin bằng phương pháp phun sấy thấp, chỉ đạt khoảng 50% đồng thời hàm lượng dược

chất trong mẫu thấp hơn so với có cùng tỷ lệ SNEDDS và tá dược. Kích thước giọt và phân bố kích thước giọt nano nhũ tương tạo thành tăng nhẹ so với KTG và PDI của nano nhũ tương tạo thành từ SNEDDS rosuvastatin, các mẫu PS1, PS2, PS5 đều có PDI lớn hơn 0,3.

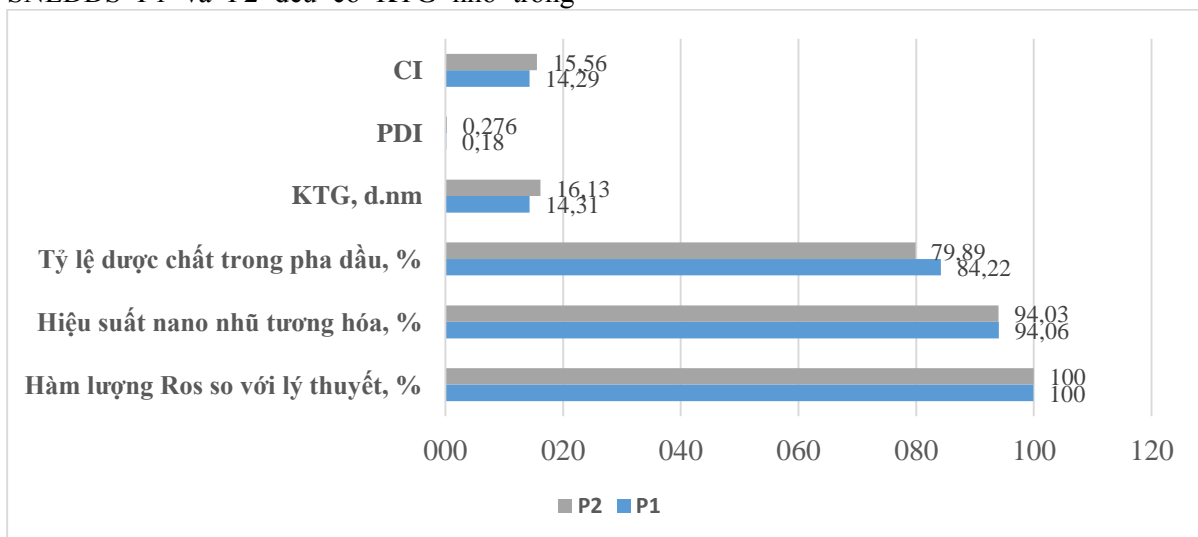
Như vậy, hóa rắn SNEDDS rosuvastatin bằng phương pháp phun sấy có nhiều hạn chế như hiệu suất hóa rắn và hàm lượng dược chất thấp. Do đó, lựa chọn hóa rắn SNEDDS rosuvastatin bằng phương pháp tạo hạt.

### 3.4. Ảnh hưởng của tỷ lệ SNEDDS Ros lỏng đến đặc tính của S-SNEDDS Ros

Ở công thức TH4 tỷ lệ SNEDDS/tá dược hấp phụ là 50%, trong khi SMCC 90 có khả năng hấp phụ tối đa tới 80% lượng chất lỏng. Do đó để thuận lợi cho việc đóng nang, tiến hành tăng tỷ lệ SNEDDS/tá dược hấp phụ lên 70% (mẫu P1), 75% (mẫu P2) để bào chế SNEDDS rắn bằng phương pháp tạo hạt.

Kết quả ở Hình 3 cho thấy, các mẫu S-SNEDDS P1 và P2 đều có KTG nhỏ trong

khoảng 14-17 nm, nhỏ hơn so với một số nghiên cứu khác về SNEDDS Ros khác trên thế giới [3], [6]. Cả SNEDDS rắn P1 và P2 chỉ số Carr khoảng 15 chứng tỏ bột có khả năng trơn chảy tốt. Hàm lượng dược chất so với lý thuyết của cả hai mẫu bột P1 và P2 đều gần 100% chứng tỏ hiệu suất tạo hạt cao, dược chất gần như không bị thất thoát trong quá trình bào chế. Hiệu suất nano nhũ tương hóa của cả hai mẫu đều cao trên 94%, tỉ lệ dược chất trong pha dầu đạt khoảng 80%. Như vậy khi tăng tỉ lệ SNEDDS lỏng lên 70 và 75%, các đặc tính của S-SNEDDS Ros hợp với việc đưa vào dạng thuốc rắn như viên nén, viên nang cứng. Do vậy lựa chọn công thức S-SNEEDS sử dụng tỉ lệ Prosolv SMCC 90 : SNEDDS Ros lỏng là 1:0,75.



Hình 3. Một số đặc tính của S-SNEDDS Ros công thức P1 và P2.

## 4. Kết luận

Đã bào chế được hệ SNEDDS Ros rắn bằng phương pháp tạo hạt sử dụng tá dược hấp phụ Prosolv SMCC 90 với tỉ lệ khối lượng Prosolv SMCC90: SNEDDS Ros lỏng là 1:0,75. SNEDDS Ros rắn bào chế được có độ trơn chảy tốt với chỉ số Carr khoảng 15, hàm lượng dược chất gần như không bị thất thoát trong quá trình bào chế. S-SNEDDS Ros thu được sau khi nhũ hóa cho KTG trung bình khoảng 15 nm, PDI

<0,2 và hiệu suất nano nhũ tương hóa đạt khoảng 94 %, tỉ lệ dược chất nạp trong giọt dầu đạt khoảng 84%.

## Tài liệu tham khảo

- [1] A.G. Olsson, F. McTaggart, and A. Raza, Rosuvastatin: A Highly Effective New HMG-CoA Reductase Inhibitor. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 20 (2006) 303–328. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2002.tb00099.x>



- [2] A.M. Kassem, H.M. Ibrahim, and A.M. Samy, Development and optimisation of atorvastatin calcium loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhancing oral bioavailability: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *J. Microencapsul* 34 (2017) 319–333. <https://doi.org/10.1080/02652048.2017.1328464>
- [3] M.N. Ahsan and P.R. Prasad Verma, Solidified self nano-emulsifying drug delivery system of rosuvastatin calcium to treat diet-induced hyperlipidemia in rat: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *Ther. Deliv* 8 (2017) 125–136. <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0071>
- [4] S. Verma, S.K. Singh, P. R. P. Verma, and M. N. Ahsan, Formulation by design of felodipine loaded liquid and solid self nanoemulsifying drug delivery systems using Box-Behnken design. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40 (2014) 1358–1370. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.819884>
- [5] M.S. Reddy, Formulation and In Vitro Characterization of Solid-self Nanoemulsifying Drug Delivery System of Atorvastatin Calcium. *Asian J. Pharm.* 11 (2018) 991-999. <https://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i04.1771>.
- [6] N. Kulkarni, N. Ranpise, and G. Mohan, Development and evaluation of solid self nano-emulsifying formulation of rosuvastatin calcium for improved bioavailability. *Trop. J. Pharm. Res.* 14 (2015) 575–582. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i4.3>
- [7] A.O. Kamel and A.A. Mahmoud, Enhancement of human oral bioavailability and *in vitro* antitumor activity of rosuvastatin via spray dried self-nanoemulsifying drug delivery system. *J. Biomed. Nanotechnol.* 9 (2013) 26–39. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1469>.
- [8] H.A. Abo Enin and H.M. Abdel-Bar, Solid super saturated self-nanoemulsifying drug delivery system (sat-SNEDDS) as a promising alternative to conventional SNEDDS for improvement rosuvastatin calcium oral bioavailability. *Expert Opin. Drug Deliv.* 13 (2016) 1513–1521. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1224845>