VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences

Journal homepage: https://js.vnu.edu.vn/MPS

Original Article

Impacts of Polymeric Excipients on the Physicochemical Properties of Ritonavir Solid Dispersions

Doan Thi Huong Giang, Tran Thao Nguyen, Quan Duy Quang, Dao Van Nam, Vo Quoc Anh*

Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vienam

Received 4th July 2026
Revised 10th August 2026; Accepted 2nd November 2026

Abstract: Amorphous solid dispersion (ASD) formulation prepared by solvent-evaporation was employed to enhance the apparent solubility of the poorly water-soluble drug ritonavir (RTV), a BCS Class IV compound widely used in HIV therapy. This study investigated the influence of polymeric excipients on ritonavir's solid-state form, apparent solubility, and dissolution behavior in ASDs prepared by the film casting–solvent evaporation. Thermal analysis and X-ray diffraction examination (DSC, XRD) demonstrated a complete conversion of RTV from the crystalline to the amorphous state in most formulations, except the formulation containing 50% Copovidone, where total amorphization was not achieved. FTIR spectroscopy indicated non-covalent interactions between RTV and polymers such as hydroxypropyl methylcellulose acetyl succinate (HPMCAS) and hydroxypropyl methylcellulose phtalate (HPMCP). Among the screened polymers, HPMCAS and Copovidone promoted the greatest improvement in apparent solubility, up to approximately 22-to-30-fold relative to crystalline RTV. Dissolution testing results exhibited that formulations containing HPMC P55, Eudragit L100-55 and Eudragit E100 provided superior drug release. Increasing drug load in the ASD inversely influenced both the enhancement of apparent solubility and the ability to sustain supersaturation; high drug fractions in the solid dispersion promoted phase separation and surface precipitation of RTV, which impeded diffusion and reduced dissolution performance. Intrinsic dissolution and diffusion assays underscore the critical role of polymer selection in modulating molecular mobility and stabilizing the amorphous drug. Overall, findings in this study provide a scientific basis for applying amorphous solid dispersion to improve dissolution and enhance apparent solubility of ritonavir through appropriate polymer selection and drug loading optimization.

Keywords: Amorphous solid dispersion (ASD), Ritonavir, Apparent solubility, Intrinsic dissolution rate.

* Corresponding author.
E-mail address: anhvq@hup.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.5064

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược polyme đến một số đặc tính của hệ phân tán rắn chứa Ritonavir

Đoàn Thị Hương Giang, Trần Thảo Nguyên, Quản Duy Quang, Đào Văn Nam, Võ Quốc Ánh*

Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 4 tháng 7 năm 2026
Chỉnh sửa ngày 10 tháng 8 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 02 tháng 11 năm 2026

Tóm tắt: Bào chế hệ phân tán rắn (HPTR) vô định hình là một phương pháp hiệu quả để cải thiện độ hòa tan của dược chất ít tan, nhờ đó có tiềm năng làm tăng sinh khả dụng của thuốc. Ritonavir (RTV) là dược chất kém tan thuộc nhóm IV theo phân loại BSC, được sử dụng phổ biến trong điều trị HIV. Tăng độ hòa tan của dược chất là rất cần thiết trong việc đảm bảo sinh khả dụng và hiệu quả điều trị của thuốc. Mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát ảnh hưởng của tá dược polyme tới dạng thù hình, độ tan biểu kiến, độ hòa tan của RTV trong hệ phân tán rắn bào chế bằng phương pháp tráng phim – bay hơi dung môi. Kết quả phân tích các mẫu hệ phân tán rắn bằng DSC và XRD cho thấy RTV được chuyển dạng từ tinh thể sang vô định hình trong quá trình bào chế. Phân tích phổ FTIR cho thấy có sự hình thành các tương tác phi hóa trị giữa dược chất và các polyme như HPMC AS hay HPMC P. Trong số các polyme khảo sát, Eudragit L100 và Copovidon thể hiện khả năng cải thiện độ tan biểu kiến của dược chất tốt nhất, có thể tăng lên từ 22 đến 30 lần so với dạng tinh thể. Thử nghiệm hòa tan cho thấy các hệ sử dụng HPMC P55, Eudragit L100-55 và Eudragit E100 mang lại hiệu quả giải phóng dược chất vượt trội. Tăng tỷ lệ dược chất trong HPTR làm giảm hiệu quả tăng độ hòa tan và khả năng duy trì trạng thái siêu bão hòa của dược chất. Kết quả của các thử nghiệm hòa tan nội tại và hòa tan - khuếch tán đã làm rõ vai trò quan trọng của polyme trong việc giảm độ linh động phân tử của hệ, từ đó cản trở quá trình kết tủa của các phân tử dược chất. Kết quả nghiên cứu cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng hệ phân tán rắn trong việc cải thiện độ tan, độ hòa tan của ritonavir.

Từ khóa: Hệ phân tán rắn vô định hình, Ritonavir, độ tan biểu kiến, tốc độ hòa tan nội tại.

1. Giới thiệu

Ritonavir (RTV) là một thuốc điều trị HIV thuộc nhóm ức chế protease. Bên cạnh đó, RTV còn ức chế enzym CYP3A4 nên còn sử dụng phối hợp với các thuốc kháng HIV khác nhằm kéo dài thời gian tác dụng của thuốc [1]. RTV thuộc nhóm IV theo hệ thống phân loại sinh dược học (BCS), có độ tan trong nước kém và tính thấm qua màng sinh học thấp nên sinh khả dụng đường uống thấp [2]. Việc làm tăng độ hòa tan của dược chất là cần thiết để đảm bảo sinh khả dụng của thuốc và hiệu quả điều trị của thuốc.

Các biện pháp được sử dụng nhằm cải thiện độ hòa tan như giảm kích thước tiểu phân, dùng chất diện hoạt hoặc tạo phức, tạo hệ phân tán rắn (HPTR),... [3]. Trong đó, bào chế hệ phân tán rắn vô định hình là một trong những cách tiếp cận hiệu quả nhất trong việc tăng độ hòa tan và sinh khả dụng của các dược chất kém tan. Ở dạng bào

* Tác giả liên hệ.
Địa chỉ email: anhvq@hup.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.5064

chế này, các dược chất được chuyển thành dạng vô định hình có mức năng lượng cao hơn, nên dễ hòa tan vào dung dịch hơn và đặc biệt có thể làm tăng độ tan biểu kiến của dược chất. Tuy nhiên, dạng bào chế này gặp thách thức về độ ổn định lý hóa, dược chất có thể bị tái kết tinh hoặc chuyển dạng thù hình trong quá trình bảo quản [4, 5]. Vì vậy, việc sử dụng các chất mang polyme như PVP, HPMC, HPMC-AS đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định trạng thái vô định hình, ngăn tái kết tinh và duy trì trạng thái siêu bão hòa của dược chất [6].

Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu bào chế được hệ phân tán rắn chứa ritonavir bằng phương pháp tráng phim – bay hơi dung môi và khảo sát ảnh hưởng của các tá dược polyme đến đặc tính lý hóa của hệ phân tán rắn. Các đặc tính chất lượng quan trọng của hệ phân tán rắn như dạng thù hình của dược chất, độ tan biểu kiến, độ hòa tan nội tại, khả năng hòa tan-khuếch tán qua màng được đánh giá bằng các phương pháp phân tích hóa lý hiện đại. Kết quả của nghiên cứu này cung cấp các thông tin hữu ích trong việc phát triển và đảm bảo sinh khả dụng của các thuốc chứa ritonavir.

2. Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu

Ritonavir đạt tiêu chuẩn USP, được sản xuất bởi Hetero Labs Limited Ấn Độ. Các tá dược đều đạt tiêu chuẩn USP/NF, trong đó Copovidon, Eudragit E100, Eudragit L100 và Eudragit L100-55 có xuất xứ từ Đức; Hydroxypropyl methylcellulose acetat succinat (HPMCAS) và hydroxypropyl methylcellulose phthalat 55 (HPMCP 55) được sản xuất bởi Shin-Etsu, Nhật; polyvinylpyrrolidon (PVP K30) được mua từ Mỹ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp bào chế HPTR

Hệ phân tán rắn gồm 2 thành phần, dược chất RTV và chất mang polyme, được bào chế bằng phương pháp tráng phim - bay hơi dung môi. Quy mô bào chế 10 g/mẻ. Trước tiên, RTV được cân theo công thức và hòa tan hoàn toàn trong dung môi hữu cơ, sử dụng máy khuấy từ. Thêm từ từ polyme vào trong dung dịch trên, kết hợp khuấy trộn đến khi thu được hệ phân tán đồng nhất. Duy trì khuấy trộn trong ít nhất 1 giờ để polyme trương nở, hòa tan hoàn toàn, tạo thành dung dịch trong suốt. Sau đó, dàn đều dung dịch đó thành lớp mỏng, đều trên phiến kính và bay hơi dung môi bằng cách thổi khí nóng (40–45 °C) đến khi tạo thành lớp màng mỏng khô, rắn. Mẫu được thu gom và tiếp tục sấy ở 55 °C trong thời gian 6 giờ, đến khi khối lượng không đổi. HPTR sau đó được nghiền thành bột mịn bằng chày cối sứ, cho qua rây phù hợp và bảo quản trong 2 túi PE hàn kín, trong bình hút ẩm có chứa silicagel ở nhiệt độ phòng.

2.2.2. Phương pháp xác định độ tan biểu kiến của dược chất

Xác định độ tan biểu kiến của dược chất trong dung dịch chứa polyme: Dùng micropipet (loại 10 – 100 µL) nhỏ chính xác 20 µL dung dịch RTV 5 mg/ml trong ethanol 96% (DD1) kết hợp khuấy từ 300 vòng/phút vào 50 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,8 chứa polyme có nồng độ 0,5 mg/ml (DD2). Sau mỗi lần nhỏ, lấy khoảng 1,5 mL dịch và đo độ hấp thụ ánh sáng tại bước sóng 350 nm (bước sóng mà RTV không hấp thụ), sau đó trả lại dịch vào cốc. Tiếp tục thêm mẫu theo từng bước cho đến khi xuất hiện kết tủa làm dung dịch đục. Vẽ đồ thị phụ thuộc giữa độ hấp thụ tại 350 nm và nồng độ dung dịch RTV. Độ tan biểu kiến được xác định là nồng độ tương ứng tại điểm xuất hiện thay đổi đột ngột của mật độ quang do hiện tượng tán xạ ánh sáng khi tủa bắt đầu hình thành.

Xác định độ tan biểu kiến của dược chất khi được phân tán cùng polyme: Chuẩn bị dung dịch chứa đồng thời RTV và polyme trong ethanol 96% có nồng độ lần lượt là 5 mg/ml và 20 mg/ml (DD3). Sau đó, tiến hành tương tự như thí nghiệm trên nhưng sẽ nhỏ dung dịch RTV có chứa polyme vào 100 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (DD4).

Xác định độ tan biểu kiến của dược chất khi không có polyme: Tiến hành nhỏ dung dịch DD1 vào dung dịch đệm DD4, sau đó làm tương tự

như phương pháp xác định độ tan biểu kiến của dược chất trong dung dịch chứa polyme.

2.2.3. Phương pháp định lượng RTV bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao

Điều kiện phân tích sắc ký được tham khảo từ Dược điển Mỹ [7], có điều chỉnh để phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm. Mẫu được phân tích trên hệ thống HPLC Agilent 1200 Series (Agilent Technologies, Đức) được trang bị detector DAD và hệ thống tiêm mẫu tự động. Cột sắc ký được sử dụng là loại cột GL Sciences C18 (4,6 × 150 mm, 5 µm). Tín hiệu phân tích được phát hiện bằng detector UV ở bước sóng 215 nm. Pha động chạy sắc ký là hỗn hợp đệm phosphat pH 6,0: acetonitril (30:70, v/v). Quy trình phân tích được thực hiện với các thông số: tốc độ dòng 1 mL/phút, chế độ rửa giải đẳng dòng, thể tích tiêm mẫu 10 µL.

2.2.4. Phương pháp đánh giá độ hòa tan

Độ hòa tan của các mẫu được đánh giá trên hệ thống thử hòa tan (RC-6, Trung Quốc) sử dụng cánh khuấy. Các thông số thử hòa tan: tốc độ khuấy 100 vòng/phút, môi trường hòa tan: 500 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (riêng với HPTR chứa polyme Eudragit E100 sử dụng môi trường pH 1,2), nhiệt độ: 37,0 ± 0,5 ºC. Mẫu thử là mẫu bột chứa lượng dược chất tương đương 25 mg RTV; tại các thời điểm nhất định 5 phút, 10 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút; hút 5,0 mL dịch hòa tan để định lượng bằng HPLC, đồng thời bổ sung 5,0 mL môi trường mới vào mỗi cốc thử hòa tan. Tỷ lệ RTV đã hòa tan tại thời điểm thứ i (% RTV hòa tan) theo công thức:

$$\%\text{RTV hòa tan} = (500.\ C_i + 5.\ \sum_{j=0}^{i=1} C_j).\ \frac{100}{m}\ \%$$

Trong đó: C_i là nồng độ RTV trong môi trường hòa tan tại thời điểm i (µg/mL); m là tổng khối lượng RTV trong mẫu thử hòa tan (µg).

2.2.5. Phương pháp thử độ hòa tan nội tại

Tiến hành thử độ hòa tan nội tại trên hệ thống thử hòa tan bằng cánh khuấy với các thông số thử hòa tan giống phương pháp đánh giá độ hòa tan. Mẫu thử là 200 mg bột HPTR hoặc bột dược chất được nén thành viên hình trụ đường kính 9 mm với lực cố định 2000 N, sử dụng máy nén thủy lực. Viên nén sau đó được đặt trong giá giữ mẫu có cửa sổ, đảm bảo chỉ bề mặt hình tròn đường kính 9 mm tiếp xúc với môi trường hòa tan (dung dịch đệm phosphat pH 6,8 chứa 0,3% Tween). Nhờ đó, diện tích tiếp xúc của viên với môi trường hòa tan luôn cố định, tương ứng với diện tích hình tròn đường kính 9 mm. Tại các thời điểm xác định, dịch hòa tan được hút ra, lọc, pha loãng (nếu cần) và phân tích bằng HPLC.

Lượng RTV đã hòa tan tại thời điểm thứ i (Xi) được xác định theo công thức:

$$\text{Xi} = 500.C_i + 5.\ \sum_{j=0}^{i=1} C_j$$

Trong đó: X_i là lượng RTV hòa tan ở thời điểm i (mg); C_i là nồng độ RTV trong môi trường thử hòa tại thời điểm thứ i (mg/mL);

2.2.6. Phương pháp thử hòa tan – khuếch tán trên thiết bị khuếch tán ngang

Mô hình thử khuếch tán ngang bằng thiết bị side-by-side diffusion dùng để đánh giá đồng thời quá trình hòa tan và khuếch tán của dược chất qua màng, tương tự cơ chế hấp thu thuốc tại đường tiêu hóa. Thiết bị thử khuếch tán side-by-side gồm khoang cho và khoang nhận được ngăn cách bởi màng PTFE 0,2 µm. Môi trường khoang cho là dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và môi trường khoang nhận là dung dịch đệm pH 6,8 chứa 0,3% Tween 80 (riêng hệ Eudragit E100 dùng dung dịch HCl 0,1N pH 1,2).

Thí nghiệm được thực hiện với tốc độ khuấy duy trì ở 200 vòng/phút cho cả hai khoang, nhiệt độ thí nghiệm là 37,0 ± 0,5 °C. Mỗi khoang chứa 4 mL môi trường, khoang cho chứa bột phân tán rắn tương đương 4 mg ritonavir.

Tại các thời điểm 5, 15, 30, 60, 90 và 150 phút; hút 0,3 mL dịch tại khoang nhận để định lượng bằng HPLC, đồng thời bổ sung ngay lượng môi trường tương ứng. Lượng dược chất khuếch tán qua màng tại từng thời điểm được tính theo công thức:

$$X_i = 4.C_i + 0{,}3.\ \sum_{j=0}^{i=1} C_j$$

Trong đó: X_i là lượng RTV khuếch tán qua màng ở thời điểm i (µg); C_i là nồng độ RTV trong khoang nhận tại thời điểm thứ i (µg/mL);

2.2.7. Phương pháp khảo sát HPTR bằng kính hiển vi

Trong quá trình tạo HPTR, lấy khoảng 50 µL dung dịch chứa dược chất và polyme đã hòa tan hoàn toàn trong dung môi, nhỏ lên phiến kính và dàn mỏng. Sau đó, mẫu được làm bay hơi dung môi bằng cách thổi gió nóng, rồi tiếp tục sấy khô trong tủ sấy tĩnh với điều kiện sấy giống với quá trình bào chế HPTR. Tại các thời điểm xác định, mẫu được soi trên kính hiển vi kết nối với camera Eclipse Ci – L (Nikon, Nhật Bản), với độ phóng đại phù hợp.

2.2.8. Phương pháp nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Phân tích nhiệt của các mẫu được khảo sát bằng phương pháp nhiệt lượng quét vi sai sử dụng thiết bị DSC StarSystem (Mettler Toledo, Thụy sĩ). Trước khi phân tích, mẫu được nghiền nhẹ nhàng thành bột, tránh làm thay đổi dạng thù hình của mẫu. Cân chính xác một lượng mẫu tương ứng khoảng 3 – 5 mg RTV, sau đó đặt vào đĩa nhôm, ép hàn nắp, đục lỗ và gia nhiệt đến 200 ^oC với tốc độ 10 ^oC/phút. Khí N_2 được sử dụng làm khí quét với tốc độ dòng 30 mL/phút và tốc độ gia nhiệt được duy trì ở 10 ^oC/phút.

2.2.9. Phương pháp quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Cân lượng mẫu tương ứng khoảng 3-5 mg RTV được đặt lên cửa sổ phản xạ toàn phần trên module QTR-10 của hệ thống quét phổ hồng ngoại Affinity-IS FT-IR (Shimadzu, Nhật). Nén mẫu lên mặt cửa sổ bằng cách điều chỉnh hạ cần nén mẫu của thiết bị đến ngưỡng tối đa. Thực hiện đo phổ hồng ngoại của các mẫu HPTR và nguyên liệu trong dải số sóng 4000-400 cm^{-1}, độ phân giải 4 cm^{-1}, quét phổ 20 lần và lấy giá trị trung bình cho mỗi mẫu đo, tốc độ quay gương ở mức 2,8.

2.2.10. Phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD)

Phân tích XRD được thực hiện trên hệ thống nhiễu xạ D8 Advance (Bruker, Đức) ở 25 °C, độ phân giải 0,020°, góc quét 2θ từ 5° đến 60° với tốc độ quét 0,020°/giây. Mẫu bột được dàn đều và ép lên đĩa chứa trước khi đặt vào buồng đo. Trong quá trình phân tích, mẫu được chiếu tia X và ghi nhận cường độ nhiễu xạ tại các góc 2θ khác nhau.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được tính toán trên phần mềm Microsoft Excel. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình kèm độ lệch chuẩn (TB ± SD).

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Độ tan biểu kiến của ritonavir

Kết quả độ tan biểu kiến của RTV với các polyme được thể hiện ở Bảng 1.

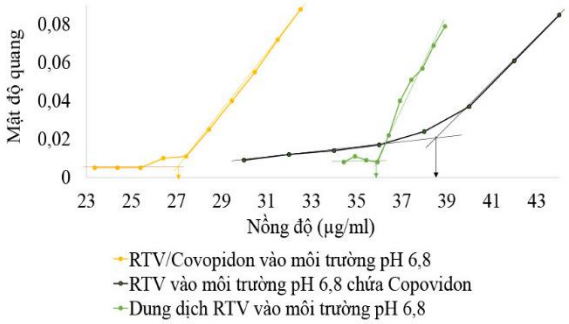
Bảng 1. Kết quả xác định độ tan biểu kiến của dược chất

TT	Loại polyme	Độ tan biểu kiến (µg/mL)	
		Polyme/môi trường	Polyme đồng hòa tan
1	Eudragit L100	36,0	27,0
2	Eudragit L100-55	28,0	28,0
3	PVP K30	32,0	32,0
4	Copovidon	38,7	27,0
5	HPMCAS-M	33,0	34,0
6	HPMC P55	32,0	30,0

Kết quả từ Bảng 1 cho thấy, độ tan biểu kiến của RTV trong dung dịch đệm phosphat pH 6,8 chứa polyme đạt 28,0-38,7 µg/mL tăng từ 22 đến 30 lần so với độ tan cân bằng của RTV dạng tinh thể là 1,25 µg/mL; giá trị tham chiếu do Anand và cộng sự báo cáo là 4,45 ± 0,33 µg/mL [8]. Độ tan vô định hình của RTV khi không có polyme là 36 µg/mL, các nghiên cứu trước đó cũng cho thấy khi có polyme, độ tan vô định hình đạt từ 27-37 µg/ml [6, 8]. Trong các polyme khảo sát, Copovidon (38,7 µg/ml) và Eudragit L100 (36,0 µg/ml) là hai polyme thể hiện khả năng cải thiện độ tan biểu kiến của RTV cao nhất và gần với giá trị tương đương độ tan vô định hình khi có mặt polyme. Điều này cho thấy, độ tan biểu kiến khi sử dụng polyme ở nồng độ này không cao hơn đáng kể so với độ tan biểu kiến của RTV khi không có polyme. Điều đó chứng

tỏ việc tăng độ tan biểu kiến chủ yếu đến từ dạng vô định hình, còn polyme không làm tăng độ tan biểu kiến của dược chất, mà polyme thể hiện khả năng ức chế quá trình kết tinh hoặc tương tác tốt với dược chất nhằm duy trì trạng thái siêu bão hòa của dung dịch.

Độ tan biểu kiến của RTV khi đưa đồng thời polyme và dược chất vào dung dịch đệm nằm trong khoảng 27 – 34 µg/ml, tăng lên so với dạng tinh thể (1,25 µg/mL) nhưng thấp hơn so với phương pháp đưa dược chất vào dung dịch môi trường chứa polyme (Hình 1). Điều này có thể do khi thêm đồng thời dược chất và polyme vào hệ đệm, nồng độ polyme giảm mạnh khi tiếp xúc với môi trường hòa tan. Nồng độ của polyme trong môi trường hòa tan thấp hơn rất nhiều so với trường hợp cho dung dịch dược chất vào môi trường chứa polyme. Điều đó dẫn đến tương tác phi hóa trị giữa dược chất và polyme giảm mạnh. Khi thêm từ từ dược chất vào dung dịch polyme, nồng độ polyme cao được duy trì trong suốt quá trình. Qua đó, cho thấy khả năng ức chế kết tinh của polyme phụ thuộc vào nồng độ polyme được duy trì trong môi trường hòa tan.

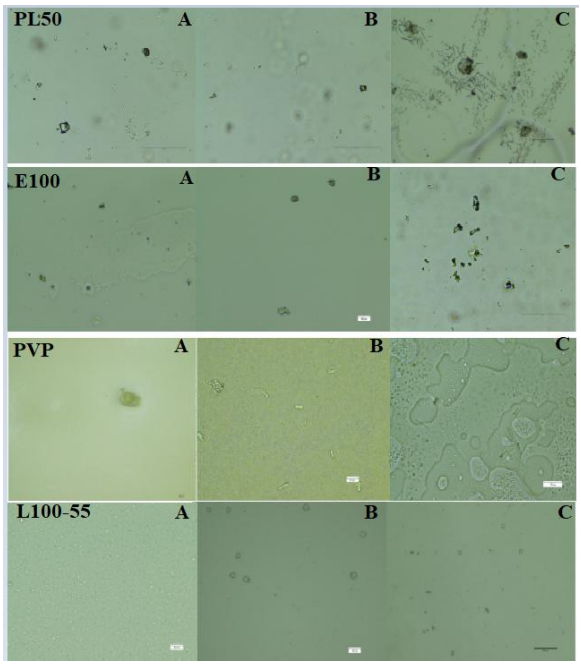


Hình 1. Đồ thị minh họa cách xác định độ tan biểu kiến của RTV ở các điều kiện khác nhau.

3.2. Bào chế và đánh giá các đặc tính lý hóa của HPTR

Các hệ phân tán rắn chứa 50% dược chất ritonavir được bào chế bằng phương pháp tráng phim - bay hơi dung môi với các loại chất mang polyme khác nhau bao gồm: Eudragit E100, Eudragit L100, Eudragit L100-55, HPMCAS-M, HPMC P55, PVP K30 và Copovidon, được ký hiệu lần lượt là E100, L100, L100-55, AS, P55, PVP và PL. Đối với chất mang Copovidon, hệ phân tán rắn được bào chế với 4 tỷ lệ dược chất là 10%, 20%, 30%, 50% với các ký hiệu PL10, PL20, PL30 và PL50.

Các mẫu dung dịch tráng phim chứa đồng thời polyme và dược chất đều là các chất lỏng, nhớt, trong suốt, dễ dàng tráng thành lớp mỏng trên phiến kính. Sau khi bay hơi dung môi, các mẫu thu được đều có dạng màng mỏng đồng nhất, trong suốt, có thể tách khỏi phiến kính bằng bàn cạo inox. Khi đã sấy loại hết dung môi, các hệ phân tán rắn thu được đều ở dạng các phiến phim giòn, dễ nghiền thành bột mịn.



Hình 2. Hình ảnh các mẫu HPTR soi bằng kính hiển vi vật kính x10 tại thời điểm: A: Ban đầu; B: Sau 3 tuần; C: Sau 6 tuần.

Các mẫu HPTR được dàn mỏng trên phiến kính và được quan sát theo thời gian nhằm đánh giá ảnh hưởng của thành phần công thức đến sự xuất hiện tinh thể trong quá trình bảo quản ở điều kiện độ ẩm thấp (trong lọ kín chứa silicagel, độ ẩm < 5%). Dựa vào hình ảnh các mẫu HPTR soi bằng kính hiển vi ở Hình 2, ta thấy thời điểm ban đầu, hầu hết các mẫu HPTR đều chưa xuất hiện tinh thể, ngoại trừ mẫu PL50 và E100 xuất hiện các tinh thể nhỏ. Sau 3 tuần, các mẫu L100,

L100-55, P55 không có sự xuất hiện của tinh thể trên vi trường quan sát, trong khi các mẫu E100 và AS đều có tinh thể mới xuất hiện. Đối với mẫu, PVP sự kết tinh diễn ra mạnh với mật độ tinh thể cao và bắt đầu có dấu hiệu tách pha. Sau 6 tuần, mẫu L100, L100-55, P55 chỉ có ít tinh thể và nhỏ, chứng tỏ khả năng ức chế kết tinh của các polyme tương ứng tốt; ngược lại, mẫu E100 và AS tăng mật độ tinh thể, còn mẫu PVP có sự kết tinh nhiều nhất, tinh thể lớn, dày đặc và sự tách pha rõ ràng. Chứng tỏ, PVP có khả năng ức chế kết tinh kém nhất, trong khi các mẫu L100, L100-55, P55 hạn chế việc tái kết tinh giúp duy trì trạng thái vô định hình. Sự kết tinh lại và tốc độ kết tinh lại được quyết định bởi các yếu tố: độ tan của dược chất trong polyme, mật độ phân tử chất tan và khả năng hạn chế độ linh động phân tử trong môi trường rắn (đóng băng phân tử).

Đối với các mẫu có cùng chất mang nhưng tỷ lệ khác nhau thì các mẫu có tỷ lệ dược chất thấp (mẫu dùng Copovidon 10% và 20% dược chất, PL10 và PL20) đều không quan sát thấy tinh thể hoặc rất ít tinh thể với kích thước nhỏ khoảng 20 µm sau 6 tuần. Mẫu có tỷ lệ dược chất cao (PL50) có nhiều tinh thể nhỏ, trải rộng khắp vi trường, mật độ và kích thước tăng dần theo thời gian. Kết quả thu được cho thấy rằng tỷ lệ dược chất quyết định đến sự kết tinh/kết tủa lại của dược chất. Chất mang Copovidon chỉ phù hợp để bào chế các hệ phân tán rắn vô định hình có tỷ lệ dược chất dưới 50% mà ít có sự tái kết tinh, điều này gợi ý rằng hàm lượng polyme cao trong hệ phân tán rắn có thể góp phần ức chế quá trình kết tinh của dược chất, giúp duy trì trạng thái vô định hình trong điều kiện bảo quản.

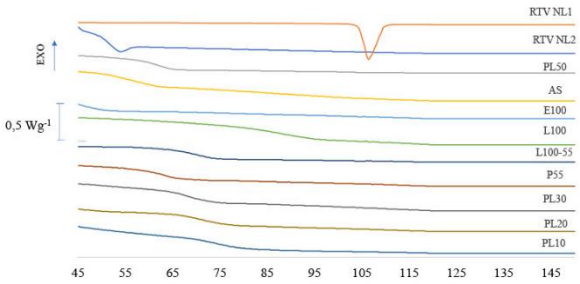
3.3. Dạng thù hình của ritonavir

Trên giản đồ phân tích nhiệt (Hình 3) cho thấy mẫu nguyên liệu RTV có một pic thu nhiệt sắc nhọn duy nhất ở 125 °C tương ứng với sự nóng chảy của RTV, gợi ý rằng nguyên liệu ban đầu tồn tại ở dạng tinh thể. Điều này được khẳng định bằng sự biến mất của pic nóng chảy trên giản đồ nhiệt của mẫu RTV vô định hình (mẫu được tạo thành bằng cách làm nóng chảy nguyên liệu, sau đó làm lạnh đột ngột trong thiết bị phân tích DSC). Các mẫu HPTR chứa RTV đều không có pic thu nhiệt trên giản đồ, chứng tỏ RTV có thể đã chuyển từ trạng thái tinh thể sang trạng thái vô định hình hoặc RTV đã được hòa tan trong cốt polyme. Tuy nhiên, khác với giản đồ nhiệt của RTV nguyên liệu, trên giản đồ nhiệt của mẫu RTV vô định hình và các mẫu HPTR đều có bước thay đổi nhiệt dung ở các nhiệt độ khác nhau (từ khoảng 60 ºC đến 120 ºC), tương ứng với nhiệt độ chuyển thể thủy tinh (Tg) của mẫu. Các mẫu HPTR đều có Tg cao hơn so với Tg của mẫu RTV vô định hình (khoảng 40 ºC), chứng tỏ polyme làm tăng Tg của RTV. Cùng một chất mang Copovidon, khi tỷ lệ dược chất giảm thì Tg của hệ tăng theo nguyên tắc Golden-Taylor.

$$Tg = \frac{m_1 \,.\, T_{g1} + m_2 \,.\, T_{g2}}{m_1 + m_2}$$

Trong đó, m_1 và T_{g1} là khối lượng và Tg của dược chất; m_2 và T_{g2} là khối lượng và Tg của chất mang polyme.

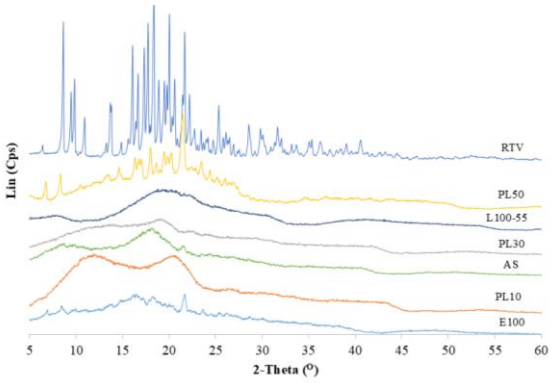
Sự tăng Tg của các mẫu HPTR sẽ làm giảm độ linh động của các phân tử RTV tự do phân tán trong hệ, nhờ đó làm chậm quá trình kết tinh lại và tăng độ ổn định của HPTR trong quá trình bảo quản. Khoảng cách giữa Tg của hệ và nhiệt độ bảo quản càng lớn, nguy cơ và tốc độ kết tinh lại của dược chất trong quá trình bảo quản càng giảm.



Hình 3. Phổ quét nhiệt vi sai của mẫu ritonavir nguyên liệu và các mẫu HPTR.

Trạng thái đa hình của RTV trong các mẫu HPTR cũng được đánh giá thông qua phổ nhiễu xạ tia X (XRD). Trên phổ nhiễu xạ tia X (Hình 4) của mẫu RTV nguyên liệu có các pic nhiễu xạ hẹp, sắc nhọn đặc trưng, cho thấy RTV tồn tại ở dạng tinh thể. Phổ nhiễu xạ đồ của các mẫu AS và L100-55 không có các pic mà xuất hiện dải

nhiễu trải rộng, chứng tỏ các HPTR này tồn tại ở dạng vô định hình hay RTV đã chuyển sang trạng thái vô định hình phân tán trong chất mang vô định hình. Nhiễu xạ đồ của mẫu PL50 (RTV chiếm 50%) vẫn còn các pic đặc trưng của tinh thể RTV nhưng có cường độ yếu hơn, chứng tỏ một phần RTV trong hệ tồn tại ở dạng tinh thể. Cùng chất mang Copovidon nhưng tỷ lệ dược chất thấp hơn (10% và 30%), không phát hiện được bất kỳ pic nhiễu xạ nào trên phổ nhiễu xạ của các mẫu HPTR này, chứng tỏ RTV đã chuyển hoàn toàn sang dạng vô định hình. Tuy không rõ ràng, phổ nhiễu xạ của mẫu E100 vẫn còn dấu hiệu của một số pic nhiễu xạ, chứng tỏ một phần nhỏ RTV vẫn tồn tại ở dạng tinh thể, điều này không phát hiện được bằng phương pháp quét nhiệt vi sai DSC.

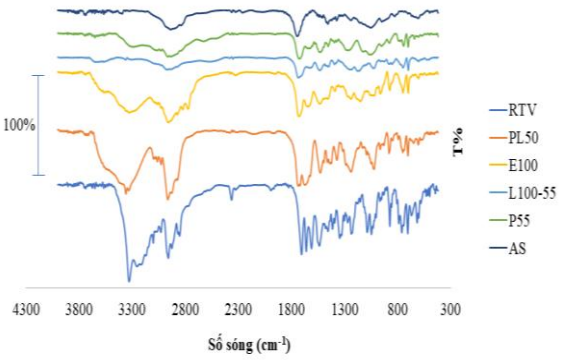


Hình 4. Phổ nhiễu xạ tia X của mẫu Ritonavir nguyên liệu và các mẫu HPTR.

Nhìn chung, hai phương pháp XRD và DSC đều cho thấy RTV chuyển từ dạng tinh thể sang dạng vô định hình ở hầu hết các mẫu HPTR. Tuy nhiên, phương pháp XRD có thể phát hiện các đỉnh nhiễu xạ mà DSC không phát hiện được. Ví dụ, các mẫu PL50 và E100 không thấy đỉnh thu nhiệt đặc trưng trên phổ DSC trong khi XRD vẫn ghi nhận các đỉnh nhiễu xạ, cho thấy tồn tại pha tinh thể. Nguyên nhân có thể do trong quá trình DSC, mẫu bị gia nhiệt, khiến polyme chảy ra và hòa tan tinh thể trước khi tinh thể kịp nóng chảy, làm mất tín hiệu thu nhiệt đặc trưng. Trong khi đó, XRD không gia nhiệt nên vẫn ghi nhận tín hiệu nhiễu xạ từ pha tinh thể. Ngoài ra, tỷ lệ của dược chất dạng tinh thể trong hỗn hợp có thể rất thấp, nằm dưới giới hạn phát hiện nhiệt của DSC.

3.4. Tương tác dược chất - polyme

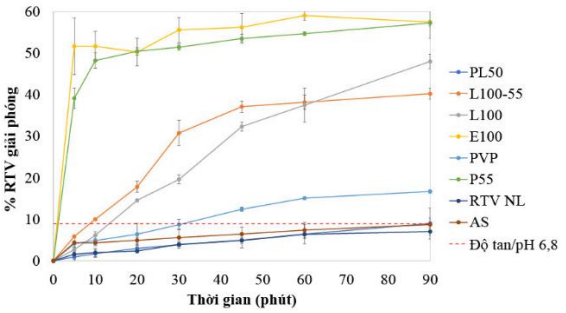
Trong nghiên cứu này, phổ FTIR được dùng để xác định khả năng tương tác phân tử giữa dược chất và polyme, mà không đi sâu vào phân tích cấu trúc của các chất. Kết quả phân tích phổ FTIR (Hình 5) cho thấy phổ FTIR của nguyên liệu có sự khác nhau nhất định so với phổ của một số HPTR và giữa các HPTR. Phổ FTIR của nguyên liệu RTV có một dải hấp thụ mạnh trong khoảng số sóng 3600–3100 cm^{-1}, đặc trưng cho các nhóm amin bậc nhất và nhóm OH trong phân tử. Đây là các nhóm chức có khả năng tham gia liên kết hydro và tương tác phi hóa trị với các chất khác. Trên phổ đồ của HPTR với polyme Copovidon và Eudragit E100, có thể thấy hầu như không có sự thay đổi của phổ FTIR ở vùng số sóng 3600–3100 cm^{-1}, chứng tỏ không có hoặc có với lực tương tác không đáng kể liên kết hydro hoặc các tương tác phi hóa trị của các nhóm -NH hoặc -OH trong phân tử RTV với các chất mang polyme. Ngược lại, trên phổ FTIR của các hệ phân tán rắn có polyme là HPMCAS, HPMCP 55 và Eudragit L100-55 (các polyme có nhóm chức carbonyl) gần như mất hẳn tín hiệu hấp thụ hồng ngoại ở khoảng số sóng này. Điều đó gợi ý rằng các nguyên tử H của các nhóm chức -NH và -OH đã tạo liên kết hydro với các nhóm chức carbonyl của phân tử các polyme trên.



Hình 5. Phổ FTIR của các mẫu HPTR và RTV nguyên liệu.

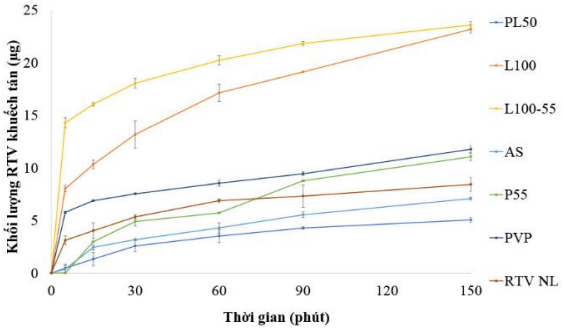
3.5. Ảnh hưởng của polyme đến độ hòa tan của dược chất từ HPTR

Đồ thị hòa tan (Hình 6) và hòa tan-khuếch tán (Hình 7) cho thấy việc sử dụng tá dược polyme giúp cải thiện đáng kể khả năng giải phóng dược chất bằng cách tạo ra và duy trì trạng thái siêu bão hòa so với RTV nguyên liệu. Độ hòa tan của các mẫu được thể hiện tại Hình 6 cho thấy, các mẫu hệ HPTR sử dụng polyme HPMC P55, Eudragit E100, L100 và L100-55 có sự cải thiện rõ rệt nhất về cả tốc độ và mức độ giải phóng. Cụ thể, mẫu HPMC P55 và Eudragit E100 đạt tỷ lệ giải phóng cao nhất, khoảng 55 – 60% sau 90 phút, cao gấp 8 lần so với mẫu ritonavir nguyên liệu. Tiếp theo là các mẫu L100 và L100-55 với tỷ lệ giải phóng đạt từ 40% đến 50%, gấp khoảng 6 lần so với dược chất ban đầu. Ngược lại, các mẫu HPMCAS (AS) và PL50 (Copovidon 50%) nằm ở mức rất thấp, chỉ đạt khoảng 9% sau 90 phút, tương đương với RTV nguyên liệu. Khi quan sát các mẫu AS và PL50 trong quá trình hòa tan, thấy rằng có hiện tượng kết tụ và vón cục của các tiểu phân HPTR. Hiện tượng này làm diện tích bề mặt tiếp xúc của HPTR và môi trường hòa tan giảm nhiều lần, do đó làm chậm tốc độ hòa tan của các mẫu này.



Hình 6. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của RTV trong các polyme khác nhau theo thời gian trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 và HCl pH 1,2 (n=3). Đường màu đỏ (độ tan/pH 6,8) thể hiện độ tan bão hòa của dược chất RTV ở pH 6,8.

Kết quả đánh giá khả năng hòa tan - khuếch tán nối tiếp của các mẫu bằng thiết bị Side-By-Side được trình bày trong Hình 7. Kết quả thí nghiệm cho thấy, sau 150 phút, mẫu E100 có kết quả hòa tán – khuếch tán RTV vượt xa các mẫu còn lại với lượng dược chất khuếch tán qua màng đạt 145 µg. Điều này được giải thích do RTV tan tốt trong môi trường acid, nên mẫu thử E100 với môi trường hòa tan là dung dịch HCl có pH 1,2 sẽ có nồng độ RTV tự do trong môi trường hòa tan rất cao, dẫn đến khả năng khuếch tan qua màng của RTV vượt trội so với các mẫu khác (đều thử ở môi trường hòa tan pH 6,8, là môi trường RTV rất ít tan).



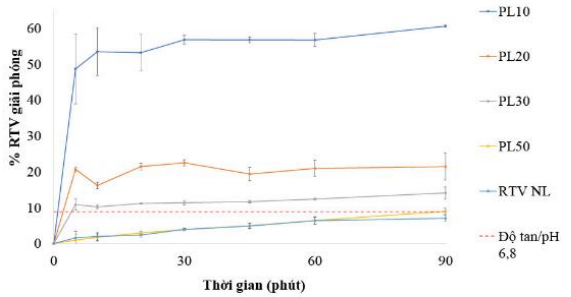
Hình 7. Đồ thị biểu diễn khả năng hòa tan – khuếch tán theo thời gian của RTV từ các mẫu chứa polyme khác nhau theo thời gian trong môi trường đệm pH 6,8 và HCl pH 1,2 (n=3).

Các mẫu HPTR L100-55 và L100 có lượng dược chất khuếch tán qua màng đạt khoảng 23 µg sau 150 phút, cao gấp ba lần ritonavir nguyên liệu (đạt 8,43 µg). Mẫu PVP và P55 có lượng dược chất khuếch tán qua màng cao hơn so với mẫu RTV nguyên liệu, đạt khoảng 11 µg. Các mẫu AS và PL50 có độ hòa tan – khuếch tán thấp nhất và thấp hơn mẫu nguyên liệu, chỉ đạt 5–7 µg. Nhìn chung, xu hướng ảnh hưởng của polyme trong phép thử hòa tan – khuếch tán giống với kết quả khi thử hòa tan thông thường.

3.6. Ảnh hưởng của tỷ lệ dược chất đến độ hòa tan của HPTR

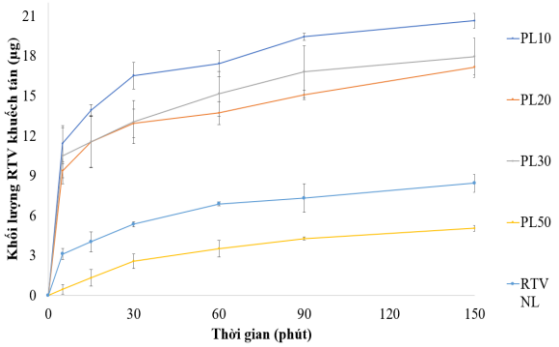
Quá trình hòa tan của các mẫu HPTR diễn ra nhanh khi các mẫu có tỷ lệ dược chất thấp nhưng bị giảm khi tỷ lệ dược chất cao. Điều này được thể hiện rõ trong Hình 8, biểu diễn phần trăm RTV được giải phóng theo thời gian. Quan sát đồ thị, cho thấy mẫu PL10 vẫn có độ hòa tan cao nhất khi đạt tỷ lệ giải phóng hơn 60% sau 90

phút, cao gấp 8,5 lần so với mẫu nguyên liệu. Độ hòa tan giảm khi tăng tỷ lệ dược chất trong hệ phân tán rắn, với mẫu PL20 đạt khoảng 22% và PL50 chỉ đạt khoảng 9% sau 90 phút. Nguyên nhân giúp mẫu tải lượng thấp (PL10) đạt kết quả tốt là do polyme hòa tan nhanh đã kéo theo dược chất vào dung dịch theo cơ chế giải phóng đồng tan. Sự giải phóng đồng thời này gợi ý rằng có sự tồn tại của tương tác giữa dược chất kỵ nước và polyme ưa nước, các tương tác này được duy trì trong quá trình hydrat hóa và giải phóng dược chất làm cản trở quá trình AAPS dẫn đến sự giải phóng đồng thời của dược chất và polyme. Ngược lại, ở các mẫu tải lượng cao (30–50%), hiện tượng tách pha vô định hình – vô định hình dễ xảy ra, tạo nồng độ dược chất lớn trên bề mặt tiểu phân. Lớp bề mặt giàu dược chất này nhanh chóng kết tinh lại hoặc tạo thành lớp vỏ kỵ nước, đóng vai trò rào cản vật lý ngăn nước xâm nhập và cản trở polyme hòa tan. Tỷ lệ dược chất 10% được xác định là tỷ lệ tối ưu để duy trì trạng thái siêu bão hòa và tối đa hóa khả năng giải phóng RTV.



Hình 8. Độ hòa tan của RTV từ các mẫu có tải lượng dược chất khác nhau trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 (n=3).

Hình 9 cho thấy khả năng khuếch tán RTV thì mẫu PL10 có hiệu quả khuếch tán RTV cao nhất (khoảng 20 µg) và mẫu chứa 50% dược chất thì có khả năng khuếch tán (khoảng 5 µg) thấp hơn cả RTV nguyên liệu (khoảng 7 µg) sau 150 phút. Kết quả này gợi ý rằng, lượng RTV khuếch tán qua màng phụ thuộc vào khả năng hòa tan trong khoang cho. Mẫu chứa 10% dược chất (PL10) đạt trạng thái siêu bão hòa cao hơn nên tạo ra lực khuếch tán lớn hơn dẫn tới lượng thuốc khuếch tán qua màng là cao nhất. Ngoài ra, mẫu có tỉ lệ dược chất thấp không ngăn cản sự hòa tan của polyme trong môi trường nhờ đó duy trì gradient nồng độ giữa hai bên màng làm tăng quá trình khuếch tán. Ngược lại, ở các mẫu có tỷ lệ dược chất cao có thể gần với giới hạn độ tan của polyme, làm tăng nguy cơ tách pha vô định hình – vô định hình ngăn cản sự giải phóng đồng thời dược chất và polyme.



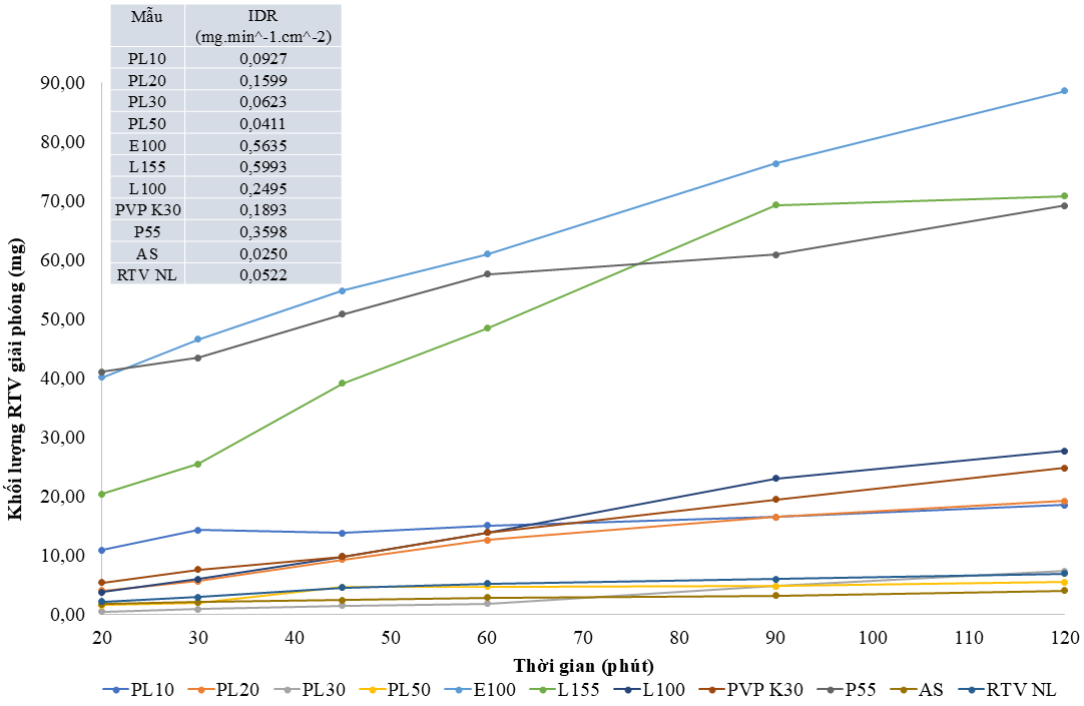
Hình 9. Đồ thị biểu diễn khả năng hòa tan-khuếch tán của RTV theo thời gian của 5 mẫu với tải lượng dược chất khác nhau trong đệm phosphat pH 6,8 (n=3).

3.7. Độ hòa tan nội tại của HPTR

Tốc độ hòa tan nội tại (IDR) là tốc độ hòa tan của một hoạt chất tinh khiết khi được nén thành viên dưới điều kiện diện tích bề mặt tiếp xúc không đổi. IDR phản ánh trực tiếp động học hòa tan của HPTR mà không bị ảnh hưởng bởi kích thước tiểu phân. Lượng dược chất hòa tan tích lũy trên mỗi đơn vị diện tích bề mặt viên nén được biểu diễn theo thời gian. Sau đó, thực hiện hồi quy tuyến tính và IDR được xác định từ hệ số góc của đường hồi quy, biểu thị khối lượng chất hòa tan trên đơn vị thời gian và trên đơn vị diện tích bề tiếp xúc [9-11]. Kết quả đánh giá tốc độ hòa tan nội tại RTV theo thời gian được thể hiện ở Hình 10.

Kết quả từ Hình 10 cho thấy sự khác biệt rõ rệt về khả năng giải phóng ritonavir giữa các hệ phân tán rắn. Mẫu E100 có hệ số góc cao nhất (0,5993) gấp khoảng 11 lần so với mẫu RTV nguyên liệu (0,0522), tiếp theo là mẫu L100-55 và P55. Lượng RTV giải phóng trong mẫu E100

cao nhất (~88,5 mg), tiếp theo là mẫu L155 và P55 với mức giải phóng khoảng 70 mg, cao gấp 20 lần so với RTV nguyên liệu (6,91 mg). Kết quả này gợi ý rằng, các polyme phân tán nhanh trong môi trường nên giúp cho lượng dược chất giải phóng ban đầu cao, ngoài ra, các polyme còn giúp phân tán RTV ở dạng vô định hình, tăng nồng độ cục bộ và tạo dung dịch siêu bão hòa. Hơn nữa, nhờ mạng lưới polyme ức chế tái kết tinh và kéo dài thời gian duy trì trạng thái vô định hình.



Hình 10. Đồ thị biểu diễn tốc độ hòa tan nội tại của RTV từ mẫu nguyên liệu và các mẫu HPTR chứa thành phần khác nhau. Hình nhỏ phía trái thể hiện tốc độ hòa tan nội tại (hệ số góc của đường biểu diễn khối lượng RTV đã hòa tan theo thời gian, chỉ tính ở phần tuyến tính).

Các mẫu HPTR PL50 và AS có tốc độ hòa tan thấp hơn cả RTV nguyên liệu với hệ số góc lần lượt là 0,0411 và 0,0250. Lượng hòa tan sau 120 phút của mẫu PL50 và AS lần lượt là 5,49 mg; 4,02 mg. Trong khi hòa tan, có hiện tượng trương nở và vón cục ở mẫu PL50 và AS khi tiếp xúc với môi trường hòa tan, tạo phức hợp polyme – dược chất hình thành trên bề mặt, dẫn đến ngăn cản dược chất được hòa tan ra môi trường.

Mẫu PL10 và PL20 cho thấy tốc độ và mức độ giải phóng tốt hơn so với mẫu PL30, PL50. Ở tỷ lệ dược chất thấp, khả năng giải phóng của HPTR phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của polyme. Khi polyme tiếp xúc với môi trường hòa tan, polyme dễ dàng hòa tan, mang theo các phân tử dược chất vào dung dịch, giúp tăng khả năng giải phóng RTV và duy trì trạng thái siêu bão hòa trong dung dịch. Tuy nhiên, khi tăng nồng độ dược chất, tồn tại sự cạnh tranh giữa quá trình hòa tan và sự tách pha trong quá trình hydrat hóa, trong khi đó quá trình tách pha trở thành bước giới hạn ở hàm lượng dược chất cao, dẫn đến sự giải phóng không đồng thời của dược chất và polyme làm giảm tốc độ và mức độ hòa tan. Khi tiếp xúc với môi trường, RTV ở bề mặt có xu hướng kết tinh lại hoặc tạo thành một lớp kỵ nước, có thể gây cản trở quá trình nước xâm nhập và ngăn polyme hòa tan, làm lượng dược chất giải phóng vào môi trường giảm. Do đó, cả bản chất và tỷ lệ dược chất đều là những yếu tố quyết định cơ chế và khả năng giải phóng của RTV.

4. Bàn luận

Phương pháp tráng phim – bay hơi dung môi được sử dụng trong nghiên cứu này là một phương pháp đơn giản, dễ thực hiện và tạo cơ chế hình thành hệ phân tán rắn tương tự phương pháp phun sấy; tuy nhiên, phun sấy có tốc độ loại bỏ dung môi nhanh hơn nhờ diện tích bề mặt lớn, do đó có thể ngăn chặn kết tinh dược chất trong quá trình bay hơi dung môi. Phương pháp tráng phim – bay hơi dung môi vẫn phù hợp để so sánh tương đối các hệ phân tán rắn và sàng lọc thành phần cũng như tỷ lệ các thành phần trong công thức. Trong nghiên cứu, các hệ phân tán rắn chứa ritonavir (RTV) đã được bào chế thành công bằng phương pháp này; ritonavir trong hầu hết các hệ đã chuyển từ dạng tinh thể sang trạng thái vô định hình, ngoại trừ mẫu chứa 50% Copovidon.

Nghiên cứu này chỉ ra độ tan biểu kiến của RTV dạng tinh thể và dạng vô định hình lần lượt là 1,25 µg/mL; 38,7 µg /mL. Khi dược chất ở dạng vô định hình các phân tử sắp xếp không có trật tự, năng lượng tự do lớn hơn dạng tinh thể nên các phân tử dễ tách ra khỏi pha rắn vào dung dịch dẫn đến độ tan biểu kiến tăng và tạo dung dịch siêu bão hòa. Tuy nhiên dung dịch siêu bão hòa có thể bị hạn chế bởi quá trình kết tinh lại hoặc hiện tượng phân tách lỏng–lỏng. Khi đó, polyme đóng vai trò then chốt bằng cách tương tác phi hóa trị với dược chất, ức chế tạo mầm và giảm độ linh động phân tử, từ đó kéo dài thời gian duy trì siêu bão hòa.

Tỷ lệ RTV trong công thức đóng vai trò quyết định đối với khả năng hòa tan và cơ chế giải phóng theo 3 trường hợp. Thứ nhất, khi dược chất hòa tan và khuếch tán ra môi trường trước polyme (dược chất hòa tan nhanh hơn polyme), hiện tượng này thường dẫn đến giải phóng ban đầu cao nhưng dễ gây kết tinh bề mặt và giảm độ ổn định siêu bão hòa về lâu dài. Thứ hai, tỷ lệ RTV thấp (PL10 và PL20) polyme hòa tan kéo theo phân tử dược chất vào dung dịch (giải phóng đồng tan), tạo điều kiện cho nồng độ hòa tan cao và duy trì trạng thái siêu bão hòa nếu polyme ức chế kết tinh; đây là cơ chế mong muốn khi tỷ lệ polyme đủ lớn để phân tán và ổn định dược chất. Đối với mẫu chứa PL30, PL50, tỷ lệ RTV tăng, RTV có xu hướng tập trung và tạo lớp kết tủa hoặc màng kỵ nước trên bề mặt, gây trương nở, vón cục và ngăn cản polyme tiếp xúc với dung môi, hình thành hàng rào vật lý ngăn cản nước xâm nhập và cản trở polyme hòa tan, từ đó làm giảm đáng kể tốc độ và mức độ hòa tan.

Hình 8 mô tả kết quả thử độ hòa tan của các công thức trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 không chứa chất diện hoạt. Hai mẫu PL 10 và PL 20 đều sử dụng polyme là Copovidon, là polyme thân nước, do vậy, tốc độ hòa tan của polyme vào môi trường ảnh hưởng trực tiếp đến sự hòa tan dược chất. Mẫu PL 10 chứa tỷ lệ Copovidon cao hơn, tốc độ hòa tan polyme nhanh hơn, kéo theo dược chất hòa tan nhanh hơn. Đồng thời, do dược chất và Copovidon có tương tác liên phân tử, nồng độ polyme hòa tan ở lượng lớn có tác dụng ức chế sự kết tủa dược chất, duy trì trạng thái siêu bão hòa tốt. Khi tăng tỷ lệ dược chất (mẫu PL20), nồng độ dược chất lớn (ritonavir là chất thân dầu), giảm khả năng hòa tan polyme, từ đó làm tăng nguy cơ tách pha vô định hình – vô định hình, giảm khả năng ổn định trạng thái siêu bão hòa, do vậy, độ hòa tan dược chất thấp hơn. Phương pháp thử hòa tan cũng đánh giá tổng lượng dược chất ở các dạng cấu trúc rất nhỏ, bao gồm dược chất dạng tự do, dược chất nằm trong micel hoặc dược chất tồn tại dưới dạng các tiểu phân keo, mầm tinh thể… Điều này khác với phương pháp thử hòa tan - khuếch tán, trong đó khối lượng dược chất trong khoang nhận là kết quả chủ yếu của quá trình khuếch tán dược chất ở dạng tự do qua màng. Hơn nữa, trong thí nghiệm đánh giá hòa tan khuếch tán (Hình 9), môi trường khoang cho không chứa chất diện hoạt, do vậy nồng độ dược chất dạng tự do trong khoang cho sẽ gần với độ tan vô định hình của dược chất. Vì vậy, gradient nồng độ giữa hai bên màng và lượng dược chất khuếch tán qua màng giữa hai mẫu PL10 và PL20 là gần như nhau. Tween 80 trong khoang nhận cũng có thể khuếch tán một phần qua màng sang khoang cho, có tác dụng tăng thấm ướt và cải thiện khả năng hòa tan, làm giảm sự khác biệt về khả năng hòa tan giữa các mẫu. Do đó, mặc

dù PL10 có độ hòa tan cao hơn nhiều so với PL20, lượng ritonavir khuếch tán của hai mẫu lại tương đối gần nhau (Hình 9).

Phân tích tương tác cho thấy ritonavir tương tác phi hóa trị với nhóm chức carboxylic của một số polyme như Eudragit L100, HPMCAS và HPMCP; các tương tác này không làm thay đổi bản chất hóa học của hoạt chất nhưng góp phần giảm độ linh động của phân tử trong mạng lưới polyme, từ đó ngăn cản quá trình kết tinh trong bảo quản và tăng khả năng duy trì trạng thái siêu bão hòa trong dung dịch bằng cách giảm độ linh động của các phân tử tự do.

5. Kết luận

Trong nghiên cứu này, các hệ phân tán rắn chứa ritonavir sử dụng các chất mang polyme khác nhau đã được bào chế thành công bằng phương pháp tráng phim – bay hơi dung môi. Kết quả phân tích cho thấy ritonavir đã chuyển từ trạng thái tinh thể sang trạng thái vô định hình trong hầu hết các hệ phân tán rắn, ngoại trừ mẫu chứa 50% Copovidon. Phân tích phổ hồng ngoại chỉ ra sự hình thành các tương tác phi hóa trị giữa ritonavir và nhóm chức carboxylic của các polyme Eudragit L100, HPMCAS và HPMCP. Trong số các polyme được khảo sát, HPMCAS và Copovidon cho khả năng cải thiện độ tan biểu kiến của ritonavir tốt nhất, với mức tăng khoảng 22-30 lần so với dược chất ở dạng tinh thể. Bên cạnh đó, tất cả các hệ phân tán rắn đều làm tăng đáng kể độ hòa tan của ritonavir và duy trì trạng thái siêu bão hòa trong suốt thời gian khảo sát trong môi trường thử nghiệm.

Tài liệu tham khảo

[1] Ministry of Health, Vietnamese National Drug Formulary, Science and Technics Publishing House, Ha Noi, 2022 (in Vietnamese).

[2] M. U. Nayan, B. Sillman, M. Hasan, S. Deodhar, S. Das, A. Sultana et al, Advances in Long-Acting Slow Effective Release Antiretroviral Therapies for Treatment and Prevention of HIV Infection, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 200, 2023, https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115009

[3] R. Malkawi, W. I. Malkawi, Y. Al-Mahmoud, J. Tawalbeh, Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present and Future, Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, 2022, https://doi.org/10.1155/2022/5916013

[4] D. V. Tu, V. D. M. Guy, The Role of the Carrier in the Formulation of Pharmaceutical Solid Dispersions. Part I: Crystalline and Semi-Crystalline Carriers, Expert Opinion on Drug Delivery, Vol. 13, No. 11, 2016, pp. 1583-1594, https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198768.

[5] S.V. Bhujbal, B. Mitra, U. Jain, Y. Gong, A. Agrawal, S. Karki et al, Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersion: A Review of Manufacturing Strategies, Acta Pharmaceutica Sinica B, Vol. 11, No. 8, 2021, pp. 2505-2536, https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.0146

[6] H. S. Purohit, L. S. Taylor, Phase Behavior of Ritonavir Amorphous Solid Dispersions During Hydration and Dissolution, Pharmaceutical Research, Vol. 34, 2017, pp. 2842-2861, https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.006

[7] United States Pharmacopeial Convention, United States Pharmacopeia and National Formulary, United States Pharmacopeia, Rockville, 2025.

[8] V. S. K. Anand, S. D. Sakhare, K. N. Sree, A. R. Nair, K. R. Varma, K. Gourishetti et al, The Relevance of Co-amorphous Formulations to Develop Supersaturated Dosage Forms: In-vitro, and Ex-vivo Investigation of Ritonavir-Lopinavir Co-Amorphous Materials, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 123, 2018, pp. 124-134, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.046.

[9] M. K. Riekes, G. Kuminek, G. S. Rauber, S. L. Cuffini, H. K. Stulzer, Development and Validation of an Intrinsic Dissolution Method for Nimodipine Polymorphs, Central European Journal of Chemistry, Vol. 12, 2014, pp. 549-556, https://doi.org/ 10.2478/s11532-014-0511-9

[10] M. G. Issa, H. G. Ferraz, Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with The Biopharmaceutics Classification System, Dissolution Technol, Vol. 18, No. 3, 2011, pp. 6-13, https://doi.org/10.14227/DT180311P6.

[11] A. Teleki, O. Nylander, C. A. Bergström, Intrinsic Dissolution Rate Profiling of Poorly Water-soluble Compounds in Biorelevant Dissolution Media, Pharmaceutics, Vol. 12, No. 6, 2020, https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060493.