



Original Article

Enhancement of Dissolution of Atorvastatin Tablets by Using Self-emulsifying Microemulsion Technology

Tran The Huy¹, Pham Thi To Lien², Nguyen Ngoc Nha Thao^{2,*}

¹ADC Group, 101 Phan Dinh Phung, Ninh Kieu, Can Tho, Vietnam

²Can Tho University of Medicine and Pharmacy, 179 Nguyen Van Cu, Ninh Kieu, Can Tho, Vietnam

Received 26 April 2024

Revised 6 August 2024; Accepted 20 December 2024

Abstract: Atorvastatin is a first-line drug in the treatment of hyperlipidemia. However, the poor water-solubility of atorvastatin affects its bioavailability. Formulating a self-emulsifying microemulsion system (SMEDDS) before combining and compressing tablets helps to increase dissolution and stability and is the simple preparation method chosen in this study. Objective: to improve the dissolution of tablets containing atorvastatin. Material and Methods: Atorvastatin raw materials (China) were provided by ADC Co., Ltd. Research. SMEDDSs consisting of a mixture of oil, surfactant, and cosurfactant, when diluted with an aqueous medium, spontaneously formed fine o/w microemulsion with less than 100 nm in droplet size were surveyed. Then, SMEDDS-containing tablets were prepared using the direct compression method. Results: M3F4 (Capryol 90 – 20%, Cremophor RH40 – 40%, and propylene glycol – 40%) was the SMEDDS formulation that met the criteria for durability in different environments. M3F4's particle size was 22.08 nm. The combined tablet formulation including Avicel PH102, Syloid xdp 3050:SMEDDS (1:1), polyvinyl pyrrolidone 30, sodium starch glycolate, talc, and magnesium stearate improved dissolution (99.42% after 30 minutes) compared with the formulation containing ingredients (29.76% after 30 minutes). The dissolution of atorvastatin tablets was improved by the self-microemulsification technique.

Keywords: Atorvastatin, dissolution enhancement, self-emulsifying microemulsion system.

* Corresponding author.

E-mail address: nnnthao@ctump.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4604>

Nghiên cứu cải thiện độ hòa tan viên nén chứa atorvastatin bằng kỹ thuật bào chế hệ tự vi nhũ hóa

Trần Thế Huy¹, Phạm Thị Tố Liên², Nguyễn Ngọc Nhã Thảo^{2,*}

¹ADC Group, 101 Phan Đình Phùng, Ninh Kiều, Cần Thơ, Vietnam

²Can Tho University of Medicine and Pharmacy, 179 Nguyen Van Cu, Ninh Kiều, Cần Thơ, Vietnam

Nhận ngày 26 tháng 4 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 6 tháng 8 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 12 năm 2024

Tóm tắt: Atorvastatin là thuốc hàng đầu trong điều trị tăng lipid máu. Tuy nhiên, khả năng hòa tan trong nước kém của atorvastatin ảnh hưởng đến sinh khả dụng của nó. Xây dựng hệ thống vi nhũ tự nhũ hóa (SMEDDS) trước khi trộn và dập viên giúp tăng độ hòa tan, độ ổn định và là phương pháp bào chế đơn giản được lựa chọn trong nghiên cứu này. Mục tiêu của nghiên cứu là cải thiện độ hòa tan của viên nén chứa atorvastatin. Nguyên liệu Atorvastatin (Trung Quốc) do ADC Co., Ltd. Research cung cấp; SMEDDS bao gồm hỗn hợp dầu, chất hoạt động bề mặt và chất hoạt động bề mặt, khi pha loãng với môi trường nước, tự hình thành vi nhũ tương mịn với kích thước giọt nhỏ hơn 100 nm đã được khảo sát; sau đó viên nén chứa SMEDDS được bào chế bằng phương pháp nén trực tiếp. Kết quả cho thấy M3F4 (Capryol 90 – 20%; Cremophor RH40 – 40%; propylene glycol – 40%) là công thức SMEDDS đáp ứng tiêu chí về độ bền trong các môi trường khác nhau. Kích thước hạt của M3F4 là 22,08 nm. Công thức viên phối hợp bao gồm Avicel PH102, Syloid xdp 3050: SMEDDS 1:1, polyvinyl pyrrolidon 30, natri tinh bột glycolat, talc và magie stearat cải thiện độ hòa tan (99,42% sau 30 phút) so với công thức chứa nguyên liệu (29,76% sau 30 phút). Độ hòa tan của viên atorvastatin được cải thiện thành công trong nghiên cứu bằng việc áp dụng kỹ thuật tự vi nhũ hóa.

Từ khóa: Atorvastatin, cải thiện độ hòa tan, hệ tự vi nhũ hóa.

1. Mở đầu

Atorvastatin là một trong những thuốc nhóm statin được dùng phổ biến nhất để điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. Tuy nhiên, atorvastatin lại kém tan trong nước và không bền ở pH thấp. Độ tan kém dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối thấp (12%) cùng với độ thanh thải trước hệ thống cao hơn (>80%) [1]. Để tăng tối đa độ hấp thu atorvastatin đã có nhiều phương pháp được áp dụng như tạo hệ phân tán rắn, tạo phức với beta cyclodextrin, nano hóa, sử dụng hệ tự vi nhũ hóa,... [2-8]. Các tinh thể nano atorvastatin được điều chế bằng cách sử dụng poloxamer-188 làm

chất ổn định thông qua kỹ thuật đồng nhất áp suất cao, sau đó là đông khô đã cải thiện đáng kể về độ hòa tan trong dạ dày (~40 lần) [1]. Kỹ thuật tạo hệ phân tán rắn cũng được ghi nhận giúp cải thiện độ hòa tan của atorvastatin [2]. Các chất mang được sử dụng gồm Soluplus [3] hoặc Pentaerythritol-Eudragit RS100 [4]. Bên cạnh đó, hệ tự vi nhũ hóa hoặc bào chế vi nhũ tương đã chứng minh được hiệu quả cải thiện sinh khả dụng cho các thuốc khó tan trong nước, có tính thân dầu cao với ưu điểm là được chất đã được hòa tan trong lipid cũng được áp dụng [5-8], các hệ tự vi nhũ hóa khi gặp môi trường tiêu hóa sẽ tự nhũ hóa tạo ra vi nhũ tương có kích thước

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nnnthao@ctump.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4604>

nanomet, làm tăng diện tích tiếp xúc và tăng sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên, để ứng dụng kỹ thuật tự vi nhũ hoá trong cải thiện độ tan của atorvastatin với khả năng tải cao để có thể ứng dụng bào chế viên nén, việc nghiên cứu đầy đủ từ bào chế hệ đến giai đoạn dập viên là điều cần thiết. Mục tiêu chính của nghiên cứu là xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ tự vi nhũ chứa atorvastatin; ứng dụng hệ bào chế được để nghiên cứu bào chế viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin.

2. Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu, hoá chất, thiết bị nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu, hoá chất

Atorvastatin calcium (Trung Quốc), tá dược cung cấp bởi công ty Gattefosse: Labrasol, Labrafil, Transcutol HP, Capryol 90; tá dược cung cấp bởi công ty BASF: Cremophor RH40, Cremophore EL; PEG 400, propylene glycol, Tween 20 (Trung Quốc), Syloid xdp 3050 (Grace – Mỹ). Tất cả đều đạt chuẩn dược dụng. Các hóa chất đạt chuẩn phân tích.

2.1.2. Thiết bị nghiên cứu

Máy dập viên xoay tròn Rimex (nước sản xuất: Ấn Độ); máy đo độ hòa tan Pharmatest (nước sản xuất: Đức), máy đo quang Hitachi (nước sản xuất: Nhật), máy đo kích thước tiểu phân Zetasizer của Malvern (nước sản xuất: Anh).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin

Khảo sát độ tan của atorvastatin trong các tá dược

Độ tan của atorvastatin trong các pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt được xác định bằng phương pháp quá bão hòa từ đó lựa chọn các tá dược có tiềm năng dùng để điều chế SMEDDS.

Xây dựng công thức và phương pháp bào chế SMEDDS chứa atorvastatin

- Khảo sát giản đồ pha từ các tá dược được chọn. Giản đồ pha được xây dựng bằng phương pháp chuẩn độ nước cất được thêm vào hệ chất mang (gồm 3 thành phần: dầu - chất diện hoạt - đồng dung môi) để thử khả năng tạo thành hệ tự vi nhũ hóa khi không có atorvastatin với mục đích lựa chọn tỉ lệ tối ưu giữa chất diện hoạt và đồng dung môi cho hệ. Dựa trên việc khảo sát độ tan của atorvastatin trong các chất mang, ta lựa chọn được dầu, chất diện hoạt, chất đồng dung môi có khả năng hòa tan cao nhất atorvastatin để xây dựng giản đồ pha: Chuẩn bị hỗn hợp chất diện hoạt: đồng dung môi (Smix) ở các tỉ lệ 1:0, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1. Với mỗi tỉ lệ Smix, tiến hành trộn với pha dầu (O) theo các tỉ lệ: O:Smix = 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3. Nhỏ từ từ nước cất vào 10 g hỗn hợp O:Smix trong cốc thủy tinh ở điều kiện nhiệt độ khoảng 37 °C, khuấy nhẹ bằng máy khuấy từ và quan sát xu hướng tạo hệ vi nhũ tương. Hệ vi nhũ tương được coi là đạt nếu dịch tạo thành trong hoặc trong mờ và được coi là không đạt nếu dịch tạo thành dạng đục hoặc giọt dầu bị tụ lại. Ghi nhận lại kết quả lượng nước thu được để lập giản đồ pha gồm pha dầu (O), pha nước (H₂O), hỗn hợp chất diện hoạt:đồng dung môi (Smix). Từ các kết quả thu được, ta vẽ giản đồ pha bằng phần mềm Chemix School 3.60.

- Khảo sát khả năng tải hoạt chất trên các hệ tá dược tiềm năng với hàm lượng atorvastatin lần lượt là 5 mg/g, 10 mg/g, 20 mg/g, 40 mg/g, 50 mg/g, 60 mg/g. Đánh giá qua việc pha loãng các hệ tá dược chất bằng cách pha loãng 25 lần trong nước cất và quan sát vi nhũ tương tạo thành ngay sau khi bào chế và 24 giờ bảo quản ở điều kiện thường. Lựa chọn các hệ có khả năng nạp tốt là những hệ cho thể chất trong và không có hiện tượng kết bông, tách lớp.

- Xây dựng phương pháp bào chế SMEDDS chứa atorvastatin: tính toán công thức để bào chế được 500 g SMEDDS chứa atorvastatin. Cân atorvastatin, dầu, chất diện hoạt, đồng dung môi theo khối lượng đã định. Phân tán atorvastatin vào pha dầu. Sau đó cho vào hỗn hợp gồm chất diện hoạt: đồng dung môi theo tỉ lệ đã định, khuấy đều trên máy khuấy từ 20 phút ở nhiệt độ khoảng 37 °C. Hệ thu được chính là hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin.

Khảo sát, đánh giá SMEDDS chứa atorvastatin

- Khảo sát độ bền các công thức đã chọn bằng pha loãng 50, 100, 1000 lần trong các môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8.

- Đánh giá kích thước và phân bố kích thước tiểu phân bằng thiết bị tán xạ laser: cân 0,05 g hệ tự vi nhũ chứa atorvastatin sau đó phân tán hệ vào khoảng 50 mL nước cất đã lọc qua màng 0,2 μm , lắc nhẹ để tạo vi nhũ tương, cho mẫu vào cuvet thủy tinh, tiến hành đo trên thiết bị tán xạ laser với góc đo 173° chỉ số khúc xạ RI là 1,33 và độ hấp thụ là 0,01.

- Định lượng hoạt chất trong hệ SMEDDS chứa atorvastatin bằng phương pháp quang phổ UV-Vis: mẫu thử là atorvastatin trong hệ tự vi nhũ hóa, cân chính xác khoảng một lượng hệ tự vi nhũ hóa chứa tương đương 10 mg atorvastatin vào bình định mức 50 mL, pha loãng bằng hỗn hợp methanol:nước (50:50), đánh siêu âm 10 phút. Hút chính xác 1 mL dung dịch này vào bình định mức 20 mL, thêm dung môi đến vạch. Lọc qua màng lọc 0,45 μm . Đo độ hấp thụ của mẫu thử và mẫu chuẩn pha tương tự mẫu thử ở bước sóng cực đại 242 nm.

- Xác định độ bền của vi nhũ tương hình thành bằng cách theo dõi ở điều kiện nhiệt độ 30 °C, độ ẩm 75% trong 30 ngày.

2.2.2. Nghiên cứu bào chế viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin

Bào chế viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin.

Khảo sát các tá dược dùng để hóa rắn hệ tự vi nhũ (SMEDDS) chứa atorvastatin với Aerosil 200, Syloid xdp 3050 theo tỷ lệ lần lượt 2:1, 1:1, 1:2. Phối hợp hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin dạng lỏng với các tá dược hấp phụ là Aerosil 200, Syloid xdp 3050. Đánh giá bột được tạo thành dựa trên các chỉ tiêu: cảm quan, tỉ trọng, độ trơn chảy của bột. Nghiên cứu bào chế viên nén SMEDDS chứa 10 mg atorvastatin bằng phương pháp dập thẳng. Cỡ lô 300 g. Quy trình thực hiện gồm các bước: Cho từ từ hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin vào tá dược hấp phụ, trộn đều, rây qua rây 0,8 mm. Trộn đều hỗn hợp thu được với tá dược độn theo nguyên tắc đồng lượng. Phối hợp và trộn polyvinyl pyrrolidon k30, natri

starch glycolat, talc, magie stearat vào hỗn hợp bột. Dập viên trên máy dập viên xoay tròn, cỡ chày 22 x 10 mm, viên hình oval. Đánh giá sơ bộ viên nén SMEDDS chứa atorvastatin về cảm quan, độ cứng, định lượng, độ hòa tan.

So sánh khả năng giải phóng hoạt chất của viên nén thử nghiệm chứa hệ vi tự nhũ được hóa rắn, viên nén chứa nguyên liệu và viên đối chiếu (Lipitor® 10 mg). Tiến hành theo hướng dẫn của Dược điển Mỹ (USP 41) sử dụng cánh khuấy 75 vòng/phút, môi trường pH 6,8 (thể tích 900 mL), nhiệt độ môi trường $37 \pm 0,5$ °C [9]. Thời điểm lấy mẫu 5, 10, 15, và 30 phút, thể tích lấy mẫu 10 mL bù lại lượng dịch tương ứng sau khi lấy mẫu. Mẫu được lọc qua màng 0,45 μm rồi đem định lượng bằng UV ở bước sóng 242 nm. Tương đương *in vitro* giữa thuốc thử và thuốc đối chiếu được đánh giá thông qua giá trị của thông số f_2 .

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Trong đó: n là số điểm lấy mẫu; R_t : trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc đối chiếu tại thời điểm t; T_t là trung bình phần trăm hoạt chất hòa tan từ thuốc thử tại thời điểm t.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin

Khảo sát độ tan của atorvastatin trong các tá dược tạo SMEDDS

Kết quả độ tan của atorvastatin trong pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt được thể hiện trong Hình 1.

Từ kết quả thu được ở Hình 1, acid oleic, Capryol 90 được dùng làm pha dầu; Cremophor RH40, tween 80 làm chất diện hoạt và propylen glycol làm chất đồng diện hoạt được lựa chọn để khảo sát gián đồ pha.

Xây dựng công thức và phương pháp bào chế SMEDDS atorvastatin

Kết quả khảo sát các gián đồ pha chọn được 3 hệ có khả năng hình thành vùng vi nhũ tương có diện tích lớn nhất là acid oleic:Smix (Tween

Bảng 2. Ảnh hưởng của lượng atorvastatin tới cảm quan của hệ vi nhũ tương Capryol 90 – Smix (Tween 80:propylen glycol=1:1) ngay sau khi bào chế và sau 24 giờ bảo quản điều kiện thường

O:Smix Hàm lượng	2:8 F1-F6		3:7 F7-F12		4:6 F13-F18		5:5 F19-F24		6:4 F24-F30	
	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ
5 mg/g	II	II	III	III	III	IV	III	IV	IV	IV
10 mg/g	II	II	III	III	III	IV	III	IV	IV	IV
20 mg/g	II	II	III	III	III	IV	III	IV	IV	IV
40 mg/g	II	II	III	III	III	IV	III	IV	IV	IV
50 mg/g	II	V	III	V	III	V	III	V	V	V
60 mg/g	II	V	III	V	III	V	III	V	V	V

Bảng 3. Ảnh hưởng của lượng atorvastatin tới cảm quan của hệ vi nhũ tương Capryol 90 – Smix (Cremophor RH40:propylen glycol=1:1) ngay sau khi bào chế và sau 24 giờ bảo quản điều kiện thường

O:Smix Hàm lượng	2:8 F1-F6		3:7 F7-F12		4:6 F13-F18		5:5 F19-F24		6:4 F24-F30	
	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ	Ban đầu	Sau 24 giờ
5 mg/g	I	I	I	I	II	II	III	III	III	IV
10 mg/g	I	I	I	I	II	II	III	III	III	IV
20 mg/g	I	I	I	I	II	II	III	III	III	IV
40 mg/g	I	I	I	V	II	II	III	III	III	IV
50 mg/g	I	V	I	V	II	V	III	V	III	V
60 mg/g	I	V	I	V	II	V	III	V	III	V

Ghi chú: I: vi nhũ tương trong suốt; IV: vi nhũ tương đục có tách lớp; II: vi nhũ tương đục lơ; V: vi nhũ tương có kết bông; III: vi nhũ tương đục rõ rệt.

Chọn hệ gồm 20% Capryol 90 và 80% Smix (Tween 80:propylen glycol=1:1); 20% Capryol 90 và 80% Smix (Cremophor RH40:propylen glycol=1:1) lượng atorvastatin nạp vào hệ lớn nhất là 40 mg/g và tạo vi nhũ tương trong hơn so với các công thức khác, bền vững không bị kết bông hay tách lớp khi pha loãng với nước trong 24 giờ bảo quản tại điều kiện thường.

Khảo sát, đánh giá SMEDDS chứa atorvastatin

Khảo sát độ bền vi nhũ tương: đánh giá ảnh hưởng của môi trường đến độ bền của hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin trong ba môi trường gồm nước, HCl 0,1N và đệm pH 6,8 với tỷ lệ pha loãng lần lượt là 50 lần, 100 lần và 1000 lần. Kết quả công thức hệ 20% Capryol 90 và 80% Smix (Tween 80:propylen glycol=1:1) (ký hiệu M2F4); 20% Capryol 90 và 80% Smix (Cremophor RH40:propylen glycol=1:1) (ký hiệu M3F4) cho vi nhũ tương bền vững và không

kết bông khi pha loãng ở ba môi trường khác nhau với độ pha loãng khác nhau.

Đo phân bố kích thước tiểu phân: đo kích thước tiểu phân của công thức hệ M2F4 và M3F4 và chọn hệ tự vi nhũ hóa có hơn 80% hạt hoặc tiểu phân có kích thước tiểu phân nhỏ hơn 50 nm và dãy phân bố kích thước hẹp. Kết quả ta chọn được hệ M3F4 với 20% Capryol 90 và 80% Smix (Cremophor RH40:propylen glycol=1:1) có 88,8% hạt hoặc tiểu phân có kích thước đạt 22,08 nm và dãy phân bố kích thước hẹp, PDI đạt 0,232 (Hình 3) và ổn định khi pha loãng với 3 môi trường nước, HCl 0,1N, đệm pH 6,8.

Định lượng atorvastatin trong SMEDDS bằng phương pháp quang phổ UV-Vis. Thẩm định quy trình định lượng atorvastatin trong SMEDDS bằng phương pháp quang phổ UV-Vis tại bước sóng 242 nm đạt tính đặc hiệu, độ đúng và độ chính xác. Kết quả định lượng atorvastatin trong SMEDDS cho thấy lượng atorvastatin trong

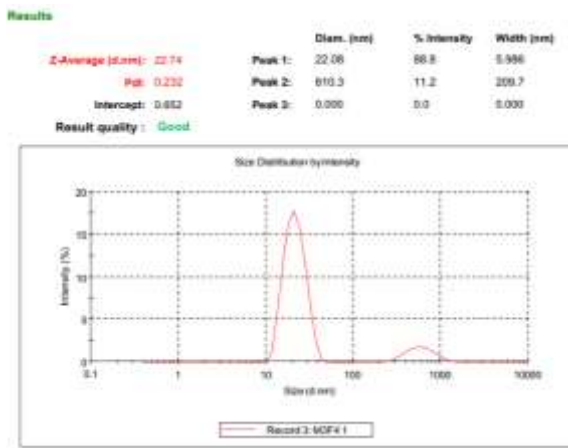
SMEDDS đạt yêu cầu trong khoảng 90-110% atorvastatin trong hệ tự vi nhũ hóa.

Khảo sát độ bền công thức vi tự nhũ ở ở nhiệt độ thường trong 30 ngày

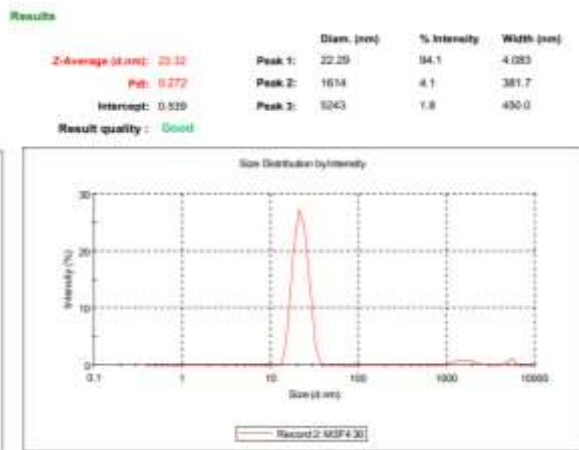
Đánh giá độ ổn định của hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin: hệ tự vi nhũ hóa M3F4 ổn định ở nhiệt độ thường (30 °C, RH 75%) trong 30 ngày được trình bày tại Bảng 4, Hình 3. Kết quả đánh giá hệ không bị kết tủa, không tách lớp, đạt yêu cầu về hàm lượng dược chất khi bảo quản 30 ngày ở nhiệt độ thường (30 °C, RH 75%) không có sự tăng về kích thước hạt hoặc tiểu phân.

Bảng 4. Kết quả độ ổn định của các hệ M3F4 tại nhiệt độ thường trong 30 ngày

	Ban đầu	Sau 30 ngày
Kích thước tiểu phân	22,08 nm (88,8%)	22,29 nm (94,1%)
Chỉ số đa phân tán	0,272	0,272
Hàm lượng % dược chất	99,47%	99,96%
Kết tủa dược chất	Không kết tủa	Không kết tủa
Tách lớp	Không tách lớp	Không tách lớp



(3a)



(3b)

Hình 3. Kết quả đo kích thước tiểu phân hệ M3F4 ở nhiệt độ thường ban đầu (3a) và sau 30 ngày (3b).

Qua các kết quả khảo sát và đánh giá hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin, ta chọn được hệ M3F4 với 20% Capryol 90 và 80% Smix (Cremophor RH40: propylen glycol = 1:1) cho kích thước hạt đạt cỡ 22 nm, chỉ số đa phân tán thấp nhất 0,232, không bị tách lớp, không bị kết tủa khi pha loãng ở nhiều môi trường khác nhau với độ pha loãng khác nhau, đạt độ ổn định sau thời gian bảo quản trong 30 ngày.

Hóa rắn SMEDDS chứa atorvastatin

Sau khi khảo sát với nhiều tá dược hút với tỷ lệ khác nhau (Aerosil 200, Syloid xdp 3050), lựa chọn tỷ lệ Syloid xdp 3050:S-MEDDS là 1:1 (theo khối lượng). Bột tạo thành có tỷ trọng biểu kiến là 0,616 g/mL; góc nghiêng 24,13°, tốc độ chảy

6,67 g/s. Các chỉ số này cho thấy bột có tính trơn chảy tốt, có thể dập viên nén.

Sơ bộ nghiên cứu bào chế viên nén SMEDDS chứa 10 mg atorvastatin

Khảo sát khả năng dập viên nén chứa 10 mg atorvastatin bằng phương pháp dập thẳng Các công thức nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 5. Dập viên bằng máy xoay tròn, bộ chà cối 22 x 10 mm, viên hình oval.

Hàm lượng của atorvastatin theo lý thuyết sau khi hóa rắn hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin dạng lỏng với Syloid xdp 3050 là 2%. Do đó, để bào chế viên nén chứa 10 mg atorvastatin thì cần 500 mg hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin dạng rắn. Dựa trên Bảng 5, ta tiến hành dập viên trực tiếp trên máy dập viên với Avicel PH102, Ludipress.

Bảng 5. Kết quả các chỉ tiêu bột bán thành phẩm chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin với tá dược độn Avicel PH102 và Ludipress

Thành phần		F1L	F2L	F3L	F1A	F2A	F3A
SMEDDS atorvastatin rắn (mg)		500					
Ludipress (mg)		625	400	250			
Avicel PH102 (mg)					625	400	250
Polyvinyl pyrrolidone k30 (mg)		62,5	50	41,67	62,5	50	41,67
Natri starch glycolat (mg)		37,5	30	25	37,5	30	25
Talc (mg)		12,5	10	8,33	12,5	10	8,33
Magnesi stearat (mg)		12,5	10	8,33	12,5	10	8,33
Tổng (mg)		1250	1000	833,3	1250	1000	833,3
Bột bán thành phẩm	Cảm quan	Bột không dính, trơn chảy					
	Tỉ trọng (g/mL)	0,685	0,698	0,673	0,524	0,57	0,577
	Góc chảy (độ)	24,38	20,61	23,73	32,55	30,27	29,09
	Tốc độ chảy (g/s)	11,09	10,28	9,99	6,78	7,16	7,68

Bảng 6. Kết quả các chỉ tiêu viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin với tá dược độn Avicel PH102 và Ludipress

Viên nén	F1L	F2L	F3L	F1A	F2A	F3A
Cảm quan	Viên bị mẻ cạnh, đứt chôm, bong mặt	Viên bị mẻ cạnh, đứt chôm, bong mặt	Viên bị mẻ cạnh, đứt chôm, bong mặt	Viên đẹp, bóng, không bị nứt, mẻ hay bong mặt	Viên đẹp, bóng, không bị nứt, mẻ hay bong mặt	Viên đẹp, bóng, không bị nứt, mẻ hay bong mặt
Độ cứng (kf/cm ²)	1,25	2,07	1,21	7,33	5,53	4,49
Định lượng (%)	100,2	100	100,5	100	100,1	100,5



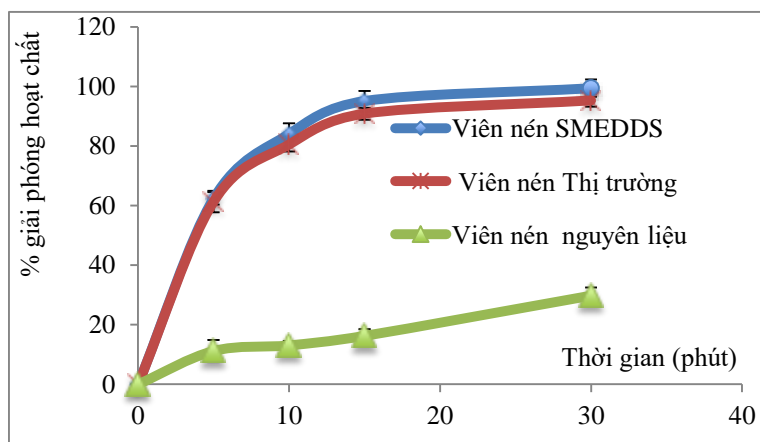
Hình 4. Viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin được dập lần lượt với Avicel PH102 (F1A, F2A, F3A), Ludipress (F1L, F2L, F3L).

So sánh khả năng cải thiện độ hòa tan
Sau quá trình thử độ hòa tan của viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin, mẫu đối chiếu

là viên nén chứa nguyên liệu atorvastatin và viên nén atorvastatin ngoài thị trường, ta thu được kết quả tại Hình 5. Chứng tỏ viên nén chứa hệ tự vi

nhũ hóa atorvastatin giúp cải thiện độ tan của atorvastatin đạt trên 99% chỉ sau 30 phút so với viên nén chứa nguyên liệu atorvastatin chỉ cho độ giải phóng hoạt chất 29,76% sau 30 phút. Bên

cạnh đó, khả năng giải phóng hoạt chất của viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin tương tự với viên nén atorvastatin ngoài thị trường (hệ số tương tự $f_2=68,8$).



Hình 5. Độ giải phóng hoạt chất của viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin, viên nén chứa atorvastatin nguyên liệu, viên nén atorvastatin ngoài thị trường theo thời gian (n=6).

4. Bàn luận

Vấn đề bào chế SMEDDS chứa atorvastatin nhằm cải thiện độ tan và sinh khả dụng đã được nghiên cứu nhiều ở các nước tiên tiến trên thế giới nhờ những ưu điểm của nó so với các kỹ thuật khác như tạo hệ phân tán rắn, tạo phức bao với β -cyclodextrin. Đề tài đã thực hiện nghiên cứu với mục đích cải thiện khả năng hòa tan của viên nén atorvastatin. Kết quả đạt được viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin có độ giải phóng hoạt chất đạt 95,12% sau 15 phút, trong khi chỉ có 29,76% atorvastatin được giải phóng từ viên nén chứa nguyên liệu atorvastatin sau 30 phút. Sự tăng vượt trội tỷ lệ giải phóng atorvastatin từ viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin là vì khả năng tạo vi nhũ tương khi đo hòa tan. Vi nhũ tương có kích thước tiểu phân nhỏ, tạo tổng diện tích bề mặt lớn, giúp tăng tốc độ hòa tan atorvastatin trong môi trường. Từ những kết quả trên cho thấy việc bào chế viên nén chứa hệ tự vi nhũ hóa atorvastatin giúp cải thiện độ hòa tan của atorvastatin và từ đó, có thể làm tăng sinh khả dụng đường uống của atorvastatin. Tuy nhiên, khả năng tải hoạt chất là vấn đề cần lưu ý vì có thể dẫn đến việc tăng khối

lượng viên chứa hệ. Với kết quả nghiên cứu hiện tại chỉ phù hợp để bào chế với hàm lượng atorvastatin thấp. Mặc dù vậy, kết quả mà nghiên cứu đạt được có giá trị khoa học và khả quan so với các nghiên cứu cùng chủ đề. Theo kết quả nghiên cứu của Zakia Belhadj, Suyang Zhang, Wenli Zhang và Junlin Wang năm 2013 đã sử dụng hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin gồm 40% Cremophor RH40, 40% propylen glycol và pha dầu là Sefsol đạt mức giải phóng 96,58% atorvastatin sau 30 phút thấp hơn so với kết quả đề tài đạt được [10]. Theo kết quả nghiên cứu của Venkatesh Miryala và Mallesh Kurakula năm 2013 đã sử dụng hệ tự vi nhũ hóa chứa atorvastatin với pha dầu là acid oleic, tỉ lệ 20%, chất diện hoạt là hỗn hợp Brij 30 và Tween 80 với tỉ lệ lần lượt 20% và 60% giúp tăng độ hòa tan của atorvastatin lên 99,65% sau 90 phút, dài hơn so với khoảng thời gian 30 phút mà kết quả đề tài đã đạt được [11]. Kết quả này có thể được lý giải do tỷ lệ giải phóng hoạt chất thấp hơn khi lượng chất diện hoạt sử dụng ít hơn. Mine Diril, Gülbeyaz Yıldız Türkyılmaz and H. Yeşim Karasulu (2019) đã nghiên cứu cho thấy có khả năng giải phóng hoạt chất của hệ là 93,5% sau 15 phút [12], thấp hơn so với kết quả 95,12% đạt

được của đề tài ở cùng thời gian. Một số chế phẩm trên thị trường được khảo sát cũng cho độ hoà tan ghi nhận tương tự [13]. Tóm lại, kết quả sử dụng hệ tự vi nhũ hóa đã khảo sát giúp cải thiện sự giải phóng nhanh và hoàn toàn atorvastatin trong viên nén.

5. Kết luận

Sau quá trình nghiên cứu, đề tài đã xây dựng được quy trình điều chế và thiết kế được công thức SMEDDS chứa atorvastatin bên, ổn định và sơ bộ xây dựng được công thức và qui trình bào chế viên nén chứa SMEDDS chứa 10 mg atorvastatin có độ giải phóng hoạt chất cao hơn viên đối chiếu và cải thiện hơn nhiều so với viên nén từ nguyên liệu (đạt 99,42% sau 30 phút).

Lời cảm ơn

Cảm ơn Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã tạo điều kiện thực hiện đề tài.

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Sharma, I. Mehta, Surface Stabilized Atorvastatin Nanocrystals with Improved Bioavailability, Safety and Antihyperlipidemic Potential, *Sci Rep*, Vol. 9, No. 1, 2019, pp. 16105, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52645-0>.
- [2] E. Faraji, M. Mohammadi, M. M. Mahboobian, Development of the Binary and Ternary Atorvastatin Solid Dispersions: *In Vitro* and *In Vivo* Investigations, *Biomed Res Int*, 2021, pp. 6644630, <https://doi.org/10.1155/2021/6644630>.
- [3] B. Altaani, R. Obaidat, W. Malkawi, Enhancement of Dissolution of Atorvastatin through Preparation of Polymeric Solid Dispersions Using Supercritical Fluid Technology, *Res Pharm Sci*, Vol. 15, No. 2, 2020, pp. 123-136, <https://doi.org/10.4103/1735-5362.283812>.
- [4] D. R. Telange, N. M. Bhaktani, A. T. Hemke, A. M. Pethe, S. S. Agrawal, N. R. Rarokar, S. P. Jain, Development and Characterization of Pentaerythritol-Eudragit RS100 Co-processed Excipients as Solid Dispersion Carriers for Enhanced Aqueous Solubility, *In Vitro* Dissolution, and *Ex Vivo* Permeation of Atorvastatin, *ACS Omega*, Vol. 8, No. 28, 2023, pp. 25195-25208, <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02280>.
- [5] P. Hyma, R. Laharika, D. S. S. N. Neelima, Formulation and Evaluation of a Self Microemulsifying Drug Delivery System of Atorvastatin Calcium Trihydrate, *Research J. Pharm. and Tech.*, Vol. 9, No. 7, 2016, pp. 789-793, <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2016.00151.7>
- [6] M. Diril, Y. Karasulu, M. Toskas, I. Nikolakakis, Development and Permeability Testing of Self-Emulsifying Atorvastatin Calcium Pellets and Tablets of Compressed Pellets, *Processes*, Vol. 7, 2019, pp. 365.
- [7] L. Subedi, P. Pandey, B. Khadka, J. H. Shim, S. S. Cho, S. Kweon, Y. Byun, K. T. Kim, J. W. Park, Enhancement of the Anticancer Effect of Atorvastatin-Loaded Nanoemulsions by Improving Oral Absorption via Multivalent Intestinal Transporter-Targeting Lipids, *Drug Deliv*, Vol. 29, No. 1, 2022, pp. 3397-3413, <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2149896>.
- [8] A. S. Eita, M. A. Makky, A. Anter, I. A. Khalil, Repurposing of Atorvastatin Emulsomes as a Topical Antifungal Agent, *Drug Deliv*, Vol. 29, No 1, 2022, pp. 3414-3431, <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2149898>.
- [9] The United States Pharmacopeia 41.
- [10] Z. Belhadj, S. Zhang, W. Zhang, J. Wang, Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Atorvastatin Calcium, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 29, No. 1, 2013, pp. 1103-1113.
- [11] V. Miryala, M. Kurakula, Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Atorvastatin- Formulation and Bioavailability Studies, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, Vol. 3, No. 3, 2013, pp. 131-142, <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i3.517>.
- [12] M. Diril, G. Y. Türkyılmaz, H. Y. Karasulu, Formulation and *In Vitro* Evaluation of Self Microemulsifying Drug Delivery System Containing Atorvastatin Calcium, *Current Drug Delivery*, Vol. 16, No. 8, 2019, pp. 768-779, <https://doi.org/10.2174/1567201816666190820143957>.
- [13] A. AlMuhsin, A. Ahad, Y. A. B. Jardan, M. Raish, A. Ahmad, K. M. Alkharfy, F. I. Al-Jenoobi, Quality Assessment of Different Brands of Atorvastatin Tablets Available in Riyadh, Saudi Arabia, *BMC Pharmacol Toxicol*, Vol. 23, No. 1, 2022, pp. 69, <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00598-y>.