



Original Article

Application of Solid Dispersion Technique in the Formulation of Gemfibrozil 600 mg Film-coated Tablets

Nguyen Huynh Tuyen¹, Huynh Thi My Duyen²,
Nguyen Thi Anh Thu¹, Nguyen Tran Kieu Trinh¹, Nguyen Cong Phi¹,
Tran Phi Hoang Yen¹, Le Minh Quan^{1,*}

¹*Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City,
41 Dinh Tien Hoang, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam*

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

Received 11th November 2024

Revised 8th January 2025; Accepted 16th June 2025

Abstract: Gemfibrozil is a substance used in the treatment of hyperlipidemia. Unfortunately, it has poor solubility and high adhesiveness when tablet compressing. The study was conducted to prepare gemfibrozil 600 mg film-coated tablets that meet the dissolution specification according to USP 47. The research drug was also *in vitro* equivalent to the reference drug Lopid® 600 mg and reduced punch sticking. Some methods to increase the solubility of gemfibrozil (particle size reduction, such as milling, co-milling with surfactant, and preparing solid dispersions) were investigated. The melting method of preparing solid dispersion resulted in the best efficiency using poloxamer 407 as a polymer carrier. The tablets contained excipients as 6.7% poloxamer 407, 14.6% MCC 120, 4% croscarmellose sodium, 6% crospovidone, 1% stearyl fumarate, and 1% magnesium aluminum silicate, which had been proven to have dissolution profiles equivalent to Lopid®. On the other hand, the sticking problem was improved by using sodium stearyl fumarate as the lubricating excipient and using magnesium aluminum silicate as the absorbing excipient. The study suggested potential solutions that can be applied in preparing tablets containing active ingredients with poor solubility and causing the risk of punch sticking, such as gemfibrozil.

Keywords: Gemfibrozil, tablet, solid dispersion systems, punch sticking.

* Corresponding author.

E-mail address: leminhquan@ump.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4726>

Ứng dụng kỹ thuật tạo hệ phân tán rắn trong điều chế viên nén bao phim gemfibrozil 600 mg

Nguyễn Huỳnh Tuyên¹, Huỳnh Thị Mỹ Duyên²,
Nguyễn Thị Anh Thư¹, Nguyễn Trần Kiều Trinh¹, Nguyễn Công Phi¹,
Trần Phi Hoàng Yên¹, Lê Minh Quân^{1,*}

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh,
41 Đinh Tiên Hoàng, Phường Bến Nghé, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ,
179 Nguyễn Văn Cừ, An Khánh, Ninh Kiều, Thành phố Cần Thơ, Việt Nam

Nhận ngày 11 tháng 11 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 08 tháng 01 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 6 năm 2025

Tóm tắt: Gemfibrozil là dược chất dùng trong điều trị rối loạn lipid máu. Tuy nhiên, gemfibrozil có độ tan kém và tính dính chày cao. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu điều chế viên nén bao phim gemfibrozil 600 mg đạt chất lượng theo USP 47, tương đương hòa tan *in vitro* với thuốc gốc Lopid® 600 mg và hạn chế hiện tượng dính chày khi dập viên. Các biện pháp làm tăng độ tan của gemfibrozil (làm giảm kích thước tiểu phân như nghiền, đồng nghiền với chất diện hoạt và tạo hệ phân tán rắn) (HPTR) đã được khảo sát. Kỹ thuật tạo HPTR bằng phương pháp đun chảy cho hiệu quả tốt nhất với chất mang poloxamer 407. Viên có thành phần tá dược gồm 6,7% poloxamer 407; 14,6% MCC 102; 4% natri croscarmellose; 6% crospovidon; 1% magnesi nhôm silicat và 1% natri stearyl fumarat đạt chỉ tiêu độ hòa tan và tương đương hòa tan với Lopid®. Mặt khác, sự cô dính chày được cải thiện bằng tá dược trơn natri stearyl fumarat và tá dược hút magnesi nhôm silicat. Nghiên cứu đã gợi mở một số giải pháp có thể áp dụng trong quá trình điều chế viên nén chứa các dược chất có tính tan kém và gây nguy cơ dính chày như gemfibrozil.

Từ khóa: gemfibrozil, viên nén, HPTR, dính chày.

1. Mở đầu

Gemfibrozil là một dược chất thuộc nhóm fibrat được chỉ định cho những bệnh nhân rối loạn lipid máu loại IV và V [1]. Với ưu điểm cho hiệu quả trị liệu cao, ít tác dụng phụ [2], gemfibrozil là dược chất tiềm năng và ngày càng được quan tâm nghiên cứu. Tuy nhiên, gemfibrozil có độ tan kém (0,027 mg/mL) và liều dùng cao [1], dẫn đến nguy cơ biến thiên sinh khả dụng khi dùng đường uống trên người. Dược chất này còn có nhược điểm ở tính dính

chày trong quá trình dập viên vì nhiệt độ nóng chảy thấp [1]. Do đó, việc nghiên cứu thành phần công thức điều chế gemfibrozil ở dạng viên nén có độ hòa tan cao; và quy trình sản xuất giảm thiểu rủi ro khiếm khuyết chất lượng viên là một nhu cầu thực tiễn.

Độ tan kém là một thách thức thường gặp trong sàng lọc dược chất tiềm năng mới cũng như trong phát triển công thức. Các kỹ thuật thường được sử dụng để làm tăng độ tan của các chất khó tan có thể bao gồm: làm giảm kích thước tiểu phân thông qua quá trình nghiền cơ học hoặc

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: leminhquan@ump.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4726>

đồng nghiên với chất diện hoạt, điều chỉnh pH của hệ tá dược, điều chế hệ phân tán rắn với polymer ưa nước và/hoặc tạo phức chất dễ tan,... [3] Nghiên cứu này hướng đến dạng bào chế rắn phân liều đường uống, do vậy các phương pháp làm giảm kích thước tiểu phân và điều chế hệ phân tán rắn có tiềm năng hơn trong cải thiện độ tan dược chất một cách có hiệu quả.

HPTR là một kỹ thuật được giới thiệu vào đầu những năm 1970, dùng để chỉ một hỗn hợp ở trạng thái rắn bao gồm chất mang ưa nước và dược chất kỵ nước. Trong điều chế HPTR, các phương pháp đã được nghiên cứu ứng dụng như bay hơi dung môi, đun chảy, ép đùn nóng chảy và có thể kết hợp với chất hấp phụ bề mặt [4]. Nhờ việc tạo HPTR, các dược chất kém tan trong nước được cải thiện rõ rệt về độ tan và các chế phẩm cũng được nâng cao độ hòa tan cũng như sinh khả dụng trong cơ thể. Sự phát triển của HPTR đã khắc phục được những hạn chế của các phương pháp trước đây như tạo muối, dùng hỗn hợp dung môi hay nghiền cơ học để giảm kích thước tiểu phân. Khi HPTR tiếp xúc với nước, chất mang sẽ hòa tan và dược chất được giải phóng dưới dạng các vi tiểu phân. Từ đó, diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường được gia tăng và làm tăng tốc độ tan [4]. Bên cạnh đó, kỹ thuật tạo HPTR còn được quan tâm do có tính khả thi khi triển khai trên quy mô công nghiệp.

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu áp dụng kỹ thuật tạo HPTR để làm tăng độ tan của gemfibrozil, đồng thời sử dụng HPTR thu được vào điều chế viên nén bao phim gemfibrozil 600 mg đạt tiêu chuẩn độ hòa tan theo USP và tương đương độ hòa tan *in vitro* với thuốc đối chiếu Lopid® 600 mg. Ngoài ra, nghiên cứu cũng tiến hành đề xuất các giải pháp khả thi để giảm thiểu rủi ro dính chày của gemfibrozil, qua đó có thể áp dụng trong thực tiễn sản xuất.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu nghiên cứu

Dược chất gemfibrozil (Zhejiang, Trung Quốc) đạt tiêu chuẩn USP43, hàm lượng 99,8%.

Các polyme chính sử dụng trong nghiên cứu gồm PEG 4000 và PEG 6000 (đạt USP43) được cung cấp bởi Yujiang Chemical (Trung Quốc); poloxamer 407 (P407) và poloxamer 188 (P188) (BASF, Đức) đạt USP43; polyvinyl pyrrolidon K30 (PVP K30) của Shanghai Dexiang Medicine Tech (Trung Quốc) đạt USP43.

Các tá dược khác dùng trong thành phần công thức điều chế như cellulose vi tinh thể PH102 (MCC 102), lactose monohydrat (Tablettose® 100), tá dược đồng sản xuất chứa lactose monohydrat/cellulose vi tinh thể/tinh bột (CombiLac®) được cung cấp bởi Meggle (Mỹ). Crospovidon (CP), natri stearyl fumarat (SSF) và polysorbat 80 (PS80) từ (Ashland, Mỹ); magnesi nhôm silicat (MAS) (Fuji, Nhật), magnesi stearat (MS) (Peter Greven, Malaysia), natri starch glycolat (SSG) và natri croscarmellose (SCC) nguồn từ (DMV Fonterra Excipients Pharma, Đức). Thuốc đối chiếu là sản phẩm viên nén bao phim Lopid® 600 mg (Pfizer), số lô 2204201, hạn dùng 03/03/2027.

2.2. Nghiên cứu cải thiện độ tan của gemfibrozil

2.2.1. Phương pháp xác định độ tan của gemfibrozil

Phân tán từ 5 g mẫu thử vào 200 mL dung môi trong bình nón, đặt vào máy lắc ngang có bể ổn nhiệt ở 37 °C. Thu thập mẫu sau 24 giờ để xác định lượng gemfibrozil đã tan trong dung dịch bằng cách lọc lấy dịch trong suốt và đo quang phổ hấp thụ UV ở bước sóng 276 nm trên máy quang phổ UV-Vis 2 chùm tia (UVD-2960, Labomed, Mỹ) [5, 6].

2.2.2. Nghiên cứu mìn nguyên liệu

Thử nghiệm nghiên cứu mìn nguyên liệu được tiến hành nhằm đánh giá khả năng làm tăng độ tan của dược chất bằng phương pháp làm giảm kích thước tiểu phân. Tiến hành nghiên cứu mìn nguyên liệu gemfibrozil bằng thiết bị nghiền bi KM (KM5, Erweka, Đức). Sản phẩm thu được sẽ được rây qua lưới đường kính lỗ 90 µm trước khi bảo quản trong bao bì nhôm hàn kín cho các thử nghiệm tiếp theo.

2.2.3. Đồng nghiền với chất diện hoạt

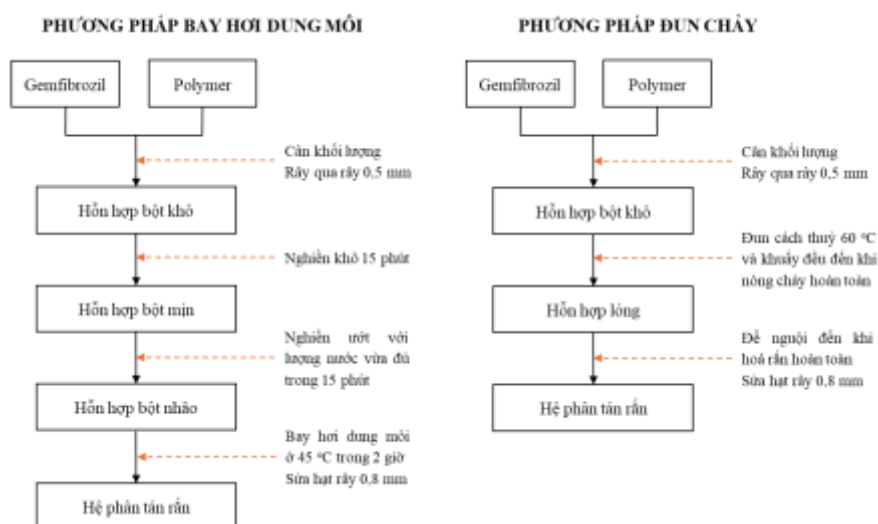
Nghiên khô với chất diện hoạt là một trong các phương thức có thể tiếp cận để nghiên cứu tăng độ tan của dược chất [7, 8]. Cân gemfibrozil và PS80 với tỷ lệ 95:5 (kl/kl), trộn đều trên thiết bị chữ V VB-3 (VB-3, Erweka, Đức) với tốc độ 50 vòng/phút trong 5 phút. Cho hỗn hợp vào máy nghiền bi KM (KM5, Erweka, Đức) để tiến hành đồng nghiền với tốc độ 50 vòng/phút trong 5 phút. Rây hỗn hợp qua rây 0,3 mm trước khi bảo quản cho các thử nghiệm tiếp theo.

2.2.4. Điều chế hệ phân tán rắn

Nghiên cứu điều chế HPTR của gemfibrozil với các polyme thân nước bằng hai phương

pháp: bay hơi dung môi và đun chảy [4, 5]. Các polyme khảo sát bao gồm: P407, P188, PEG 4000 và PVP K30. Các bước điều chế HPTR được trình bày trong Hình 1.

HPTR tiềm năng được lựa chọn dựa trên mức độ cải thiện độ tan của dược chất trong dung môi. Trạng thái hóa lý của HPTR được xác nhận qua các thử nghiệm quan sát trên kính hiển vi điện tử quét (JSM-IT200, Jeol, Nhật Bản); phân tích định tính FT-IR (thiết bị model IRAffinity-1, Shimadzu, Nhật Bản); phân tích nhiệt quét vi sai (thiết bị model DSC 250, TA Instruments, Mỹ) và phân tích nhiễu xạ tia X (thiết bị model XRD-6100, Shimadzu, Nhật Bản).



Hình 1. Cách điều chế HPTR trong nghiên cứu cải thiện độ tan.

2.3. Phương pháp điều chế viên nén

Từ HPTR tiềm năng thu được, tiến hành điều chế viên nén theo phương pháp dập trực tiếp với các thành phần công thức cơ bản như sau: HPTR (73,4%, tương ứng với gemfibrozil 600 mg); tá dược độn (MCC, Tablettose hoặc Combilac) với tỷ lệ 19,6%; tá dược rã (SSG, SCC hoặc CP) với tỷ lệ 6,0%; tá dược trơn (MAS, MS hoặc SSF) với tỷ lệ 1,0%. Viên được dập trên thiết bị dập viên xoay tròn CJB-3B 27 6 chày (JMD 4-6 STN, Sunita Impex, Ấn Độ) với chày oval 17,0 x 7,0 mm, khối lượng viên lý thuyết 900 mg, độ cứng viên 90 - 110 N.

2.4. Phương pháp xác định lượng gemfibrozil dính chày

Với mỗi công thức, đánh giá sự dính chày xảy ra ở 3 thời điểm: 20, 40, 60 chu kỳ dập viên. Tại mỗi thời điểm, mỗi bộ chày trên và chày dưới được tháo ra khỏi máy, làm sạch phần bột xung quanh cổ chày. Sau đó, ngâm ngập bề mặt mỗi bộ chày trong một cốc có chứa sẵn 300 mL dung dịch đệm phosphat 0,2 M pH 7,5; siêu âm trong 15 phút để hoàn nguyên toàn bộ khối dính trên chày vào dung dịch. Gemfibrozil trong dung dịch được định lượng bằng quang phổ UV ở bước sóng 276 nm và tính toán lượng dính trên

bề mặt chày (mg). Với mỗi công thức, lặp lại 3 lần và lấy giá trị trung bình [9].

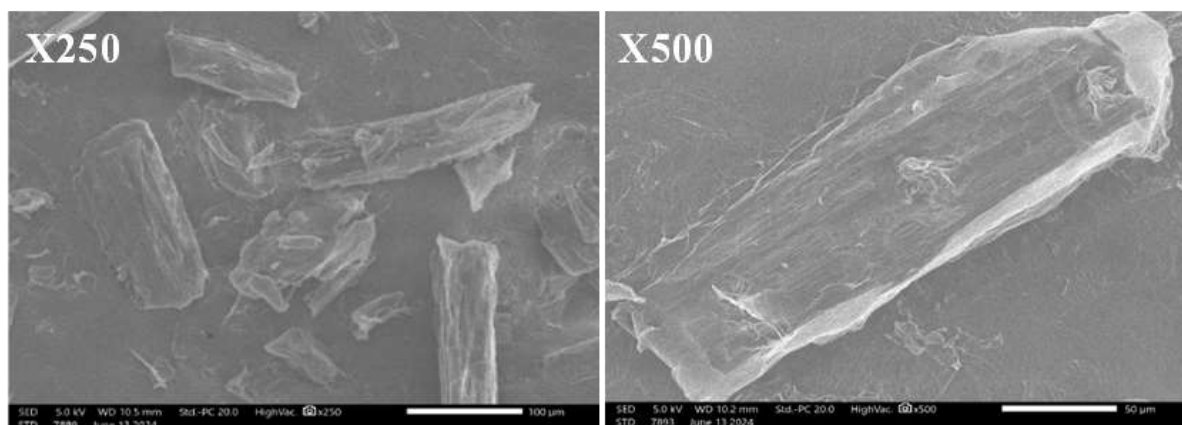
2.5. Phương pháp đánh giá độ hòa tan của viên nén

Phép thử độ hòa tan của viên nén gemfibrozil được tham khảo theo chuyên luận trong Dược điển Mỹ (USP 47). Môi trường 900 mL dung dịch đệm phosphat 0,2 M pH 7,5 hoặc phosphat pH 6,8; nhiệt độ $37 \pm 0,5$ °C. Số lượng mẫu thử cho mỗi thử nghiệm là 6 viên ($n = 6$), thiết bị kiểu cánh khuấy, tốc độ quay 50 vòng/phút. Mẫu được thu thập ở các thời điểm 5, 15, 30, 45, 60 phút.

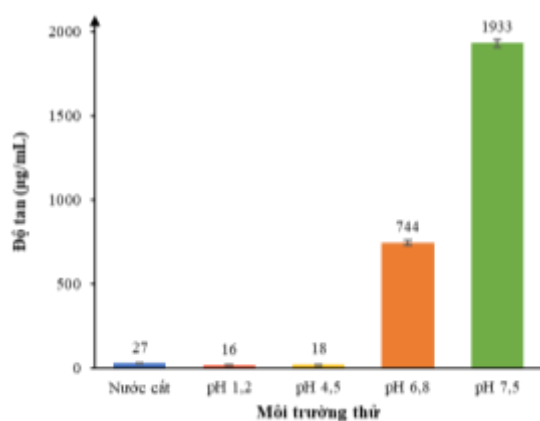
3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đánh giá đặc tính dược chất

Để làm cơ sở cho việc cải thiện độ tan, các đặc tính của nguyên liệu gemfibrozil đã được đánh giá. Kết quả chụp SEM trong Hình 2 cho thấy gemfibrozil tồn tại dưới dạng tinh thể hình kim và có bề mặt nhám. Điểm nóng chảy thực nghiệm (thiết bị Cole-Parmer SMP10) của gemfibrozil trong khoảng 58 - 61 °C, phù hợp với điểm nóng chảy lý thuyết [1].



Hình 2. Hình ảnh chụp SEM nguyên liệu gemfibrozil.



Hình 3. Độ tan của gemfibrozil trong các môi trường ($n = 3$).

Độ tan của gemfibrozil được đánh giá trong các môi trường nước cất, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8

và pH 7,5 (Hình 3). Gemfibrozil có độ tan tăng dần theo pH, đạt cao nhất là 1933 µg/mL trong pH 7,5 (thuộc nhóm phân loại khó tan theo dược điển Việt Nam V). Độ tan trong pH 1,2 và 4,5 thấp (< 20 µg/mL). Nghiên cứu chọn môi trường chính để khảo sát độ tan dược chất và độ hòa tan của chế phẩm là đệm phosphat pH 6,8 vì trong môi trường này, gemfibrozil có độ tan kém hơn so với môi trường đệm pH 7,5 (môi trường thử hòa tan theo USP 47), do đó sẽ phản ánh tốt hơn hiệu quả làm tăng độ tan của các thử nghiệm điều chế HPTR [6].

3.2. Nghiên cứu cải thiện độ tan của gemfibrozil

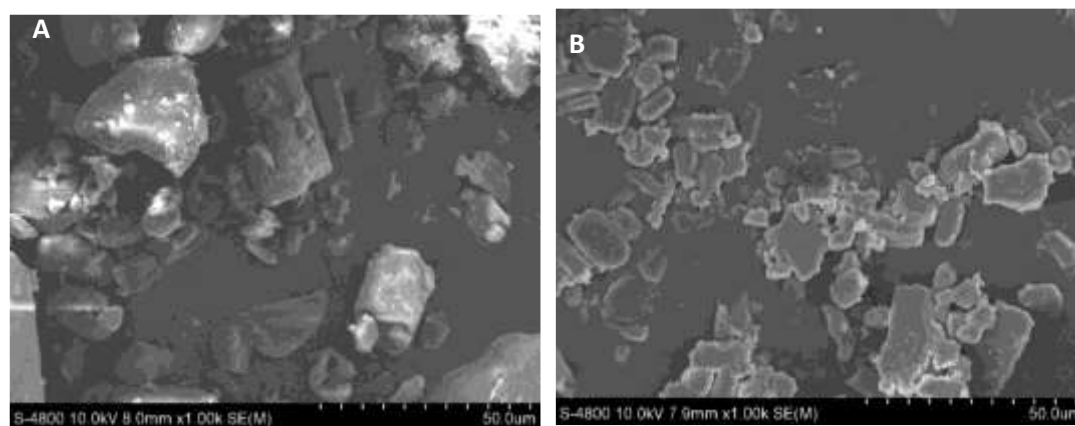
Trên dữ liệu về độ tan kém của gemfibrozil trong tất cả các môi trường đã khảo sát, các giải pháp có thể áp dụng nhằm cải thiện độ tan của

gemfibrozil gồm: giảm kích thước hạt thông qua quá trình nghiền, đồng nghiền với chất diện hoạt và tạo HPTR với các polyme thân nước. Hai giải pháp nghiền mịn và đồng nghiền với chất diện

hoạt có hiệu quả làm tăng độ tan không đáng kể (tăng lần lượt 1,4 và 1,9 lần trong nước cất và không tăng trong pH 6,8) (Bảng 1).

Bảng 1. Kết quả cải thiện độ tan của gemfibrozil (n = 3, TB $\pm$ SD)

Môi trường	Điều kiện thử		Độ tan ($\mu\text{g/mL}$)	Mức tăng độ tan so với dược chất (lần)
Nước cất	Nghiền mịn		39 ± 2	1,4
	Đồng nghiền PS80		50 ± 3	1,9
	Bay hơi dung môi	10% PVP K30*	36 ± 2	1,3
		10% PEG 4000*	35 ± 2	1,3
		10% P407*	58 ± 3	2,1
	Đun chảy	10% PEG 4000*	70 ± 2	2,6
		10% P188*	31 ± 2	1,1
		10% P407*	153 ± 2	5,7
pH 6,8	Nghiền mịn		725 ± 27	1,0
	Đồng nghiền PS80		763 ± 27	1,0
	Bay hơi dung môi	10% PVP K30*	787 ± 10	1,1
		10% PEG 4000*	906 ± 17	1,2
		10% P407*	1098 ± 19	1,5
	Đun chảy	10% PEG 4000*	987 ± 18	1,3
		10% P188*	744 ± 14	1,0
		10% P407*	1224 ± 13	1,6
*Tỷ lệ phần trăm (kl/kl) của polyme so với gemfibrozil.				



Hình 4. Hình ảnh chụp SEM phân tích kích thước tiểu phân
A. Mẫu nghiền mịn; B. Mẫu đồng nghiền PS80.

Hình ảnh chụp SEM cho thấy cả hai phương pháp nghiền cơ học và đồng nghiền với chất diện hoạt đều có tác dụng làm giảm kích thước tiểu phân (Hình 4). Từ các tinh thể dược chất ban đầu có kích thước trên 100 μm , phương pháp đồng nghiền với chất diện hoạt đạt hiệu quả giảm kích

thước tốt hơn khi cho các tiểu phân có kích thước trung bình 9,704 μm . Trong khi kích thước tiểu phân trung bình của mẫu nghiền cơ học đạt 20,75 μm . Sự giảm kích thước tiểu phân đến hàng micromet chưa đủ để giúp tăng độ tan bão hoà của gemfibrozil, do bản chất của gemfibrozil khó

thấm nước và trong thực nghiệm đã quan sát thấy chúng dễ kết tụ vào nhau trong quá trình hoà tan. Mặt khác, khi nghiền khô với PS80 thì độ tan của gemfibrozil cũng không cải thiện trong pH 6,8 vì chưa hình thành những tương tác hoá lý giúp thay đổi bản chất của các phân tử gemfibrozil.

Việc tạo HPTR bằng phương pháp bay hơi dung môi cho hiệu quả cao hơn (tăng 2,1 lần trong nước và 1,5 lần trong pH 6,8). Phương pháp đun chảy giúp cải thiện độ tan của gemfibrozil tốt nhất trong phạm vi khảo sát (tăng 5,7 lần trong nước và 1,6 lần trong pH 6,8). Vì vậy, lựa chọn kỹ thuật tạo hệ phân tán rắn bằng phương pháp đun chảy với tỷ lệ gemfibrozil:P407 là 10:1 (kl/kl) (tương ứng với 6,7% polyme trong thành phần viên nén có khối lượng 900 mg).

3.3. Đánh giá các tính chất hóa lý của hệ phân tán rắn

Hỗn hợp thu được từ thử nghiệm tạo HPTR bằng phương pháp đun chảy gemfibrozil với

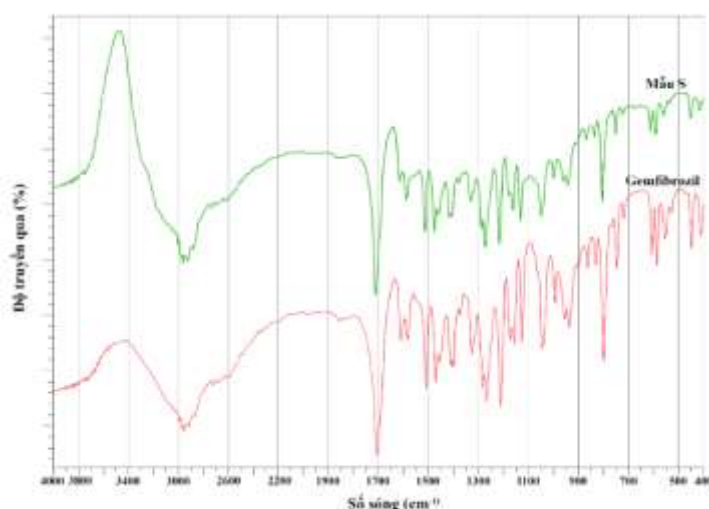
P407 ở tỷ lệ dược chất : polymer là 10:1 (kl/kl) (mẫu S) được phân tích FT-IR, DSC, XRD và SEM để xác nhận trạng thái và cấu trúc vật lý của hệ.

3.3.1. Phân tích quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR)

Phổ đồ FT-IR cho thấy các đỉnh đặc trưng của gemfibrozil phù hợp với các công bố từ các tài liệu tham khảo [6, 10, 11]. Ngoài ra, trong vùng dấu vân tay ($1500 - 400 \text{ cm}^{-1}$), mẫu HPTR vẫn giữ được các đỉnh đặc trưng và trùng khớp phổ của gemfibrozil.

3.3.2. Hình ảnh chụp SEM

Hình ảnh hiển vi điện tử quét thể hiện trong HPTR, không còn quan sát được những tinh thể kim nguyên thủy của dược chất; mà thay vào đó là các tiểu phân đồng dạng, có bề mặt xốp, kích thước tiểu phân nhỏ hơn so với tinh thể ban đầu (khoảng $100 - 300 \mu\text{m}$).



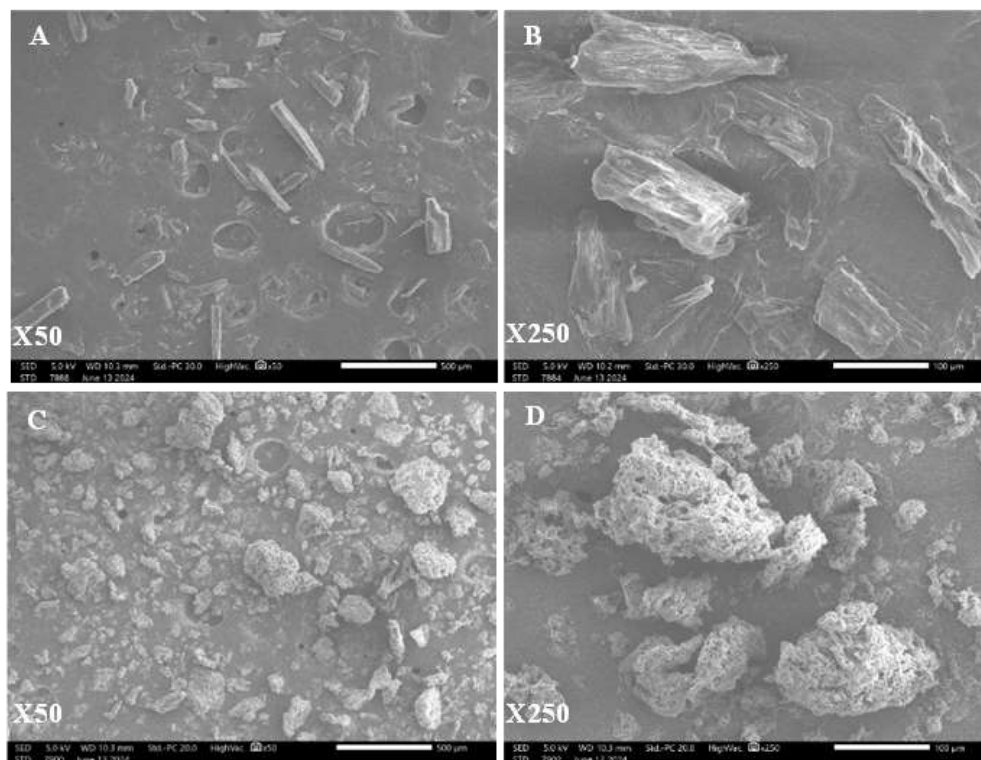
Hình 5. Phổ FT-IR của gemfibrozil và mẫu S.

3.3.3. Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

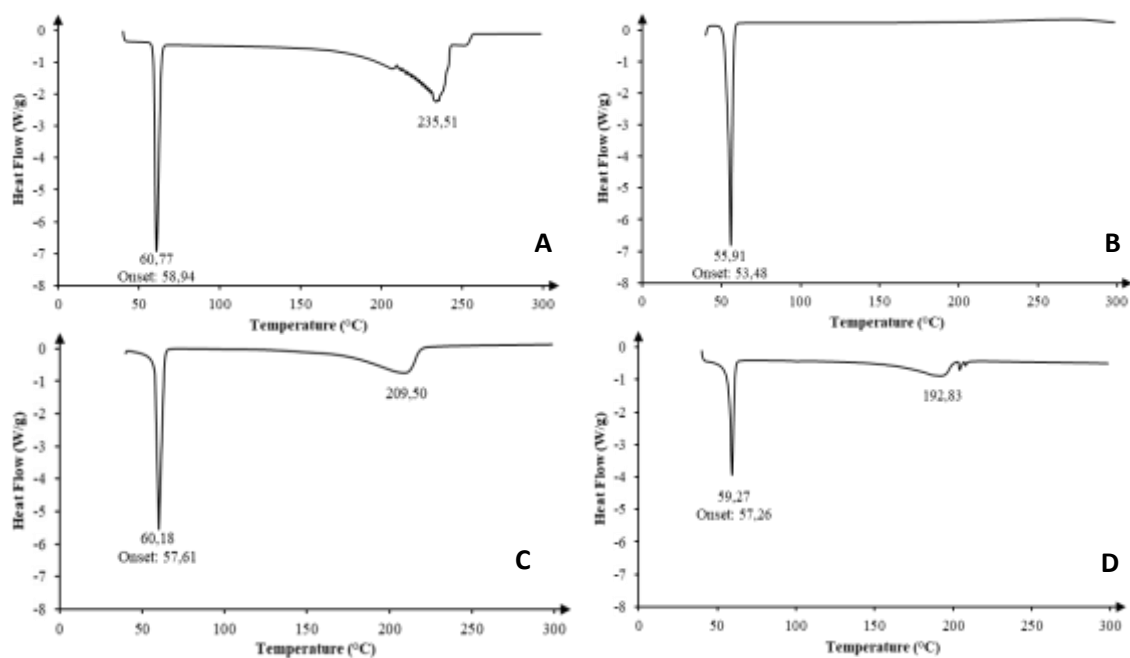
Giản đồ DSC của gemfibrozil có 2 đỉnh nội nhiệt tại $60,77^\circ\text{C}$ (nhiệt độ nóng chảy) và tại $235,5^\circ\text{C}$ (nhiệt độ phân hủy). Điều này phù hợp với điểm chảy của gemfibrozil đã thực nghiệm ban

đầu. Mẫu P407 cho 1 đỉnh nội nhiệt tại $55,91^\circ\text{C}$, tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của tá dược này.

Qua giản đồ DSC của HPTR và hỗn hợp trộn vật lý, có thể thấy hiện tượng tạo hỗn hợp eutecti không xảy ra. Đỉnh nội nhiệt của dược chất trong HPTR vẫn duy trì được ở $59,27^\circ\text{C}$.



Hình 6. Hình ảnh SEM của gemfibrozil (A, B) và mẫu S (C, D).

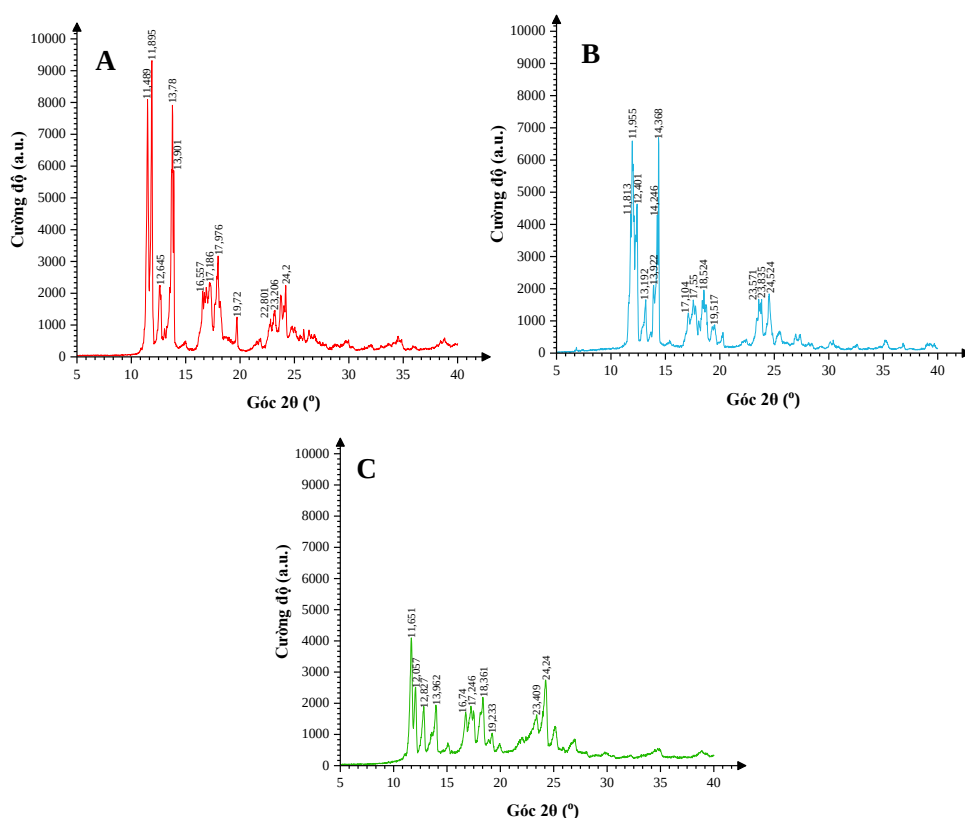


Hình 7. Giải đồ DSC của gemfibrozil (A), P407 (B), hỗn hợp vật lý gemfibrozil + P407 (C), mẫu S (D).

3.3.4. Phân tích nhiễu xạ tia X (XRD)

Phổ nhiễu xạ tia X của gemfibrozil có các đỉnh đặc trưng tại góc $2\theta = 11,489^\circ; 11,495^\circ; 13,78^\circ; 17,976^\circ; 24,2^\circ$, điều này cho thấy dạng thù hình của gemfibrozil trong nguyên liệu là dạng tinh thể và phù hợp với công bố từ các tài liệu tham khảo [6, 10, 11]. Khi so sánh phổ XRD của hỗn hợp trộn vật lý gemfibrozil + P407 với được chất, các đỉnh đặc trưng ở góc 2θ như $11,813^\circ; 11,955^\circ; 13,192^\circ; 14,368^\circ; 18,524^\circ; 24,2^\circ$ được giữ nguyên và cường độ của các đỉnh này giảm nhẹ do hiệu ứng pha loãng. Tuy nhiên ở mẫu HPTR, cường độ của các đỉnh $18,361^\circ$ và $24,2^\circ$ giữ nguyên trong khi cường độ của nhóm đỉnh 11 - 14° giảm mạnh chỉ còn 1 nửa. Sự thay

đổi về cường độ phản xạ này có thể xảy ra do hiệu ứng định hướng ưu tiên, các tinh thể có xu hướng tự định hướng trong mẫu sẽ làm lộ ra một số mặt phẳng nhất định ưu tiên tiếp xúc với tia X, dẫn đến cường độ phản xạ lớn hơn ở các mặt phẳng này và sự giảm cường độ của các mặt phẳng khác. Ngoài ra, trên phổ đồ XRD của HPTR, một số đỉnh đã bị mất đi như đỉnh $12,401^\circ; 14,246^\circ; 14,368^\circ; 23,571^\circ$. Qua phân tích nhiễu xạ tia X đã cho thấy rằng trong HPTR, các phân tử gemfibrozil về bản chất vẫn ở trạng thái tinh thể nhưng đã có sự khác biệt đáng kể về hình thái hoặc khoảng cách giữa các nút mạng; đồng thời có thể hiện tượng vô định hình hoá một phần đã xảy ra sau quá trình điều chế.



Hình 8. Phổ XRD của gemfibrozil (A); hỗn hợp vật lý gemfibrozil + P407 (B); mẫu S (C).

Từ kết quả phân tích của phổ nhiễu xạ XRD, cường độ các đỉnh đặc trưng của HPTR tại góc 2θ giảm mạnh từ 8000 - 9000 a.u. còn 2000 - 4000 a.u.; cùng với đó trong HPTR cũng mất đi

một số đỉnh nhiễu xạ đặc trưng. Cường độ đỉnh nội nhiệt trên giản đồ DSC của HPTR cũng giảm đi so với hỗn hợp trộn vật lý. Kết hợp với bề mặt tiểu phân quan sát được ở hình ảnh chụp SEM,

sau quá trình đun chảy để hình thành HPTR thì các tinh thể dược chất gemfibrozil đã có hiện tượng vô định hình hoá một phần, dẫn đến sự thay đổi hình thái, cấu trúc tinh thể và tính tan của dược chất. Trong một số nghiên cứu cải thiện độ tan của gemfibrozil trước đây đã công bố, thông thường các phân tử dược chất sẽ chuyển hoàn toàn từ trạng thái tinh thể sang vô định hình khi sử dụng chất mang với tỷ lệ lớn hơn dược chất [10-12]. Điều này được cụ thể hoá bằng sự mất đỉnh nội nhiệt trong phân tích DSC và mất toàn bộ các đỉnh nhiễu xạ trong phân tích XRD. Tuy nhiên nghiên cứu này được thực hiện với tỷ lệ polymer P407 là 10% so với dược chất nhằm

hướng đến áp dụng thực tiễn trong sản xuất, do đó chưa thể hình thành toàn bộ các tương tác với dược chất để vô định hình hoá hoàn toàn trạng thái phân tử của gemfibrozil. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của nhóm tác giả E.R. Bigogno, L. Soares và cộng sự khi sử dụng chất mang ở tỷ lệ 0,25 so với gemfibrozil [6].

3.4. Xây dựng công thức điều chế viên nén và khắc phục khiếm khuyết dính chày

Sau khi điều chế được HPTR phù hợp, tiến hành xây dựng các công thức viên nén với các tá dược khác nhau (CT1, CT2, CT3).

Bảng 2. Công thức dùng trong nghiên cứu cải thiện tính dính chày

Thành phần (%)	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
HPTR *	73,4	73,4	73,4	73,4	73,4
MCC 102	19,6	-	-	19,6	18,6
Tabletose 100	-	19,6	-	-	-
CombiLac	-	-	19,6	-	-
SSG	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
MAS	-	-	-	-	1,0
MS	1,0	1,0	1,0	-	-
SSF	-	-	-	1,0	1,0
Tổng cộng	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* Hệ phân tán rắn điều chế bằng phương pháp đun chảy có thành phần là gemfibrozil và P407 tỷ lệ 10:1 (kl/kl)

Kết quả lượng hóa dính chày từ Bảng 3 cho thấy, với tá dược độn là MCC 102, CT1, CT2 và CT3 đều có hiện tượng dính chày (gấp 3,7 – 17,9 lần so với nguyên liệu gemfibrozil). Trong đó, công thức sử dụng tá dược độn MCC có khiếm khuyết dính chày ít nghiêm trọng nhất. Đồ thị biểu diễn xu hướng dính chày ở cả 3 công thức đều cho thấy sự tiến triển của lượng dược chất dính trên bề mặt chày, cho phép phân loại dính

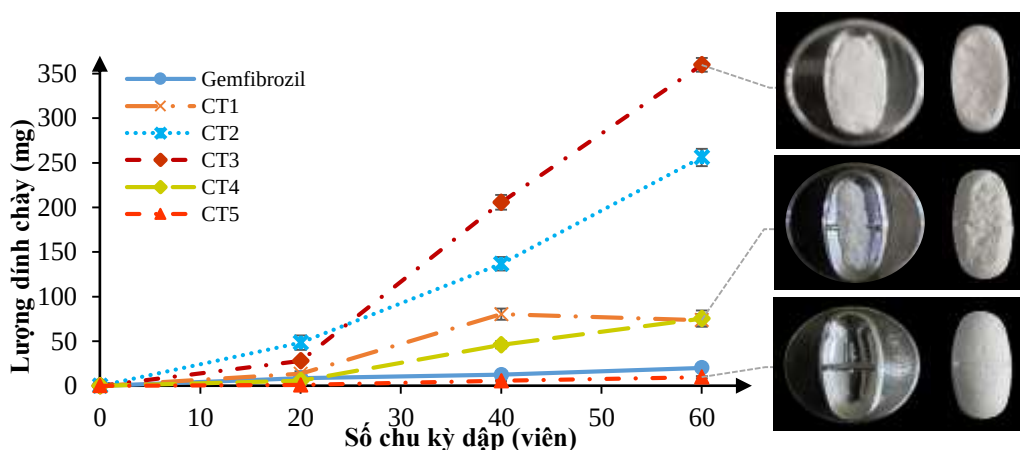
chày thuộc Nhóm II theo Paul (2017) [9]. Một khi khiếm khuyết dính chày Nhóm II xảy ra, công thức cần được cải thiện để đảm bảo chỉ tiêu cảm quan viên và độ đồng đều khối lượng. CT4 và CT5 được thiết kế sử dụng tá dược độn là MCC, đồng thời CT4 thay tá dược trơn là SSF, CT5 sử dụng hai loại tá dược SSF và MAS cho tác dụng làm trơn.

Bảng 3. Kết quả lượng hóa dính chày của các công thức

Chu kỳ dập	Lượng dính chày (mg)					
	Gemfibrozil	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
20	8,8 ± 1,5	13,6 ± 2,7	48,4 ± 8,2	28,0 ± 2,4	5,6 ± 0,6	1,0 ± 0,2
40	12,4 ± 1,6	80,3 ± 6,4	136,8 ± 7,5	205,6 ± 8,3	46,0 ± 4,0	5,7 ± 0,9
60	20,1 ± 2,2	73,6 ± 7,1	256,0 ± 9,6	359,7 ± 7,7	75,4 ± 9,0	9,8 ± 1,3

Khi sử dụng tá dược trơn SSF (CT4), tính dính chày được cải thiện đáng kể. Hiệu quả chống dính thể hiện rõ hơn ở CT5 khi dùng thêm 1% tá dược hấp phụ MAS giúp làm giảm lượng dính chày 7,5 lần so với CT1 và thấp hơn nguyên liệu gemfibrozil. Sau 60 chu kỳ dập, lượng

gemfibrozil bám trên bề mặt chày là 9,8 mg và gần như không tiến triển khi tiếp tục quá trình dập viên. Từ đó, nghiên cứu xác định công thức CT5 chứa 1% MAS và 1% SSF có tiềm năng trong việc giảm thiểu rủi ro dính chày cho viên nén chứa HPTR của gemfibrozil với P407.



Hình 9. Đồ thị biểu diễn xu hướng dính chày.

Bảng 4. Các công thức dùng trong khảo sát tá dược rã và kết quả kiểm nghiệm

Thành phần (%)	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9
HPTR *	73,4	73,4	73,4	73,4	73,4
MCC 102	18,6	18,6	18,6	16,6	14,6
SSG	6,0	-	-	-	-
SCC	-	6,0	-	2,0	4,0
CP	-	-	6,0	6,0	6,0
SSF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
MAS	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Tổng cộng	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Độ mài mòn (%)	0,09	0,14	0,12	0,19	0,18
Thời gian rã (phút)	> 30	19,6 ± 0,4	3,4 ± 0,3	8,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Định lượng (%)	97,1	96,5	97,7	98,2	96,8
Độ hòa tan trong pH 6,8 (%)					
5 phút	-	-	4,7 ± 0,4	11,8 ± 1,5	21,9 ± 0,5
15 phút	-	-	21,7 ± 0,6	30,3 ± 0,9	44,9 ± 0,9
30 phút	-	-	42,5 ± 1,5	48,2 ± 0,8	61,1 ± 1,3
45 phút	-	-	57,1 ± 1,0	58,5 ± 0,6	71,5 ± 0,7
60 phút	-	-	64,9 ± 1,9	65,4 ± 1,1	77,0 ± 0,7

* Hệ phân tán rắn điều chế bằng phương pháp đun chảy có thành phần là gemfibrozil và P407 tỷ lệ 10:1 (kl/kl)

Trên cơ sở CT5, tiến hành khảo sát các tá dược rễ natri starch glycolat (SSG), natri croscarmellose (SCC) và crospovidon (CP) nhằm giúp viên đạt chỉ tiêu thời gian rễ (Bảng 4).

Đối với CT6, khi sử dụng 6% SCC cho thời gian rễ 19,6 phút, chậm hơn CT7 sử dụng 6% CP (3,4 phút). Tuy nhiên, CT6 rễ hoàn toàn thành các tiểu phân mịn, trong khi CT7 cho viên nén rễ thành những mảnh lớn làm hạn chế độ hòa tan. Để khắc phục nhược điểm của CP, các CT8, CT9 được thiết kế dựa trên sự kết hợp của hai loại tá dược SCC và CP với vai trò rễ ngoại, có thời gian rễ lần lượt là 8,6 phút và 2,5 phút. Phép kiểm

định lượng các công thức cho kết quả đạt theo USP 47 (90,0 - 110%). Các công thức đạt chỉ tiêu về độ rễ được tiến hành thử độ hòa tan trong môi trường pH 6,8.

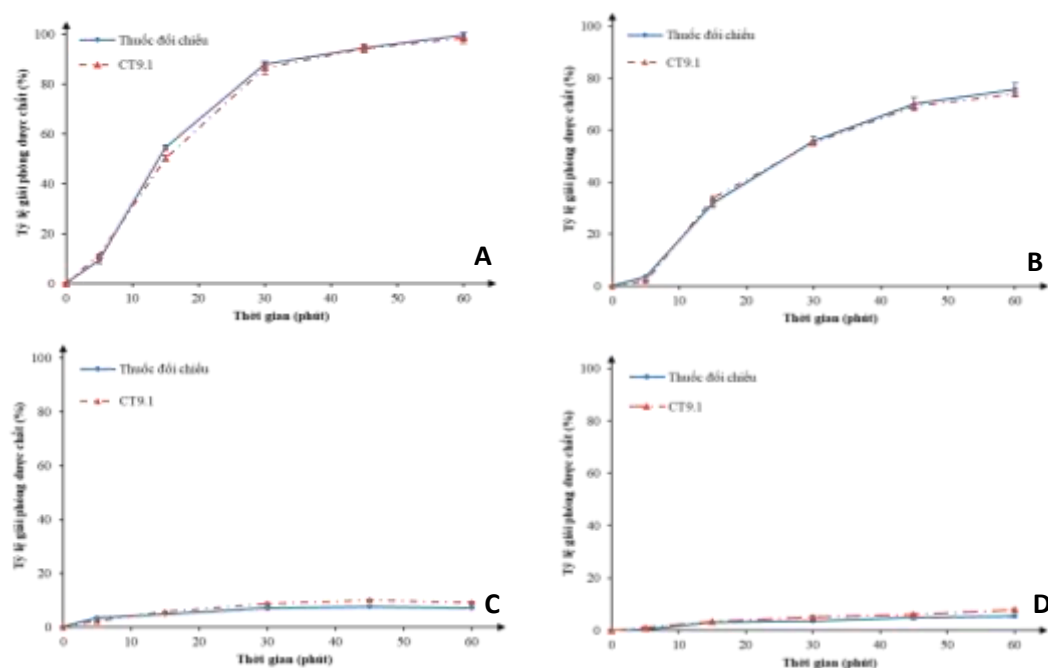
Trong môi trường pH 6,8, độ hòa tan của CT8, CT9 được cải thiện khi đạt đến 65,4% và 77,0% tại thời điểm 60 phút (so với thuốc đối chiếu 75,7%). Tiến hành bao phim cho viên nén của CT9 với dịch bao chứa hệ tá dược trộn sẵn Aquarius™ preferred HSP. Viên nén sau khi bao phim (CT9.1) được đánh giá độ hòa tan *in vitro* trong bốn môi trường pH 7,5; pH 6,8; pH 4,5 và pH 1,2. Kết quả được trình bày ở Bảng 5 và Hình 10.

Bảng 5. Kết quả đánh giá tương đương *in vitro* của CT9.1 (TB $\pm$ SD, n = 12)

Thời điểm (phút)	Độ hòa tan (%)			
	Đệm pH 7,5		Đệm pH 6,8	
	Lopid®	CT9.1	Lopid®	CT9.1
5	9,4 ± 1,4	11,2 ± 0,4	3,5 ± 0,4	2,0 ± 0,3
15	54,4 ± 1,1	50,2 ± 1,2	31,9 ± 1,8	33,7 ± 0,9
30	87,8 ± 0,9	86,5 ± 2,5	55,7 ± 1,8	55,1 ± 1,0
45	94,5 ± 0,8	94,3 ± 1,7	70,0 ± 2,5	69,1 ± 0,8
60	99,6 ± 1,2	98,5 ± 2,2	75,7 ± 2,3	73,8 ± 0,8
f ₂	76,7		87,9	
Thời điểm (phút)	Độ hòa tan (%)			
	Đệm pH 4,5		Đệm pH 1,2	
	Lopid®	CT9.1	Lopid®	CT9.1
5	3,4 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,5 ± 0,1	1,0 ± 0,3
15	4,9 ± 0,2	5,6 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,4 ± 0,2
30	6,9 ± 0,2	8,6 ± 0,2	3,6 ± 0,3	5,1 ± 0,3
45	7,5 ± 0,2	10,0 ± 0,2	4,9 ± 0,5	6,2 ± 0,2
60	7,1 ± 0,2	9,1 ± 0,2	5,4 ± 0,4	8,0 ± 0,3
f ₂	-		-	

Tỷ lệ giải phóng dược chất của viên bao giảm nhẹ so với CT9 ở những thời điểm trước 30 phút do ảnh hưởng của lớp bao. Tuy nhiên, viên nén tạo bởi CT9.1 đạt tương đương hòa tan với thuốc đối chiếu Lopid® trong cả 4 môi trường thử nghiệm (Hình 10). Ở môi trường pH 7,5; sau 30 phút CT9.1 có độ hòa tan 86,5% đạt yêu cầu chất

lượng theo USP 47 (Q = 80%). Trong hai môi trường đệm pH 4,5 và pH 1,2; độ hòa tan rất thấp (< 10%) và không tiếp tục tăng theo thời gian. Xét về hệ số tương đồng, trong các môi trường pH 7,5 và pH 6,8; CT9.1 cho giá trị f₂ lần lượt là 76,7 và 87,9. Qua kết quả thử hòa tan *in vitro*, nghiên cứu đã đạt được các mục tiêu đặt ra.



Hình 10. Đồ thị hòa tan của CT9.1 trong các môi trường
A. pH 7,5; B. pH 6,8; C. pH 4,5; D. pH 1,2.

4. Bàn luận

Qua việc đánh giá dược chất, gemfibrozil có cấu trúc tinh thể hình kim, không có các lỗ xốp, phản ánh tính chịu nén kém và khó thấm nước. Nhiệt độ nóng chảy thấp làm tăng nguy cơ biến đổi tính chất lý hóa và gây dính chày trong quá trình dập viên.

Đề tài đã thực hiện khảo sát các phương pháp nghiền mịn, đồng nghiền với chất diện hoạt PS80 và tạo HPTR nhằm làm tăng độ tan của dược chất gemfibrozil. Việc tạo HPTR bằng kỹ thuật đun chảy với P407 cho hiệu quả tăng độ tan cao nhất. Cho đến nay, P407 là một polyme đã được nghiên cứu rộng rãi trong việc điều chế HPTR để cải thiện độ tan của các dược chất khó tan. So với các chất mang thân nước khác, P407 mang các đặc tính hoạt động bề mặt, điểm nóng chảy thấp dưới 60 °C và an toàn khi uống nên phù hợp hơn trong việc điều chế HPTR, đặc biệt là bằng phương pháp đun chảy [13]. Ngoài tính ưa nước, tính chất lưỡng tính của P407 còn giúp ổn định HPTR, ngăn chặn sự kết tủa trở lại của dược chất. Một cơ chế khác mà P407 làm tăng độ tan

của dược chất là hình thành các liên kết hydro với các phân tử dược chất, cấu trúc được chuyển từ dạng tinh thể sang dạng vô định hình nên dễ hòa tan hơn [14]. Kết quả nghiên cứu đã củng cố thêm cho việc sử dụng P407 để điều chế HPTR của các nhóm tác giả trên thế giới [13-17]. Hệ thu được đã được chứng minh là HPTR thông qua các phân tích lý hóa. Từ việc so sánh phổ FT - IR, dược chất không bị biến đổi về mặt cấu trúc hóa học so với ban đầu. Trong giản đồ DSC không xuất hiện thêm đỉnh lạ do tương tác hay dạng thù hình mới. Tiếp tục thực hiện chụp nhiễu xạ tia X cho thấy các đỉnh đặc trưng không đổi nhưng cường độ bị giảm đi so với nguyên liệu. Điều đó thể hiện mức độ vô định hình hóa tăng lên và tăng độ tan khi phối hợp gemfibrozil và P407. Hình ảnh chụp SEM quan sát được có bề mặt xốp, giúp có tính chịu nén cao hơn và khả năng thấm nước tốt hơn. Các cấu tử này thay cho những tinh thể hình kim, chứng tỏ dược chất và polyme đã tạo thành một HPTR đồng nhất.

Khi xem xét khả năng áp dụng để sản xuất trên quy mô công nghiệp, phương pháp điều chế hệ phân tán rắn là tương đối khả thi. Việc đun

chảy hỗn hợp có thể đề xuất thực hiện trong bồn khuấy có gia nhiệt đến 60 °C. Sau thời gian làm nguội để hỗn hợp hóa rắn hoàn toàn, nghiền hỗn hợp thu được trước khi rây để đạt cỡ hạt mong muốn. HPTR đã điều chế được xem như nguyên liệu đầu vào cho một quy trình điều chế viên nén theo phương pháp dập trực tiếp.

Để quy trình sản xuất được ổn định, tạo ra sản phẩm đạt chất lượng, rủi ro về khiếm khuyết dính chày cần phải được giảm thiểu. Từ những đặc tính đã đánh giá, nguyên nhân chính dẫn đến hiện tượng dính chày là do gemfibrozil có nhiệt độ nóng chảy thấp, dễ nóng chảy dưới lực nén tại bề mặt chày khi dập viên. Ngoài ra, P407 có tính chất hút ẩm, có nguy cơ làm tăng thêm sự dính chày của gemfibrozil, điều này thể hiện qua việc CT1 dính chày nhiều hơn nguyên liệu. Qua khảo sát tá dược độn, lactose dập thẳng và tá dược đồng sản xuất CombiLac không cho thấy tiềm năng cải thiện tình trạng dính chày của gemfibrozil. Hơn nữa, lactose có tính tĩnh điện cao nên dễ phát sinh tương tác với bề mặt kim loại của chày. Tá dược MCC 102 hạn chế được rủi ro dính chày so với lactose nhưng chưa đáng kể, do đó cần phối hợp với giải pháp thay đổi tá dược trơn. Việc sử dụng SSF cho hiệu quả chống dính chày tốt hơn so với MS ở cùng tỷ lệ trong phạm vi nghiên cứu. Hiệu quả của 2 loại tá dược trơn này tùy thuộc vào từng công thức viên nén và vật liệu làm chày [18]. Với mục tiêu tiếp tục cải thiện tính dính chày, tá dược hấp phụ MAS đã cho thấy khả năng làm giảm lượng dược chất dính trên bề mặt chày đáng kể. Nhờ đặc tính hấp phụ, MAS bám lên bề mặt dược chất làm tránh tiếp xúc với bề mặt chày; đồng thời chống ẩm cho cốm dập viên. Ngoài ra, MAS còn được sử dụng như tá dược dính, làm tăng tính chịu nén của khối bột nên làm giảm lực dập viên [19].

Bằng việc kết hợp tá dược rã SCC và CP, vấn đề độ hòa tan của viên nén gemfibrozil 600 mg đã được giải quyết. Viên nén bao phim theo CT9.1 đạt độ hòa tan theo USP 47 và tương đương hòa tan *in vitro* với thuốc đối chiếu trong pH 7,5; pH 6,8; pH 4,5 và pH 1,2. Trước đây, việc nghiên cứu cải thiện tính tan của gemfibrozil đã được thực hiện thành công bằng các giải pháp đồng nghiền, giảm kích thước hạt

bằng siêu âm, tạo phức với β -cyclodextrin và tạo hệ phân tán rắn với polyme thân nước [6, 12, 20]. Bài báo này đã cung cấp thêm một phương pháp để cải thiện độ tan của gemfibrozil và qua đó áp dụng HPTR điều chế được vào sản xuất viên nén bao phim. Bên cạnh đó, đề tài cũng đề xuất được hướng giải quyết khiếm khuyết dính chày khi dập viên; làm cơ sở tham khảo cho các nhà nghiên cứu phát triển được phẩm.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã thực hiện được các mục tiêu đề ra. Theo đó đã cải thiện được độ tan của gemfibrozil, khắc phục sự cố dính chày trong quá trình điều chế viên nén và điều chế viên nén bao phim gemfibrozil 600 mg đạt yêu cầu về độ hòa tan, tương đương *in vitro* với thuốc đối chiếu Lopid®. Đặc điểm của HPTR và sự bảo tồn tính chất của dược chất được chứng minh qua các phép phân tích lý hóa. Nghiên cứu đã góp phần làm đa dạng hóa cách tiếp cận trong việc điều chế viên nén gemfibrozil tại Việt Nam.

Lời cảm ơn

Tác giả xin chân thành cảm ơn bộ môn Công nghệ dược phẩm Khoa Dược - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ thiết bị và nguyên vật liệu để thực hiện đề tài này.

Tài liệu tham khảo

- [1] National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Summary for CID 3463, Gemfibrozil, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gemfibrozil>, 2024 (accessed on: June 27th, 2024).
- [2] K. A. Packard, J. M. Backes, T. L. Lenz, R. L. Wurdeman, C. Destache, D. E. Hilleman, Comparison of Gemfibrozil and Fenofibrate in Patients with Dyslipidemic Coronary Heart Disease, *Pharmacotherapy*, Vol. 22, No. 12, 2002, pp. 1527-1532, <https://doi.org/10.1592/phco.22.12.1527.34128>.
- [3] V. Vemula, V. Lagishetty, S. Lingala, Solubility Enhancement Techniques, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Vol. 5, No. 1, 2010, pp. 41.

- [4] S. Verma, A. Rawat, M. Kaul, S. Saini, Solid Dispersion: A Strategy for Solubility Enhancement, *International Journal of Pharmacy and Technology*, Vol. 3, No. 2, 2011, pp. 1062-1099.
- [5] Shamsuddin, M. Fazil, S. H. Ansari, J. Ali, Development and Evaluation of Solid Dispersion of Spironolactone Using Fusion Method, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol. 6, No. 1, 2016, pp. 63-68, <https://doi.org/10.4103/2230-973x.176490>.
- [6] E. R. Bigogno, L. Soares, M. H. R. Mews et al., It is Possible to Achieve Tablets with Good Tabletability from Solid Dispersions - The Case of the High Dose Drug Gemfibrozil, *Current Drug Delivery*, Vol. 18, No. 4, 2021, pp. 460-470, <https://doi.org/10.2174/1567201817666201023121948>.
- [7] M. Ullah, M. Ali, S. B. A. Hamid, Surfactant-Assisted Ball Milling: A Novel Route to Novel Materials with Controlled Nanostructure - A Review, *Reviews on Advanced Materials Science*, Vol. 37, 2014, pp. 1-14.
- [8] M. Ali, M. Ullah, A. Maamor, S. B. A. Hamid, ChemInform Abstract: Surfactant Assisted Ball Milling: A Simple Top Down Approach for the Synthesis of Controlled Structure Nanoparticle, *ChemInform*, Vol. 46, No. 39, 2015, pp. 356-361, <https://doi.org/10.1002/chin.201539219>.
- [9] S. Paul, L. J. Taylor, B. Murphy et al., Mechanism and Kinetics of Punch Sticking of Pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 106, No. 1, 2017, pp. 151-158, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.07.015>.
- [10] S. Ain, R. Singh, Q. Ain, Characterization and Intrinsic Dissolution Rate Study of Microwave Assisted Cyclodextrin Inclusion Complexes of Gemfibrozil, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 8, No. 10, 2016, pp. 160-163, <https://doi.org/10.22159/ijpps.2016v8i10.13359>.
- [11] T. Hussain, L. J. Waters, G. M. B. Parkes et al., Microwave Processed Solid Dispersions for Enhanced Dissolution of Gemfibrozil Using Non-Ordered Mesoporous Silica, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol. 520, 2017, pp. 428-435, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.007>.
- [12] R. Ambrus, N. N. Amirzadi, Z. Aigner, P. Szabó-Révész, Formulation of Poorly Water-soluble Gemfibrozil Applying Power Ultrasound, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 19, No. 2, 2012, pp. 286-291, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2011.07.002>.
- [13] D. P. Medarević, K. Kachrimanis, M. Mitrić, J. Djuriš, Z. Djurić, S. Ibrić, Dissolution Rate Enhancement and Physicochemical Characterization of Carbamazepine-Poloxamer Solid Dispersions, *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol. 21, No. 3, 2016, pp. 268-276, <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.996899>.
- [14] J. O. Eloy, J. Saraiva, S. D. Albuquerque, J. M. Marchetti, Preparation, Characterization and Evaluation of the In Vivo Trypanocidal Activity of Ursolic Acid-loaded Solid Dispersion with Poloxamer 407 and Sodium Caprate, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 51, No. 1, 2015, pp. 101-109, <https://doi.org/10.1590/s198482502015000100011>.
- [15] T. Phuong, J. S. Park, Formulation of Solid Dispersion to Improve Dissolution and Oral Bioavailability of Poorly Soluble Dexibuprofen, *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol. 26, No. 4, 2021, pp. 422-430, <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1884259>.
- [16] A. Simonazzi, C. Davies, A. G. Cid, E. Gonzo, L. Parada, J. M. Bermúdez, Preparation and Characterization of Poloxamer 407 Solid Dispersions as an Alternative Strategy to Improve Benznidazole Bioperformance, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 107, No. 11, 2018, pp. 2829-2836, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.06.027>.
- [17] E. Łyszczarz, J. Hofmanová, J. Szafraniec-Szczyński, R. Jachowicz, Orodispersible Films Containing Ball Milled Aripiprazole-Poloxamer 407 Solid Dispersions, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 575, 2020, pp. 118955, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118955>.
- [18] D. B. Patel, R. H. Dave, Predicting Lubricants Effect on Tablet Sticking Using Ketoprofen as Model Drug and Evaluating Sticking Propensity Using Different Metals and Powder Rheology, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 606, 2021, pp. 120913, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120913>.
- [19] P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable, Magnesium Aluminum Silicate, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 8th Edition, Pharmaceutical Press, United Kingdom, 2017, pp. 548-551.
- [20] A. Zornoza, I. Vélaz, G. G. Gaitano et al., A Comprehensive Study of Gemfibrozil Complexation with β -Cyclodextrins in Aqueous Solution Using Different Analytical Techniques, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 23, No. 24, 2022, pp. 16119, <https://doi.org/10.3390/ijms232416119>.