

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ATORVASTATIN TRONG PHỨC HỢP ATORVASTATIN-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐO PHỔ HẤP THỤ UV-VIS

Phùng Đức Truyền*, Đinh Ngọc Thiện
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Atorvastatin (ATV) thuộc nhóm statin là một thuốc hạ lipid máu, giảm nguy cơ xơ vữa động mạch và các biến cố tim mạch, ATV không tan trong nước nên tạo phức bao với HP β CD để làm tăng độ tan nhưng phức bao có thể làm giảm tính đặc hiệu của phổ hấp thụ UV-Vis.

Vật liệu và phương pháp: Phức hợp ATV-HP β CD; Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis.

Kết quả và bàn luận: Quy trình định lượng đạt tính tương thích hệ thống với RSD (%) = 0,969 < 2%, tính đặc hiệu, tính tuyến tính nằm trong khoản 2,5 - 20 μ g/mL, giới hạn phát hiện (LOD): 0,854 μ g/mL, giới hạn định lượng (LOQ): 2,585 μ g/mL, độ chính xác RSD = 1,344% < 2%, độ đúng nằm trong khoảng 90 - 110%.

Kết luận: Phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis phù hợp để định lượng ATV tự do và ATV trong phức hợp ATV-HP β CD.

Từ khóa: Atorvastatin (ATV), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), phức hợp ATV-HP β CD, UV-Vis, hấp thụ (A), RSD.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A UV-VIS SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF ATORVASTATIN IN ATORVASTATIN-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN COMPLEX

SUMMARY

Background: Atorvastatin (ATV), a member of the statin class, is widely used as a lipid-lowering agent to reduce the risk of atherosclerosis and cardiovascular events. Due to its poor water solubility, atorvastatin is often complexed with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) to improve solubility; however, this complexation may affect the specificity of UV-Vis absorption spectra.

Chịu trách nhiệm: Phùng Đức Truyền

Email: phungductruyen@gmail.com

Ngày nhận: 16/10/2025

Ngày phản biện: 03/11/2025

Ngày duyệt bài: 24/11/2025

Methods and Methods: An ATV-HP β CD complex was prepared, and a UV-Vis spectrophotometric method was developed and validated for quantifying atorvastatin in both its free and complexed forms.

Results: The method met system suitability with RSD = 0.969% (< 2%), demonstrated specificity, and showed linearity within the range of 2.5 - 20 μ g/mL. The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were 0.854 μ g/mL and 2.585 μ g/mL, respectively. Accuracy was confirmed with RSD = 1.344% (< 2%), and recovery values ranged from 90 - 110%.

Conclusion: The validated UV-Vis spectrophotometric method is suitable for the quantification of free atorvastatin as well as atorvastatin in the ATV-HP β CD complex.

Keywords: Atorvastatin (ATV), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), ATV-HP β CD complex, UV-Vis, absorption (A), RSD.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Béo phì đã trở thành một trong những căn bệnh đe dọa tính mạng ở cả các nước phát triển cũng như một số nước đang phát triển trên thế giới trong đó có Việt Nam, do đó cần phải có biện pháp điều trị thích hợp để ngăn ngừa nguy cơ mắc một số bệnh như bệnh tim mạch. Bệnh tim mạch vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới, gây gánh nặng đáng kể cho sức khỏe cộng đồng bất chấp những tiến bộ trong công nghệ y tế và các can thiệp lâm sàng. Các tình trạng như bệnh động mạch vành, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và suy tim đã lan rộng, ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn cầu [1].

Atorvastatin (ATV) thuộc nhóm statin, là một nhóm thuốc hạ lipid máu, đóng vai trò then chốt trong việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt là tăng lipid máu, bằng cách giảm nồng độ cholesterol và giảm nguy cơ xơ vữa động mạch, một yếu tố tiền thân quan trọng của các biến cố tim mạch. Thuốc hoạt động theo cơ chế ức chế enzym. Atorvastatin chủ yếu hoạt động ở gan. Thuốc làm giảm mức cholesterol ở gan, do đó tăng hấp thu cholesterol ở gan và dẫn đến giảm mức cholesterol trong huyết tương. Ngoài tác dụng hạ lipid máu, nghiên cứu cho thấy atorvastatin có các đặc tính đa tác dụng,

bao gồm tác dụng chống viêm và chống oxy hóa, giúp tăng cường bảo vệ tim mạch. Các nghiên cứu trong vài thập kỷ qua đã cho thấy statin có hiệu quả trong cả phòng ngừa nguyên phát và thứ phát các bệnh tim mạch [1, 2].

Atorvastatin tồn tại dưới dạng bột tinh thể màu trắng. Thực tế không tan trong nước, ít tan trong methylen chlorid và tan trong methanol, được phân loại nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học [3].

Để đạt đủ nồng độ thuốc hấp thu vào tuần hoàn chung và sẵn sàng ở nơi tác động, tăng hiệu quả điều trị, cần thiết phải làm tăng độ tan của thuốc. Đã có rất nhiều phương pháp làm tăng độ tan, trong đó có phương pháp tạo phức. Các phức hợp thuốc, với cấu trúc phân tử và tính chất lý hóa đa dạng, có thể được sử dụng như một phương pháp thực tế để khắc phục nhiều vấn đề về vận chuyển thuốc của các phân tử thuốc kém tan trong nước. Các phức hợp thuốc có thể đáp ứng yêu cầu về chất vận chuyển hiệu quả vì chúng có thể làm tăng độ tan trong nước, tốc độ hòa tan và sinh khả dụng của các thuốc kém tan trong nước. Trong số tất cả các phương pháp tạo phức, phức hợp bao với hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) đã được sử dụng như một phương pháp tăng cường độ tan và độ hòa tan hiệu quả [4 - 6].

Để xác định hàm lượng ATV trong các dạng thuốc, nhiều phương pháp định lượng đã được áp dụng bao gồm HPLC, quang phổ hấp thụ UV-Vis... Một vấn đề là khi tạo phức hợp bao, một phần kỵ nước của phân tử ATV đã được bao trong khoang của HPβCD bằng liên kết phối trí thì phân tử ATV có còn phổ hấp thụ UV-Vis và bước sóng hấp thụ cực đại giống như ATV tự do hay không và độ đặc hiệu có còn đủ độ tin cậy cho một phương pháp phân tích hay không thì vẫn là một khoảng trống cần làm sáng tỏ.

Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài: “Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng atorvastatin trong phức hợp

atorvastatin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Quy trình định lượng atorvastatin trong phức hợp atorvastatin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (ATV-HPβCD) bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Hoá chất, nguyên liệu

Các nguyên liệu, hóa chất và dung môi, thiết bị kiểm nghiệm dùng trong định lượng ATV-HPβCD được trình bày trong bảng 1 và bảng 2.

Bảng 1. Danh mục nguyên liệu, hóa chất và dung môi

Hóa chất và nguyên liệu	Tiêu chuẩn	Nguồn gốc
ATV-HP CD	TCCS	Bộ môn Bào chế - Hóa lý, Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng.
Atorvastatin calci chuẩn	TCCS	Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương
HPβCD	TCCS	KLEPTOSE® HP, Roquette Pháp
Methanol	TCSS	Trung Quốc

Bảng 2. Danh mục máy, thiết bị

Tên thiết bị	Mã số	Nguồn gốc
Cân phân tích (6 số lẻ)	Sartorius CPA224S	Đức
Cân đo độ ẩm	XY-105MW	Trung Quốc
Máy quang phổ UV-Vis	Shimadzu UV-1800	Nhật
Máy lắc rung	Jeiotech SI600	Hàn Quốc
Bình định mức	ISO LAB	Đức

2.2.2. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HPβCD

Xây dựng quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HPβCD

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu chuẩn atorvastatin (ATV):

Cân chính xác khoảng 5 mg atorvastatin chuẩn, ghi chính xác khối lượng. Chuyển atorvastatin đã cân vào bình định mức 50 mL.

Thêm 25 mL methanol, lắc đều, tiến hành siêu âm dung dịch trong 3 phút đến tan hoàn toàn, thêm methanol đến vạch, lắc đều.

Pha loãng: Hút chính xác 1 mL dung dịch

gốc vào bình định mức 10 mL. Bổ sung methanol đến vạch và lắc đều. Dung dịch thu được có nồng độ xấp xỉ 10 $\mu\text{g/mL}$.

Mẫu thử phức hợp ATV-HP β CD:

Cân chính xác một lượng phức hợp ATV-HP β CD tương ứng với khoảng 5 mg ATV, ghi chính xác khối lượng. Lượng phức hợp cần cân được tính toán dựa trên hàm lượng ATV đã biết trong phức hợp. Chuyển lượng phức đã cân vào bình định mức 10 mL.

Thêm 7 mL methanol, lắc đều cho tan, bổ sung methanol đến vạch, lắc đều.

Lọc dung dịch qua màng lọc 0,45 μm .

Pha loãng: Hút chính xác 1 mL dịch lọc vào bình định mức 50 mL. Bổ sung methanol đến vạch, lắc đều. Dung dịch thu được có nồng độ ATV xấp xỉ 10 $\mu\text{g/mL}$.

Mẫu HP β CD:

Cân chính xác một lượng HP β CD tương ứng với lượng HP β CD có trong phức ATV-HP β CD chứa khoảng 5 mg ATV. Chuyển HP β CD đã cân vào bình định mức 10 mL.

Thêm 7 mL methanol và lắc đều đến khi tan hoàn toàn, bổ sung methanol đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Pha loãng: Hút chính xác 1 mL dịch lọc vào bình định mức 50 mL. Bổ sung methanol đến vạch và lắc đều.

Tiến hành:

Xác định bước sóng hấp thụ cực đại của atorvastatin:

Tiến hành quét phổ UV-Vis trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm để tìm bước sóng hấp thụ cực đại (λ_{max}) của atorvastatin, dùng methanol làm mẫu trắng.

Đo độ hấp thụ của mẫu:

Đo độ hấp thụ của các mẫu chuẩn atorvastatin, mẫu thử phức hợp ATV-HP β CD và mẫu HP β CD tại bước sóng λ_{max} đã tìm thấy.

Sử dụng methanol làm mẫu trắng để hiệu chỉnh máy đo.

Đảm bảo cuvet được sử dụng sạch và khô trước khi đo.

Ghi lại giá trị độ hấp thụ (A) của từng mẫu.

Thảm định quy trình

Tính tương thích hệ thống:

Tiến hành 6 lần đo độ hấp thụ mẫu chuẩn atorvastatin nồng độ khoảng 10 $\mu\text{g/mL}$. Ghi lại độ hấp thụ và phổ UV-Vis. Yêu cầu: giá trị RSD của các lần đo nhỏ hơn 2% [7].

Độ đặc hiệu:

Quét phổ hấp thụ UV-Vis từ 200 nm đến 400 nm của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu HP β CD (mẫu trắng).

Yêu cầu:

Mẫu thử phải có phổ hấp thụ UV-Vis và bước sóng hấp thụ cực đại giống mẫu chuẩn.

Mẫu HP β CD và methanol không có bước sóng hấp thụ cực đại tại λ_{max} của mẫu chuẩn và mẫu thử

Tính tuyến tính

Chuẩn bị một dãy dung dịch mẫu chuẩn có nồng độ từ 2,5 μg đến 20 μg . Tiến hành đo độ hấp thụ các dung dịch mẫu chuẩn ở bước sóng λ_{max} . Mỗi mức nồng độ đo 3 lần, lấy giá trị trung bình. Tính hệ số tương quan R^2 và thiết lập phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ (A). Sử dụng trắc nghiệm F (F test, phân phối Fischer) để đánh giá tính tương thích của phương trình hồi quy. Sử dụng trắc nghiệm T (T test, phân phối Student) để kiểm định ý nghĩa của các hệ số trong phương trình hồi quy.

Yêu cầu:

Hệ số tương quan R^2 giữa nồng độ và độ hấp thụ (A) phải lớn hơn 0,995.

Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm Fisher.

Kiểm tra ý nghĩa của hệ số b bằng trắc nghiệm T (test student)

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ): được tính toán dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính và độ lệch

chuẩn của phép đo độ hấp thụ phổ UV-Vis [7].

Độ chính xác

Cân chính xác 6 mẫu phức hợp ATV-HP β CD, pha loãng đến nồng độ qui về ATV khoảng 10 μ g/mL, đo độ hấp thụ tại bước sóng λ_{max} , mỗi mẫu đo 3 lần, lấy giá trị trung bình. Tính hàm lượng ATV của phức hợp ATV-HP β CD.

Yêu cầu: độ lệch chuẩn tương đối của 6 mẫu đo $\leq 2\%$.

Độ đúng

Chuẩn bị mẫu thử: pha dung dịch mẫu thử phức hợp ATV-HP β CD có nồng độ ATV khoảng 10 μ g/mL. Đo độ hấp thụ ở bước sóng λ_{max} , xác định nồng độ ATV có trong mẫu thử qui về 100%.

Thêm atorvastatin chuẩn vào mẫu thử:

3 mẫu đầu thêm 80% ATV so với lượng ATV có trong mẫu.

3 mẫu tiếp thêm 100% ATV so với lượng ATV có trong mẫu.

3 mẫu sau thêm 120% ATV so với lượng ATV có trong mẫu

Tiến hành đo độ hấp thụ phổ UV-Vis của các mẫu ở bước sóng cực đại (λ_{max}) để xác định hàm lượng ATV có trong mẫu thử thêm chuẩn, từ đó tính ra tỷ lệ phục hồi của phương pháp định lượng và so sánh lượng ATV tìm thấy so với lượng ATV chuẩn đã thêm vào theo công thức.

Yêu cầu: tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 90 - 110% [7, 8].

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Tính tương thích hệ thống

Kết quả thẩm định tính tương thích hệ thống của quy trình định lượng ATV được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thẩm định tính tương thích hệ thống

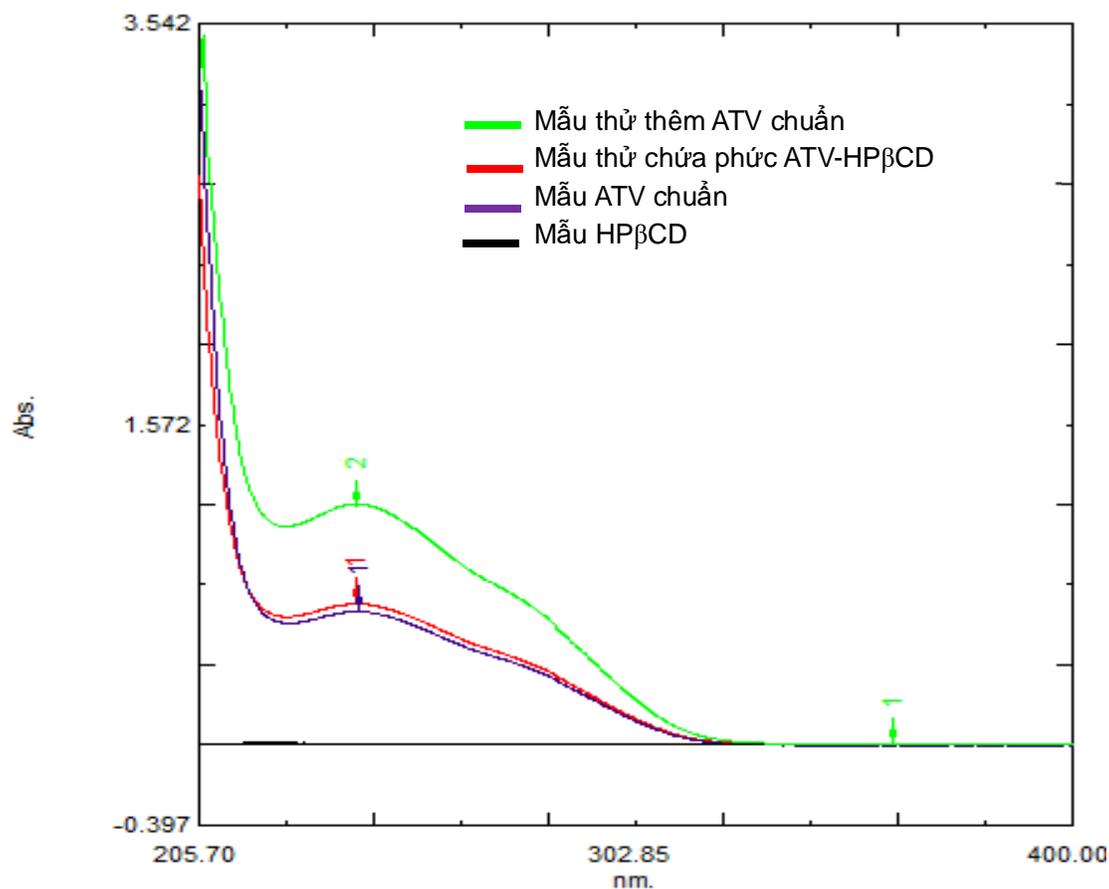
Mẫu	Độ hấp thụ (A)	Xử lý kết quả
1	0,418	Số lần thực nghiệm: 06 $\bar{X} = 0,416$ SD = 0,004 RSD = 0,969% < 2%
2	0,419	
3	0,422	
4	0,415	
5	0,412	
6	0,412	

Quy trình định lượng ATV bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis đạt tính tương thích hệ thống với độ lệch chuẩn RSD = 0,969% < 2%.

3.2. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của phương pháp quang phổ UV-Vis để định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD được thể hiện trong hình 1. Trên phổ đồ cho thấy dung dịch chứa HP β CD (mẫu trắng) hầu như không có đỉnh hấp thụ trong vùng bước sóng từ 200 - 400 nm; dung

dịch mẫu chuẩn và mẫu thử đều có đỉnh hấp thụ cực đại (λ_{max}) tại bước sóng 241 nm. Đồng thời, dung dịch mẫu thử thêm chuẩn có sự gia tăng độ hấp thụ tại bước sóng 241 nm. Hình dạng đường cong phổ của mẫu ATV và mẫu phức hợp ATV-HP β CD gần như trùng khớp, không xuất hiện đỉnh bất thường hay phổ mới, chứng tỏ không có sự nhiễu từ HP β CD đến độ hấp thụ phổ UV-Vis của ATV. Phương pháp quang phổ UV-Vis định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD đạt độ đặc hiệu.



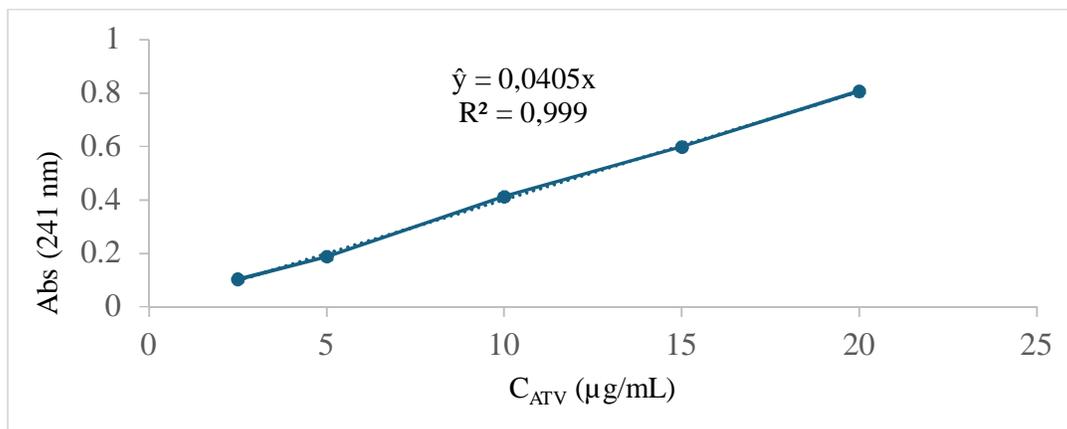
Hình 1. Phổ UV-Vis trong dung môi methanol của HP β CD, ATV chuẩn, mẫu thử chứa phức hợp ATV- HP β CD, mẫu thử thêm ATV chuẩn

3.3. Tính tuyến tính

Kết quả sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ UV-Vis của 5 mẫu ATV chuẩn được trình bày trong bảng 4 và hình 2.

Bảng 4. Sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ (A) của dung dịch ATV chuẩn

Mẫu chuẩn	CATV ($\mu\text{g/mL}$)	Độ hấp thụ (241 nm)
1	2,5	0,103
2	5	0,188
3	10	0,414
4	15	0,599
5	20	0,807



Hình 2. Tính tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ (A) của dung dịch ATV chuẩn

Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm Fisher

$F = 3062,970 > F_{\alpha} (0,05; 1,3) = 9,013$:
Phương trình hồi quy tương thích.

Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số Bi bằng trắc nghiệm "T" (test student):

$t_0 = 0,308 < t_{0,05} = 3,182$: Hệ số B_0 không có ý nghĩa

$t = 55,344 > t_{0,05} = 3,182$: Hệ số B có ý nghĩa

Phương trình hồi quy tuyến tính:

$\hat{y} = 0,0405x$ với $R^2 = 0,999$.

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ):

Giới hạn phát hiện: $LOD = 3,3\sigma/S = 3,3 \times 0,0105/0,0405 = 0,854 \mu\text{g/mL}$

Giới hạn định lượng: $LOQ = 10\sigma/S = 10 \times 0,0105/0,0405 = 2,585 \mu\text{g/mL}$

Hệ số tương quan $R^2 = 0,999 \geq 0,995$ tương ứng với nồng độ từ 2,5 đến 20 $\mu\text{g/mL}$, độ hấp thụ (A) tuyến tính trong khoảng nồng độ đã khảo sát đạt tiêu chuẩn qui định của ICH. Vì vậy phương trình tương thích và phương pháp định lượng đạt yêu cầu về tính tuyến tính.

3.4. Độ chính xác

Kết quả thực nghiệm đánh giá độ chính xác của phương pháp định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Độ chính xác quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD

Mẫu	Lượng phức (mg)	Độ hấp thụ (241 nm)	CATV ($\mu\text{g/mL}$)	Xử lý kết quả
1	17,1	0,394	9,805	Số lần thực nghiệm n = 6 \bar{X} : 10,053 SD: 0,135 RSD (%) = 1,344 < 2% Khoảng tin cậy: $\mu = 10,053 \pm 0,135$
2	17,5	0,404	10,052	
3	17,3	0,406	10,101	
4	17,3	0,403	10,027	
5	17,2	0,409	10,184	
6	17,4	0,408	10,151	

Hàm lượng ATV trung bình là $10,053 \pm 0,135 \mu\text{g/mL}$, $\text{RSD} = 1,344\% < 2\%$ qui trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP CD đạt yêu cầu về độ chính xác.

3.5. Độ đúng

Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Độ đúng quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD

Mức (%)	Mẫu	Lượng phức (mg)	ATV chuẩn thêm vào (mg)	Abs (241 nm)	ATV chuẩn tìm lại (mg)	Tỉ lệ phục hồi (%)
80%	1	17,2	4,3	0,738	4,11	95,61
	2	17,3	4,0	0,719	3,88	96,91
	3	17,1	4,1	0,713	3,80	92,74
100%	4	17,5	5,2	0,804	4,93	94,73
	5	17,6	5,3	0,806	4,95	93,73
	6	17,4	5,1	0,818	5,10	99,98
120%	7	17,2	6,3	0,948	6,70	106,41
	8	17,0	6,2	0,913	6,27	101,15
	9	17,1	6,0	0,878	5,84	97,33

Quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD đạt độ đúng với tỉ lệ phục hồi ở mỗi mức nồng độ đều nằm trong khoảng 90 - 110% và có tỉ lệ phục hồi trung bình 97,58%.

Quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD đã xây dựng cho kết quả đạt tiêu chuẩn về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng, phù hợp với các tiêu chuẩn qui định của ICH [7]. Phương pháp HPLC trong Dược điển Việt Nam V [8] và một số nghiên cứu khác dùng để định lượng ATV tuy có độ chính xác cao và độ lặp lại ổn định nhưng lại đòi hỏi thiết bị hiện đại, thời gian phân tích lâu và sử dụng dung môi thường không thân thiện với môi trường [9]. Phương pháp định lượng bằng quang phổ UV-Vis với các bước chuẩn bị mẫu và tiến hành đơn giản với chi phí thấp, nhanh chóng cho kết quả, đáp ứng yêu cầu các mẫu cần phân tích nhanh. So với các nghiên cứu khác trên thế giới sử dụng phương pháp UV-Vis để phân tích ATV thì nghiên cứu này cho kết quả tương đương [10-14]. Hiện nay các máy đo phổ

hấp thụ UV-Vis được trang bị ở hầu hết các phòng nghiên cứu thường qui, thuận lợi cho việc áp dụng phương pháp này trong phân tích kiểm nghiệm. Với kết quả của phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis để định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD đủ tin cậy để áp dụng vào các nghiên cứu khác.

4. KẾT LUẬN

Đề tài đã được thực hiện và đạt được kết quả sau:

Xây dựng và thẩm định qui trình định lượng atorvastatin trong phức hợp atorvastatin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis được tiến hành theo hướng dẫn của ICH Q2/R2 (2023) đạt yêu cầu với tính tương thích hệ thống $\text{RSD} (\%) = 0,969\% < 2\%$, tính đặc hiệu, tính tuyến tính nằm trong khoảng 2,5 - 20 $\mu\text{g/mL}$, giới hạn phát hiện (LOD): 0,854 $\mu\text{g/mL}$, giới hạn định lượng (LOQ): 2,585 $\mu\text{g/mL}$, độ chính xác $\text{RSD} = 1,344\% < 2\%$, độ đúng nằm trong khoảng 90 - 110%. Với kết quả này, phương

pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis hoàn toàn có thể áp dụng để định lượng ATV tự do hoặc trong phức hợp ATV-HP β CD trong nghiên cứu phát triển thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Babar Ali Raza, Usama Khan et al. (2024), "The role of statins in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a comprehensive systematic review", *Health Affairs*, Volume 12, pp. 587 - 596.
2. Adams S. P., Tsang M., Wright J. M. (2015), "Atorvastatin for lowering lipids (Review)", *Cochrane Database of Systematic*, Issue 3. Art. No.: CD008226. DOI: 10.1002/14651858.CD008226.pub3.
3. Ministry of Health (2024), "Biopharmaceutics classification system (BCS) of various drug substance", *Pharmacy and Poisons Board*.
4. Furquan Nazimuddin Khan and Mohamed Hassan G. Dehghan (2011), "Enhanced bioavailability of atorvastatin calcium from stabilized gastric resident formulation", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, Vol. 12, No. 4. DOI: 10.1208/s12249-011-9673-3
5. Karthik Abburi (2023), "Solubility enhancement of atorvastatin calcium using cyclodextrin", *Electronic Theses and Dissertations* 2469.
6. Basma M. Hadi, Eman B. H. Al-Khedairy (2022), "Preparation and characterization of atorvastatin calcium trihydrate-cyclodextrin inclusion complex", *International Journal of Drug Delivery Technology*, 12(3), pp. 1171-1179.
7. ICH harmonised guideline (2023), "ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures", *European Medicines Agency*.
8. Bộ Y tế (2017), Hội đồng Dược điển Việt Nam, *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.119 - 122, PL5.3.
9. Simran Patel, Devanshi Upadhyay, Mitali Dalwadi (2022), "RP HPLC method development and validation for simultaneous estimation of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in synthetic mixture", *International Journal of Creative Research Thoughts (JCRT)*, Volume 10, Issue 5.
10. Kajal Thavrani, Chirag Patel, Misba Vahora, Gunjan Limani (2025), "Analytical techniques for atorvastatin: advances in chromatography, spectroscopy, and hyphenated methods", Kajal Thavrani, *Int. J. of Pharm. Sci.*, Vol 3, Issue 7, pp.1706 - 1718.
11. N. Lavanya, Amarmanishivapur, M. Manoj kumar, Chandrashaker (2023), "Estimation of atorvastatin in solid dosage form by UV-spectroscopy", *International Journal of Research and Analytical Reviews (IJRAR)*, Volume 10, Issue 1.
12. Vaishali Pawar, Archana Tiwari, Dr. P.K. Dubey (2022), "Development and validation of spectrophotometric method for simultaneous estimation of atorvastatin calcium and ramipril from tablet dosage form", *International Journal of Research*, Vol 3, no 2, pp. 206 - 212.
13. Bhoskar Vishal, Shinde Punam, Kokate Ranjeet, Bagal Usha, Kalmulkar Ankita (2023), "Method development and validation of atorvastatin calcium by UV-visible spectroscopy", *IJARIIIE-ISSN(O)*, Vol-9, Issue-5.
14. Godge Ganesh Raosaheb, Garje Mahesh Arjun, et al. (2020), "Validated spectrophotometric method for simultaneous estimation of fenofibrate and atorvastatin in synthetic mixture and in bulk tablet dosage form", *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, Vol-6(7), pp. 170 - 176.