

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ PHỨC HỢP CHỨA ATORVASTATIN-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN

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

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Atorvastatin (ATV) là thuốc hạ lipid máu, thuộc nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học có độ tan thấp và tính thấm cao. Để có tác dụng nhanh, hiệu quả cao trong điều trị cần phải làm tăng độ hòa tan bằng phương pháp tạo phức hợp với hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD).

Vật liệu và phương pháp: Điều chế phức hợp ATV-HP β CD bằng phương pháp nghiền ướt và đồng dung môi và đánh giá sự hình thành phức.

Kết quả và bàn luận: Điều chế phức hợp bằng phương pháp đồng dung môi có độ tan và độ hòa tan rất cao. Đánh giá phức bằng phổ IR, phổ DSC, phổ $^1\text{H-NMR}$ và MS đã chứng minh sự hình thành phức hợp bao.

Kết luận: Phức hợp ATV-HP β CD cải thiện độ tan của ATV rất cao, có thể ứng dụng vào điều chế các dạng thuốc.

Từ khóa: Atorvastatin (ATV), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), phức hợp ATV-HP β CD, hòa tan, $^1\text{H-NMR}$.

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF ATORVASTATIN-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN COMPLEX

SUMMARY

Background: Atorvastatin (ATV) is a lipid-lowering drug classified in Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II, characterized by low solubility and high permeability. To achieve rapid onset and enhanced therapeutic efficacy, its solubility can be improved by forming an inclusion complex with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD).

Methods: ATV-HP β CD complexes were prepared using wet grinding and co-solvent methods, and the formation of complexes was evaluated.

Results: The co-solvent method produced complexes with markedly improved solubility and dissolution. Complex formation was confirmed by infrared spectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC), proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$), and mass spectrometry (MS).

Chịu trách nhiệm: Phùng Đức Truyền

Email: phungductruyen@gmail.com

Ngày nhận: 02/10/2025

Ngày phản biện: 18/11/2025

Ngày duyệt bài: 08/12/2025

Conclusion: The ATV-HP β CD inclusion complex significantly enhances the solubility of atorvastatin and can be applied in the development of pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Atorvastatin (ATV), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), ATV-HP β CD complex, dissolution, 1 H-NMR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Độ hòa tan trong nước là một trong những khía cạnh quan trọng và đầy thách thức nhất trong phát triển công thức dược phẩm, ảnh hưởng đến sinh khả dụng, hiệu quả và thành công trong điều trị [1, 2]. Tuy nhiên, hơn 40% các hoạt chất không tan trong nước. Độ tan trong nước thấp là vấn đề chính gặp phải trong quá trình phát triển công thức các hoạt chất mới và phát triển thuốc generic. Độ tan của thuốc trong môi trường nước là điều kiện tiên quyết để vận chuyển thuốc thành công [3]. Thuốc có độ hòa tan thấp có sinh khả dụng thấp, nghĩa là một phần đáng kể liều dùng có thể không được hấp thu vào máu. Độ hòa tan tăng thường dẫn đến sinh khả dụng được cải thiện, đảm bảo tỷ lệ thuốc đến được đích tác động trong cơ thể cao hơn [4].

Atorvastatin (ATV) là thuốc hạ lipid máu thuộc nhóm statin. Thuốc được chỉ định để làm giảm mức cholesterol trong cơ thể, làm giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật liên quan đến bệnh tim mạch vành, giảm nguy cơ đau tim và đột quỵ ở những người bị huyết áp cao, tiểu đường típ 2 và các yếu tố nguy cơ khác của bệnh tim, nhưng không có triệu chứng liên quan đến bệnh tim [5]. Atorvastatin thuộc nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học có độ tan thấp và tính thấm cao [6]. Do vậy, để tăng cường sinh khả dụng và đạt hiệu quả cao, đáp ứng nhanh trong điều trị cần thiết phải nâng cao độ tan và độ hòa tan của thuốc [7 - 9].

Nhiều phương pháp đã được áp dụng để tăng cường độ hòa tan trong nước của các

hoạt chất kỵ nước, như giảm kích thước hạt, thêm đồng dung môi hoặc chất hoạt động bề mặt, tạo muối, phân tán rắn vô định hình và phát triển các phức hợp thuốc tan trong nước. Các phức hợp thuốc có thể đáp ứng yêu cầu về vận chuyển hiệu quả vì chúng 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 nổi bật như một phương pháp tăng cường độ tan và độ hòa tan hiệu quả [10].

Từ những lý do trên, đề tài: “Nghiên cứu điều chế phức chứa atorvastatin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin” được thực hiện.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Phức hợp atorvastatin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (ATV-HP β CD).

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng.

2.3. Hoá chất, nguyên liệu, trang thiết bị

Hoá chất, nguyên liệu

Atorvastatin calci nguyên liệu (Trung Quốc), atorvastatin calci chuẩn (Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương), HP β CD (KLEPTOSE® HP, Roquette Pháp), một số hóa chất, dung môi dùng cho bào chế, phân tích, kiểm nghiệm.

Bảng 1. Danh mục máy, thiết bị

Tên thiết bị	Mã số	Nguồn gốc
<i>Cân phân tích</i>	Sartorius CPA224S	Đức
<i>Cân đo độ ẩm</i>	XY-105MW	Trung Quốc
<i>Máy khuấy từ gia nhiệt</i>	Stuart CB162	Anh
<i>Máy quang phổ UV-Vis</i>	Shimadzu UV-1800	Nhật
<i>Máy kiểm tra độ hòa tan</i>	Distek 2100C	Mỹ
<i>Máy lắc rung</i>	Jeiotech SI600	Hàn Quốc
<i>Tủ sấy chân không</i>	Jeiotech OV-12/TRP-6	Hàn Quốc
<i>Máy cộng hưởng từ hạt nhân</i>	Bruker AC 500	Đức
<i>Máy đo phổ IR</i>	Shimadzu IR Prestige-21	Nhật

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ATV trong phức ATV-HPβCD gồm:

Tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, tính tuyến tính, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại, độ đúng.

2.4.2. Xây dựng quy trình điều chế phức ATV-HPβCD

Xác định ảnh hưởng của HPβCD đến độ tan của ATV

Pha hòa tan: Chuẩn bị một dãy dung dịch HPβCD trong nước cất với nồng độ tăng dần từ 0 đến 5 mM/L, mỗi dung dịch có thể tích 50 mL. Lượng dư ATV (1 g) được thêm vào mỗi dung dịch, hỗn hợp được khuấy hồi lưu với tốc độ 400 vòng/phút trong 180 phút, để ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để đạt trạng thái hòa tan cân bằng, lọc qua màng lọc 0,45 μm để loại bỏ phần ATV không tan. Dịch lọc được pha loãng bằng dung môi methanol đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ phổ UV-Vis của các dung dịch này ở bước

sóng 241 nm hoặc bước sóng hấp thụ cực đại đã được xác định trước đó.

Ảnh hưởng của nồng độ HPβCD đến độ tan của ATV được đánh giá bằng cách dựng đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa nồng độ HPβCD và nồng độ ATV hòa tan, với nồng độ ATV được xác định dựa trên độ hấp thụ đo được và đường chuẩn ATV đã được xây dựng.

Xác định tỷ lệ tạo phức giữa ATV và HPβCD

Tỷ lệ tạo phức giữa ATV và HPβCD được ngoại suy từ đồ thị pha hòa tan [7 - 10].

Xây dựng quy trình điều chế phức ATV-HPβCD

Phương pháp nghiên cứu: Hỗn hợp ATV và HPβCD theo tỉ lệ mol được xác định từ pha hòa tan, cho vào cối sứ, trộn đều trong 15 phút, thêm methanol vào tạo thành bột nhão, nghiền trộn hỗn hợp trong 60 phút. Sấy hỗn hợp ở 60°C đến độ ẩm dưới 5%, tán bột, rây qua rây 0,5 mm.

Phương pháp đồng dung môi: Dung dịch ATV trong methanol được thêm vào dung dịch HP β CD trong methanol, hỗn hợp được khuấy ở 50°C với tốc độ 1500 vòng/phút trong 4 giờ, sau đó đem cô quay thu hồi dung môi, sấy ở 60°C đến độ ẩm dưới 5%, tán bột, rây qua rây 0,5 mm.

2.4.3. Đánh giá phức ATV-HP β CD

Độ tan

2,5 g ATV (dư) hoặc lượng phức ATV-HP β CD tương đương được thêm vào bình nón nút mài chứa 100 mL nước cất; hỗn hợp được lắc 100 vòng/phút trong 36 giờ, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, pha loãng bằng nước cất đến nồng độ thích hợp và đo độ hấp thụ UV (241 nm) để xác định độ tan của ATV và phức.

Độ hòa tan

Độ hòa tan của ATV nguyên liệu và phức ATV-HP β CD được thực hiện với:

Thiết bị: Máy thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 mL nước cất.

Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút.

Nhiệt độ: 37 \pm 0,5°C.

Cách tiến hành: Cho 100 mg ATV nguyên liệu hoặc lượng phức ATV-HP β CD chứa lượng ATV tương đương vào môi trường. 10 mL mẫu được rút ra ở các thời điểm 5, 10, 20, 30, 45 và 60 phút và bổ sung lại bằng 10 mL nước cất. Lọc ngay mẫu qua lọc 0,45 μ m. Pha loãng mẫu thích hợp bằng nước cất (nếu cần), đo độ hấp thụ phổ UV-Vis ở bước sóng 241 nm^[11]. Phần trăm ATV hòa tan vào môi trường được tính bằng đường tuyến tính đã xây dựng ở mục 2.4.1. Công thức tính độ hòa tan ATV ở từng thời điểm:

$$D_j = \frac{(900 - 10) \times C_j + 10 \times \sum_{i=1}^N C_i}{a \times 10}, \text{ với } i < j$$

Trong đó:

D_j : Độ hòa tan của ATV ở thời điểm lấy mẫu phút thứ j (%).

a: Lượng ATV (mg).

C_j : Nồng độ của ATV ở thời điểm j (μ g/mL).

C_i : Nồng độ của ATV ở thời điểm i (μ g/mL).

Phổ hồng ngoại (IR)

Các mẫu HP β CD, ATV nguyên liệu, phức ATV-HP β CD được đo phổ IR để phân tích sự thay đổi của nhóm chức trong phức. Áp dụng phương pháp viên KBr^[11].

Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Các mẫu HP β CD, ATV nguyên liệu, phức ATV-HP β CD được phân tích phổ DSC để xác định sự thay đổi tính chất vật lý của ATV và phức bao^[11].

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR)

¹H-NMR của ATV và phức ATV-HP β CD được đo trong dung môi DMSO, tần số đo 400 MHz, T = 290 K để xác định sự hình thành phức bao^[12, 13].

Phổ khối (MS)

Các mẫu HP β CD, ATV nguyên liệu, phức ATV-HP β CD được phân tích MS để xác định sự hình thành phức bao.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ATV

Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng ATV trong phức hợp ATV-HP β CD đạt tính tương thích hệ thống với RSD = 0,969% < 2%; tính đặc hiệu với bước sóng hấp thụ cực đại 241 nm ở phổ hấp thụ UV-Vis, tính tuyến tính với R² = 0,999, LOD = 0,854 μ g/mL; LOQ = 2,585 μ g/mL; độ chính xác với RSD = 1,37 < 2%; độ đúng nằm trong khoảng 90 - 110%.

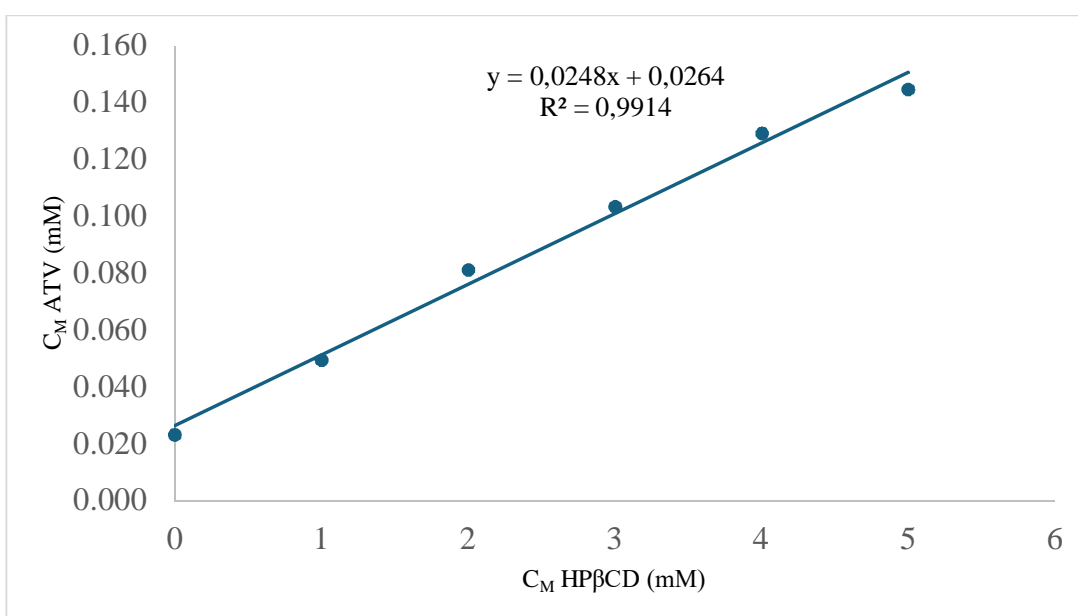
3.2. Điều chế phức ATV-HP β CD

3.2.1. Xác định ảnh hưởng của HP β CD đến độ tan của ATV

Kết quả phân tích pha hòa tan của ATV trong dung dịch HP β CD có nồng độ từ 0 mM đến 5 mM được trình bày trong bảng 2 và hình 1.

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ HP β CD với nồng độ ATV

Nồng độ HP β CD (mM)	Nồng độ ATV (mM)
0	0,023
1	0,049
2	0,081
3	0,102
4	0,129
5	0,145



Hình 1. Đồ thị biểu diễn pha hòa tan của ATV trong dung dịch HP β CD

Đồ thị pha hòa tan của ATV trong dung dịch HP β CD trong khoảng nồng độ từ 0 mM đến 5 mM có đường chuẩn loại A_L. Độ tan của ATV tăng tuyến tính theo nồng độ của HP β CD với hệ số tương quan $R^2 = 0,9914$. Hằng số bền biểu kiến $K_S = 807,04 \text{ M}^{-1}$ cho thấy tỉ lệ tương tác giữa ATV và HP β CD trong phức ATV-HP β CD là 1:1.

3.2.2. Điều chế phức ATV-HP β CD

Điều chế phức ATV-HP β CD theo tỷ lệ mol

1:1 giữa ATV và HP β CD bằng phương pháp nghiền ướt và đồng dung môi.

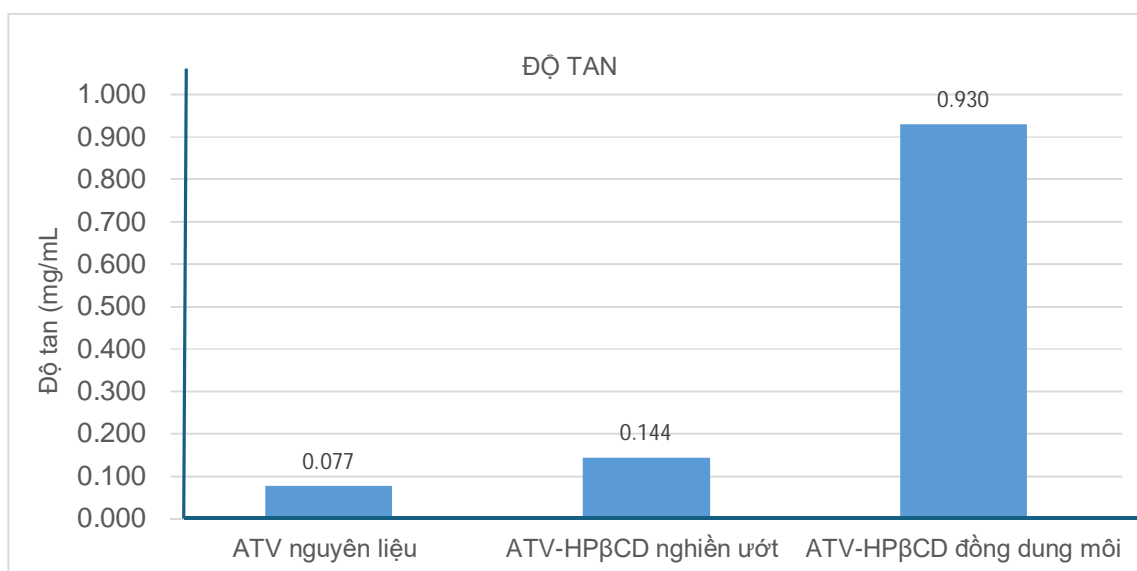
3.2.3. Đánh giá phức ATV-HP β CD

Độ tan

Kết quả khảo sát độ tan trong nước của ATV nguyên liệu, ATV trong phức ATV-HP β CD được điều chế bằng các phương pháp nghiền ướt và phương pháp đồng dung môi được trình bày trong bảng 3 và hình 2.

Bảng 3. Độ tan của ATV nguyên liệu, ATV trong phức ATV-HP β CD nghiền ướt và phức đồng dung môi

Mẫu thử	Độ tan (mg/mL)	Hiệu quả gia tăng độ tan (lần)
ATV nguyên liệu	0,077	
ATV-HP β CD nghiền ướt	0,144	21,55
ATV-HP β CD đồng dung môi	0,930	139,56



Hình 2. Độ tan của ATV nguyên liệu, ATV trong phức ATV-HP β CD nghiền ướt và đồng dung môi

Độ tan của ATV tăng lên rõ rệt sau khi tạo phức với HP β CD bằng hai phương pháp: nghiền ướt và đồng dung môi. Phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi cho hiệu quả tăng độ tan vượt trội, với mức tăng 139,56 lần so với ATV nguyên liệu, trong khi phương pháp nghiền ướt chỉ đạt mức tăng 21,55 lần. Do đó, phức điều chế bằng phương pháp đồng dung môi

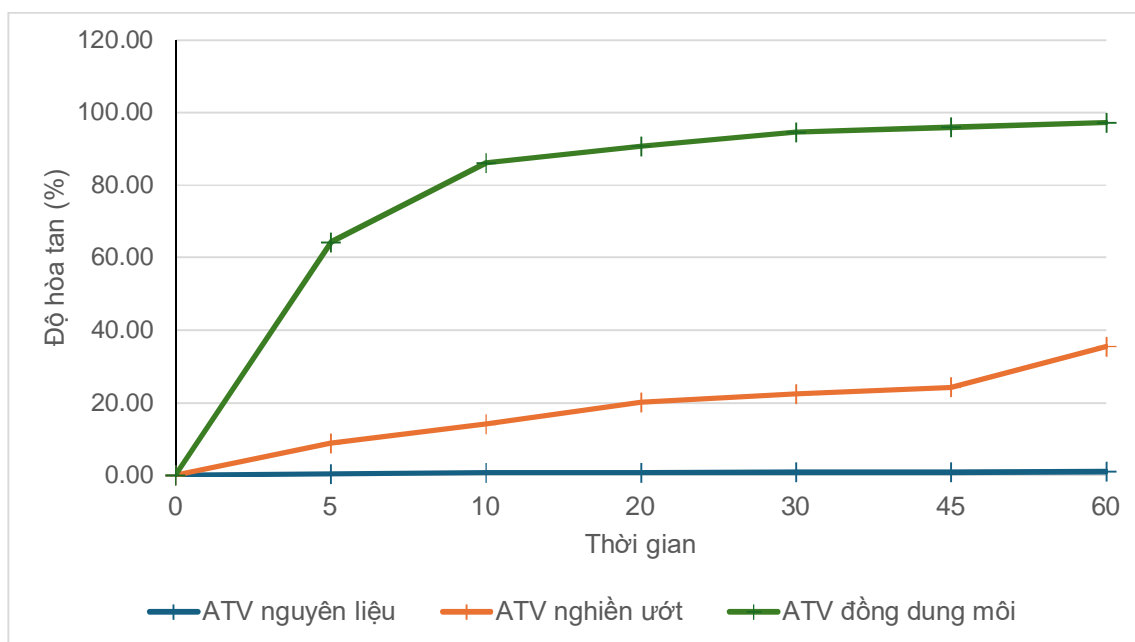
được lựa chọn để thử độ hòa tan, phổ IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ và MS để xác định sự hình thành phức.

Độ hòa tan

Kết quả khả sát độ hòa tan của ATV nguyên liệu và ATV trong phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp nghiền ướt và phương pháp đồng dung môi được trình bày trong bảng 4 và hình 3.

Bảng 4. Độ hòa tan (%) của ATV nguyên liệu và ATV trong phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp nghiền ướt và phương pháp đồng dung môi

Mẫu	Độ hòa tan (%)					
	5	10	20	30	45	60 (phút)
ATV nguyên liệu	0,44	0,66	0,78	0,81	0,95	1,12
ATV-HP β CD nghiền ướt	8,89	14,17	20,05	22,46	24,27	35,50
ATV-HP β CD đồng dung môi	64,22	86,05	90,82	94,48	95,95	97,21



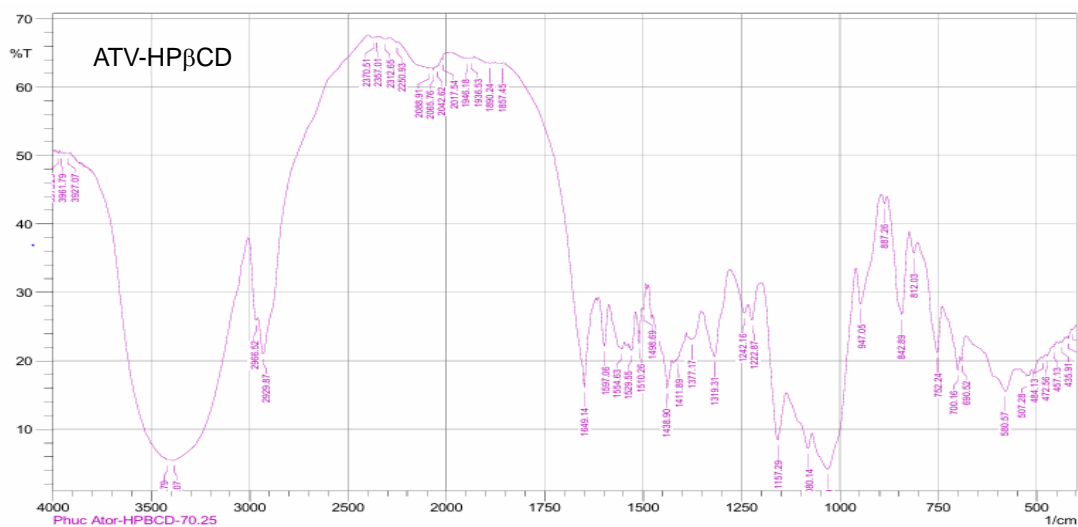
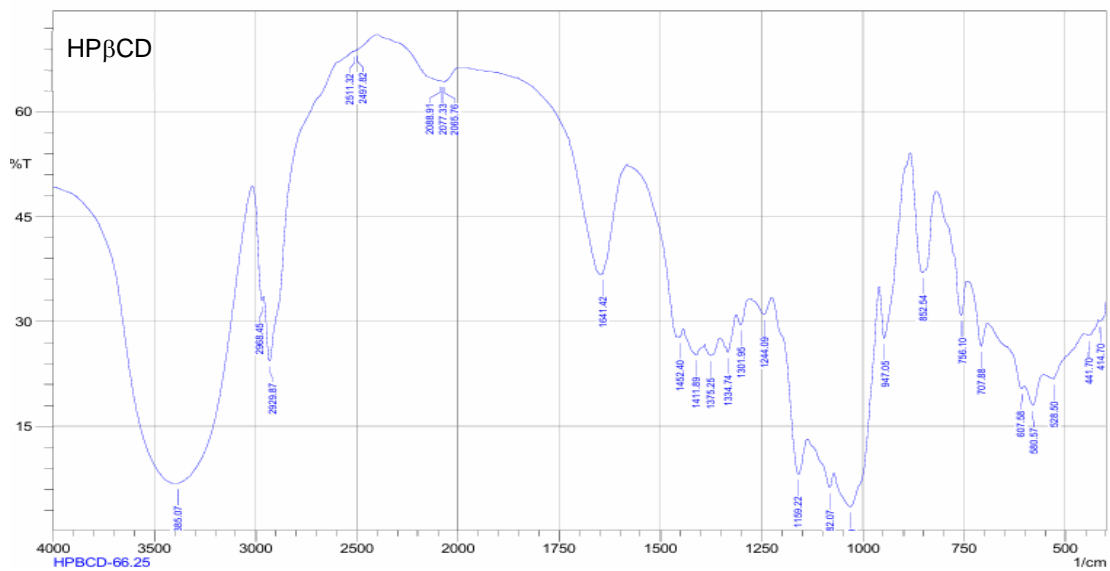
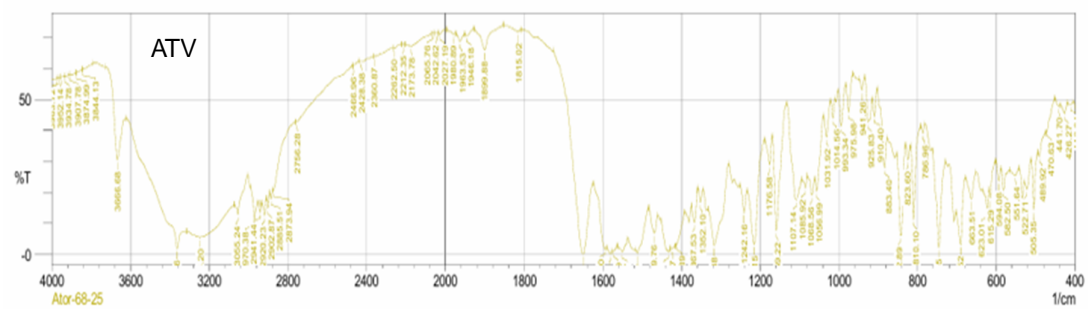
Hình 3. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan (%) của của ATV nguyên liệu và ATV trong phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp nghiền ướt và phương pháp đồng dung môi

ATV nguyên liệu cho độ hòa tan sau 30 phút là không đáng kể (0,81%), phức ATV-HP β CD được điều chế bằng phương pháp nghiền ướt cho độ hòa tan sau 30 phút thấp (22,46%) trong khi phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi cho

khả năng cải thiện tốc độ hòa tan rất cao, đạt đến 94,48% sau 30 phút.

Phân tích phổ hồng ngoại (IR)

Phổ IR của ATV, HP β CD và phức ATV-HP β CD được điều chế bằng phương pháp đồng dung môi được thể hiện trong hình 4.



Hình 4. Phổ IR của ATV, HPβCD và phức ATV-HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi

Biện luận phổ hồng ngoại (IR)

Phổ IR của ATV có đỉnh đặc trưng số sóng 3666,68 cm^{-1} (dao động hóa trị của nhóm chức N-H), đỉnh ở số sóng 3363,86 cm^{-1} (dao động hóa trị nhóm chức O-H), 2941,44 cm^{-1} (dao động hóa trị của liên kết C-H trong nhóm methyl -CH₃), 1649,14 cm^{-1} (dao động hóa trị của nhóm C=O).

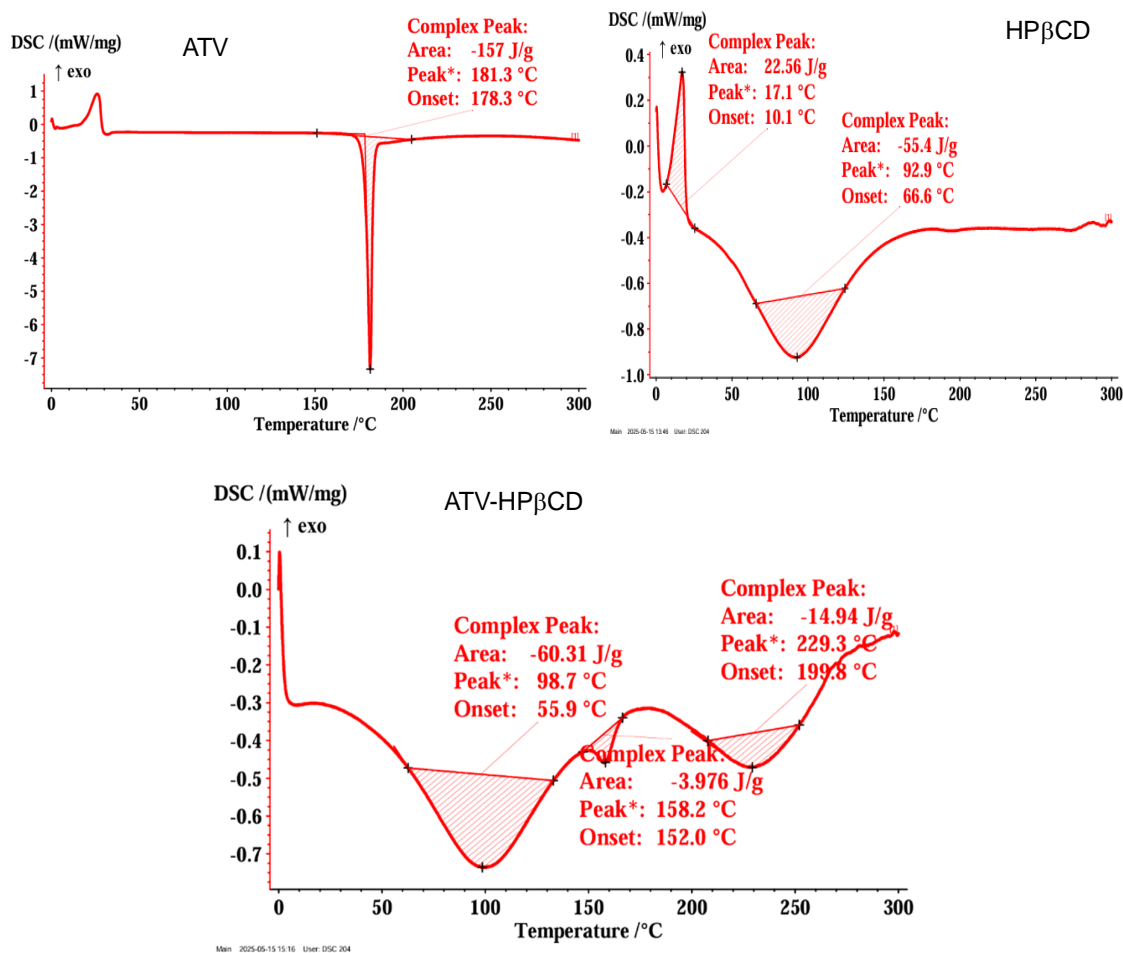
Phổ IR của ATV-HP β CD điều chế theo phương pháp đồng dung môi ở tỉ lệ mol 1:1 có đỉnh đặc trưng của dao động hóa trị nhóm chức O-H tại số sóng 3419,79 bị dịch chuyển nhẹ và rộng ra. Ngoài ra,

đỉnh hấp thụ tại số sóng 1080,14 cm^{-1} dao động hóa trị nhóm C-O-C trong vòng glucose của HP β CD thay đổi rõ rệt so với phổ IR của ATV.

Như vậy, phức ATV-HP β CD có sự thay đổi dịch chuyển hoặc biến mất ở các đỉnh trong vùng 1250 - 1000 cm^{-1} cho thấy có sự tương tác giữa nhóm -OH, C=O và hình thành phức.

Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Phổ DSC của ATV, HP β CD và phức ATV-HP β CD được điều chế bằng phương pháp đồng dung môi được trình bày trong hình 5.



Hình 5. Phổ DSC của ATV, HP β CD và phức ATV- HP β CD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi

Bảng 5. Dữ liệu phổ ¹H-NMR của ATV và phức ATV-HPβCD

Vị trí	Nhóm cấu trúc	Atorvastatin tự do <i>δ</i> 'H (ppm), J (Hz)	Phức Atorvastatin- HPβCD <i>δ</i> 'H (ppm)	<i>Δδ</i> (phức - tự do)
-CHO	Proton aldehyd	9,80 (s, 1H)	9,78 (s, 1H)	- 0,02
34, 35	-CH ₃	1,36 (d, J = 8,5 Hz, 6H).		
17, 18, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32	-CH=	7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 – 7,15 (m, 6H), 7,07 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,02 – 6,94 (m, 2H).	7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,27 – 7,12 (m, 6H), 7,05 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 6,99 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H)	~ -0,03 → -0,10
3, 5, 7	>CH-	3,96 (ddd, J = 15,6, 10,7, 5,0 Hz, 1H), 3,88 – 3,69 (m, 2H), 3,23 (p, J = 7,1 Hz, 1H).	3,68 - 3,10 (m, 63H)	nhẹ (Bị chòng lẫn tín hiệu)
OH	OH phenolic	3,55 (s, 1H).	3,68 - 3,10 (m, 63H)	Bị chòng lẫn tín hiệu
2, 4, 6, 33	CH, CH ₂ , CH ₃	2,11 (dd, J = 15,5; 4,0 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 15,4; 8,1 Hz, 1H), 1,71 - 1,39 (m, 3H), 1,25 (dt, J = 14,0; 4,7 Hz, 1H)	2,10 (dd, J = 15,6, 4,1 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 15,3; 7,9 Hz, 1H), 1,68 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H),	≈ 0,1
N-H	Amino proton	4,77 (s, 1H)	m, ~5,53 - 6,12	- 0,8

ATV có cấu trúc gồm 3 vòng thơm 6 cạnh, 1 dị vòng nitơ 5 cạnh và các nhóm thế, cấu trúc này dự báo sự cản trở không gian và sự tạo phức khó khăn và sự tạo phức chỉ có thể xảy ra ở các vòng thơm. Từ phổ ¹H-NMR cho thấy sự thay đổi hóa học là nhỏ (*Δδ* < 0,1 ppm), thể hiện sự tương tác yếu giữa ATV và HPβCD. Tuy nhiên, dữ liệu phổ vẫn thể hiện rõ hai hợp phần và sự tạo phức xảy ra, dù tương tác không mạnh.

Các vị trí có sự dịch chuyển *Δδ* mạnh là các vị trí từ 15 - 32 (*Δδ* từ -0,03 → -0,10), đây là các vị trí của các vòng thơm trong phân tử ATV. Dữ liệu từ phổ ¹H-COSY cho tín

hiệu tương tác rất rõ ở khoảng từ 7 - 8 ppm, đây là sự dịch chuyển hóa học của các vòng thơm. Điều này là bằng chứng thuyết phục chứng minh phức giữa ATV và HPβCD được hình thành. Sự dịch chuyển hóa học của N-H lớn (-0,8) cho thấy đây là vị trí tạo phức bao mạnh nhất. Nếu chỉ tính đến giá trị tuyệt đối của *Δδ* ở mức 0,1 ppm, có nghĩa là năng lượng tạo phức của ATV với HPβCD khá lớn (phức tương đối bền) thì ít nhất đã có 3 vị trí tạo phức tương ứng với 3 vòng thơm. Để thấy rõ hơn, có thể đổi đơn vị đo từ ppm sang Hz, (¹H của ATV và phức ATV-HPβCD được

ghi trên máy NMR 400 MHz, độ chính xác 0,30 Hz):

$$\delta_{H15 \rightarrow 32} = 0,1 \text{ ppm} \times 400 \text{ Hz} = 40 \text{ Hz.}$$

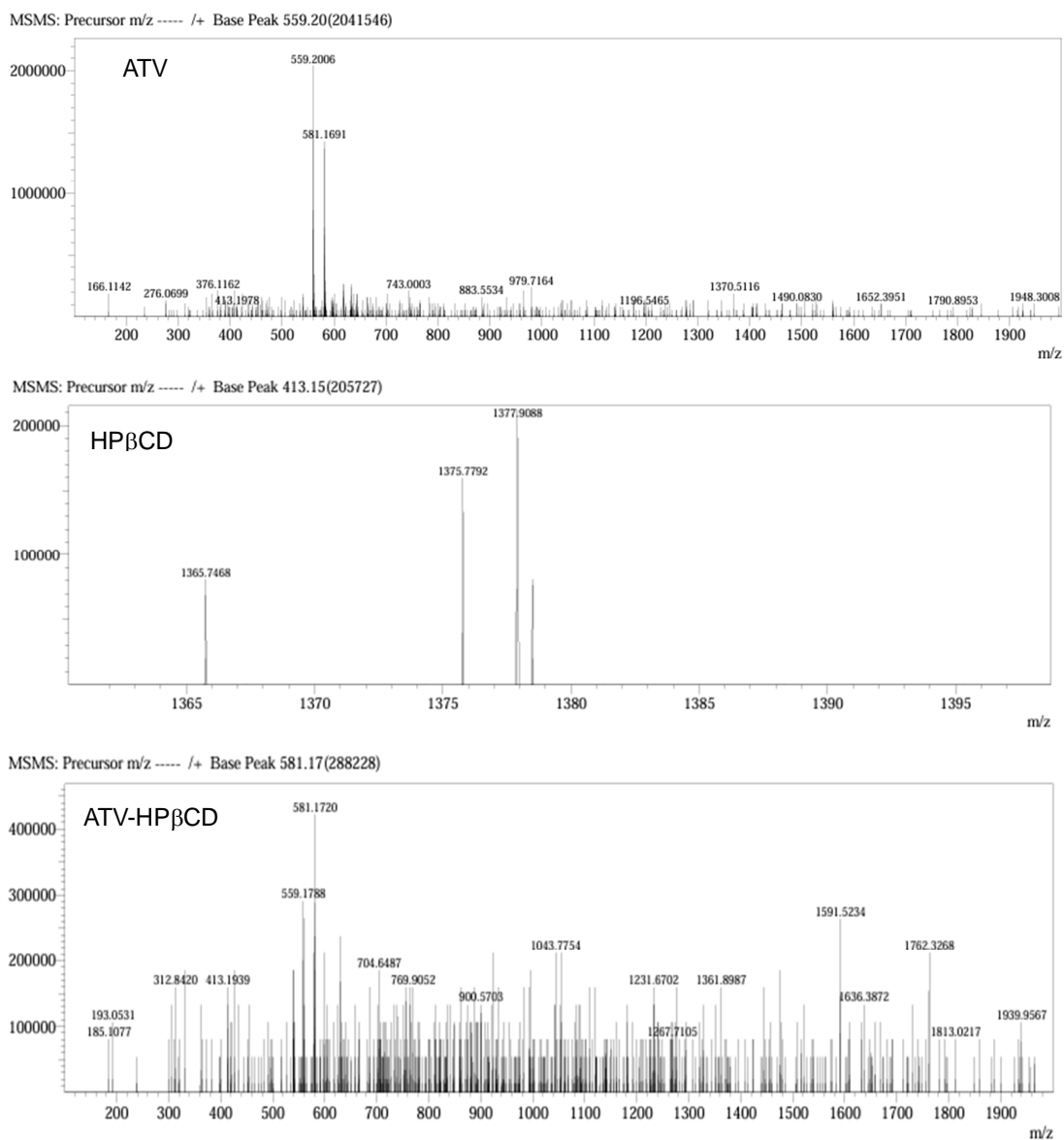
$$\delta_{NH} = 0,8 \text{ ppm} \times 400 \text{ Hz} = 320 \text{ Hz}$$

Từ kết quả chuyển đổi ppm sang Hz cho thấy sự tạo phức giữa ATV và HP β CD là

hoàn toàn thuyết phục và phức ATV-HP β CD được hình thành là rõ ràng với cấu trúc đúng như dự kiến.

Phổ khối (MS)

Phổ khối của ATV, HP β CD và phức ATV-HP β CD được điều chế bằng phương pháp đồng dung môi được trình bày trong hình 7.



Hình 7. Phổ khối của ATV, HP β CD và phức ATV-HP β CD được điều chế bằng phương pháp đồng dung môi

Biện giải phổ

Phổ khối ATV trên hình 7 cho thấy ion $m/z = 559,2006$ phù hợp với ion $[M-H]^-$ của ATV có khối lượng phân tử $558,64 \text{ g/mol}$. Phổ này thể hiện điển hình cho ATV với pic rất rõ ràng tại $559,2006$. Xác nhận sự hiện diện của ATV trong mẫu.

Phổ khối HP β CD xuất hiện tại $m/z = 1375,7792; 1377,9088$ tương ứng với phân tử khối đặc trưng cho HP β CD có gắn nhóm thế -hydroxypropyl ($-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$).

Điều chế bằng phương pháp đồng dung môi, sự hình thành phức ATV-HP β CD là do liên kết phối trí giữa phân tử ATV và phân tử HP β CD, các liên kết này thường yếu hơn nhiều so với các loại liên kết hóa học khác. Khi phân tích phổ khối của ATV-HP β CD dùng ion Na^+ bắn phá và tạo các phân mảnh, các liên kết phối trí này sẽ bị phá vỡ, tạo thành các phân mảnh nhỏ hơn, tuy nhiên vẫn còn những phân mảnh phức bền chưa bị phá vỡ như $m/z = 1939,9567; 1813,0217$ (các gốc của phân tử ATV chui sâu hơn vào khoang HP β CD). Điều này chứng minh phức ATV-HP β CD đã được hình thành chứ không phải là sự pha trộn vật lý.

4. KẾT LUẬN

Đề tài đã được thực hiện và đạt được một số kết quả:

Điều chế và đánh giá sự hình thành phức ATV-HP β CD bằng 2 phương pháp nghiền ướt và đồng dung môi. Ứng dụng quy trình định lượng ATV trong phức ATV-HP β CD đã được xây dựng để đánh giá độ tan, độ hòa tan của

ATV và phức ATV-HP β CD. Độ tan của ATV $0,007\%$; phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp nghiền ướt $0,144\%$ và đồng dung môi $1,12$. Độ hòa tan của phức điều chế bằng phương pháp đồng dung môi ở 60 phút là $97,21\%$. Phân tích phổ IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ phổ COSY và phổ khối đủ dữ liệu để chứng minh phức ATV-HP β CD đã được hình thành. Phức ATV-HP β CD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi giúp cải thiện độ tan, độ hòa tan rất cao so với ATV nguyên liệu, cho thấy phức ATV-HP β CD hoàn toàn có thể ứng dụng vào điều chế để tăng sinh khả dụng của atorvastatin.

** Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dixit V. Bhalani, Bhingaradiya Nutan, et al. (2022), "Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics", *Biomedicines* 10. doi.org/10.3390/biomedicines10092055.
2. Pragya Baghel, Monika Bhairam, Sanjib Bahadur and Shekhar Verma (2025), *Challenges and elucidation of drug solubility*, Cambridge Scholars Publishing.
3. Anjali Motwani, Pooja Hatwar, Dr. Ravindra Bakal (2024), "Advances in solubility enhancement of poorly soluble drugs in pharmaceutical development: a review of current techniques and strategies", *Anjali Motwani, Int. J. of Pharm. Sci.*, Vol 2, Issue 11, pp. 138 - 148.

4. Rodolfo Pinal (2024), "Enhancing the bioavailability of poorly soluble drugs", *Pharmaceutics*, 16, 758, doi.org/10.3390/pharmaceutics16060758.
5. 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 ISSN- 0278-2715*, Volume 12, pp. 587 - 596.
6. Giovanni Bocci, Tudor I. Oprea, and Leslie Z. Benet. (2022), "State of the Art and Uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References", *The AAPS Journal* 24: 37. doi: 10.1208/s12248-022-00687-0.
7. 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.
8. Karthik Abburi (2023), "Solubility enhancement of atorvastatin calcium using cyclodextrin", *Electronic Theses and Dissertations*, 2469.
9. 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.
10. G. N. Girgis, M. F. Boughdady, and N. M. Saleh (2018), "The potential use of atorvastatin calcium/hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex loaded hydrogel as an ocular delivery system," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 44, pp. 11 - 21.
11. 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.
12. Anna Helena Mazurek and ŁukaszSzeleszczuk (2023), "A review of applications of solid-state nuclear magnetic resonance (ssNMR) for the analysis of cyclodextrin-including systems", *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 3648. doi.org/10.3390/ijms24043648.
13. Gilles Dufoura, Brigitte Evrarda, Pascal de Tullio (2015), "Rapid quantification of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in liquid pharmaceutical formulations by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy", *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 73, pp. 20 - 28, doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.005.