

Nghiên cứu bào chế hệ nano tự nhũ hóa rosuvastatin

Vũ Thị Thu Giang^{1*}, Phan Thị Nghĩa^{1,2}, Nguyễn Thị Huyền³, Trần Thị Hải Yến¹,
Phạm Bảo Tùng¹, Nguyễn Đăng Hòa¹

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội.

² Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, 48 Hai Bà Trưng, Hoàn Kiếm, Hà Nội.

³ Khoa Y-Dược, Đại học Quốc gia, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội

*Tác giả liên hệ: giangvtt@hup.edu.vn

(Ngày gửi đăng: 30/3/2020 – Ngày duyệt đăng: 13/8/2020)

SUMMARY

A self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for rosuvastatin was formulated by choosing surfactant, co-surfactant and oil excipients for better drug dissolution. Experiments were designed and the effects of the tested excipients were analyzed to optimize rosuvastatin SNEDDS formula using the following softwares: Modde 12.0, FormRule 2.0 and Inform 3.1, respectively. The nanoemulsion obtained from the optimal rosuvastatin SNEDDS self-emulsifying was physicochemically characterized by: The droplet size - less than 50 nm and polydispersity index - 0.3 with rosuvastatin entrapment higher than 90 %. Also, the obtained rosuvastatin nanoemulsion proved quite robust, remaining stable, unchanged after 30 minutes' centrifugation at 5000 rpm.

Từ khóa: rosuvastatin; hệ nano tự nhũ hóa (SNEEDS), nano nhũ tương, kích thước giọt, PDI.

Đặt vấn đề

Rosuvastatin là chất ức chế cạnh tranh chọn lọc và thuận nghịch HMG-CoA reductase – enzym xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Rosuvastatin cũng là statin hiệu quả nhất trong việc giảm LDL-c và triglycerid, giúp tăng HDL-c. Rosuvastatin chủ yếu được sử dụng đường uống để điều trị tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, rosuvastatin có sinh khả dụng đường uống thấp (khoảng 20 %) do thuốc kém tan trong nước [10]. Đã có nhiều biện pháp được áp dụng để làm tăng độ tan và sinh khả dụng đường uống của rosuvastatin như tạo phức với β -cyclodextrin [13], tạo hệ phân tán rắn [12], tiểu phân nano, hệ thân dầu phân tán thuốc [14], bào chế hệ tự vi nhũ hoá [1]...

Trong số các phương pháp đã được áp dụng, hệ nano tự nhũ hóa (SNEDDS) được nghiên cứu phổ biến trong thời gian gần đây và được chứng minh mang lại hiệu quả cải thiện sinh khả dụng đáng kể [3], [9]. Phương pháp này đã được sử dụng thành công với các chất khác nhóm statin [11], [15]. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu bào chế và đánh giá được một số đặc tính lý hóa của SNEDDS rosuvastatin.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Calci rosuvastatin (TCNSX – Enaltec, Ấn độ). Transcutol HP, Labrafil M1994 CS and Capryol 90 (EP – Gattefossé, Pháp). Cremophor RH 40 và polyoxyethylen glycol (PEG) 400, PEG 200 (EP – BASF, Đức); Span 60, Span 80, acid oleic, (Sigma-Aldrich), miglyol (EP - Cremer OLEO GmbH & Co, Đức); Dầu hướng dương, dầu lạc (Spectrum, Mỹ), ethanol (CTCP tập đoàn hóa chất Đức Giang, Việt Nam), glycerin, propylen glycol (Beijing, Trung quốc), acetonitril và methanol (HPLC – Fisher, Mỹ).

Các thuốc thử khác đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích, mua từ Beijing, Trung Quốc).

Phương pháp nghiên cứu

Xác định độ tan của dược chất

Độ tan của rosuvastatin trong các tá dược dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt được xác định bằng cách cho lượng dư dược chất vào ống nghiệm chứa 5 ml tá dược sau đó tiến hành lắc xoáy bằng thiết bị IKA® Vortex 3 trong khoảng 10 phút. Sau đó đóng kín ống nghiệm, lắc trong bể điều nhiệt ở 30 °C trong 48 giờ. Tất cả các mẫu được đảm bảo sau khi lắc vẫn còn dược chất chưa tan hết quan sát được bằng mắt thường. Các ống nghiệm được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút sau đó hút phần dịch trong đem lọc qua màng cellulose acetat 0,45 µm. Dịch sau lọc được pha loãng bằng methanol tới nồng độ thích hợp sau đó đem định lượng bằng phương pháp HPLC mô tả trong phương pháp định lượng dược chất.

Bào chế SNEDDS rosuvastatin

Dược chất được hòa tan trong hỗn hợp chất diện hoạt, đồng diện hoạt và pha dầu trong điều kiện khuấy từ ở tốc độ 100 vòng/phút bằng thiết bị khuấy từ IKA magnetic, duy trì nhiệt độ 50 °C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt.

Đánh giá SNEDDS rosuvastatin

Định lượng dược chất bằng phương pháp HPLC

Rosuvastatin được định lượng bằng phương pháp HPLC với điều kiện sắc ký: Máy HPLC Shimadzu, Nhật Bản; cột: Phenomenex RP18, 250 x 4,6 mm, 5 µm; tốc độ dòng: 1,2 ml/phút; thể tích tiêm mẫu: 20 µl, detector UV tại bước sóng 242 nm; pha động: Acetonitril: dung dịch acid trifluoroacetic 1 %: nước (37:1:62) (tt/tt). Phương pháp đã được thẩm định các chỉ tiêu về độ đặc hiệu, tính tương thích của hệ thống sắc ký, khoảng tuyến tính ($y = 41175,694x + 20161,200$, $R^2 = 0,999$), độ đúng (tỷ lệ thu hồi: 99,37 %, RSD = 0,82 %), độ lặp lại (RSD = 0,62 %) và độ chính xác (RSD = 0,71 %). Các chỉ tiêu đều đạt yêu cầu qui định.

Đo kích thước giọt và phân bố kích thước

Kích thước giọt (KTG) phân tán và phân bố kích thước (PDI) của nano nhũ tương được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động với thiết bị Zetasizer ZS90 (Malvern, Anh). Nano nhũ tương được pha loãng với nước cất hai lần đã được lọc qua màng cellulose acetat 0,2 µm. Tốc độ đếm được đảm bảo nằm trong khoảng 200 - 400 keps.

Xác định tỷ lệ rosuvastatin được nano nhũ hóa:

Cân chính xác khoảng 1,4 g SNEDDS rosuvastatin trong cốc thủy tinh 20 ml sau đó nhũ hóa với 5 ml nước trong điều kiện trộn ở tốc độ 50 vòng/phút bằng máy khuấy từ IKA trong 3 phút. Chuyển nano nhũ tương thu được vào bình định mức 10 ml, tráng cốc 2 lần bằng nước và đổ vào bình định mức, thêm nước đủ thể tích rồi lắc đều. Hút chính xác 3,0 ml nhũ tương thu được cho vào ống ly tâm siêu lọc Amicon 10000 NMWL rồi đem ly tâm với tốc độ 2000 vòng/phút để tách pha nước ở phía dưới ống. Định lượng tổng lượng dược chất trong nano nhũ tương (X_{total}) và dược chất trong pha nước (X_{water}) sau đó tính tỷ lệ dược chất được nano nhũ hóa (EE) theo công thức sau:

$$EE = \frac{(X_{total} - X_{water})}{X_{total}} \times 100\%$$

Độ ổn định của nano nhũ tương:

Nano nhũ tương rosuvastatin được đánh giá độ ổn định vật lý bằng cách ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 30 phút. Sau đó quan sát tính chất của nano nhũ tương, nhũ tương được coi là ổn định khi không bị tách lớp hay kết tủa sau ly tâm.

Thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức bào chế SNEDDS rosuvastatin

Phần mềm Modde v.12.0 (Umetrics Inc, USA) được sử dụng để thiết kế thí nghiệm theo mô hình mặt hộp tử tại tâm.

Các biến đầu ra gồm: kích thước giọt (KTG), PDI và tỷ lệ dược chất được nano nhũ hóa. Các biến đầu vào bao gồm tỷ lệ chất diện hoạt, đồng diện hoạt, dầu và tỷ lệ dược chất so với tá dược.

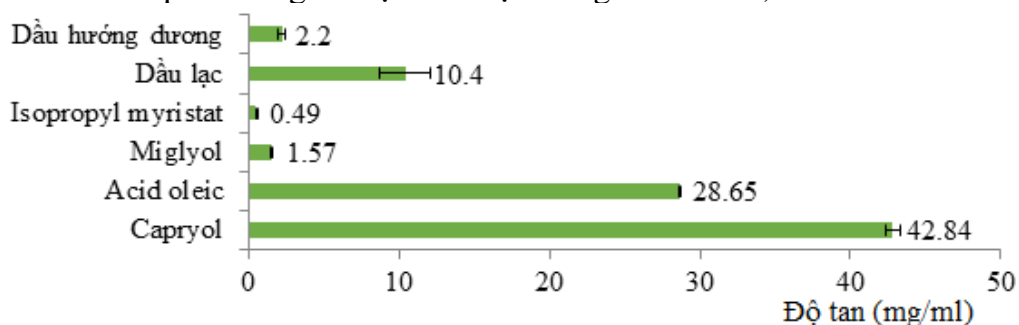
Phần mềm FormRules v2.0 (Intelligensys Ltd, UK) được sử dụng trong xử lý số liệu và phân tích ảnh hưởng của các biến đầu vào tới các biến đầu ra.

Phần mềm INForm v3.1 (Intelligensys Ltd, UK) được sử dụng để tối ưu hóa công thức dựa trên mô hình mạng thần kinh nhân tạo.

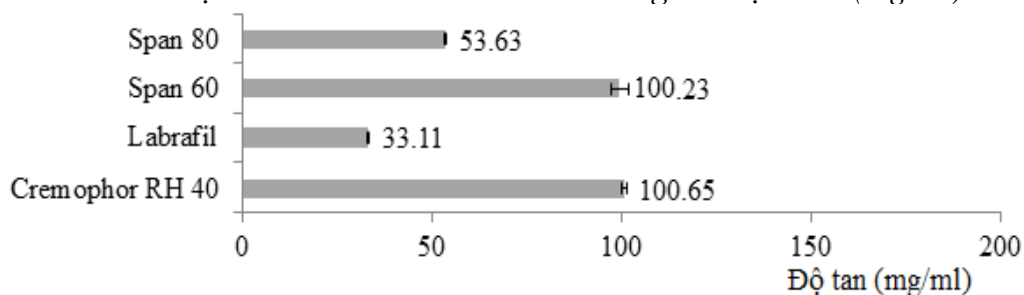
Kết quả nghiên cứu

Độ tan của calci rosuvastatin trong các tá dược

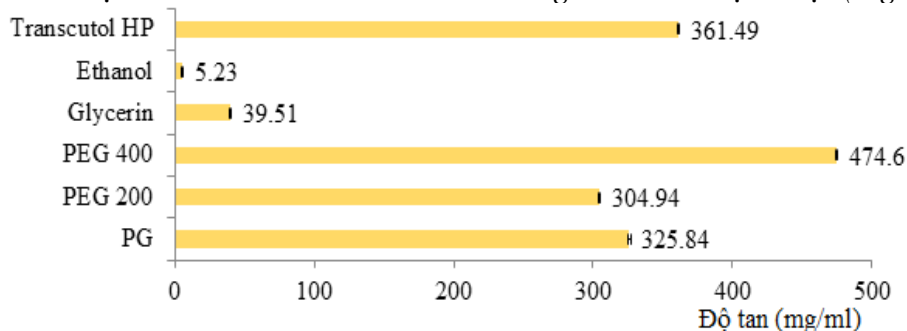
Để lựa chọn được loại tá dược dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt, cần thiết phải đánh giá độ tan của dược chất trong các tá dược làm cơ sở lựa chọn loại tá dược dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt phù hợp có khả năng hòa tan dược chất tốt nhất. Kết quả đánh giá được thể hiện trong các hình 1, 2 và 3



Hình 1: Độ tan của calci rosuvastatin trong tá dược dầu (mg/ml)



Hình 2. Độ tan của calci rosuvastatin trong các chất diện hoạt (mg/ml)



Hình 3. Độ tan của calci rosuvastatin trong các chất đồng diện hoạt (mg/ml)

Để dàng nhận thấy các chất diện hoạt, đồng diện hoạt, đều có khả năng hòa tan calci rosuvastatin nhiều nhất lần lượt là Cremophor RH 40, PEG 400 và capryol 90.

Ảnh hưởng của tỷ lệ dược chất đến sự hình thành và ổn định của nano nhũ tương

Hòa tan calci rosuvastatin vào hỗn hợp tá dược Capryol 90 - Cremophor RH 40 - PEG 400 với tỷ lệ chất diện hoạt: đồng diện hoạt (Smix) là 3:1 và tỷ lệ pha dầu và hỗn hợp Smix (O/Smix) là 3:7 ở các tỷ lệ so với tá dược 0,02; 0,04, 0,06; 0,08; 0,10; 0,12 và 0,14. Đánh giá hệ nano tự nhũ hóa cũng như nhũ tương tạo thành, kết quả cho thấy dược chất chỉ có thể hòa tan hoàn toàn trong hệ ở tỷ lệ không quá 0,12. Các mẫu có tỷ lệ dược chất so với tá dược từ 0,02 đến 0,12 thu được hệ SNEDDS trong suốt và đồng nhất. Riêng mẫu có tỷ lệ dược chất so với tá dược là 0,14 vẫn còn dược chất không được hòa tan hết. Kết quả đo KTG, PDI và đánh giá độ ổn định sau ly tâm 30 phút của nano nhũ tương tạo ra sau khi nhũ hóa các mẫu dược thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả đo KTG và PDI của các mẫu

Tỷ lệ dược chất so với tá dược	KTG (nm)	PDI	Độ ổn định sau ly tâm
0,02	54,88	1,000	Đạt
0,04	36,09	0,925	Đạt
0,06	30,58	0,755	Đạt
0,08	18,41	0,308	Đạt
0,10	15,83	0,172	Đạt
0,12	14,99	0,100	Đạt

Nhìn chung các mẫu nano nhũ tương đều ổn định, không tách lớp trong điều kiện ly tâm 5000 vòng/phút trong 30 phút. Khi tăng tỷ lệ dược chất so với tá dược từ 0,02 đến 0,12, KTG và PDI của các mẫu nano nhũ tương đều giảm dần. Trong đó, tăng tỷ lệ dược chất từ 0,02 đến 0,06 làm cho KTG và PDI giảm mạnh, KTG và PDI của nano nhũ tương thay đổi ít hơn ở các mẫu có nồng độ calci rosuvastatin so với tá dược từ 0,08 đến 0,12. Vì vậy, tỷ lệ dược chất từ 0,08 đến 0,12 so với tổng khối lượng dầu và Smix được chọn để nghiên cứu xây dựng công thức SNEDDS rosuvastatin.

Ảnh hưởng của các thành phần trong SNEDDS tới đặc tính của nano nhũ tương

Dựa vào kết quả khảo sát sơ bộ về ảnh hưởng của từng thành phần trong hệ SNEDDS rosuvastatin tới đặc tính của nano nhũ tương tạo thành. Khoảng biến thiên của các biến độc lập được lựa chọn trên cơ sở nằm trong vùng có thể hình thành nano nhũ tương với KTG ≤ 200 nm. Nghiên cứu được thiết kế theo mô hình mặt hợp tử tại tâm với các biến độc lập và biến phụ thuộc được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Các biến độc lập và phụ thuộc

Biến độc lập	Khoảng biến thiên	
	Mức thấp	Mức cao
X1 = Tỷ lệ calci rosuvastatin so với tá dược	0,08	0,12
X2 = Tỷ lệ Cremophor RH40	0,15	0,45
X3 = Tỷ lệ Capryol 90	0,10	0,50
X4 = Tỷ lệ PEG 400 (biến lấp đầy tá dược)	Vừa đủ 1,00	
Biến phụ thuộc		
KTG (d.nm)	≤ 100	
PDI	≤ 0,3	
Hiệu suất nano nhũ hóa (%)	≥ 90	

Thiết kế thí nghiệm và kết quả đánh giá đặc tính của nano nhũ tương dược thể

hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Công thức SNEDDS và đặc tính của nano nhũ tương rosuvastatin tạo thành, n = 3

Công thức	X1	X2	X3	X4	KTG (d.nm)	PDI	EE (%)
F1	0,08	0,40	0,20	0,40	15,93	0,268	92,60
F2	0,12	0,40	0,20	0,40	20,50	0,423	95,55
F3	0,08	0,45	0,10	0,45	12,48	0,190	91,59
F4	0,12	0,45	0,10	0,45	13,44	0,241	94,44
F5	0,08	0,25	0,50	0,25	74,34	0,414	97,98
F6	0,12	0,25	0,50	0,25	111,40	0,452	97,44
F7	0,08	0,40	0,50	0,10	31,64	0,235	97,63
F8	0,12	0,40	0,50	0,10	40,63	0,413	95,07
F9	0,08	0,30	0,20	0,50	20,29	0,258	96,94
F10	0,12	0,30	0,20	0,50	38,50	0,919	95,40
F11	0,10	0,20	0,30	0,50	123,00	0,848	97,66
F12	0,10	0,45	0,30	0,25	20,57	0,355	96,61
F13	0,10	0,30	0,10	0,60	75,02	0,192	93,57
F14	0,10	0,40	0,40	0,20	27,02	0,291	97,28
F15	0,10	0,30	0,30	0,40	34,60	0,532	93,31
F16	0,10	0,30	0,30	0,40	44,27	0,507	95,78
F17	0,10	0,30	0,30	0,40	25,33	0,209	95,96

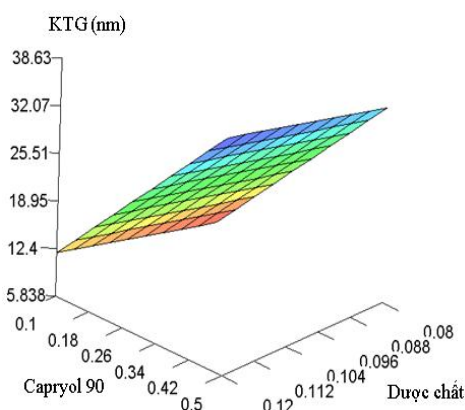
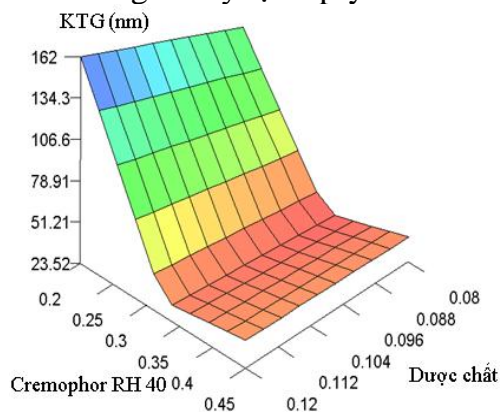
Kết quả cho thấy tỷ lệ dược chất, chất diện hoạt, đồng diện hoạt và dầu trong công thức SNEDDS có ảnh hưởng đến kích thước giọt, PDI và hiệu suất nano nhũ hóa. Kết quả phân tích ảnh hưởng của các biến đầu vào đến các biến đầu ra bằng phần mềm FormRule v2.0 được thể hiện trong các bảng 4.

Bảng 4. Ảnh hưởng của biến độc lập đến biến phụ thuộc

Biến	X1	X2	X3	X4
Kích thước giọt	+	+	+	-
PDI	+	+	-	+
Hiệu suất nano nhũ hóa	-	+	-	-

(Chú thích: + ảnh hưởng; - Không ảnh hưởng)

Kết quả cho thấy KTG của nano nhũ tương bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ dược chất, Cremophor RH 40 và Capryol 90 trong công thức SNEDDS. PDI bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ dược chất, Cremophor RH 40 và PEG 400. Trong khi hiệu suất nano nhũ hóa chỉ bị ảnh hưởng bởi tỷ lệ Capryol 90.

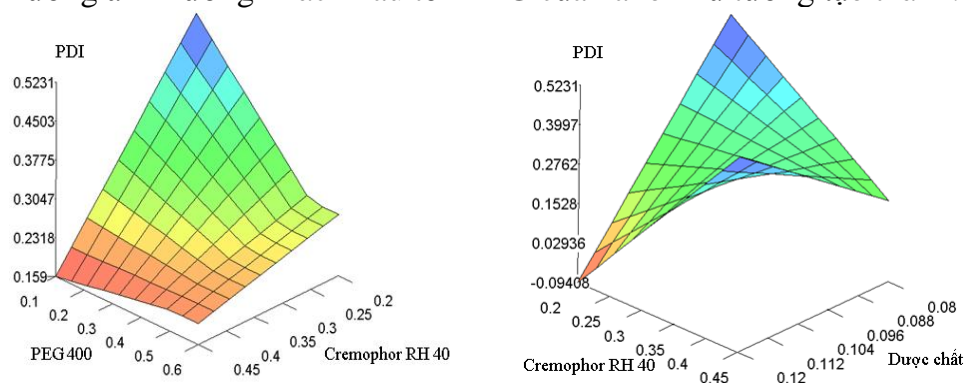


(Capryol 90 = 0,5 và PEG = 0,1)

(Cremophor RH 40 = 0,4 and PEG 400 = 0,1)

Hình 4. Mặt đáp thể hiện ảnh hưởng của tỷ lệ Cremophor RH40, Ros và PEG 400 trong công thức SNEDDS tới kích thước giọt nano nhũ tương tạo thành

Nhận thấy rằng KTG của nano nhũ tương tăng tỷ lệ thuận với tỷ lệ Capryol 90 và tỷ lệ nghịch với tỷ lệ dược chất trong công thức. Khi tỷ lệ Cremophor RH40 trong công thức SNEDDS từ 0,2 đến 0,35 thì KTG có xu hướng giảm xuống nhưng khi tỷ lệ chất diện hoạt tăng tới 0,45 thì kích thước giọt lại tăng dần. Nguyên nhân có thể do ngoài ảnh hưởng của chất diện hoạt, KTG của nano nhũ tương tạo thành còn chịu ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược đồng diện hoạt và dầu trong công thức. Khi tỷ lệ chất diện hoạt thay đổi kéo theo sự thay đổi tỷ lệ của biến lập đầy trong thiết kế dẫn đến có xu hướng ảnh hưởng khác nhau tới KTG của nano nhũ tương tạo thành.

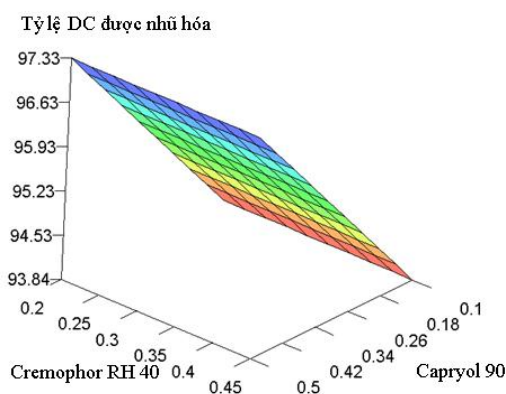


(Capryol 90 = 0,5 và Ros = 0,08)

(Capryol 90 = 0,5 và PEG 400 = 0,1)

Hình 5. Mặt đáp thể hiện ảnh hưởng của tỷ lệ PEG 400, Cremophor RH 40, và Ros trong công thức SNEDDS tới PDI

Có thể thấy khi tỷ lệ Cremophor RH 40 trong công thức SNEDDS tăng thì giá trị PDI lại giảm xuống, phân bố kích thước giọt đều đặn hơn. Tỷ lệ của dược chất và PEG trong công thức SNEDDS có ảnh hưởng phức tạp hơn đến PDI. Khi tỷ lệ Cremophor RH 40 trên 0,4 thì giá trị PDI tăng tỷ lệ thuận với tỷ lệ PEG 400 và dược chất. Nhưng, nếu tỷ lệ Cremophor RH 40 trong công thức dưới 0,4 thì PDI tăng tỷ lệ nghịch với tỷ lệ dược chất và PEG 400.



(Ros = 0,08, PEG 400 = 0,1)

Hình 6. Mặt đáp thể hiện ảnh hưởng của tỷ lệ Cremophor RH 40 và Capryol 90 trong công thức SNEDDS tới hiệu suất nano nhũ hóa của nano nhũ tương

Có thể quan sát thấy hiệu suất nhũ hóa dược chất trong các giọt pha phân tán của nano nhũ tương không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tỷ lệ chất diện hoạt nhưng bị ảnh

hưởng bởi tỷ lệ Capryol 90 trong công thức SNEDDS. Hiệu suất nano nhũ hóa dược chất tăng tỷ lệ thuận với tỷ lệ Capryol 90.

Xây dựng công thức bào chế SNEDDS rosuvastatin

Phần mềm INForm v3.1 được áp dụng để dự đoán công thức bào chế SNEDDS rosuvastatin theo các yêu cầu đặt ra đối với các biến đầu ra. Công thức được dự đoán như sau:

Calci rosuvastatin	9,36 g
Cremophor RH 40	44,00 g
Capryol 90	23,00 g
PEG 400	33,00 g

Tiến hành bào chế SNEDDS rosuvastatin theo công thức tối ưu sau đó nhũ hóa 1,4 g SNEDDS thu được với 5 ml nước trong điều kiện khuấy từ tốc độ 50 vòng/phút trong 3 phút. Kết quả đáng giá các đặc tính lý hóa của hệ được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Đặc tính của SNEDDS rosuvastatin

Đặc tính	Dự đoán bởi phần mềm	Mẫu bào chế (n = 3)
KTG (d.nm)	18,85	15,53 ± 0,26
PDI	0,25	0,23 ± 0,01
Hiệu suất nano nhũ hóa (%)	95,05	93,06 ± 0,10
Độ ổn định sau ly tâm	-	Đồng nhất, không bị tủa hoặc tách pha

Các mẫu SNEDDS rosuvastatin bào chế theo công thức tối ưu có đặc tính của nano nhũ tương, tương đồng với kết quả dự đoán bởi phần mềm với KTG < 50 nm, PDI < 0,3 và hiệu suất nano nhũ hóa > 90 %. Các mẫu bào chế đều ổn định không có dấu hiệu bị tách pha hay kết tủa sau khi ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 30 phút.

Bàn luận

Với bản chất là hỗn hợp đồng nhất của dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt và dược chất nên SNEDDS có ưu điểm so với nano nhũ tương về độ ổn định vật lý khi bảo quản trong thời gian dài do là một nhũ tương chưa hoàn chỉnh, chưa có pha nước [3].

Xét về cấu trúc hóa học, rosuvastatin có tính chất lưỡng tính, gồm phần thân nước (do có nhóm chức acid (-COOH) và hai nhóm thế hydroxyl) và phần thân dầu (vòng methanesulfonamid pyrimidin và nhóm thế phenyl) [6]. Bản chất lưỡng tính này làm cho rosuvastatin có thể tương tác với chất diện hoạt (Cremophor RH 40), cụ thể, các nhóm hydroxyl của rosuvastatin có thể tương tác với phân tử chất diện hoạt để hình thành các liên kết hydro. Bên cạnh đó phần thân dầu của rosuvastatin có thể liên kết với pha dầu. Các liên kết này khá linh động, làm cho phân tử rosuvastatin có thể tương tác với phân tử chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt, hình thành nên các tiểu phân nano có bề mặt ổn định. Vì vậy, trong nghiên cứu này, khi tỷ lệ dược chất so với tá dược trong hệ SNEDDS tăng lên thì tương tác với chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt tăng lên, tạo ra các hạt nano nhũ tương có kích thước nhỏ hơn, đồng đều và ổn định. Tính chất lưỡng tính của thuốc ảnh hưởng đến đặc tính của nano nhũ tương cũng được ghi nhận với simvastatin [4].

Công thức tối ưu của hệ nano tự nhũ hóa chứa rosuvastatin cũng phù hợp với tỷ lệ giữa các tá dược dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt đã được công bố trong những nghiên cứu trước đây [5], [15]... Trong các công thức hệ SNEDDS, tỷ lệ chất diện hoạt thường trong khoảng 30 – 60 %, tỷ lệ này giúp cho hệ có khả năng tự nhũ hóa và tạo ra nhũ tương có kích thước cỡ nano. Bên cạnh đó, tổng tỷ lệ chất diện hoạt

và chất đồng diện hoạt thường từ 60 – 70 %, tỷ lệ dầu cũng không nên vượt quá 40 % vì sẽ tạo nhũ tương đục và thô. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với công bố của một số tác giả khác trong nước khi nghiên cứu bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa rosuvastatin (SMEDDS). Tuy nhiên, do yêu cầu đặc tính khác biệt của vi nhũ tương tạo thành nên trong thành phần hệ SMEDDS cần sử dụng chất diện hoạt Cremophor RH 40 và đồng diện hoạt cao hơn (lần lượt là 50 và 40 %) [1] so với hệ SNEDDS ở nghiên cứu này (lần lượt là 44 và 33 %). Ngoài ra, các tá dược trong công thức cũng thể hiện ưu điểm so với các tá dược khác cùng nhóm. Cremophor RH 40 ngoài tác dụng là chất diện hoạt còn có tác dụng ức chế bơm tống thuốc p-gp và enzym chuyển hóa CYP, góp phần làm tăng sinh khả dụng của thuốc [3]. Cremophor RH 40 đã được báo cáo có khả năng cải thiện sinh khả dụng của một số thuốc được bào chế dưới dạng hệ tự vi nhũ hóa [7]. Một số nghiên cứu đã cho thấy sử dụng các dầu có chiều dài mạch carbon trung bình và giá trị HLB cao như Capryol 90 (HLB = 6) hiệu quả hơn các dầu có mạch carbon dài và giá trị HLB thấp. Khi nghiên cứu so sánh khả năng hình thành nhũ tương của các pha dầu khác nhau với các chất diện hoạt khác nhau, kết quả cho thấy Capryol 90 có khả năng tạo nhũ tương tốt nhất trong các dầu được khảo sát, trong đó sự kết hợp của Capryol 90 và Cremophor RH 40 cho hiệu quả tốt nhất [3].

5. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức bào chế hệ nano tự vi nhũ hóa chứa calci rosuvastatin trên cơ sở thiết kế thí nghiệm theo mô hình mặt hợp tử tại tâm bằng phần mềm Modde v12.0; đánh giá ảnh hưởng của các thành phần đến các đặc tính của nano nhũ tương tạo thành như KTG, PDI, hiệu suất nano nhũ hóa sử dụng phần mềm FormRule v2.0; tối ưu hóa công thức bào chế bằng mạng thần kinh nhân tạo với phần mềm INForm v3.1.

Kết quả đánh giá đặc tính lý hóa của nano nhũ tương tạo thành từ SNEDDS rosuvastatin bào chế theo công thức tối ưu cho thấy các mẫu bào chế đều đạt yêu cầu của nano nhũ tương với KTG < 50 nm, PDI < 0,3, hiệu suất nano nhũ hóa > 90 % và các mẫu nano nhũ tương đều ổn định khi ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong 30 phút.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi chương trình “Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng” trong đề tài “Nghiên cứu bào chế viên nang SNEDDS rosuvastatin. Mã số KC.10.34/16-20. Trong quá trình thực hiện, nghiên cứu còn nhận được sự hỗ trợ, giúp đỡ từ công ty Cổ phần Dược phẩm Fresh Life. 1/2 lô 25+26+29, cụm công nghiệp An Xá, phường Mỹ Xá, thành phố Nam Định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Thương, Nguyễn Thiện Hải (2019), “Nghiên cứu điều chế hệ tự vi nhũ hóa chứa rosuvastatin”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 23(2), tr. 106 – 113.
2. Amrutkar, C., Salunkhe, K., & Chaudhari, S. (2014), "Study on self nano emulsifying drug delivery system of poorly water soluble drug rosuvastatin calcium", *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(1), pp.2137–2151.
3. Balakumar K., Raghavan C. V., Selvan N. T., Prasad R. H., Abdu S. (2013), "Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of Rosuvastatin calcium: Design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112, pp.337–343.
4. Cherniakov I., Domb A. J., Hoffman A. (2014), "Self-nano-emulsifying drug

- delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects", *Expert Opinion*, 12(7), pp.1121–1133.
5. Dixit R. P., Nagarsenker M. S. (2008), "Formulation and In Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Granules for Oral Delivery of a Combination of Ezetimibe and Simvastatin", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, pp.1285–1296.
 6. Enin H. A. A. (2014), "Self-nanoemulsifying drug-delivery system for improved oral bioavailability of rosuvastatin using natural oil antihyperlipdemic", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Early Online, pp.1–10.
 7. Fong C. W. (2014), "Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, pp.661–674.
 8. Karasulu HY, Gundogdu E, Turk UO, Turgay T, Apaydin S, Simsir IY, Yilmaz C, Karasulu E (2018)., "Enhancing Solubility and Bioavailability of Rosuvastatin into Self Nanoemulsifying Drug Delivery System", *Current Drug Delivery*, 15(7), pp.1072–1082.
 9. Hong JY, Kim JK, Song YK, Park JS, Kim CK (2006), "A new selfemulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption", *Journal of Controlled Release*, 110, pp.332–338.
 10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A. S., Barth J. H. (2012), "Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease", *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 6, pp.17–33.
 11. Mahmoud H., Al-Suwayeh S., Elkadi S. (2013), "Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems of simvastatin aiming dissolution enhancement", *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(22), pp.1482–1500.
 12. Mantri S. K., Pashikanti S., Murthy K. V. R. (2012), "Development and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) of Atorvastatin Calcium", *Current Drug Delivery*, 9, pp.182–196.
 13. Kapse Vidya N, S. Z. Chemate, V. M. Dharashive (2016), "Formulation development and solubility enhancement of rosuvastatin calcium tablet prepared by complexation with β -cyclodextrin by kneading method", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 18, pp.4882–4892.
 14. Palani K., GV P. C., Kesavan S. K. (2015), "Enhancement of rosuvastatin calcium bioavailability applying nanocrystal technology and in-vitro, in-vivo evaluations", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(2), pp.88–92.
 15. Reddy M. S., Sravanthi B. (2017), "Formulation and In Vitro Characterization of Solid-self Nanoemulsifying Drug Delivery System of Atorvastatin Calcium", *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(4), pp.991–999.
 16. Rokad V., Nagda C., Nagda D. (2014), "Design and evaluation of solid self-emulsifying drug delivery system of rosuvastatin calcium", *Journal of Young Pharmacists*, 6(3), pp.37–45.