

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHSK.2025.029>

NGHIÊN CỨU CẢI THIẾN ĐỘ TAN VÀ ĐỘ HÒA TAN CỦA TADALAFIL BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẠO PHỨC VỚI β -CYCLODEXTRIN

Nguyễn Hữu Phúc¹, Nguyễn Huệ Minh¹, Phan Thị Thanh Thủy²,
Vũ Huỳnh Kim Long³, Lê Quốc Việt^{3,*}

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

³Trường Đại học Tôn Đức Thắng

TÓM TẮT

Tadalafil (TDL) là thuốc thuộc nhóm ức chế phosphodiesterase type 5 (PDE5) có tác dụng giãn mạch, điều trị rối loạn cương dương và tăng áp động mạch phổi. Tuy nhiên, TDL (thuốc nhóm 2 theo phân loại sinh dược học) có độ tan thấp, tính thấm kém khi sử dụng. Nghiên cứu này nhằm cải thiện độ tan và độ hòa tan của TDL bằng phương pháp tạo phức với beta cyclodextrin. Phức chất được điều chế với beta cyclodextrin ở tỉ lệ mol 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 theo phương pháp đồng dung môi. Đánh giá phức chất dựa trên độ tan, độ hòa tan, phổ hồng ngoại (IR) để chứng minh sự hình thành liên kết mới và lựa chọn phức chất có tỉ lệ mol thấp nhất. Phổ phân tích nhiệt vi sai (DSC) được thực hiện trên TDL và phức chất được chọn. Kết quả khảo sát cho thấy hệ TDL- β CD (1:3) cải thiện độ tan (tăng 8 lần) và độ hòa tan (đạt 41.04 % sau 60 phút ở pH 6.8) của TDL. Trên phổ IR và DSC cho thấy có sự tương tác giữa TDL và β CD. Nghiên cứu đã thẩm định quy trình định lượng tadalafil trong phức chất bằng phương pháp UV-Vis và chứng minh phức chất của TDL với β CD có khả năng cải thiện độ tan và độ hòa tan của TDL.

Từ khóa: beta cyclodextrin, tadalafil, phức chất, độ hòa tan, độ tan, DSC

STUDY ON IMPROVING THE SOLUBILITY AND DISSOLUTION OF TADALAFIL BY COMPLEXATION WITH β -CYCLODEXTRIN

Nguyen Huu Phuc, Nguyen Hue Minh, Phan Thi Thanh Thuy,
Vu Huynh Kim Long, Le Quoc Viet

ABSTRACT

Tadalafil (TDL) is a drug belonging to the phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor group, known for its vasodilating effects and its use in treating erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension. However, TDL, a Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 2 drug, has low solubility and poor permeability. This study aims to enhance the solubility and dissolution of TDL by complexing it with beta-cyclodextrin (β CD). The complexes were prepared using the co-solvent method at molar ratios of 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, and 1:5 (TDL: β CD). The complexes were evaluated based on solubility, dissolution, and IR spectroscopy to demonstrate the formation of new bonds, and the complex with the lowest effective molar ratio was selected as the raw material. Differential scanning calorimetry (DSC) was performed on TDL and the selected complex. The results demonstrated that the TDL- β CD (1:3) system significantly improved solubility, showing an 8-fold increase, and enhanced dissolution, reaching 41.04% after 60 minutes at pH 6.8. IR and DSC spectroscopy confirmed an interaction between TDL and β CD. The study validated a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of

* Tác giả liên hệ: Lê Quốc Việt, Email: lequocviet@tdtu.edu.vn

(Ngày nhận bài: 09/4/2025; Ngày nhận bản sửa: 05/5/2025; Ngày duyệt đăng: 10/5/2025)

tadalafil in the inclusion complex and demonstrated that the tadalafil- β -cyclodextrin complex significantly enhances the solubility and dissolution of tadalafil.

Keywords: *beta-cyclodextrin, tadalafil, complex, dissolution, solubility, Differential scanning calorimetry (DSC)*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tadalafil (TDL), dược chất được sử dụng trong điều trị rối loạn cương dương và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, với liều dùng 10 - 40 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, TDL có độ tan kém trong nước (2 $\mu\text{g/mL}$), thời gian hấp thu chậm và hiệu quả sinh học thấp, nên các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào việc cải thiện độ tan của thuốc [1].

β -Cyclodextrin (β CD) có khả năng tạo phức bao với dược chất, giúp tăng độ tan và tốc độ hòa tan của thuốc mà không ảnh hưởng đến hoạt tính trị liệu [2]. Nghiên cứu cho thấy việc tạo phức bao giữa TDL và β CD mang lại nhiều tiềm năng ứng dụng trong sản xuất dược phẩm. Trên cơ sở đó, nhằm phát triển chế phẩm chứa TDL an toàn, hiệu quả và phù hợp với xu hướng cải thiện sinh khả dụng của thuốc, giúp tối ưu hóa khả năng hấp thu [3].

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Phức chất tadalafil với β -cyclodextrin (β CD) là một dạng hợp chất được tạo thành khi một phân tử hoạt chất chui vào khoang rỗng kỵ nước của β -cyclodextrin bằng liên kết hydro hoặc lực liên kết Van der Waals [4].

2.2. Nguyên liệu, hóa chất và trang thiết bị

Nguyên liệu: TDL đạt tiêu chuẩn Dược điển USP 34 (Ấn Độ); β -cyclodextrin (Kleptose®) - nhà sản xuất Roquette Pharma.

Hóa chất: Tadalafil chuẩn, hàm lượng 99.7%, do Viện kiểm nghiệm trung ương cung cấp, ethanol 96% (Việt Nam). Các tá dược xuất xứ Trung Quốc gồm: acid chlohydric, disodium phosphate, sodium dihydrophosphate, acid hydrochloric, sodium hydroxide đạt tiêu chuẩn kỹ thuật.

Trang thiết bị: Cân kỹ thuật (Sartorius TE 142 - Đức), cân phân tích (Sartorius CPA 224S - Đức), máy quang phổ UV-Vis (Shimadzu UV-1800 - Nhật), máy khuấy đồng nhất hóa (IKA - Đức), máy cô quay Büchi R210S - Thụy sỹ, tủ sấy chân không Jeiotech OV-12/TRP-6 - Hàn Quốc, máy phân tích nhiệt vi sai Mettler Toledo STARe SW - Thụy sỹ, máy thử độ hòa tan Copley - Anh, tủ vi khí hậu KBS - S 240 Binder - Đức, máy quang phổ hồng ngoại Evolution 220 Thermo Scientific - Mỹ.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng tadalafil trong phức chất bằng phương pháp UV-Vis

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 5.0 mg TDL chuẩn (độ tinh khiết 99.7%) cho vào bình định mức 50 mL, thêm khoảng 35 mL ethanol 60%, siêu âm 15 phút. Thêm ethanol 60% đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn định lượng: Hút chính xác 1 mL dung dịch chuẩn gốc vừa pha cho vào bình định mức 10 mL, thêm ethanol 60% vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng 0.45 μm (thu được dung dịch TDL chuẩn 10 $\mu\text{g/mL}$).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng một lượng bột phức chất TDL- β CD tương ứng với 5.0 mg TDL cho vào bình định mức 50 mL, thêm khoảng 35 mL ethanol 60%, lắc kỹ, siêu âm 15 phút. Thêm ethanol 60% đến vạch, để ổn định 10 phút, lắc đều. Lọc dung dịch qua màng lọc 0.45 μm , bỏ 10 mL dịch lọc đầu. Hút chính xác 1 mL dịch lọc cho vào bình định mức 10 mL, thêm ethanol 60% đến

vạch, lắc đều.

Mẫu trắng là ethanol 60%.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 285 nm.

Hàm lượng % TDL trong phức chất được tính theo công thức:

$$P\% = \frac{A_t \times C_c \times D}{A_c \times m_p \times 10^3} \times 100\%$$

P%: Hàm lượng TDL trong TDL-βCD

A_c , A_t : Độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và thử

C_c : Nồng độ dung dịch chuẩn (μg/mL)

D: Độ pha loãng (D = 500)

m_p : Khối lượng cân bột phức chất (mg)

Yêu cầu: Hàm lượng TDL từ 90.0 - 110.0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Quy trình định lượng TDL trong phức chất được thẩm định theo tiêu chuẩn của ICH Q2(R1) [5]. Các yếu tố cần được thẩm định là độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ đúng và độ chính xác.

- Độ đặc hiệu: Phổ đồ của mẫu trắng không có đỉnh hấp thụ ở bước sóng hấp thụ cực đại như mẫu chuẩn. Mẫu thử có hình dạng phổ tương tự mẫu chuẩn.

- Khoảng tuyến tính: Thực hiện trên các nồng độ 0.5; 1; 3; 5; 7; 10; 15 và 20 μg/mL. Yêu cầu: $R^2 \geq 0.999$.

- Độ đúng: Thực hiện 3 mức nồng độ 80 %, 100 %, 120 %. $RSD \leq 2$ %. Tỷ lệ hồi phục 98 - 102 %.

- Độ chính xác: $RSD \leq 2$ %.

2.3.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình điều chế phức chất chứa TDL dựa trên tạo phức với βCD

Do TDL kém tan trong nước nên phương pháp tạo phức trong môi trường dung môi hữu cơ và nước được sử dụng. Dung môi hữu cơ được lựa chọn là ethanol khan vì TDL tan tốt trong ethanol (độ tan là 74 mg/mL) và ethanol có liên kết yếu với khoang βCD, dễ được thay thế bởi hoạt chất.

Khảo sát phương pháp tạo phức ảnh hưởng độ hòa tan của TDL

Cân 1.95 gam TDL và 11.35 gam βCD (tỉ lệ mol 1:2) để điều chế bằng ba phương pháp và chọn phương pháp có độ hòa tan TDL cao nhất trong môi trường HCl 0.1N pH 1.2 và đệm phosphate pH 6.8 dùng điều chế phức.

Trộn khô (P1): Nghiền mịn, trộn đều TDL và βCD trong cối sứ 20 phút, đóng túi.

Nghiền ướt (P2): Trộn đều TDL và βCD trong 10 phút, và phân tán hỗn hợp trong dung môi nước và ethanol 96% theo tỉ lệ thể tích 1:1 trong 30 phút, cô quay và sấy khô mẫu đến bột trắng ở 60°C, nghiền và rây mịn qua lưới 0.5 mm, đóng túi.

Đồng dung môi (P3): Dung môi ethanol 96% và nước có tỉ lệ thể tích 1:1. Tiến hành phân tán TDL với 1/2 lượng ethanol 96% và βCD với 1/2 lượng ethanol 96% còn lại và toàn bộ lượng nước. Phân tán 2 hỗn dịch bằng máy khuấy đồng nhất hóa trong 30 phút, cô quay và sấy khô mẫu đến bột trắng ở 60°C, nghiền và rây mịn qua lưới 0.5 mm, đóng túi.

Khảo sát ảnh hưởng của βCD lên khả năng cải thiện độ hòa tan của TDL

Khảo sát điều chế các công thức với tỉ lệ mol βCD : TDL lần lượt là 1, 2, 3, 4 và 5 trong hỗn hợp ethanol 96% - nước (1:1) (Bảng 1).

Đánh giá độ hòa tan của TDL trong phức chất ở pH 1.2 và 6.8. Chọn công thức có độ hòa tan TDL cao nhất và tỉ lệ mol tạo phức thấp nhất để đánh giá tính chất phức tạo thành.

Bảng 1. Tỷ lệ β -cyclodextrin làm chất tạo phức

Công thức	F1	F2	F3	F4	F5
Tadalafil (g)	3.89	3.89	3.89	3.89	3.89
β -cyclodextrin (g)	11.35	22.7	34.05	45.4	56.75
Ethanol 96% (mL)	20	20	20	20	20
Nước cất (mL)	10	20	30	40	50

Đánh giá phức chất TDL- β CD

Phức chất đã điều chế được đánh giá thông qua độ tan, độ hòa tan để lựa chọn công thức cho kết quả cải thiện độ tan, độ hòa tan có giá trị cao nhất. Tiếp tục đánh giá quang phổ hồng ngoại (IR - Infrared Radiation) để chứng minh có sự hình thành liên kết giữa hoạt chất và tá dược. Đồng thời, lựa chọn phức chất có kết quả tốt nhất để đánh giá phổ nhiệt vi sai (DSC - Differential scanning calorimetry).

Độ tan: Cân chính xác khoảng một lượng dư TDL hoặc phức chất lắc xoáy đồng nhất với 4 mL nước, siêu âm 15 phút. Mẫu thu được đem ly tâm 10,000 vòng/phút trong 15 phút, lọc dịch qua màng 0.45 μ m. Nồng độ hoạt chất được xác định bằng phương pháp UV - Vis ở bước sóng 285 nm. Mẫu trắng là nước cất [6].

Độ hòa tan: Độ hòa tan của TDL nguyên liệu và phức chất được thực hiện theo Dược điển Mỹ 2023 (USP 2023) như sau:

- Thiết bị: Máy thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy.
- Môi trường: 1,000 mL dung dịch đệm có chứa 0.5% sodium lauryl sulfat.
- Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút.
- Nhiệt độ: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Tiến hành: Cân chính xác khoảng lượng phức chất tương đương 5 mg TDL, cho vào 1,000 mL môi trường hòa tan. Tại các thời điểm 5, 10, 15, 30, 45 và 60 phút, rút 10 mL dịch hòa tan và thêm thể tích môi trường tương ứng. Lọc mẫu qua màng 0.45 μ m. Mẫu trắng là sodium lauryl sulfat. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 285 nm và xác định hàm lượng tadalafil được phóng thích theo công thức sau:

$$Y = \frac{C_i \times V + V' \times \sum_{i=1}^N C_{(i-1)}}{a \times H} \times \frac{m_{\text{lý thuyết}}}{m_{\text{cân}}} \times 100\%$$

Trong đó:

Y: Độ hòa tan TDL ở thời điểm lấy mẫu thứ i (%)

C_i : Nồng độ TDL ở thời điểm lấy mẫu ($\mu\text{g/mL}$)

C_{i-1} : Nồng độ TDL ở điểm điểm trước đó ($\mu\text{g/mL}$)

a: Hệ số góc của đường chuẩn định lượng

V: Thể tích môi trường thử độ hòa tan ($V = 1000 \text{ mL}$)

V' : Thể tích mẫu rút từ môi trường ($V' = 10 \text{ mL}$)

H: Hàm lượng TDL trên nhãn ($5.000 \mu\text{g}$)

$m_{\text{lý thuyết}}$: Khối lượng lý thuyết của phức chất

$m_{\text{cân}}$: Khối lượng cân của mẫu

Phân tích nhiệt vi sai (DSC): Trên các mẫu TDL chuẩn, β CD, phức chất. Mẫu được ép trên đĩa nhôm và chạy ở khoảng nhiệt $20 - 600^\circ\text{C}$ với tốc độ gia nhiệt 10°C/phút , tốc độ khí nitrogen tốc độ 50 mL/phút [7].

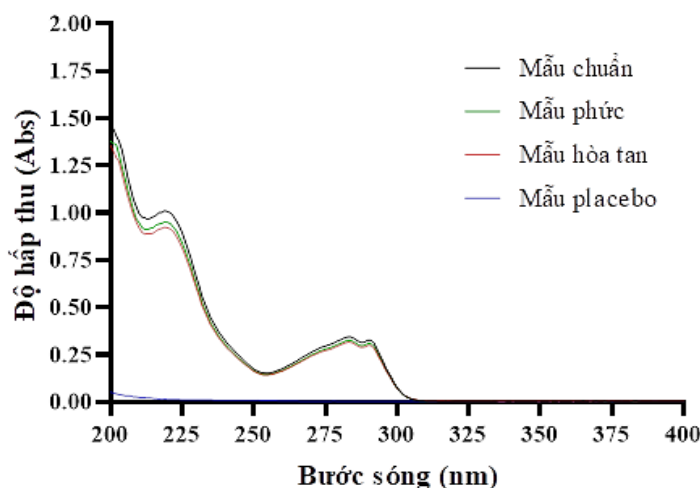
Phân tích phổ hồng ngoại: Lấy 3 - 10 mg mẫu trộn với 150 mg KBr và nén thành đĩa đường kính

12 mm bằng máy nén thủy lực. Mẫu được phân tích trong khoảng 200 - 4,000 cm^{-1} với độ phân giải là 0.1 cm^{-1} [8].

3. KẾT QUẢ

3.1. Thẩm định quy trình định lượng tadalafil trong phức chất bằng phương pháp UV-Vis

Độ đặc hiệu: Phổ đồ cho thấy dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử có độ hấp thụ tại $285 \pm 1 \text{ nm}$, trong khi mẫu trắng (βCD) không hấp thụ. Do đó, phương pháp định lượng phức chất đặc hiệu tại 285 nm.

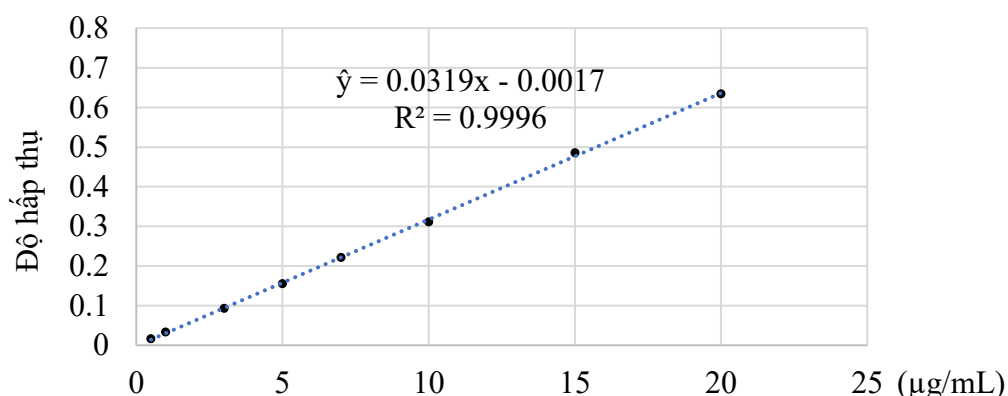


Hình 9. Phổ hấp thụ của mẫu chuẩn, phức chất, mẫu hòa tan và mẫu placebo (β -cyclodextrin)

Tính tuyến tính: Phương trình hồi quy tuyến tính: $\hat{y} = 0.0319x - 0.0017$, với $R^2 = 0.9996$, cho thấy mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ TDL (0.5 - 20 $\mu\text{g/mL}$) và độ hấp thụ. Hệ số b không có ý nghĩa ($p = 0.511 > 0.05$), nên phương trình được rút gọn thành $\hat{y} = 0.0319x$.

Bảng 2. Kết quả khảo sát sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ của TDL chuẩn

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	0.5	1.0	3.0	5.0	7.0	10.0	15	20
Độ hấp thụ	0.016	0.033	0.093	0.155	0.221	0.311	0.485	0.634



Hình 10. Đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ của TDL

Độ chính xác: Kết quả thực nghiệm (Bảng 3) cho giá trị $\text{RSD} = 1.36\%$. Như vậy, quy trình đạt yêu cầu về độ chính xác lặp lại.

Bảng 321. Kết quả thẩm định độ chính xác của quy trình định lượng phức chất

Mẫu	Lượng phức cân (mg)	Độ hấp thụ (Abs)	Hàm lượng (%)
1	34.25	0.305	14.37

Mẫu	Lượng phức cân (mg)	Độ hấp thụ (Abs)	Hàm lượng (%)
2	34.32	0.312	14.62
3	34.14	0.308	14.50
4	34.28	0.306	14.35
5	34.18	0.303	14.25
6	34.14	0.314	14.79
Trung bình (%)			14.48
RSD (%)			1.36

Độ đúng: Kết quả thực nghiệm (Bảng 4) cho tỷ lệ phục hồi các mẫu nằm trong khoảng 98 - 102%, RSD < 2%. Như vậy, quy trình đạt yêu cầu về độ đúng.

Bảng 422. Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định lượng phức chất

Tỷ lệ thêm vào (%)	KL cân thực tế (mg)	TDL phức hồi (mg)	Tỷ lệ phức hồi (%)	Trung bình (%)	RSD (%)
80	4.01	4.05	101.00	101.08	0.12
	3.98	4.02	101.01		
	4.00	4.05	101.25		
100	5.02	5.07	101.00	101.07	0.10
	4.96	5.02	101.21		
	4.98	5.03	101.00		
120	5.98	6.01	100.50	100.11	0.79
	6.03	5.97	99.00		
	6.02	6.07	100.83		
Trung bình tỷ lệ phục hồi (%)				100.76	
RSD (%)				0.45	

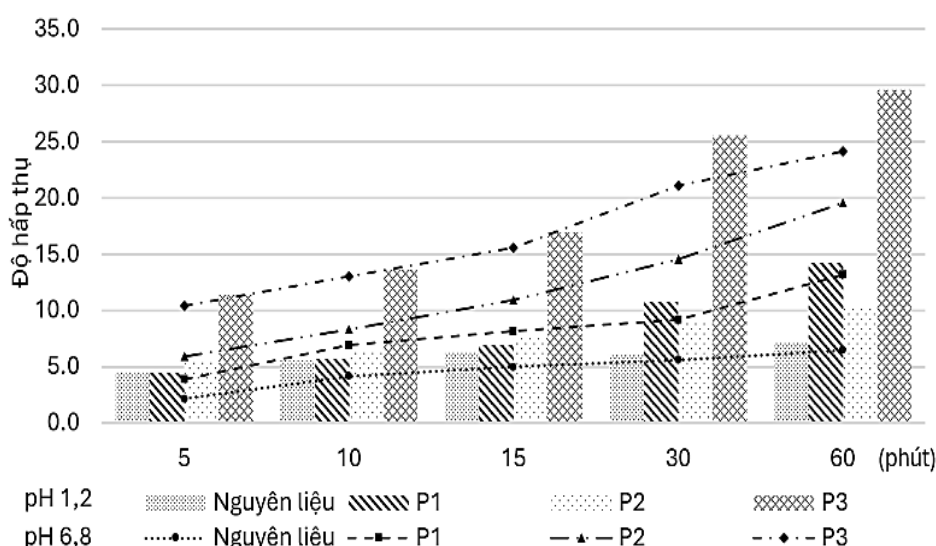
3.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình điều chế phức chất chứa TDL

3.2.1. Khảo sát phương pháp tạo phức ảnh hưởng độ hòa tan của TDL

Kết quả cho thấy phức chất điều chế bằng phương pháp đồng dung môi làm tăng đáng kể độ hòa tan của TDL sau 30 phút trong phức chất so với nguyên liệu (mg/mg) cụ thể ở pH 1.2 là 25.57/6.1 và pH 6.8 là 21.06/5.61 (Bảng 5).

Bảng 5. Độ hòa tan TDL được phóng thích trong các phương pháp tạo phức chất

Môi trường	HCl 0,1N pH 1.2					Đệm photphat pH 6.8				
Thời gian	5	10	15	30	60	5	10	15	30	60
Nguyên liệu	4.54	5.57	6.22	6.1	7.13	2.16	4.15	4.98	5.61	6.46
P1 (Trộn khô)	4.51	5.73	6.96	10.77	14.2	3.89	6.91	8.18	9.16	13.13
P2 (Nghiền ướt)	11.31	12.97	15.63	18.9	21.82	5.92	8.34	10.89	14.55	19.54
P3 (Đồng dung môi)	11.38	13.66	16.95	25.57	29.58	10.43	13.02	15.54	21.06	24.14



Hình 11. Đồ thị biểu diễn phương pháp tạo phức ảnh hưởng độ hòa tan TDL ở pH 1.2 và 6.8

3.2.2. Khảo sát ảnh hưởng của β CD lên khả năng cải thiện độ hòa tan của TDL

Quy trình điều chế phức chất (Hình 4): Cân chính xác 3.89 g TDL, phân tán trong ethanol 96% (sử dụng một nửa thể tích công thức) và đồng nhất hóa trong 10 phút. Phân tán từ từ β -cyclodextrin vào hỗn hợp nước và phần ethanol còn lại và đồng nhất hóa 10 phút. Tiếp tục, phân tán 2 hỗn hợp trên và khuấy đồng nhất hóa ở 10,000 vòng/phút trong 30 phút, sau đó cô quay chân không ở 60°C, tốc độ 80 vòng/phút, đến khi thu được cặn. Cặn sấy ở 60°C đến khối lượng không đổi, nghiền mịn, rây qua lưới 0.5 mm, và đóng túi.

Đánh giá độ hòa tan: Mẫu phức được kiểm tra độ hòa tan trong môi trường pH 1.2 và 6.8.

Ở pH 1.2 (Bảng 6): Độ hòa tan F3 cao nhất sau 30 phút (30.37%), trong khi các công thức khác dưới 25%.

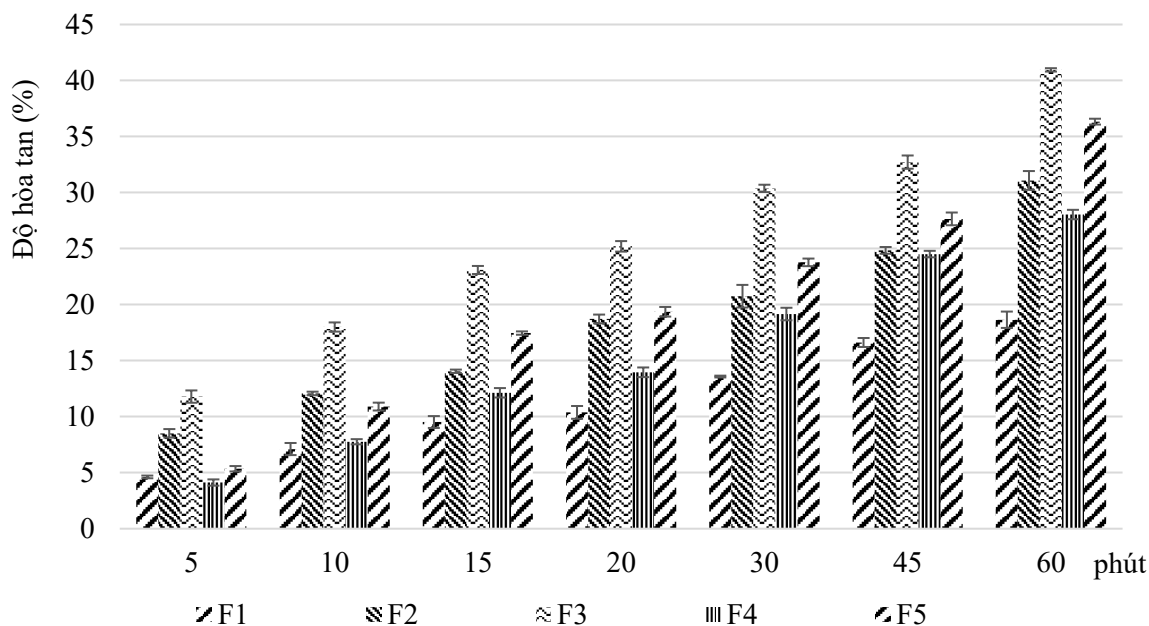
Ở pH 6.8 (Bảng 7): F3 (34.72%) và F5 (35.24%) đạt độ hòa tan trên 30% sau 30 phút, trong khi F1, F2, F4 dưới 25%. Phép kiểm t ($p = 0.497 > 0.05$) cho thấy F3 và F5 không khác biệt đáng kể.

Do đó, công thức F3 được chọn để đánh giá tính chất phức chất nhờ độ hòa tan cao và tỉ lệ mol ((1:3) điều chế phức thấp.

Bảng 6. Độ hòa tan tadalafil trong các công thức điều chế phức ở pH 1.2

Công thức Thời gian	F1	F2	F3	F4	F5
5 phút	4.62 ± 0.12	8.51 ± 0.38	11.79 ± 0.55	4.12 ± 0.28	5.35 ± 0.24
10 phút	7.11 ± 0.54	12.07 ± 0.16	18.00 ± 0.41	7.76 ± 0.23	10.9 ± 0.35
15 phút	9.52 ± 0.53	14.05 ± 0.15	23.09 ± 0.36	12.13 ± 0.42	17.46 ± 0.15
20 phút	10.38 ± 0.57	18.72 ± 0.39	25.20 ± 0.47	13.96 ± 0.43	19.36 ± 0.43
30 phút	13.58 ± 0.08	20.75 ± 1.01	30.37 ± 0.33	19.16 ± 0.56	23.77 ± 0.34
45 phút	16.62 ± 0.40	24.84 ± 0.30	32.72 ± 0.59	24.51 ± 0.29	27.65 ± 0.57
60 phút	18.65 ± 0.73	31.08 ± 0.84	40.95 ± 0.15	28.04 ± 0.42	36.33 ± 0.26

n: số lần đo mẫu lập lại (n=3), TB±SEM

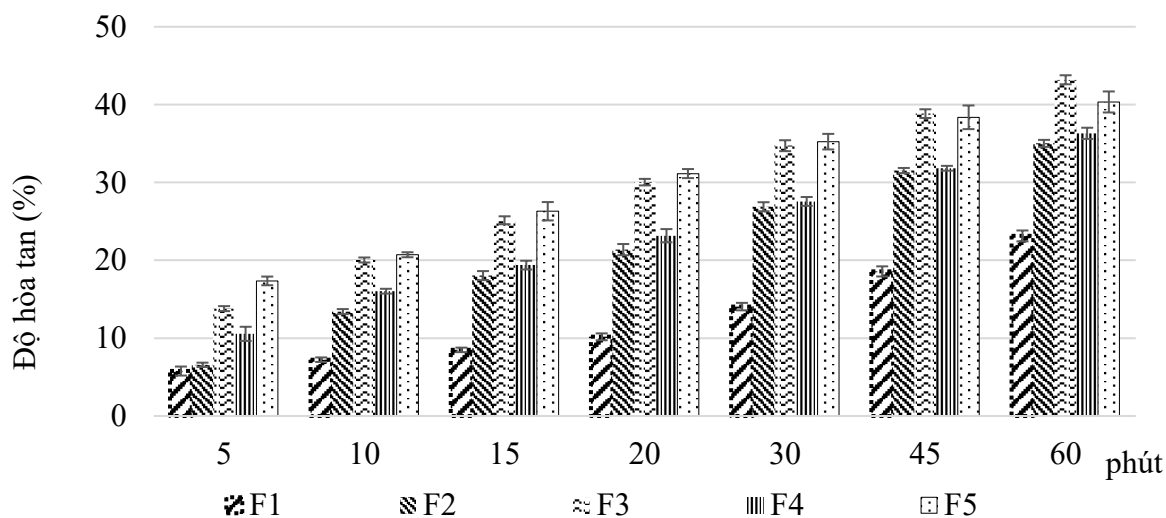


Hình 4. Đồ thị độ hòa tan tadalafil trong lựa chọn tỉ lệ tạo phức ở pH 1.2

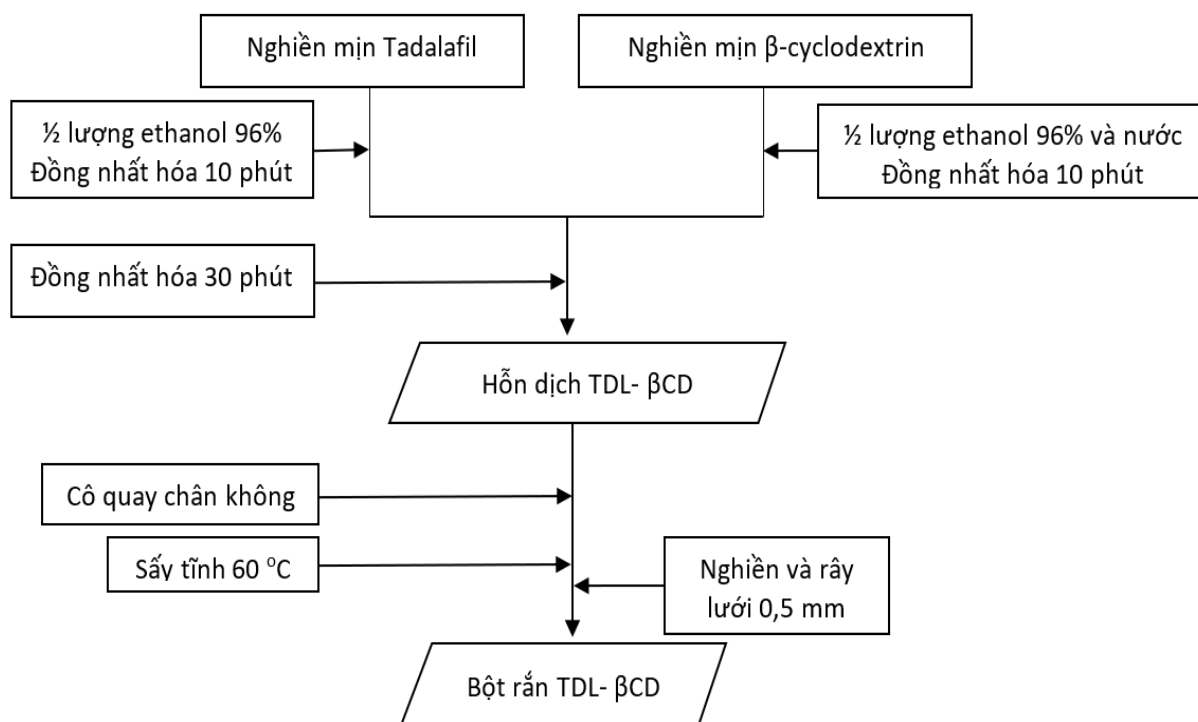
Bảng 7. Độ hòa tan tadalafil trong các công thức điều chế phức ở pH 6.8

Môi trường	Độ hòa tan/ Đệm photphat pH 6.8 (%)				
Công thức Thời gian	F1	F2	F3	F4	F5
5 phút	5.77 ± 0.58	6.57 ± 0.28	13.79 ± 0.32	10.55 ± 0.91	17.35 ± 0.56
10 phút	7.23 ± 0.29	13.41 ± 0.32	20.04 ± 0.32	16.03 ± 0.31	20.71 ± 0.32
15 phút	8.49 ± 0.29	18.03 ± 0.58	25.14 ± 0.51	19.38 ± 0.56	26.3 ± 1.18
20 phút	10.17 ± 0.44	21.37 ± 0.72	30.04 ± 0.42	23.16 ± 0.85	31.14 ± 0.58
30 phút	14.05 ± 0.48	26.88 ± 0.58	34.72 ± 0.70	27.56 ± 0.57	35.24 ± 1.00
45 phút	18.57 ± 0.65	31.53 ± 0.33	38.84 ± 0.56	31.82 ± 0.31	38.37 ± 1.52
60 phút	23.13 ± 0.70	35.02 ± 0.45	43.19 ± 0.58	36.31 ± 0.72	40.34 ± 1.35

n: số lần đo mẫu lặp lại (*n*=3), *TB*±*SEM*



Hình 5. Đồ thị độ hòa tan tadalafil trong lựa chọn tỉ lệ tạo phức ở pH 6.8



Hình 6. Lưu đồ bào chế phức chất giữa tadalafil và β -cyclodextrin

3.2.3. Đánh giá phức chất TDL- β CD

Độ tan: Kết quả độ tan trong nước của TDL từ phức chất là 16.422 $\mu\text{g/mL}$ (độ hấp thụ: 0.560) và nguyên liệu TDL là 2.111 $\mu\text{g/mL}$ (độ hấp thụ: 0.072). Như vậy, độ tan nguyên liệu trong phức chất tăng rõ rệt.

Định lượng: Hàm lượng tadalafil có trong công thức F3 là $10.31 \pm 1.03\%$

Bảng 8. Hàm lượng Tadalafil có trong phức chất F3 (1:3)

Mẫu	Lượng cân (mg)	Độ hấp thụ	% TDL trong phức	% hàm lượng TDL
1	48.71	0.321	10.33%	100.77%
2	48.77	0.315	10.12%	98.77%
3	48.68	0.319	10.27%	100.21%

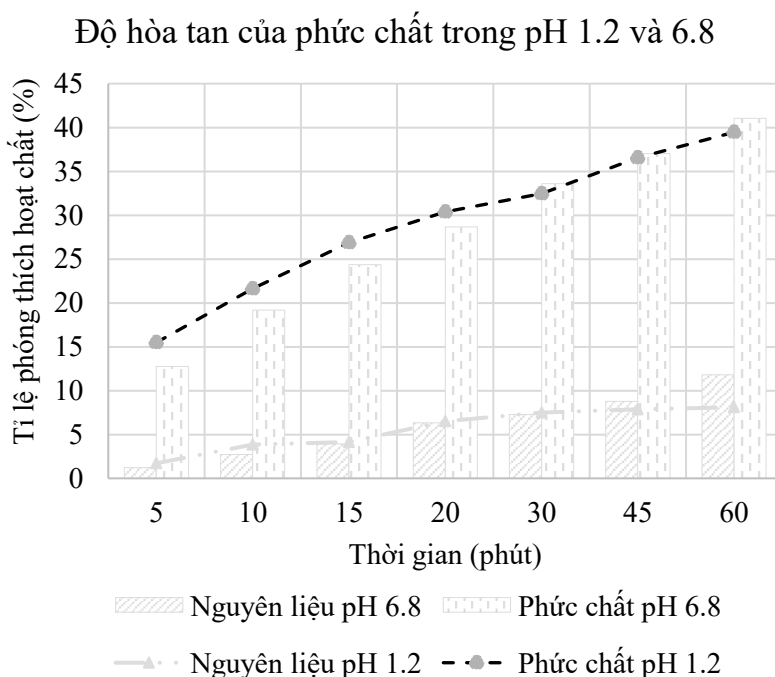
Độ hòa tan: Độ hòa tan của phức chất TDL- β CD tỉ lệ 1:3 là tối ưu trong môi trường pH 1.2 với tỉ lệ hòa tan tại thời điểm 30 phút là 32.45 % (Bảng 9) và pH 6.8 là 30.6% (Bảng 10).

Bảng 9. Kết quả độ hòa tan của phức chất trong môi trường pH 1,2

Thời điểm (phút)	Nguyên liệu	Phức chất
5	1.72	15.49
10	3.84	21.63
15	4.15	26.89
20	6.51	30.40
30	7.49	32.45
45	7.86	36.54
60	8.11	39.46

Bảng 10. Kết quả độ hòa tan của phức chất trong môi trường pH 6.8

Thời điểm (phút)	Nguyên liệu	Phức chất
5	1.21	12.76
10	2.72	19.17
15	3.93	24.38
20	6.35	28.68
30	7.27	33.60
45	8.79	37.01
60	11.82	41.04

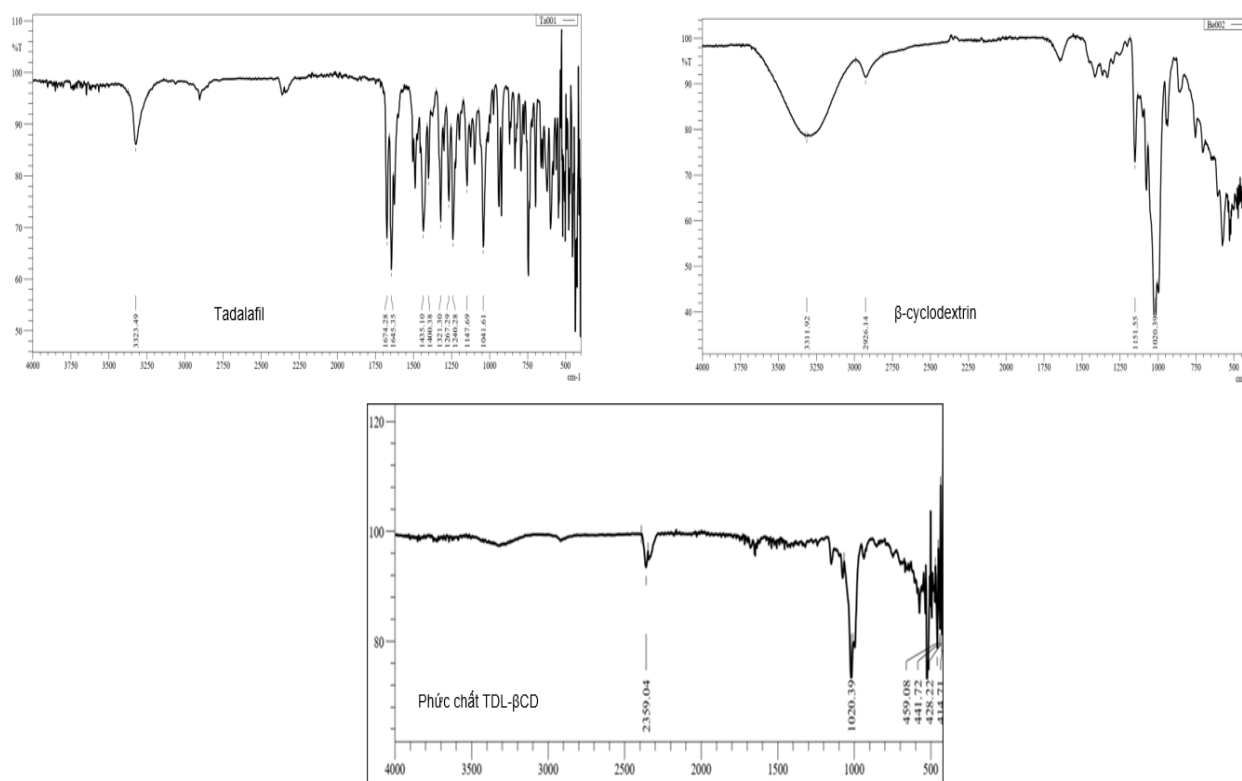
**Hình 7.** Biểu đồ độ hòa tan của phức hợp trong môi trường pH 1.2 và 6.8

Phân tích phổ hồng ngoại FT-IR

Phổ FT-IR của các thành phần: TDL, β CD và phức của chúng được điều chế bằng kỹ thuật đồng dung môi với tỷ lệ mol 1:3 (Hình 8).

Phổ tadalafil: có dải hấp thụ đặc trưng tại $3,323.49\text{ cm}^{-1}$ (-NH), $1,674.28\text{ cm}^{-1}$ và $1,645.35\text{ cm}^{-1}$ (C=O), cùng các dải khác tại 3055 cm^{-1} (C-H thơm), 2901 cm^{-1} (C-H mạch dầu), $1,500 - 1,400\text{ cm}^{-1}$ (C=C thơm) và $1,240\text{ cm}^{-1}$ (C-N). Phổ β CD hiển thị dải rộng $3,400 - 3,200\text{ cm}^{-1}$ (-OH), dao động -CH và -CH₂ tại $2,950 - 2,700\text{ cm}^{-1}$, dải $1650 - 1600\text{ cm}^{-1}$ (liên kết hydrat hóa), cùng dao động C-O-C trong khoảng $1,200 - 1,030\text{ cm}^{-1}$.

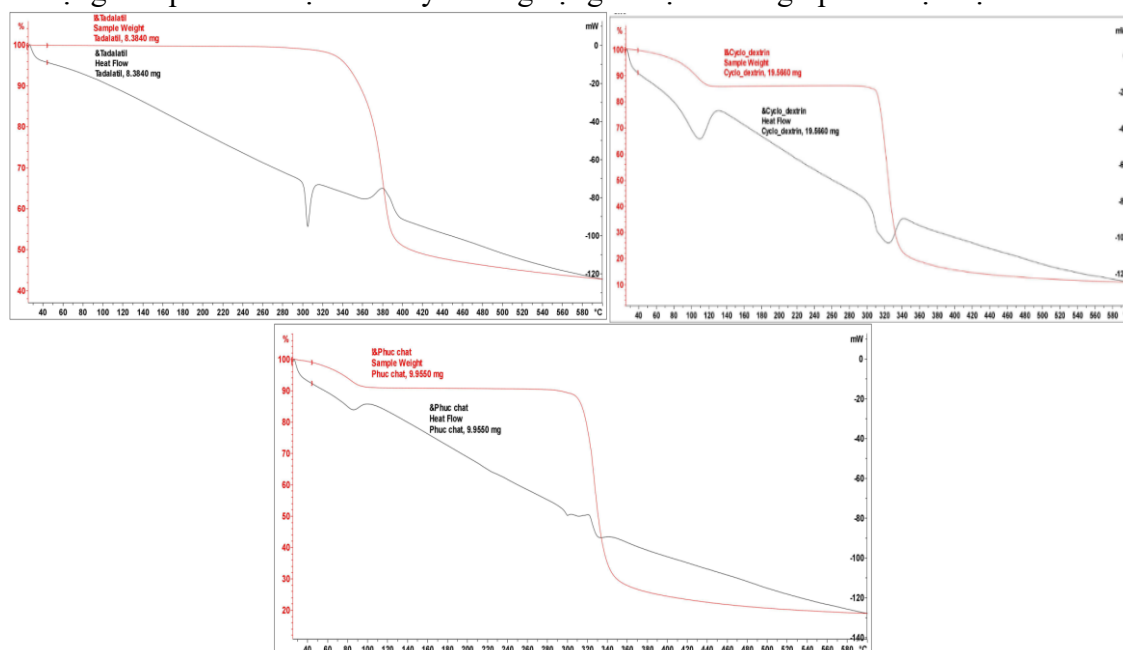
Trong phức chất, đỉnh N-H của tadalafil tại $3,323.49\text{ cm}^{-1}$ bị che khuất bởi dải OH của β CD, trong khi đỉnh tại $2,359.07\text{ cm}^{-1}$ là dấu hiệu chính của sự tương tác. Sự chồng chéo giữa dải C=O của TDL ($1,645.35\text{ cm}^{-1}$) và β CD ($1,650 - 1,600\text{ cm}^{-1}$), cùng sự biến đổi số sóng và cường độ trong khoảng $1,500 - 1,250\text{ cm}^{-1}$, xác nhận sự hình thành phức hợp ở dạng vô định hình. Những thay đổi trên cho thấy có sự tương tác giữa tadalafil và β -cyclodextrin, dẫn đến sự hình thành phức hợp ở dạng vô định hình giúp cải thiện độ tan của hoạt chất.



Hình 8. Phổ FT-IR của tadalafil, β -cyclodextrin, phức chất

Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Phổ đồ phân tích nhiệt vi sai (Hình 9) cho thấy TDL nguyên chất có đỉnh thu nhiệt tại 305.49°C, tiếp theo là một đỉnh tỏa nhiệt ở 390°C, chứng tỏ sau khi nóng chảy, TDL sẽ bị phân hủy. Điều này xác nhận rằng TDL nguyên liệu tồn tại dưới dạng cấu trúc tinh thể. Trong khi đó, β -cyclodextrin không bị phân hủy cấu trúc mà chỉ chuyển từ trạng thái rắn sang lỏng trong khoảng 300 - 330°C. Đối với phức chất TDL- β CD, sự vắng mặt hoàn toàn của các đỉnh đặc trưng của tadalafil cho thấy hoạt chất tồn tại ở trạng thái phân tử hoặc đã chuyển sang dạng vô định hình giúp cải thiện độ tan của hoạt chất.



Hình 9. Phổ phân tích nhiệt vi sai (DSC) của tadalafil, beta cyclodextrin và phức chất

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu sử dụng β -cyclodextrin (β CD) để tạo phức chất đã giúp tăng độ tan của TDL trong nước từ 2.111 $\mu\text{g/mL}$ lên 16.422 $\mu\text{g/mL}$ (gấp 8 lần), đồng thời cải thiện đáng kể độ hòa tan trong môi trường pH 1.2 và 6.8, từ dưới 6% lên trên 30%.

Năm 2008, tác giả Shaimaa M. Badr-Eldin nghiên cứu tác động của các phương pháp tạo phức đến độ hòa tan của TDL, bao gồm trộn vật lý, đun nóng chảy và đông khô, với các tỉ lệ mol 1:1, 3:1 và 5:1. Kết quả cho thấy, phương pháp đông khô với tỉ lệ 5:1 đạt độ hòa tan 32% sau 60 phút. Tuy nhiên, phương pháp đồng dung môi với tỉ lệ 1:3 cho độ hòa tan cao hơn (40.95% sau 60 phút ở pH 1.2), trong khi quy trình đơn giản hơn và sử dụng ít tá dược hơn [2]. Năm 2017, Shaimaa M. Badr-Eldin đã nghiên cứu sử dụng sodium lauryl sulfate 5% giúp tăng độ hòa tan của TDL lên 35.1%, đạt mức tương đương độ hòa tan với đề tài nghiên cứu [9]. Như vậy, phương pháp đồng dung môi không chỉ nâng cao hiệu quả hòa tan của TDL mà còn có tiềm năng triển khai trên quy mô lớn nhờ tính đơn giản và hiệu quả vượt trội.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng tadalafil (TDL) trong phức chất với β -cyclodextrin (β CD) bằng phương pháp đo UV-Vis, sử dụng ethanol 60% làm dung môi. Đồng thời, nghiên cứu đã thiết lập công thức tạo phức, quy trình điều chế và phương pháp định lượng phù hợp. Phức chất TDL- β CD được điều chế với các tỉ lệ mol 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, sử dụng phương pháp đồng dung môi, giúp cải thiện đáng kể độ tan và độ hòa tan của tadalafil. Ở tỉ lệ β CD:TDL = 3:1, phương pháp này đã giúp tăng độ tan của TDL lên 8 lần. Kết quả đánh giá cho thấy độ hòa tan của TDL trong HCl 0.1N (pH 1.2) và đệm phosphate (pH 6.8) sau 60 phút lần lượt đạt 39.46% và 41.04%. Sự tương tác giữa TDL và β CD cũng được xác nhận thông qua phổ hồng ngoại (IR) và phổ nhiệt vi sai (DSC).

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC17.11.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. El-Badry, N. Haq, G. Fetih, and F. Shakeel, "Solubility and dissolution enhancement of tadalafil using self-nanoemulsifying drug delivery system," *J Oleo Sci*, vol. 63, no. 6, pp. 567-76, 2014.
- [2] S. M. Badr-Eldin, S. A. Elkheshen, and M. M. Ghorab, "Inclusion complexes of tadalafil with natural and chemically modified beta-cyclodextrins. I: preparation and in-vitro evaluation," *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 70, no. 3, pp. 819-27, Nov 2008.
- [3] A. Thulluru, K. Kumar, E. Priya, R. Mounika, and K. Munichandra, "Formulation and evaluation of Tadalafil oral disintegrating tablets with enhanced dissolution rate by complexation," *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, vol. 6, pp. 2631-2640, 04/01 2017.
- [4] X. Kou et al., "Supramolecular chemistry in cyclodextrin inclusion complexes: The formation rules of terpenes/ β -cyclodextrin inclusion complexes," *Food Hydrocolloids*, vol. 157, p. 110441, 2024/12/01/ 2024.
- [5] P. Borman and D. Elder, "Q2(R1) Validation of analytical procedures: An implementation guide," 2017, pp. 127-166.
- [6] J. Conceicao, O. Adeoye, H. M. Cabral-Marques, and J. M. S. Lobo, "Cyclodextrins as drug carriers in pharmaceutical technology: The State of the Art," *Curr Pharm Des*, vol. 24, no. 13, pp. 1405-1433, 2018.

- [7] G. Höhne, W. Hemminger, and H. J. Flammersheim, differential scanning calorimetry. 2003.
- [8] B. C. Smith, Fundamentals of fourier transform infrared speroscopy, second edition. 2011, pp. 1-183.
- [9] S. M. Badr-Eldin, S. A. Elkheshen, and M. M. Ghorab, "Improving tadalafil dissolution via surfaant-enriched tablets approach: Statistical optimization, charaerization, and pharmacokinetic assessment," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 41, pp. 197-205, 2017/10/01/ 2017.