

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHD.2026.013>

## NGHIÊN CỨU CÔNG THỨC VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỆ CHẤT MANG NANO LIPID (NLC) TẢI AMIODARON HYDROCLORID

Nguyễn Hoàng, Phan Minh Thảo, Trần Lê Tuyết Châu\*  
Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Amiodaron hydroclorid (AMH) là hoạt chất thuộc nhóm II theo phân loại sinh dược học (BCS) với độ tan thấp và tính thấm cao. AMH dễ tái kết tinh sau khi hòa tan, làm giảm tính ổn định và hiệu quả của thuốc. Hệ chất mang nano lipid (NLC) là hệ nano lỏng cấu trúc lõi - vỏ, với phần lõi là hỗn hợp lipid rắn - lỏng. Hệ NLC giúp cải thiện độ tan, giảm đào thải hoạt chất ra khỏi hệ và là hệ chất mang tiềm năng cho các hoạt chất kém tan. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng công thức và quy trình điều chế hệ NLC tải 5% AMH. **Phương pháp nghiên cứu:** Quy trình điều chế hệ NLC tải AMH (NLC-AMH) gồm hai giai đoạn chính: (1) điều chế hệ NLC thô và (2) giảm kích thước tiểu phân tạo hệ NLC hoàn chỉnh. Hệ được đánh giá các chỉ tiêu: Kích thước trung bình (KTTB) tiểu phân, chỉ số đa phân tán, hiệu suất tải và hiệu suất bắt giữ AMH. **Kết quả:** Công thức NLC-AMH chứa 5% AMH, 6% glyceryl palmitostearat, 4% acid oleic, 4% tween 80 và nước tinh khiết vừa đủ 100 g. Mẫu thu được có thể chất đồng nhất, màu trắng đến trắng ngà, KTTB tiểu phân  $51.605 \pm 0.027$  nm (với PdI  $0.098 \pm 0.003$ ), thế zeta  $30.55 \pm 0.845$  mV, hiệu suất tải hoạt chất khoảng 4.9% và hiệu suất bắt giữ hoạt chất khoảng 99%. **Kết luận:** NLC là hệ chất mang phù hợp cho các hoạt chất kém tan, điển hình như AMH và định hướng có thể phát triển thành phẩm dạng thuốc tiêm từ kết quả nghiên cứu.

**Từ khóa:** hệ chất mang nanolipid, amiodaron hydrochlorid, đồng nhất hóa áp suất cao, nhóm II-BCS

## DESIGN AND PREPARATION OF AMIODARONE HYDROCHLORIDE-LOADED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS

Nguyen Hoang, Phan Minh Thao, Tran Le Tuyen Chau

### ABSTRACT

**Background:** Amiodarone hydrochloride (AMH) belongs to BCS class II (low solubility and high intestinal permeability). AMH tends to recrystallize after dissolution, resulting in reduced stability and therapeutic efficacy. Nanostructured lipid carriers (NLCs) are colloidal systems with a core-shell structure, consisting of a solid-liquid lipid matrix stabilized by surfactants. NLCs enhance drug solubility, reduce drug expulsion, and are considered promising carriers for BCS class II compounds. **Objective:** This study aimed to develop and optimize a formulation and preparation process for AMH-loaded NLCs (50 mg/g). **Methods:** NLCs were prepared using high-pressure homogenization method. The process comprised two main steps: (1) preparation of a coarse NLC dispersion and (2) particle size reduction to obtain the final nanosystem. Formulation and process parameters were systematically investigated. The prepared systems were characterized in terms of mean particle size, polydispersity index (PdI), drug loading capacity, and entrapment efficiency. **Results:** The optimized NLC-AMH formulation consisted of 5% amiodarone hydrochloride, 6% glyceryl palmitostearate, 4% oleic acid, 4% tween 80, and purified water q.s. to 100 g. The obtained dispersion was homogeneous, white to off-white in appearance, with a mean particle size of  $51.605 \pm 0.027$  nm (PdI  $0.098 \pm 0.003$ ), zeta potential of  $30.55 \pm 0.845$  mV, drug loading capacity of approximately 4.99% and entrapment

\* Tác giả liên hệ: Trần Lê Tuyết Châu, Email: [tuyetchau@ump.edu.vn](mailto:tuyetchau@ump.edu.vn)  
(Ngày nhận bài: 25/02/2026; Ngày nhận bản sửa: 26/3/2026; Ngày duyệt đăng: 28/3/2026)

efficiency of approximately 99%. Conclusion: NLCs represent as a suitable carrier system for BCS class II drugs such as AMH and may be further developed into injectable dosage forms.

**Keywords:** nanostructured lipid carriers, amiodarone hydrochloride, high-pressure homogenization, BCS class II

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các hệ thống vận chuyển thuốc kích thước nano như liposome, microemulsion và hệ nano lipid rắn (solid lipid nanoparticles, SLN) lần lượt ra đời và phát triển, làm tiền đề cho hệ chất mang nano lipid (nanostructure lipid carriers, NLC). NLC là hệ chứa các tiểu phân nano có kích thước 50 - 300 nm, cấu trúc hình cầu được thiết kế để vận chuyển hoạt chất. Thành phần của hệ NLC bao gồm hỗn hợp lipid rắn - lipid lỏng, chất hoạt động bề mặt (HĐBM) và dung môi. NLC là hệ có cấu trúc lõi - vỏ. Lõi của NLC được tạo thành từ sự kết hợp giữa lipid rắn - lỏng, giúp tăng khả năng tải hoạt chất, giảm hiện tượng chuyển đổi đa hình và cải thiện tính ổn định của hệ [1]. Lõi lipid này được bao bọc bởi vỏ là phân tử chất HĐBM, có vai trò ổn định tiểu phân nano, giảm hiện tượng kết tụ và duy trì tính đồng nhất trong hệ phân tán, bên cạnh đó lớp vỏ chất HĐBM này còn cho phép PEG hóa hoặc gắn phối tử nhắm đích, nâng cao độ đặc hiệu đến tế bào mục tiêu [2].

Trong các kỹ thuật bào chế, kỹ thuật đồng nhất hóa áp suất cao được lựa chọn dựa trên khả năng tạo tiểu phân có kích thước nano đồng đều và ổn định nhờ áp suất cao tạo ra lực cắt mạnh, đồng thời không sử dụng dung môi hữu cơ nên được đánh giá là phương pháp xanh và an toàn [3].

AMH là thuốc chống loạn nhịp tim, thuộc nhóm II theo hệ thống phân loại BCS, có độ tan thấp, tính thấm cao; nhược điểm là dễ tái kết tinh sau khi được hòa tan. Với cấu trúc lõi lipid rắn - lỏng linh hoạt, hệ NLC có thể khắc phục điểm bất lợi này của hoạt chất. Vì vậy, việc phát triển hệ NLC tải AMH là hướng nghiên cứu có tiềm năng ứng dụng trong dược phẩm.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng và trang thiết bị nghiên cứu

**Đối tượng:** Hệ NLC tải 5% AMH (NLC-AMH).

**Hóa chất:** Amiodaron hydroclorid (Henggang, Trung Quốc), glyceryl palmitostearat (Gattefossé SAS, Pháp), acid stearic (Oxford, Ấn Độ), acid oleic (Xilong, Trung Quốc), tween 80 (Xilong, Trung Quốc), poloxamer 188 (BASF, Đức), ethanol (VN - Chemsol, Việt Nam), methanol (Merck, Đức), nước tinh khiết (Việt Nam).

**Thiết bị:** Cân kỹ thuật TE412 (Sartorius, Đức), cân phân tích 4 số Taisite (TaisiteLab Sciences, Mỹ), máy khuấy từ Model AGE (Velp, Ý), máy khuấy từ gia nhiệt Wisestir Korea (Daihan, Hàn Quốc), Ultra-Turrax® T25 digital (IKA, Đức), máy đồng hóa áp suất cao APV - 2,000 (SPX Corporation, Đan Mạch), máy Zetasizer Nano S90 (Malvern, Anh), máy quang phổ UV-Vis (U-3900) (Hitachi, Nhật), máy vortex WiseMix® VM - 10 (Daihan, Hàn Quốc).

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thẩm định quy trình định lượng AMH nguyên liệu bằng phương pháp UV-Vis

Trong nghiên cứu này, các mẫu dung dịch định lượng sẽ được pha theo nguyên tắc khối lượng/khối lượng (w/w). Vì vậy, nồng độ các dung dịch được biểu diễn dưới dạng  $\mu\text{g/g}$ .

Amiodaron hydroclorid nguyên liệu (Henggang, Trung Quốc) có độ tinh khiết  $\geq 98\%$  được sử dụng làm chuẩn làm việc để xây dựng đường chuẩn trong nghiên cứu này. Mẫu amiodaron hydroclorid với chức năng mẫu thử sẽ được sử dụng khác lô với mẫu chuẩn làm việc. Mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát và so sánh tương đối hàm lượng hoạt chất trong các mẫu thử nghiệm, việc sử dụng nguyên liệu làm chuẩn làm việc được xem là phù hợp và thường được áp dụng trong các nghiên cứu bào chế.

#### Chuẩn bị

**Mẫu chuẩn làm việc:** Cân chính xác khoảng 10 mg AMH (chuẩn làm việc) vào vial, cân thêm

methanol đến chính xác khoảng 10 g, đậy kín, lắc vortex 30 giây, lọc qua màng millipore 0.45  $\mu\text{m}$ , thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,000  $\mu\text{g/g}$ . Pha loãng dung dịch này 100 lần, thu được dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$ .

**Mẫu thử:** Cân chính xác khoảng 10 mg AMH nguyên liệu vào vial, cân thêm methanol đến chính xác khoảng 10 g, đậy kín, lắc vortex 30 giây, lọc qua màng millipore 0.45  $\mu\text{m}$ , thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,000  $\mu\text{g/g}$ . Pha loãng 100 lần thu được dung dịch mẫu thử có nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$ .

**Mẫu trắng:** Methanol.

**Mẫu placebo:** Chỉ chứa tá dược và dung môi (không chứa hoạt chất) được xử lý tương tự mẫu thử.

**Tính tương thích hệ thống:** Tiến hành 6 lần đo độ hấp thụ quang của mẫu chuẩn làm việc AMH nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$  tại bước sóng 241 nm. Giá trị độ hấp thụ quang trung bình, độ lệch chuẩn (SD) và độ lệch chuẩn tương đối (RSD) được tính toán. Hệ thống được xem là đạt yêu cầu khi  $\text{RSD} \leq 2\%$ .

**Độ đặc hiệu:** Quét phổ tử ngoại (200 - 400 nm) của dung dịch mẫu chuẩn làm việc, mẫu thử AMH, mẫu trắng và mẫu placebo.

**Yêu cầu:** Mẫu thử phải có phổ hấp thụ quang và bước sóng hấp thụ cực đại ( $241 \pm 1$  nm) giống mẫu chuẩn làm việc. Mẫu trắng và mẫu placebo không có bước sóng hấp thụ cực đại tại  $241 \pm 1$  nm.

**Tính tuyến tính:** Chuẩn bị một dãy dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ từ 3 đến 23  $\mu\text{g/g}$ . Tiến hành đo độ hấp thụ quang các dung dịch chuẩn làm việc ở bước sóng 241 nm. Tính bình phương hệ số tương quan ( $R^2$ ) và thiết lập phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ quang. Sử dụng trắc nghiệm  $F$  ( $F$ -test, phân phối Fisher) để đánh giá tính tương thích của phương trình hồi quy. Sử dụng trắc nghiệm  $t$  ( $t$ -test, phân phối Student) để kiểm tra ý nghĩa của các hệ số a, b trong phương trình hồi quy.

**Yêu cầu:** Giá trị bình phương hệ số tương quan ( $R^2$ ) phải lớn hơn 0.999.

**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 quang phổ UV-Vis.

**Độ lặp lại:** Chuẩn bị 6 mẫu thử độc lập có nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$  và đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 241 nm.

**Yêu cầu:** Độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần đo  $\leq 2.0\%$ .

**Độ đúng:** Chuẩn bị mẫu thử: Pha 9 dung dịch mẫu thử có nồng độ AMH tương đương khoảng 10  $\mu\text{g/g}$ . Đo độ hấp thụ quang ở bước sóng 241 nm, xác định nồng độ AMH. Thêm AMH chuẩn làm việc vào mẫu thử: 3 mẫu đầu thêm 80% AMH so với lượng AMH có trong mẫu; 3 mẫu tiếp thêm 100% AMH so với lượng AMH có trong mẫu; 3 mẫu sau thêm 120% AMH so với lượng AMH có trong mẫu. Tiến hành đo phổ UV-Vis ở bước sóng 241 nm, ghi nhận kết quả.

**Yêu cầu:** Tỷ lệ phục hồi trong khoảng 98 - 102% và  $\text{RSD} \leq 2.0\%$ .

### 2.2.2. Khảo sát độ tan của AMH trong một số tá dược

**Thiết kế thí nghiệm**

+ Pha lipid (hỗn hợp lipid rắn - lipid lỏng): Lipid rắn (glyceryl palmitostearat, acid stearic); Lipid lỏng (acid oleic); Hỗn hợp lipid rắn - lipid lỏng ở các tỷ lệ 5:5, 6:4 và 7:3.

+ Chất hoạt động bề mặt: Tween 80, poloxamer 188.

Cân chính xác khoảng 2 g tá dược vào lọ thủy tinh, thêm từ từ vào lọ chứa tá dược một lượng dư AMH, khuấy từ gia nhiệt với tốc độ 600 rpm ở  $70 \pm 2^\circ\text{C}$  trong 72 giờ, tiến hành xử lý mẫu thử theo hướng dẫn chuẩn bị mẫu thử ở Mục 2.2.1. So sánh giá trị độ tan để chọn tá dược có khả năng hòa tan AMH tốt nhất cho các thực nghiệm tiếp theo.

### 2.2.3. Khảo sát các thông số công thức ảnh hưởng đến hệ NLC

Sau khi chọn được tá dược phù hợp với các thành phần pha lipid, chất HĐBM, tiến hành khảo sát tỉ lệ chất HĐBM - pha lipid, tỉ lệ pha lipid trong công thức. Thực hiện trên mẫu NLC trắng với cỡ mẫu nghiên cứu 100.00 g.

#### Khảo sát tỉ lệ chất HĐBM - pha lipid ở các mức 2:5, 3:5, 4:5, 5:5 (kl/kl)

Thông số quy trình cố định: Tốc độ và thời gian khuấy trộn (ultra-turrax), thời gian mẫu đi qua máy HPH 10 phút và áp suất máy HPH là 1,200 bar.

Thông số công thức cố định: Tỉ lệ lipid rắn - lỏng (theo kết quả khảo sát ở Mục 2.2.2), tỉ lệ pha lipid 5%.

Tiến hành: Hệ NLC được điều chế theo quy trình ở Mục 2.2.4.

Cách đánh giá: Cảm quan (màu sắc, độ bền cơ học thông qua thời gian tách lớp); mẫu có KTTB tiêu phân < 200 nm và PdI nhỏ nhất.

#### Khảo sát tỉ lệ pha lipid trong hệ NLC ở các mức 5%, 7.5% và 10% (kl/kl)

Thông số quy trình cố định: tốc độ đồng nhất hóa máy ultra-turrax, thời gian đồng nhất hóa máy ultra-turrax, thời gian mẫu đi qua máy HPH 10 phút và áp suất máy HPH là 1,200 bar.

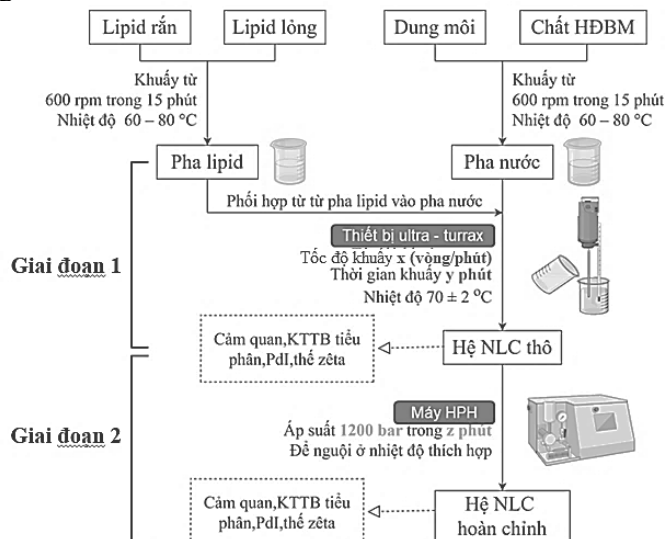
Thông số công thức cố định: Tỉ lệ lipid rắn lỏng là 6:4, tỉ lệ chất HĐBM-Pha lipid (kết quả đã khảo sát ở mục trên).

Hệ NLC được điều chế theo quy trình ở Mục 2.2.4.

Cách đánh giá: Cảm quan (màu sắc, độ bền cơ học thông qua thời gian tách lớp); KTTB tiêu phân < 200 nm và PdI nhỏ nhất.

### 2.2.4. Khảo sát các thông số quy trình ảnh hưởng đến hệ NLC

Quy trình tổng quát điều chế mẫu NLC trắng hoặc mẫu NLC-AMH gồm hai giai đoạn chính: (1) khuấy trộn tốc độ cao tạo mẫu thô và (2) đồng nhất hóa áp suất cao thu mẫu NLC hoàn chỉnh [4], quy trình được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1. Quy trình tổng quát điều chế hệ NLC

#### Mô tả quy trình

**Bước 1: Chuẩn bị pha lipid:** Hỗn hợp lipid rắn và lipid lỏng được đun chảy ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của lipid rắn khoảng 5 - 10°C (thường ở 60 - 80°C, tùy theo loại lipid sử dụng); tiếp tục phối hợp AMH vào pha lipid (đối với mẫu NLC-AMH).

**Bước 2: Chuẩn bị pha nước:** Chất HĐBM và các thành phần phụ trợ nếu có (chất ổn định, dung dịch đệm, chất bảo quản...) được hòa tan trong pha nước. Nhiệt độ của pha nước được duy trì trong khoảng nhiệt độ của pha lipid để ngăn chặn hiện tượng đông đặc sớm khi phối hợp hai pha.

**Bước 3: Điều chế hệ NLC thô (giai đoạn 1):** Phối hợp pha lipid nóng chảy vào pha nước. Hỗn hợp sau đó được khuấy trộn tốc độ cao (thiết bị ultra - turrax) với tốc độ x (vòng/phút) trong thời gian y (phút) ở nhiệt độ 60 - 80°C, thu hệ NLC thô.

**Bước 4: Giảm kích thước tiểu phân, điều chế hệ NLC hoàn chỉnh (giai đoạn 2):** Hệ NLC thô thu được từ Bước 3 tiếp tục được xử lý qua thiết bị đồng nhất hóa áp suất cao. Mẫu được đưa lên phễu tiếp liệu và bơm qua van với áp suất 1,200 bar trong z (phút), thu hệ NLC hoàn chỉnh.

**Bước 5: Làm nguội và bảo quản hệ NLC:** Sau khi đồng nhất hóa, hệ NLC được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Mẫu được bảo quản trong lọ kín.

Thực nghiệm khảo sát các thông số quy trình ảnh hưởng đến hệ NLC được thực hiện trên mẫu NLC trắng (không chứa hoạt chất) với khoảng khảo sát được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Thông số quy trình ảnh hưởng đến hệ NLC

Thiết bị	Thông số quy trình	Khoảng giá trị khảo sát
Ultra-turrax	Thời gian khuấy	5 - 10 phút
	Tốc độ khuấy	10,000 - 15,000 vòng/phút
HPH	Thời gian mẫu đồng nhất hóa	2 - 10 phút

Cỡ mẫu nghiên cứu: 100.00 g.

Thông số quy trình cố định: Áp suất máy HPH là 1,200 bar.

Thông số công thức cố định: Tỷ lệ pha lipid là 5% (pha lipid là hỗn hợp lipid rắn - lipid lỏng với tỉ lệ theo kết quả khảo sát ở Mục 2.2.2), tỉ lệ chất HDBM là 2%.

**Thời điểm kiểm tra mẫu:** Giai đoạn 1 (tạo hệ NLC thô với thiết bị ultra-turrax 10,000 - 15,000 vòng/phút): lấy mẫu ở thời điểm 5 và 10 phút. Giai đoạn 2 (tạo hệ NLC hoàn chỉnh với thiết bị đồng nhất hóa áp suất cao ở 1,200 bar): Lấy mẫu ở các thời điểm 2, 4, 6, 8, 10 phút. Mẫu NLC được kiểm tra các chỉ tiêu: Cảm quan, KTTB tiểu phân, chỉ số PDI.

### 2.2.5. Đánh giá tính chất, độ ổn định của hệ NLC-AMH

Tiến hành tải 5% AMH vào hệ NLC với các thông số công thức và quy trình đã được xác định từ thực nghiệm Mục 2.2.2 đến Mục 2.2.4. Đánh giá chỉ tiêu KTTB tiểu phân và thế zeta bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS); chỉ tiêu định lượng, hiệu suất tải và hiệu suất bắt giữ hoạt chất bằng phương pháp quang phổ UV-Vis.

Hiệu suất tải (Drug loading - DL, %):  $DL = \left( \frac{m_{hc}}{m_{hcm}} \right) \times 100$

*Trong đó:*

DL: Hiệu suất tải hoạt chất (%)

$m_{hc}$ : Khối lượng hoạt chất được tải trong hệ (g)

$m_{hcm}$ : Tổng khối lượng hệ chất mang (g)

Hiệu suất bắt giữ (Encapsulation Efficiency - EE, %):  $EE = \left( 1 - \frac{m_{tự do}}{m_{tp}} \right) \times 100$

*Trong đó:*

EE: Hiệu suất bắt giữ hoạt chất (%)

$m_{tự do}$ : Khối lượng hoạt chất tự do trong hệ (µg)

$m_{tp}$ : Khối lượng toàn phần của hoạt chất trong hệ (µg)

### Thẩm định quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH

Dung môi pha mẫu trong quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH đã được khảo sát và lựa chọn là ethanol-nước (8:2).

### Chuẩn bị

**Mẫu chuẩn làm việc:** Cân chính xác khoảng 10 mg AMH (chuẩn làm việc) vào vial, cân thêm ethanol-nước (8:2) đến chính xác khoảng 10 g, đậy kín, lắc vortex 30 giây, lọc qua màng millipore 0.45  $\mu\text{m}$ , thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,000  $\mu\text{g/g}$ . Pha loãng dung dịch này 100 lần, thu được dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$ .

**Mẫu thử:** Cân chính xác khoảng một lượng mẫu NLC-AMH chứa tương đương 10 mg AMH, cân thêm ethanol-nước (8:2) đến chính xác khoảng 10 g, đậy kín, lắc vortex 30 giây, lọc qua màng millipore 0.45  $\mu\text{m}$ , thu được dung dịch có nồng độ 1,000  $\mu\text{g/g}$ . Pha loãng dung dịch này 100 lần, thu được mẫu thử có nồng độ khoảng 10  $\mu\text{g/g}$ .

**Mẫu trắng:** Ethanol-nước (8:2).

**Mẫu placebo:** hệ NLC trắng (không chứa hoạt chất) được xử lý tương tự mẫu thử.

Các chỉ tiêu thẩm định gồm: Tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, tính tuyến tính (được xây dựng trong khoảng nồng độ 2 - 24  $\mu\text{g/g}$  trong dung môi ethanol-nước 8:2), giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại, độ đúng được thực hiện tương tự Mục 2.2.1.

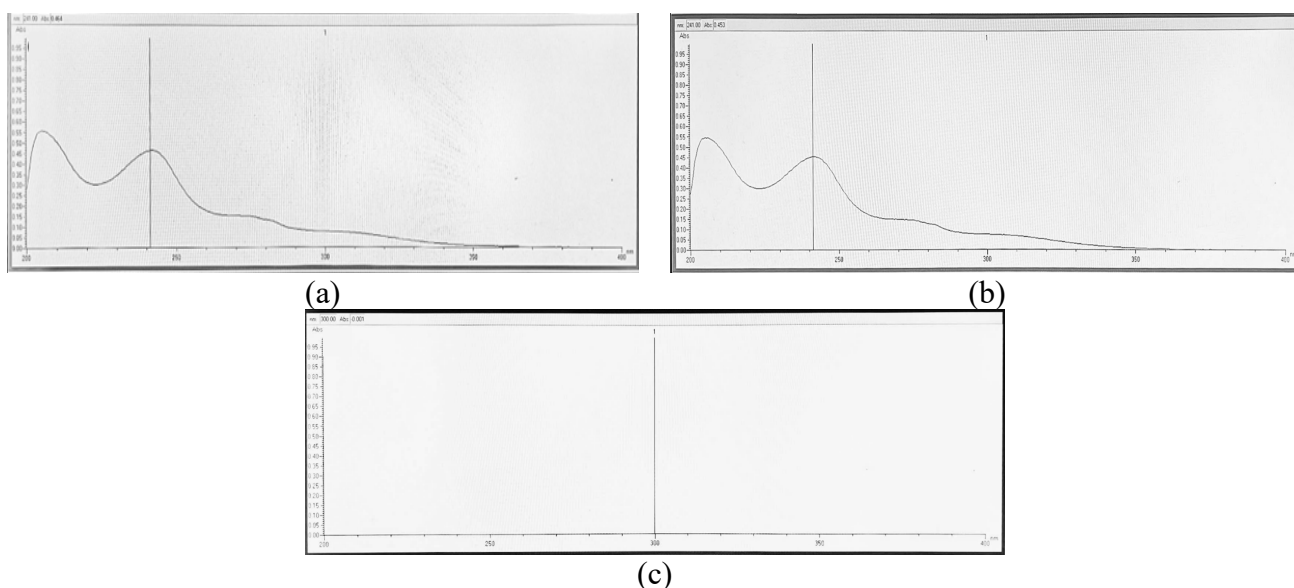
### 2.2.6. Độ ổn định của hệ NLC-AMH

Mẫu NLC-AMH được đánh giá sơ bộ độ ổn định ở điều kiện cấp tốc ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , độ ẩm  $75 \pm 5\%$ ). Mẫu được kiểm tra các chỉ tiêu: cảm quan (màu sắc, độ trong, hiện tượng tách lớp), KTTB tiểu phân, chỉ số Pdl, hàm lượng AMH, hiệu suất tải và hiệu suất bắt giữ hoạt chất. Thời gian lưu mẫu là 30 ngày, các thời điểm lấy mẫu là 1, 15 và 30 ngày. Hệ ổn định khi kết quả của các chỉ tiêu thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả thẩm định quy trình định lượng AMH bằng phương pháp UV-Vis

Quy trình định lượng AMH bằng phương pháp UV-Vis đã được thẩm định theo hướng dẫn của ICH. Quy trình đạt yêu cầu về tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, tính tuyến tính ( $\hat{y} = 0.0418x + 0.0178$  với  $R^2 = 0.9999$ , trong khoảng 3.05 - 23.06  $\mu\text{g/g}$ ), giới hạn phát hiện (LOD) = 0.2059  $\mu\text{g/g}$ , giới hạn định lượng (LOQ) = 0.6239  $\mu\text{g/g}$ , độ lặp lại (RSD = 1.053%  $\leq$  2.0%), độ đúng (tỉ lệ phục hồi ở cả 3 mức nồng độ đạt trong khoảng 98-102% với RSD < 2%). Mẫu trắng và mẫu placebo (chỉ chứa tá dược và dung môi) không có bước sóng hấp thụ cực đại tại  $241 \pm 1 \text{ nm}$ .



**Hình 2.** Phổ UV-Vis (a) mẫu chuẩn làm việc AMH, (b) mẫu thử nguyên liệu AMH, (c) mẫu trắng

### 3.2. Kết quả khảo sát độ tan của AMH trong một số tá dược

**Bảng 2.** Kết quả khảo sát độ tan của AMH trong một số tá dược

STT	Loại tá dược	Tên tá dược	Hàm lượng AMH (mg/g)
1	Lipid rắn	Acid stearic	1.232 ± 0.004 <sup>#</sup>
2		Glyceryl palmitostearat	79.163 ± 0.145 <sup>#</sup>
3	Lipid lỏng	Acid oleic	0.065 ± 0.002
4	Hỗn hợp lipid	Glyceryl palmitostearat-Acid oleic (5:5)	69.815 ± 0.173 <sup>*</sup>
5		Glyceryl palmitostearat-Acid oleic (6:4)	82.930 ± 0.184 <sup>*</sup>
6		Glyceryl palmitostearat-Acid oleic (7:3)	85.839 ± 1.199
7	Chất HĐBM	Poloxamer 188	0.224 ± 0.002 <sup>@</sup>
8		Tween 80	0.810 ± 0.003 <sup>@</sup>

<sup>#,\*,@</sup>  $p < 0.05$

Độ tan của AMH trong glyceryl palmitostearat tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với acid stearic; độ tan của AMH trong hỗn hợp lipid rắn-lỏng tỉ lệ 6:4 khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ) so với tỉ lệ 5:5, trong khi tỉ lệ 6:4 và 7:3 khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ). Bên cạnh đó, khi tỉ lệ lipid rắn trong công thức cao hơn thì KTTB tiểu phân lớn hơn và tăng nguy cơ kết tụ [5]. Chọn pha lipid (rắn-lỏng) gồm glyceryl palmitostearat-acid oleic với tỉ lệ 6:4 và tween 80 làm chất HĐBM.

### 3.3. Kết quả khảo sát các thông số công thức ảnh hưởng đến hệ NLC

Tiến hành điều chế giả mang NLC (cỡ mẫu 100.00 g).

#### 3.3.1. Kết quả khảo sát tỉ lệ chất HĐBM - pha lipid

**Bảng 3.** Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của tỉ lệ chất HĐBM - pha lipid đến KTTB

STT	Tỉ lệ chất HĐBM-pha lipid (kl/kl)	KTTB (nm)	PdI	Thế zeta (mV)
1	2:5	131.4 ± 2.475	0.257 ± 0.013	-29.0 ± 0.212
2	3:5	141.1 ± 0.566	0.370 ± 0.013	-29.0 ± 0.212
3	4:5	143.9 ± 0.354	0.352 ± 0.028	-30.9 ± 1.130
4	5:5	146.4 ± 1.909	0.375 ± 0.011	-29.9 ± 0.141

Mẫu có tỉ lệ chất HĐBM-pha lipid 2:5 (kl/kl) có KTTB dưới 200 nm và PdI dưới 0.300 đạt yêu cầu. Thế zeta của các mẫu thử nghiệm khác biệt không có ý nghĩa, hệ NLC ổn định. Chọn tỉ lệ chất HĐBM-pha lipid (kl/kl) 2:5.

#### 3.3.2. Kết quả khảo sát tỉ lệ pha lipid trong hệ NLC

**Bảng 4.** Kết quả khảo sát tỉ lệ pha lipid ảnh hưởng đến hệ NLC

STT	Tỉ lệ pha lipid (%)	Cảm quan (1 ngày)	KTTB (nm) và PdI	Thế zeta (mV)	Cảm quan (15 ngày)	Cảm quan (30 ngày)
1	5.0	(+)	131.4 ± 2.475 (0.257 ± 0.013)	-29.0 ± 0.212	(+)	(-)
2	7.5	(+)	113.7 ± 0.212 (0.238 ± 0.004)	-26.8 ± 0.283	(+)	(-)
3	10.0	(+)	101.4 ± 1.556 (0.166 ± 0.018)	-21.5 ± 0.623	(+)	(+)

(+) Màu trắng, lỏng, đồng nhất; (-) Màu trắng, lỏng, có hiện tượng đông vón

Các mẫu đều đạt tính chất vật lí cơ bản (KTTB tiểu phân, PdI, thế zeta). Tuy nhiên, khi theo dõi cảm quan sau 30 ngày thì mẫu 5.0% và 7.5% có hiện tượng đông vón, hệ sánh nhót. Chọn tỉ lệ pha lipid 10%.

### 3.4. Kết quả khảo sát các thông số quy trình ảnh hưởng đến hệ NLC

#### 3.4.1. Khảo sát giai đoạn 1 (ultra-turrax)

Mẫu thu được ở giai đoạn 1 sẽ được đánh giá ở hai thời điểm là vừa kết thúc giai đoạn 1 và sau 1 giờ.

**Thành phần công thức:** Glyceryl palmitostearat: 3.00 g; Acid oleic: 2.00 g; Tween 80: 2.00 g; Nước tinh khiết (vừa đủ): 100.00 g.

**Bảng 5.** Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng thông số quy trình (giai đoạn 1)

Mẫu	Tốc độ (rpm)	Thời gian đồng nhất (ultra-turrax, phút)	Cảm quan	KTTB (nm)	Tính ổn định của mẫu sau 1 giờ
NLC10.5	10,000	5	Màu trắng, lỏng, đồng nhất	2,797 ± 62.93	Đồng vón, tách pha
NLC10.10	10,000	10	Màu xám, lỏng, đồng nhất	2,249 ± 31.11	Đồng vón, tách pha
NLC15.5	15,000	5	Màu trắng, lỏng, đồng nhất	1,603 ± 25.46	Lỏng, đồng nhất
NLC15.10	15,000	10	Màu xám, lỏng, đồng nhất	1,672 ± 22.63	Lỏng, đồng nhất

Mẫu cần đạt tính ổn định trong thời gian chuyển tiếp giữa giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Vì vậy chọn thời gian 1 giờ sau khi kết thúc giai đoạn 1 để đánh giá hệ NLC thô. Cảm quan mẫu NLC10.5 và NLC10.10 (tốc độ 10,000 rpm) sau một giờ có hiện tượng kết tụ và tách pha; mẫu được khuấy với tốc độ 15,000 rpm (NLC 15.5 và CLC 15.10) sau 1 giờ vẫn giữ trạng thái phân tán khá tốt. Mẫu NLC15.10 bị thay đổi màu sắc. Ở giai đoạn 1, chọn thời gian khuấy trộn là 5 phút, tốc độ 15,000 rpm (mẫu NLC15.5).

#### 3.4.2. Khảo sát giai đoạn 2 (máy HPH)

Mẫu NLC15.5 tiếp tục được đánh giá ở giai đoạn 2 (giảm kích thước tiểu phân bằng máy HPH).

**Bảng 6.** Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng thông số quy trình (giai đoạn 2)

Mẫu	Thời gian (phút)	Sau 24h			Sau 15 ngày		
		Cảm quan	KTTB (nm)	PdI	Cảm quan	KTTB (nm)	PdI
NLC2p	2	(+)	136.8 ± 1.061	0.317 ± 0.036	(-)	143.5 ± 0.846	0.326 ± 0.054
NLC4p	4	(+)	137.4 ± 2.828	0.285 ± 0.010	(-)	134.3 ± 0.707	0.271 ± 0.001
NLC6p	6	(+)	134.4 ± 1.061	0.264 ± 0.006	(-)	132.6 ± 0.353	0.271 ± 0.009
NLC8p	8	(+)	133.8 ± 1.768	0.257 ± 0.001	(+)	132.1 ± 0.919	0.252 ± 0.010
NLC10p	10	(+)	131.4 ± 2.475	0.257 ± 0.013	(+)	129.7 ± 1.697	0.252 ± 0.011

(+) Màu trắng, hơi đục, lỏng, đồng nhất; (-) Màu trắng, đục, lỏng, có hiện tượng đóng vón

Các mẫu qua máy đồng nhất hóa HPH (áp suất 1,200 bar) với thời gian 2, 4, 6 phút bị đồng vón, tách pha sau khoảng 15 ngày. Mẫu qua máy đồng nhất hóa HPH từ 8 - 10 phút thì đồng nhất và bền sau 15 ngày. Ở giai đoạn 2, chọn thời gian 10 phút để đồng nhất hóa bằng máy HPH với áp suất 1,200 bar.

### 3.5. Kết quả đánh giá tính chất của hệ NLC-AMH và độ ổn định sơ bộ của mẫu NLC-AMH

#### 3.5.1. Thẩm định quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH bằng phương pháp UV-Vis

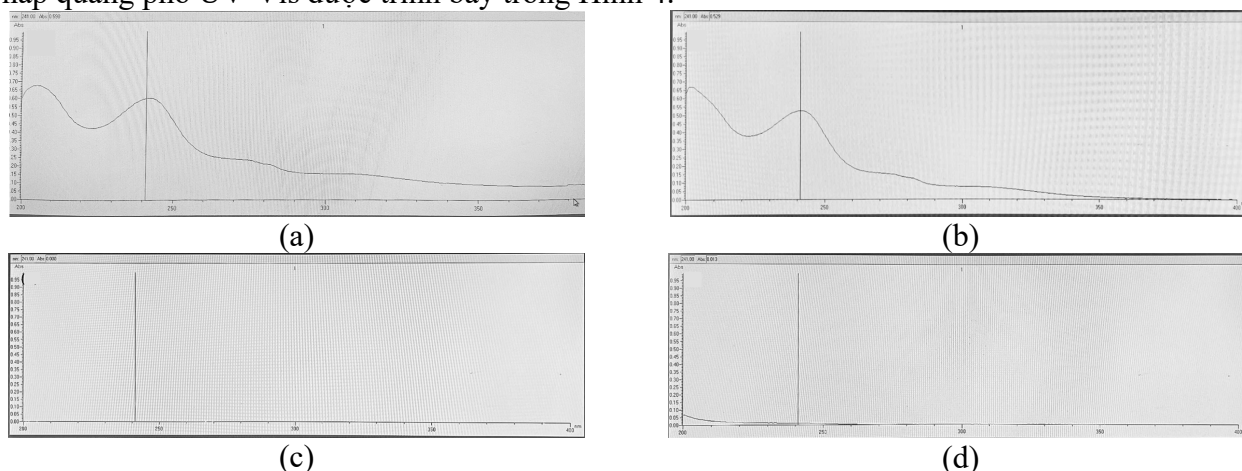
##### Tính tương thích hệ thống

**Bảng 7.** Kết quả tính tương thích hệ thống quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH

Lần đo	Độ hấp thụ quang (Abs)	Lần đo	Độ hấp thụ quang (Abs)	Trung bình (Abs)	RSD (%)
1	0.478	4	0.481	0.481	0.444
2	0.480	5	0.484		
3	0.481	6	0.483		

Quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt tính tương thích hệ thống với độ lệch chuẩn tương đối RSD (%) = 0.444 ≤ 2%.

**Độ đặc hiệu:** Kết quả độ đặc hiệu của quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH bằng phương pháp quang phổ UV-Vis được trình bày trong Hình 4.



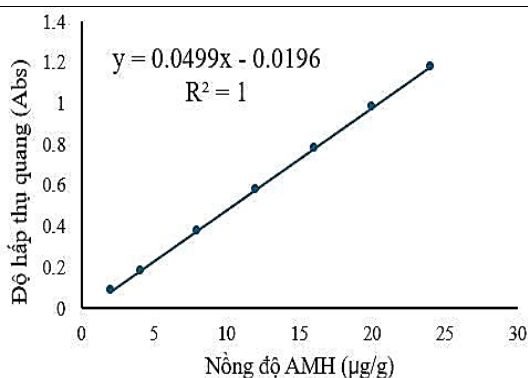
**Hình 3.** Phổ UV-Vis (a) mẫu chuẩn làm việc AMH, (b) mẫu thử, (c) mẫu trắng, (d) mẫu placebo

Trên phổ UV, mẫu chuẩn làm việc AMH và mẫu thử (NLC-AMH) có bước sóng hấp thụ quang cực đại tại λ = 241 nm; mẫu trắng và mẫu placebo không có đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng này. Quy trình định lượng đạt độ đặc hiệu.

**Tính tuyến tính**

**Bảng 8.** Kết quả tính tuyến tính - quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH

Mẫu	Nồng độ AMH (µg/g)	Abs
1	2.07	0.085
2	4.08	0.184
3	8.00	0.378
4	12.01	0.579
5	16.01	0.778
6	20.03	0.980
7	24.02	1.179



**Hình 4.** Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ (µg/g) và độ hấp thụ quang (Abs) của AMH trong dung dịch chuẩn làm việc (dung môi ethanol-nước 8:2)

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

$F = 906468 > F_{(0.05;1.5)} = 6.608$ : Phương trình hồi quy tương thích.

Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số a, b bằng trắc nghiệm t: Hệ số a có ý nghĩa ( $p = 2.43 \times 10^{-14} < 0.05$ ),

hệ số b có ý nghĩa ( $p = 1.6 \times 10^{-6} < 0.05$ ).

Quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH bằng phương pháp quang UV-Vis đạt tính tuyến tính với phương trình hồi quy  $\hat{y} = 0.0499x - 0.0196$  ( $R^2 = 1$ ) trong khoảng nồng độ từ 2.07 - 24.02  $\mu\text{g/g}$ .

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

Giới hạn phát hiện:  $\text{LOD} = 3.3 \times S/a = 3.3 \times 0.001050/0.0499 = 0.0694 \mu\text{g/g}$ .

Giới hạn định lượng:  $\text{LOQ} = 10 \times S/a = 10 \times 0.001050/0.0499 = 0.2104 \mu\text{g/g}$ .

#### Độ lặp lại

**Bảng 9.** Kết quả độ lặp lại quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH

Mẫu	Abs	Hàm lượng AMH ( $\mu\text{g/g}$ )	Mẫu	Abs	Hàm lượng AMH ( $\mu\text{g/g}$ )	Hàm lượng AMH trung bình ( $\mu\text{g/g}$ )	RSD (%)
1	0.486	10.14		0.480	10.02	10.06	0.488
2	0.480	10.02		0.483	10.08		
3	0.483	10.08		0.480	10.02		

Quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt yêu cầu về độ lặp lại với  $\text{RSD} = 0.488\% \leq 2.0\%$ .

#### Độ đúng

**Bảng 10.** Kết quả độ đúng quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH

Mức khảo sát	Lần đo	Hàm lượng AMH chuẩn thêm vào ( $\mu\text{g/g}$ )	Độ hấp thu trước khi thêm chuẩn (Abs)	Độ hấp thu sau khi thêm chuẩn (Abs)	Hàm lượng AMH chuẩn tìm lại ( $\mu\text{g/g}$ )	Tỉ lệ phục hồi (%)	Trung bình (%) (RSD %)
80%	1	8.314	0.492	0.907	8.317	100.03	99.89 $\pm$ 0.310 (0.310)
	2	8.275	0.489	0.900	8.236	99.53	
	3	8.348	0.489	0.906	8.357	100.10	
100%	1	10.418	0.492	1.010	10.381	99.64	99.83 $\pm$ 0.484 (0.485)
	2	10.456	0.491	1.010	10.401	99.47	
	3	10.381	0.492	1.012	10.421	100.38	
120%	1	12.304	0.494	1.110	12.304	100.33	99.92 $\pm$ 0.360 (0.360)
	2	12.448	0.494	1.113	12.405	99.66	
	3	12.473	0.488	1.109	12.445	99.77	

Tỉ lệ phục hồi ở cả 3 mức nồng độ đạt trong khoảng 98 - 102%, quy trình định lượng AMH trong hệ NLC-AMH đạt tiêu chuẩn về độ đúng theo quy định.

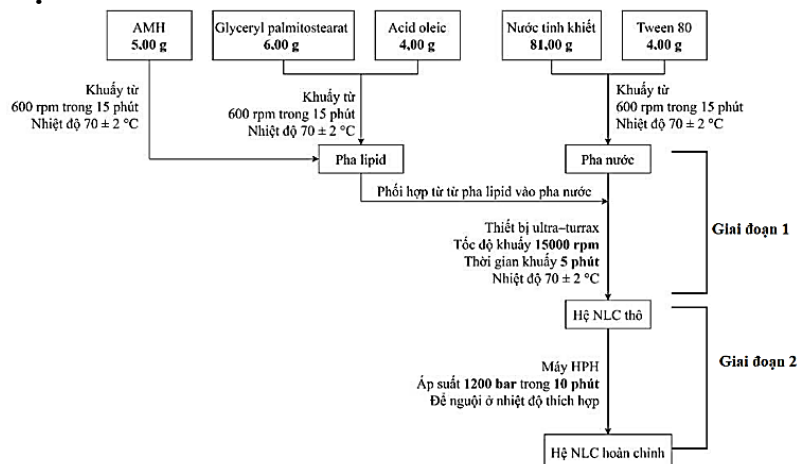
#### 3.5.2 Kết quả đánh giá tính chất của hệ NLC-AMH

Công thức điều chế hệ NLC-AMH (cỡ mẫu 100 g) được trình bày trong Bảng 11.

**Bảng 11.** Thành phần công thức mẫu NLC-AMH (cỡ mẫu 100 g)

Thành phần công thức	Tỉ lệ phần trăm (%)	Khối lượng (g)
AMH	5.0	5.0
Glyceryl palmitostearat	6.0	6.0
Acid oleic	4.0	4.0
Tween 80	4.0	4.0
Nước tinh khiết <i>vừa đủ</i>	100.0	100.0

**Quy trình điều chế hệ NLC-AMH**

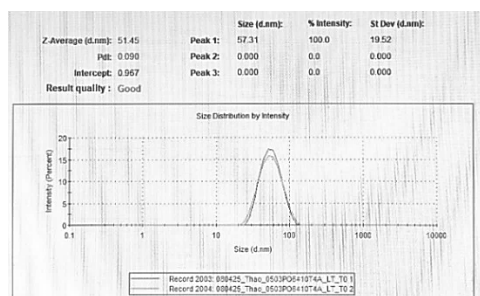


**Hình 5.** Quy trình hoàn chỉnh để điều chế hệ NLC-AMH

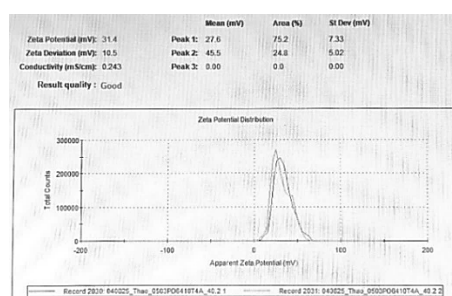
Các tính chất của hệ NLC-AMH được đánh giá gồm: KTTB tiêu phân, chỉ số PdI, thế zeta, hiệu suất tải và hiệu suất bắt giữ hoạt chất (Bảng 12 và Hình 6).

**Bảng 12.** Kết quả đánh giá các tính chất của hệ NLC-AMH (n = 3)

KTTB (nm)	PdI	Thế zeta (mV)	Hiệu suất tải AMH (%)	Hiệu suất bắt giữ AMH (%)
51.605 ± 0.027	0.098 ± 0.003	30.55 ± 0.845	4.96 ± 0.017	99.20 ± 0.341



(a)



(b)

**Hình 6.** (a) KTTB tiêu phân hệ NLC-AMH, (b) Thế zeta hệ NLC-AMH

Giá trị KTTB tiêu phân (51.605 ± 0.027 nm < 200 nm) phù hợp cho định hướng phát triển thuốc tiêm truyền và thế zeta khoảng 30.55 ± 0.845 mV. Hệ NLC-AMH giữ được trạng thái bền vững nhờ sự đồng nhất về kích thước và dải phân bố kích thước hẹp (PdI < 0.2).

**3.5.2 Theo dõi sơ bộ độ ổn định hệ NLC-AMH**

Kết quả theo dõi độ ổn định của hệ NLC ở điều kiện nhiệt độ 40 ± 2°C, độ ẩm 75 ± 5% được trình bày trong Bảng 13 (với n = 3 là ba mẫu đo chuẩn bị độc lập và được đo lặp lại mỗi mẫu ba lần).

**Bảng 13.** Kết quả theo dõi độ ổn định hệ NLC ở điều kiện 40 ± 2°C, độ ẩm 75 ± 5% (n = 3)

Thời gian	KTTB (nm) PdI	Thế zeta (mV)	Hiệu suất tải AMH (%)	Hiệu suất bắt giữ AMH (%)
Sau 1 ngày	51.61 ± 0.027 (0.098 ± 0.003)	30.55 ± 0.845	4.96 ± 0.017	99.20 ± 0.341
Sau 15 ngày	51.33 ± 0.218 (0.120 ± 0.019)	32.45 ± 2.205	4.95 ± 0.025	98.92 ± 0.500
Sau 30 ngày	54.66 ± 0.336 (0.084 ± 0.018)	29.45 ± 1.805	4.96 ± 0.014	99.23 ± 0.275

Các giá trị KTTB tiểu phân, PDI, thế zeta, hiệu suất tải và hiệu suất bắt giữ hoạt chất khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ) giữa các thời điểm sau 30 ngày ở điều kiện  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , độ ẩm  $75 \pm 5\%$ .  
*Kết luận:* Hệ NLC-AMH được điều chế với công thức có tỉ lệ AMH 5%, tỉ lệ lipid rắn - lỏng 6:4, tỉ lệ pha lipid 10%, tỉ lệ chất HĐBM-pha lipid 2:5 với các thông số quy trình gồm tốc độ đồng nhất hóa 15,000 rpm (máy ultra-turrax) trong thời gian 5 phút, áp suất 1,200 bar trong thời gian 10 phút (HPH) đạt các tiêu chí cảm quan, KTTB tiểu phân và thế zeta khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ) trong 30 ngày theo dõi ở điều kiện  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , độ ẩm  $75 \pm 5\%$ .

#### 4. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát độ tan cho thấy amiodaron hydroclorid (AMH) có độ tan thấp trong acid stearic và acid oleic nhưng tăng đáng kể trong glyceryl palmitostearat và đặc biệt trong hỗn hợp lipid rắn - lipid lỏng. Hiện tượng này được giải thích bởi cấu trúc tinh thể không hoàn hảo của ma trận lipid trong hệ NLC, trong đó lipid lỏng phá vỡ một phần mạng tinh thể lipid rắn, tạo các khoảng khuyết giúp tăng khả năng phân bố hoạt chất và ổn định trong quá trình bảo quản [1, 3, 6].

Tỉ lệ lipid rắn - lipid lỏng (6:4) được lựa chọn nhằm cân bằng giữa khả năng hòa tan hoạt chất và độ ổn định của hệ. Hàm lượng lipid rắn quá cao có thể gây kết tinh lại và rò rỉ hoạt chất, trong khi lipid lỏng quá nhiều làm giảm độ bền của hệ. Thành phần lipid lỏng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo cấu trúc ma trận không hoàn hảo và tăng khả năng tải hoạt chất [5].

Tỉ lệ chất hoạt động bề mặt cũng ảnh hưởng đáng kể đến kích thước tiểu phân và độ ổn định của hệ. Khi tăng tỉ lệ chất diện hoạt, kích thước tiểu phân và PDI có xu hướng tăng, có thể do sự gia tăng độ nhớt hoặc sự hình thành micelle, ảnh hưởng đến quá trình hình thành tiểu phân nano [3, 7].

Hệ NLC được điều chế bằng phương pháp kết hợp khuấy trộn tốc độ cao và đồng nhất hóa áp suất cao (HPH). Trong đó, khuấy tạo hệ phân tán thô, còn HPH giúp giảm kích thước tiểu phân nhờ lực cắt và va chạm mạnh. Đây là phương pháp hiệu quả để tạo hệ nano lipid có kích thước nhỏ, phân bố hẹp và có khả năng mở rộng quy mô sản xuất [3, 4].

Hệ NLC-AMH tối ưu có kích thước trung bình tiểu phân khoảng 51 - 55 nm và PDI < 0.2, cho thấy sự phân bố kích thước hẹp và độ đồng nhất cao, phù hợp định hướng đường tiêm. Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy hệ nano lipid có thể cải thiện phân bố và dược động học của AMH [10, 12, 13].

Hiệu suất bắt giữ đạt khoảng 99%, phản ánh khả năng bao gói tốt của hệ, chủ yếu do tính kỵ nước của AMH và cấu trúc ma trận lipid rắn - lỏng linh hoạt [1, 6]. Hệ cũng cho thấy độ ổn định tốt sau 30 ngày bảo quản, nhờ sự kết hợp giữa ma trận lipid và lớp chất diện hoạt giúp hạn chế kết tụ và tái kết tinh [1, 3].

Ngoài ra, phương pháp UV-Vis được sử dụng để định lượng AMH trong nghiên cứu. Mặc dù HPLC có độ chọn lọc cao hơn, nhiều nghiên cứu cho thấy UV-Vis vẫn cho kết quả đáng tin cậy khi đã chứng minh được độ đặc hiệu và không gây nhiễu từ tá dược [9, 11, 14].

#### 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã xây dựng được công thức và quy trình điều chế hệ NLC tải amiodaron hydroclorid bằng phương pháp kết hợp khuấy trộn tốc độ cao và đồng nhất hóa áp suất cao. Công thức tối ưu của hệ NLC-AMH gồm 5% amiodaron hydroclorid, 6% glyceryl palmitostearat, 4% acid oleic, 4% tween 80 và nước tinh khiết vừa đủ 100 g, với các thông số quy trình gồm khuấy trộn bằng ultra-turrax ở tốc độ 15,000 vòng/phút trong 5 phút, sau đó đồng nhất hóa áp suất cao ở 1,200 bar trong 10 phút. Hệ NLC-AMH thu được có KTTB tiểu phân khoảng 51 - 55 nm, đồng nhất, thế zeta khoảng +30 mV, hiệu suất bắt giữ hoạt chất khoảng 99% và hiệu suất tải hoạt chất khoảng 5%. Các thông số vật lý của hệ không thay đổi có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày bảo quản ở  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ , độ ẩm  $75 \pm 5\%$ . Từ nghiên cứu này cho thấy rằng hệ NLC phù hợp cho hoạt chất amiodaron hydroclorid, góp phần cải thiện độ tan của hoạt chất kém tan và có tiềm năng phát triển thành các dạng bào chế nano lipid, đặc biệt đối với các hoạt chất thuộc nhóm II theo phân loại sinh dược học.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1] H. V. Neda Naseri, Parvin Zakeri-Milani, "Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application," *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 5, pp. 305-313, 2015, doi: 10.15171/apb.2015.043.
- [2] K. P. Jivesh Garg, Sangeeta Pilkhwal Sah, Sandip V. Pawar, "Nanostructured lipid carriers: a promising drug carrier for targeting brain tumours," *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, doi: 10.1186/s43094-022-00414-8.
- [3] A. S. Shadab Khan, Vikas Jain, "An Overview of Nanostructured Lipid Carriers and its Application in Drug Delivery through Different Routes," *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 13, pp. 446-460, 2023, doi: 10.34172/apb.2023.056.
- [4] M. M. A.-S. Mohammed Elmowafy "Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies," *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.07.015>.
- [5] R. S. Anisha D'Souza, "Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Drug Delivery: Role of Liquid Lipid (Oil)," *Bentham Science* vol. 18, 2021, doi: 10.2174/1567201817666200423083807.
- [6] M. S. Fardin Tamjidi, Jaleh Varshosaz, Ali Nasirpour, "Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules," *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, vol. 19, pp. 29-43, 2013, doi: 10.1016/j.ifset.2013.03.002.
- [7] M. I. Muhammad Raza Shah, Shafi Ullah, "Lipid-based Nanocarriers for Drug Delivery and Diagnosis," *Micro and Nano Technologies*, 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-52729-3.00002-0>.
- [8] S. P. Suganthi K, Anbazhagan S, "A Review of Analytical Method Development and Validation of Amiodarone Pharmaceutical Dosage Form," *Research & Reviews: A Journal of Drug Formulation, Development and Production*, vol. 12, no. 01, 2025.
- [9] V. C. A M Di Pietra, R Gatti, M A Raggi, "Determination of amiodarone hydrochloride in pharmaceutical formulations by derivative UV spectrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC)," 1988, doi: 10.1023/a:1015955811112.
- [10] M. B.-J. Farnaz Khaleseh, Parvin Zakeri-Milani, Zahra Karami, Mohammad Reza Saghatchi Zanjani, Hadi Valizadeh "How do lipid-based drug delivery systems affect the pharmacokinetic and tissue distribution of amiodarone? A comparative study of liposomes, solid lipid nanoparticles, and nanoemulsions," *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2024, doi: <https://dx.doi.org/10.22038/IJBMS.2024.75152.16292>.
- [11] S. M. H. Nafisur Rahman, Syed Najmul Hejaz Azmi, Habibur Rahman, "Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of amiodarone hydrochloride in commercial dosage forms using N-bromosuccinimide and bromothymol blue," *Journal of Saudi Chemical Society*, 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2013.09.001>.
- [12] G. L. Andreea Creteanu, Cornelia Vasile, Maria-Cristina Popescu, Adrian Florin Spac, Gladiola Tantarau "Development of Solid Lipid Nanoparticles for Controlled Amiodarone Delivery," *Methods and Protocols*, 2023, doi: <https://doi.org/10.3390/mps6050097>.
- [13] S. T. Jaspe Chen, Etienne Chèvremont, Jean-Christophe Gimel, Brice Calvignac, David Dallerac, Nolwenn Lautram, Tanguy Le Lay, Clara Rapenne, Isabelle Verdu, "Distribution of amiodarone between lipid nanocapsules and residual micelles: Tangential flow filtration as a purification method and its impact on cytotoxicity," *International Journal of Pharmaceutics*, 2025, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125651>.
- [14] Y. H. S. S. S. Patil, C. V. Panchal, S. J. Wakode, B. N. Poul, "Method development and validation of amiodarone in bulk and pharmaceutical dosage form by RP-HPLC," *International journal of pharmacy and analytical research*, vol. 4, 2015.