

Nghiên cứu tăng độ tan của candesartan cilexetil trong hệ phân tán rắn bằng phương pháp tạo phức hợp bao phân tử với β -cyclodextrin

Võ Thế Anh Tài^{1,*}, Đinh Hà Ly Sa¹, Nguyễn Bảo Nam¹, Võ Minh Thuận Nam², Nguyễn Thị Hoài Thương¹

¹Khoa Dược, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

*vtatai@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Candesartan thuộc nhóm kháng angiotensin II (ARB), được sử dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Theo hệ thống phân loại sinh dược học, candesartan thuộc loại II, có tính thấm cao nhưng độ tan thấp, gây hạn chế hấp thụ thuốc. Do đó, nghiên cứu thiết kế hệ phân tán rắn bằng phức hợp bao phân tử nhằm cải thiện độ tan của hoạt chất. Tỷ lệ tạo phức được xác định dựa trên sự thay đổi độ tan của candesartan cilexetil và β -cyclodextrin theo phương pháp Higuchi và Connors, cho thấy tỷ lệ mol 1:1 đạt hiệu quả cao nhất. Hệ phân tán rắn được bào chế bằng hai phương pháp: trộn cơ học và nghiền ướt với ethanol 50 %, cho độ tan tăng lần lượt 9,5 lần và 33,4 lần so với nguyên liệu. Các phức hợp đáp ứng tiêu chuẩn định lượng theo Dược điển Hoa Kỳ USP 47 (90,0-110,0) %, với hàm lượng candesartan cilexetil đạt $(99,3 \pm 0,1)$ % bằng phương pháp nghiền ướt và $(99,9 \pm 0,2)$ % bằng phương pháp trộn cơ học. Nghiên cứu cho thấy hệ phân tán rắn dựa trên phức hợp bao phân tử với β -cyclodextrin có khả năng cải thiện đáng kể độ tan của candesartan cilexetil, góp phần nâng cao tiềm năng sinh khả dụng và hiệu quả điều trị.

Nhận 25/12/2025

Được duyệt 06/01/2026

Công bố 28/09/2026

Từ khóa

Candesartan cilexetil;
 β -cyclodextrin;
phức hợp bao phân tử;
tăng độ tan;
hệ phân tán rắn.

© 2026 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Tăng huyết áp là một trong những bệnh lý nghiêm trọng nhất hiện nay, được xem như yếu tố nguy cơ hàng đầu của bệnh tim mạch – nguyên nhân gây tử vong lớn nhất trên toàn cầu. Theo ước tính năm 2019 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), có khoảng 1,3 tỷ người trưởng thành mắc bệnh tăng huyết áp, trong đó phần lớn các trường hợp chưa được chẩn đoán hoặc kiểm soát phù hợp. Tăng huyết áp không chỉ làm gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong sớm, mà còn kéo theo gánh nặng kinh tế – xã hội đáng

kể cho cộng đồng và hệ thống y tế. Mặc dù các biện pháp điều trị hiện nay như thay đổi lối sống và sử dụng thuốc, có thể kiểm soát hiệu quả tình trạng bệnh với chi phí hợp lý, song tỷ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu kiểm soát huyết áp vẫn còn thấp, chỉ vào khoảng 20 % [1].

Để giảm bớt các đợt tăng huyết áp tiến triển thì việc dùng thuốc kết hợp với thay đổi lối sống là quan trọng. Candesartan cilexetil là dạng tiền chất của candesartan được bào chế nhằm cải thiện khả năng hấp thu qua đường uống. Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân thành candesartan – hoạt chất

chính có sinh khả dụng khoảng 15 % dưới dạng viên nén, thải trừ chủ yếu qua mật và nước tiểu với thời gian bán thải trung bình 9 giờ, nghĩa là chỉ một phần nhỏ lượng thuốc uống vào đi vào vòng tuần hoàn. Do đó nhiều nghiên cứu tập trung phát triển các kỹ thuật bào chế hiện đại như hệ phân tán rắn hay tạo hạt nano,... để cải thiện độ tan của hoạt chất này [2].

Một trong những phương pháp giúp cải thiện độ tan của những hoạt chất thân dầu là phức hợp bao phân tử với β -cyclodextrin, được nghiên cứu bởi Higuchi và Connors [3]. Trong đó, các phân tử cyclodextrin có cấu trúc vòng với khoang trong kỵ nước và bề mặt ngoài ưa nước, cho phép chúng bao bọc một phần hay toàn bộ phân tử có tính thân dầu vào trong khoang rỗng. Việc kết hợp candesartan cilexetil với β -cyclodextrin nhằm tăng độ tan và tốc độ hòa tan là hướng hiệu quả trong phát triển bào chế thuốc. β -cyclodextrin là oligosaccharid vòng với khoang bên trong là các phân tử kỵ nước và bề mặt ngoài là ưa nước, cho phép hình thành phức bao phân tử (inclusion complex) giữa phần kỵ nước của candesartan cilexetil và khoang β -cyclodextrin thông qua các tương tác như tương tác kỵ nước, lực Van der Waals và liên kết hydro. Phức này tồn tại ở trạng thái cân bằng động với dạng tự do của candesartan cilexetil trong dung dịch nước, làm tăng độ tan của hoạt chất bằng cách che giấu phần kỵ nước nên cải thiện tính thấm ướt của phân tử candesartan cilexetil trong môi trường nước.

Từ những cơ sở trên, nhóm tác giả tiến hành “Nghiên cứu tăng độ tan của candesartan cilexetil trong hệ phân tán rắn bằng phương pháp tạo phức hợp bao phân tử với β -cyclodextrin” nhằm cải thiện độ tan của candesartan, để từ đó khảo sát xây dựng công thức bào chế thuốc đạt hiệu quả trong kiểm soát và điều trị tăng huyết áp.

2 Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và phương tiện

Nguyên liệu: candesartan cilexetil (China – Dược điển Châu Âu); chất đối chiếu candesartan cilexetil (Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh – Lô QT336 010920), Tween 20 (China – TCCS), β -

cyclodextrin (France – Dược điển Châu Âu), ethanol tuyệt đối (Việt Nam – TCCS), nước cất (Việt Nam – ĐDVN V), các nguyên liệu hóa chất dùng cho phân tích, kiểm nghiệm đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học.

Phương tiện: máy đo quang 2 chùm tia Shimadzu UV-1900I (Japan), cân phân tích ẩm OHAUS MB45 (USA), máy đo độ trơn chảy của hạt và bột ERWEKA GTL (Germany), máy vortex LABNET (USA)...

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Xây dựng đường chuẩn định lượng

2.2.1.1 Quét phổ UV-Vis của dung dịch candesartan cilexetil trong môi trường đệm phosphat pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20

Để xác định bước sóng hấp thụ cực đại của candesartan cilexetil, tiến hành pha candesartan cilexetil nồng độ 8 $\mu\text{g/mL}$ trong môi trường đệm phosphat pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20. Dung dịch được siêu âm trong 15 phút ở nhiệt độ phòng (25 ± 2) °C để đảm bảo hòa tan hoàn toàn. Sau đó, quét phổ hấp thụ UV-Vis trong khoảng (200-400) nm tại (25 ± 2) °C.

2.2.1.2 Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ của dung dịch candesartan cilexetil trong môi trường đệm phosphat pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20
Pha dãy dung dịch candesartan cilexetil có nồng độ (4, 8, 12, 16 và 20) $\mu\text{g/mL}$ trong môi trường đệm phosphat pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20. Các dung dịch được đo độ hấp thụ tại bước sóng cực đại đã xác định, ở (25 ± 2) °C, sử dụng cuvet thạch anh dày 1 cm, nhằm xác định khoảng tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thụ quang.

2.2.2 Xác định tỷ lệ tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin

Tỷ lệ tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin được xác định bằng cách khảo sát sự thay đổi độ tan của candesartan cilexetil theo lượng β -cyclodextrin sử dụng, dựa trên phương pháp của Higuchi và Connors để khảo sát cách tiến hành phù hợp [3].

Cách tiến hành: cho một lượng dư candesartan cilexetil vào các eppendorf 2 mL dung dịch đệm phosphat pH = 6,50 với các nồng độ khác nhau của β -cyclodextrin (0, 2, 4, 6, 8 và 10) mM. Hỗn hợp sau đó

được lắc mạnh ở nhiệt độ $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ trong 72 giờ nhằm đảm bảo đạt trạng thái cân bằng hòa tan. Khi đạt trạng thái bão hòa và môi trường ổn định, lọc qua màng lọc milipore kích thước $0,45\ \mu\text{m}$, sau đó pha loãng. Độ hấp thụ dung dịch được xác định bằng máy đo quang phổ UV-Vis tại bước sóng cực đại. Tính toán nồng độ candesartan cilexetil hòa tan (mM).

Thực nghiệm được tiến hành 3 lần độc lập, kết quả biểu thị dưới dạng giá trị trung bình.

Từ kết quả giản đồ pha, xác định được tỷ lệ tạo phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin. Hằng số ổn định biểu kiến (K_s) của phức hợp bao phân tử được tính toán theo công thức sau:

$$K_s = \frac{SLOPE}{S_o(1 - SLOPE)} \quad (1)$$

Trong đó:

K_s : hằng số ổn định biểu kiến của phức hợp bao (đơn vị: M^{-1})

Slope: độ dốc của phần tuyến tính ban đầu trên đồ thị độ tan pha

S_o : độ tan của dược chất nguyên liệu (không có β -cyclodextrin)

2.2.3 Phương pháp bào chế phức hợp bao phân tử chứa candesartan cilexetil

Phức hợp bao phân tử β -cyclodextrin/candesartan cilexetil được bào chế theo hai phương pháp: phương pháp trộn cơ học và phương pháp nghiền ướt.

Phương pháp trộn cơ học: chất mang ưa nước β -cyclodextrin được trộn với candesartan cilexetil được trộn trong cối chày sứ và nghiền khô liên tục trong 30 phút ở nhiệt độ phòng $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$. Hỗn hợp sau nghiền được rây qua rây $0,15\ \text{mm}$ để thu phức hợp bao phân tử.

Phương pháp nghiền ướt: chất mang ưa nước β -cyclodextrin được trộn với lượng vừa đủ dung dịch ethanol 50 % để tạo hỗn hợp sệt đồng nhất, sau đó candesartan cilexetil được thêm từ từ vào hỗn hợp và nghiền – nhào trộn trong 30 phút ở $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, hỗn hợp thu được đem sấy khô ở 40°C trong 24 giờ và nghiền mịn, rây qua cỡ rây $0,15\ \text{mm}$ để tạo phức hợp bao phân tử [4].

2.2.4 Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của phức hợp bao phân tử

2.2.4.1 Đánh giá khả năng cải thiện độ tan của phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin so với nguyên liệu

Cách tiến hành: cho một lượng dư phức hợp candesartan cilexetil/ β -cyclodextrin vào ống eppendorf 2 mL dung dịch đệm phosphate pH = 6,50. Sau đó hỗn hợp được lắc mạnh ở nhiệt độ $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$, 100 vòng/phút trong 24 giờ. Khi đạt trạng thái bão hòa và môi trường ổn định, lọc qua màng lọc milipore kích thước $0,45\ \mu\text{m}$, sau đó pha loãng. Độ hấp thụ dung dịch được xác định bằng máy đo quang phổ UV-Vis tại bước sóng cực đại. Tính toán nồng độ candesartan cilexetil hòa tan (mM). So sánh với độ tan của candesartan cilexetil nguyên liệu để đánh giá mức cải thiện.

Thực nghiệm được thực hiện 3 lần, kết quả lấy giá trị trung bình.

2.2.4.2 Định lượng candesartan cilexetil trong phức hợp bao phân tử: dựa trên yêu cầu của USP 47 [5] để khảo sát cách tiến hành phù hợp.

Mẫu thử: cân chính xác một lượng phức hợp tương ứng với 10 mg candesartan cilexetil, chuyển vào bình định mức 250 mL, thêm vào khoảng 2/3 bình định mức dung dịch đệm pH = $(6,50 + 0,35)\%$ Tween 20, siêu âm khoảng 30 phút đến khi hoạt chất hòa tan hoàn toàn, bổ sung dung dịch đệm đến vạch và lắc đều. Hút chính xác 5 mL dung dịch cho vào bình định mức 25 mL, bổ sung thể tích dung dịch đệm vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc milipore $0,45\ \mu\text{m}$.

Mẫu chuẩn: cân chính xác 10 mg candesartan cilexetil, chuyển vào bình định mức 250 mL, thêm vào khoảng 2/3 bình định mức dung dịch đệm pH = $(6,50 + 0,35)\%$ Tween 20, siêu âm khoảng 30 phút đến khi hoạt chất hòa tan hoàn toàn, bổ sung dung dịch đệm đến vạch và lắc đều. Hút chính xác 5 mL dung dịch cho vào bình định mức 25 mL, bổ sung thể tích dung dịch đệm vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc milipore $0,45\ \mu\text{m}$.

Mẫu trắng: dung dịch đệm pH = $(6,50 + 0,35)\%$ Tween 20.

Mẫu thử và mẫu chuẩn được siêu âm 30 phút ở $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được bằng máy đo quang phổ UV-Vis ở

bước sóng cực đại, dùng cốc dày 1 cm. Tính hàm lượng candesartan cilexetil trong mẫu thử bằng phương pháp so sánh với mẫu chuẩn có nồng độ đã biết.

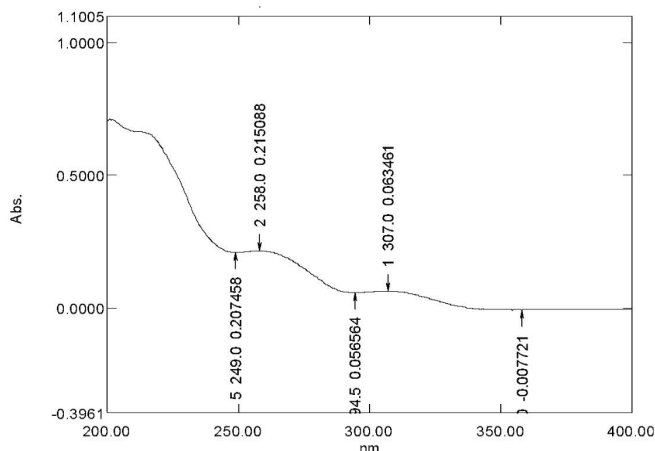
Thực nghiệm được thực hiện 3 lần, kết quả lấy giá trị trung bình.

3 Kết quả

3.1 Xây dựng đường chuẩn định lượng

3.1.1 Quét phổ UV-Vis của candesartan cilexetil trong môi trường đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20

Dựa theo dược điển Hoa Kỳ USP 47, dung dịch đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20 là môi trường hòa tan đặc trưng của candesartan cilexetil [5]. Do đó, tiến hành xác định bước sóng hấp thu cực đại của candesartan cilexetil trong môi trường đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20. Pha dung dịch candesartan cilexetil nồng độ 8 µg/mL và quét phổ hấp thu trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm. Kết quả thu được thể hiện ở Hình 1.



Hình 1 Phổ UV của candesartan cilexetil trong môi trường đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20

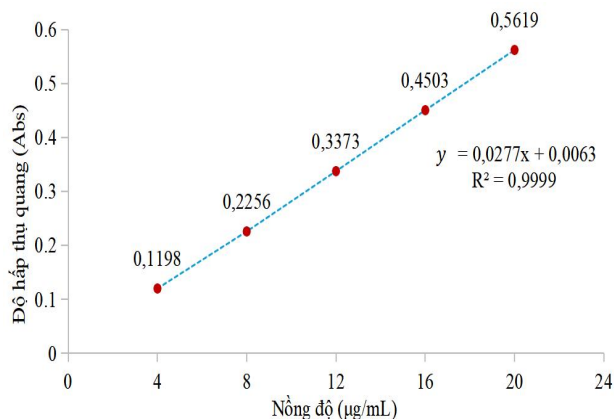
Trong môi trường đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20, candesartan có đỉnh hấp thu cực đại tại bước sóng 258 nm. Bước sóng này cũng được phát hiện trong nghiên cứu của Adzimah Mulkiyah, Fithriani Armin and Harrizul Rivai [3]. Vì vậy, bước sóng 258 nm được chọn để tiến hành định lượng hoạt chất theo phương pháp đo quang phổ hấp thu tử ngoại và thử nghiệm độ hòa tan trong môi trường đệm phosphate pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20.

3.1.2 Biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thu của dung dịch candesartan cilexetil trong môi trường pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20

Tiến hành pha dãy dung dịch candesartan cilexetil có nồng độ từ (4, 8, 12, 16, 20) µg/mL và đo độ hấp thu tại bước sóng 258 nm để xác định khoảng tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thu quang. Đồ thị được thể hiện ở Bảng 1 và Hình 2.

Bảng 1 Sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thu quang

TT	Nồng độ (µg/mL)	Độ hấp thu quang	Phương trình hồi quy
1	4	0,1198	$\hat{y} = 0,0277x + 0,0063$ $R^2 = 0,9999$
2	8	0,2256	
3	12	0,3373	
4	16	0,4503	
5	20	0,5619	



Hình 2 Đường chuẩn của dung dịch candesartan cilexetil trong môi trường đệm phosphate pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20

Dựa vào kết quả đồ thị, đường chuẩn có hệ số tương quan $R^2 = 0,9999$ cho thấy candesartan cilexetil có độ hấp thu quang tuyến tính với dãy nồng độ khảo sát trong môi trường đệm phosphate pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20. Vì vậy, có thể dùng phương pháp đo quang để xác định hàm lượng candesartan cilexetil trong môi trường đệm phosphate pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20.

3.2 Xác định tỷ lệ tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin

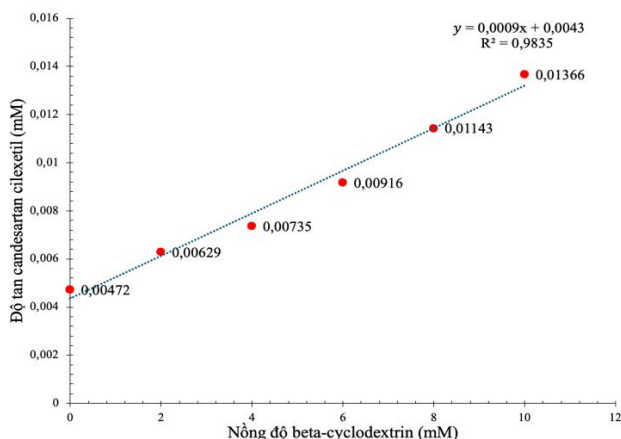
Tỷ lệ tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin được xác định bằng cách khảo sát sự thay đổi độ tan của candesartan cilexetil theo lượng β -

cyclodextrin sử dụng, được tiến hành theo phương pháp của Higuchi và Connors (mục 2.2.2).

Kết quả độ tan của hoạt chất trong các môi trường đệm phosphat pH = 6,50 có nồng độ β -cyclodextrin khác nhau được thể hiện qua Bảng 2 và Hình 3.

Bảng 2 Kết quả độ tan của candesartan cilexetil trong các dung dịch có nồng độ β -cyclodextrin khác nhau

Nồng độ β -cyclodextrin (mM)	Độ tan của candesartan cilexetil (mM)
0	0,00472
2	0,00629
4	0,00735
6	0,00916
8	0,01143
10	0,01366



Hình 3 Đồ thị biểu diễn sự thay đổi độ tan của candesartan cilexetil trong các dung dịch có nồng độ β -cyclodextrin khác nhau

Từ kết quả thực nghiệm xác định độ tan của candesartan cilexetil trong dung dịch đệm phosphate pH = 6,50 tại nhiệt độ 25 °C cho thấy giá trị độ tan là 0,00472 mM . Độ

Bảng 3 Kết quả định lượng candesartan cilexetil trong phức hợp được bào chế theo phương pháp trộn cơ học và phương pháp nghiền ướt

Mẫu khảo sát	Định lượng mẫu bào chế theo phương pháp trộn cơ học (%)	Định lượng mẫu bào chế theo phương pháp nghiền ướt (%)
CDS : β -CD tỷ lệ mol 1:1	99,9 $\pm$ 0,2	99,3 $\pm$ 0,1

Tiến hành bào chế phức hợp theo tỷ lệ mol 1:1 bằng hai phương pháp được trình bày ở Mục 2.2.3, kết quả định lượng candesartan cilexetil trong phức hợp được trình bày tại Bảng 3. Kết quả định lượng cho thấy hàm lượng

tan của hoạt chất này tăng lên đáng kể khi có mặt β -cyclodextrin. Giảm độ độ tan pha có dạng A_L dựa trên mô hình Higuchi và Connors [3], K_s có giá trị 209 M^{-1} thuộc vùng giá trị trung bình, cho thấy việc tạo phức có ý nghĩa trong việc cải thiện độ tan. Đồng thời, phương trình đường thẳng có hệ số góc nhỏ hơn 1, tương đồng với nghiên cứu của Mehrdad Hadadian và cộng sự [8]. Kết quả chỉ ra rằng một phân tử thuốc candesartan cilexetil kết hợp với một phân tử chất mang để tạo thành phức hợp, cho thấy tỷ lệ mol tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin là 1:1.

Từ kết quả thu được, nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự hình thành phức hợp giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin tuân theo giản đồ độ tan dạng A_L theo mô hình Higuchi-Connors, với tỷ lệ mol 1:1. Vì vậy, nghiên cứu chọn bào chế phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin với tỷ lệ mol 1:1.

3.3 Bào chế phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil với β -cyclodextrin

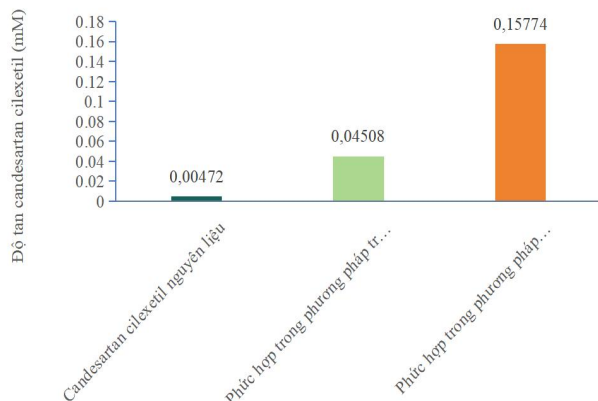
Sau khi xác định được tỷ lệ mol 1:1 được chọn làm phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin, khối lượng mol (g/mol) của candesartan cilexetil và β -cyclodextrin lần lượt là 610, 671 [6] và 1135 [7]. Từ đó, nhóm nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil : β -cyclodextrin = 1:1,86 (g) và tiến hành bào chế phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin bằng phương pháp nghiền ướt ở Mục 2.2.3.

3.4 Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của phức hợp bao phân tử

3.4.1 Đánh giá khả năng cải thiện độ tan của phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin so với hoạt chất nguyên liệu

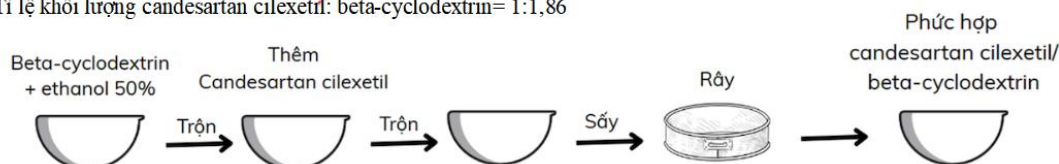
candesartan cilexetil trong phức hợp khi bào chế theo cả hai phương pháp đều đạt trên 99,0 %, nằm trong giới hạn yêu cầu của USP 47 [5]. Tiến hành đánh giá độ tan của phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin

(được bào chế bằng phương pháp trộn cơ học và phương pháp nghiền ướt) so với hoạt chất nguyên liệu. Kết quả được ghi nhận trong Bảng 4 và Hình 4.



Hình 4 Độ tan của phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin so với hoạt chất nguyên liệu

Tỉ lệ khối lượng candesartan cilexetil: β -cyclodextrin = 1:1,86



Hình 5 Sơ đồ bào chế phức hợp candesartan cilexetil và β -cyclodextrin theo phương pháp nghiền ướt

4 Kết luận

4.1 Về bào chế phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin

Nghiên cứu đã tiến hành định lượng candesartan cilexetil trong môi trường đệm pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20 bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ cực đại ở bước sóng 258 nm. Kết quả cho thấy có thể dùng phương pháp đo quang để xác định hàm lượng candesartan cilexetil trong môi trường đệm phosphat pH = (6,50 + 0,35) % Tween 20. Nghiên cứu cũng đã khảo sát tỷ lệ tạo phức giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin bằng phương pháp Higuchi và Connors. Từ đó, lựa chọn tỷ lệ mol 1:1 với khả năng cải thiện độ tan hoạt chất là tốt nhất. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành khảo sát hai phương pháp: trộn cơ học và nghiền ướt từ đó lựa chọn phương pháp nghiền ướt với khả năng cải thiện độ tan tốt hơn với tỷ lệ khối lượng của candesartan cilexetil : β -cyclodextrin = 1: 1,86 (g) dựa trên tỷ lệ mol 1:1 bằng phương pháp Higuchi và Connors.

Kết quả cho thấy độ tan của candesartan cilexetil nguyên liệu là 0,00472 mM, trong khi độ tan của phức hợp trong phương pháp trộn cơ học là 0,04508 mM (tăng khoảng 9,5 lần so với nguyên liệu) và đạt đến 0,15774 mM (tăng khoảng 33,4 lần so với nguyên liệu) khi bào chế bằng phương pháp nghiền ướt.

Kết quả nghiên cứu chứng minh việc tạo phức hợp bao phân tử giữa candesartan cilexetil và β -cyclodextrin đã cải thiện đáng kể độ tan của hoạt chất. Trong đó, phương pháp nghiền ướt có khả năng cải thiện độ tan tốt hơn so với phương pháp trộn cơ học, được chọn làm phương pháp bào chế phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin theo tỷ lệ mol 1:1.

Từ những đánh giá trên, nghiên cứu đã đạt mục tiêu: bào chế phức hợp bao phân tử cải thiện độ tan của candesartan cilexetil.

4.2 Về đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của phức hợp bao phân tử candesartan cilexetil và β -cyclodextrin

Kết quả đánh giá hiệu quả độ tan của công thức sử dụng phức hợp bao phân tử so với mẫu nguyên liệu cho thấy phức hợp bào chế theo phương pháp nghiền ướt cải thiện độ tan (tăng khoảng 33,4 lần) so với mẫu nguyên liệu.

4.3 Tiềm năng nghiên cứu

Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả rõ rệt của hệ phân tán rắn dựa trên phức hợp bao phân tử β -cyclodextrin trong việc cải thiện độ tan của candesartan cilexetil. Bên cạnh đó có thể mở rộng thực hiện nghiên cứu tiếp theo dựa trên các kết quả của nghiên cứu này. Thứ nhất, nghiên cứu hiện đang đánh giá độ tan trong một môi trường mô phỏng là đệm phosphat pH = 6,50 có bổ sung Tween 20, chưa mô tả hết các hoạt động hòa tan của hệ phức trong các điều kiện sinh lý khác nhau của đường tiêu hóa. Thứ hai, các thử nghiệm mới dừng lại ở mức *in vitro*, chưa thực hiện đến mối tương quan *in vitro/in vivo*

(IVIVC) cũng như ảnh hưởng thực tế của phức hợp đến sinh khả dụng đường uống của candesartan cilexetil. Ngoài ra, các đặc tính hóa lý như trạng thái kết tinh, tương tác phân tử và độ ổn định lâu dài của hệ phức cũng có thể khảo sát bằng các kỹ thuật phân tích hiện đại (DSC, PXRD, FT-IR) ở các thử nghiệm nghiên cứu tiếp theo.

Do đó, trong các nghiên cứu tiếp theo có thể mở rộng đánh giá độ tan trong nhiều môi trường sinh lý khác

nhau, đồng thời tiến hành thử nghiệm *in vivo* hoặc *in situ* để xác định mức độ cải thiện sinh khả dụng. Sử dụng một số phân tích như DSC, PXRD, FT-IR để đánh giá các đặc tính hóa lý của hệ phức. Bên cạnh đó, việc so sánh β -cyclodextrin với các dẫn xuất tan tốt hơn (HP- β -cyclodextrin, SBE- β -cyclodextrin) cũng là hướng đi tiềm năng nhằm tối ưu hóa hơn nữa hiệu quả bào chế và khả năng ứng dụng thực tiễn.

Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization. (2023). *Executive summary*. Global report on hypertension.
2. Parmar, Jignesh, Khushbu Patel, and Dr CN Pruthviraj Chaudhary (2025). Candesartan Cilexetil: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 10(2): p. 58-64.
3. Higuchi, T. K., and A. Connors. (1965). Phase-solubility techniques. *Advanced Analytical Chemistry of Instrumentation*, vol. 4, p. 212-217.
4. Maddukuri Sravya, Rajamanickam Deveswaran, Srinivasan Bharath, Basappa Veerbadraiah Basavaraj and Varadharajan Madhavan. (2013). Development of Orodispersible Tablets of Candesartan Cilexetil- β -cyclodextrin Complex. *Journal of Pharmaceutics*, 2013(1): p. 1-13.
5. United States Pharmacopeial Convention. (2024). *Candesartan Cilexetil Tablets*. United States Pharmacopoeia.
6. Figueroa-Campos, A., Sánchez-Dengra, B., Merino, V., Dahan, A., González-Álvarez, I., García-Arieta, A., González-Álvarez, M., & Bermejo, M. (2020). Candesartan Cilexetil In Vitro-In Vivo Correlation: Predictive Dissolution as a Development Tool. *Pharmaceutics*, 12(7): p. 633.
7. Bezerra FM, Lis MJ, Firmino HB, Dias da Silva JG, Curto Valle RCS, Borges Valle JA, Scacchetti FAP, Tessaro AL. (2020). The Role of β -Cyclodextrin in the Textile Industry-Review. *National Library of Medicine*, 25(16): p. 3624.

Enhancing the Solubility of Candesartan Cilexetil Using a Solid Dispersion System Via Inclusion Complex Formation with β -cyclodextrin

Vo The Anh Tai^{1,*}, Dinh Ha Ly Sa¹, Nguyen Bao Nam¹, Vo Minh Thuan Nam², Nguyen Thi Hoai Thuong¹

¹Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University, Ho Chi Minh City, Viet Nam

²Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Viet Nam

*vtatai@ntt.edu.vn

Abstract Candesartan is an angiotensin II receptor blocker (ARB) used to treat hypertension and heart failure. According to the Biopharmaceutics Classification System, candesartan is classified as a Class II drug, characterized by high permeability but low solubility, which limits drug absorption. Therefore, this study developed a solid dispersion system based on an inclusion complex to improve the solubility of the active ingredient. The complexation ratio was determined by investigating changes in the solubility of candesartan cilexetil and beta-cyclodextrin using the Higuchi-Connors method, with a 1:1 molar ratio showing the highest effectiveness. The solid dispersions were prepared using two methods: mechanical mixing and wet grinding with 50% ethanol, resulting in 9.5- and 33.4-fold increases in solubility, respectively, compared with the raw material. Results have shown that the complexes met the assay requirements of the United States Pharmacopeia (USP 47; (90.0-110.0)%), with candesartan cilexetil contents of (99.3 ± 0.1) % for wet grinding and (99.9 ± 0.2) % for mechanical mixing. These findings demonstrated that solid dispersion based on an inclusion complex with beta-cyclodextrin can significantly improve the solubility of candesartan cilexetil, potentially enhancing its bioavailability and therapeutic efficacy.

Keywords Candesartan cilexetil; β -cyclodextrin; inclusion complex; solubility enhancement; solid dispersion.