

Nghiên cứu bào chế gel chứa tiểu phân Nano clotrimazole

Hồ Hoàng Nhân, Hoàng Ngọc Tuấn, Lê Thị Minh Nguyệt

Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Clotrimazole (CLO) là một dẫn xuất imidazole có tác dụng diệt nấm. Việc sử dụng CLO đường uống không thuận tiện do tác dụng phụ có thể xảy ra và thời gian bán hủy ngắn (3 - 6 giờ). Đề tài được tiến hành nhằm bào chế gel chứa các tiểu phân nano polyme giúp làm tăng độ tan, cải thiện sinh khả dụng, đặc biệt là giúp kéo dài khả năng giải phóng thuốc tại chỗ trên da. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiểu phân nano Eudragit RS 100 được bào chế bằng phương pháp kết tủa, sau đó được phối hợp vào tá dược tạo gel. Gel chứa tiểu phân nano CLO được đánh giá về mặt cảm quan, kích thước tiểu phân (KTTT), phân bố kích thước (PDI), hiệu suất nano hóa (EE), pH và khả năng giải phóng hoạt chất. **Kết quả:** Công thức gel tốt nhất chứa tiểu phân nano CLO 1% với 0,3% Carbopol 934P, 5% glycerin có thể chất mịn, đồng nhất và KTTT, PDI, EE, khả năng giải phóng lần lượt là $154,6 \pm 3,6$ nm, $0,153 \pm 0,011$, $67,62 \pm 0,89\%$, $51,46 \pm 1,10\%$ (sau 24 giờ). **Kết luận:** Gel chứa tiểu phân nano CLO chứng tỏ là một hệ đưa thuốc hứa hẹn trong điều trị nhiễm nấm tại chỗ.

Từ khóa: clotrimazole, tiểu phân nano, dùng tại chỗ, Eudragit RS 100, nhiễm nấm

Abstract

Formulation of gel containing clotrimazole-loaded nanoparticles

Ho Hoang Nhan, Hoang Ngoc Tuan, Le Thi Minh Nguyet

Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Clotrimazole (CLO) is an imidazole derivative with antifungal activities. The conventional dosage forms for oral or topical administration have some disadvantages such as drug adverse reaction for long-term use, repeated doses daily due to short half-life. The aim of this study was to prepare gel containing CLO-loaded nanoparticles to increase drug solubility, enhance bioavailability, especially for a sustained drug release. **Materials and methods:** Eudragit RS 100 nanoparticles were prepared by the nanoprecipitation method, then was mixed with gel forming excipient. Gel containing CLO-loaded nanoparticles was characterized in terms of appearance, pH, particle size, PDI, encapsulation efficiency (EE), *in vitro* drug release. **Results:** The best formulation of gel containing 1% of CLO-loaded nanoparticles with 0.3% of Carbopol 934P, 5% of glycerin was smooth, homogenous, and particle size, PDI, EE, drug release of 154.6 ± 3.6 nm, 0.153 ± 0.011 , $67.62 \pm 0.89\%$, $51.46 \pm 1.10\%$ (after 24 hours). **Conclusion:** Gel containing CLO-loaded nanoparticles is a promising drug delivery system for the topical treatment of fungal infections.

Key words: clotrimazole, Eudragit RS 100, fungal infection, nanoparticle, topical treatment

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Clotrimazole (CLO) là một dẫn xuất imidazole có độc tính thấp, phổ rộng [7], một chất diệt nấm có hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng da và niêm mạc tại chỗ [8]. Tuy nhiên, việc sử dụng CLO đường uống không thuận tiện do tác dụng phụ có thể xảy ra và thời gian bán hủy ngắn (3-6 h) đòi hỏi phải dùng thuốc thường xuyên. Vì những lý do này, đường dùng tại chỗ là phù hợp và được đề nghị. Mặt khác, CLO là một loại thuốc hòa tan trong nước kém, vì vậy cần được kết hợp vào một hệ đưa thuốc đặc trưng để có mức độ hấp thu tại chỗ phù hợp [4], [7].

Để khắc phục những vấn đề này, ngoài các hệ phân phối thuốc sử dụng chất mang lipid, các tiểu

phân nano sử dụng chất mang polyme cũng đã từng bước được nghiên cứu [6]. Việc sử dụng gel chứa các tiểu phân nano polyme trong nghiên cứu này nhằm tăng độ tan, cải thiện sinh khả dụng, đặc biệt là giúp kéo dài khả năng giải phóng của thuốc tại chỗ trên da.

Vì các lý do trên, đề tài “Nghiên cứu bào chế gel chứa tiểu phân nano clotrimazole” được tiến hành với các mục tiêu sau:

1. Xây dựng được công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano chứa CLO.

2. Xây dựng được công thức, quy trình bào chế gel chứa tiểu phân nano CLO.

Địa chỉ liên hệ: Hồ Hoàng Nhân, email: hhnhan@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 9/7/2019, Ngày đồng ý đăng: 25/7/2019; Ngày xuất bản: 26/8/2019

DOI: 10.34071/jmp.2019.5.3

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

CLO (độ tinh khiết 99%) từ Trung Quốc, Eudragit RS 100 từ Evonik, Đức. Aceton, Tween 80 từ Trung Quốc và một số dung môi, hóa chất khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế tiểu phân nano CLO

Tiến hành bào chế tiểu phân nano polyme bằng phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi. Pha đầu gồm CLO, Eudragit RS 100 (Eudragit) được hòa tan trong aceton, pha nước chứa Tween 80 hòa tan trong nước. Đầu tiên, phối hợp pha nước vào pha đầu dưới tác động của lực khuấy từ để hình thành nhũ tương. Sau đó, tiến hành cô quay để loại dung môi hữu cơ, rồi tiếp tục dùng ống ly tâm màng để tinh chế [1].

Phương pháp đánh giá đặc tính lý hóa của tiểu phân CLO

Đánh giá phân bố kích thước tiểu phân

Kích thước tiểu phân trung bình (KTTP) (theo kiểu phân bố cường độ - Intensity distribution) được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) sử dụng thiết bị Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd., Anh). Lấy 2 ml hỗn dịch nano sau khi tạo thành, tiến hành pha loãng 5 lần bằng nước cất đã lọc qua màng lọc cellulose acetat 0,2 µm, sau đó đo KTTP và thế zeta [1].

Hiệu suất nano hóa

Lấy 2 ml hỗn dịch nano thu được sau giai đoạn cô quay loại dung môi cho vào ống ly tâm có màng lọc siêu lọc 10 kDa (MWCO 10 kDa, Millipore, USA). Ly tâm 7000 vòng/phút trong 10 phút. Xác định nồng độ CLO tự do trong phần dịch trong dưới màng lọc bằng phương pháp quang phổ UV-VIS. Đối với hàm lượng dược chất toàn phần (dược chất được nano hóa và dược chất tự do), hút chính xác 1 ml hỗn dịch nano thu được sau giai đoạn cô loại dung môi cho vào bình định mức 10 ml. Thêm 5ml, đầy kín, lắc kỹ trong 15 phút. Bổ sung methanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Nồng độ CLO toàn phần trong mẫu được xác định bằng phương pháp quang phổ UV-VIS. Hiệu suất nano hóa (Encapsulation efficiency, EE) được tính theo công thức sau [1]:

$$EE (\%) = \frac{CLO_{\text{tổng}} - CLO_{\text{tự do}}}{CLO_{\text{tổng}}} \times 100\%$$

Định lượng hàm lượng CLO trong hỗn dịch nano

Hút chính xác 1 ml hỗn dịch nano thu được sau khi loại dược chất tự do bằng ly tâm màng cho vào bình định mức 10ml. Thêm 5ml, đầy kín, lắc kỹ trong 15 phút. Bổ sung methanol vừa đủ đến vạch, lắc đều. Nồng độ CLO trong mẫu được xác định bằng

phương pháp quang phổ UV-VIS.

Phương pháp bào chế gel chứa tiểu phân nano CLO

Gel chứa tiểu phân nano CLO được bào chế bằng phương pháp trộn đều đơn giản. Trong đó, tá dược tạo gel Carbopol 934P (CBP) được ngâm trương nở qua đêm để tạo hỗn hợp đồng nhất. Hỗn dịch nano CLO đã bào chế ở trên sau khi được xác định hàm lượng dược chất sẽ được phối hợp vào một lượng gel xác định và tiến hành khuấy trộn để thu được hỗn dịch đồng nhất. Bổ sung thêm các tá dược điều chỉnh pH như triethanolamin, chất giữ ẩm như glycerin để hoàn chỉnh chế phẩm [4].

Phương pháp đánh giá đặc tính lý hóa của gel chứa tiểu phân CLO

Cảm quan

Quan sát màu sắc, thể chất và độ đồng nhất của gel bằng mắt thường.

pH

Cân khoảng 2 g gel, pha loãng thành hỗn dịch có nồng độ 10% bằng nước cất. Hỗn dịch thu được đem xác định pH bằng máy đo pH.

Kích thước tiểu phân, phân bố kích thước tiểu phân của nano trong gel.

Cân khoảng 1,5g gel, pha loãng bằng 15ml nước cất, khuấy trộn để hòa tan hoàn toàn các tá dược tạo gel, sau đó ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 10 phút để làm lắng các tá dược tạo gel. Dịch sau ly tâm đem đo xác định KTTP, PDI tương tự như phần tiểu phân CLO.

Định lượng CLO trong gel

Pha dung dịch thử: Cân chính xác 0,1 g gel phân tán vào 5 ml methanol, sau đó định mức đến 10 ml và định lượng hàm lượng hoạt chất CLO bằng phương pháp quang phổ UV-Vis [5].

Nghiên cứu khả năng giải phóng *in vitro*

Sử dụng phương pháp khuếch tán qua màng bằng hệ thống đánh giá giải phóng hoạt chất qua tế bào khuếch tán Franz [7]. Điều kiện tiến hành: Màng giải phóng cellulose acetate 0,45 µm, môi trường khuếch tán: Đệm phosphate pH 5,0; Ethanol = 8:2, thể tích môi trường khuếch tán 7ml, nhiệt độ: 37 ± 0,5 °C, diện tích bề mặt khuếch tán: S = 1,76 cm², tốc độ khuấy 350 vòng/phút, lượng mẫu đem thử: 0,25 – 0,30 g gel. Tiến hành lấy mẫu trong 24 giờ, tại các thời điểm nhất định. Mỗi lần lấy 1ml đồng thời bổ sung ngay 1 ml môi trường khuếch tán mới. Dung dịch thu được đem pha loãng ở nồng độ thích hợp bằng methanol. Sau đó, dung dịch thu được được định lượng bằng phương pháp quang phổ UV-Vis.

Lượng CLO đã giải phóng từ gel được tính theo công thức:

$$Q_t = C_t \times V + v \times \sum_{i=1}^n C_i$$

Trong đó: Q_t : Tổng lượng CLO giải phóng tại thời điểm t (μg), V : Thể tích môi trường khuếch tán $V = 7 \text{ ml}$, v : Thể tích lấy mẫu $v = 1 \text{ ml}$, C_t : Nồng độ CLO trong môi trường khuếch tán tại thời điểm t ($\mu\text{g/ml}$), C_i : Nồng độ CLO trong môi trường khuếch tán tại các thời điểm trước đó ($\mu\text{g/ml}$)

Tỷ lệ % CLO đã giải phóng từ gel tại thời điểm t :

$$X_t (\%) = \frac{Q_t}{mt} \times 100\%$$

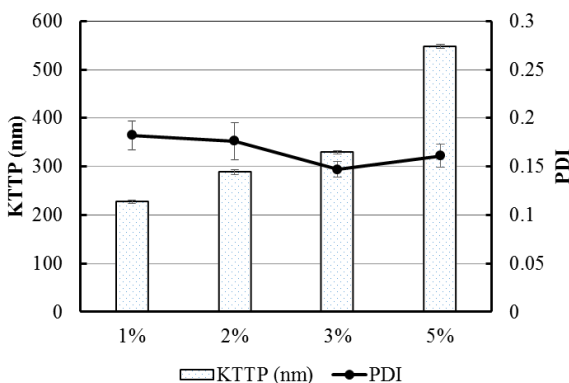
Trong đó: X_t : Tỷ lệ % CLO được giải phóng tại thời điểm t (%), Q_t : Lượng CLO đã giải phóng tại thời điểm t (μg), mt : Khối lượng CLO có trong gel tại thời điểm đem thử (μg)

3. KẾT QUẢ

Bào chế tiểu phân nano chứa CLO

Ảnh hưởng của nồng độ chất điện hoạt

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nồng độ chất điện hoạt (Tween 80) đến quá trình bào chế tiểu phân nano CLO, kết quả được thể hiện trong hình 1.

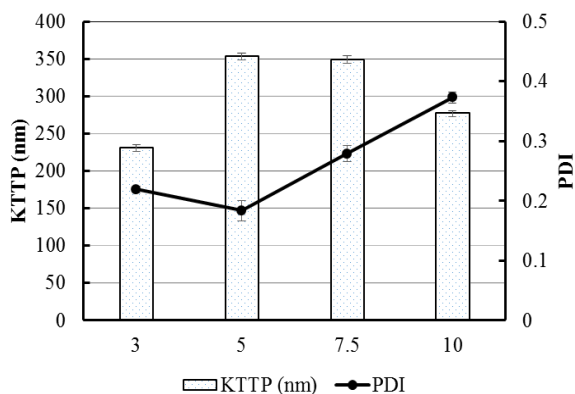


Hình 1. Ảnh hưởng của nồng độ chất điện hoạt đến các đặc tính của tiểu phân nano CLO

Dựa vào kết quả thu được, công thức sử dụng Tween 80 với nồng độ 1% có KtTP nhỏ nhất so với các công thức còn lại và PDI nằm trong khoảng yêu cầu ($< 0,3$) nên nồng độ Tween 80 là 1% được lựa chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

Ảnh hưởng của nồng độ polyme

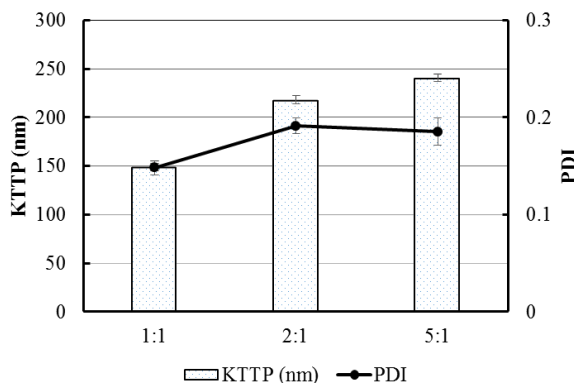
Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nồng độ polyme (Eudragit RS100) đến quá trình bào chế tiểu phân nano CLO, kết quả được thể hiện trong hình 2.



Hình 2. Ảnh hưởng của nồng độ Eudragit RS100 (mg/ml) đến các đặc tính của tiểu phân nano CLO
Khi tăng dần nồng độ Eudragit RS100 thì KtTP và/hoặc PDI đều tăng. Dựa vào kết quả thu được ở hình 2, nồng độ polyme là 3 mg/ml đã được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

Ảnh hưởng của tỉ lệ pha nước và pha dầu

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ pha nước và pha dầu đến quá trình bào chế tiểu phân nano CLO, kết quả được thể hiện trong hình 3.

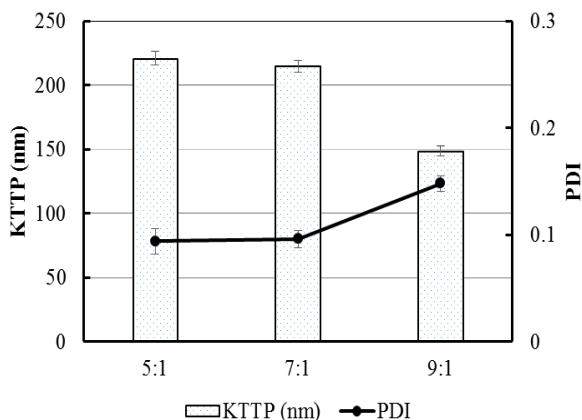


Hình 3. Ảnh hưởng của tỉ lệ pha nước và pha dầu đến các đặc tính của tiểu phân nano CLO

Khi tăng dần tỷ lệ pha nước:pha dầu thì KtTP tăng dần, do đó tỉ lệ pha nước : pha dầu là 1:1 đã được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

Ảnh hưởng của tỉ lệ polyme và dược chất

Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ polyme và dược chất đến các đặc tính lý hóa của tiểu phân nano CLO được thể hiện trong hình 4.



Hình 4. Ảnh hưởng của tỉ lệ polyme và dược chất đến các đặc tính của tiểu phân nano CLO

Khi tăng dần tỷ lệ polyme và dược chất (5:1 đến 9:1) thì KFTP giảm dần trong khi đó PDI tăng dần nhưng vẫn ở mức thấp dưới 0,2. Ngoài ra, EE tăng dần khi tăng tỷ lệ polyme và dược chất (từ $31,46 \pm 0,64$ % lên $67,62 \pm 0,89$ tương ứng khi tăng tỷ lệ polyme và dược chất từ 5:1 lên 9:1). Do vậy, tỷ lệ polyme và dược chất là 9:1 được lựa chọn để bào chế tiểu phân nano CLO.

Đánh giá một số đặc tính lý hóa của tiểu phân nano

Công thức tối ưu có KFTP đạt $148,7 \pm 3,9$ nm, phân bố kích thước tiểu phân hẹp ($0,148 \pm 0,007$). Tiến hành đánh giá hiệu suất mang thuốc kết quả thu được EE% đạt $67,62 \pm 0,89$ %.

Bào chế gel chứa tiểu phân nano CLO

Khảo sát công thức

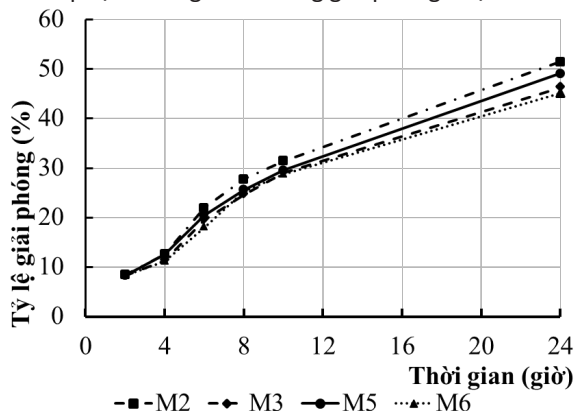
Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của các tá dược tạo gel CBP, NaCMC và tá dược giữ ẩm glycerin đến quá trình tạo gel thu được kết quả ở bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của tá dược đến quá trình tạo gel

Mẫu gel	CBP (%)	Glycerin (%)	NaCMC (%)	Thể chất	pH*
M1	0,2	5,0	-	Mịn, chảy lỏng	6,91
M2	0,3	5,0	-	Mịn, đồng nhất	6,54
M3	0,4	5,0	-	Mịn, đồng nhất	6,62
M4	0,5	5,0	-	Mịn, đặc, khó dàn mỏng	6,77
M5	0,3	10,0	-	Mịn, đồng nhất	6,57
M6	0,3	15,0	-	Mịn, đồng nhất	6,59
M7	-	5,0	2,0	Đồng nhất, màu trắng đục, không mịn, loãng	6,72
M8	-	5,0	3,0	Đồng nhất, màu trắng đục, không mịn	7,03

*: điều chỉnh bằng triethanolamin để pH nằm trong khoảng 6-7

Xét về mặt cảm quan, gel bào chế với tá dược tạo gel NaCMC không mịn trong khi đó, gel với tá dược tạo gel CBP đều cho thể chất mịn. Khi tăng dần nồng độ CBP thì thể chất gel đặc dần, công thức gel với M1 cho thể chất chảy lỏng, công thức CBP M4 cho thể chất quá đặc, khó dàn mỏng. Do đó, các công thức gel M2, M3, M5, M6 được lựa chọn để tiếp tục đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất với kết quả trình bày ở hình 5.



Hình 5. Khả năng giải phóng hoạt chất của công thức gel M2, M3, M5, M6

Kết quả thu được như hình 5 cho thấy khi tăng dần nồng độ CBP thì khả năng giải phóng hoạt chất giảm dần, sau 24 giờ khả năng giải phóng của M2 (CBP 0,3%) là $51,46 \pm 1,10\%$ và M3 (CBP 0,4%) là $46,28 \pm 0,87\%$. Khi tăng dần nồng độ glycerin từ 5% lên 15% thì khả năng giải phóng hoạt chất sau 24 giờ giảm dần, tương ứng với M2 (Glycerin 5%) là $51,46 \pm 1,10\%$, M5 (Glycerin 10%) là $49,11 \pm 0,97\%$, M6 (Glycerin 15%) là $45,15 \pm 1,17\%$. Vì vậy, công thức M2 chứa CBP 0,3% và chứa glycerin 5% đã được lựa chọn.

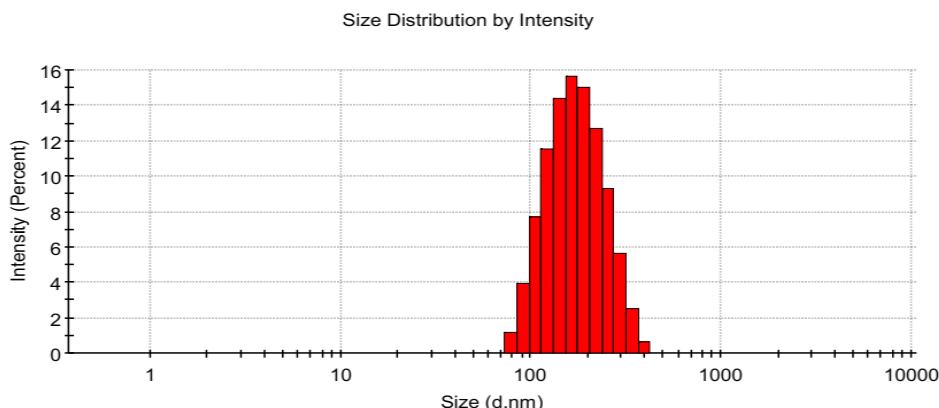
Đánh giá một số đặc tính của gel chứa tiểu phân nano CLO

Công thức gel tối ưu có thể chất mịn, đồng nhất (Hình 6) và giá trị pH bằng 6,54.



Hình 6. Thể chất của công thức gel tối ưu M2

Công thức gel tối ưu với 1% CLO, 0,3% CBP và 5% glycerin chứa tiểu phân nano có KTTT đạt $154,6 \pm 3,6$ nm, phân bố kích thước tiểu phân hẹp PDI đạt $0,153 \pm 0,011$ (Hình 7).



Hình 7. Kích thước tiểu phân và phân bố kích thước tiểu phân của tiểu phân nano CLO trong gel

Tiến hành xác định hàm lượng CLO trong gel chứa tiểu phân nano CLO. Kết quả hàm lượng trung bình của CLO thu được là $0,998 \pm 0,026\%$.

4. BÀN LUẬN

Bào chế tiểu phân nano chứa CLO

Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chất diện hoạt là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đặc tính của tiểu phân nano như KTTT, PDI. Khi tăng nồng độ chất diện hoạt (Tween 80) thì KTTT tăng dần, điều này có thể được giải thích do khi tăng nồng độ chất diện hoạt thì dung dịch pha nước trở nên sánh nhớt, ảnh hưởng đến cân bằng giữa sức căng bề mặt và độ nhớt pha nước, làm cho sự phân tán diễn ra khó khăn hơn.

Nồng độ polyme ảnh hưởng đến KTTT và hệ số đa phân tán. Tuy nhiên sự tăng giảm KTTT và PDI không tuân theo quy luật. Khi nồng độ polyme tăng từ 3 mg/ml lên 5 mg/ml thì KTTT tăng cao. Điều này có thể do khi tăng tỷ lệ RS100 thì độ nhớt pha hữu cơ tăng, làm cho sự khuếch tán pha dầu vào pha nước diễn ra khó hơn dẫn đến các giọt hình thành lớn hơn ngoài ra sự tăng độ nhớt pha hữu cơ còn cản trở quá trình bay hơi của dung môi ra khỏi pha nước. Tiếp tục tăng nồng độ polyme từ 5 mg/ml lên 10 mg/ml, mặc dù độ nhớt pha hữu cơ có tăng thêm

nhưng KTTP giảm nhẹ nguyên nhân có thể do được chất được bao tốt hơn, được chất không bị kết tủa lại trong nước sau khi bay hơi dung môi hữu cơ liên quan đến độ tan kém của dược chất. Tuy nhiên tại nồng độ 10 mg/ml, PDI rất lớn cho thấy khoảng phân bố KTTP rộng và không đồng đều. Điều này xảy ra có thể do khi nồng độ polyme lớn làm tăng độ nhớt pha hữu cơ, việc khuếch tán polyme vào pha nước không đều, ngoài ra trong mẫu tồn tại lượng polyme tự do từ đó sẽ làm polyme kết tụ lại do đó ảnh hưởng đến độ đồng đều của kích thước tiểu phân cũng như sự phân tán các tiểu phân trong hệ.

Khi tăng tỉ lệ pha nước: pha dầu từ 1:1 lên 5:1, KTTT có xu hướng tăng mạnh từ $148,7 \pm 3,9$ nm lên $240,4 \pm 3,7$ nm. Điều này có thể được giải thích do khi tỉ lệ giữa pha nước và pha dầu lớn (5:1), trong quá trình khuấy trộn với một lượng dung môi hữu cơ nhỏ và tốc độ khuấy trộn lớn sẽ dễ tạo ra bọt, cản trở sự phân tán của tiểu phân đồng thời làm thay đổi nhanh trạng thái bão hòa của dược chất trong hỗn hợp dung môi do đó KTTT có xu hướng tăng. Khi giảm thể tích pha nước, sự khuấy trộn diễn ra dễ

dàng hơn, bọt ít tạo ra nên KTTT giảm. Tỷ lệ polyme và dược chất ảnh hưởng đến KTTT, PDI và hiệu suất bao gói của hệ tiểu phân nano. Khi tăng dần tỷ lệ polyme và dược chất (5:1 lên 9:1), KTTT của hệ giảm dần ($221,2 \pm 5,3$ nm xuống $148,7 \pm 3,9$ nm), điều này xảy ra có thể do dược chất được bao gói tốt hơn (tăng từ $31,46 \pm 0,64\%$ lên $67,62 \pm 0,89\%$). Ngược với KTTT, khi tăng tỷ lệ polyme:dược chất thì PDI tăng dần (từ $0,094 \pm 0,012$ lên $0,148$), kết quả này xảy ra có thể do khi tỷ lệ polyme quá cao (dược chất:polyme = 1:9), trong mẫu tồn tại một tỷ lệ lớn các hạt polyme tự do với kích thước thay đổi làm ảnh hưởng đến phân bố kích thước tiểu phân của cả hệ.

Bào chế gel chứa tiểu phân nano CLO

Gel bào chế với các công thức CBP cho thể chất đồng nhất, đẹp mịn màng. Khi tăng dần nồng độ CBP thì thể chất gel đặc dần đồng thời khả năng giải phóng hoạt chất qua màng giảm dần. Nguyên nhân có thể do khi nồng độ CBP càng cao, sự gia tăng ion hóa càng cao khi tăng pH, từ đó dẫn đến lực đẩy tĩnh điện giữa các nhóm carboxyl liên kề càng lớn và mạng lưới polyme mở rộng hơn. Mặt khác, CBP 934 với bản chất kỵ nước của mình có thể hình thành tập hợp chuỗi kỵ nước và khi nồng độ càng tăng thì hiện tượng liên kết ngang này càng bền do đó có thể dẫn đến sự hình thành gel nhót hơn. Tá dược giữ ẩm ảnh hưởng đáng kể đến khả năng giải phóng hoạt chất qua màng của gel. Công thức chứa glycerin 5% cho khả năng giải phóng dược chất tốt hơn so với công thức glycerin 10% và 15%. Nguyên nhân có thể do glycerin là tá dược có độ nhót cao nên khi tăng nồng độ glycerin trong gel thì độ nhót gel đồng thời cũng tăng lên, dược chất khó giải phóng hơn. Nhận định

này tương tự với kết quả của A-sasutjarit, R., và cộng sự (2005) khi nghiên cứu về gel piroxicam [2].

Phân tích công thức gel chứa tiểu phân nano CLO cho thấy có sự hiện diện của các tiểu phân nano. So với tiểu phân nano trước khi tạo gel, tiểu phân nano sau khi tạo gel cho giá trị KTTT và PDI tăng nhẹ (KTTT tương ứng từ $148,7 \pm 3,9$ nm lên $154,6 \pm 3,6$ nm, PDI tương ứng từ $0,148 \pm 0,007$ lên $0,153 \pm 0,011$). Sự tăng lên như vậy có thể do sự hiện diện của các thành phần trong công thức gel trở thành rào cản đối với sự phân tán tiểu phân, tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết tụ nano. Nghiên cứu của De Lima J. A., và cộng sự (2017) cũng cho kết quả tương tự, KTTT tăng từ 137 ± 5 nm lên 249 ± 43 nm, PDI tăng từ $0,12 \pm 0,02$ lên $0,60 \pm 0,30$ [3].

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả thực nghiệm ở trên, nhóm nghiên cứu đã xây dựng được công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano polyme chứa CLO với nồng độ Eudragit RS100 là 3 mg/ml, nồng độ Tween 80 là 1% (w/w), tỷ lệ pha dầu pha nước là 1:1, tỷ lệ polyme và dược chất là 9:1. Các tiểu phân nano sau khi điều chế có kích thước tiểu phân nhỏ khoảng $148,7 \pm 3,9$ nm, PDI hẹp là $0,148 \pm 0,007$, hiệu suất nano hóa là $67,62 \pm 0,89\%$. Gel chứa tiểu phân nano CLO 1% được bào chế với tá dược tạo gel là 0,3% CBP 934P, tá dược giữ ẩm là 5% glycerin có thể chất mịn, đồng nhất. Gel chứa tiểu phân nano có KTTT và PDI nhỏ, hầu như không thay đổi so với trước khi tạo gel, đồng thời vẫn duy trì hàm lượng hoạt chất ổn định và có khả năng giải phóng kéo dài. Gel chứa tiểu phân nano CLO chứng tỏ là một hệ đưa thuốc hứa hẹn trong điều trị nhiễm nấm tại chỗ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Hoàng Nhân, Trần Trọng Biên, Nguyễn Ngọc Chiến (2015), Nghiên cứu bào chế tiểu phân nano artesunate với chất mang là PLGA và chitosan, *Tạp chí Dược học*, 55(476), tr. 8-12.
2. A-sasutjarit R., Sirivat A., Vayumhasuwan P. (2005). "Viscoelastic Properties of Carbopol 940 Gels and Their Relationships to Piroxicam Diffusion Coefficients in Gel Bases", *Pharmaceutical Research*, 22(12), pp. 2134–2140.
3. De Lima J. A., et al. (2017), "Novel Pemulen/Pullulan blended hydrogel containing clotrimazole-loaded cationic nanocapsules: Evaluation of mucoadhesion and vaginal permeation", *Materials Science and Engineering: C*, 79, pp. 886–893.
4. Esposito E., et al. (2013), "Clotrimazole nanoparticle gel for mucosal administration", *Materials Science and*

Engineering: C, 33(1), pp. 411–418.

5. Japanese Pharmacopoeia (2011), The ultraviolet-visible reference spectra, JP XVI.
6. Mora-Huertas C. E., et al. (2010), "Polymer-based nanocapsules for drug delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, 385(1-2), pp. 113–142.
7. Santos S. S., et al. (2013), "Clotrimazole-loaded Eudragit® RS100 nanocapsules: Preparation, characterization and *in vitro* evaluation of antifungal activity against *Candida species*", *Materials Science and Engineering: C*, 33(3), pp. 1389–1394.
8. Souto E. B., Müller R. H. (2006), "Investigation of the factors influencing the incorporation of clotrimazole in SLN and NLC prepared by hot high-pressure homogenization", *Journal of Microencapsulation*, 23(4), pp. 377–388.