

Nghiên cứu bào chế hệ tiểu phân nano polyme chứa metronidazol

Hồ Hoàng Nhân, Nguyễn Văn Anh Tuấn,
 Hồ Nguyễn Anh Thư, Lê Thị Thanh Ngọc, Lê Hoàng Hào
 Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Viêm nha chu là một bệnh nhiễm khuẩn mãn tính gây phá hủy các mô nâng đỡ răng. Mặc dù hiệu quả của metronidazol trong điều trị viêm nha chu tốt, tuy nhiên, thời gian giải phóng nhanh, số lần sử dụng nhiều lần trong đợt trị liệu sẽ là trở ngại khi điều trị viêm nha chu tại chỗ. Do đó, phương pháp nano hóa là cần thiết nhằm kéo dài thời gian tác dụng, giảm số lần sử dụng trong ngày. **Mục tiêu:** Xây dựng được công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano chứa metronidazol bằng phương pháp kết tủa, đánh giá các đặc tính lý hóa của tiểu phân nano chứa metronidazol. **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu:** Metronidazol, polyme Eudragit RS100 đã được sử dụng. Tiểu phân nano chứa metronidazol được bào chế bằng phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi. Nghiên cứu tiến hành khảo sát các yếu tố thuộc về công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano chứa metronidazol đồng thời đánh giá các đặc tính của hệ. **Kết quả:** Bào chế được tiểu phân nano chứa metronidazol với kích thước tiểu phân là $201,9 \pm 5,6$ nm, PDI = $0,092 \pm 0,014$ với hiệu suất nano hóa là $46,28 \pm 1,18\%$. Tiểu phân nano có khả năng giải phóng được chất kéo dài (với $53,45 \pm 1,49\%$ ở 24 giờ). Phương trình Korsmeyer-Peppas mô tả tốt nhất động học giải phóng của dược chất từ tiểu phân nano metronidazol.

Từ khóa: Metronidazol, tiểu phân nano, viêm nha chu

Abstract

Preparation and characterization of polymeric nanoparticles containing metronidazole

Ho Hoang Nhan, Nguyen Van Anh Tuan,
 Ho Nguyen Anh Thu, Le Thi Thanh Ngoc, Le Hoang Hao
 Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background (including purposes): Periodontitis is a chronic bacterial infection destroying tooth supporting tissues. Although metronidazole exhibits a high effectiveness in the periodontitis treatment, its fast release and the usage frequency of several times per day can become obstacles for the local treatment. Therefore, nanotechnology is necessary to extend the duration of action and reduce the frequency of drug usage per day. The aim of this study was to formulate metronidazole nanoparticles by the nanoprecipitation method and to evaluate their physicochemical properties. **Materials and methods:** Metronidazole, Eudragit RS100 polymer were used in this study. Nanoparticles containing metronidazole were prepared by the nanoprecipitation method. The factors of the formulation and manufacturing process of nanoparticles containing metronidazole were investigated. The resulting nanoparticles were characterized in terms of the particle size, polydispersed index (PDI), encapsulation efficiency, etc. **Results:** The nanoparticles containing metronidazole were successfully prepared with the spherical shape, the particle size of 201.9 ± 5.6 nm, PDI of 0.092 ± 0.014 , and entrapment efficiency of $46.28 \pm 1.18\%$. These nanoparticles could prolong the drug release ($53.45 \pm 1.49\%$ at 24 hours). The Korsmeyer-Peppas equation best described the release kinetics of the drug from metronidazole nanoparticles.

Keywords: Metronidazole, nanoparticle, periodontitis

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, bệnh nha chu là một bệnh rất thường gặp. Theo thống kê của Viện Răng Hàm Mặt Trung ương, Việt Nam có trên 90% dân số mắc các bệnh về răng miệng, tập trung ở các bệnh như sâu răng, viêm nướu răng, viêm quanh răng trong đó tỷ lệ

người lớn có bệnh viêm nướu và viêm quanh răng là trên 90%. Viêm nha chu là một bệnh nhiễm khuẩn mãn tính gây phá hủy các mô nâng đỡ răng. Đây là nguyên nhân gây mất răng hàng đầu ở người trưởng thành [6].

Metronidazol (MTZ), là một kháng sinh thuộc

nhóm nitro imidazol, đã được sử dụng trong điều trị bệnh nha chu do có thể tác động lên vi khuẩn kỵ khí bắt buộc [4] bằng cách can thiệp vào quá trình tổng hợp acid nucleic [3]. Mặc dù hiệu quả của MTZ trong điều trị viêm nha chu tốt, tuy nhiên, thời gian giải phóng nhanh của MTZ và số lần sử dụng nhiều lần trong đợt trị liệu sẽ là trở ngại khi điều trị viêm nha chu tại chỗ. Do đó, phương pháp nano hóa là cần thiết nhằm tăng sinh khả dụng, kéo dài thời gian tác dụng của MTZ, đồng thời, đây cũng là một sản phẩm trung gian nhằm bào chế thành phẩm dạng gel định hướng dùng tại khoang miệng.

Trong các phương pháp bào chế tiểu phân nano polyme, phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi là kĩ thuật đơn giản nhất không phải sử dụng thiết bị máy móc hiện đại, có thể áp dụng để nâng cấp quy mô sản xuất [7]. Vì những lý do trên, đề tài “Nghiên cứu bào chế hệ tiểu phân nano chứa metronidazol” được tiến hành với các mục tiêu sau:

- *Xây dựng được công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano metronidazol bằng phương pháp kết tủa.*

- *Đánh giá các đặc tính lý hóa của tiểu phân nano chứa metronidazol.*

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu: MTZ (độ tinh khiết 99%) từ Trung Quốc; Eudragit RS100 (Eud) từ Evonik, Đức; acetone, Tween 80, acid hydroclorid (HCl) tinh khiết hóa học (Trung Quốc).

2.2. Thiết bị: Máy đo thế Zeta và xác định phân bố KTCP Zetasizer ZS90 (Malvern-Anh), máy khuấy từ MS7 (Hoa Kỳ), máy đo SEM Hitachi S-4800 Nhật Bản, Máy ly tâm lạnh Z326K (Đức), Máy đo pH sensation PH3 HACH (Tây Ban Nha), Cân phân tích HR-250AZ (Hàn Quốc), Thiết bị đánh giá khả năng phóng thích thuốc qua màng Hanson Research (Mỹ), Máy đo quang phổ UV-Vis JascoV-530 (Nhật), ống ly tâm chứa màng siêu lọc (MWCO 10kDa, Millipore, USA) và một số dụng cụ, thiết bị bào chế, phân tích khác,...

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế tiểu phân nano chứa metronidazol

MTZ nano polyme được bào chế bằng phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi với các bước tiến hành như sau: Hòa tan dược chất và polyme vào dung môi là acetone. Phân tán dung dịch Tween 80 vào pha dầu dưới tác động của lực khuấy từ 1000 vòng/phút trong 30 phút. Sau đó, đem cô cách thủy ở nhiệt độ 50°C - 60°C, hỗn dịch nano thu được mang đi ly tâm bằng ống ly tâm màng (MWCO 10kDa) với tốc độ 5000 vòng/phút trong 30 phút. Phần cần rửa với nước cất sau đó phân tán lại vào 20 ml nước cất.

Phương pháp đánh giá đặc tính của tiểu phân

Đánh giá kích thước tiểu phân và phân bố kích thước tiểu phân: Kích thước tiểu phân trung bình (KTCP) (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 0,2 µm, sau đó đo KTCP và phân bố KTCP (PDI).

Đánh giá hình thái tiểu phân: Tiến hành pha loãng 50 lần hỗn dịch đặc chứa tiểu phân nano polyme, nhỏ trên giấy nhôm. Để khô bề mặt giấy nhôm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, quan sát mẫu bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM – Scanning Electron Microscope) (Hitachi S-4800 Nhật Bản).

Định lượng metronidazol: Tiến hành bằng phương pháp đo quang UV-Vis. Mẫu thử được pha loãng bằng dung dịch HCl 0,1N từ khoảng nồng độ 2 đến 20 µg/ml. Đo độ hấp thụ quang ở bước sóng hấp thụ cực đại 277 nm. Xác định nồng độ MTZ dựa vào phương trình đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc của nồng độ MTZ và độ hấp thụ quang ở bước sóng cực đại.

Đánh giá hiệu suất nano hóa: Hiệu suất nano hóa được đánh giá bằng tỷ lệ phần trăm giữa lượng MTZ tồn tại ở dạng nano và lượng MTZ tham gia vào quy trình. Định lượng hàm lượng dược chất tự do sử dụng ống ly tâm có màng 10kDa (MWCO 10 kDa, Millipore, Mỹ). Hút chính xác 2 ml hỗn dịch nano, ly tâm ở 4500 vòng/phút trong 30 phút. Lấy phần dịch trong bên dưới, sau đó tiến hành định lượng bằng phương pháp đo quang UV-Vis. Hiệu suất mang thuốc (EE) được tính theo công thức sau [5]:

$$EE (\%) = \frac{MTZ_{\text{lý thuyết}} - MTZ_{\text{tự do}}}{MTZ_{\text{lý thuyết}}} \times 100\%$$

Khả năng giải phóng dược chất in vitro: được đánh giá bằng tế bào khuếch tán Franz. Sử dụng màng cellulose acetate 0,45 µm, diện tích bề mặt khuếch tán là 1,76 cm². Môi trường khuếch tán là 7 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4. Nhiệt độ môi trường khuếch tán: 37 ± 0,5°C, tốc độ khuấy 350 vòng/phút. Sau những thời điểm nhất định, tiến hành lấy mẫu, mỗi lần lấy 1ml môi trường giải phóng và bổ sung 1 ml môi trường khuếch tán mới. Xác định lượng MTZ giải phóng bằng phương pháp đo quang đã trình bày ở phần định lượng.

Phân tích động học giải phóng: Dữ liệu giải phóng dược chất được đưa vào các mô hình toán học khác nhau nhằm làm rõ hơn cơ chế giải phóng dược chất. Hệ số AIC (Akaike information criterion) cũng được sử dụng để lựa chọn mô hình giải phóng phù hợp.

Với cùng một tập dữ liệu giải phóng, mô hình có giá trị AIC nhỏ nhất được xem là mô hình phù hợp nhất. AIC được tính theo công thức sau:

$$AIC = n \ln(WSSR) + 2 \times p$$

Trong đó: n: Số điểm dữ liệu giải phóng; p: Số tham số của mô hình; WSSR: Tổng bình phương phần dư có trọng số

Hệ số AIC được sử dụng để kiểm tra khả năng áp dụng của các mô hình giải phóng [1]. Các giá trị AIC và các hệ số khác như k, n, ... trong các mô hình này được tính toán dựa vào phần mềm Splus 8.0 để mô hình hóa và so sánh các dữ kiện hòa tan.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế tiểu phân nano MTZ

Qua tham khảo các nghiên cứu bào chế tiểu phân nano polyme trước đây, tiến hành cố định một số yếu tố trong công thức và quy trình bào chế như sau:

- Chất diện hoạt sử dụng: Tween 80
- Dung môi hữu cơ lựa chọn: aceton
- Tốc độ máy khuấy từ: 1000 vòng/phút
- Tốc độ phối hợp hai pha: chậm

Tiến hành đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố thuộc công thức và quy trình bào chế như nồng độ

polyme, nồng độ chất diện hoạt, tỉ lệ pha nước : pha dầu, nồng độ MTZ, cách thức phối hợp hai pha đến đặc tính lý hóa của tiểu phân.

3.3. Khảo sát trình tự phối hợp hai pha

Cố định nồng độ polyme là 3 mg/ml, tỷ lệ Tween 80 là 1%, tỷ lệ pha nước/pha dầu là 1:1, thay đổi thứ tự phối hợp hai pha. Đặc tính cảm quan của nhũ tương nano MTZ tạo thành được thể hiện trong bảng 1.

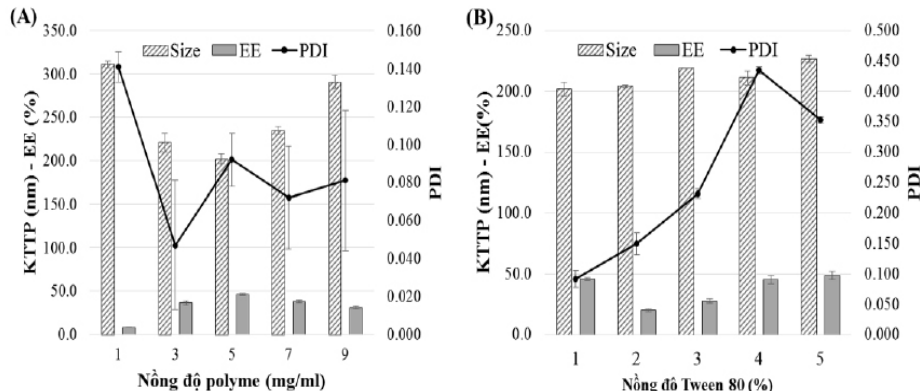
Bảng 1. Ảnh hưởng của trình tự phối hợp hai pha đến đặc tính cảm quan của nhũ tương nano MTZ

Trình tự phối hợp	Đặc tính cảm quan
Pha dầu vào pha nước	Dung dịch đục, xuất hiện tủa
Pha nước vào pha dầu	Dung dịch đục, không xuất hiện tủa

Dựa vào đặc tính cảm quan, lựa chọn cách thức phối hợp pha nước vào pha dầu để thu được KТП nhỏ hơn.

3.4. Khảo sát nồng độ polyme Eudragit RS100

Cố định nồng độ chất diện hoạt là 1%, tỷ lệ pha nước: pha dầu là 1:1, tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1, thay đổi nồng độ polyme từ 1 mg/ml đến 9 mg/ml. Kết quả đặc tính tiểu phân được thể hiện ở hình 1(A).



Hình 1. Ảnh hưởng của nồng độ polyme (A), của nồng độ Tween 80 (B) đến đặc tính của tiểu phân nano MTZ

Dựa vào kết quả ở hình 1(A), nồng độ polyme 5 mg/ml có KТП nhỏ nhất với PDI phù hợp, đồng thời hiệu suất nano hóa cao nhất. Do đó, nồng độ polyme 5 mg/ml được lựa chọn để thử nghiệm tiếp theo.

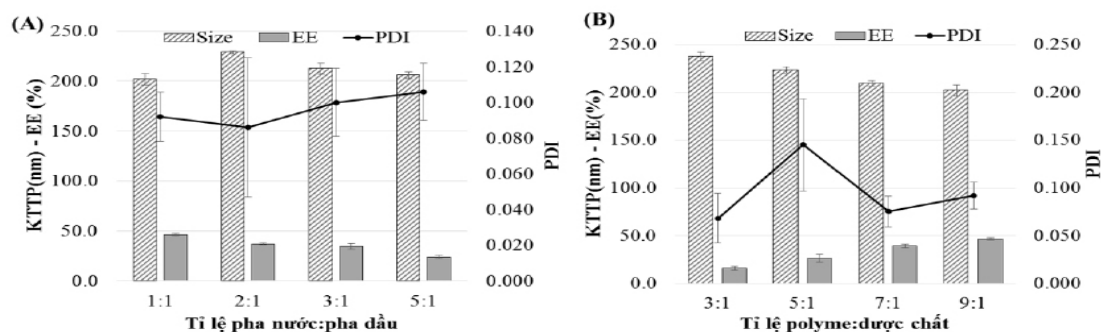
3.2. Khảo sát nồng độ chất diện hoạt Tween 80

Cố định nồng độ polyme Eudragit RS100 là 5 mg/ml, tỷ lệ pha nước: pha dầu là 1:1, tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1, thay đổi nồng độ Tween 80 từ 1% đến 5%. Kết quả đánh giá đặc tính tiểu phân được

thể hiện ở hình 1(B) cho thấy nồng độ Tween 80 1% có KТП nhỏ nhất và PDI phù hợp nên nồng độ Tween 80 là 1% được lựa chọn để thực hiện thử nghiệm tiếp theo.

3.5. Khảo sát tỷ lệ pha nước: pha dầu

Cố định nồng độ polyme Eudragit RS100 là 5 mg/ml, tỷ lệ Tween 80 là 1%, tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1, thay đổi tỉ lệ pha nước : pha dầu từ 1:1 đến 5:1. Kết quả các đặc tính tiểu phân được thể hiện trong hình 2(A).



Hình 2. Ảnh hưởng của tỷ lệ pha nước: pha dầu (A), của tỷ lệ polyme: dược chất (B) đến đặc tính tiểu phân nano MTZ

Tỷ lệ pha nước: pha dầu là 1:1 cho KTCP nhỏ nhất và PDI phù hợp nên tỷ lệ pha nước: pha dầu là 1:1 được lựa chọn để thực hiện thử nghiệm tiếp theo.

Khảo sát tỷ lệ polyme: dược chất

Cố định nồng độ polyme Eudragit RS100 là 5 mg/ml, tỷ lệ Tween 80 là 1%, tỷ lệ pha nước : pha dầu từ 1:1, thay đổi tỷ lệ polyme: dược chất từ 3:1 đến 9:1. Kết quả các đặc tính tiểu phân được thể hiện trong hình 2(B).

Tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1 có KTCP nhỏ nhất và PDI đạt yêu cầu, đồng thời hiệu suất nano hóa cao nhất. Do đó, tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1 được lựa chọn để bào chế tiểu phân nano.

Dựa vào kết quả đánh giá một số ảnh hưởng đến đặc tính tiểu phân nano ở trên, nghiên cứu đã xây dựng được quy trình và công thức bào chế tiểu phân nano chứa MTZ.

Công thức bào chế tiểu phân nano chứa MTZ:

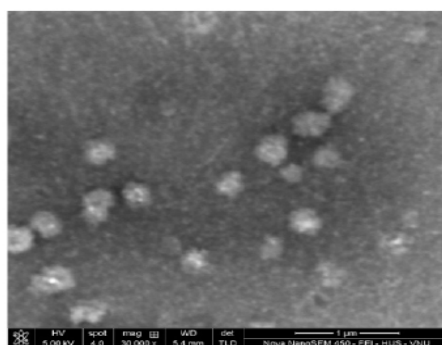
- Nồng độ polyme Eudragit RS100: 5 mg/ml
- Nồng độ chất diện hoạt Tween 80: 1% (10 mg/ml)
- Tỷ lệ pha nước: pha dầu: 1:1
- Tỷ lệ polyme: dược chất: 9:1

Đánh giá các đặc tính lý hóa của tiểu phân nano metronidazol

Kích thước, phân bố kích thước và hình thái tiểu phân

Tiểu phân nano thu được từ công thức tốt nhất có hình cầu (hình 3) với KTCP phù hợp với kết quả ghi

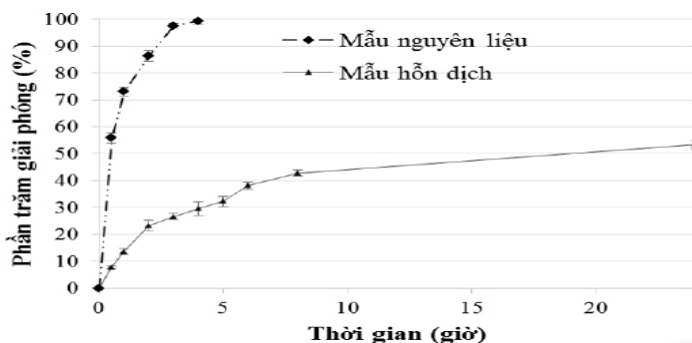
nhận bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động DLS ($n=3$, KTCP = $201,9 \pm 5,6$ nm, PDI = $0,092 \pm 0,014$). Ngoài ra, hiệu suất nano hóa là $46,28 \pm 1,18$ %.



Hình 3. Hình ảnh SEM của tiểu phân nano MTZ

Đánh giá khả năng giải phóng dược chất in vitro

Quá trình giải phóng của dược chất ở hình 4 trải qua hai giai đoạn khá rõ rệt, giai đoạn đầu đặc trưng bởi quá trình giải phóng nhanh chóng của dược chất (khoảng 40% trong 6h đầu). Tiếp sau đó là quá trình giải phóng chậm, lượng dược chất được giải phóng từ từ đến 24h, đạt khoảng $53,45 \pm 1,49$ %. So với mẫu nguyên liệu, tiểu phân nano giải phóng chậm hơn. Điều này cho thấy tiềm năng trong việc bào chế các dạng thuốc tác dụng kéo dài.



Hình 4. Đồ thị biểu diễn khả năng giải phóng dược chất in vitro của tiểu phân nano MTZ

Phân tích động học giải phóng

Bảng 2. Kết quả phân tích động học giải phóng của tiểu phân nano MTZ

Mô hình	Phương trình sau khi khớp	Số tham số mô hình	AIC
Bậc 0	$Q = 19,84 + 1,66 \times t$	2	41,64
Higuchi	$Q = 6,49 + 10,85 \times t^{1/2}$	2	32,04
Bậc 1	$Q = 100 \times (1 - e^{-0,064 \times t})$	1	45,74
Hixson-Crowell	$Q = 100 \times (1 - (1 - 0,018 \times t)^3)$	1	48,76
Korsmeyer-Peppas	$Q = 17,35 \times t^{0,377}$	2	28,08

Các phương trình bậc 0, Higuchi, bậc 1 và Hixson-Crowell có giá trị AIC lớn hơn giá trị AIC của phương trình Korsmeyer-Peppas nên phương trình Korsmeyer-Peppas mô tả tốt nhất động học giải phóng của dược chất từ tiểu phân nano MTZ. Về cơ chế giải phóng, giá trị hằng số mũ n thu được từ mô hình Korsmeyer-Peppas là 0,377 nên chưa thể kết luận về cơ chế giải phóng dược chất, có thể hỗn hợp của các cơ chế khuếch tán, ăn mòn polyme và cơ chế khác chưa biết.

4. BÀN LUẬN

Kích thước của tiểu phân nano polyme phụ thuộc vào các yếu tố từ công thức và kỹ thuật bào chế. Trong nghiên cứu này, ảnh hưởng của các yếu tố thuộc về công thức đến các đặc tính của tiểu phân nano sau khi bào chế đã được đánh giá.

MTZ tan được cả trong pha nước và pha dầu, tuy nhiên polyme Eudragit lại dễ tan trong aceton hơn trong nước. Vì vậy khi phối hợp pha dầu vào pha nước dẫn đến sự thay đổi độ tan của polyme và dược chất xảy ra nhanh chóng nên xuất hiện kết tủa nhỏ. Còn khi phối hợp pha nước vào pha dầu, độ tan của polyme và dược chất trong dung dịch này thay đổi chậm hơn, nên hỗn dịch thu được có cảm quan đạt yêu cầu. Do đó, nghiên cứu lựa chọn cách phối hợp pha nước vào pha dầu để tiếp tục bào chế tiểu phân nano.

Nồng độ polyme phải được lựa chọn vừa đủ để tạo tiểu phân nano. Nồng độ polyme thấp (1 mg/ml) không đủ để bao gói dược chất do đó một phần dược chất kết tụ lại làm tăng K_{TTP}. Nồng độ polyme cao (9 mg/ml) có thể làm cho lớp vỏ của tiểu phân dày lên, đồng thời polyme thừa trương nở và kết dính vào các tiểu phân làm tăng kích thước và giảm độ đồng đều giữa các tiểu phân. Mặt khác, khi sử dụng nồng độ polyme cao, độ nhớt của pha dầu tăng lên gây cản trở quá trình phân tán hai pha vào nhau. Do đó, kích thước và phân bố kích thước tiểu phân của trường hợp này lớn cũng như hiệu suất nano hóa thấp. Vì vậy, lựa chọn nồng độ polyme 5 mg/ml để bào chế tiểu phân nano thu được K_{TTP} và

hiệu suất nano hóa ổn định.

Khi tăng nồng độ chất diện hoạt Tween 80 từ 1% đến 5%, K_{TTP} tăng từ 201 nm đến 226 nm. 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, gây cản trở quá trình tạo thành các tiểu phân có kích thước nhỏ. Cũng do đó, PDI tăng dần khi tăng nồng độ chất diện hoạt. Mặt khác, hiệu suất nano hóa thay đổi không theo quy luật. Điều này có thể do nồng độ chất diện hoạt ảnh hưởng đến độ tan của hoạt chất nên ở các công thức có nồng độ Tween 80 là 4%, 5% thì hiệu suất nano hóa cao tuy nhiên kích thước và phân bố kích thước tiểu phân lại có giá trị cao. Do đó, nghiên cứu lựa chọn nồng độ chất diện hoạt tween 80 sử dụng là 1%.

Khi thay đổi tỷ lệ pha nước: pha dầu từ 1:1 lên 5:1, K_{TTP} tăng giảm không theo qui luật. Tuy nhiên, K_{TTP} có giá trị lớn trong các công thức có tỷ lệ pha nước: pha dầu cao. Điều này có thể do khi tăng tỷ lệ pha nước: pha dầu, thể tích pha dầu nhỏ nên nồng độ polyme tăng cao. Do đó, độ nhớt của pha dầu sẽ tăng làm tăng K_{TTP} và PDI [2]. Đồng thời, trong quá trình khuấy trộn với một lượng dung môi pha dầu nhỏ và tốc độ khuấy trộn không đổi sẽ làm tăng khả năng tạo bọt, cản trở sự phân tán của tiểu phân đồng thời làm thay đổi nhanh trạng thái bão hòa của DC trong hỗn hợp dung môi do đó K_{TTP} có xu hướng tăng. Khi giảm thể tích pha nước, sự khuấy trộn diễn ra dễ dàng hơn, bọt ít tạo ra nên K_{TTP} giảm [8]. Mặt khác, MTZ có khả năng tan trong nước. Vì vậy, khi tăng tỷ lệ pha nước, dược chất có thể bị hòa tan, gây hao hụt trong quá trình bào chế và hiệu suất nano hóa giảm. Do đó nghiên cứu lựa chọn tỷ lệ pha nước: pha dầu 1:1.

Khi tăng tỷ lệ polyme: dược chất từ 3:1 đến 9:1, K_{TTP} giảm từ 237,6 nm đến 201,9 nm đồng thời hiệu suất nano hóa tăng từ 15,99% đến 46,28%. Khi tăng tỉ lệ polyme: dược chất thì dược chất được bao gói tốt hơn do đó K_{TTP} giảm và hiệu suất nano hóa tăng lên. Do vậy, tỷ lệ polyme: dược chất là 9:1 được

lựa chọn để tiến hành bào chế tiểu phân nano.

Tiểu phân nano chứa MTZ cho thấy khả năng giải phóng dược chất kéo dài so với dạng nguyên liệu từ đó, giúp định hướng cho việc bào chế thành phẩm dạng gel dùng tại khoang miệng chứa tiểu phân nano MTZ. Phương trình Korsmeyer-Peppas mô tả tốt nhất động học giải phóng của dược chất có hệ số mũ khuếch tán n bằng 0,377 (dưới giá trị 0,43 đối với các mẫu có dạng hình cầu) chứng tỏ sự khuếch tán Fick là một trong cơ chế vận chuyển thuốc hoặc có thể là sự kết hợp của các cơ chế khuếch tán và ăn mòn polyme [9]. Ngoài ra, với độ tan của MTZ trong nước khoảng 10 mg/ml thì việc áp dụng ống ly tâm màng để đánh giá hàm lượng dược chất tự do từ đó làm cơ sở để tính toán hiệu suất nano hóa là hoàn toàn phù hợp trong nghiên cứu này do các tỉ lệ dược chất khảo sát đều nằm dưới giới hạn này.

Đây là một trong những nghiên cứu bước đầu

trong quá trình phát triển các dạng bào chế chứa tiểu phân nano trong điều trị viêm nha chu nói riêng và các bệnh nhiễm khuẩn sử dụng MTZ nói chung.

5. KẾT LUẬN

Đã đánh giá được ảnh hưởng của nồng độ polyme, nồng độ chất diện hoạt, tỷ lệ pha nước: pha dầu, tỷ lệ polyme: dược chất đến đặc tính của tiểu phân nano chứa MTZ. Từ đó, bào chế được tiểu phân nano chứa MTZ bằng phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi với kích thước tiểu phân là $201,9 \pm 5,6$ nm, tương đối đồng đều ($PDI = 0,092 \pm 0,014$) với hiệu suất nano hóa là $46,28 \pm 1,18\%$. Tiểu phân nano có khả năng giải phóng dược chất kéo dài (thời điểm 24h phần trăm giải phóng là $53,45\% \pm 1,49\%$). Phương trình Korsmeyer-Peppas mô tả tốt nhất động học giải phóng của dược chất từ tiểu phân nano MTZ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Macheras P., Iliadis A. (2006), "Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics", *Interdiscip. Appl. Math*, 30, pp. 3-14.
2. Madani F., Esnaashari S. S., Mujokoro B., et al. (2018), "Investigation of effective parameters on size of paclitaxel loaded plga nanoparticles", *Advanced pharmaceutical bulletin*, 8(1), pp. 77.
3. Magnusson I. (1998), "The use of locally-delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results", *Journal of Clinical Periodontology*, 25(11), pp. 959-963.
4. Muller M., Lindmark D. G., McLaughlin J. (1979), *Mode of action of metronidazole on anaerobic microorganisms*, Metronidazole. Proceedings of the 2nd international symposium on anaerobic infection. Geneva, April, pp. 221-8.
5. Nguyen H. T., Tran T. H., Kim J. O., et al. (2014), "Enhancing the in vitro anti-cancer efficacy of artesunate by loading into poly-D,L-lactide-co-glycolide (PLGA) nanoparticles", *Archives of Pharmacol Research*, 38(5), pp. 716-24.
6. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases ~ National Resource Center (2020), Oral Health and Bone Disease, Retrieved from <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/oral-health/oral-health-and-bone-disease> (12/09/2020).
7. Pegi Ahlin Grabnar J. K. (2011), "The manufacturing techniques of drug-loaded polymeric nanoparticles from preformed polymers", *Journal of Microencapsulation*, 28(4), pp. 323-335.
8. Sharma N. M. P., et al. (2015), "Effect of process and formulation variables on the preparation of parenteral paclitaxel-loaded biodegradable polymeric nanoparticles: A co-surfactant study", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 404-416.
9. Siepmann J., Göpferich A. (2001), "Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), pp. 229-247.