

ẢNH HƯỞNG CỦA TÁ DƯỢC TẠO GEL ĐẾN CÁC TÍNH CHẤT CỦA GEL NHũ TƯƠNG RUTIN

Hoàng Thị Minh Thu*, Hoàng Thúy Bình

Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

*Email: htmthu@bmtuvietnam.com

Ngày nhận bài: 13/6/2024

Ngày phản biện: 27/7/2024

Ngày duyệt đăng: 10/8/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Gel nhũ tương là dạng bào chế kết hợp giữa nhũ tương và gel, trong đó tá dược tạo gel là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến các tính chất của gel nhũ tương. Do đó việc khảo sát các tá dược tạo gel là vô cùng cần thiết trong quá trình xây dựng công thức của gel nhũ tương.

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược tạo gel đến các tính chất của gel nhũ tương chứa rutin. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nhũ tương chứa rutin được gel hóa với 2 loại tá dược tạo gel là carbopol 940 và poloxamer 407 với các tỷ lệ khác nhau. Đánh giá cảm quan, pH, kích thước giọt và khả năng giải phóng hoạt chất qua màng cellulose acetat 0,45 μm của nhũ tương và gel nhũ tương rutin. **Kết quả:** Nhũ tương rutin có màu vàng nhạt, pH 6,8; kích thước giọt khoảng 4,41 μm , lượng rutin giải phóng là 203,82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ sau 6 giờ. Gel nhũ tương sử dụng carbopol 940 màu trắng đục, đồng nhất, pH 6,37 - 6,82, kích thước giọt 6-9 μm , giải phóng hoạt chất khoảng 76% so với nhũ tương. Gel nhũ tương sử dụng poloxamer 407 có màu trắng đục, đồng nhất, pH 5,8 - 6,8; kích thước giọt 0,22 - 0,9 μm , giải phóng hoạt chất kém hơn so với gel sử dụng carbopol 940. **Kết luận:** Như vậy, tá dược tạo gel ảnh hưởng đến kích thước giọt và khả năng giải phóng hoạt chất của gel nhũ tương.

Từ khóa: Gel nhũ tương, rutin, kích thước giọt, giải phóng hoạt chất.

ABSTRACT

EFFECTS OF GELLING AGENT ON THE PROPERTIES OF EMULGEL CONTAINING RUTIN

Hoang Thi Minh Thu*, Hoang Thuy Binh

Buon Ma Thuot Medical University

Background: Emulgel is a dosage form combining emulsion and gel. Gelling agent effects to properties of emulgel. Therefore, investigating gelling agent is extremely necessary in the process of formulating emulgel. **Objectives:** To evaluate the influence of gelling agent on the properties of emulgel containing rutin. **Materials and methods:** The emulsion was prepared and incorporated in gel base (carbopol 940 and poloxamer 407). The formulations were evaluated for sensory, pH, droplet size and ability to release active ingredients through cellulose acetate 0.45 μm membrane. **Results:** The rutin emulsion was light yellow, pH 6.8; the droplet size was about 4.41 μm , the amount of rutin release after 6 hours was 203.82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Emulgel using carbopol 940 was milky white, pH 6.37 - 6.82, the droplet size was 6 - 9 μm , releasing about 76% of active ingredients compared to emulsion. Emulgel using poloxamer 407 was milky white, pH 5.8 - 6.8; the droplet size was 0.22 - 0.9 μm , amount of active ingredient release was fewer than emulgel using carbopol 940. **Conclusions:** Thus, gelling agent affected the droplet size and the ability to release the active ingredient of emulgel.

Keywords: Emulgel, rutin, droplet size, active ingredient release.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gel là dạng bào chế dùng trên da và niêm mạc là một trong những dạng bào chế phổ biến, mang lại cảm giác dễ chịu cho người dùng, giảm được các tác dụng phụ khi dùng toàn thân, và đạt được nồng độ cao tại nơi sử dụng. Tuy nhiên, nhược điểm của dạng gel là yêu cầu hoạt chất có tính thấm và độ tan tốt trong nước, khó áp dụng cho các hoạt chất ít tan trong nước như rutin. Một trong những giải pháp để có thể vượt qua nhược điểm này là kết hợp cấu trúc nhũ tương vào gel tạo dạng bào chế gel nhũ tương vừa giúp tải được các thuốc kỵ nước, vừa giúp tăng khả năng giải phóng hoạt chất, và tăng tính thấm qua da của sản phẩm, làm tăng hiệu quả điều trị. Hiện nay đang lưu hành các chế phẩm có cấu trúc gel nhũ tương với công dụng khác nhau như: giảm đau, kháng viêm, trị mụn 1.

Rutin là một flavonoid, được biết đến như một vitamin P tự nhiên, có nhiều tác dụng dược lý đã được chứng minh. Rutin sử dụng dưới dạng bôi ngoài da thể hiện tác dụng hỗ trợ điều trị nhiều bệnh: giãn tĩnh mạch ngoại biên, kháng viêm, kháng UV và chống oxy hóa 3. Việc tải rutin vào cấu trúc gel nhũ tương giúp phát triển thêm dạng bào chế dùng trên da. Tuy nhiên, các tính chất của gel nhũ tương rất dễ bị ảnh hưởng khi thay đổi công thức, đặc biệt là tá dược tạo gel. Do đó nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu đánh giá sự ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược tạo gel đến các tính chất của gel nhũ tương chứa rutin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Gel nhũ tương chứa rutin

- **Hóa chất:** Rutin nguyên liệu (số lô A0420212, Acros Organics, Mỹ), isopropyl myristat (Singapore), dầu bơ (Pressed Purity - Úc), capryol 90 (Gattefosé - Pháp), α -tocopherol (Singapore), tween 80 (Trung Quốc), span 80 (Trung Quốc), isopropyl alcol (Trung Quốc), carbopol 940 (Trung Quốc), poloxamer 407 (Trung Quốc), triethanolamin (Trung Quốc), methanol (Merk - Đức), acetonitril (Merk- Đức), acid acetic (Merk- Đức), nước cất (Fisher - Hàn Quốc).

- **Thiết bị sử dụng:** Bể ổn nhiệt Memmert WNB14 (Memmert, Đức), cân kỹ thuật (Ohaus, Trung Quốc), cân phân tích (Ohaus, Trung Quốc), thiết bị đo pH (Hannah, Trung Quốc), thiết bị khuấy từ gia nhiệt (Benchmark, Trung Quốc), thiết bị phân tích kích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical, Anh), hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Water e2695 (Water, Mỹ), tế bào khuếch tán Franz (Labsine, Mỹ).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Bào chế gel nhũ tương rutin

Công thức nhũ tương rutin đã được thiết kế trong các nghiên cứu sơ bộ trước đó. Tiếp tục điều chế 6 công thức gel nhũ tương chứa rutin, sử dụng 2 loại tá dược tạo gel là carbopol 940 và poloxamer 407 (bảng 1).

Bảng 1. Công thức bào chế 100 g gel nhũ tương rutin

Thành phần (g)	Công thức						
	Nhũ tương	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Rutin nguyên liệu*	0,183	0,183	0,183	0,183	0,183	0,183	0,183
Pha Dầu**	24,16	24,16	24,16	24,16	24,16	24,16	24,16
Propylen glycol	29,51	29,51	29,51	29,51	29,51	29,51	29,51
Isopropyl alcol	5	5	5	5	5	5	5
Chất nhũ hóa	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95
Eucalyptol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Poloxamer 407	-	9	7	-	-	3	1
Carbopol 940	-	-	-	0,3	0,2	0,1	0,2
Triethanolamin	-	-	-	vđ	vđ	vđ	vđ
Nước cất vừa đủ	100	100	100	100	100	100	100

* Lượng rutin nguyên liệu tương ứng 0,15 g rutin

**Hỗn hợp Capryol 90 - dầu bơ - isopropyl myristat - α - tocopherol (50:35:14:1,kl/kl)

Điều chế gel nền

Điều chế gel carbopol 940: Cân 1 g carbopol 940, phân tán từ từ vào vừa đủ 100 g nước cất, khuấy trên máy khuấy từ 15 phút. Để ít nhất 1 giờ ở nhiệt độ phòng để carbopol trương nở hoàn toàn, thu được gel carbopol 1%.

Điều chế gel poloxamer 407: Cân 24 g poloxamer 407 vào cốc có mỏ, thêm vừa đủ 100 g nước cất. Đậy kín bằng màng parafilm, để trong ngăn mát tủ lạnh 24 giờ để gel trương nở hoàn toàn, thu được gel poloxamer 24%.

Điều chế gel nhũ tương

Cân lượng rutin, pha Dầu, chất nhũ hóa, propylen glycol theo công thức. Đun nóng ở 80 °C, khuấy trong 10 phút để hòa tan rutin hoàn toàn, khuấy đến nguội. Phối hợp thêm dung dịch eucalyptol trong isopropyl alcol, khuấy trong 5 phút. Tính lượng nước cất còn thiếu trong công thức sau khi trừ đi lượng nước đã dùng trong gel nền. Thêm lượng nước cất còn thiếu, khuấy trong 15 phút, thu được nhũ tương (A).

Cân lượng gel nền cần thiết cho từng thí nghiệm, thêm vào nhũ tương (A), phân tán đến đồng nhất. Điều chỉnh pH bằng triethanolamin đối với các thí nghiệm sử dụng carbopol 940.

2.2.2. Đánh giá một số chỉ tiêu của gel

Đánh giá cảm quan: Ghi nhận màu sắc, mùi, thể chất của gel nhũ tương chứa rutin.

Độ đàn mỏng: Cân khoảng 1 g gel nhũ tương lên phiến kính, đặt một phiến kính khác (nặng 550 g) lên trên. Giữ yên 1 phút. Ghi nhận diện tích tản ra của khối gel, đánh giá cảm quan của phần gel tản ra.

pH: Cân 5 g gel nhũ tương, pha loãng vào vừa đủ 50 ml nước cất. Kiểm tra pH bằng máy đo pH.

Kích thước giọt: Đo kích thước giọt của gel nhũ tương bằng máy đo kích thước hạt Mastersizes 3000.

Khả năng giải phóng rutin: Khả năng giải phóng rutin ra khỏi gel nhũ tương được đánh giá qua màng cellulose acetat 0,45 μ m (Sartorius), diện tích 4,906 cm². Màng được gắn vào hệ thống tế bào khuếch tán Franz. Màng được hoạt hóa bằng cách ngâm trong dung môi ngăn nhận trong 30 phút trước khi sử dụng. Ngăn nhận chứa 12 ml hỗn hợp propylen glycol - đệm salin phosphat pH 6,8, (3:7, kl/kl). Ngăn cho chứa 1 g gel nhũ tương rutin. Dùng màng parafilm bịt kín khoang cho để tránh dung môi bay hơi. Hệ thống được duy trì

ở 32 °C bởi hệ thống hồi lưu nước, mẫu được lấy tại thời điểm 0,5; 1; 2; 4; 6 giờ. Mỗi lần lấy 0,7 ml dịch từ khoang nhận, và bổ sung dung môi ngay sau khi lấy. Luôn đảm bảo dung môi ở khoang nhận tiếp xúc với màng 4. Từ đó tính ra lượng rutin đã giải phóng trên một đơn vị diện tích màng theo công thức:

$$C_T = \frac{(C_t.V + v. \sum_{i=1}^{t-1} C_i)}{S} (\mu\text{g}/\text{cm}^2)$$

Trong đó:

C_T : Lượng rutin giải phóng qua một đơn vị diện tích màng tại thời điểm t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_t : Nồng độ mẫu thử tại thời điểm t ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

C_i : Nồng độ mẫu thử tại thời điểm i ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

V : Thể tích dung môi khoang nhận trong tế bào khuếch tán Franz (ml)

v : Thể tích lấy mẫu tại thời điểm i (ml)

Định lượng rutin: Hàm lượng rutin trong gel nhũ tương và lượng rutin trong mẫu giải phóng hoạt chất được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (Waters e2695), cột Phenomenex Luna C18 5 μm (4,6 x 250 mm), pha động gồm acetonitril - methanol - acid acetic 2% (10:20:70, tt/tt/tt), detector PDA đặt ở bước sóng 360 nm, nhiệt độ cột: 35 °C, tốc độ dòng: 1,0 ml/phút, thể tích tiêm mẫu là 10 μL 5, 6. Quy trình định lượng đã được thẩm định đầy đủ theo hướng dẫn của ICH 7.

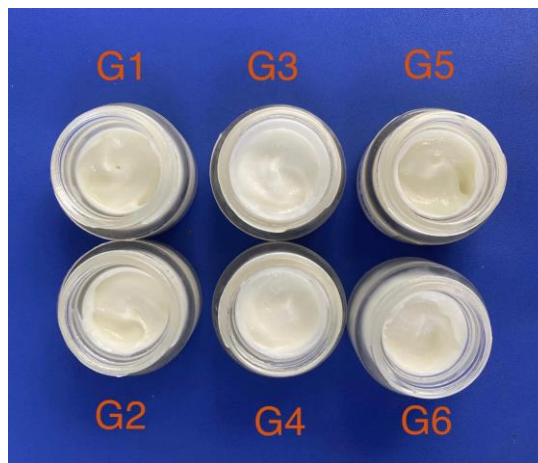
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá một số chỉ tiêu của gel

Nhũ tương rutin có màu vàng nhạt, đồng nhất (Hình 1). Các gel nhũ tương rutin khảo sát đều có màu trắng đục hoặc vàng nhạt, thể chất mềm mịn, đồng nhất (Hình 2).



Hình 1. Hình ảnh nhũ tương rutin



Hình 2. Hình ảnh các gel nhũ tương rutin

Một số tính chất khác của gel nhũ tương rutin được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Một số tính chất của gel nhũ tương rutin

	pH	Độ đàn mỏng (cm ²)	Kích thước giọt trung bình (µm)	Hàm lượng rutin so với yêu cầu (%)
Nhũ tương rutin	6,8	-	4,41 ± 0,047	102,5
G1	5,88	28,26	0,222 ± 0,007	97,1
G2	6,14	23,27	0,939 ± 0,002	99,2
G3	6,55	86,54	9,37 ± 0,229	100,3
G4	6,71	83,28	6,01 ± 0,193	101,7
G5	6,37	28,71	0,334 ± 0,005	97,1
G6	6,82	29,20	0,381 ± 0,002	101,0

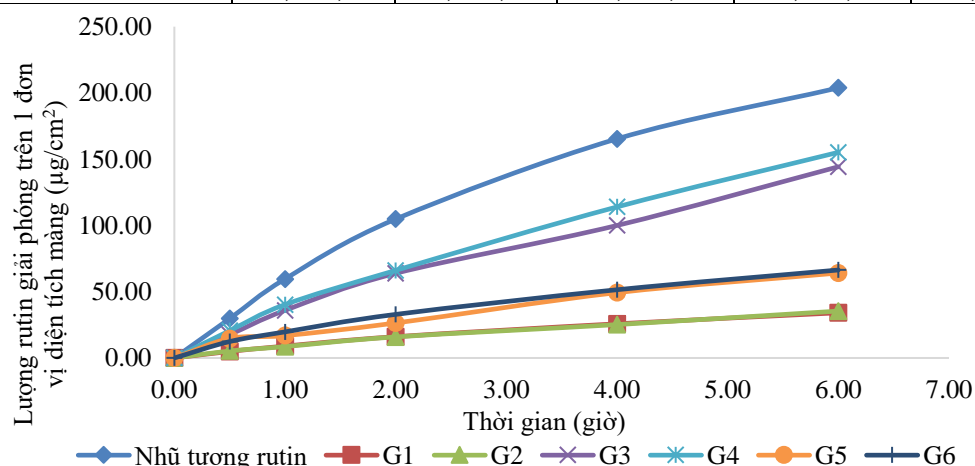
Nhận xét: Các gel nhũ tương rutin khảo sát đều có màu trắng đục hoặc vàng nhạt, thể chất mềm mịn, đồng nhất, đạt hàm lượng rutin từ 97 đến 102 % so với hàm lượng yêu cầu, pH 5,8 - 6,9, kích thước giọt trung bình dưới 10 µm. Độ đàn mỏng của các gel có sử dụng poloxamer 407 (G1, G2, G5, G6) nhỏ hơn so với gel chỉ sử dụng carbopol 940 (G3, G4).

3.2. Đánh giá khả năng giải phóng rutin qua màng

Đánh giá tốc độ giải phóng hoạt chất của các gel nhũ tương rutin và nhũ tương rutin, kết quả trình bày trong Bảng 3 và Biểu đồ 1.

Bảng 3. Khả năng giải phóng hoạt chất của nhũ tương và các gel nhũ tương khảo sát

Công thức	Lượng rutin giải phóng trên 1 đơn vị diện tích màng tại các thời điểm (µg/cm ²)				
	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ
Nhũ tương rutin	29,71±3,35	59,63±2,76	104,81±4,16	165,35±2,21	203,82±1,69
G1	4,9±1,01	9,0±1,20	16,1±2,18	25,8±1,22	34,1±1,90
G2	5,3±1,34	8,6±2,53	15,9±2,09	25,2±,354	35,4±1,11
G3	17,6±3,14	35,9±3,27	63,9±4,18	100,3±3,20	144,3±3,21
G4	20,6±3,52	40,3±2,75	66,1±3,79	114,0±4,52	155,2±1,43
G5	14,7±2,78	16,9±1,64	26,4±1,00	49,3±1,73	64,1±4,26
G6	12,4±3,65	19,7±2,03	32,9±2,98	51,5±4,11	66,4±1,04



Biểu đồ 1. Biểu đồ giải phóng rutin qua màng của nhũ tương và các gel khảo sát

Nhận xét: Khi tạo gel, khả năng giải phóng hoạt chất giảm so với nhũ tương. Khi sử dụng riêng carbopol 940 thì gel có độ dày mỏng lớn ($83 - 86 \text{ cm}^2$), kích thước giọt lớn hơn so với nhũ tương ($6 - 9 \mu\text{m}$), khả năng giải phóng hoạt chất của gel tốt nhất (khoảng 76% so với nhũ tương). Sử dụng trắc nghiệm thống kê ANOVA một yếu tố để so sánh khả năng giải phóng hoạt chất của gel carbopol 0,3 % (G3) và 0,2 % (G4). Kết quả cho thấy tại thời điểm 0,5 đến 2 giờ, khả năng giải phóng hoạt chất của hai gel khác nhau không có ý nghĩa thống kê, tại 4 và 6 giờ, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê. Vậy khả năng giải phóng hoạt chất tỷ lệ nghịch với nồng độ carbopol 940 sử dụng. Poloxamer 407 cho gel có độ dày mỏng nhỏ ($23 - 28 \text{ cm}^2$), kích thước giọt nhỏ hơn so với nhũ tương ($0,22 - 0,94 \mu\text{m}$), khả năng giải phóng hoạt chất rất kém, kể cả khi đã giảm nồng độ gel từ 9% (G1) xuống 7% (G2), hay phối hợp với carbopol 940 (G5, G6). Khi phối hợp carbopol và poloxamer (G5, G6), có thể sử dụng lượng poloxamer ít hơn nhưng vẫn đạt thể chất mong muốn và kích thước giọt giảm mạnh, tuy nhiên lượng hoạt chất giải phóng tại 6 giờ vẫn thấp hơn so với G3 và G4.

IV. BÀN LUẬN

Khi carbopol 940 được phân tán sẽ có pH acid (do carbopol có bản chất là polyacrylic acid). Ở pH acid, carbopol tồn tại dưới dạng dung dịch cao phân tử lỏng lẻo, khi trung hòa bằng các chất kiềm mới hình thành ma trận liên kết, tạo thành khối gel. Carbopol có khả năng tạo gel ở nồng độ rất nhỏ từ 0,1 % ma trận tạo thành có cấu trúc lỏng lẻo nên được chất có thể dễ dàng giải phóng ra khỏi cấu trúc gel. Trong nghiên cứu của tác giả Noor M Daood và cộng sự cũng cho thấy khi sử dụng carbopol 940 1,5%, khả năng giải phóng hoạt chất cao hơn so với khi sử dụng HPMC 1% và 2% 9.

Ở nhiệt độ thấp $0 - 4 \text{ }^\circ\text{C}$, các phân tử poloxamer được bao quanh bởi lớp hydrat hóa, nên thể chất lỏng, khi tăng nhiệt độ sẽ gây ra sự đứt gãy liên kết hydro giữa dung môi và chuỗi ưa nước của polyme. Quá trình này có lợi cho sự tương tác kỵ nước giữa các đuôi kỵ nước của chuỗi polyme và hình thành các micelle. Sự gia tăng nhiệt độ làm cho các micelle được sắp xếp lại thành cấu trúc hình khối và sau đó tạo thành cấu trúc lục giác, tạo gel có cấu trúc vững chắc 10. Các giọt nhũ tương được giữ lại trong cấu trúc tạo ra bởi các micelle này, do đó kích thước giọt trong gel nhũ tương giảm mạnh, và hoạt chất khó giải phóng ra khỏi dạng thuốc. Vì vậy, gel poloxamer có tiềm năng để áp dụng cho các thuốc phóng thích chậm, kéo dài. Ricci E. J. và cộng sự đã nghiên cứu thuốc tiêm lidocain có bổ sung thêm poloxamer 407, kết quả cho thấy sử dụng poloxamer 407 giúp kéo dài thời gian lưu của lidocain tại chỗ tiêm, duy trì sự giải phóng thuốc chậm và tăng hiệu quả điều trị 11.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã khảo sát sự ảnh hưởng của 2 tá dược tạo gel là carbopol 940 và poloxamer 407 các tính chất của gel nhũ tương chứa rutin. Kết quả cho thấy tá dược tạo gel ảnh hưởng đến độ dày mỏng, kích thước giọt và khả năng giải phóng hoạt chất của gel nhũ tương rutin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Devi Suman, Sangeeta and Kumari Beena. Emugel for topical drug delivery: A novel approach. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2020. 11(03). 104-114. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0165>.

2. Sabalingam Sriaandhal & Siriwardhene Malitha. A review on emerging applications of emulgel as topical drug delivery system. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2022.13, 452-463. doi:10.30574/wjarr.2022.13.1.0048.
 3. Negahdari R., Bohlouli S., Sharifi S., Maleki Dizaj S., Rahbar Saadat Y., Khezri K. Raeesi S. Therapeutic benefits of rutin and its nanoformulations. *Phytotherapy Research*. 2020. 35(4), 1719–1738. doi:10.1002/ptr.6904.
 4. Lê Hậu, Lê Thị Thu Vân, Lê Minh Quân, Trần Văn Thành. Thử nghiệm hoà tan trong nghiên cứu phát triển và sản xuất dược phẩm. NXB Y học. 2021. 215 - 229.
 5. Q Wang, C Hu, A Zoghbi, J Huang, Q Xia. Oil-in-oil-in water pre-double emulsions stabilized by nonionic surfactants and silica particles: A new approach for topical application of rutin. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.067>
 6. SM Pyo, M Meinke, CM Keck, RH Müller. Rutin - Increased Antioxidant Activity and Skin Penetration by Nanocrystal Technology (smartCrystals). *Cosmetics 2016*. 2016. 3(9), doi:10.3390/cosmetics3010009.
 7. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and methodology, Q2(R1). 2014. 1-18.
 8. Safitri, Fenny & Nawangsari, Desy & Febrina, Dina. Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. *Advances in Health Sciences Research*. 2021. 34, doi: 10.2991/ahsr.k.210127.018
 9. Daood, N. M., Jassim, Z. E., Gareeb, M. M., & Zeki, H. I. B. A. Studying the effect of different gelling agent on the preparation and characterization of metronidazole as topical emulgel. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2019. 12, 571-577. DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i3.31504>.
 10. Y Chen, JH Lee, M Meng, N Cui, CY Dai et al. An Overview on Thermosensitive Oral Gel Based on Poloxamer 407. *Materials 2021*. 2021. 14. 4522. <https://doi.org/10.3390/ma14164522>
 11. EJ Ricci, LO Lunardi, DMA Nanclares, JM Marchetti. Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005. 288(2), 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.09.028>.
-