Nghiên cứu bào chế *in situ* gel moxifloxacin dùng cho khoang miệng

Dương Thị Hồng Ánh, Phạm Huy Hà
Trường Đại học Dược Hà Nội
** Tác giả liên hệ: anhdth@hup.edu.vn*
(Ngày gửi đăng: 09/3/2022 – Ngày duyệt đăng: 23/5/2022)

SUMMARY

Formulations of in situ gels containing moxifloxacin for treatment of oral cavity diseases were investigated. Moxifloxacin in situ gels were prepared with poloxamer 407 and Hydroxypropyl methyl cellulose K4M or Hydroxy ethyl cellulose polymer as the temperature sensitive and mucoadhesive, respectively. The obtained in situ gels were characterized for clarity, pH, solution-gel transition temperature, rheological behaviours, mucoadhesive properties and in vitro drug release. The most satisfactory formulation containing Poloxamer 407 - 18.0 % (w/w) and Hydroxy propyl methyl celulose K4M - 0.5 % (w/w) exhibited expectative characteristics for further development of periodontal drug delivery systems.

Từ khóa: *in situ gel, moxifloxacin, poloxamer*

Đặt vấn đề

Moxifloxacin (MOX) là kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolon thế hệ thứ 4, có tác dụng trên nhóm vi khuẩn Gram âm và kỵ khí. Moxifloxacin đã được chứng minh tác dụng trên nhóm vi khuẩn khu trú ở khoang miệng gây ra bệnh nha chu [4].

Viêm nha chu là một bệnh phổ biến ở khoang miệng. Một số dạng bào chế thường được sử dụng như dung dịch súc miệng, gel, miếng dán… Những dạng bào chế này có nhược điểm khó lấp đầy túi nha chu, gây khó chịu cho người sử dụng, khả năng lưu giữ kém, sinh khả dụng không cao… *In situ* gel là dạng bào chế dùng cho khoang miệng có thể chất lỏng ở điều kiện bảo quản, chuyển thể thành gel khi đưa vào túi nha chu dưới tác động của các điều kiện sinh lý tại chỗ. Dạng bào chế này được hướng đến với tiềm năng ứng dụng cao giúp khắc phục các nhược điểm trên nhờ khả năng dễ dàng được đưa vào và lấp đầy túi nha chu, tạo cảm giác dễ chịu cho người dùng và khả năng lưu giữ tốt [2], [8].

Tại Việt Nam, Đỗ Thị Kim Oanh và cộng sự đã nghiên cứu bào chế *in situ* gel nhỏ mắt [1]. Đối với đường dùng tại khoang miệng, hiện chưa có nghiên cứu nào về dạng bào chế *in situ* gel được thực hiện. Xuất phát từ những vấn đề trên, bài báo này trình bày nghiên cứu với mục tiêu: Xây dựng được công thức bào chế *in situ* gel moxifloxacin dùng cho khoang miệng.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

Moxifloxacin hydroclorid (MOX) (Trung Quốc, BP2014), poloxamer 407 (P407) (Mỹ, 2014), Hydroxypropyl methylcellulose K4M (HPMC K4M) (Trung Quốc, EP 6.3), hydroxyethyl cellulose (Trung Quốc, EP 6.0), methyl paraben, propyl paraben, kali dihydrophosphat, natri hydroxyd (Trung Quốc, USP 40) và nước tinh khiết (DĐVN V).

Thiết bị nghiên cứu

Máy đo lưu biến Discovery Hybrid Rheometer HR-1 (Mỹ), hệ thống đánh giá giải phóng thuốc qua màng Hanson Research (Mỹ), máy quang phổ UV-Vis HITACHI U-5100 (Nhật), máy đo độ bền gel Texture Analyzer CT3 1500 (Mỹ), máy đo pH Mettler Toledo (Nhật), máy khuấy từ Wisd MSH – 20A (Hàn Quốc), bể siêu âm Ultrasonic Sartorius (Đức); Màng lọc cellulose acetat kích thước lỗ xốp 0,45 µm (Đức).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp bào chế

Các mẫu in situ gel moxifloxacin được bào chế với thành phần ở bảng 1.

Bảng 1. Thành phần các mẫu in situ gel moxifloxacin

STT	Thành phần	Lượng
1	Moxifloxacin hydroclorid	87 mg
2	Poloxamer 407	Khảo sát
3	Hydroxy propyl methyl cellulose K4M	Khảo sát
4	Hydroxy ethyl cellulose	Khảo sát
5	Methyl paraben	36 mg
6	Propyl paraben	4 mg
7	Nước tinh khiết	vừa đủ 20 g

Quy trình bào chế: Đong khoảng 16 mL nước tinh khiết, đun nóng đến khoảng 80 ˚C. Hòa tan hoàn toàn methyl paraben, propyl paraben và 1 g P407 vào nước bằng cách khuấy từ liên tục trong 15 phút, tốc độ 100 vòng/phút. Ngừng gia nhiệt, cân và thêm từ từ polyme kết dính sinh học (HPMC K4M hoặc HEC) vào, khuấy từ cho polyme phân tán đều. Để nguội về nhiệt độ phòng. Bổ sung nước tinh khiết, khuấy từ liên tục 1 giờ, tốc độ 100 vòng/phút. Bọc kín và bảo quản qua đêm trong tủ lạnh 2 – 8 ˚C cho polyme trương nở hoàn toàn.

Phân tán lượng P407 còn lại vào, ngâm trương nở qua đêm trong tủ lạnh 2 – 8 ˚C để polyme trương nở hoàn toàn tạo dung dịch. Lấy mẫu đã trương nở hoàn toàn ra khỏi tủ lạnh, khuấy từ tốc độ 100 vòng/phút đến khi đồng nhất. Hòa tan MOX vào dung dịch polyme lạnh, khuấy từ tốc độ 100 vòng/phút đến khi thu được *in situ* gel đồng nhất.

Phương pháp đánh giá

Hình thức: Màu sắc, độ trong các mẫu in situ gel xác định bằng mắt thường trên nền trắng ở 10 ˚C và 37 ˚C.

Đánh giá pH: Sử dụng máy đo pH ở nhiệt độ 25 ± 1 °C, đo 3 lần và lấy kết quả trung bình.

Xác định nhiệt độ tạo gel

Phép đo lưu biến sử dụng thiết bị kiểu côn - đĩa với đường kính côn 40 mm, góc côn 4˚1'18", khoảng cách đĩa trên và dưới là 108 µm. Các mẫu đo được ổn định ở nhiệt độ thực hiện phép đo trong khoảng 60 giây. Lượng mẫu cần dùng khoảng 1,2 mL.

Để xác định nhiệt độ tạo gel T_g, mẫu được đo ở chế độ đo dao động quét nhiệt độ (oscillation temperature sweep) trong khoảng nhiệt độ 15 – 40 ˚C với tốc độ gia nhiệt 1oC/phút, mức độ biến dạng trượt 0,1 % và tần số dao động 1 Hz. Theo dõi sự thay đổi của giá trị mô-đun đàn hồi G' và mô-đun nhớt G" theo nhiệt độ, nhiệt độ tạo gel của mẫu được xác định là nhiệt độ mẫu đã chuyển hoàn toàn sang thể gel với G' > G" và G' ổn định ở nhiệt độ lớn hơn.

Đánh giá tính xúc biến

Tính xúc biến của các mẫu được xác định bằng cách thực hiện phép đo dao động theo thời gian (oscillation time) ở 37 ˚C với 3 giai đoạn liên tiếp.

+ Giai đoạn 1 (60 giây): mức độ biến dạng trượt γ = 0,1 % và tần số dao động f = 1 Hz; đo được độ nhớt phức hợp trung bình η_1*.

+ Giai đoạn 2 (6 giây): mức độ biến dạng trượt lớn γ = 100 % và tần số dao động f = 1 Hz; đo được độ nhớt phức hợp trung bình η_2*.

+ Giai đoạn 3 (180 giây): mức độ biến dạng trượt γ = 0,1 % và tần số dao động f = 1 Hz; đo được độ nhớt phức hợp trung bình η_3*.

Đánh giá khả năng kết dính sinh học

Chỉ số kết dính sinh học của các mẫu *in situ* gel được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị đo độ bền gel Texture analyzer CT3 1500. Niêm mạc lợn được tách ra từ hàm dưới của lợn trong vòng 5 giờ kể từ khi lợn chết và được bảo

quản ở -3 ˚C. Trước khi tiến hành thí nghiệm, niêm mạc được rã đông ở nhiệt độ thường, sau đó ngâm trong nước muối sinh lý trong 30 phút và được cố định ở khối trụ phía trên.

Chỉ số kết dính sinh học được đánh giá dựa trên nghiên cứu của Jone S. và cộng sự kết hợp với điều kiện thực tế tại phòng thí nghiệm [5]. *In situ* gel được điều nhiệt tới 37 ˚C và dàn mỏng thành một lớp bề dày 4 mm trên đĩa petri cố định phía dưới. Phép đo được thực hiện ở chế độ đo Tension với khoảng cách biến dạng không đổi 40 mm, tốc độ 3 mm/giây. Niêm mạc miệng lợn được gắn vào probe đường kính 15 mm và hạ xuống từ từ, sau đó tiếp xúc và nhấc ra khỏi *in situ* gel. Kết quả thu được lực lớn nhất P là lực dùng để tách niêm mạc ra khỏi *in situ* gel sau khi tiếp xúc. Mỗi mẫu *in situ* gel được tiến hành đo 2 lần và lấy kết quả trung bình.

Hình 1: Thiết bị thử đặc tính kết dính sinh học

Phương pháp định lượng

MOX được định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV – VIS với bước sóng cực đại 289 nm. Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách hòa tan hoàn toàn khoảng 1,00 g *in situ* gel bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 trong bình định mức 100 mL, hút chính xác 10,00 mL dịch pha loãng vào bình định mức 100 mL bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Tính toán lượng dược chất có trong in situ gel bằng cách so sánh với mẫu chuẩn.

Đánh giá khả năng giải phóng dược chất in vitro

Phần trăm dược chất giải phóng được đánh giá thông qua hệ thống đánh giá giải phóng thuốc qua màng Hanson Research với màng giải phóng cellulose acetat kích thước lỗ xốp 0,45 µm. Môi trường khuếch tán là 7 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 duy trì ở 37 ± 1 ˚C. Diện tích bề mặt khuếch tán là 0,875 cm^2. Tốc độ khuấy từ là 100 vòng/phút. Khối lượng mẫu 0,4 g *in situ* gel.

Mẫu được lấy ở các thời điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6 giờ, mỗi lần lấy 1 mL dung dịch trong ngăn nhận đồng thời bổ sung 1 mL môi trường khuếch tán mới có nhiệt độ 37 ± 1 ˚C. Mẫu lấy ra được pha loãng trong bình định mức 25 mL bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và định lượng bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis với mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8 ở bước sóng 289 nm. Từ đó tính ra phần trăm moxifloxacin giải phóng bằng cách so sánh với mẫu chuẩn.

So sánh 2 đồ thị giải phóng:

Trị số f_2 đặc trưng cho sự giống nhau giữa 2 đồ thị được tính theo công thức:

$$f_2 = 50 \log \{[1 + 1/n \sum(R_t - T_t)^2]^{-0,5} \times 100\}$$

Trong đó: n là số điểm lấy mẫu, R_t và T_t là % dược chất giải phóng tại thời điểm t. Hai mẫu được coi là tương đương về giải phóng khi giá trị f_2 trong khoảng từ 50 đến 100.

Bảng 2. Thành phần các mẫu in situ gel moxifloxacin

CT	MOX (% kl/kl)	P407 (% kl/kl)	HPMC K4M (% kl/kl)	HEC (% kl/kl)
F1	0,4	16,0	0,5	-
F2	0,4	16,0	1,0	-
F3	0,4	16,0	-	0,5
F4	0,4	16,0	-	1,0
F5	0,4	18,0	0,5	-
F6	0,4	18,0	1,0	-
F7	0,4	18,0	-	0,5
F8	0,4	18,0	-	1,0
F9	0,4	18,0	-	-

Xử lý số liệu

Các số liệu thống kê được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Mỗi thí nghiệm được thực hiện 2-3 lần, lấy kết quả trung bình.

Kết quả nghiên cứu

Ảnh hưởng của polyme đến nhiệt độ tạo gel, độ nhớt và độ đàn hồi

Các mẫu *in situ* gel được bào chế theo phương pháp được mô tả ở trên với thành phần thay đổi được thể hiện ở bảng 2.

Các mẫu *in situ* gel được xác định nhiệt độ tạo gel theo phương pháp trình bày ở trên. Kết quả xác định nhiệt độ tạo gel, mô-đun đàn hồi G', độ nhớt phức hợp η* ở 37 ˚C của các mẫu *in situ* gel được trình bày trong bảng 3.

Kết quả ở bảng 3 cho thấy các mẫu *in situ* gel có nhiệt độ tạo gel trong khoảng 22 - 28 ˚C.

Về tỷ lệ P407: Các mẫu F5, F6, F7 và F8 sử dụng 18,0 % P407 có độ nhớt phức hợp, mô-đun đàn hồi cao hơn 1,3-1,5 lần và nhiệt độ tạo gel thấp hơn mẫu sử dụng 16 % P407 tương ứng (F1, F2, F3 và F4).

Về loại polyme kết dính sinh học: Với cùng tỷ lệ P407 và polyme phối hợp, khi so sánh các cặp mẫu F1 – F3, F2 – F4, F5 – F7, F6 – F8, nhận thấy các mẫu sử dụng HEC có độ nhớt và độ đàn hồi cao hơn, đồng thời có nhiệt độ tạo gel thấp hơn các mẫu sử dụng HPMC K4M.

Về tỷ lệ polyme kết dính sinh học: Với cùng tỷ lệ P407, khi so sánh các cặp mẫu F1 – F2, F3 – F4, F5 – F6, F7 – F8, nhận thấy các mẫu sử dụng tỷ lệ chất kết dính sinh học HPMC K4M hoặc HEC 1,0 % có độ đàn hồi và độ nhớt cao hơn các mẫu sử dụng cùng loại polyme kết dính nhưng tỷ lệ thấp hơn (0,5 %).

Vì vậy, các công thức F5, F6, F7, F8 được lựa chọn để tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

Ảnh hưởng của polyme đến tính lưu biến

Các mẫu *in situ* gel F5, F6, F7 và F8 được đánh giá khả năng phục hồi độ nhớt phức hợp, kết quả trình bày trong bảng 4 và hình 2.

Kết quả phép đo cho thấy: Cả bốn mẫu đều thể hiện tính xúc biến. Ở giai đoạn 1, với mức độ biến dạng trượt nhỏ, độ nhớt phức hợp của các mẫu ổn định ở giá trị khá cao (khoảng 2020 – 2370 Pa.s). Ở giai đoạn 2, mức độ biến dạng trượt lớn, độ nhớt của các mẫu giảm mạnh (khoảng 1 – 4 Pas). Ở giai đoạn 3, mức độ biến dạng trượt nhỏ lại, độ nhớt phức hợp của các mẫu đều phục hồi (70,65 ± 0,05 % đến 93,74 ± 0,08 % độ nhớt ban đầu). Mẫu F5, F6 có thể nhanh chóng phục hồi 89,62 ± 0,05 % và 93,74 ± 0,08 % độ nhớt phức hợp ngay khi độ biến dạng trượt giảm trở lại và phục hồi hoàn toàn (99 % - 100 %) ở cuối giai đoạn 3. Tính chất này giúp gel có khả năng lưu trữ tốt hơn tại túi nha chu. Mẫu F7, F8 có mức độ phục hồi độ nhớt ở cuối giai đoạn 3 thấp (chỉ khoảng 76 %), tốc độ phục hồi độ nhớt chậm hơn đáng kể các mẫu F5 và F6.

Ảnh hưởng của polyme đến khả năng kết dính sinh học

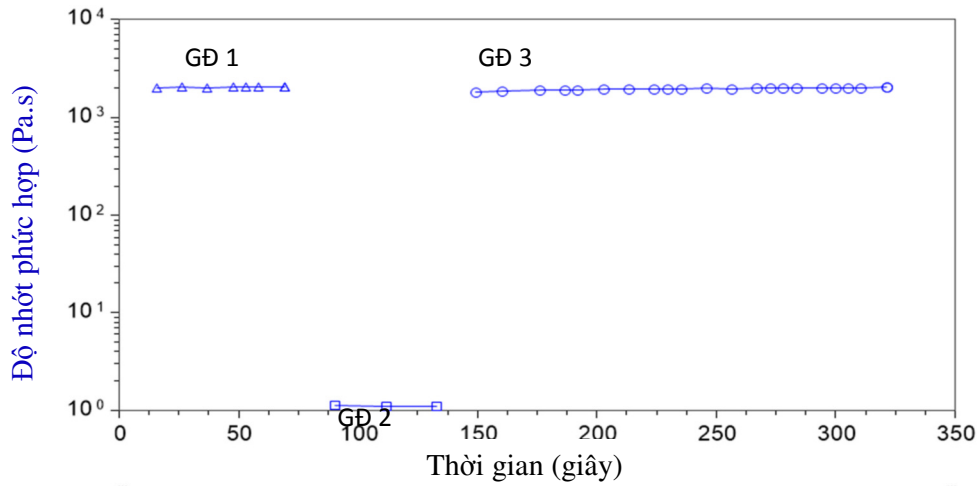
Bảng 3. Kết quả đánh giá một số đặc tính lưu biến của các mẫu in situ gel

CT	pH	Hình thức	Nhiệt độ tạo gel (˚C)	Mô-đun đàn hồi G' ở 37˚C (10^3 Pa)	Độ nhớt phức hợp η* ở 37˚C (10^3 Pa.s)
F1	5,39 ± 0,03	Trong suốt, vàng nhạt	27,95 ± 0,02	10,09 ± 0,18	1,61 ± 0,03
F2	5,41 ± 0,01	Trong suốt, vàng nhạt	27,01 ± 0,00	11,71 ± 0,26	1,87 ± 0,04
F3	5,35 ± 0,01	Trong suốt, vàng nhạt	26,00 ± 0,01	12,20 ± 0,25	1,92 ± 0,04
F4	5,25 ± 0,03	Trong suốt, vàng nhạt	26,02 ± 0,03	12,85 ± 0,30	2,06 ± 0,05
F5	5,60 ± 0,02	Trong suốt, vàng nhạt	24,01 ± 0,00	15,55 ± 0,50	2,48 ± 0,08
F6	5,57 ± 0,03	Trong suốt, vàng nhạt	24,02 ± 0,01	16,40 ± 0,25	2,61 ± 0,04
F7	5,39 ± 0,02	Trong suốt, vàng nhạt	24,02 ± 0,01	15,65 ± 0,17	2,50 ± 0,03
F8	5,38 ± 0,03	Trong suốt, vàng nhạt	22,02 ± 0,02	18,08 ± 0,77	2,89 ± 0,12

Bảng 4. Sự phục hồi độ nhớt phức hợp theo thời gian của in situ gel

Công thức	Độ nhớt phức hợp GĐ 1 (10^3 Pa.s)	Độ nhớt phức hợp khi bắt đầu GĐ 3 so với GĐ 1 (%)	Thời gian phục hồi 80% độ nhớt phức hợp GĐ 1 (giây)	Thời gian phục hồi 90% độ nhớt phức hợp GĐ 1 (giây)	Khả năng phục hồi sau 180 giây so với độ nhớt phức hợp ban đầu (%)
F5	2,02 ± 0,02	89,62 ± 0,05	16 ± 0,02	27 ± 0,02	100,35 ± 0,02
F6	2,16 ± 0,00	93,74 ± 0,08	20 ± 0,04	20 ± 0,02	99,05 ± 0,02
F7	2,18 ± 0,02	67,56 ± 0,10	-	-	75,76 ± 0,03
F8	2,37 ± 0,01	70,65 ± 0,05	-	-	76,02 ± 0,03

Chú thích: "-" không thể phục hồi.



Hình 2. Đồ thị xác định khả năng phục hồi độ nhớt với mức độ biến dạng trượt lớn của mẫu F5

Các mẫu F5, F6, F7, F8, F9 được đánh giá khả năng kết dính sinh học theo phương pháp trình bày ở trên. Kết quả được trình bày ở bảng 5.

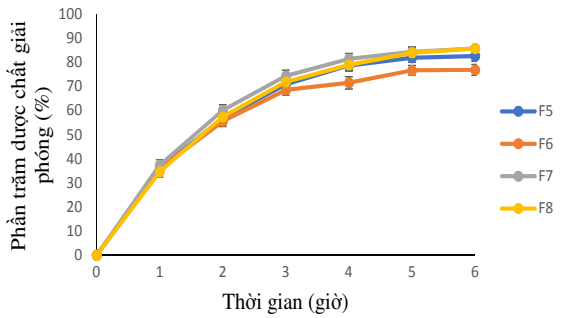
Bảng 5. Kết quả đo chỉ số kết dính sinh học của các mẫu F5, F6, F7 và F8 (n = 2)

Công thức	Tỷ lệ polyme (% kl/kl)			Lực giật mạnh nhất (10^{-3} N)	Chỉ số kết dính sinh học (10^{-3} N/cm²)
	P407	HPMC K4M	HEC		
F5	18,0	0,5	-	314 ± 11	255,3 ± 0,9
F6	18,0	1,0	-	368 ± 14	299,2 ± 1,1
F7	18,0	-	0,5	314 ± 14	255,3 ± 1,1
F8	18,0	-	1,0	338 ± 20	274,8 ± 1,6
F9	18,0	-	-	297 ± 10	241,5 ± 0,8

Chỉ số kết dính sinh học của mẫu F5, F6, F7, F8 (có phối hợp polyme kết dính sinh học) đều cao hơn mẫu F9 (không phối hợp polyme kết dính sinh học) chứng tỏ tác dụng cải thiện khả năng kết dính sinh học của HPMC K4M và HEC. Đồng thời, việc sử dụng tỷ lệ polyme kết dính sinh học cao hơn làm tăng chỉ số kết dính sinh học của mẫu, thể hiện qua F6 và F8 dính tốt hơn F5 và F7.

Ảnh hưởng của polyme đến khả năng giải phóng dược chất in vitro

Các mẫu mẫu in situ gel được đánh giá khả năng giải phóng dược chất in vitro theo phương pháp mô tả ở trên. Kết quả dược chất giải phóng được thể hiện trong hình 3.



Hình 3. Đồ thị giải phóng dược chất của các mẫu F5, F6, F7 và F8 (n=3)

Kết quả ở hình 3 cho thấy: Sau 6 giờ, tất cả các mẫu đều có tỷ lệ dược chất giải phóng tương đối cao. Phần trăm giải phóng dược chất giữa các mẫu F5 và F6 (f_2 = 68,6) và giữa các mẫu F7 và F8 (f_2 = 82,4) không khác nhau đáng kể (f_2 = 82,4). Tuy nhiên, phần trăm giải phóng dược chất sau 6 giờ của các mẫu F5 (82,6 ± 2,2 %), F7 (85,7 ± 1,9 %) và F8 (85,2 ± 2,0 %) cao hơn so với F6 (76,9 ± 1,8 %).

Từ các kết quả trên, mẫu bào chế theo công thức F5 (chứa 18,0 % P407 và 0,5 % HPMC K4M) có khả năng phục hồi độ nhớt phức hợp và giải phóng dược chất *in vitro* tốt nên được lựa chọn.

Bàn luận

Về nhiệt độ tạo gel, độ nhớt và độ đàn hồi: P407 có đặc tính tồn tại độc lập trong dung dịch ở dạng các chuỗi polyme thẳng ở nhiệt độ thấp. Khi tăng nhiệt độ, các phân tử tập hợp lại với nhau tạo thành micel. Hiện tượng này được giải thích do chuỗi poly propylenoxid kỵ nước bị mất nước, tăng liên kết với nhau và quay vào phía trong micel, hai đầu thân nước hướng ra ngoài. Tỷ lệ polyme P407 sử dụng ảnh hưởng đến sự hình thành micel nên ảnh hưởng đến đặc tính *in situ* gel. Khi đạt tới nhiệt độ xác định, mật độ micel đủ lớn khiến chúng liên kết với nhau và hình thành gel [3]. Tỷ lệ P407 càng lớn, nhiệt độ tạo gel càng giảm. Kết quả nghiên cứu cho thấy các mẫu *in situ* gel với tỷ lệ P407 18,0 % có độ nhớt, độ đàn hồi tốt hơn và nhiệt độ tạo gel giảm so với mẫu gel chứa 16,0 %. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Jone D. S. và cộng sự [5]. Do khả năng kết dính sinh học yếu, P407 thường được phối hợp với các chất kết dính sinh học [7]. Việc phối hợp thêm các polyme kết dính sinh học (HPMC K4M hoặc HEC) trong mẫu *in situ* gel có thể ảnh hưởng đến nhiệt độ tạo gel. Nếu sử dụng polyme kết dính sinh học HPMC K4M, gel tạo thành có nhiệt độ tạo gel cao hơn nhưng độ nhớt và độ đàn hồi thấp hơn so với khi phối hợp HEC. Khi tăng tỷ lệ polyme kết dính sinh học (HPMC K4M hoặc HEC) làm tăng độ nhớt và độ đàn hồi của gel nhưng ít ảnh hưởng đến nhiệt độ tạo gel.

Về tính lưu biến: In situ gel ổn định trong túi nha chu luôn có khả năng chịu tác động của các ngoại lực. Ngoại lực này có thể gây ra biến dạng lớn làm mẫu mất đi độ nhớt trong một khoảng thời gian và giảm khả năng lưu giữ. Việc xác định tính lưu biến của chế phẩm giúp đánh giá khả năng lưu trữ, khả năng phục hồi độ nhớt sau khi chịu tác dụng của tốc độ trượt lớn. Kết quả nghiên cứu cho thấy: khi phối hợp HPMC K4M, *in situ* gel có khả năng phục hồi độ nhớt hoàn toàn sau khoảng thời gian ngắn. Còn các mẫu *in situ* gel chứa HEC có mức độ và tốc độ phục hồi độ nhớt phức hợp thấp hơn đáng kể trong điều kiện khảo sát.

Về khả năng kết dính sinh học: Việc phối hợp các polyme HPMC K4M hoặc HEC trong mẫu *in situ* gel làm tăng khả năng kết dính sinh học. Nguyên nhân là do hai polyme này có khả năng tạo liên kết hydro mạnh với mucin có trong lớp niêm mạc [6]. Tỷ lệ polyme kết dính sinh học cao, khả năng kết dính sinh học cũng được cải thiện.

Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức bào chế *in situ* gel moxifloxacin dùng cho khoang miệng gồm: moxifloxacin hydroclorid 0,087 g, poloxamer 407 3,600 g, hydroxy propyl methyl celulose K4M 0,100 g, methyl paraben 0,036 g, propyl paraben 0,004 g và nước tinh khiết vừa đủ 20 g. *In situ* gel moxifloxacin bào chế được với các đặc tính về lưu biến, khả năng kết dính sinh học và giải phóng dược chất tốt có thể được ứng dụng trong các dạng thuốc dùng cho khoang miệng.

(Xem tiếp trang 36)

6. Monographs NPG (2018), "United States Pharmacopeia and Nafional Formulary USP 41–NF 36", 1, 1254-5.
7. Morgan SR, Pilia N, Hewitt M, Moses RL, Moseley R, Lewis PN, et al. (2020), "Controlled in vitro delivery of voriconazole and diclofenac to the cornea using contact lenses for the treatment of Acanthamoeba keratitis", *International Journal of Pharmaceutics,* 579, 119102.
8. Rohde F, Walther M, Wächter J, Knetzger N, Lotz C, Windbergs M (2022), "In-situ tear fluid dissolving nanofibers enable prolonged viscosity-enhanced dual drug delivery to the eye", *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121513.
9. Sebbag L, Showman L, McDowell EM, Perera A, Mochel JP (2018), "Impact of Flow Rate, Collection Devices, and Extraction Methods on Tear Concentrations Following Oral Administration of Doxycycline in Dogs and Cats", *J Ocul Pharmacol Ther,* 34(6), 452-9.
10. Seyda D, Filiz S, E BN, Sedef K, Hülya K (2005), "Determination of Diclofenac in Subretinal and Aqueous Humor Fluids by HPLC with Electrochemical Detector", *FABAD J Pharm Sci*,, 30, 33-9.
11. Small D, Hevy J, Tang-Liu D (2000), "Comparison of tear sampling techniques for pharmacokinetics analysis: ofloxacin concentrations in rabbit tears after sampling with schirmer tear strips, capillary tubes, or surgical sponges", *J Ocul Pharmacol Ther,* 16(5), 439-46.

Nghiên cứu bào chế

(Tiếp theo trang 7)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Thị Kim Oanh, Nguyễn Thanh Hà, Vũ Ngọc Mai, Vũ Thị Thu Giang (2014), "Nghiên cứu bào chế dung dịch natri diclofenac in situ gel nhỏ mắt", *Tạp chí Dược học,* 54(462), tr. 12-17.
2. Chakrabarty Sanheeta, Nath Bipul (2018), "Oral *in-situ* gel for Periodontitis: A review", World *Journal of Pharmaceutical Research,* 7(11), pp. 262-275.
3. Dumortier G., Grossiord J. L., et al. (2006), "A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics", *Pharm Res,* 23(12), pp. 2709-28.
4. Flemmig T. F., Petersilka G., et al. (2011), "Efficacy and safety of adjunctive local moxifloxacin delivery in the treatment of periodontitis", *J Periodontol,* 82(1), pp. 96-105.
5. Jones D. S., Bruschi M. L., et al. (2009), "Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity", *Int J Pharm,* 372(1-2), pp. 49-58.
6. Phạm Quốc Đạt, Nojd S., Edman M., et al. (2021), "Mucoadhesion: mucin-polymer molecular interactions", *International Journal of Pharmaceutics,* 610. pp.1-9.
7. Sheshala R., Quah S. Y., et al. (2019), "Investigation on solution-to-gel characteristic of thermosensitive and mucoadhesive biopolymers for the development of moxifloxacin-loaded sustained release periodontal in situ gels", *Drug Deliv Transl Res*, 9(2), pp. 434-443.
8. Yadav Ravishankar, Kanwar Indu Lata, et al. (2020), "*In situ* gel drug delivery system for periodontitis: an insight review", *Future Journal of Pharmaceutical Sciences,* 6(1), p. 33.