NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ SẢN PHẨM GEL TROXERUTIN 2%

Lang Ngọc Ánh[a], Nguyễn Thị Thu Đào[b], Phạm Quốc Đạt[c], Nguyễn Thị Thúy Hồng[d], Phan Quang Khôi[e], Lê Thị Ánh Thúy[f], Phùng Chất[g]

Tóm tắt:

Troxerutin là hoạt chất có tác dụng bảo vệ thành mạch, giảm phù nề, được ứng dụng rộng rãi trong điều trị suy giãn tĩnh mạch mạn tính và bệnh trĩ, tuy nhiên hiện nay chủ yếu được sử dụng dưới dạng đường uống, trong khi dạng dùng tại chỗ như gel còn ít được nghiên cứu.Vì vậy, đề tài "Nghiên cứu bào chế và đánh giá sản phẩm gel troxerutin 2%" được thực hiện nhằm tạo ra một chế phẩm dùng ngoài da hiệu quả,an toàn, tác động trực tiếp lên vùng da tổn thương, nâng cao hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Mục tiêu của nghiên cứu là xây dựng công thức tối ưu, quy trình bào chế, bào chế thử và đánh giá các chỉ tiêu lý hóa, tính lặp lại của quy trình ở quy mô phòng thí nghiệm. Nghiên cứu sử dụng mô hình tối ưu hóa Box-Behnken để khảo sát ảnh hưởng của các tá dược quan trọng (carbopol 940, cremophor RH40, triethanolamine) đến độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất. Kết quả đã xác định được bước sóng hấp thụ cực đại của troxerutin tại 352 nm và phương trình đường chuẩn có hệ số tương quan R^2 = 0,9998 đạt độ tuyến tính tốt. Thiết lập được công thức bào chế tối ưu với các thành phần: troxerutin 2%, carbopol 940 1,173%, cremophor RH40 1,47%, triethanolamine 0,79% và một số tá dược khác. Quy trình bào chế được thực hiện theo phương pháp hòa tan với các thông số tốc độ khuấy trọng yếu: 900 vòng/phút (pha dung dịch polymer), 350 vòng/phút (pha dung dịch dược chất) và 500 vòng/phút (phối hợp hoàn tất). Sản phẩm gel bào chế đáp ứng đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng: cảm quan, pH (từ 5,0-7,0), độ nhớt, độ dàn mỏng. Đặc biệt, độ giải phóng hoạt chất đạt 75,53% sau 6 giờ. Quy trình bào chế được chứng minh có tính lặp lại tốt và độ ổn định cao thông qua phân tích thống kê ANOVA.

Từ khóa: *troxerutin, gel, suy giãn tĩnh mạch, bệnh trĩ, Box-Behnken, bào chế, giải phóng hoạt chất.*

[a] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: anh102098@donga.edu.vn
[b] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: dao102217@donga.edu.vn
[c] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: dat106571@donga.edu.vn
[d] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: hong105704@donga.edu.vn
[e] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: khoi102784@donga.edu.vn
[f] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: thuy105164@donga.edu.vn
[g] Khoa Dược, Trường Đại học Đông Á. e-mail: chatp@donga.edu.vn

FORMULATION DEVELOPMENT AND EVALUATION OF TROXERUTIN 2% GEL

Abstract:

Troxerutin is an active compound with vasoprotective and anti-edematous effects, widely used in the treatment of chronic venous insufficiency and hemorrhoids. However, it is currently mainly administered via the oral route, while topical formulations such as gels remain underexplored. Therefore, the study entitled "Formulation Development and Evaluation of troxerutin 2% gel" was conducted to develop an effective and safe topical dosage form that acts directly on the affected area, thereby enhancing therapeutic efficacy and minimizing systemic adverse effects. The objectives of this study were to develop an optimal formulation, establish a manufacturing process, prepare pilot batches, and evaluate physicochemical properties as well as the reproducibility of the process at laboratory scale. A Box-Behnken design was employed to investigate the effects of key excipients (carbopol 940, cremophor RH40, and triethanolamine) on viscosity and drug release. The results identified the maximum absorption wavelength of troxerutin at 352 nm, with a calibration curve showing excellent linearity with R^2 = 0.9998. The optimized formulation consisted of troxerutin 2%, carbopol 940 1.173%, cremophor RH40 1.47%, triethanolamine 0.79%, along with other excipients. The preparation process was carried out using the dissolution method with critical stirring speeds of 900 rpm (polymer phase), 350 rpm (drug phase), and 500 rpm (final mixing). The prepared gel met all quality criteria, including appearance, pH (5.0-7.0), viscosity, and spreadability. Notably, the drug release reached 75.53% after 6 hours. The manufacturing process demonstrated good reproducibility and high stability, as confirmed by ANOVA statistical analysis.

Keywords: *troxerutin, gel, chronic venous insufficiency, hemorrhoids, Box-Behnken design, formulation, drug release.*

Đặt vấn đề

Bệnh suy giãn tĩnh mạch mạn và bệnh trĩ là những bệnh lý phổ biến tại Việt Nam, có xu hướng gia tăng do đặc thù lao động và lối sống hiện đại như đứng hoặc ngồi lâu, ít vận động (Tran, T. Q. C. và cộng sự, 2020; Nguyễn Xuân Hùng & Nguyễn Ngọc Ánh, 2023). Các bệnh này gây ra nhiều triệu chứng như đau, sưng, phù nề, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống, khả năng lao động và tâm lý người bệnh, từ đó đặt ra nhu cầu cần có các phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả và thuận tiện.

Troxerutin là một dẫn xuất bán tổng hợp của rutin, có tác dụng làm bền thành mạch, giảm tính thấm mao mạch, giúp cải thiện các triệu chứng liên quan đến suy tĩnh mạch và bệnh trĩ. Hiện nay, hoạt chất này chủ yếu được sử dụng ở dạng đường uống, trong khi các nghiên cứu về dạng dùng tại chỗ như gel còn hạn chế.

Dạng gel bôi ngoài da có ưu điểm tác động trực tiếp tại vị trí tổn thương, giảm tác dụng không mong muốn toàn thân, dễ sử dụng và phù hợp với nhiều đối tượng. Vì vậy, việc phát triển chế phẩm gel chứa troxerutin có ý nghĩa trong việc nâng cao hiệu quả điều trị và đa dạng hóa dạng bào chế.

Xuất phát từ thực tế trên, đề tài "Nghiên cứu bào chế và đánh giá sản phẩm gel troxerutin 2%" được thực hiện nhằm góp phần bổ sung dữ liệu nghiên cứu trong nước, hướng đến phát triển sản phẩm an toàn, hiệu quả, giúp điều trị suy giãn tĩnh mạch mạn và bệnh trĩ tại Việt Nam, với các mục tiêu cụ thể gồm khảo sát lựa chọn tá dược và xây dựng công thức gel troxerutin 2%, khảo sát các thông số và hoàn thiện quy trình bào chế ở quy mô phòng thí nghiệm, bào chế thử và đánh giá các chỉ tiêu lý hóa, độ ổn định sơ bộ của sản phẩm cũng như tính ổn định của quy trình.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Gel troxerutin 2%

Phương pháp nghiên cứu

Xây dựng các chỉ tiêu đánh giá chất lượng sản phẩm.

Cảm quan: Chế phẩm có dạng gel mềm, mịn, đồng nhất, trong suốt và có màu vàng đặc trưng của hoạt chất troxerutin. Gel không bị tách lớp, có khả năng bám dính tốt trên da khi bôi và tạo thành một lớp mỏng.

Cách tiến hành: Quan sát bằng mắt thường và cảm nhận khi bôi trực tiếp lên da.

Độ pH: pH của chế phẩm phải phù hợp với pH sinh lý của da (từ 5,0-7,0).

Cách tiến hành: Lấy khoảng 0,5 g mẫu gel pha loãng với 50 mL nước cất, khuấy đồng nhất. Tiến hành đo trên pH kế với cặp điện cực calomel - thủy tinh. Ghi lại giá trị.

Độ dàn mỏng: Độ dàn mỏng càng cao thì khả năng thấm lên da càng dễ dàng.

Cách tiến hành: Cân khoảng 0,5 g mẫu gel đặt lên một tấm kính, đặt tấm kính thứ hai lên trên và đo đường kính vết tản ra sau 1 phút, đo bán kính vùng dàn mỏng và tính diện tích theo công thức:

$$S = \pi d^2/4$$

Trong đó, S là diện tích dàn mỏng, d là đường kính vòng tròn.

Độ nhớt: Độ nhớt của gel dự kiến nằm trong giới hạn thông thường của dạng gel bôi da từ 5.000 đến 50.000 cP.

Cách tiến hành: Đo theo phương pháp III - Phụ lục 6.3 của Dược điển Việt Nam V. Sử dụng thiết bị đo dạng kim quay kiểu Brookfield (Bộ Y Tế, 2017).

Độ giải phóng hoạt chất: Đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất troxerutin qua màng cellulose acetat nhằm tìm ra công thức có khả năng giải phóng troxerutin tốt nhất và đảm bảo cao hơn so với ít nhất một mẫu nội địa đang lưu hành trên thị trường.

Cách tiến hành:

Xây dựng đường chuẩn: Đường chuẩn troxerutin được thiết lập bằng cách pha dãy dung dịch chuẩn troxerutin trong môi trường đệm PBS pH 7,4 với khoảng nồng độ từ 0,005 - 0,025 mg/mL và đo độ hấp thụ tại bước sóng cực đại (λ_{max}) xác định sau khi quét phổ dung dịch chuẩn. Dữ liệu nồng độ - độ hấp thu được xử lý bằng hồi quy tuyến tính để thu phương trình đường chuẩn (Y = ax + b) với hệ số tương quan R^2 đạt yêu cầu (≥ 0,999). Phương trình này được sử dụng để ngoại suy nồng độ troxerutin trong các mẫu thử nghiệm đo độ giải phóng hoạt chất.

Điều kiện thử nghiệm:

- Môi trường hòa tan: Dung dịch đệm PBS pH 7,4;

- Thiết bị: Tế bào Franz kiểu đứng (dung tích 8 mL);

- Màng khuếch tán: Cellulose acetat 0,45 µm;

- Nhiệt độ thử: 37 ± 0,5 °C;

Cách tiến hành:

Ngâm màng cellulose acetat 0,45 µm trong môi trường thử. Cho cá từ và môi trường thử vào khoang nhận. Lắp màng và cố định màng giữa khoang cho và khoang nhận. Xoay bình để loại hết bọt khí trong môi trường thử. Điều chỉnh thể tích môi trường thử trong khoang nhận bằng cách thêm hoặc bớt môi trường thử qua ống lấy mẫu đến vạch khắc trên ống lấy mẫu. Điều chỉnh nhiệt độ đến 37 ± 0,5 °C.

Gắn tế bào Franz vào máy khuấy từ. Tiến hành cho khoảng 0,5 g chế phẩm vào khoang cho. Thời điểm bắt đầu tính thời gian là khi hoàn tất cho mẫu thử. Dùng màng bọc bịt kín khoang cho để tránh môi trường thử bay hơi. Sau các khoảng thời gian 2, 4, 6 giờ, hút lấy khoảng 1 mL dịch thử qua ống lấy mẫu. Bổ sung lại môi trường thử mới ngay sau khi lấy mẫu với thể tích tương ứng thể tích đã lấy đi. Kiểm tra bọt khí và loại bọt khí nếu cần.

Xác định nồng độ troxerutin trong các mẫu thu được với phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến. Bằng cách pha mẫu với môi trường thử, tiến hành đo ở bước sóng cực đại đã quét được.

Công thức tính lượng troxerutin giải phóng:

$$\text{H (\%)} = \frac{C \times V \times \text{ĐPL}}{m \times HLN} \times 100$$

Trong đó :

H: Hàm lượng troxerutin được giải phóng (%);

C: Nồng độ troxerutin trong mẫu thử;

V: Thể tích bình Franz (mL);

ĐPL: Độ pha loãng mẫu đo;

m: Khối lượng cân của mẫu thử (mg);

HLN: Hàm lượng hoạt chất troxerutin trên nhãn (2%);

Phương pháp xây dựng công thức bào chế

Khảo sát thăm dò và xác định thành phần công thức cơ bản: Nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát sơ bộ dựa trên hai công thức chính: một công thức có sử dụng hệ đệm (acid citric và sodium citrate) và một công thức không sử dụng hệ đệm. Chế phẩm sau khi bào chế được đánh giá dựa trên cảm quan, pH để lựa chọn công thức cho các bước tiếp theo.

Thiết kế và tối ưu hóa công thức bằng mô hình Box - Behnken: Trên cơ sở công thức cơ bản đã chọn, nhóm sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt với mô hình Box - Behnken để tối ưu hóa tỷ lệ các tá dược chính.

Các biến độc lập được khảo sát bao gồm:

Tỷ lệ carbopol 940 (A: 1,0-1,8%): Khoảng nồng độ này được lựa chọn dựa trên kết quả thí nghiệm sơ bộ. Khi hàm lượng Carbopol 940 dưới 1,0%, gel tạo thành có độ nhớt thấp và khó duy trì cấu trúc ổn định; trong khi trên 1,8% gel quá đặc, khó sử dụng.

Tỷ lệ cremophor RH40 (B: 1,0-2,0%): Khoảng khảo sát được xác định từ các thí nghiệm sơ bộ cho thấy Cremophor RH40 ở nồng độ này có khả năng cải thiện độ hòa tan, hỗ trợ giải phóng hoạt chất và giúp duy trì độ ổn định của hệ gel.

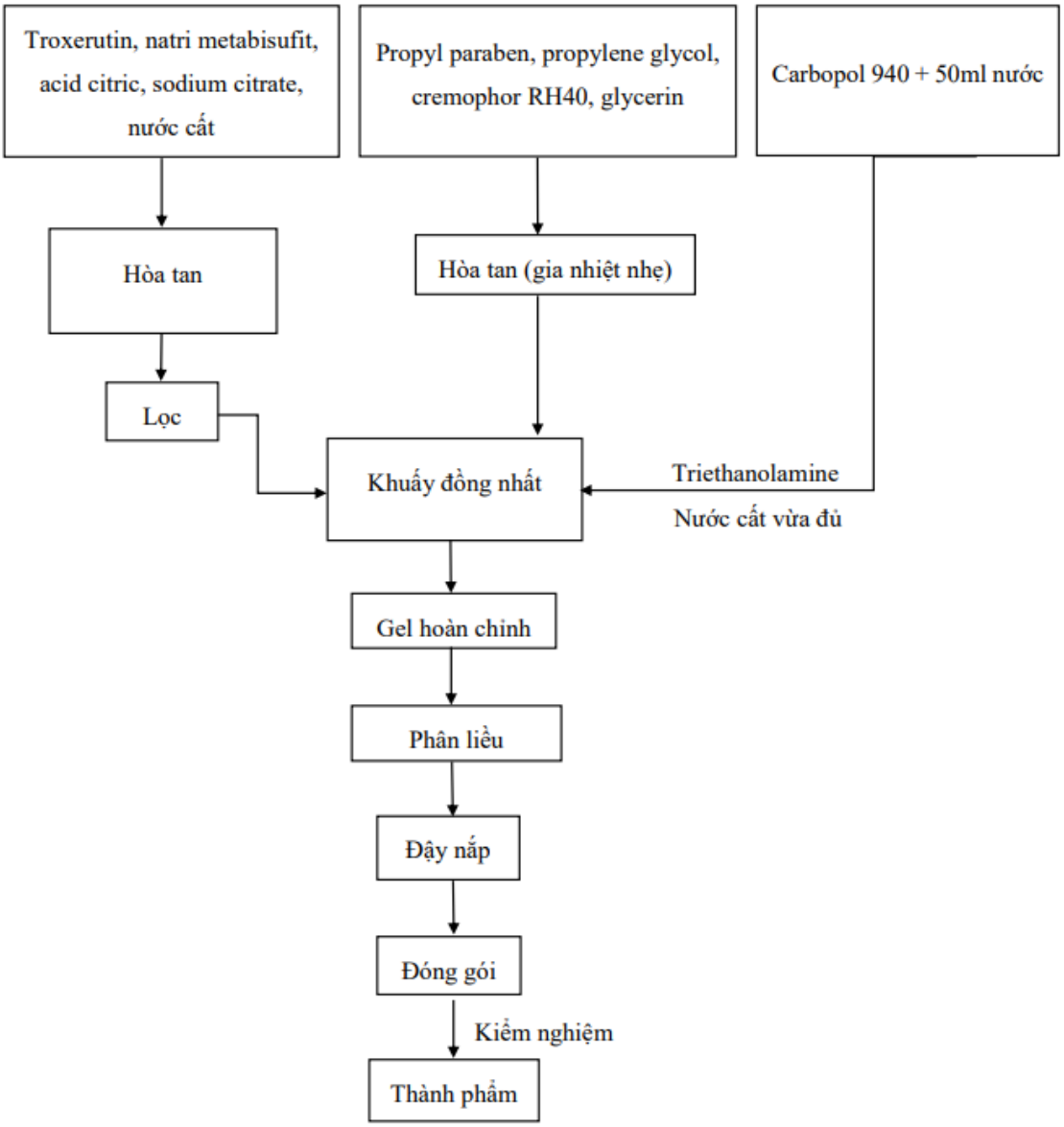
Tỷ lệ triethanolamine (C: 0,79-1,64%): Khoảng nồng độ này được lựa chọn dựa trên lượng cần thiết để trung hòa Carbopol 940. Trong khoảng khảo sát, triethanolamine giúp hình thành mạng lưới gel ổn định và duy trì pH phù hợp cho chế phẩm dùng ngoài da.

Các biến phụ thuộc bao gồm: độ nhớt (y_1) và độ giải phóng hoạt chất (y_2)

Kết quả thực nghiệm từ 15 công thức (F1-F15) được phần mềm Design-Expert xử lý để tìm ra tỷ lệ tối ưu nhằm đạt được độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất tốt nhất.

Phương pháp xây dựng quy trình bào chế

Dựa theo tính chất của dược chất tan được trong tá dược, nhóm nghiên cứu lựa chọn bào chế gel troxerutin 2% theo phương pháp hòa tan (Lê Quan Nghiệm, & Huỳnh Văn Hoá, 2007) hình 1.



Hình 1. Quy trình bào chế

Phương pháp khảo sát các thông số trọng yếu của quy trình bào chế

Sau khi có công thức tối ưu, nhóm tiến hành khảo sát thực nghiệm để xác định các thông số kỹ thuật quan trọng nhằm đảm bảo tính ổn định của quy trình:

Tốc độ khuấy giai đoạn pha dung dịch polymer tạo gel: Khảo sát ở các mức 500, 700 và 900 vòng/phút nhằm lựa chọn tốc độ hòa tan nhanh nhất mà không ảnh hưởng đến chất lượng.

Tốc độ khuấy giai đoạn pha dung dịch dược chất: Khảo sát các mức 350, 550 và 750 vòng/phút, đảm bảo hoạt chất tan hoàn toàn trong thời gian ngắn và không bị thất thoát.

Tốc độ khuấy giai đoạn phối hợp hoàn tất tạo thành phẩm: Khảo sát các mức 200, 350 và 500 vòng/phút nhằm lựa chọn tốc độ hòa tan nhanh nhất, tạo ra hệ gel đồng nhất và hạn chế bọt khí.

Phương pháp đánh giá độ ổn định của quy trình bào chế

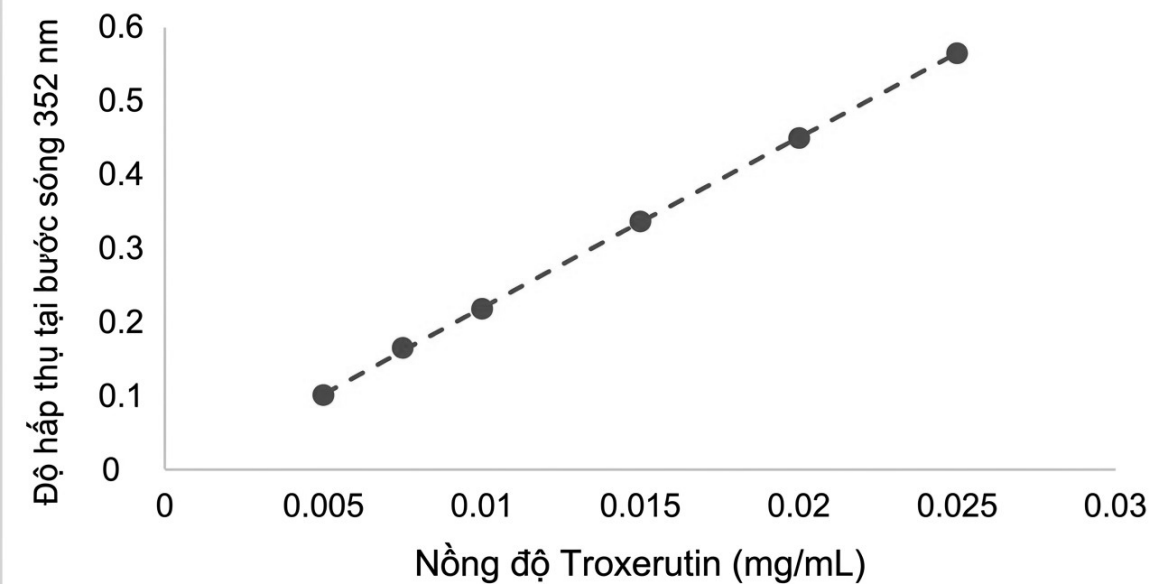
Sau khi xác lập được các thông số kỹ thuật tối ưu cho từng giai đoạn, tiến hành bào chế thử nghiệm 03 mẫu lặp lại theo công thức tối ưu và quy trình hoàn thiện. Lấy mẫu sản phẩm đánh giá chất lượng theo các chỉ tiêu đã thiết lập bao gồm: Cảm quan, pH, độ dàn mỏng, độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất.

Sử dụng công cụ thống kê mô tả (phân tích ANOVA Single Factor) để so sánh các giá trị thu được từ 03 mẫu bào chế thử nghiệm. Từ đó đưa ra kết luận về tính lặp lại và độ ổn định của quy trình bào chế ở quy mô phòng thí nghiệm.

Kết quả

Kết quả xây dựng công thức bào chế

Kết quả khảo sát λ_{max} và xây dựng đường chuẩn: Bước sóng hấp thụ cực đại của troxerutin được xác định tại 352 nm. Phương trình đường chuẩn được thiết lập với hệ số tương quan $R^2 = 0,9998$ cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt, đảm bảo độ tin cậy.



Hình 2. Đường chuẩn Troxerutin

Kết quả xác định thành phần công thức cơ bản: Qua khảo sát, nhóm nghiên cứu lựa chọn mẫu có sử dụng hệ đệm do có pH 5,73 phù hợp với pH sinh lý da, giúp tăng độ an toàn khi sử dụng. Đồng thời, chế phẩm có cấu trúc gel đồng nhất, mềm mịn, không vón cục và dễ sử dụng hơn so với mẫu không đệm cũng như khả năng bám dính và phân tán trên da tốt, góp phần nâng cao hiệu quả sử dụng.

Kết quả tối ưu hóa công thức bằng mô hình Box-Behnken: Các chỉ số đánh giá độ phù hợp của mô hình Box-Behnken đối với hai đáp ứng nghiên cứu là độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các chỉ số fit của mô hình Box-Behnken

Chỉ số	Độ nhớt (y_1)	Độ giải phóng hoạt chất (y_2)
R^2	0,7178	0,6800
Adjusted R^2	0,6408	0,5927
Predicted R^2	0,5135	0,4000
Adeq Precision	8,4551	8,0081

Các chỉ số đánh giá độ phù hợp của mô hình cho thấy giá trị R^2 của đáp ứng độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất lần lượt đạt 0,7178 và 0,6800. Giá trị Predicted R^2 và Adjusted R^2 của cả hai đáp ứng có sự chênh lệch nhỏ hơn 0,2, cho thấy khả năng dự đoán của mô hình ở mức chấp nhận được. Đồng thời, giá trị Adeq Precision của cả hai đáp ứng đều lớn hơn 4, chứng tỏ tín hiệu mô hình đủ mạnh để sử dụng trong việc tối ưu hóa công thức.

Từ 15 công thức thực nghiệm, phần mềm Design-Expert đã xác lập được tỷ lệ tối ưu cho các biến độc lập và biến phụ thuộclà:

A = 1,173% B = 1,47% C = 0,79%

y_1 = 18661,7 cP y_2 = 57,9486%

Kết quả thực hiện 3 lần bào chế lặp lại sản phẩm có thành phần công thức dựa theo các giá trị tối ưu dự đoán từ phần mềm và lấy mẫu đánh giá các giá trị biến đáp ứng y_i. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. So sánh giá trị dự đoán của mô hình và giá trị thực nghiệm của công thức tối ưu

	Giá trị đề xuất (%)	Giá trị dự đoán y_i		Giá trị thực tế y_i	
		y_1 (cP)	y_2 (%)	y_1 (cP)	y_2 (%)
A - Tỷ lệ Carbopol	1,173	18661,7	57,9486	18377 ± 104 (mẫu 1)	56,81 ±1,0 (mẫu 1)
B - Tỷ lệ Cremophor	1,47			18371 ± 91 (mẫu 2)	58,15 ±1,0(mẫu 2)
C - Tỷ lệ Triethanolamine	0,79			18361 ± 457(mẫu 3)	56,81 ±2,0 (mẫu 3)

Qua bảng kết quả cho thấy các giá trị thực nghiệm y_i của 3 lần lặp lại (độ nhớt và độ giải phóng hoạt chất) có sai số không vượt quá $\pm$ 5% so với giá trị dự đoán của mô hình. Kết quả này cho thấy mô hình dự đoán phù hợp và công thức tối ưu tìm được có độ tin cậy cao.

Như vậy, công thức gel đã xây dựng được như sau:

Bảng 3. Công thức gel hoàn chỉnh

STT	Thành phần	Theo tỷ lệ (%)	Theo khối lượng (g)
1	Troxerutin	2,0	2,0
2	Carbopol 940	1,173	1,173
3	Triethanolamine	0,79	0,79
4	Cremophor RH40	1,47	1,47
5	Glycerin	5,0	5,0
6	Propylene glycol	15,0	15,0
7	Acid citric	0,39	0,39
8	Sodium citrate	0,87	0,87
9	Propyl paraben	0,1	0,1
10	Natri metabisulfit	0,1	0,1
11	Nước cất	Vừa đủ 100	Vừa đủ 100

Kết quả khảo sát các thông số trọng yếu của quy trình bào chế

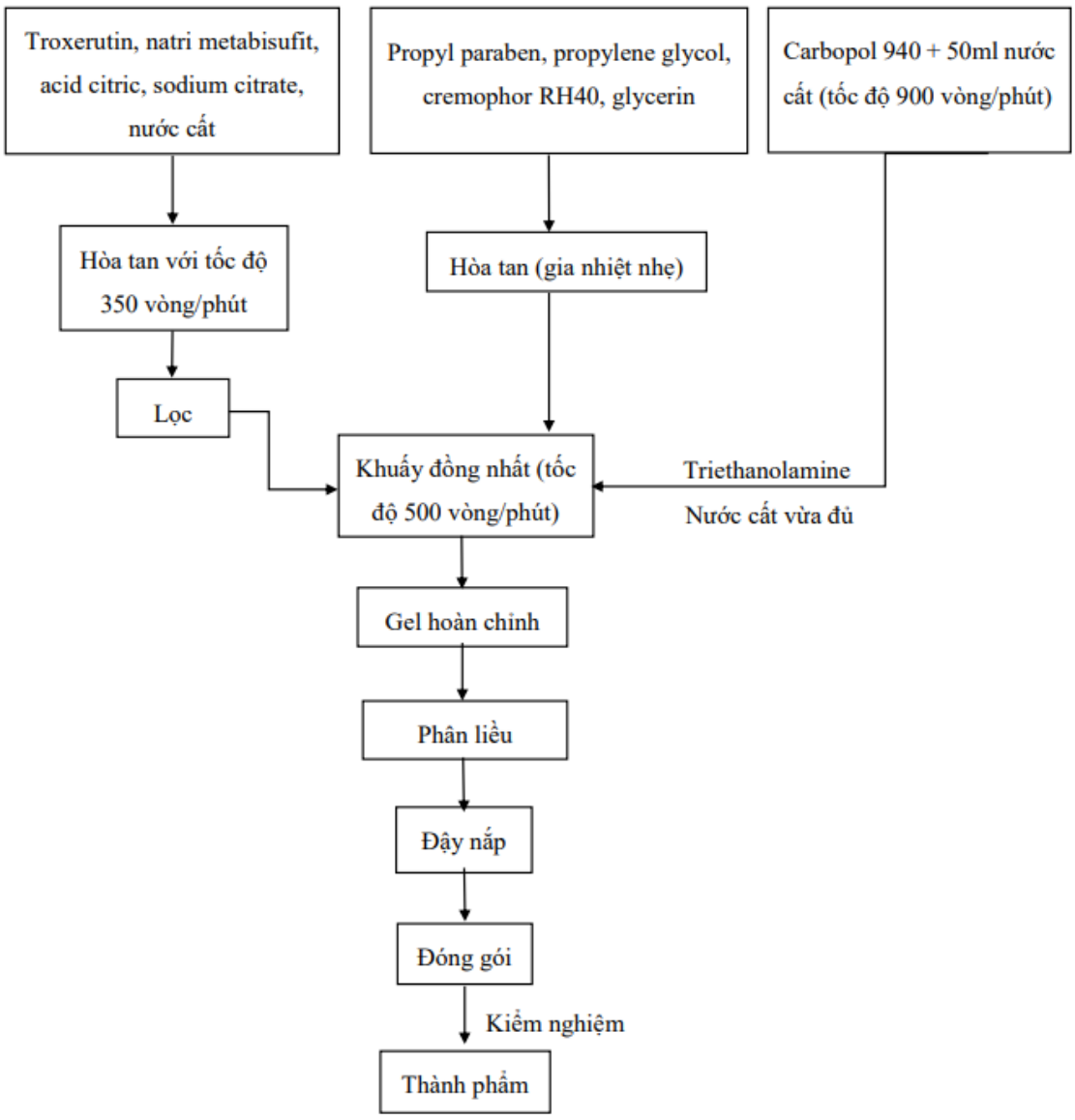
Giai đoạn 1 (Pha dung dịch polymer tạo gel): Tốc độ 900 vòng/phút giúp hòa tan hoàn toàn carbopol trong 15 phút và đạt yêu cầu cảm quan (dung dịch trong suốt, sánh, không có tiểu phân lơ lửng, không màu và đồng nhất).

Giai đoạn 2 (Pha dung dịch hoạt chất): Tốc độ 350 vòng/phút giúp dược chất tan hoàn toàn, ổn định, không bị thất thoát và đạt yêu cầu cảm quan (dung dịch trong, màu vàng, không có tiểu phân lơ lửng).

Giai đoạn 3 (Phối hợp hoàn tất): Tốc độ 500 vòng/phút có thời gian hòa tan ngắn, đảm bảo hỗn hợp đồng nhất, tạo thể chất gel mềm mịn và ít bọt khí.

Kết quả xây dựng quy trình bào chế

Dựa trên các kết quả thu được từ thực nghiệm, quy trình bào chế hoàn thiện của sản phẩm ở quy mô phòng thí nghiệm thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Quy trình bào chế

Mô tả chi tiết các bước:

Chuẩn bị trước khi pha chế: Vệ sinh, vô khuẩn dụng cụ và thiết bị bào chế. Chuẩn bị nguyên liệu, hóa chất và cân, đong các nguyên liệu theo công thức.

Thực hiện quy trình theo từng bước như sau:

Bước 1: Chuẩn bị gel nền carbopol

Cân carbopol 940 và rắc từ từ vào 50 mL nước cất trong cốc thủy tinh 250 mL. Khuấy liên tục trên máy khuấy từ với tốc độ 900 vòng/phút đến khi polymer hòa tan hoàn toàn thành dung dịch.

Bước 2: Chuẩn bị pha dung dịch dược chất

Hòa tan lần lượt troxerutin, acid citric, sodium citrate và natri metabisulfit vào nước cất trong cốc thủy tinh 250 mL trên máy khuấy từ với tốc độ 350 vòng/phút. Lọc qua giấy lọc và thu nhận dịch lọc.

Bước 3: Chuẩn bị pha tá dược

Hòa tan cremophor, propylene glycol, glycerin và propyl paraben trong cốc thủy tinh 100 mL. Tiến hành khuấy đều (gia nhiệt nhẹ ở 50 °C).

Bước 4: Phối hợp pha dược chất vào gel nền

Hòa tan pha tá dược vào pha dung dịch dược chất, cho từ từ gel nền carbopol và triethanolamine (TEA) vào hỗn hợp trên. Khuấy trên máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút đến khi hỗn hợp đồng nhất tạo thành gel thành phẩm. Bổ sung nước vừa đủ.

Kết quả đánh giá độ ổn định của quy trình bào chế

Kết quả đánh giá các chỉ tiêu lý hóa của các mẫu sản phẩm được thể hiện qua bảng 4.

Bảng 4. Kết quả đánh giá các chỉ tiêu lý - hóa 3 mẫu sản phẩm

Mẫu	Cảm quan	pH	Độ nhớt (cP)	Độ giải phóng hoạt chất (%)	Độ dàn mỏng (mm^2)
1	Đạt	5,72	18223	56,17	1886
	Đạt	5,72	18716	55,11	2124
	Đạt	5,70	18555	56,17	2083
2	Đạt	5,74	18827	57,87	1698
	Đạt	5,73	18805	57,87	1848
	Đạt	5,72	19025	55,65	1964
3	Đạt	5,74	18887	58,18	1886
	Đạt	5,72	18750	55,11	1944
	Đạt	5,70	18550	57,39	1924

Qua kết quả đánh giá 3 mẫu sản phẩm bào chế thử nghiệm với các chỉ tiêu *(Cảm quan, pH, độ nhớt, độ giải phóng hoạt chất, độ dàn mỏng)* cho thấy đều đạt các mức yêu cầu dự kiến và phù hợp với kết quả dự đoán từ mô hình.

Phân tích phương sai một yếu tố (ANOVA Single Factor) trên 3 mẫu bào chế thử nghiệm đều cho giá trị P-value > 0,05 với các chỉ tiêu (pH, độ nhớt, độ dàn mỏng, độ giải phóng hoạt chất).

Cụ thể, đối với chỉ tiêu pH, giá trị $F = 1,00 < F_{crit} = 5,143$ và $p = 0,422 > 0,05$, cho thấy sự khác biệt giữa các mẫu không có ý nghĩa thống kê. Tương tự, đối với độ nhớt, giá trị $F = 3,21 < F_{crit} = 5,143$ và $p = 0,113 > 0,05$; đối với độ giải phóng hoạt chất,

F = 0,97 < F_{crit} = 5,143 và p = 0,432 > 0,05; đối với độ dàn mỏng, F = 2,46 < F_{crit} = 5,143 và p = 0,166 > 0,05.

Kết quả này chứng tỏ quy trình bào chế ở quy mô phòng thí nghiệm có tính lặp lại tốt và độ ổn định cao.

Kết quả so sánh độ giải phóng hoạt chất của mẫu tối ưu so với một mẫu nội địa

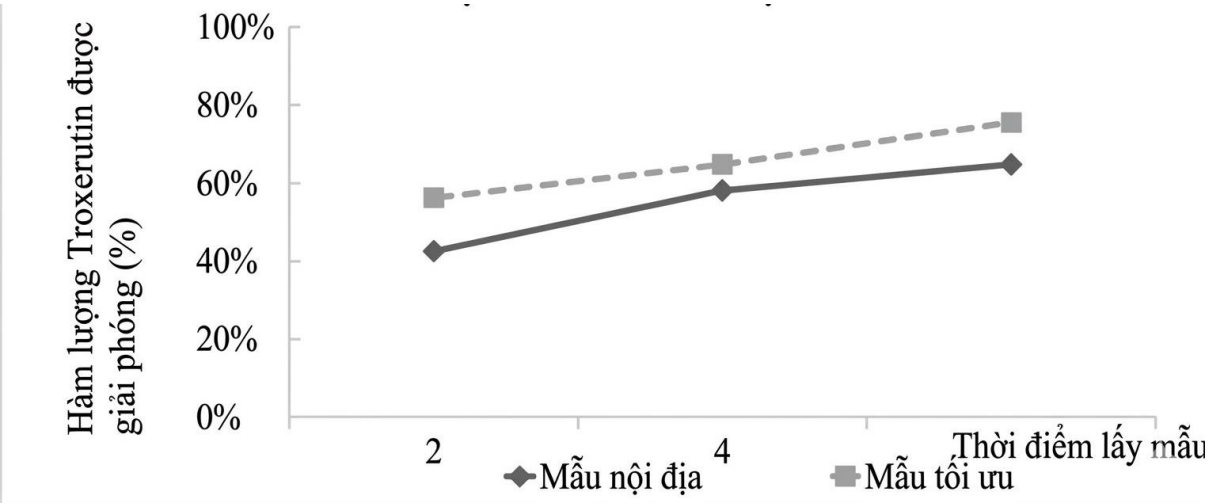
Kết quả so sánh độ giải phóng hoạt chất troxerutin của mẫu tối ưu và mẫu nội địa với các khoảng thời gian (2, 4 và 6 giờ) được thể hiện qua bảng 5.

Bảng 5. Kết quả so sánh độ giải phóng hoạt chất

Thời gian (giờ)	Mẫu tối ưu			Mẫu nội địa		
	A	B	C	A	B	C
2	0,743	0,033	56,17	0,567	0,025	42,55
4	0,781	0,034	64,89	0,707	0,031	58,09
6	0,812	0,036	75,53	0,715	0,031	64,68

Trong đó: A: Độ hấp thụ; B: Nồng độ troxerutin (mg/mL); C: Hàm lượng troxerutin (%)

Lưu ý: Nồng độ troxerutin tại cột B là nồng độ sau khi đã pha loãng 20 lần với dung dịch đệm PBS.



Hình 4. Độ giải phóng hoạt chất

Kết quả cho thấy mẫu tối ưu có khả năng giải phóng hoạt chất troxerutin cao hơn mẫu nội địa tại tất cả các thời điểm khảo sát (2, 4 và 6 giờ). Chứng tỏ công thức tối ưu có khả năng giải phóng dược chất tốt hơn, góp phần nâng cao hiệu quả của chế phẩm.

Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc lựa chọn hệ tá dược và tối ưu hóa công thức bằng mô hình Box-Behnken là phù hợp với mục tiêu đề ra. Việc xác định bước sóng

hấp thụ cực đại của troxerutin tại 352 nm và xây dựng đường chuẩn với hệ số tương quan R^2 = 0,9998 cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt.

Việc sử dụng hệ đệm giúp điều chỉnh pH về gần pH của sinh lý da, đồng thời cải thiện rõ rệt tính chất cảm quan như độ đồng nhất, độ mềm mịn và khả năng bám dính trên da của chế phẩm. Từ 15 công thức thực nghiệm, công thức tối ưu đã được xác lập với các thành phần quan trọng: troxerutin 2%, carbopol 940 1,173%, cremophor RH40 1,47% và triethanolamine 0,79% và một số tá dược khác. Bên cạnh đó, các thông số tốc độ khuấy ở ba giai đoạn bào chế được xác định lần lượt là 900, 350 và 500 vòng/phút, góp phần đảm bảo sự hòa tan hoàn toàn, đồng nhất và hạn chế bọt khí trong hệ gel.

Sản phẩm thu được đã đáp ứng đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng về cảm quan, pH (5,0-7,0), độ nhớt (5.000 - 50.000 cP), độ dàn mỏng và đặc biệt có độ giải phóng hoạt chất cao (75,53% sau 6 giờ), vượt trội so với mẫu nội địa.

Kết quả phân tích ANOVA cho thấy quy trình có tính lặp lại tốt và độ ổn định cao ở quy mô phòng thí nghiệm.

Kiến nghị

Nhóm nghiên cứu đã cố gắng để thực hiện nghiên cứu một cách hoàn thiện dựa trên điều kiện thực tế và đã đạt được mục tiêu nghiên cứu đề ra. Tuy nhiên, nếu được tiếp tục mở rộng nghiên cứu, nhóm nghiên cứu có một số đề xuất như sau:

Thứ nhất, cần nghiên cứu đánh giá độ ổn định dài hạn của chế phẩm trong các điều kiện bảo quản khác nhau nhằm xác định tuổi thọ và độ bền vững của sản phẩm theo thời gian.

Thứ hai, cần tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu hơn về khả năng thấm qua da và hiệu quả giải phóng dược chất in vivo, từ đó làm rõ mối liên hệ giữa đặc tính in vitro và hiệu quả sử dụng thực tế của chế phẩm.

Thứ ba, cần mở rộng quy mô bào chế và khảo sát các thông số kỹ thuật ở quy mô lớn hơn nhằm hoàn thiện quy trình sản xuất, đảm bảo tính lặp lại và tính khả thi khi chuyển giao sang sản xuất quy mô lớn hơn.

Thứ tư, nghiên cứu xây dựng thêm các tiêu chuẩn chất lượng sản phẩm làm cơ sở kiểm soát chất lượng trong sản xuất cũng như đánh giá độ ổn định sản phẩm.

Cuối cùng, có thể xem xét nghiên cứu bổ sung các hệ tá dược hoặc chất tăng thấm nhằm cải thiện hơn nữa khả năng giải phóng và hấp thu dược chất, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị của chế phẩm gel troxerutin 2%.

Kết luận

Qua quá trình thực hiện, nhóm nghiên cứu đã khảo sát và lựa chọn được các tá dược phù hợp, đồng thời xây dựng được công thức bào chế gel troxerutin 2%.

Bảng 6. Thành phần công thức hoàn thiện

STT	Thành phần	Khối lượng (g)
1	Troxerutin	2,0
2	Carbopol 940	1,173
3	Triethanolamine	0,79
4	Cremophor RH40	1,47
5	Glycerin	5,0
6	Propylene glycol	15,0
7	Acid citric	0,39
8	Sodium citrate	0,87
9	Propyl paraben	0,1
10	Natri metabisulfit	0,1
11	Nước cất	Vừa đủ 100

Đã hoàn thiện quy trình bào chế với các thông số tốc độ khuấy phù hợp cho từng giai đoạn, đảm bảo tạo hệ gel đồng nhất và ổn định.

Sản phẩm bào chế đáp ứng đầy đủ các chỉ tiêu chất lượng đề ra về cảm quan, pH, độ nhớt, độ dàn mỏng và độ giải phóng hoạt chất. Kết quả đánh giá trên các mẫu lặp lại cho thấy quy trình có tính lặp lại tốt và độ ổn định cao.

Tài liệu tham khảo

Tran, T. Q. C., Nguyen, V. T., Nguyen, D. H. V., & Le, T. V. (2020). Prevalence and associated factors of chronic venous insufficiency among seafood processing workers in Hai Phong. *International Journal of Occupational Safety and Health, 14*(4), 556-565.

Nguyễn Xuân Hùng, & Nguyễn Ngọc Ánh (2023). Tình hình bệnh trĩ trong cộng đồng và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Y học Việt Nam, 529*(1B).

Bộ Y tế. (2017). *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học.

Lê Quan Nghiệm, & Huỳnh Văn Hoá. (2007). *Bào chế và sinh dược học: Tập 2*. Nhà xuất bản Giáo dục.