Nghiên cứu

Nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình đến đặc tính lý hóa của nano tinidazol bào chế bằng phương pháp nghiền bi

Lê Thị Thanh Ngọc[1,2], Nguyễn Thị Kiều Nhi[1,2], Hồ Hoàng Nhân[1], Nguyễn Ngọc Chiến[2*]*

[1]*Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*

[2]*Viện Công nghệ Dược phẩm Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội*

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Thanh Ngọc, Email: lttngoc@huemed-univ.edu.vn

Nguyễn Ngọc Chiến, Email: nguyenchienpharma@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 23/12/2025; **Ngày duyệt đăng (Accepted):** 27/02/2026; **Ngày xuất bản (Published):** 28/06/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.3.862

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Trong các kỹ thuật bào chế nano, kỹ thuật giảm kích thước "top-down" điển hình như nghiền có nhiều tiềm năng ứng dụng trong thực tế vì quy trình sản xuất đơn giản và dễ nâng quy mô. Tuy nhiên, đặc tính của hệ nano thu được phụ thuộc đáng kể vào các yếu tố công thức và thông số quy trình. Do đó, việc khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố này là cần thiết nhằm cải thiện đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol, một dược chất có độ tan trong nước kém.

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố công thức và thông số quy trình nghiền bi đến các đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tinidazol, Hydroxypropyl methylcellulose E6, natri lauryl sulfat (NaLS) và một số hóa chất khác được sử dụng. Hỗn dịch nano tinidazol được bào chế bằng phương pháp nghiền bi. Ảnh hưởng của các yếu tố công thức (loại, nồng độ polyme và chất diện hoạt) và các thông số quy trình (thời gian nghiền, khối lượng bi) được đánh giá thông qua kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán (PDI), hàm lượng dược chất sau ly tâm và một số đặc tính lý hóa khác của hệ nano.

Kết quả: Các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi có ảnh hưởng rõ rệt đến đặc tính của hệ tiểu phân nano tinidazol. Hỗn dịch nano chứa 3,3% tinidazol, sử dụng hỗn hợp chất ổn định gồm 4% HPMC E6 và 0,2% NaLS phân tán trong nước cho kích thước tiểu phân của hệ đạt dưới 400 nm, PDI dưới 0,3. Hỗn dịch nano giúp cải thiện đáng kể tốc độ hòa tan so với hỗn dịch thô.

Kết luận: Nghiên cứu đã làm rõ ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi đến đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol, đồng thời xác định được công thức và điều kiện quy trình phù hợp để thu được hệ nano ổn định, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo ứng dụng hệ nano vào các dạng bào chế hoàn chỉnh.

Từ khóa: *nano tinidazol; nghiền; đặc tính lý hóa.*

Effect of formulation and process parameters on the physicochemical properties of tinidazole nanoparticles prepared by ball milling

Le Thi Thanh Ngoc[1,2], Nguyen Thi Kieu Nhi[1,2], Ho Hoang Nhan[1], Nguyen Ngoc Chien[2*]*

[1]*Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University*

[2]*National Institute of Pharmaceutical Technology, Hanoi University of Pharmacy*

Abstract

Background: Among various nanotechnology-based formulation techniques, the "top-down" approach, particularly wet milling, demonstrates significant potential for practical applications due to its simple process and scalability. However, the properties of the nanosystems are strongly influenced by formulation variables and process parameters. Therefore, investigating the effects of these factors is essential to improve the physicochemical properties of tinidazole nanoparticles, a poorly water-soluble drug.

Objectives: This study aimed to evaluate the effect of formulation components and process parameters on the characteristics of tinidazole nanoparticles prepared by milling method.

Materials and methods: Tinidazole, hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC E6), sodium lauryl sulfate, and other chemicals were utilized. The tinidazole nanosuspension was prepared via ball milling. The effects of formulation factors (type and concentration of polymers and surfactants) and process parameters (milling time and bead mass) were evaluated based on particle size, polydispersity index (PDI), drug content after

centrifugation, and other physicochemical characteristics of the nanosystem.

Results: Both formulation factors and ball-milling parameters significantly affected the properties of the tinidazole nanosuspensions. The optimized nanosuspension containing 3.3% tinidazole, stabilized by a combination of 4% HPMC E6 and 0.2% sodium lauryl sulfate dispersed in water, exhibited a particle size below 400 nm with a PDI less than 0.3. The nanosuspension demonstrated a marked improvement in dissolution rate compared to the raw suspension.

Conclusion: This study elucidated the effect of formulation variables and ball-milling process parameters on the physicochemical properties of tinidazole nanoparticles and identified suitable formulation and processing conditions to obtain a stable nanosystem. The results provide a foundation for further research on incorporating this nanosystem into final dosage forms.

Keywords: *tinidazole nanoparticles; milling; physicochemical properties.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tinidazol là một dẫn xuất nitro-imidazol, thường được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí và các đơn bào. Tuy nhiên, đặc tính tan kém đã phần nào gây khó khăn trong phát triển các dạng bào chế chứa dược chất này.

Ngày nay, nhiều chiến lược đã được nghiên cứu phát triển nhằm cải thiện độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất. Trong đó, công nghệ bào chế hệ tiểu phân kích thước nano ngày càng được quan tâm rộng rãi. Trong số các phương pháp bào chế hệ tiểu phân nano, kỹ thuật giảm kích thước "top-down" như phương pháp nghiền có nhiều tiềm năng ứng dụng trong thực tế vì quy trình sản xuất tương đối đơn giản và dễ nâng quy mô [1, 2].

Gần đây, nhóm nghiên cứu đã công bố một nghiên cứu về gel chứa hỗn dịch tinidazol [3]. Trong khuôn khổ chuỗi nghiên cứu đó, nhóm nghiên cứu đã tiến hành khảo sát sơ bộ các biến công thức và quy trình nghiền bi, làm cơ sở cho việc phát triển dạng bào chế hoàn chỉnh. Thành phần tá dược và các thông số quy trình nghiền là những yếu tố then chốt ảnh hưởng đến kích thước tiểu phân, phân bố kích thước và tính ổn định của hỗn dịch nano. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm:

- Khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi đến đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol.
- Đánh giá một số đặc tính lý hóa của nano tinidazol bào chế bằng phương pháp nghiền bi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nguyên liệu: Tinidazol (Trung Quốc), Hydroxypropyl methylcellulose E6 (Mỹ), polyvinyl alcohol, Tween 80 (Trung Quốc), natri lauryl sulfat (NaLS), natri docusat (NaD), Poloxamer 407 (Đức) và một số hóa chất khác.

Thiết bị: Máy nghiền bi (Tencan XQM-2A, Trung Quốc), máy ly tâm (Hermlé Labortechnik GmBeR-Z326K, Đức), máy đo quang phổ UV-Vis (Hitachi U-5100, Nhật Bản), thiết bị đo kích thước tiểu phân Zetasizer Ultra (Malvern, Anh), thiết bị thử hòa tan (Pharmatest, Đức) và một số thiết bị, dụng cụ khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi đến đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol

Chuẩn bị dung dịch chất ổn định bằng cách hòa tan hoặc ngâm trương nở các polyme và chất diện hoạt trong nước cất. Dung dịch này sau đó được cho vào cối nghiền cùng với bi zirconium. Tiếp theo, thêm dược chất vào cối và tiến hành nghiền với tốc độ quay 350 vòng/phút và chu kỳ 10 phút nghiền, nghỉ 30 giây. Sau khi kết thúc quá trình nghiền, loại bỏ bi khỏi hỗn dịch bằng cách lọc qua rây có kích thước 0,8 mm để thu hỗn dịch nano [3]. Công thức bào chế và các thông số quy trình nghiền được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Công thức bào chế và các thông số quy trình nghiền

	Thành phần	Lượng/1 cối
Công thức bào chế	Tinidazol	1 g
	Polyme	Khảo sát
	Chất diện hoạt	Khảo sát
	Nước	30 ml
Thông số quy trình	Thời gian nghiền	Khảo sát
	Khối lượng bi nghiền	Khảo sát
	Tốc độ quay	350 vòng/phút

Ảnh hưởng của yếu tố khảo sát được đánh giá dựa trên sự thay đổi của kích thước tiểu phân (KTTP), chỉ số đa phân tán (PDI) và hàm lượng dược chất (HLDC) sau ly tâm của hệ nano thu được.

Phương pháp đánh giá một số đặc tính của hỗn dịch nano

Đánh giá kích thước và phân bố kích thước tiểu phân

Hỗn dịch nano được pha loãng với một lượng nước cất thích hợp sao cho chỉ số count rate trong khoảng 200 - 400 kcps. Mẫu sau đó được đưa vào cuvet nhựa và tiến hành đo bằng thiết bị Zetasizer Ultra.

Định lượng dược chất

Mẫu thử được pha loãng bằng dung dịch HCl 0,1 M sao cho nồng độ tinidazol nằm trong khoảng 6 - 30 µg/ml. Sau đó, tiến hành đo độ hấp thụ bằng phương pháp quang phổ UV-Vis tại bước sóng 277 nm, với mẫu trắng sử dụng là dung dịch HCl 0,1 M. Hàm lượng tinidazol trong mẫu được xác định dựa trên đường chuẩn đã xây dựng.

Độ ổn định sau quá trình ly tâm

Sử dụng phương pháp ly tâm đánh giá sơ bộ độ ổn định của hỗn dịch nano, lấy 5 ml hỗn dịch nano cho vào ống falcon và tiến hành ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút. Sau khi ly tâm, hút chính xác 1,0 ml phần dịch phía trên, cách bề mặt khoảng 5 mm, cho vào bình định mức phù hợp. Thêm một lượng dung dịch HCl 0,1 M và tiến hành siêu âm trong 10 phút để đảm bảo hòa tan hoàn toàn. Tiếp tục bổ sung dung dịch HCl 0,1 M đến vạch, sau đó pha loãng đến nồng độ thích hợp nếu cần. Mẫu được lọc qua màng cellulose acetat 0,45 µm và đo độ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 277 nm. Tính hàm lượng dược chất (HLDC) sau ly tâm: HLDC (%) = $C_{lt}/C_{tp} \times 100$. Trong đó, C_{lt} và C_{tp} lần lượt là nồng độ dược chất của hỗn dịch nano sau ly tâm và hỗn dịch toàn phần.

Đánh giá trạng thái tồn tại của dược chất bằng phổ nhiễu xạ tia X (XRD)

Dàn mỏng mẫu đo lên bộ phận giữ mẫu. Tiến hành quét phổ trên máy nhiễu xạ tia X D8 Advance (Bruker- Đức) với các thông số: góc nhiễu xạ (2θ) 10-70°, bước nhảy 0,03°, sử dụng bức xạ Kα của đồng (λ=1,5406Å) [3].

Đánh giá tương tác dược chất-tá dược bằng phổ hồng ngoại biến đổi (FTIR)

Các mẫu đo được nghiền mịn, sau đó trộn đều với KBr. Hỗn hợp bột sau đó được ép thành viên mỏng và tiến hành đo phổ FTIR trong khoảng số sóng từ 400 đến 4000 cm^{-1} trên máy phân tích hồng ngoại (IRPrestige-21, Shimadzu, Nhật Bản) [3].

Độ hòa tan

Trên cơ sở tham khảo nghiên cứu của Yao J. và cộng sự (2018) [4] với một số điều chỉnh phù hợp, thí nghiệm đánh giá độ hòa tan của hỗn dịch nano được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán qua màng thẩm tích (MWCO 12 - 14 kDa), sử dụng thiết bị thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy [3]. Hỗn dịch tinidazol thô có các thành phần tương tự như công thức hỗn dịch nano được sử dụng làm mẫu đối chứng. Hỗn dịch thô được chuẩn bị bằng cách pha dung dịch chất ổn định và phân tán dược chất vào dung dịch này bằng khuấy từ ở tốc độ 300 vòng/phút trong 30 phút.

Trước khi thử nghiệm, túi thẩm tích được ngâm trong đệm phosphat pH 6,8 để hoạt hóa. Tiếp theo, hút chính xác 3,0 ml hỗn dịch nano và hỗn dịch thô cho vào từng túi thẩm tích, kẹp chặt hai đầu và cố định túi vào cánh khuấy của thiết bị thử hòa tan sao cho túi được ngập hoàn toàn trong môi trường trong suốt quá trình thử. Thử nghiệm được tiến hành ở 37 ± 0,5 °C với tốc độ khuấy 75 vòng/phút, trong môi trường là 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Tại các thời điểm nhất định, hút 5,0 ml môi trường để xác định lượng dược chất đã hòa tan bằng phương pháp UV-Vis, đồng thời bù lại thể tích môi trường hòa tan tương ứng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi đến đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol

Ảnh hưởng của các yếu tố công thức bào chế

Cố định thời gian nghiền 7 giờ, khối lượng bi nghiền 300 g cho mỗi cối, tiến hành khảo sát các yếu tố công thức gồm loại và nồng độ polyme, loại và nồng độ chất diện hoạt, thu được kết quả như sau:

Ảnh hưởng của loại polyme

Ảnh hưởng của loại polyme đến đặc tính của hệ tiểu phân nano tinidazol được khảo sát bằng cách sử dụng các polyme đơn lẻ nồng độ 1% (kl/tt) làm chất ổn định cho hỗn dịch. Sau 7 giờ nghiền, tiến hành đánh giá một số đặc tính của hỗn dịch nano chứa các polyme khác nhau, thu được kết quả ở hình 1A.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng các loại polyme khác nhau có ảnh hưởng đến KTTP, PDI và HLDC sau ly tâm. Trong các công thức khảo sát, hỗn dịch nano chứa HPMC E6 có KTTP và PDI thấp nhất (tương ứng 304,8 ± 12,1 nm và 0,216 ± 0,032), phản ánh KTTP nhỏ và tương đối đồng đều. Đồng thời, HLDC sau ly tâm đạt 50,2 ± 0,4%, cao hơn rõ rệt so với các công thức còn lại. Do đó, HPMC E6 được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của loại chất diện hoạt

Tiếp tục phối hợp thêm các chất diện hoạt (nồng độ 1% kl/tt) vào hỗn dịch nano để khảo sát ảnh hưởng của loại chất diện hoạt đến đặc tính lý hóa của nano

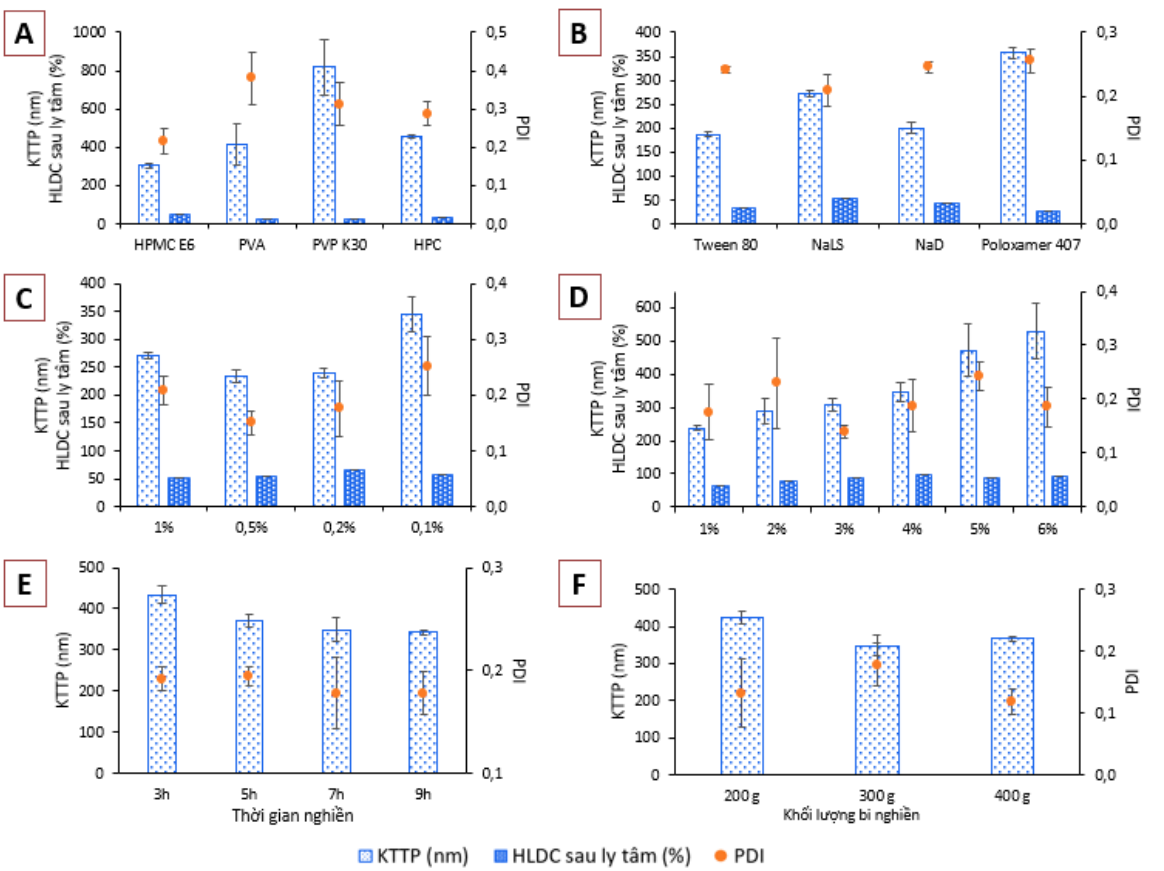
tinidazol. Đánh giá các đặc tính của hỗn dịch sau 7 giờ nghiền, kết quả thu được như ở hình 1B.

Kết quả cho thấy việc bổ sung chất diện hoạt trong công thức có ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính của hệ nano, thể hiện qua xu hướng làm giảm KTTP so với hệ chỉ sử dụng polyme riêng lẻ. Trong đó, hỗn dịch chứa NaLS có HLDC sau ly tâm cao nhất (52,4 ± 0,9 %), cho thấy khả năng tương thích tốt giữa chất diện hoạt và polyme đã sử dụng, giúp ổn định của hệ tiểu phân nano. Hỗn dịch chứa Tween 80 và NaD mặc dù tạo ra nano có KTTP nhỏ nhưng HLDC sau ly tâm chỉ đạt lần lượt 33,4 ± 0,3 % và 43,9 ± 1,7 %, thể hiện khả năng ổn định còn hạn chế. Trên cơ sở đó, ưu tiên lựa chọn hỗn hợp chất ổn định gồm NaLS phối hợp HPMC E6 cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của nồng độ chất diện hoạt

Ảnh hưởng của nồng độ chất diện hoạt được khảo sát bằng cách cố định HPMC E6 nồng độ 1% kl/tt và thay đổi nồng độ NaLS (0,1-1% kl/tt). Đặc tính của hỗn dịch được đánh giá sau 7 giờ nghiền, thu được kết quả ở hình 1C.

Qua kết quả nghiên cứu, nhận thấy nồng độ NaLS có ảnh hưởng đến đặc tính của hệ nano. Trong đó, hỗn dịch sử dụng nồng độ NaLS 0,2% cho HLDC sau ly tâm cao nhất, đạt 64,6 ± 1,2%, đồng thời KTTP sau 7 giờ nghiền đạt 238,2 ± 8,6 nm và PDI 0,175 ± 0,051. Khi tăng nồng độ NaLS cao hơn (0,5 và 1%), HLDC sau ly tâm có xu hướng giảm. Trong khi đó, khi giảm nồng độ NaLS xuống 0,1%, KTTP tăng. Vì vậy, nồng độ NaLS 0,2% được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.



Hình 1. Kết quả khảo sát các yếu tố công thức và quy trình nghiền bi
(A. Loại polyme, B. Loại chất diện hoạt, C. Nồng độ chất diện hoạt, D. Nồng độ polyme, E. Thời gian nghiền, F. Khối lượng bi)

Ảnh hưởng của nồng độ polyme

Cố định nồng độ NaLS 0,2%, thay đổi nồng độ HPMC E6 trong khoảng 1-6% kl/tt để khảo sát ảnh hưởng của nồng độ polyme. Đánh giá một số đặc tính của hỗn dịch sau 7 giờ nghiền, kết quả thu được ở hình 1D.

Kết quả khảo sát cho thấy nồng độ polyme có ảnh hưởng đáng kể đến độ ổn định của hệ phân tán. Khi tăng nồng độ polyme từ 1% đến 4%, HLDC sau ly tâm tăng rõ rệt, từ 64,6 ± 1,2% lên 95,2 ± 1,1%. Điều này cho thấy polyme đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định hệ phân tán, hạn chế sự sa lắng của tiểu

phân. Tuy nhiên, khi nồng độ HPMC tiếp tục tăng lên 5–6%, HLDC có xu hướng giảm nhẹ. Ngoài ra, KTTP có xu hướng tăng dần khi nồng độ polyme tăng, đặc biệt ở nồng độ 6% với KTTP lớn hơn 500 nm. Trong khi đó, PDI duy trì dưới 0,3. Xem xét tổng thể các đặc tính của hỗn dịch cho thấy nồng độ HPMC E6 4% là tối ưu nhất, do đó lựa chọn nồng độ này cho các khảo sát tiếp theo.

Như vậy, thành phần công thức nghiền tốt nhất chứa HPMC E6 4% kl/tt và 0,2% kl/tt NaLS.

Ảnh hưởng của các yếu tố quy trình nghiền bi

Ảnh hưởng của thời gian nghiền

Ảnh hưởng của thời gian nghiền bi đến đặc tính của hệ tiểu phân nano tinidazol được khảo sát bằng cách giữ cố định khối lượng bi nghiền 300 g/cối và thay đổi thời gian nghiền trong khoảng 3-9 giờ, thu được kết quả ở hình 1E.

Kết quả khảo sát cho thấy thời gian nghiền có tác động đáng kể đến kích thước tiểu phân của hệ nano. Khi kéo dài thời gian nghiền từ 3 đến 7 giờ, kích thước tiểu phân trung bình giảm rõ rệt, lần lượt đạt 434,2 ± 21,2 nm và 347,9 ± 29,0 nm, trong khi chỉ số PDI của các mẫu đều duy trì dưới 0,3, cho thấy phân bố kích thước tương đối đồng đều. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng thời gian nghiền lên 9 giờ, kích thước tiểu phân không giảm thêm đáng kể, chứng tỏ hiệu quả giảm kích thước đạt tới giới hạn nhất định. Vì vậy, nghiên cứu lựa chọn thời gian nghiền là 7 giờ cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của khối lượng bi

Cố định thời gian nghiền 7 giờ, thay đổi khối lượng bi nghiền trong khoảng 200-400 g/cối để khảo sát ảnh hưởng của khối lượng bi nghiền đến đặc tính của hệ tiểu phân nano tinidazol, thu được kết quả như hình 1F.

Kết quả khảo sát cho thấy khối lượng bi nghiền có ảnh hưởng đến hiệu quả giảm kích thước tiểu phân. Khi sử dụng 200 g bi/cối, KTTP của hỗn dịch lớn hơn 400 nm. Việc tăng khối lượng bi lên 300 g/cối giúp giảm KTTP đạt dưới 400 nm, tuy nhiên tiếp tục tăng khối lượng bi lên 400 g/cối cho thấy không cải thiện hiệu quả giảm KTTP. Đồng thời, PDI của các mẫu hỗn dịch đều duy trì dưới 0,3. Vì vậy, nghiên cứu lựa chọn khối lượng bi thích hợp cho mỗi cối là 300 g.

Như vậy, các thông số quy trình nghiền tối ưu gồm thời gian nghiền là 7 giờ và khối lượng bi nghiền cho mỗi cối là 300 g.

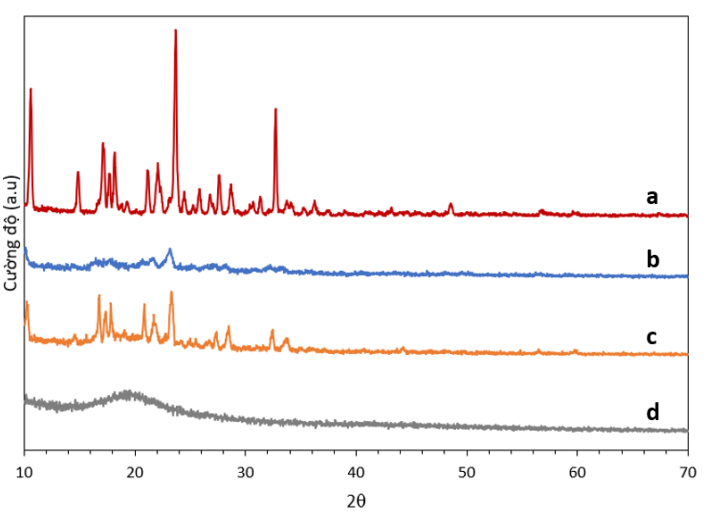
3.2. Đánh giá một số đặc tính của hệ tiểu phân nano

Kích thước tiểu phân và chỉ số đa phân tán

Với các thành phần và thông số quy trình tối ưu, hỗn dịch nano thu được có kích thước 347,9 ± 29,0 nm, PDI 0,178 ± 0,035.

Phổ nhiễu xạ tia X (XRD)

Phân tích phổ XRD của tinidazol nguyên liệu, hỗn hợp vật lý, hỗn dịch nano đông khô và placebo thu được kết quả ở hình 2.

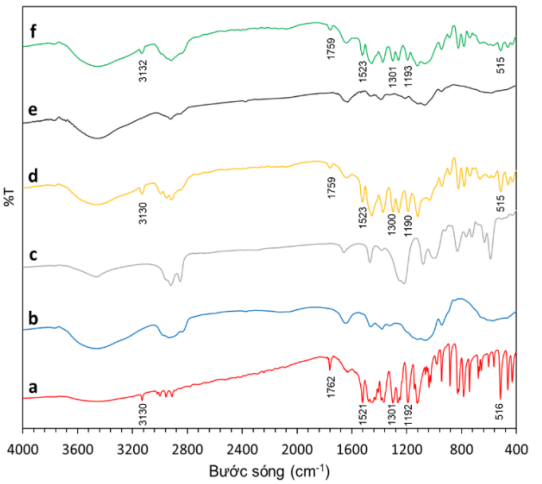


Hình 2. Phổ XRD của tinidazol nguyên liệu (a), hỗn dịch nano đông khô (b), hỗn hợp vật lý (c) và hỗn dịch placebo đông khô (d)

Phổ XRD cho thấy các pic nhiễu xạ đặc trưng cho dạng tinh thể của tinidazol nguyên liệu. Trong khi đó, hỗn dịch nano đông khô có sự giảm cường độ pic so với mẫu nguyên liệu và hỗn hợp vật lý, có thể dược chất tồn tại ở cả dạng kết tinh và vô định hình.

Phổ hồng ngoại biến đổi (FTIR)

Phổ FTIR các mẫu liên quan đến công thức hỗn dịch nano được thể hiện ở hình 3.

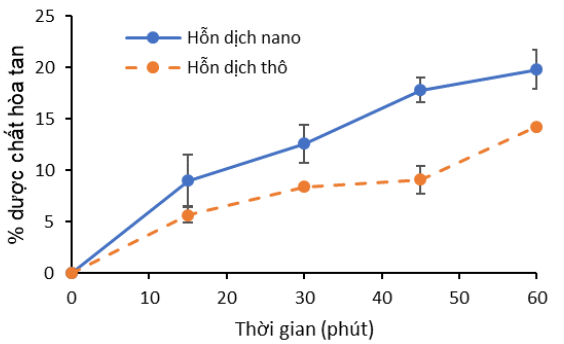


Hình 3. Phổ FTIR của tinidazol nguyên liệu (a), HPMC E6 (b), NaLS (c), hỗn hợp vật lý (d), hỗn dịch placebo đông khô (e) và hỗn dịch nano tinidazol đông khô (f)

Phổ FTIR của mẫu hỗn hợp vật lý và hỗn dịch nano đông khô vẫn ghi nhận các dải hấp thụ đặc trưng của dược chất, trong khi các dải này không xuất hiện trên phổ placebo. Đồng thời, không quan sát thấy sự xuất hiện của các dải hấp thụ mới trên phổ hỗn dịch nano so với phổ tinidazol nguyên liệu và placebo trong khoảng bước sóng khảo sát từ 400 - 4000cm^{-1}. Điều này cho thấy không có tương tác hóa học giữa dược chất và các tá dược.

Độ hòa tan

Đánh giá sơ bộ độ hòa tan của hỗn dịch nano thu được sau khi nghiền, so sánh với mẫu chứng là hỗn dịch thô (có các thành phần tương tự hỗn dịch nano). Kết quả được mô tả ở hình 4.



Hình 4. Đồ thị hòa tan của hỗn dịch nano và hỗn dịch thô

Kết quả đánh giá cho thấy hỗn dịch nano cải thiện đáng kể tốc độ hòa tan so với hỗn dịch chứa nguyên liệu thô.

4. BÀN LUẬN

Đối với hỗn dịch nano, các tiểu phân có xu hướng tăng kích thước để làm giảm năng lượng tự do bề mặt, dẫn đến các hiện tượng kết tụ, sa lắng hay kết tụ Ostwald trong quá trình bào chế và bảo quản [5, 6]. Để khắc phục vấn đề này, một trong những giải pháp phổ biến là tạo sự cản trở về mặt không gian và/hoặc điện tích giữa các tiểu phân [7] bằng các chất ổn định thích hợp. Polyme và/hoặc chất diện hoạt không ion hóa thường được sử dụng để tạo cấu trúc không gian cồng kềnh bao quanh tiểu phân. Trong khi đó, chất diện hoạt ion hóa giúp hình thành lớp điện tích kép, tạo ra lực đẩy tĩnh điện giữa các tiểu phân. Ngoài ra, khi nồng độ các chất ổn định quá cao có thể ảnh hưởng đến ái lực hấp phụ với bề mặt tiểu phân dược chất, làm hỗn dịch kém ổn định hơn [5]. Do đó, việc khảo sát nồng độ chất ổn định cũng rất cần thiết.

Trong nghiên cứu này, ảnh hưởng của loại và nồng độ chất ổn định đã được khảo sát. Kết quả cho thấy HPMC E6 là polyme phù hợp để duy trì độ ổn định của hỗn dịch, có thể do khả năng hấp phụ tốt lên bề mặt tiểu phân dược chất. Sự kết hợp thêm NaLS làm giảm KTTP, nồng độ NaLS tối ưu là 0,2%, phù hợp với các công bố trước đây đề xuất nồng độ chất diện hoạt nên thấp hơn nồng độ micell tới hạn [8]. Về nồng độ polyme, đây là yếu tố quan trọng ảnh

hưởng đến độ ổn định của hỗn dịch qua quá trình ly tâm. Bởi lẽ nồng độ polyme tăng làm tăng độ nhớt của hỗn dịch, dẫn đến làm giảm đáng kể hiện tượng sa lắng của tiểu phân nano.

Về các yếu tố quy trình, thời gian nghiền và tỷ lệ khối lượng bi so với hỗn dịch nghiền đã được khảo sát để lựa chọn thông số tối ưu. Nhìn chung, tăng thời gian nghiền và khối lượng bi đều làm tăng tần suất va đập, do đó dễ dàng thu được hỗn dịch nano có KTTP và PDI nhỏ. Tuy nhiên, nếu thời gian nghiền kéo dài và/hoặc khối lượng bi quá lớn, hiệu suất của quá trình nghiền không được đảm bảo. Một số nghiên cứu cho thấy sau quá trình nghiền KTTP chỉ giảm đến kích thước tới hạn nhất định và thậm chí có thể tăng lên theo thời gian [9, 10].

Về các đặc tính của hỗn dịch nano, tiểu phân nano được xác định kích bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS), đây là phương pháp phổ biến và phù hợp để đánh giá kích thước thủy động học (hydrodynamic size) của các hệ phân tán nano trong môi trường lỏng như hỗn dịch nano. Phương pháp bào chế nghiền bi thu được nano có kích thước nhỏ dẫn đến tăng diện tích tiếp xúc với môi trường hòa tan, điều này kéo theo tốc độ hòa tan tăng theo phương trình Noyes–Whitney [1, 2]. Kết quả thử hòa tan cho thấy hệ nano cải thiện tốc độ giải phóng dược chất so với hỗn dịch thô. Dựa trên phân tích trạng thái tồn tại của dược chất bằng phổ XRD, sự khác biệt về số lượng và cường độ pic nhiễu xạ của mẫu hỗn dịch nano so với dược chất nguyên liệu và hỗn hợp vật lý cho thấy rằng có thể tinidazol trong hỗn dịch nano tồn tại ở cả 2 dạng kết tinh và vô định hình. Sự thay đổi về trạng thái kết tinh được cho là có lợi trong việc cải thiện đặc tính hòa tan của dược chất, tuy nhiên nghiên cứu hiện tại chỉ đánh giá động học hòa tan mà chưa xác định độ tan bão hòa ở trạng thái cân bằng. Kết quả FTIR cho thấy các dải hấp thụ đặc trưng của dược chất vẫn được bảo toàn trong hỗn dịch nano đông khô, ngoài ra, không xuất hiện các dải hấp thụ mới trên phổ nano tinidazol so với tinidazol nguyên liệu và placebo. Điều này chứng tỏ công thức có tính tương thích tốt, góp phần đảm bảo độ ổn định hóa học của dược chất trong hệ nano.

Kết quả của nghiên cứu đã làm rõ về vai trò của các yếu tố công thức và quy trình, từ đó đưa ra cơ sở ban đầu cho việc phát triển dạng bào chế hoàn chỉnh chứa hỗn dịch tinidazol trong một công bố của nhóm tác giả [3].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá được ảnh hưởng của các yếu tố công thức và quy trình bào chế đến một số đặc tính lý hóa của hệ tiểu phân nano tinidazol. Qua đó, đưa ra quy trình bào chế nano tinidazol với hàm lượng dược chất lớn (3,3% kl/tt) bằng phương pháp nghiền đơn giản và hiệu quả. Các chất ổn định được sử dụng cho hỗn dịch gồm HPMC E6 4% kl/tt và 0,2% kl/tt NaLS. Hỗn dịch nano thu được đã cải thiện đáng kể tốc độ hòa tan so với hỗn dịch thô. Đây là kết quả làm cơ sở ban đầu cho các nghiên cứu tiếp theo ứng dụng hệ tiểu phân nano tinidazol vào các dạng bào chế hoàn chỉnh.

Lời cảm ơn: Kết quả nghiên cứu được tài trợ bởi đề tài KHCN cấp Trường, Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế, mã số 19/24.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Junghanns JU, Muller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. International Journal of Nanomedicine. 2008;3(3):295-309.

2. Joshi K, Chandra A, Jain K, Talegaonkar S. Nanocrystalization: An Emerging Technology to Enhance the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. Pharmaceutical Nanotechnology. 2019;7(4):259-78.

3. Nguyen NTK, Nguyen CN. Development of tinidazole nanoparticle loaded thermosensitive mucoadhesive gel toward periodontal therapy. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2026;115:107756.

4. Yao J, Cui B, Zhao X, Wang Y, Zeng Z, Sun C, et al. Preparation, characterization, and evaluation of azoxystrobin nanosuspension produced by wet media milling. Applied Nanoscience. 2018;8(3):297-307.

5. Wu L, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. Advanced Drug Delivery Reviews. 2011;63(6):456-69.

6. Li J, Wang Z, Zhang H, Gao J, Zheng A. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations. Drug Delivery. 2021;28(1):19-36.

7. Peltonen L, Hirvonen J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010;62(11):1569-79.

8. Hong C, Dang Y, Lin G, Yao Y, Li G, Ji G, et al. Effects of stabilizing agents on the development of myricetin nanosuspension and its characterization: An in vitro and in vivo evaluation. International Journal of Pharmaceutics. 2014;477(1):251-60.

9. Moribe K, Ueda K, Limwikrant W, Higashi K, Yamamoto K. Nano-sized crystalline drug production by milling technology. Current Pharmaceutical Design. 2013;19(35):6246-58.

10. Tian Y, Wang S, Yu Y, Sun W, Fan R, Shi J, et al. Review of nanosuspension formulation and process analysis in wet media milling using microhydrodynamic model and emerging characterization methods. International Journal of Pharmaceutics. 2022;623:121862.