

DOI:10.22144/ctujos.2023.214

BÀO CHẾ HYDROGEL TỪ HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE CHỨA METFORMIN VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG OXI HÓA CỦA CHẾ PHẨM

Nguyễn Đoàn Xuân Tiên¹, Nguyễn Ngọc Yến² và Phạm Duy Toàn^{1*}

¹Bộ môn Hóa học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

²Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Bách khoa, Trường Đại học Cần Thơ

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): pdtoan@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 27/06/2023

Sửa bài (Revised): 21/07/2023

Duyệt đăng (Accepted): 03/08/2023

Title: Preparation and antioxidant evaluation of hydroxypropyl methylcellulose hydrogel containing metformin

Author(s): Nguyen Doan Xuan Tien, Nguyen Ngoc Yen and Pham Duy Toan*

Affiliation(s): Can Tho University

TÓM TẮT

Nghiên cứu này nhằm bào chế và đánh giá tác dụng chống oxy hóa của hydrogel hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) chứa metformin (HPMC-Met). Đầu tiên, phương pháp định lượng metformin bằng quang phổ UV-Vis được xây dựng và thẩm định, với bước sóng 233 nm, đường chuẩn $y = 0,8224x + 0,0194$ ($R^2 = 0,9984$), khoảng nồng độ từ 0,0625 đến 2,0000 $\mu\text{g/mL}$ và đạt tất cả các chỉ tiêu về độ đặc hiệu, độ đúng và độ chính xác. Tiếp theo, nghiên cứu tiến hành bào chế và đánh giá tính chất lý hóa (cảm quan, thời gian hóa gel, độ nhớt và khả năng giải phóng hoạt chất) của HPMC-Met. Kết quả cho thấy các tính chất này phụ thuộc tương quan vào hàm lượng HPMC và tỷ lệ ethanol:nước. Hơn nữa, quá trình giải phóng metformin trong dung dịch đệm pH 5,5 của HPMC-Met kéo dài và duy trì trong suốt 150 phút. Cuối cùng, bằng phương pháp chống oxy hóa DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), IC_{50} của metformin và HPMC-Met đều khoảng 70 $\mu\text{g/mL}$. Tóm lại, HPMC hydrogel có những tính chất tiềm năng như một hệ dẫn truyền thuốc nhằm vận chuyển metformin.

Từ khoá: Chống oxy hóa, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), metformin, hydrogel

ABSTRACT

This study aimed to prepare and evaluate the antioxidant effect of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) hydrogel containing metformin (HPMC-Met). Firstly, the UV-Vis spectroscopic quantitative method for metformin was established and validated at a wavelength of 233 nm, which possesses a standard curve of $y = 0.8224x + 0.0194$ ($R^2 = 0.9984$) in a concentration range of 0.0625-2.0000 $\mu\text{g/mL}$, and satisfies the specificity, accuracy, and precision criteria. Next, the HPMC-Met was prepared and physicochemically evaluated, in terms of appearance, gelation time, viscosity, and drug release profile. Interestingly, these properties varied proportionally to the amount of HPMC and ethanol:water ratio. Furthermore, the metformin from HPMC-Met was released sustainably in phosphate buffered pH 5.5 during 150 mins. Finally, by using DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) antioxidant test, the IC_{50} of metformin and HPMC-Met was both approximately 70 $\mu\text{g/mL}$. In summary, the HPMC hydrogel might be a potential drug delivery system for metformin.

Keywords: Antioxidant, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), metformin, hydrogel

1. GIỚI THIỆU

Hiện nay, các bệnh lão hóa gây hại cho sức khỏe con người vẫn đang là vấn đề rất được quan tâm. Các gốc tự do gây phân hủy tế bào cơ thể là nguyên nhân chính trong quá trình lão hóa, liên quan đến các bệnh như ung thư, tim mạch, hệ miễn dịch, phổi, thận (Houstis et al., 2006; Reiter, 1995). Trong đó, biểu hiện phổ biến nhất của quá trình này là lão hóa da, do da người thường xuyên tiếp xúc trực tiếp với không khí, bức xạ mặt trời, các chất ô nhiễm môi trường khác và các chất có khả năng tạo ra các gốc tự do. Do đó, việc phát triển các chất chống oxy hóa, thường dưới dạng mỹ phẩm, sử dụng trên da cần được quan tâm (Pham et al., 2023; Pham et al., 2023).

Một trong những dạng bào chế đang được quan tâm nghiên cứu của ngành công nghiệp mỹ phẩm là hydrogel, thường được sử dụng rộng rãi trong các sản phẩm chăm sóc tóc, trang điểm và chăm sóc da (Huynh et al., 2022; Pham et al., 2021, 2022). Ưu điểm của chế phẩm hydrogel là không gây bết dính, thân thiện với làn da và tạo môi trường dẫn truyền được chất hiệu quả vào da (Pelen et al., 2016). So với kem và thuốc mỡ, hydrogel có hàm lượng nước cao, cho phép hòa tan thuốc nhiều hơn, kiểm soát giải phóng hoạt chất tốt hơn và tạo điều kiện cho thuốc di chuyển qua các màng sinh học (Rehman & Zulfakar, 2014). Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) là một chất tạo gel được sử dụng rộng rãi như một loại tá dược trong nhiều công thức bào chế mỹ phẩm. HPMC thuộc nhóm polymer bán tổng hợp, có nguồn gốc từ methylcellulose, ở dạng bột với đặc tính ổn định ngay cả khi tiếp xúc với nhiệt và trong điều kiện ẩm ướt (Dhawan et al., 2009; Noval et al., 2020). Ngoài ra, HPMC có khả năng tạo ra hydrogel trung tính, trong suốt, không màu, ổn định ở pH 3-11, có khả năng chống lại sự tấn công của vi khuẩn tốt và mang lại độ bền màng tốt khi sử dụng trên da (Ardana et al., 2015).

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng trong các biểu hiện của bệnh tiểu đường, có sự gia tăng sản xuất các gốc tự do và các loại oxy phản ứng (ROS), làm tăng quá trình peroxi hóa lipid, làm hỏng DNA và thoái hóa protein (Obi et al., 2015). Các kết quả này tạo tiền đề trong việc nghiên cứu hoạt tính chống oxy hóa của các loại thuốc điều trị tiểu đường. Metformin (Met) (1,1-dimethylbiguanide) là một trong những thuốc hạ đường huyết đường uống được sử dụng nhiều nhất trong điều trị đái tháo đường tuýp 2. Các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* trước đây đã chứng minh một số đặc tính chống oxy

hóa của Met như ức chế sự hình thành các sản phẩm cuối cùng của quá trình đường hóa (AGEs) (Ruggiero-Lopez et al., 1999; Tanaka et al., 1999) được cho là nguyên nhân gây ra các biến chứng tiểu đường, đồng thời giảm hình thành methylglyoxal, một trong những tiền chất của AGEs (Beisswenger et al., 1999). Đồng thời, Met có thể cải thiện khả năng chống oxy hóa của tế bào và tăng tổng hợp collagen loại I (COL-I) bằng cách ức chế sự biểu hiện của ROS nội bào và các enzyme thủy phân protein cấu trúc liên quan (Cui et al., 2019). Bên cạnh đó, khả năng kết hợp của Met và HPMC đã được chứng minh qua việc điều chế thành công viên nén nén bằng phương pháp tạo hạt ướt, cho phép kéo dài thời gian giải phóng Met qua đường uống lên đến 8 giờ (Mandal & Pal, 2008). Tuy nhiên, theo sự hiểu biết của chúng tôi, cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu về bào chế hệ hydrogel HPMC chứa Met nhằm mục đích chống oxy hóa. Đồng thời, khả năng giải phóng Met từ hydrogel cũng chưa được nghiên cứu cụ thể.

Từ những cơ sở luận điểm trên, nghiên cứu bào chế và đánh giá tính chất của các hệ hydrogel HPMC chứa Met (HPMC-Met) và khảo sát khả năng chống oxy hóa của các chế phẩm nhằm mục đích ứng dụng như một sản phẩm mỹ phẩm.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Vật liệu

HPMC K100M (Trung Quốc), Met thương mại (Dược Hậu Giang, Cần Thơ), ascorbic acid (99%, Đức), 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH, Đức), ethanol (Trung Quốc), methanol (Trung Quốc), NaCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, HCl và một số hóa chất, thiết bị phục vụ nghiên cứu khác.

2.2. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng metformin

Nồng độ (hàm lượng) của Met được xác định dựa trên khả năng hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV-Vis) của Met theo định luật Lambert-Beer, ở bước sóng 233 nm (Agnes et al., 2022). Cụ thể, một lượng bột tương đương với 0,1 g Met được pha loãng thành dung dịch chuẩn bằng nước cất, quy trình định lượng Met trong dung dịch sau đó được thẩm định theo quy định của Hội nghị quốc tế về hài hòa hóa các thủ tục đăng ký dược phẩm (ICH) (Hubbard, 1997) bao gồm các chi tiêu sau:

Độ tuyến tính: Chuẩn bị dãy nồng độ dung dịch Met (0,0625-2,0000 µg/mL), từ đó xây dựng đường chuẩn mối quan hệ giữa nồng độ và độ hấp thụ. Điều kiện cần đạt là $R^2 > 0,9950$, theo ICH.

Độ đúng: Độ đúng của một quy trình phân tích biểu diễn sự đồng nhất giữa giá trị tìm thấy với giá trị thực, trong ba mẫu thử thêm chuẩn với nồng độ 80%, 100% và 120%, thông qua tỷ lệ % tìm lại chuẩn được xác định theo công thức (1). Điều kiện % tìm lại cần nằm trong khoảng 98-102%.

$$\text{Tỷ lệ (\% tìm lại)} = \frac{C_{\text{tìm lại}}}{C_{\text{thực}}} \times 100 \quad (1)$$

Độ chính xác: Độ chính xác trong nghiên cứu được biểu thị dưới dạng độ lệch chuẩn tương đối (RSD-relative standard deviation) của sáu mẫu ở cùng nồng độ. RSD được tính theo công thức (2) và (3). Điều kiện RSD cần phải < 2%.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (2) \quad RSD = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \quad (3)$$

Trong đó:

SD: Độ lệch chuẩn

n: Số lần thí nghiệm

x_i : Giá trị tính được của lần thử nghiệm thứ “i”

\bar{x} : Giá trị trung bình của các lần thử nghiệm

RSD: Độ lệch chuẩn tương đối

2.3. Bào chế hydrogel trắng (blank hydrogel) từ HPMC

Hydrogel HPMC trắng ở các nồng độ 0,6%, 0,8%, 1,0% (w/v) được chuẩn bị bằng cách hòa tan lần lượt một khối lượng bột HPMC (300, 400, 500 mg) trong 50 mL dung môi ethanol: nước với nhiều tỷ lệ về thể tích (3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3) ở nhiệt độ 80°C và khuấy từ 1500 vòng/phút. Sau đó, cảm quan, thời gian hóa gel và độ nhớt gel được đánh giá.

2.4. Bào chế hydrogel HPMC chứa Met (HPMC-Met)

Hydrogel HPMC-Met ở các nồng độ Met 2%, 5%, 10% (w/v) được chuẩn bị bằng cách hòa tan lần lượt một khối lượng bột Met (100, 250, 500 mg) trong 50 mL dung môi ethanol: nước với các tỷ lệ về thể tích tương tự Mục 2.3 ở nhiệt độ từ 80°C và khuấy từ 1500 vòng/phút. Tiếp theo, 400 mg bột HPMC được thêm vào hỗn hợp trên để tạo gel. Sau đó, cảm quan, thời gian hóa gel và độ nhớt gel được đánh giá.

2.5. Đánh giá tính chất lý hóa của hydrogel

Hydrogel HPMC trắng và HPMC-Met sau khi được bào chế sẽ được đánh giá tính chất lý hóa theo ba tiêu chuẩn sau:

Cảm quan: 0,5 g hydrogel ở các nồng độ khác nhau được trải đều ra tờ giấy trắng. Các tiêu chí về cảm quan như độ mịn, mềm, không có mùi lạ, không cứng lại hay tách lớp ở điều kiện thường và không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37°C, được đánh giá.

Thời gian hóa gel: Khoảng thời gian từ lúc bột HPMC bắt đầu tan trong dung môi ethanol: nước đến khi bắt đầu tạo thành hydrogel.

Độ nhớt: Độ nhớt của các chế phẩm (1 g) được đo ở 25 ± 0,5°C bằng máy đo độ nhớt Brookfield model DV-E (Hoa Kỳ), sử dụng cấu hình tấm song song 40 mm với tốc độ quay 15 vòng/phút.

2.6. Đánh giá khả năng giải phóng Met của hydrogel HPMC-Met

Một (1) g HPMC-Met được tiếp xúc với 5 mL dung dịch đệm (pH 5,5, mô phỏng pH da người). Sau đó, hỗn hợp được lắc đều với tốc độ 150 vòng/phút trong 150 phút trên máy lắc. Tại mỗi thời điểm khảo sát (30 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút, 150 phút), 1 mL mẫu được rút ra và 1 mL dung dịch đệm tương ứng được thêm vào. Hàm lượng Met giải phóng được xác định bằng phương pháp đo quang UV-Vis ở bước sóng 233 nm. Phần trăm giải phóng tích lũy (% T) Met từ hydrogel HPMC-Met được tính theo công thức (4) (Pham et al., 2023):

$$\% T = \frac{C_t V_0 + V \sum_{i=1}^{t-1} C_i}{M_0 - \sum_{i=1}^{t-1} M_i} \times 100 \quad (4)$$

Trong đó:

C_t, C_i : nồng độ của Met được giải phóng tại thời điểm t và i.

V_0 : tổng thể tích dung dịch đệm giải phóng (5 mL).

V: thể tích mẫu rút tại mỗi thời điểm (1 mL).

M_0 : hàm lượng Met ban đầu.

M_i : tổng hàm lượng Met rút tại thời điểm i.

2.7. Đánh giá khả năng chống oxi hóa *in vitro* của hydrogel

Khả năng chống oxi hóa *in vitro* của hydrogel được đánh giá thông qua hiệu quả trung hòa gốc tự do DPPH theo phương pháp của Shekhar et al. (2014) có hiệu chỉnh (Shekhar & Anju, 2014).

Đối với Met, 40 µL DPPH trong methanol (1 mg/mL) được thêm vào 960 µL hỗn hợp gồm dung dịch Met và methanol ở các nồng độ khác nhau (0, 5, 10, 20, 40, 60, 80 mg/mL). Hoạt động bắt gốc tự do của mẫu thử và chất chuẩn (vitamin C, 1-6 µL/mL trong methanol) được đo tại bước sóng 517

nm sau 30 phút ù trong tối ở 25°C. Hiệu suất trung hòa gốc tự do sau đó được tính toán theo công thức (5) và giá trị IC₅₀ được xác định dựa trên các đường cong hiệu chuẩn giữa hiệu suất quét gốc tự do và nồng độ mẫu.

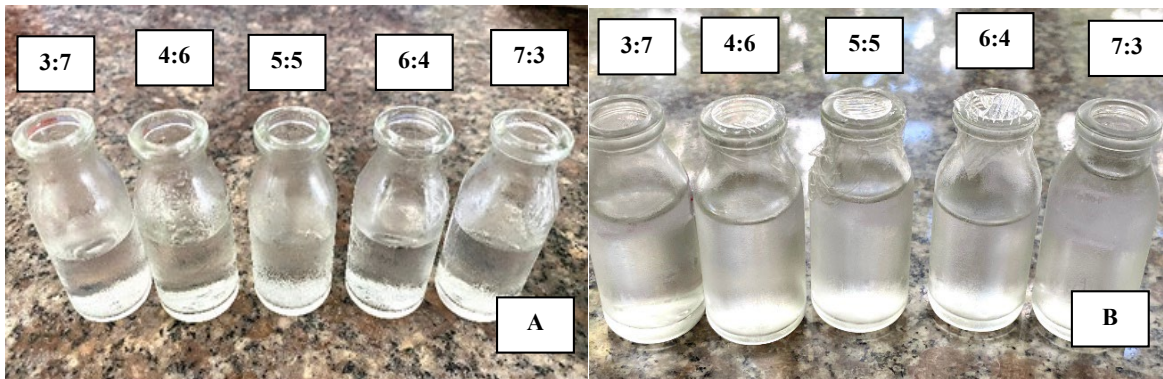
$$\text{Hiệu suất quét gốc tự do (\%)} = \frac{\text{Abs}_1 - \text{Abs}_2}{\text{Abs}_1} \times 100 \quad (5)$$

Trong đó, Abs₁ và Abs₂ lần lượt thể hiện độ hấp thụ của mẫu trắng và mẫu thử.

Đối với HPMC-Met, 960 µL hỗn hợp gồm HPMC-Met (100 mg/mL Met) được trộn với 40 µL dung dịch DPPH trong methanol (1 mg/mL) để thu được các mẫu thử với các nồng độ khác nhau (0, 5, 10, 20, 40, 60, 80 mg/mL). Hoạt động bắt gốc tự do của các mẫu được đo tại bước sóng 517 nm sau 30 phút ù trong tối ở 25°C, hiệu suất trung hòa gốc tự do được tính toán theo công thức (5), với hydrogel HPMC trắng là mẫu trắng.

2.8. Phân tích thống kê

Các thí nghiệm định lượng được tiến hành ba lần để xác nhận kết quả và dữ liệu được báo cáo là giá trị trung bình ± SD (độ lệch chuẩn). Kiểm định sự khác biệt và phân tích phương sai (ANOVA) được sử dụng cho mục đích thống kê, khi cần thiết, với giá trị p < 0,05 để so sánh có ý nghĩa.



Hình 1. (A) Hydrogel HPMC trắng và (B) Hydrogel HPMC-Met (2 mg/mL metformin)

(Với các tỷ lệ dung môi ethanol: nước 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3)

3.2.2. Thời gian hóa gel

Hydrogel HPMC trắng

Thời gian hóa gel trải qua hai giai đoạn chính: HPMC tan trong dung môi và dung dịch HPMC bị gel tự (hóa gel). Hai giai đoạn này phụ thuộc chủ yếu vào độ tan của HPMC. Kết quả ghi nhận ở Bảng 1 cho thấy do HPMC ít tan trong ethanol nên khi tăng lượng ethanol trong hỗn hợp dung môi đã khiến thời gian của giai đoạn 2 giảm, dẫn đến tổng thời gian

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Thẩm định quy trình định lượng Met

Độ tuyến tính: Phương trình đường chuẩn của Met được xác định là $y = 0,8224x + 0,0194$, với $R^2 = 0,9984 (> 0,9950)$, tương ứng với khoảng nồng độ Met từ 0,0625 đến 2,0000 µg/mL. Do đó, quy trình đạt độ tuyến tính.

Độ đúng: Phần trăm (%) tìm lại trong phép thử độ đúng là $99,25 \pm 0,37\%$, nằm trong khoảng cho phép là 98-102%. Do đó, quy trình đạt độ đúng.

Độ chính xác: RSD trong phép thử độ chính xác là $0,89 \pm 0,11\% (< 2\%)$. Do đó, quy trình đạt độ chính xác.

Tóm lại, quy trình đạt yêu cầu thẩm định theo ICH.

3.2. Đánh giá tính chất lý hóa của hydrogel

3.2.1. Cảm quan

Về mặt cảm quan, cả hai loại hydrogel HPMC trắng và HPMC-Met, ở tất cả các công thức, đều có cảm quan tốt, màu sắc trong suốt, đồng nhất, không vón cục và độ đặc của hydrogel tỷ lệ thuận với nồng độ HPMC (Hình 1).

hóa gel giảm. Tuy nhiên, lượng ethanol tăng lên quá nhiều sẽ khiến HPMC khó hòa tan trong dung môi, kéo dài giai đoạn 1, dẫn đến tổng thời gian hóa gel tăng. Vì vậy, tỷ lệ dung môi cần được nghiên cứu phù hợp để vừa hòa tan tốt HPMC, vừa rút ngắn thời gian hóa gel. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ cho thời gian hóa gel nhanh nhất là 5:5 v/v. Bên cạnh đó, khi nồng độ/hàm lượng HPMC tăng, thời gian hóa gel càng giảm, khẳng định sự ảnh hưởng của HPMC lên tính chất của hydrogel.

Hydrogel HPMC-Met

Thời gian hóa gel của HPMC-Met được thể hiện trong Bảng 2 cũng ghi nhận kết quả tương tự của HPMC (tỷ lệ ethanol:nước 5:5 v/v cho thời gian hóa gel nhanh nhất). Tuy nhiên, thời gian hóa gel của hydrogel HPMC-Met nhanh hơn hydrogel HPMC trắng. Điều này được giải thích là do Met cạnh tranh độ tan với HPMC, dẫn đến giảm độ tan HPMC, dẫn đến làm giảm thời gian hóa gel.

3.2.3. Độ nhớt

Hydrogel HPMC trắng

Độ nhớt của các mẫu hydrogel HPMC trắng được ghi nhận trong Bảng 1, cho thấy khi tăng nồng

độ HPMC từ 0,6 đến 1,0% thì độ nhớt của hydrogel tăng, ở tất cả các tỷ lệ ethanol:nước. Khi tương tác với dung môi, HPMC hydrat hóa và tạo thành một lớp gel nhớt, dày lên khi có nhiều nước thấm vào. Liên kết hydro giữa các nhóm chức trong phân tử HPMC (-OH, -O-,...) và các phân tử nước dẫn đến sự mở rộng của polymer và hình thành cấu trúc gel hình cuộn (Hiremath et al., 2019). Do đó, nồng độ HPMC càng cao thì hydrogel càng có độ nhớt lớn.

Theo kết quả của Bảng 1, hydrogel chứa HPMC 0,8% phù hợp để tải Met vì gel có độ nhớt vừa phải, thời gian hóa gel phù hợp và không chênh lệch quá nhiều như hydrogel ở hai nồng độ HPMC còn lại.

Bảng 1. Thời gian hóa gel và độ nhớt của hydrogel HPMC trắng

Khối lượng HPMC (mg)	Tỷ lệ dung môi ethanol : nước cất	Nồng độ HPMC (%)	Thời gian hóa gel (phút:giây)	Độ nhớt (cPs)
300	3:7	0,6	22:05	1273 ± 11 ^a
	4:6		16:29	1452 ± 15 ^b
	5:5		09:37	1585 ± 22 ^c
	6:4		14:14	1851 ± 37 ^d
	7:3		17:50	1920 ± 29 ^e
400	3:7	0,8	15:42	1434 ± 26 ^a
	4:6		14:44	1631 ± 35 ^b
	5:5		07:01	1720 ± 13 ^c
	6:4		12:07	1908 ± 10 ^d
	7:3		14:52	2482 ± 24 ^e
500	3:7	1,0	13:19	1516 ± 17 ^a
	4:6		12:27	1762 ± 12 ^b
	5:5		06:30	1893 ± 32 ^c
	6:4		09:50	2234 ± 28 ^d
	7:3		13:13	2510 ± 32 ^e

Ghi chú: Các chữ cái (a, b, c, d, e) khác nhau biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các công thức trong cùng nhóm

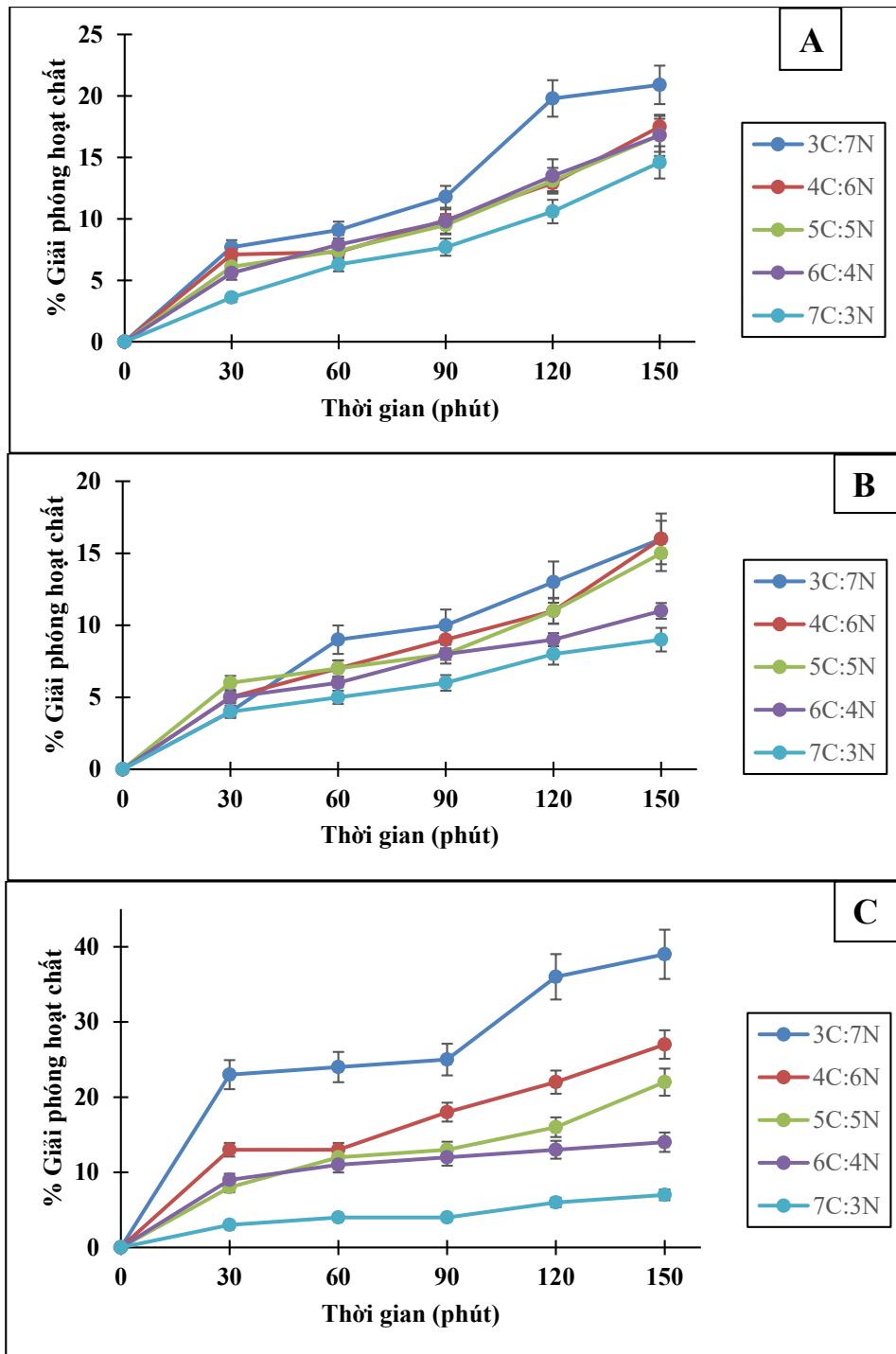
Hydrogel HPMC-Met

Độ nhớt của hydrogel HPMC-Met ở các tỷ lệ ethanol:nước khác nhau cũng theo xu hướng của hydrogel HPMC trắng (độ nhớt gel tăng khi lượng ethanol tăng). Đồng thời, khi tăng nồng độ Met từ 2 đến 10 mg/mL thì độ nhớt của các mẫu gel HPMC-Met giảm (Bảng 2). Kết quả này có thể giải thích là do càng nhiều lượng hoạt chất Met trong dung môi

thì sự cạnh tranh không gian giữa Met và HPMC càng lớn (do Met là chất thân nước), cản trở sự trương nở của HPMC, dẫn đến độ nhớt của gel giảm.

3.3. Đánh giá khả năng giải phóng Met của hydrogel HPMC-Met

Đồ thị phần trăm giải phóng Met từ hydrogel HPMC-Met trong dung dịch đệm pH 5,5 (mô phỏng pH da người) được thể hiện trong Hình 2



Hình 2. Đồ thị biểu diễn phần trăm giải phóng metformin trong dung dịch đệm pH 5,5 theo thời gian của hydrogel HPMC-Met

Ghi chú: Tại các tỷ lệ dung môi ethanol:nước (x:y) khác nhau và hàm lượng metformin lần lượt: (A) 2 mg/mL, (B) 5 mg/mL, (C) 10 mg/mL.

Các đồ thị trong Hình 2 cho thấy phần trăm giải phóng Met từ hydrogel HPMC-Met tăng dần theo thời gian và trải qua hai quá trình chính: (1) quá trình giải phóng nhanh trong 30 phút đầu và (2) quá trình giải phóng chậm trong khoảng thời gian còn lại. Điều này có thể giải thích là do lượng Met nằm trên bề mặt hydrogel tiếp xúc nhanh với môi trường hòa tan và giải phóng nhanh ở pha đầu, lượng Met nằm sâu bên trong cấu trúc hydrogel cần nhiều thời gian hơn để dung môi len lỏi vào cấu trúc hydrogel và hòa tan hoạt chất. Điều này có lợi cho quá trình điều trị vì hệ thống sẽ giải phóng lượng thuốc đủ để cho tác dụng ban đầu, đồng thời duy trì hàm lượng thuốc trong thời gian dài. Đặc biệt đối với các sản phẩm sử dụng trên da như mỹ phẩm, cơ thể có khuynh hướng thải trừ hoạt chất nhanh (thông qua mồ hôi, tuyến nhờn,...), do đó đặc điểm phóng thích của hệ

đảm bảo tác dụng lâu dài, từ đó có thể rút ngắn số lần sử dụng trên da.

Các công thức có tỷ lệ nước lớn thể hiện phần trăm phóng thích cao hơn, điều này là do Met tan tốt trong nước hơn so với ethanol. Đồng thời, các công thức có tỷ lệ nước lớn có độ nhớt thấp (Bảng 2), giúp Met dễ dàng giải phóng ra khỏi mạng lưới hydrogel. Hơn nữa, so với hydrogel chứa hàm lượng Met 2 mg/mL và 5 mg/mL, hydrogel HPMC-Met chứa 10 mg/mL có phần trăm giải phóng cao nhất, chứng tỏ hàm lượng tải Met có ảnh hưởng đáng kể đến quá trình giải phóng hoạt chất.

Tóm lại, hydrogel HPMC-Met với hàm lượng Met 10 mg/mL được lựa chọn để tiếp tục đánh giá hoạt tính chống oxy hóa *in vitro*.

Bảng 2. Thời gian hóa gel và độ nhớt của hydrogel HPMC-Met

Khối lượng metformin (mg)	Tỷ lệ dung môi ethanol : nước cất	Nồng độ metformin (mg/mL)	Thời gian hóa gel (phút:giây)	Độ nhớt (cPs)
100	3:7	2	08:38	1507 ± 9 ^a
	4:6		04:19	1561 ± 7 ^b
	5:5		04:16	1653 ± 11 ^c
	6:4		07:24	1983 ± 20 ^d
	7:3		07:44	2162 ± 32 ^e
250	3:7	5	10:11	1364 ± 10 ^a
	4:6		07:39	1450 ± 12 ^b
	5:5		04:49	1548 ± 14 ^c
	6:4		08:17	1891 ± 21 ^d
	7:3		08:23	2071 ± 29 ^e
500	3:7	10	06:16	1205 ± 11 ^a
	4:6		05:58	1276 ± 15 ^b
	5:5		05:42	1480 ± 23 ^c
	6:4		09:51	1727 ± 27 ^d
	7:3		10:23	1952 ± 40 ^e

Ghi chú: Các chữ cái (a, b, c, d, e) khác nhau biểu thị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các công thức trong cùng nhóm

3.4. Đánh giá khả năng chống oxy hóa *in vitro* của hydrogel

Liên quan đến hoạt tính chống oxy hóa, hoạt động quét gốc tự do DPPH của dung dịch Met, hydrogel HPMC trắng và hydrogel HPMC-Met đã được đánh giá. Kết quả cho thấy hiệu suất trung hòa gốc tự do DPPH của dung dịch Met tỷ lệ thuận với nồng độ. Dung dịch Met có hiệu suất bắt gốc tự do tối đa là 56,03% tại nồng độ 80 mg/mL, với phương trình tương quan nồng độ/hiệu suất là $y = 12,397x + 0,5574$ ($R^2 = 0,9965$) và giá trị IC_{50} là 70,124 µg/mL, kết quả này tương đối thấp so với vitamin C ($IC_{50} = 3,990$ µg/mL).

Tiếp theo, hoạt động quét gốc tự do của hydrogel HPMC trắng thể hiện rằng tất cả các công thức, với tỷ lệ ethanol:nước khác nhau, đều có hiệu suất trung hòa gốc tự do DPPH thấp (< 10% ở nồng độ 80 mg/mL). Qua đó có thể nhận định rằng HPMC không ảnh hưởng đáng kể khả năng chống oxy hóa của hydrogel HPMC-Met và phần lớn hoạt tính đến từ Met.

Cuối cùng, giá trị IC_{50} của các hydrogel chứa Met với hàm lượng 10 mg/mL ở các tỷ lệ ethanol:nước 3:7, 4:6, 5:5, 6:4 và 7:3 v/v, lần lượt là 76,101 µg/mL, 71,998 µg/mL, 62,745 µg/mL, 64,602 µg/mL và 67,794 µg/mL. So với dung dịch Met (IC_{50} là 70,124 µg/mL), khả năng chống oxy hóa

in vitro của các hydrogel HPMC-Met không chênh lệch nhiều, chứng tỏ hydrogel vẫn giữ được khả năng chống oxy hóa của Met. Đối chiếu với kết quả khảo sát về khả năng phóng thích Met (Hình 2), hiệu quả chống oxy hóa của HPMC-Met còn phụ thuộc vào việc giải phóng Met từ hydrogel. Điều này chứng tỏ hệ thống hydrogel ngoài việc đảm bảo hoạt tính của Met, còn duy trì và kiểm soát giải phóng thuốc theo thời gian để có tác dụng hiệu quả nhất đối với mục tiêu điều trị.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bào chế và đánh giá thành công hydrogel HPMC-Met (chứa metformin) với nhiều tỷ

lệ dung môi ethanol:nước cất khác nhau. Các chế phẩm đều đảm bảo các tiêu chí về cảm quan, thời gian hóa gel và độ nhớt. Các hydrogel HPMC-Met thể hiện đặc tính giải phóng từ từ Met trong môi trường pH 5,5. Việc giải phóng chậm Met trong 150 phút khảo sát có thể được ứng dụng làm thuốc phóng thích kéo dài, duy trì lâu dài tác dụng của Met. Đồng thời, hydrogel vẫn đảm bảo được hoạt tính chống oxy hóa của Met. Tóm lại, hydrogel HPMC là một hệ thống vận chuyển thuốc tiềm năng cho Met và có thể được tiếp tục nghiên cứu trong dẫn truyền các hoạt chất khác

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agnes, C., Perveen, N., Atif Raza, S., & Hasan Khan, N. (2022). Quantitative Determination of Metformin Hydrochloride Tablet of Different Brands Available in Malaysia by UV Spectrophotometry and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). *Biomedical Journal of Scientific & Technology Research*, 46(3), 37387–37401. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2022.46.007345>
- Ardana, M., Aeyni, V., & Ibrahim, A. (2015). Formulasi dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2), 101–108. <https://doi.org/10.25026/JTPC.V3I2.95>
- Beisswenger, P. J., Howell, S. K., Touchette, A. D., Lal, S., & Szwergold, B. S. (1999). Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(1), 198–202. <https://doi.org/10.2337/DIABETES.48.1.198>
- Cui, B., Liu, Q., Tong, L., & Feng, X. (2019). The effects of the metformin on inhibition of UVA-induced expression of MMPs and COL-I in human skin fibroblasts. *European Journal of Inflammation*, 17. <https://doi.org/10.1177/2058739219876423>
- Dhawan, S., Medhi, B., & Chopra, S. (2009). Formulation and Evaluation of Diltiazem Hydrochloride Gels for the Treatment of Anal Fissures. *Scientia Pharmaceutica*, 77(2), 465–482. <https://doi.org/10.3797/SCIPHARM.0903-10>
- Hiremath, P., Nuguru, K., & Agrahari, V. (2019). Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*, 263–315. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00012-9>
- Houstis, N., Rosen, E. D., & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086), 944–948. <https://doi.org/10.1038/NATURE04634>
- Hubbard, W. K. (1997). International Conference on Harmonisation; Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability. *Federal Register*, 62(96), 27464–27467.
- Huynh, D. T. M., Le, M. N. T., De Tran, V., & Pham, D. T. (2022). Antibacterial hydrogel containing Piper betle L. extract for acne treatment, an ex vivo investigation. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 49(4), 381–389. <https://doi.org/10.29090/PSA.2022.04.22.061>
- Mandal, U., & Pal, T. K. (2008). Sustained Release of Metformin HCl from Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Matrices: Formulation and in vitro Evaluation. *Asian Journal of Chemistry*, 20(2), 1163–1174.
- Noval, N., Rosyifa, R., & Annisa, A. (2020). Effect of HPMC Concentration Variation as Gelling Agent on Physical Stability of Formulation Gel Ethanol Extract Bundung Plants (*Actinoscirpus Grossus*). *Proceedings of the First National Seminar Universitas Sari Mulia (NS-UNISM) 2019*. <https://doi.org/10.4108/EAI.23-11-2019.2298326>
- Obi, B. C., Okoye, T. C., Okpashi, V. E., Igwe, C. N., & Alumanah, E. O. (2015). Comparative Study of the Antioxidant Effects of Metformin, Glibenclamide, and Repaglinide in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–5.
- Pelen, S., Wullur, A., & Citraningtyas, G. (2016). Formulasi Sediaan Gel Antijerawat Minyak Atsiri Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*) Dan Uji Aktivitas Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Pharmacon UNSRAT*, 5(4), 159245.
- Pham, D. T., Phewchan, P., Navesit, K., Chokamonsirikun, A., Khemwong, T., & Tiyaboonchai, W. (2021). Development of

- Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 510. <https://doi.org/10.4274/TJPS.GALENOS.2020.09623>
- Pham, D. T., Thao, N. T. P., Thuy, B. T. P., Tran, V. D., Nguyen, T. Q. C., & Nguyen, N. N. T. (2022). Silk fibroin hydrogel containing *Sesbania sesban* L. extract for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Delivery*, 29(1), 882–888. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2050848>
- Pham, D. T., Huynh, Q. C., Lieu, R., Nguyen, V. B., De Tran, V., & Thuy, B. T. P. (2023). Controlled-Release *Wedelia trilobata* L. Flower Extract Loaded Fibroin Microparticles as Potential Anti-Aging Preparations for Cosmetic Trade Commercialization. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 16, 1109–1121. <https://doi.org/10.2147/CCID.S405464>
- Pham, D. T., Nguyen, D. X. T., Lieu, R., Huynh, Q. C., Nguyen, N. Y., Quyen, T. T. B., & Tran, V. D. (2023). Silk nanoparticles for the protection and delivery of guava leaf (*Psidium guajava* L.) extract for cosmetic industry, a new approach for an old herb. *Drug Delivery*, 30(1), 2168793. <https://doi.org/10.1080/10717544.2023.2168793>
- Rehman, K., & Zulfakar, M. H. (2014). Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(4), 433–440. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.828219>
- Reiter, R. J. (1995). Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 9(7), 526–533. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.7.7737461>
- Ruggiero-Lopez, D., Lecomte, M., Moinet, G., Patereau, G., Lagarde, M., & Wiernsperger, N. (1999). Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochemical Pharmacology*, 58(11), 1765–1773. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00263-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00263-4)
- Shekhar, T., & Anju, G. (2014). Antioxidant Activity by DPPH Radical Scavenging Method of *Ageratum conyzoides* Linn. Leaves. *American Journal of Ethnomedicine*, 1(4), 244–249.
- Tanaka, Y., Uchino, H., Shimizu, T., Yoshii, H., Niwa, M., Ohmura, C., Mitsuhashi, N., Onuma, T., & Kawamori, R. (1999). Effect of metformin on advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 376(1–2), 17–22. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00342-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00342-8)