

EFFECTS OF GELLING AGENT ON THE RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS FROM MICROEMULSION GEL COMBINE CURCUMIN AND CLINDAMYCIN

Dang Thi Huyen^{1*}, Le Hau^{2*}, Huynh Van Chung¹, Le Trung Khoang¹, Hoang Thi Thu Huyen¹, Ha Hoang Anh Vinh¹, Hoang Thi Minh Thu¹

¹Faculty of Pharmacy - Buon Ma Thuot Medical University

²Faculty of Pharmacy - University of Medicine and Pharmacy at HCMC

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 03/01/2024	This study aimed to investigate the effect of gelling agents on the release of active ingredients from microemulsion gel containing curcumin and clindamycin. Microemulsion gel combined with clindamycin and curcumin is prepared with gelling agent hyaluronic acid and carbopol 940 at appropriate concentrations. The evaluation of the ability to release active ingredients was performed with a vertical Franz cell, cellulose membrane 0.45 μm and quantified using high-performance liquid chromatography method. The higher concentration of gelling agent in the gel formulation, the less likely it is to release the active ingredients through the cellulose acetate membrane. With carbopol 940, the gel concentration 0.1% makes the gel with the best ability of release curcumin through the cellulose acetate membrane. The amount of curcumin released after 0.5 hour, 1 hour, 2 hours, 3 hours, and 5 hours of the gel was 10.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 29.98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 56.49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 75.97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 119.06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectively. With gel dosage forms, gelling agent types and the concentration of gelling agent are factors that determine the ability to release active ingredients.
Revised: 05/3/2024	
Published: 12/3/2024	
KEYWORDS	
Gelling agent	
Microemulsion gel	
Active release	
Curcumin	
Clindamycin	

ẢNH HƯỞNG TÁ DƯỢC TẠO GEL ĐẾN KHẢ NĂNG GIẢI PHÓNG HOẠT CHẤT CỦA GEL VI NHŨ TƯƠNG PHỐI HỢP CLINDAMYCIN VÀ CURCUMIN

Đặng Thị Huyền^{1*}, Lê Hậu^{2*}, Huỳnh Văn Chung¹, Lê Trung Khoang¹, Hoàng Thị Thu Huyền¹, Hà Hoàng Anh Vinh¹, Hoàng Thị Minh Thu¹

¹Khoa Dược - Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

²Khoa Dược - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 03/01/2024	Nghiên cứu này được tiến hành với mục đích đánh giá ảnh hưởng tá dược tạo gel đến khả năng giải phóng hoạt chất của gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin và curcumin. Gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin và curcumin được bào chế với các tá dược tạo gel hyaluronic acid và carbopol 940 ở các nồng độ phù hợp. Quá trình đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất được thực hiện với tế bào Franz kiểu đứng, màng cellulose 0,45 μm . Lượng hoạt chất giải phóng vào môi trường khuếch tán được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Kết quả cho thấy khả năng giải phóng hoạt chất qua màng cellulose acetat giảm khi nồng độ chất tạo gel tăng. Với tá dược tạo gel carbopol 940 nồng độ 0,1%, gel có khả năng giải phóng curcumin qua màng tốt nhất. Lượng curcumin giải phóng sau thời gian 0,5h, 1h, 2h, 3h và 5h tương ứng lần lượt là 10,14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 29,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 56,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 75,97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 119,06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Với dạng bào chế gel, loại và nồng độ tá dược tạo gel là yếu tố quyết định khả năng giải phóng hoạt chất.
Ngày hoàn thiện: 05/3/2024	
Ngày đăng: 12/3/2024	
TỪ KHÓA	
Tá dược tạo gel	
Gel vi nhũ tương	
Giải phóng hoạt chất	
Curcumin	
Clindamycin	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9530>

* Corresponding author. Email: lehau.ump@gmail.com; dthuyen@bmtuvietnam.com

1. Giới thiệu

Khả năng giải phóng hoạt chất ra khỏi dạng thuốc mềm là yếu tố quan trọng tạo nên hiệu quả điều trị của thuốc. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng giải phóng hoạt chất như kỹ thuật bào chế, quy trình sản xuất và thành phần công thức [1]. Với dạng bào chế gel, loại và nồng độ tá dược tạo gel là yếu tố quyết định khả năng giải phóng hoạt chất [2].

Vi nhũ tương là hệ phân tán vi dị thể, gồm pha dầu, pha nước phân tán đồng nhất vào nhau và được ổn định bởi phân tử các chất diện hoạt trên bề mặt phân cách hai pha [3]. Hiện nay vi nhũ tương được nghiên cứu nhiều trong các dạng bào chế dùng trên da, với nhiều ưu điểm như cải thiện độ tan của dược chất khó tan, đặc biệt các chất khó tan trong nước. Tuy nhiên vi nhũ tương có độ nhớt thấp, khả năng bám dính trên da kém khó duy trì tác dụng nên cần được đưa vào dạng bào chế như gel, kem, mỡ. Trong đó, gel là dạng bào chế có nhiều ưu điểm như dễ sử dụng, không trơn nhờn, không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da, dễ rửa sạch [4].

Clindamycin phosphat là kháng sinh thuộc nhóm lincosamid thường dùng để điều trị mụn trứng cá dưới dạng chế phẩm ngoài da [5]-[7]. Curcumin là hoạt chất chính trong thân rễ nghệ (*Curcuma longa* L.) có tác dụng chống oxy hóa, kháng viêm, làm lành vết thương và kháng khuẩn [8], [9]. Việc phối hợp clindamycin phosphat và curcumin trong gel vi nhũ tương làm tăng khả năng kháng khuẩn, giảm viêm, ít tác dụng phụ và tiện lợi trong sử dụng cho người bệnh.

Hiện nay, chưa có công trình nghiên cứu khoa học nào về dạng bào chế gel phối hợp clindamycin và curcumin dùng điều trị mụn trứng cá. Tuy nhiên để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc cần đánh giá khả năng giải phóng thuốc qua màng. Do vậy, chúng tôi thực hiện xây dựng công thức bào chế gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% với 2 tá dược gel carbopol 940 và hyaluronic acid ở các nồng độ phù hợp và đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng cellulose 0,45 μ m.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng, hóa chất nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%.

Hóa chất: Isopropyl mirystat (Singapore), dầu bơ (Pressed Purity – Úc), capryol 90 (Gattefosé – Pháp), tocopherol (Singapore), tween 80 (Trung Quốc), span 80 (Trung Quốc), isopropyl alcol (Trung Quốc), hyaluronic acid (Trung Quốc), carbopol 940 (Trung Quốc), triethanolamin (Trung Quốc), methanol (Merk- Đức), acetonitril (Merk- Đức), acid acetic (Merk- Đức), kali dihydro phosphat (Trung Quốc), nước cất.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Bào chế gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

Với tá dược gel hyaluronic acid

- Điều chế gel hyaluronic acid (HA): Phân tán HA trong khoảng 15 g nước, khuấy ở nhiệt độ 70°C, để HA trương nở hoàn toàn thu được gel HA (1).

- Điều chế vi nhũ tương (VNT): Cân 0,2 g curcumin vào hỗn hợp dầu và chất diện hoạt, khuấy cho tan hoàn toàn curcumin. Hòa tan clindamycin phosphat vào phần nước còn lại, thêm từ từ dung dịch clindamycin phosphat vào hỗn hợp trên, khuấy trong 30 phút thu được VNT (2).

- Phân tán (2) vào (1), khuấy 30 phút thu được gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%.

Để yên gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% ở nhiệt độ phòng ít nhất 24 giờ trước khi tiến hành các thử nghiệm.

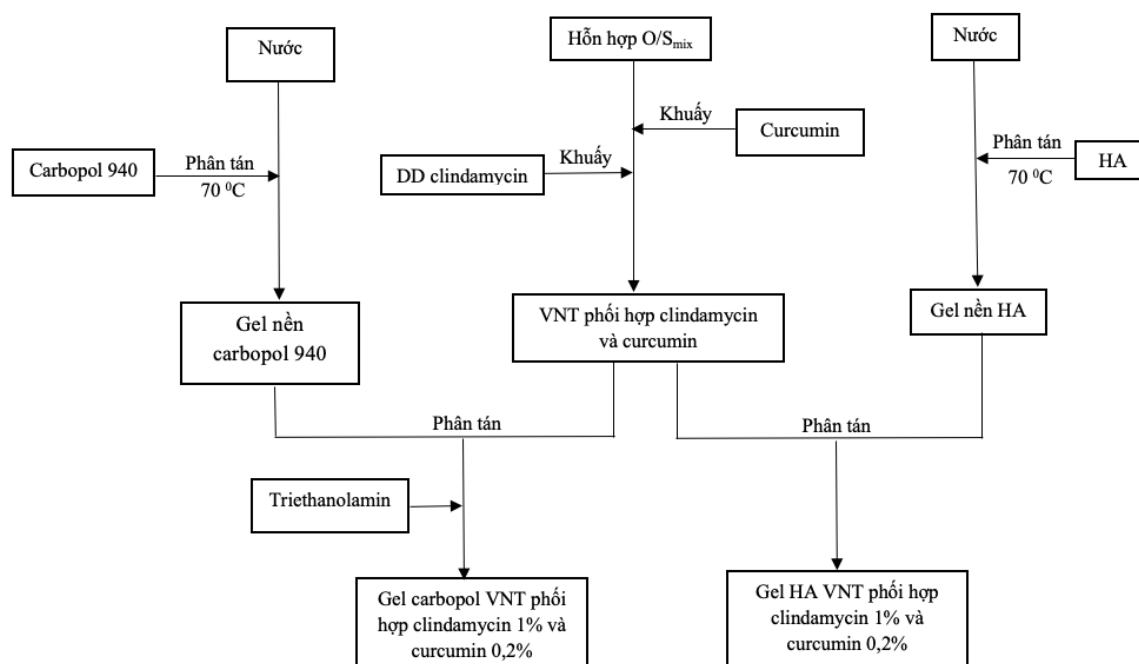
Với tá dược gel carbopol 940

- Điều chế gel carbopol 940: Phân tán carbopol 940 trong khoảng 15 g nước, khuấy ở nhiệt độ 70°C, để carbopol 940 trương nở hoàn toàn thu được gel carbopol (1').

- Điều chế VNT: Cân 0,2 g curcumin vào hỗn hợp dầu và chất diện hoạt, khuấy cho tan hoàn toàn curcumin. Hòa tan clindamycin phosphat vào phần nước còn lại, sau đó thêm từ từ dung dịch clindamycin phosphat vào hỗn hợp trên, khuấy trong 30 phút thu được VNT (2').

- Phân tán (2') vào (1'), khuấy 10 phút, thêm triethanolamin (TEA), khuấy 20 phút thu được gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%.

Quy trình điều chế gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin và curcumin được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ điều chế gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

2.2.2. Đánh giá một số chỉ tiêu của gel

Cảm quan: Quan sát và ghi nhận hình thức gel. Gel tạo thành phải trong suốt hoặc trong mờ, thể chất mềm, dễ tạo thành lớp mỏng khi bôi lên da.

pH: Sử dụng máy đo pH. Cân khoảng 1 g gel VNT, pha loãng 10 lần với nước. Tiến hành thực hiện đo pH 3 lần mỗi mẫu, đo ở cùng nhiệt độ, lấy kết quả trung bình.

Độ đàn mỏng: Cân khoảng 1 g gel vi nhũ tương lên phiến kính, đặt một tấm kính nặng 550 g lên trên. Giữ phiến kính để không bị trượt, giữ yên 1 phút. Ghi nhận diện tích tản ra của khối gel. Diện tích tản ra của khối gel được tính theo công thức:

$$S = \frac{d^2 \cdot \pi}{4} \quad (\text{cm}^2) \quad (1)$$

Trong đó: d: đường kính tản ra của thuốc (cm)

Định lượng:

- Định lượng clindamycin trong gel bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với điều kiện sắc ký: Cột Luna C18, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm. Pha động Acetonitril - đệm phosphat pH 2,5 (22,5 : 77,5; tt/tt). Tốc độ dòng 1,0 ml/phút. Thể tích tiêm mẫu: 10 µl. Đầu dò PDA đặt ở bước sóng 210 nm. Nhiệt độ 25°C [10], [11].

- Định lượng curcumin trong gel bằng phương pháp HPLC với điều kiện sắc ký: Cột Luna C18, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm. Pha động Acetonitril - acid acetic 2% (60 : 40, tt/tt). Tốc độ dòng 1,0 ml/phút. Thể tích tiêm mẫu 10 µl. Đầu dò PDA ở bước sóng 425 nm. Nhiệt độ 35°C [12].

Các quy trình định lượng clindamycin, định lượng curcumin bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định đầy đủ theo ICH [13]: tính phù hợp hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác (độ lặp lại), độ đúng.

2.2.3. Đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng

Sau khi bào chế các công thức gel, tiến hành đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng cellulose 0,45 μm (Sartorius).

Đặt thanh khuấy từ vào khoang nhận. Lắp màng và cố định màng khuếch tán giữa khoang cho và khoang nhận tế bào Franz. Cho đầy môi trường thử (dung dịch đệm acetat pH 5,5 - methanol (1:1, tt/tt)) vào khoang nhận qua ống lấy mẫu. Cố định tế bào Franz trên máy khuấy từ, khuấy liên tục môi trường thử với tốc độ 600 vòng/ phút, duy trì nhiệt độ $32,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Cân 1 g mẫu thử vào khoang chứa mẫu, dùng màng parafilm bịt kín để hạn chế sự bay hơi dung môi [14]. Lấy mẫu định lượng tại các thời điểm 30 phút, 60 phút, 120 phút, 180 phút, 300 phút.

Quá trình lấy mẫu đồng thời bổ sung một thể tích môi trường bằng đúng thể tích dịch thử đã lấy ra. Kiểm tra và loại bọt khí [1].

Xác định hàm lượng curcumin giải phóng qua màng bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định đầy đủ theo quy định ICH [13]: tính phù hợp hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác (độ lặp lại), độ đúng. Từ đó tính ra lượng curcumin giải phóng trên một đơn vị diện tích màng ở mỗi thời điểm khảo sát. Tiến hành lặp lại 3 lần.

Công thức tính lượng curcumin giải phóng:

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

Trong đó: C_T : Lượng curcumin giải phóng qua một đơn vị diện tích màng ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

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

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

V : Thể tích môi trường (12 ml)

S : Diện tích màng $4,906 \text{ cm}^2$

v : Thể tích rút mẫu (1 ml).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Bào chế gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

Với 2 tá dược tạo gel carbopol 940 và hyaluronic acid tạo được 6 công thức gel với thành phần như Bảng 1.

Bảng 1. Công thức bào chế 100 g gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

Thành phần	Khối lượng các thành phần trong công thức (g)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Clindamycin phosphat	1,19	1,19	1,19	1,19	1,19	1,19
Curcumin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Isopropyl mirystat	2,73	2,73	2,73	2,73	2,73	2,73
Dầu bơ	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
Capryol 90	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
Tocopherol	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Tween 80	23,33	23,33	23,33	23,33	23,33	23,33
Span 80	4,67	4,67	4,67	4,67	4,67	4,67
Isopropyl alcol	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Hyaluronic acid	0,3	0,4	0,5	-	-	-
Carbopol 940	-	-	-	0,1	0,2	0,3
Triethanolamin	-	-	-	0,1	0,2	0,3
Nước cất vừa đủ	100	100	100	100	100	100

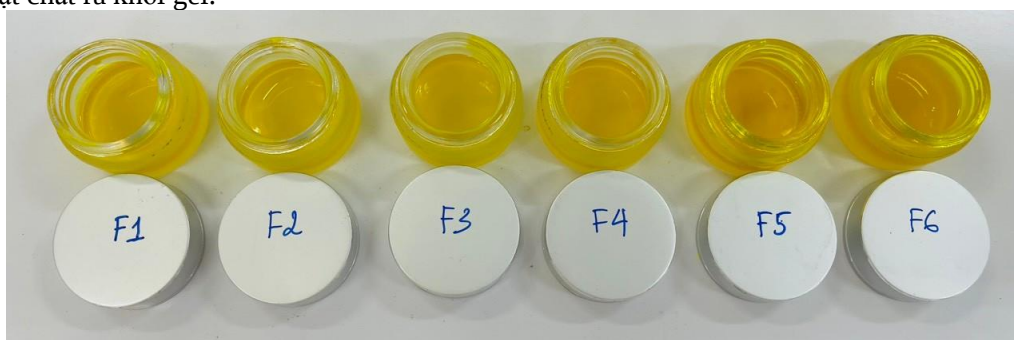
3.2. Đánh giá một số chỉ tiêu của gel

Một số tính chất của gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% (hình 2) được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Một số tính chất của gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

Tính chất	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Cảm quan	Gel trong suốt, màu vàng, đồng nhất, bám thành lớp mỏng trên da					
Độ đàn mỏng (cm ²)	77,8	68,6	65,2	80,2	75,45	69,26
pH	5,51	5,55	5,52	5,45	5,47	5,46
Định lượng (%)						
Clindamycin	98,83	97,01	97,76	98,12	98,23	97,32
Curcumin	97,15	98,32	97,34	97,03	98,12	98,34

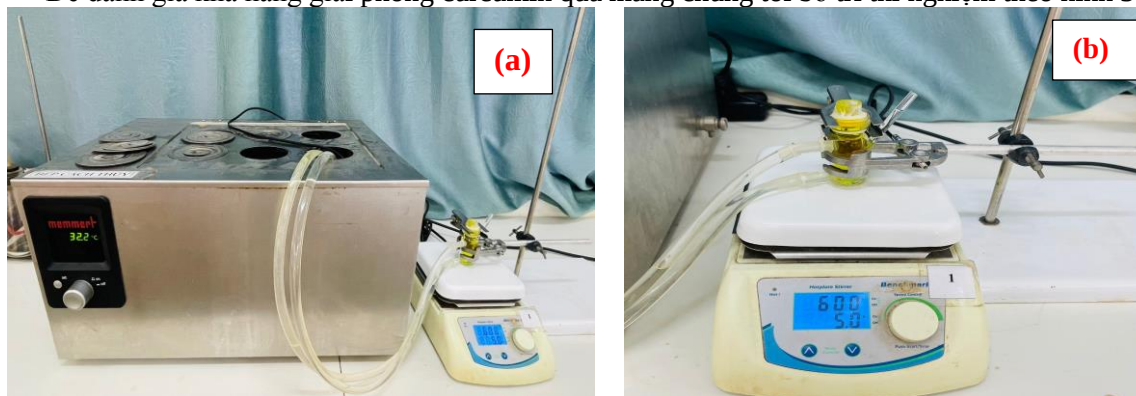
Với 2 tá dược tạo gel HA và carbopol 940 đều cho gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% có thể chất trong suốt, màu vàng, phù hợp pH da và dễ dàng bám thành lớp mỏng trên da. Tuy nhiên để đánh giá hiệu quả điều trị của các gel, cần đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất ra khỏi gel.



Hình 2. Hình ảnh các mẫu gel vi nhũ tương phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2%

3.3. Đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng

Để đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng chúng tôi bố trí thí nghiệm theo hình 3.



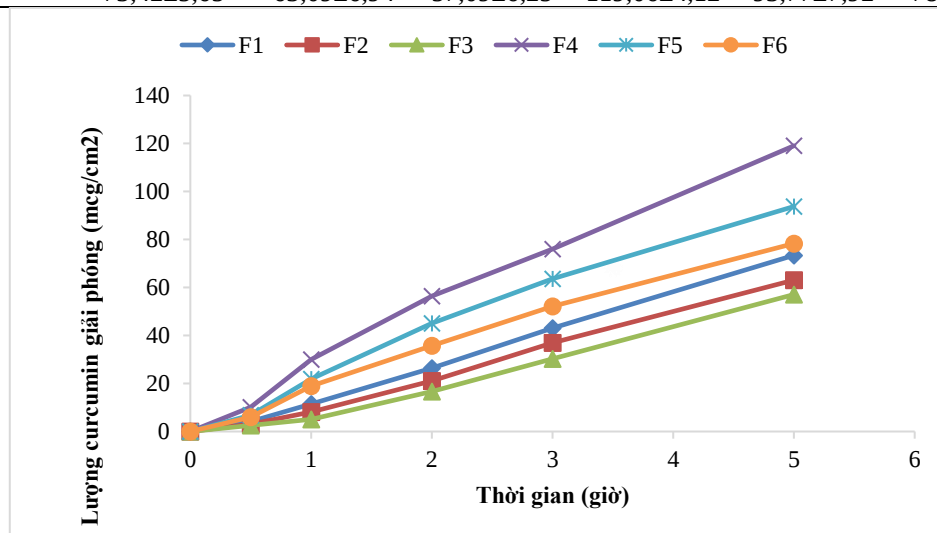
Hình 3. Hình ảnh bố trí thí nghiệm đánh giá khả năng giải phóng curcumin qua màng (a), tế bào khuếch tán kiểu đứng (b).

Kết quả giải phóng curcumin qua màng cellulose acetat của các gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% được trình bày ở Bảng 3 và Hình 4.

So sánh khả năng giải phóng curcumin qua màng của các gel cho thấy gel F1, F2, F3, F4, F5, F6 có lượng curcumin giải phóng ở các thời điểm khảo sát 0,5h, 1h, 2h, 3h, 5h khác nhau có ý nghĩa thống kê (ANOVA, $p < 0,05$). Khả năng giải phóng curcumin của các gel ở các thời điểm khảo sát được sắp xếp theo thứ tự giảm dần như sau gel $F4 > F5 > F6 > F1 > F2 > F3$. Gel Carbopol 940 tạo gel 0,1% (F4) có khả năng giải phóng curcumin cao nhất ở tất cả các thời điểm (Hình 4).

Bảng 3. Kết quả đánh giá giải phóng curcumin qua màng của các gel vi nhũ tương

Thời điểm lấy mẫu (giờ)	Lượng curcumin giải phóng qua màng cellulose acetat ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)					
	TB $\pm$ SD (n = 3)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
0,5	4,12 $\pm$ 1,21	3,08 $\pm$ 1,78	2,60 $\pm$ 1,70	10,14 $\pm$ 2,78	6,77 $\pm$ 1,94	5,98 $\pm$ 1,12
1	11,54 $\pm$ 1,31	8,09 $\pm$ 2,50	5,02 $\pm$ 2,64	29,98 $\pm$ 1,93	21,87 $\pm$ 2,73	18,96 $\pm$ 1,87
2	26,45 $\pm$ 4,25	21,13 $\pm$ 4,06	16,65 $\pm$ 6,66	56,49 $\pm$ 5,00	45,08 $\pm$ 5,05	35,76 $\pm$ 5,67
3	43,15 $\pm$ 3,89	37,02 $\pm$ 4,55	30,23 $\pm$ 7,77	75,97 $\pm$ 3,90	63,67 $\pm$ 4,44	52,17 $\pm$ 5,23
5	73,42 $\pm$ 5,65	63,09 $\pm$ 6,94	57,09 $\pm$ 6,25	119,06 $\pm$ 4,12	93,77 $\pm$ 7,92	78,34 $\pm$ 4,02

**Hình 4.** Biểu đồ giải phóng curcumin qua màng của các gel

Từ kết quả trên cho thấy với tá dược tạo gel HA nồng độ tạo gel 0,3% ($77,8 \text{ cm}^2$) có độ dày mỏng lớn hơn độ dày mỏng của gel carbopol 940 nồng độ tạo gel 0,2% ($75,45 \text{ cm}^2$) và 0,3% ($69,26 \text{ cm}^2$). Tuy nhiên khả năng giải phóng curcumin qua màng của gel HA nồng độ tạo gel 0,3% thấp hơn gel carbopol 940 nồng độ tạo gel 0,2% và 0,3%. Điều này chứng tỏ, khả năng giải phóng curcumin qua màng của tá dược tạo gel carbopol 940 tốt hơn tá dược tạo gel HA. Khả năng giải phóng curcumin qua màng giữa 2 loại tá dược tạo gel không bị ảnh hưởng bởi độ dày mỏng, mà do bản chất các tá dược tạo gel. Điều đó có thể được giải thích với tá dược tạo gel HA có cấu trúc cổng kênh, nồng độ tạo gel VNT cao hơn tá dược tạo gel carbopol 940. Gel HA tạo hệ khung liên kết gel cổng kênh, chặt chẽ, bắt giữ curcumin bên trong và cho khả năng giải phóng curcumin ra khỏi gel thấp. Ngược lại, với tá dược tạo gel carbopol 940 có cấu trúc đơn giản hơn, tạo gel với nồng độ thấp nên trong công thức gel VNT, carbopol 940 tạo hệ khung liên kết gel lỏng lẻo, dễ dàng giải phóng curcumin ra khỏi gel.

4. Kết luận

Khả năng giải phóng curcumin qua màng cellulose 0,45 μm của các công thức gel cho thấy gel carbopol 90 nồng độ 0,1% cho khả năng giải phóng hoạt chất qua màng cao nhất ở tất cả các thời điểm. Gel Carbopol 940 nồng độ 0,1% giải phóng lượng curcumin qua màng sau thời gian 5h nhiều nhất là $119,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Nghiên cứu đã bào chế được công thức gel VNT phối hợp clindamycin 1% và curcumin 0,2% với tá dược tạo gel carbopol 940 nồng độ 0,1% tạo gel tiềm năng có khả năng giải phóng lượng curcumin nhiều nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Le, T. T. V. Le, M. Q. Le *et al.*, *Dissolution Testing in Development and production drugs research*. Medical Publishing House: Ho Chi Minh City (in Vietnamese), 2021.
- [2] C. E. Beneke, A. M. Viljoen, and J. H. Hamman, "Polymeric plant-derived excipients in drug delivery," *Molecules*, vol. 14, no. 7, pp. 2602-2620, 2009, doi: 10.3390/molecules14072602.
- [3] M. Fanun, *Microemulsions: Properties and Applications*. CRC Press., 2008.
- [4] G. Feng, Y. Xiong, H. Wang, and Y. Yang, "Gelation of microemulsions and release behavior of sodium salicylate from gelled microemulsions," *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 71, no. 2, pp. 297-302, 2009.
- [5] J. Q. Del Rosso, "Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris," *J Drugs Dermatol*, vol. 6, no. 6, pp. 616-622, 2007.
- [6] J. J. Leyden, L. Krochmal, and A. Yaroshinsky, "Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris," *J Am Acad Dermatol*, vol. 54, no. 1, pp. 73-81, 2006.
- [7] H. Tan, "Topical Antibacterial Treatments for Acne Vulgaris," *Am J Clin Dermatol*, vol. 5, pp. 79-84, 2004.
- [8] S. J. Hewlings and D. S. Kalman, "Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health," *Foods*, vol. 6, no. 10, pp. 1-11, 2017.
- [9] A. R. Vaughn, A. Branum, and R. K. Sivamani, "Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence," *Phytother Res*, vol. 30, no. 8, pp. 1243-1264, 2016.
- [10] J. Leanpolchareanchai, N. Jumniansuk, C. Saesoul, R. Sukthongchaikool, and C. Phechkrajang, "Quantitative Determination of Clindamycin Phosphate in Gel Preparation Using PLSR Model," *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, vol. 10, no. 4, pp. 395-402, 2023.
- [11] M. Mifsud, J. Vella, V. Ferrito *et al.*, "A simple HPLC-UV method for the determination of clindamycin in human plasma," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 6, no. 1, pp. 696-704, 2014.
- [12] W. A. Zagahary, E. T. Hanna, M. A. Zanon, N. A. Abdallah, and T. M. Sakr, "Curcumin: Analysis and Stability," *J. Adv. Pharm. Res*, vol. 3, no. 2, pp. 47-58, 2019.
- [13] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Harmonised Tripartite Guideline: Guidelines for validation of analytical procedures: Q2 (R1)*. Text and Methodology, 2005.
- [14] D. Vanada and S. Pawar, "Formulation and evaluation of topical herbal gel containing inclusion complex of curcumin," *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 12, no. 9, pp. 196-201, 2019.