

Improving solubility and dissolution of meloxicam by solid dispersion

Nguyen Yen Ha^{1a}, Huynh Van Hoa^{2b}

^{1,2}Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Industry, Lac Hong University

Author: ayenha@lhu.edu.vn, bhuynhvanhoa_bc@yahoo.com

ARTICLE INFO

Received:

Revised:

Accepted:

Published:

KEYWORDS

Meloxicam
solubility
dissolution
solid dispersion

ABSTRACT

Meloxicam (MLX) is a preferential inhibitor of cyclo-oxygenase-2 that demonstrates analgesic and anti-inflammatory activity. As a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), it is widely used in the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and other joint diseases. However, MLX (class II drug according to Biopharmaceutical Classification System) has low solubility resulting in poor permeability when using in transdermal therapeutic system. This study aims to improve the solubility and dissolution of the MLX by solid dispersion. Solid dispersion of meloxicam was prepared with β -cyclodextrin (β CD), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) in 1:1 and 1:2 molar ratios, with polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30) in weight ratios of 1:1, 1:3 and 1:5 using kneading method. The solid dispersions of meloxicam with polyethylen glycol 4000 (PEG 4000) were prepared in weight ratios of 1:5, 1:7 and 1:9 using melting solvent method. Then it was evaluated with solubility, dissolubility and infrared (IR) spectrum in order to prove the formation of inclusion complex and select the appropriate solid dispersion. Also, DSC was performed on meloxicam and its proper solid dispersion. The results showed that MLX-HP β CD (1:1) improved the highest of solubility (increased 137 times) and dissolubility (88.76% after 60 minutes) of MLX. The IR and DSC spectrum of solid dispersion showed the interaction between MLX and HP β CD. The research concluded that complexing with HP β CD was capable of improving the solubility and dissolution of the MLX.

Cải thiện độ tan và độ hòa tan của meloxicam với hệ phân tán rắn

Nguyễn Yên Hà^{1a}, Huỳnh Văn Hoá^{2b}

^{1,2}Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược, Trường Đại học Lạc Hồng

Tác giả: ayenha@lhu.edu.vn, bhuynhvanhoa_bc@yahoo.com

ARTICLE INFO

Received:

Revised:

Accepted:

Published:

KEYWORDS

Meloxicam
độ tan
độ hòa tan
hệ phân tán rắn

TÓM TẮT

Meloxicam (MLX) là thuốc thuộc nhóm kháng viêm không steroid (NSAID) có tác dụng ức chế chọn lọc trên cyclo-oxygenase-2 (COX-2), cho tác dụng giảm đau, kháng viêm mạnh và được sử dụng rộng rãi trong các bệnh về khớp. Tuy nhiên, MLX (thuốc nhóm 2 theo phân loại sinh dược học) có độ tan thấp dẫn đến tính thấm kém khi sử dụng trong hệ trị liệu qua da. Nghiên cứu này nhằm cải thiện độ tan và độ hòa tan của MLX bằng hệ phân tán rắn. Hệ phân tán rắn được điều chế bằng các tá dược trên β -cyclodextrin (β CD), hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) (tỉ lệ mol 1:1, 1:2), polyvinyl pyrrolidon K30 (PVP K30) (tỉ lệ khối lượng 1:3, 1:5, 1:7) theo phương pháp nghiền ướt và polyethylen glycol 4000 (PEG 4000) (tỉ lệ khối lượng 1:5, 1:7, 1:9) theo phương pháp nung chảy. Đánh giá hệ phân tán rắn dựa trên độ tan, độ hòa tan, phổ IR để chứng minh sự hình thành liên kết mới và lựa chọn hệ phân tán rắn phù

hợp. Phổ DSC được thực hiện trên MLX và hệ phân tán rắn được chọn. Kết quả khảo sát cho thấy hệ MLX-HPβCD (1:1) cải thiện độ tan (tăng 137 lần) và độ hòa tan (đạt 88,76% sau 60 phút) của MLX. Trên phổ IR và DSC cho thấy có sự tương tác giữa MLX và HPβCD. Nghiên cứu kết luận rằng tạo hệ phân tán rắn với HPβCD có khả năng cải thiện độ tan và độ hòa tan của MLX.

1. GIỚI THIỆU

Meloxicam (MLX) là thuốc thuộc nhóm NSAID có tác dụng ức chế chọn lọc trên cyclo-oxygenase-2 (COX-2), cho tác dụng giảm đau, kháng viêm mạnh và được sử dụng rộng rãi trong các bệnh về khớp. MLX là một dược chất thuộc hệ thống phân loại sinh dược BCS (Biopharmaceutical Classification System) nhóm II (là nhóm gồm các chất có độ tan thấp nhưng có tính thấm tốt). MLX thực tế không tan trong nước (0,012 mg/ml < 0,1 mg/ml) [1], đây là một cản trở lớn đối với sinh khả dụng của thuốc. Việc cải thiện độ tan của MLX sẽ góp phần nâng cao sinh khả dụng của thuốc và hiệu quả điều trị.

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm tìm ra phương pháp giúp tăng độ tan cũng như độ hòa tan của MLX như sử dụng hỗn hợp dung môi thích hợp [2], thêm chất trợ tan như các terpen [3], tạo hệ phân tán rắn với hydroxyethyl cellulose, manitol, PEG 4000, HPβCD [4,5], sử dụng chất mang như βCD, PVP, ure [6] ... trong đó tạo hệ phân tán rắn có nhiều ưu điểm do thành phần đơn giản, dễ bào chế với trang thiết bị không phức tạp.

Các phương pháp tạo hệ phân tán rắn thông dụng là: phương pháp nghiền ướt, phương pháp trộn khô, phương pháp đông dung môi [7], phương pháp sấy đông khô [8]. Hệ phân tán rắn sẽ được đánh giá về: độ tan, độ hòa tan, quang phổ hồng ngoại (IR) và phân tích nhiệt vi sai (DSC).

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Nguyên liệu: MLX (Trung Quốc), MLX chuẩn 99,73% (Viện kiểm nghiệm TP.HCM), HPβCD (Trung Quốc), βCD (Trung Quốc), PEG 4000 (Trung Quốc), PVP K30 (Trung Quốc), ethanol 96% (Việt Nam), glycerin (Trung Quốc), propylen glycol (Trung Quốc).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng meloxicam trong hệ phân tán rắn bằng phương pháp UV – Vis

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 1 lượng MLX chuẩn tương đương 10 mg MLX cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 60 ml ethanol, siêu âm 10 phút. Thêm ethanol vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn định lượng: Hút chính xác 5 ml dung dịch chuẩn gốc vừa pha cho vào bình định mức 50 ml, thêm đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều. (Thu được dung dịch MLX chuẩn 10 μg/ml).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 1 lượng bột của hệ phân tán rắn tương ứng 10 mg MLX cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml ethanol, lắc kỹ, siêu âm trong 10 phút. Thêm đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, để ổn định 10 phút, lắc đều. Lọc dung dịch qua màng lọc 0,45 μm, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5 ml dịch lọc cho

vào bình định mức 50 ml, thêm đệm phosphat pH 6,8 đến vạch, lắc đều.

Mẫu trắng là đệm phosphat pH 6,8.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 364 nm.

Hàm lượng phần trăm MLX được tính theo công thức:

$$P\% = \frac{A_t \cdot m_c \cdot C_c \cdot D_t}{A_c \cdot m_t \cdot D_c}$$

A_t, A_c : độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn

C_c : hàm lượng MLX chuẩn (%)

m_c : khối lượng cân MLX chuẩn (g)

m_t : khối lượng cân của hệ phân tán rắn (g)

D_t, D_c : độ pha loãng của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu

P %: hàm lượng MLX trong hệ phân tán rắn (%)

Thẩm định quy trình định lượng bằng các thông số: độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ chính xác và độ đúng (bảng 1)

Bảng 1. Yêu cầu của các thông số thẩm định

Thông số	Yêu cầu
Độ đặc hiệu	Phổ đồ của mẫu placebo không có đỉnh hấp thụ ở bước sóng hấp thụ cực đại như mẫu chuẩn. Mẫu thử thêm chuẩn có hình dạng phổ tương tự mẫu chuẩn nhưng độ hấp thụ cao hơn
Khoảng tuyến tính	Thực hiện trên các nồng độ 2,5; 5; 10; 15; 20 và 25 μg/ml. Yêu cầu: $r \geq 0,999$
Độ chính xác	RSD $\leq 2\%$
Độ đúng	Thực hiện 3 mức nồng độ 80 % (8 μg/ml), 100 % (10 μg/ml), 120 % (12 μg/ml) RSD $\leq 2\%$ Tỉ lệ hồi phục từ 98 – 102 %

2.2.2. Điều chế hệ phân tán rắn của meloxicam với các tá dược khảo sát

Tiến hành với các tá dược βCD, HPβCD, PVP K30 theo phương pháp nghiền ướt và PEG 4000 theo phương pháp nung chảy, cụ thể như sau:

Đối với βCD, HPβCD: Cân MLX và βCD hoặc HPβCD theo tỉ lệ mol 1:1 và 1:2, cho vào cối sứ, nghiền trộn trong 15 phút, thêm dung môi ethanol : nước : NH₃ (5:4:1) vào tạo thành bột nhão, nghiền trộn hỗn hợp trong 60 phút. Sấy hỗn hợp ở 45 °C trong 24 giờ. Nghiền hỗn hợp và rây qua rây 0,5 mm.

Đối với PVP K30: Cân MLX và PVP K30 theo tỉ lệ khối lượng 1:3, 1:5 và 1:7, cho vào cối sứ, nghiền trộn trong 15 phút, thêm dung môi ethanol 96% vào tạo thành bột nhão, nghiền trộn hỗn hợp trong 60 phút. Sấy hỗn hợp ở 45 °C trong 24 giờ. Nghiền hỗn hợp và rây qua rây 0,5 mm.

Đối với PEG 4000: Cân MLX và PEG 4000 theo các tỉ lệ khối lượng 1:5, 1:7 và 1:9. Cho PEG 4000 vào cốc 250 ml, nung chảy PEG 4000 trong bếp cách thủy ở nhiệt độ 80 °C.

Đặt cốc lên máy khuấy từ, chỉnh nhiệt độ 70 °C, 800 rpm. Thêm từ từ từng lượng nhỏ MLX vào cốc. Giữ nhiệt độ và khuấy liên tục trong 60 phút. Để nguội rồi cho cốc vào ngăn mát tủ lạnh trong 20 phút để PEG 4000 cứng lại. Nghiền hỗn hợp và rây qua rây 0,5 mm.

Đề tài thực hiện mẫu nhỏ trên cối chày (quy mô phòng thí nghiệm) với mỗi lần pha chế từ 10-30 g.

Tất cả các mẫu sau khi rây được kiểm tra độ ẩm và bảo quản trong bình hút ẩm, ở nhiệt độ phòng 25 °C ± 3 °C trong suốt quá trình nghiên cứu.

2.2.3. Đánh giá các hệ phân tán rắn đã điều chế

Hệ phân tán rắn đã điều chế được đánh giá thông qua độ tan, độ hòa tan để lựa chọn ra hệ phân tán rắn cho kết quả cải thiện độ tan, độ hòa tan tốt.

Từ đó, tiếp tục đánh giá quang phổ hồng ngoại (IR - Infrared Radiation) để chứng minh có sự hình thành liên kết giữa hoạt chất và tá dược.

Lựa chọn hệ phân tán rắn có kết quả tốt nhất để đánh giá phổ nhiệt vi sai (DSC - Differential scanning calorimetry) chứng minh có sự chuyển dạng giữa dạng tinh thể (MLX nguyên liệu) sang dạng vô định hình (hệ phân tán rắn).

2.2.3.1. Độ tan

Sự thay đổi độ tan của hoạt chất sau khi tạo hệ phân tán rắn góp thêm thông tin nhằm khẳng định sự tạo thành hệ phân tán rắn.

Cho một lượng dư MLX hoặc một lượng dư hệ phân tán rắn (chứa lượng MLX tương ứng) vào bình nón nút mài chứa 20 ml nước cất. Lắc trong 20 phút rồi để yên 24 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc qua màng lọc 0,45 µm, pha loãng đến khoảng nồng độ 2,5 – 25 µg/ml bằng đệm pH 6,8 trong bình định mức.

Đo mẫu bằng phương pháp UV – Vis, bước sóng 364 nm.

Mẫu trắng là đệm phosphat pH 6,8.

Xác định độ tan của MLX nguyên liệu và MLX trong hệ phân tán rắn theo phương pháp định lượng đã thẩm định.

2.2.3.2. Độ hòa tan

2.2.3.4. Phép phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Nhiệt độ của MLX và hệ phân tán rắn được phân tích tại Viện Công nghệ hóa học TP.HCM.

2.2.3.5. Đánh giá tính ổn định của quá trình tạo hệ phân tán rắn

Đánh giá tính ổn định của phương pháp điều chế bằng cách kiểm tra hàm ẩm và độ tan của hệ khi tiến hành điều chế ba lần riêng biệt.

Kiểm soát hàm lượng MLX trong hệ dựa trên độ ẩm sau sấy (sử dụng cân sấy ẩm Ohaus – Thụy Sĩ). Yêu cầu: độ ẩm < 2% và RSD ≤ 5%.

Kiểm tra độ tan của hệ phân tán rắn khi tiến hành ba lần điều chế riêng biệt. Yêu cầu: RSD ≤ 5%.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng meloxicam trong hệ phân tán rắn bằng phương pháp UV – Vis

Quy trình định lượng MLX trong hệ phân tán rắn đạt độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ chính xác và độ đúng.

Bảng 2. Kết quả thẩm định quy trình định lượng MLX

Độ hòa tan của MLX nguyên liệu và các hệ phân tán rắn được thực hiện như sau:

- Thiết bị: Máy thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy
- Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8
- Tốc độ cánh khuấy: 50 vòng/phút
- Nhiệt độ: 37 ± 0,5 °C

Cách tiến hành: Cho 50 mg MLX nguyên liệu hoặc một lượng bột của hệ phân tán rắn chứa lượng MLX tương ứng vào môi trường thử nghiệm. 10 ml mẫu được rút ra ở các thời điểm 5; 15; 30; 45 và 60 phút. Lọc ngay qua lọc 0,45 µm và bổ sung lại bằng 10 ml đệm phosphat 6,8.

Mẫu thử: Pha loãng mẫu vào khoảng nồng độ 2,5 – 25 µg/ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8, đo độ hấp thụ ở bước sóng 364 nm.

Mẫu trắng: đệm phosphat pH 6,8.

Phần trăm MLX hòa tan vào môi trường tại các thời điểm được tính theo đường tuyến tính đã xây dựng ở mục 2.2.1.

Công thức tính độ hòa tan MLX ở từng thời điểm:

$$D_j (\%) = \frac{900.C_j + 10 \sum_{i=0}^N C_i}{a.10}, \text{ với } i < j$$

Trong đó:

D_j: độ hòa tan MLX ở thời điểm lấy mẫu phút thứ j (%)

a: lượng MLX (mg)

C_j: nồng độ MLX ở thời điểm j (µg/ml)

C_i: nồng độ MLX ở thời điểm i (µg/ml)

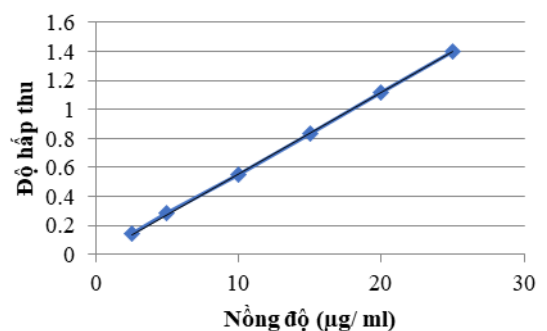
2.2.3.3. Phép phân tích phổ hồng ngoại (IR)

Các mẫu MLX nguyên liệu, βCD, HPβCD, PVP K30, PEG 4000, MLX-βCD (1:1), MLX-HPβCD (1:1), MLX-PVP K30 (1:7), MLX-PEG 4000 (1:9) được phân tích phổ IR tại Viện Công nghệ hóa học TP.HCM.

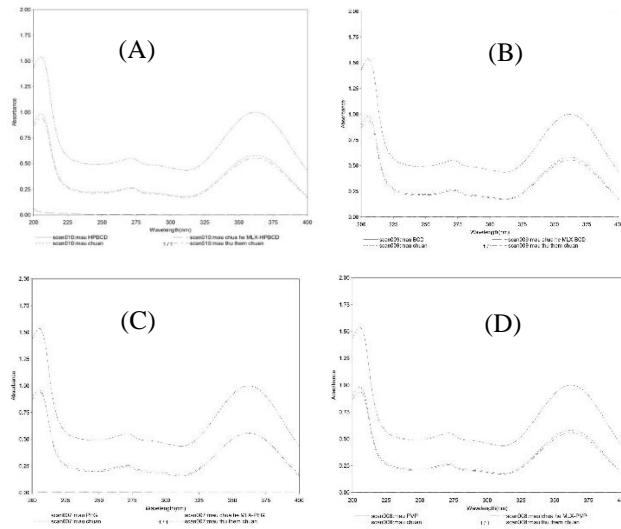
Phổ hồng ngoại (IR) của MLX có các đỉnh đặc trưng ở số sóng 3291,4 cm⁻¹ (dao động hóa trị của nhóm chức amin bậc 2-CONH-); 1620,2 cm⁻¹, 1529,5 cm⁻¹ và 1550,2 cm⁻¹ (dao động biến dạng của liên kết -N-H-). Nếu có sự tương tác giữa MLX và tá dược thì trên phổ hồng ngoại của hệ phân tán rắn

sẽ thấy sự thay đổi số đỉnh đặc trưng của MLX.

Thông số	Kết quả
Độ đặc hiệu	Đạt (hình 2)
Khoảng tuyến tính	Phương trình hồi quy: $\hat{y} = 0,0558x$; $R^2 = 0,999$
Độ chính xác	RSD: 0,8 %
Độ đúng	Tỉ lệ hồi phục từ 99,3 – 100,5% RSD: 1,15 %



Hình 1. Đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ của MLX

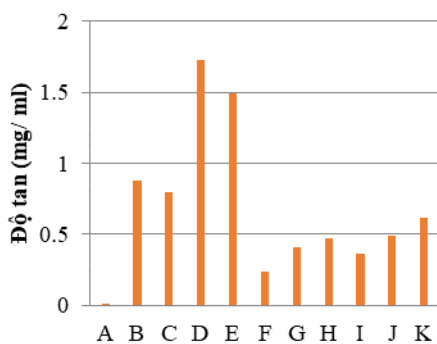


Hình 2. Kết quả đánh giá độ đặc hiệu của các mẫu hệ phân tán rắn: (A) MLX- HPβCD, (B) MLX- βCD, (C) MLX-PEG 4000, (D) MLX-PVP K30

3.2. Độ tan

Bảng 3. Độ tan của MLX nguyên liệu và MLX trong các hệ phân tán rắn.

Kí hiệu	Mẫu thử	Độ tan (mg/ml) (n = 2, trung bình ± SD)	Hiệu quả gia tăng độ tan (lần)
A	MLX nguyên liệu	0,0126 ± 0,0005	
B	MLX – βCD (1:1)	0,8754 ± 0,0062	69,48
C	MLX – βCD (1:2)	0,7987 ± 0,0085	64,40
D	MLX – HPβCD (1:1)	1,7264 ± 0,0129	137,02
E	MLX – HPβCD (1:2)	1,4887 ± 0,0106	118,15
F	MLX – PVP K30 (1:3)	0,2387 ± 0,0037	18,94
G	MLX – PVP K30 (1:5)	0,4055 ± 0,0059	32,18
H	MLX – PVP K30 (1:7)	0,4721 ± 0,0054	37,45
I	MLX – PEG 4000 (1:5)	0,3638 ± 0,0026	28,87
J	MLX – PEG 4000 (1:7)	0,4936 ± 0,0078	39,17
K	MLX – PEG 4000 (1:9)	0,6157 ± 0,0064	48,87



Hình 3. Độ tan MLX nguyên liệu và MLX các hệ phân tán rắn

3.3. Độ hòa tan

Hàm lượng MLX trong các hệ MLX-βCD, MLX-HPβCD, MLX-PVP K30 và MLX-PEG 4000 lần lượt là: 22,73 %, 18,52 %, 12,5 % và 10 % (kl/kl). Từ hàm lượng này, tính toán khối lượng cân tương ứng 50 mg MLX cho từng hệ phân tán rắn.

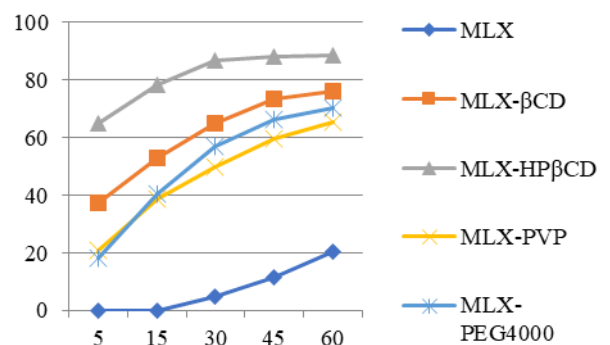
Kết quả khảo sát độ hòa tan của MLX nguyên liệu và MLX trong các hệ phân tán rắn được trình bày trong bảng 4.

Kết quả khảo sát độ tan trong nước của MLX nguyên liệu, MLX-βCD, MLX-HPβCD (theo tỉ lệ mol 1:1 và 1:2), MLX-PVP K30 (theo tỉ lệ khối lượng 1:3, 1:5, 1:7), MLX-PEG 4000 (theo tỉ lệ khối lượng 1:5, 1:7, 1:9) được trình bày trong bảng 3.

Kết quả bảng 3 cho thấy độ tan của MLX tăng khi được phối hợp với các tá dược khảo sát để tạo hệ phân tán rắn. Trong đó, đối với hệ CD, khi tăng tỉ lệ mol từ 1:1 lên 1:2, độ tan giảm ở cả 2 hệ MLX-βCD và MLX-HPβCD, độ tan của hệ MLX-HPβCD (1:1) tăng cao nhất (137,02 lần) và độ tan của hệ MLX-βCD (1:1) tăng 69,48 lần. Các phối hợp còn lại cũng thể hiện sự cải thiện độ tan đáng kể. Trong các tỉ lệ khảo sát, hệ MLX-PVP K30 cho độ tan tăng cao nhất với tỉ lệ khối lượng 1:7 (37,45 lần) và hệ MLX-PEG 4000 cho độ tan tăng cao nhất với tỉ lệ khối lượng 1:9 (48,87 lần).

Như vậy, đề tài lựa chọn 4 phối hợp cho độ tan cao nhất trong mỗi hệ phân tán rắn để đánh giá độ hòa tan là: MLX-βCD (tỉ lệ mol 1:1), MLX-HPβCD (tỉ lệ mol 1:1), MLX-PVPK30 (tỉ lệ khối lượng 1:7) và MLX-PEG4000 (tỉ lệ khối lượng 1:9).

Độ hòa tan của MLX-HPβCD nhanh và cao hơn hẳn so với các hệ còn lại. Tốc độ hòa tan của MLX-HPβCD theo đồ thị cao hơn các mẫu khác, sau 15 phút tỉ lệ MLX đạt đến 78,34 % trong khi đó độ hòa tan của MLX nguyên liệu sau 15 phút là không đáng kể.



Hình 4. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của MLX nguyên liệu và MLX trong các hệ phân tán rắn

Bảng 4. Độ hòa tan của MLX nguyên liệu và MLX trong các hệ phân tán rắn

Thời gian (phút)	Độ hòa tan (%)				
	5	15	30	45	60
MLX	0	0	4,62	11,51	20,18
MLX-βCD	37,41	52,74	65,15	73,27	76,16
MLX-HPβCD	65,03	78,34	86,75	88,04	88,76
MLX-PVPK30	20,69	38,49	49,85	59,78	65,22
MLX-PEG4000	18,32	40,58	56,92	66,47	70,21

3.4. Phép phân tích phổ hồng ngoại (IR)

Phổ IR của các hệ phân tán rắn có sự biến đổi về các đỉnh đặc trưng của MLX. So sánh các đỉnh hấp thụ xuất hiện trong khoảng số sóng 1650 – 910 cm⁻¹ của MLX, tá dược và hệ phân tán rắn tương ứng, cho thấy phổ IR của hệ phân tán rắn xuất hiện thêm các đỉnh sóng mới so với phổ IR tá dược, nhưng các đỉnh này có biên độ dao động nhỏ hơn so với phổ IR của MLX. Điều đó chứng tỏ có sự tương tác giữa MLX với các tá dược tạo hệ phân tán rắn. (Hình 5) Như vậy, hệ phân tán rắn được điều chế không đơn thuần là một hỗn hợp vật lý mà trong đó có sự tương tác giữa hoạt chất và tá dược.

3.5. Phép phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Chọn hệ phân tán rắn MLX-HPβCD (tỉ lệ mol 1:1) vì đây là hệ cho kết quả cải thiện độ tan, độ hòa tan tốt nhất, có kết quả đo phổ IR chứng minh sự hình thành liên kết mới giữa hoạt chất và tá dược. Tiếp tục tiến hành phân tích nhiệt vi sai. Dựa vào sự xuất hiện của đỉnh nội nhiệt tương ứng của từng chất. Nếu có sự tương tác tạo hệ phân tán rắn giữa

MLX và tá dược thì trên nhiệt đồ của hệ phân tán rắn sẽ thấy sự biến mất hẳn hoặc giảm cường độ đỉnh nội nhiệt của hoạt chất.

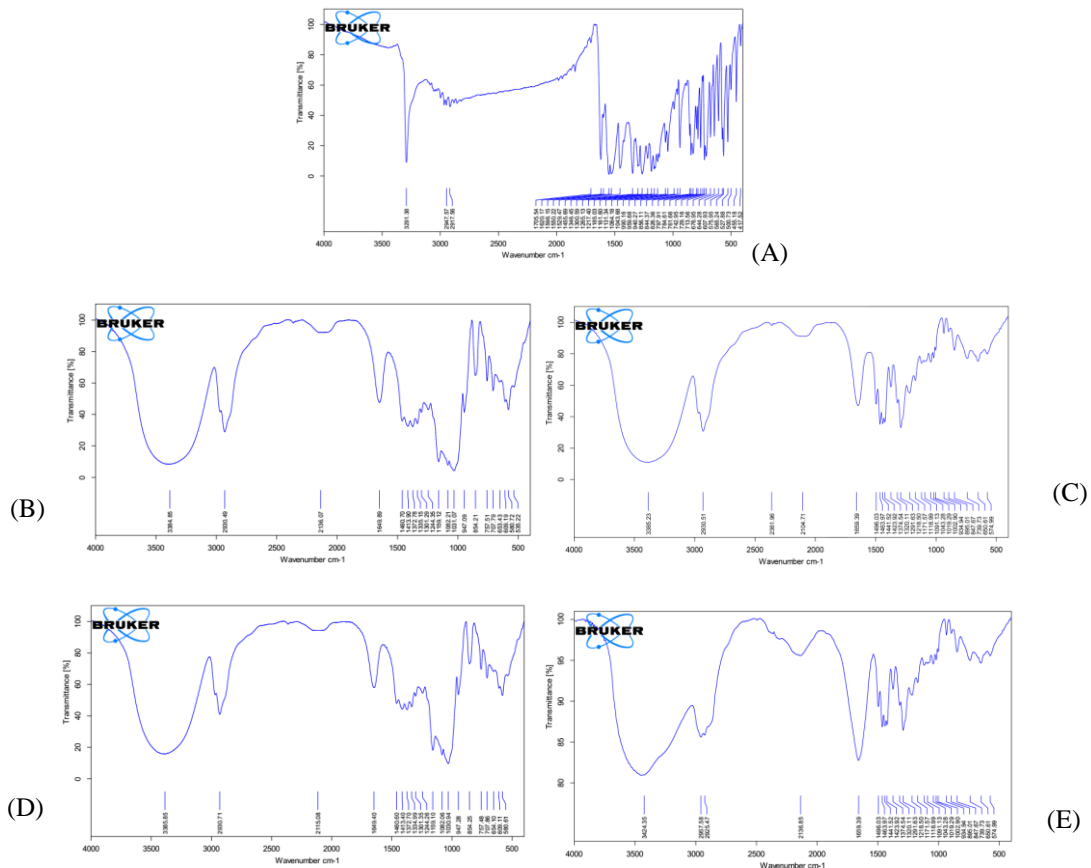
Theo kết quả DSC (hình 6), MLX có cấu trúc tinh thể, nóng chảy ở 257 °C. Trong khi hệ MLX-HPβCD đỉnh nội nhiệt nóng chảy của MLX vẫn được tìm thấy ở 257 °C nhưng cường độ thấp hơn cho thấy có sự chuyển đổi từ dạng tinh thể sang dạng vô định hình khi tạo hệ phân tán rắn.

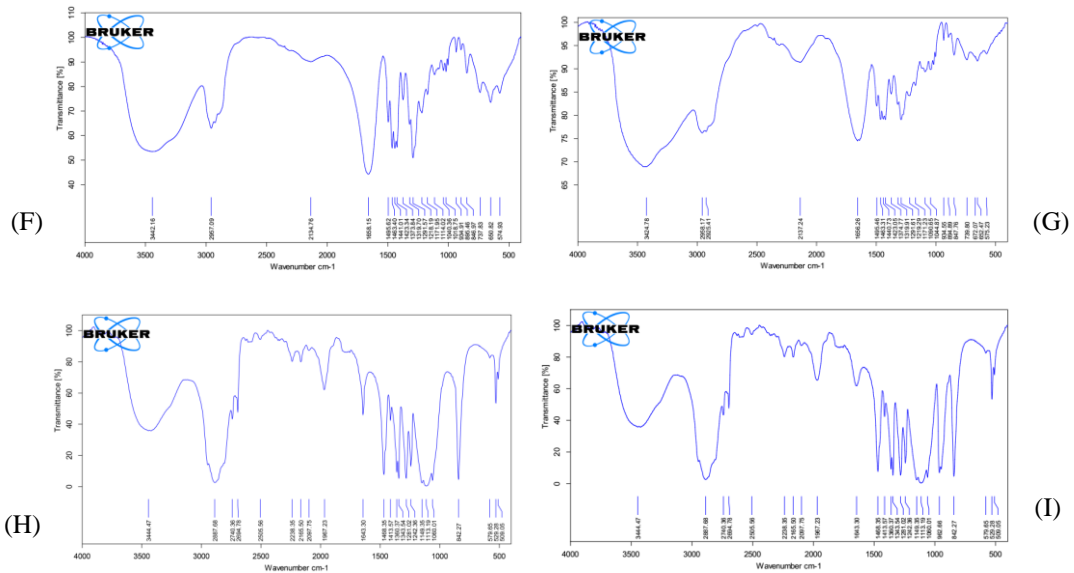
3.6. Đánh giá tính ổn định của quá trình tạo hệ phân tán rắn

Tiến hành bào chế các phối hợp MLX-βCD (tỉ lệ mol 1:1), MLX-HPβCD (tỉ lệ mol 1:1), MLX-PVP K30 (tỉ lệ khối lượng 1:7) và MLX-PEG 4000 (tỉ lệ khối lượng 1:9) ba lần riêng biệt.

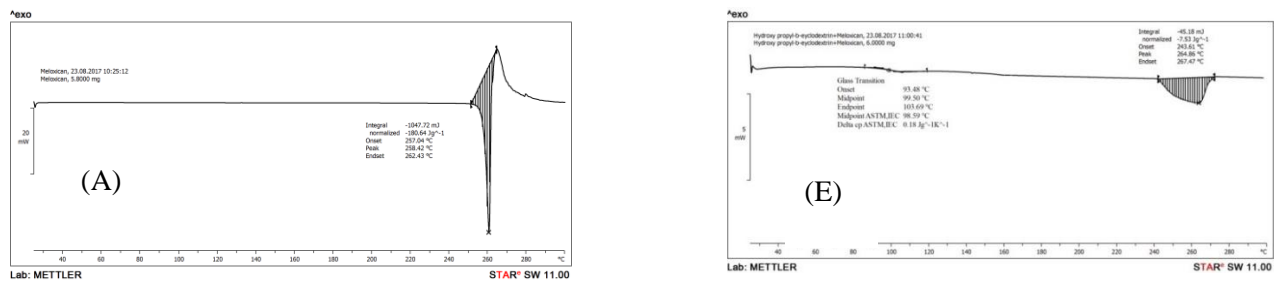
Kết quả cho thấy độ ẩm của các hệ phân tán rắn (bảng 5) có tính ổn định với RSD = 0,9 %. Độ ẩm trung bình là 1,21 % cao hơn độ ẩm MLX nguyên liệu (0,5 %) do hệ phân tán rắn có tính thân nước cao hơn, dễ bị hút ẩm hơn.

Kết quả đo độ tan được trình bày trong bảng 6 cho thấy phương pháp thực hiện có sự đồng nhất về chất lượng.





Hình 5. Phổ hồng ngoại của MLX nguyên liệu (A), β CD (B), MLX- β CD (C), HP β CD (D), MLX-HP β CD (E), PVP K30 (F), MLX-PVP K30 (G), PEG 4000 (H), MLX-PEG 4000 (I)



Hình 6. Phổ DSC của MLX nguyên liệu (A) và hệ MLX-HP β CD (E)

Bảng 5. Kết quả đo độ ẩm các phối hợp điều chế

Mẫu	Độ ẩm (%)			
	MLX-HP β CD	MLX- β CD	MLX-PVP	MLX-PEG4000
1	1,20	1,17	1,25	1,20
2	1,18	1,17	1,26	1,19
3	1,18	1,19	1,24	1,21
Trung bình	1,19	1,18	1,25	1,20
RSD	1,03	1,04	0,80	0,83

Bảng 6. Kết quả độ tan của các hệ phân tán rắn

Mẫu	Độ tan (mg/ml)			
	MLX-HP β CD	MLX- β CD	MLX-PVP	MLX-PEG4000
1	1,7394	0,8842	0,4628	0,6105
2	1,7201	0,8706	0,4599	0,6211
3	1,7010	0,8597	0,4483	0,6049
Trung bình	1,7202	0,8715	0,4570	0,6122
RSD	1,12	1,41	1,68	1,34

4. KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng, thẩm định phương pháp định lượng MLX trong hệ phân tán rắn HP β CD theo quang phổ hấp thụ UV – Vis với dung môi hòa tan là ethanol thay cho dung môi methanol với phương pháp sắc ký lỏng (ĐDVN V) [9] do ethanol ít độc hơn và vẫn đảm bảo hòa tan được lượng MLX cần dùng [10].

Hệ phân tán rắn của MLX được điều chế với nhiều tá dược và nhiều tỉ lệ khác nhau (β CD và HP β CD theo tỉ lệ mol 1:1, 1:2; PVP K30 theo tỉ lệ khối lượng 1:3, 1:5, 1:7 và PEG 4000 theo tỉ lệ khối lượng 1:5, 1:7, 1:9). Phương pháp điều chế hệ phân tán rắn trong nghiên cứu là phương pháp nghiền ướt và phương pháp nung chảy.

Kết quả nghiên cứu đã cung cấp các số liệu về việc cải thiện độ tan của MLX bằng nhiều tá dược khác nhau, và nhiều tỉ lệ phối hợp. Phạm vi nghiên cứu được mở rộng hơn so với các đề tài trước đây. Nghiên cứu của Phùng Đức Truyền và cộng sự năm 2014 [5] tập trung vào hệ MLX-HP β CD, nghiên cứu của Kamla Pathak và cộng sự năm 2008 khảo sát HEC, manitol và PEG 4000 cho thấy hệ phân tán rắn MLX-PEG 4000 (1:9) cho cải thiện tốt nhất [4] nên đề tài đã lựa chọn PEG 4000 để tiếp tục khảo sát.

Nghiên cứu đã đánh giá, lựa chọn hệ phân tán rắn giúp cải thiện độ tan và độ hòa tan tốt nhất (hệ MLX-HP β CD tỉ lệ mol 1:1 giúp tăng độ tan của MLX lên 137,02 lần và độ hòa tan sau 15 phút đạt 78 %) và chứng minh được có sự tương tác giữa hoạt chất và tá dược thông qua phổ IR và DSC.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phùng Đức Truyền và cộng sự năm 2014 [5], tuy nhiên, có sự khác nhau về phương pháp điều chế hệ phân tán rắn (phương pháp đồng bay hơi).

So với phương pháp đồng bay hơi thì phương pháp nghiền ướt dễ tiến hành trên quy mô công nghiệp, thuận tiện cho việc mở rộng quy mô sản xuất.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Turck D., Roth W., Busch U., A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam, *British Journal of Rheumatology*, **1996**, 35(1), 13-16.
2. Neelam Seedher, Sonu Bhatia, "Solubility Enhancement of COX-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **2003**, 4(3), p.33.
3. Daleshwari Lahora et al, "Terpenes: natural skin penetration enhancers in transdermal drug delivery system", *International Journal of Pharma Research and Development*, **2011**, 2(12), p. 39-45.
4. Kamla Pathak et al, "Solid dispersion of meloxicam: Factorially designed dosage form for geriatric population", *Acta Pharmaceutica*, **2008**, 58, p. 99-110.
5. Phùng Đức Truyền, Đào Thị Kiều Nhi, Huỳnh Văn Hóa, Đặng Văn Tĩnh, "Nghiên cứu điều chế hệ phân tán rắn hydroxypropyl- β -cyclodextrin làm tăng độ tan của meloxicam", *Tạp chí Dược học*, **2014**, 455, tr. 23-27.
6. Saleem M. A. et al, "Effect of different carriers on in vitro permeation of meloxicam through rat skin", *Indian journal of pharmaceutical sciences*, **2010**, 72(6), p. 710-780.
7. Nalluri B. N., Chowdary K. P., Murthy K. V., Satyanaryana V., Hayman A. R., Becket G., "Inclusion complexation and dissolution properties of nimesulide and meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin binary

systems", *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*, **2005**, 53(1-2), p.103-110.

8. Baboota S., Agarwal S. P., "Preparation and characterisation of meloxicam hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex", *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry*, **2005**, 51(3-4), p. 219-224.
9. Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V tập 1*, Nhà xuất bản Y học, **2017**, 1519 chuyên luận, 615-617.
10. Srikanth K., Nappinnai M., Gupta V. R. M., Suribabu J., "Niosomes: A prominent tool for transdermal drug delivery", *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, **2010**, 1(2), p. 308-316.