

Xây dựng quy trình định lượng meloxicam trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD bằng phương pháp UV-Vis

Nguyễn Thị Mai, Trần Thị Trúc Thanh, Phùng Đức Truyền*

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Meloxicam (ME) là thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng giảm đau kháng viêm tốt được dùng phổ biến trong nhiều bệnh lý về cơ, xương, khớp. Để làm cơ sở cho nghiên cứu phát triển các dạng bào chế có chứa hoạt chất ME, tiến hành xây dựng quy trình định lượng ME trong phức ME - HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD. **Vật liệu và phương pháp nghiên cứu:** Định lượng ME trong phức và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD bằng phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis. **Kết quả:** Quy trình định lượng đạt tính tương thích hệ thống với $RSD (\%) = 0.08 < 2\%$, tính đặc hiệu, tính tuyến tính nằm trong khoảng từ 5 - 25 $\mu\text{g/mL}$, giới hạn phát hiện (LOD): 0.1709 $\mu\text{g/mL}$, giới hạn định lượng (LOQ): 0.5177 $\mu\text{g/mL}$, độ chính xác ME trong phức ME-HP β CD với $RSD = 1.7138 < 2\%$, và trong hệ nano chứa phức ME-HP β CD với $RSD = 1.5056\% < 2\%$, độ đúng nằm trong khoảng 90 - 110%. **Kết luận:** Phương pháp định lượng bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis có thể áp dụng để định lượng ME tự do hoặc trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD trong nghiên cứu phát triển thuốc.

Từ khóa: Meloxicam, ME-HP β CD, RSD, UV-Vis, nano

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý cơ xương khớp chiếm một tỉ lệ bệnh khá lớn trong cộng đồng, gây khó khăn trong sinh hoạt và vận động cho bệnh nhân. Đây là bệnh lý mãn tính và việc điều trị chủ yếu dùng các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) [1, 2]. Bệnh lý xương khớp góp phần đáng kể vào gánh nặng bệnh tật tính bằng DALYs; ví dụ, ước tính có khoảng 150 triệu DALYs do các rối loạn này vào năm 2019, và số ca mắc mới cùng gánh nặng dự kiến tiếp tục tăng trong những năm tới [1]. Đây là các bệnh lý mạn tính gây đau và hạn chế vận động, điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) vẫn là chủ yếu [2, 3].

Meloxicam (ME) là thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) thuộc họ oxicam, ức chế chọn lọc COX-2 và có tác dụng kháng viêm mạnh, được khuyến nghị dùng cho bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân mắc các bệnh lý đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý đường tiêu hóa. Tuy nhiên, meloxicam được xếp nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học [4, 5] rất khó tan trong nước (độ tan là 0.012 mg/mL ở 25°C) nên việc nghiên cứu phương pháp giúp tăng độ tan, nhằm làm tăng sinh khả dụng của meloxicam [6, 7]. ME có độ tan trong nước rất thấp (thuộc Biopharmaceutics Classification System (BCS) II). Đặc

tính này khiến sinh khả dụng đường uống của ME bị giới hạn bởi tốc độ hoà tan, đồng thời gây khó khăn trong việc bào chế các dạng thuốc có hiệu quả điều trị ổn định. Cải thiện độ tan và khả năng hấp thu của ME bằng cách tạo phức với cyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), hoặc bào chế dưới dạng tiểu phân nano giúp tăng đáng kể độ tan, tốc độ hòa tan và mức độ giải phóng hoạt chất; trong khi hệ tiểu phân nano giúp mở rộng diện tích bề mặt hòa tan, cải thiện hấp thu, giảm dao động dược động học và có thể góp phần làm giảm liều điều trị cũng như giảm tác dụng phụ liên quan đến ME [6 - 8]. Khi ở dạng phức ME-HP β CD và được điều chế dưới dạng tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD tính chất hấp thụ phổ UV-Vis và bước sóng hấp thụ cực đại được so với ME tự do, cho thấy việc cần thiết phải "xây dựng và thẩm định quy trình định lượng meloxicam trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD".

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu, hoá chất, nguyên liệu

Đối tượng nghiên cứu: Phức ME-HP β CD và tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD.

Tác giả liên hệ: Phùng Đức Truyền

Email: phungductruyen@gmail.com

Các nguyên liệu, hóa chất và dung môi, thiết bị kiểm nghiệm dùng trong định lượng ME-HP β CD và tiểu phân ME-HP β CD được trình bày trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1. Danh mục nguyên liệu, hóa chất và dung môi

Hóa chất và nguyên liệu	Tiêu chuẩn	Nguồn gốc
ME-HP β CD và tiểu phân ME-HP β CD	Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)	Bộ môn Bào chế - Hóa lý, Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng
Meloxicam chuẩn	TCCS	Viện Kiểm nghiệm trung ương
HP β CD	TCCS	(KLEPTOSE® HP, Roquette Pháp)
Ethanol, đậm phosphat	TCCS	Trung Quốc

Bảng 2. Danh mục máy, thiết bị

Tên thiết bị	Mã số	Nguồn gốc
Cân phân tích (6 số lẻ)	Sartorius CPA224S	Đức
Cân đo độ ẩm	XY-105MW	Trung Quốc
Máy quang phổ UV-Vis	Shimadzu UV-1800	Nhật
Máy lắc rung	Jeiotech SI600	Hàn Quốc
Bình định mức	ISO LAB	Đức

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD [9, 10]

Các bước chuẩn bị và pha mẫu được tiến hành theo Bảng 3.

Bảng 3. Tóm tắt quy trình chuẩn bị mẫu cho thí nghiệm

Quy trình	Mẫu chuẩn (ME)	Mẫu thử phức ME-HP β CD	Mẫu thử hệ tiểu phân nano chứa ME-HP β CD	Mẫu chuẩn nền nano không chứa phức (Nano blank)	Mẫu HP'' CD
Cân mẫu (Chính xác lượng tương đương 5mg ME)	ME chuẩn	Phức ME-HP β CD	Hệ tiểu phân nano chứa phức	Hệ tiểu phân nano không chứa phức	HP'' CD tương đương so với phức
Hoà tan (Cho vào BDM 100mL và thêm dung môi)	70 mL Ethanol 96°	70 mL Đệm phosphat pH 9	70 mL Ethanol 96°	70 mL Ethanol 96°	70 mL Ethanol 96°
	Lắc, siêu âm 7 phút				Khuấy
Định mức lần 1 (đến vạch 100 mL)	Bổ sung đệm phosphat pH 9				Bổ sung Ethanol
Pha loãng 10 lần	1 mL dung dịch gốc				
Định mức lần 2 (đến vạch 10 mL)	Bổ sung đệm phosphat pH 9				
Lọc	Lắc đều và lọc qua 0.45 μ m				

Đo độ hấp thụ của mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu HP β CD trên máy quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng được chọn khi quét mẫu chuẩn cho đỉnh hấp thụ cực đại.

Hàm lượng của meloxicam (C₁₄H₁₃N₃O₄S₄) trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD được tính theo phương trình hồi

quy tuyến tính hoặc tính theo công thức:

$$P\% = \frac{A_t \times C_c \times D}{A_c \times m \times 10^6} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó:

P%: Hàm lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

A_c : Độ hấp thụ của dung dịch thử
 A_s : Độ hấp thụ của dung dịch chuẩn
 C_c : Nồng độ dung dịch chuẩn ($\mu\text{g/mL}$)
 D : Độ pha loãng của dung dịch thử ($D = 1,000$)
 m : Khối lượng cân của bột phức (g) hoặc khối lượng cân của hệ nano chứa phức (g)

2.2.2. Thẩm định quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

Tính tương thích hệ thống:

Tiến hành 6 lần đo độ hấp thụ mẫu chuẩn ME nồng độ khoảng 10 g/mL. Ghi lại độ hấp thụ và phổ UV-Vis. Yêu cầu: Giá trị RSD < 2%.

Độ đặc hiệu:

Tiến hành quét phổ hấp thụ UV-Vis từ bước sóng 200 nm đến 400 nm: Mẫu trắng (chỉ chứa HP β CD); nano blank (hệ tiểu phân nano không chứa phức ME-HP β CD); mẫu thử (chứa hệ ME-HP β CD và hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD) và mẫu chuẩn (chứa ME chuẩn).

Ghi nhận đỉnh hấp thụ trên 5 phổ đồ và bước sóng cực đại hấp thụ.

Tính tuyến tính:

Pha dung dịch chuẩn gốc có nồng độ ME khoảng 50 $\mu\text{g/mL}$ (dung dịch A). Từ dung dịch A pha giai mẫu có nồng độ trong khoảng 5 - 25 $\mu\text{g/mL}$. Đo độ hấp thụ của giai mẫu bằng máy quang phổ UV-Vis ở bước sóng được chọn, dùng dung dịch đệm phosphat pH 9 làm mẫu trắng.

Xây dựng đường biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ ME và độ hấp thụ, tính phương trình hồi quy và hệ số R^2 . Đánh giá tính tương thích của phương trình hồi quy và ý nghĩa của các hệ số Bi bằng trắc nghiệm F (Fisher) và trắc nghiệm T (test student).

Yêu cầu: Hệ số tương quan R^2 giữa nồng độ và độ hấp thụ (A) phải lớn hơn 0.990.

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ): Được tính toán dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính và độ lệch chuẩn của phép đo độ hấp thụ phổ UV-Vis.

Bảng 4. Kết quả tính tương thích hệ thống

STT	Nồng độ mẫu chuẩn ($\mu\text{g/mL}$)	Độ hấp thụ (A)	Sử lý kết quả
01	10.0	0.494	$\bar{X}$: 0.494 SD: 0.0004082 RSD(%): 0.08 < 2%
02	10.0	0.494	
03	10.0	0.494	
04	10.0	0.494	
05	10.0	0.495	
06	10.0	0.494	

Độ chính xác:

Tiến hành xác định hàm lượng ME trong hệ ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano ME-HP β CD theo phương pháp định lượng đã nêu thực hiện 6 lần và tiến hành thực hiện như thế 3 ngày khác nhau. Các lần thử tiến hành độc lập với nhau. Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn tương đối RSD% để đánh giá độ chính xác.

Yêu cầu: Độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần đo RSD $\leq 2.0\%$.

Độ đúng: Độ đúng của phương pháp định lượng được xác định bằng cách pha 9 mẫu thử định lượng và thêm ME chuẩn ở 3 mức nồng độ 80%, 100%, 120%. Đo độ hấp thụ UV-Vis của 9 mẫu trên ở bước sóng được chọn. Tính tỉ lệ phục hồi bằng cách so sánh lượng ME tìm thấy so với lượng ME chuẩn đã thêm vào.

Yêu cầu: Tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 90 - 110%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

Quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD được thực hiện bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis, sử dụng dung môi hòa tan là dung dịch đệm phosphat pH9 và bước sóng hấp thụ cực đại là 364 nm. Hàm lượng % ME được xác định theo công thức như phần trình bày 2.2.1.

3.2. Thẩm định quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

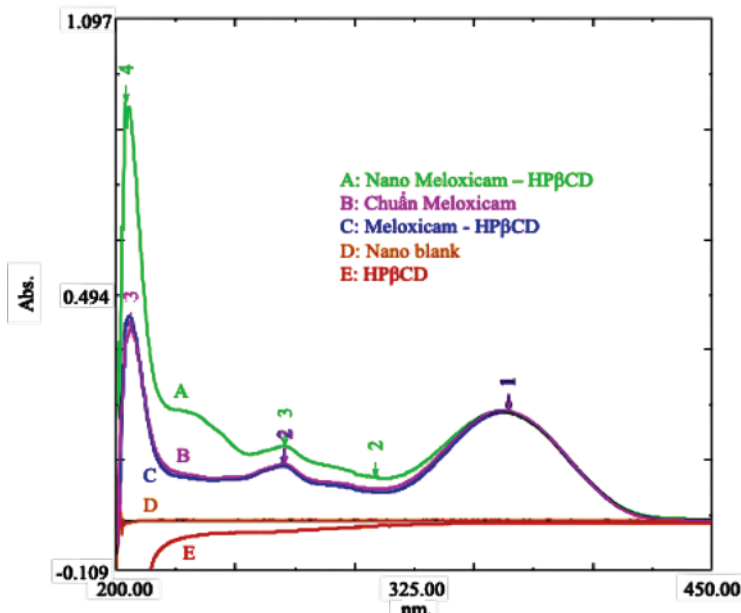
3.2.1. Tính tương thích hệ thống

Tính tương thích hệ thống: Kết quả đo độ hấp thụ của 6 dung dịch chuẩn với nồng độ 10.0 $\mu\text{g/mL}$ ở bước sóng 364 nm, cho kết quả trung bình độ hấp thụ là 0.494 $\mu\text{g/mL}$ với RSD = 0.08%. Kết quả: Quy trình định lượng ME bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis đạt tính tương thích hệ thống.

3.2.2. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của phương pháp UV-Vis để định lượng ME trong phức ME-HP β CD và ME trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD được thể hiện ở Hình 1. Trên phổ đồ cho thấy dung dịch mẫu chứa HP β CD và mẫu nano blank hầu như

không hấp thụ trong vùng bước sóng 200 nm - 400 nm; dung dịch mẫu chuẩn có đỉnh hấp thụ ở bước sóng 364 nm, dung dịch mẫu thử phức ME-HP β CD và hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD đều có đỉnh hấp thụ tại bước sóng 364 nm.



Hình 1. Phổ đồ UV-Vis trong môi trường đệm phosphat pH 9 của: HP β CD, Nano blank, Meloxicam chuẩn, phức ME-HP β CD, hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

Kết quả cho thấy phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis khi định lượng ME trong phức ME-HP β CD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD đạt tính đặc hiệu.

Theo E. Nemutlu and S. Kir với kết quả định lượng ME bằng phương pháp UV-Vis bước sóng hấp thụ

cực đại của ME là 363 nm cho thấy kết quả nhóm nghiên cứu thực hiện gần giống với quả nghiên cứu trước đây [12].

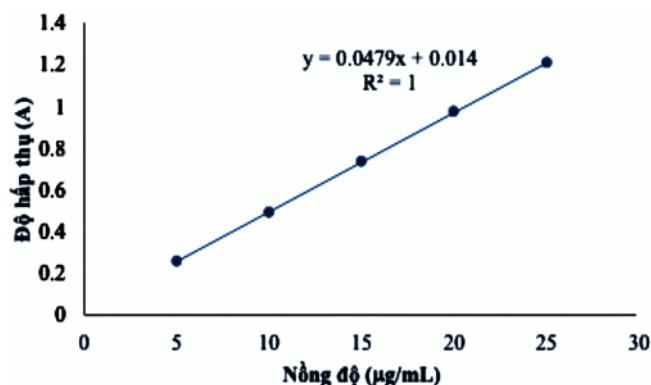
3.2.3. Tính tuyến tính

Tính tuyến tính xây dựng trong khoảng nồng độ 5 - 25 μ g/mL được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Sự tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis của dung dịch ME chuẩn

Mẫu chuẩn	1	2	3	4	5
Nồng độ (μ g/mL)	5	10	15	20	25
Độ hấp thụ (364 nm)	0.254	0.491	0.733	0.975	1.209

Đồ thị mối tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV-Vis



Hình 2. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ (g/mL) và độ hấp thụ (A) phổ UV-Vis của dung dịch ME chuẩn

Trắc nghiệm tính tương thích của phương trình hồi quy bằng trắc nghiệm Fisher:

$F = 87723 > F_{(0.05,1,3)} = 10.127$: Phương trình hồi quy tương thích.

Kiểm tra ý nghĩa của các hệ số Bi bằng trắc nghiệm "T" (test student):

$t_0 = 5.2969 > t_{0.05} = 3.1824$: Hệ số B_0 có ý nghĩa.

$t = 5.2969 > t_{0.05} = 3.1824$ hệ số B có ý nghĩa.

Phương trình hồi quy tuyến tính:

$$y = 0.0479x + 0.014$$

Kết luận: Bình phương hệ số tương quan $R^2 = 1 > 0.995$ nên phương pháp định lượng đạt tính tuyến tính trong khoảng 5 - 25 $\mu\text{g/mL}$.

So với kết quả nghiên cứu trước đây khi định lượng ME bằng phương pháp UV-Vis nhóm tác giả E. Nemutlu thử khoảng tuyến tính của dung dịch ME từ 1 - 150 $\mu\text{g/mL}$ và chọn khoảng nồng độ dung dịch ME từ 1 - 25 $\mu\text{g/mL}$ để định lượng. Kết quả nhóm nghiên cứu cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đây [12].

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ):

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) được tính toán dựa trên độ lệch chuẩn của phản ứng (σ) và độ dốc của đường chuẩn (S), theo

công thức được khuyến nghị trong hướng dẫn ICH Q2(R2). Trong đó, σ là độ lệch chuẩn dư (residual standard deviation) được lấy từ đường chuẩn hồi quy tuyến tính (tính từ các điểm dữ liệu trên đường chuẩn, sử dụng phương pháp bình phương nhỏ nhất), thay vì độ lệch chuẩn của phép đo độ hấp thụ mẫu trắng hoặc mẫu nồng độ thấp, nhằm đảm bảo tính chính xác và đại diện cho toàn bộ đường chuẩn. Độ dốc S được xác định từ phương trình hồi quy của đường chuẩn ($A = S \times C + b$, với A là độ hấp thụ, C là nồng độ). Kết quả tính toán như sau:

$$\text{Giới hạn phát hiện: } \text{LOD} = 3.3 \times \frac{\sigma}{S} = 3.3 \times \frac{0.00248}{0.0479}$$

$$\text{Giới hạn định lượng: } \text{LOQ} = 10 \times \frac{\sigma}{S} = 10 \times \frac{0.00248}{0.0479}$$

Kết quả với quy trình định lượng ME bằng phương pháp quang phổ UV-Vis. Nồng độ tối thiểu ME có thể phát hiện được là 0.1709 g/mL và nồng độ ME tối thiểu có thể định lượng được là 0.5177 g/mL .

3.2.4. Độ chính xác

Kết quả thực nghiệm đánh giá độ chính xác của phương pháp định lượng ME với 6 mẫu dung dịch phức ME-HP β CD thử được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Độ chính xác quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD

Mẫu	Lượng phức (g)	Abs (364 nm)	C_{ME} ($\mu\text{g/mL}$)	Sử lý kết quả
1	0.0644	0.488	10.1739	Số lần thực nghiệm $n = 6$ $\bar{X} = 10.0277$ $SD = 0.1718$ $RSD = 1.7138\%$ Khoảng tin cậy: $\mu = 10.0277 \pm 0.1803$
2	0.0641	0.489	10.1948	
3	0.0642	0.488	10.1739	
4	0.0631	0.473	9.8607	
5	0.0632	0.473	9.8607	
6	0.0635	0.474	9.8816	

Hàm lượng trung bình: $10.0277 \pm 0.1803 \text{g/mL}$, $RSD = 1.7138 < 2\%$ quy trình định lượng đạt độ chính xác. Độ chính xác trung gian được lập lại 3 ngày khác nhau kết quả được trình bày ở Bảng 7.

Bảng 7. Độ chính xác trung gian của 3 ngày khác nhau

	Nồng độ trung bình $\pm$ SE	SD	RSD (%)
Ngày 1	10.0277 ± 0.01803	0.1718	1.7133
Ngày 2	10.1124 ± 0.1956	0.1864	1.8433
Ngày 3	9.9568 ± 0.1721	0.1640	1.6471

Nhận xét: Độ chính xác trung gian của phương pháp định lượng ME trong phức ME-HP β CD qua 3 ngày khác nhau có RSD nhỏ hơn 2 %, chứng tỏ phương pháp có độ lặp lại tốt giữa các ngày, không bị ảnh hưởng đáng kể bởi các yếu tố thời

gian, môi trường bảo quản dung dịch chuẩn hoặc người thực hiện.

Kết quả thực nghiệm đánh giá độ chính xác của phương pháp định lượng ME trong hệ nano chứa phức ME-HP β CD được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8. Độ chính xác quy trình định lượng ME trong hệ nano chứa phức ME-HP β CD

Mẫu	Lượng tiểu phân nano (g)	Abs (364 nm)	C _{ME} (μ g/mL)	Sử lý kết quả
1	15.873	0.465	9.6937	Số lần thực nghiệm n = 6 $\bar{X} = 9.9860$ SD = 0.1503 RSD = 1.5056% Khoảng tin cậy: $\mu = 9.9860 \pm 0.1578$
2	15.912	0.475	9.9025	
3	15.918	0.475	9.9025	
4	16.027	0.483	10.0695	
5	16.032	0.483	10.0695	
6	16.028	0.483	10.0695	

Hàm lượng trung bình: 9.9860 ± 0.1578 g/mL,
RSD = 1.5056 < 2% quy trình định lượng đạt độ chính xác.

Độ chính xác trung gian được lập lại 3 ngày khác nhau kết quả được trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9. Độ chính xác trung gian của 3 ngày khác nhau

	Nồng độ trung bình $\pm$ SE	SD	RSD (%)
Ngày 1	9.9860 ± 0.1578	0.1503	1.5051
Ngày 2	10.0742 ± 0.1689	0.1610	1.5981
Ngày 3	9.9315 ± 0.1492	0.1422	1.4318

Nhận xét độ chính xác trung gian: Độ chính xác trung gian đạt (RSD < 2%), cho thấy ma trận nano không gây nhiễu đáng kể cho phép đo UV-Vis tại 364 nm và quy trình định lượng vẫn duy trì được độ chính xác cao khi thực hiện ở các ngày khác nhau.

lượng ME trong phức ME-HP β CD bằng phổ UV-Vis được trình bày trong Bảng 10.

Quy trình định lượng ME trong phức ME-HP β CD đạt độ đúng với tỉ lệ phục hồi ở các mức nồng độ đều nằm trong khoảng 90 - 110% và có tỉ lệ phục hồi trung bình là 96.8%.

3.2.5. Độ đúng

Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định

Bảng 10. Độ đúng quy trình định lượng ME trong hệ phức ME-HP β CD

Mức (%)	Mẫu	Lượng phức (mg)	ME chuẩn thêm (μ g)	Abs (364nm)	ME chuẩn tìm lại (μ g)	Tỷ lệ phục hồi (%)	RSD (%)
80%	1	32.4	4.15	0.443	4.05	97.59	1.93
	2	31.8	4.12	0.437	3.87	93.93	
	3	32.2	4.10	0.442	3.91	95.36	
100%	4	32.1	5.20	0.496	4.93	94.81	1.31
	5	32.3	5.10	0.487	4.75	93.14	
	6	29.9	5.15	0.501	4.76	92.43	
120%	7	32.0	6.10	0.555	6.22	101.97	2.50
	8	32.5	6.20	0.548	6.31	103.44	
	9	32.4	6.00	0.539	5.91	98.50	

Kết quả thẩm định độ đúng của quy trình định lượng ME trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-

HP β CD bằng phổ UV-Vis được trình bày trong Bảng 11.

Bảng 11. Độ đúng quy trình định lượng meloxicam trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HP β CD

Mức (%)	Mẫu	Lượng tiểu phân nano (g)	ME chuẩn thêm (μ g)	Abs (364 nm)	ME chuẩn tìm lại (μ g)	Tỷ lệ phục hồi (%)	RSD (%)
80%	1	8.0026	4.10	0.442	3.85	93.90	1.47
	2	8.0215	4.20	0.444	4.05	96.43	
	3	8.0071	4.10	0.449	3.86	94.15	
100%	4	8.0073	5.10	0.490	4.75	93.14	2.02
	5	8.0021	5.10	0.492	4.88	95.69	
	6	8.0518	5.20	0.510	4.92	94.62	

Mức (%)	Mẫu	Lượng tiểu phân nano (g)	ME chuẩn thêm (µg)	Abs (364 nm)	ME chuẩn tìm lại (µg)	Tỷ lệ phục hồi (%)	RSD (%)
120%	7	8.0345	6.00	0.531	6.05	100.83	1.36
	8	8.0915	6.10	0.529	6.28	104.67	
	9	8.0056	6.00	0.552	6.25	104.17	

Quy trình định lượng ME trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD đạt độ đúng với tỷ lệ phục hồi ở các mức nồng độ đều nằm trong khoảng 90 - 110% và có tỷ lệ phục hồi trung bình là 97.5%.

Theo hướng dẫn ICH Q2(R2), phương pháp được xem là đạt độ đúng khi tỷ lệ hồi phục nằm trong khoảng 90 - 110% và RSD ≤ 3%. Do đó, kết quả thu được chứng tỏ quy trình định lượng ME bằng phương pháp quang phổ UV-Vis đạt yêu cầu về độ đúng cho cả phức ME-HPβCD và hệ tiểu phân nano chứa phức.

Nhận xét: Xây dựng quy trình định lượng ME trong phức ME-HPβCD theo hướng dẫn của ICH đạt tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng. Kết quả của phương pháp tương đương với một số nghiên cứu khác. Quy trình định lượng meloxicam trong phức ME-HPβCD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD hoàn toàn có thể áp dụng trong nghiên cứu điều chế phức làm nguyên liệu và điều chế hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy bước sóng của đỉnh hấp thụ cực đại của ME chuẩn, phức ME-HPβCD và hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD khi dùng hệ đệm phosphat pH 9 làm dung môi hòa tan là 364 nm gần trùng với kết quả của nhóm nghiên cứu Phùng Đức Truyền và cộng sự đã thực hiện trước đây khi sử dụng dung môi hòa tan là hệ đệm phosphat pH 6, bước sóng hấp thụ cực đại là 363.4 nm [11] và nghiên cứu của nhóm tác giả Nemutlu and S. Kir và cộng sự cho kết quả khi định

lượng ME trong viên nén bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis khi sử dụng hệ đệm borat 8.5 làm dung môi hòa tan có đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng 363 nm [12].

5. KẾT LUẬN

Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng meloxicam trong phức meloxicam-hydroxypropyl-cyclodextrin và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD bằng phương pháp đo phổ hấp thụ UV-Vis được tiến hành theo hướng dẫn của ICH Q2/R2 (2023) đạt yêu cầu với tính tương thích hệ thống RSD (%) = 0.08 < 2%, tính đặc hiệu, tính tuyến tính nằm trong khoản 5 - 25 g/mL, giới hạn phát hiện (LOD): 0.1709 g/mL, giới hạn định lượng (LOQ): 0.5177 g/mL, độ chính xác ME trong phức ME-HPβCD: RSD = 1.7138 < 2%, và trong hệ nano chứa ME-HPβCD: RSD = 1.5056% < 2%, độ đúng nằm trong khoảng 90 - 110%.

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (UV-Vis) là một trong những kỹ thuật định lượng đơn giản, nhanh, kinh tế và dễ triển khai trong phòng thí nghiệm kiểm nghiệm. Với kết quả này, phương pháp đo phổ hấp thụ tử ngoại UV-Vis hoàn toàn có thể áp dụng để định lượng ME tự do hoặc trong phức hợp ME-HPβCD và trong hệ tiểu phân nano chứa phức ME-HPβCD trong nghiên cứu phát triển thuốc.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện với mã số đề tài GVTC 18.44.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Liu, B. Wang, S. Fan, Y. Wang, Y. Zhan, and D. Ye, "Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: A secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study," *BMJ Open*, vol. 12, no. 6, p. e062183, 2022.
- [2] S. Jang, K. Lee, and J. H. Ju, "Recent updates of

diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 5, p. 2619, 2021.

- [3] V. L. Johnson and D. J. Hunter, "The epidemiology of osteoarthritis," *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 28, no. 1, pp. 5-15, 2014.

- [4] G. C. Machado, C. Abdel-Shaheed, M. Underwood, and R. O. Day, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain," *BMJ*, vol. 372, p. n104, 2021.
- [5] A. Bekker et al., "Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review," *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, vol. 34, no. 4, pp. 450-457, 2018.
- [6] Ministry of Health, *Biopharmaceutics Classification System (BCS) of Various Drug Substances*. Pharmacy and Poisons Board, 2024.
- [7] V. B. Dixit, N. Bhingaradiya, et al., "Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics," *Biomedicines*, vol. 10, 2022.
- [8] S. Baboota and S.P. Agarwal, "Preparation and Characterisation of Meloxicam Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex", *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 51, pp.219-224, 2005.
- [9] Bộ Y tế - Hội đồng Dược điển Việt Nam, *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, pp. 344-347, 2017.
- [10] ICH, "ICH Q2(R2) guideline on validation of analytical procedures," European Medicines Agency, 2023.
- [11] P. D. Truyền, T. A. Vũ, N. T. Á. Nguyệt, and N. T. Mai, "Nghiên cứu điều chế gel meloxicam với độ hòa tan và tính thẩm cao," *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng*, số đặc biệt, tr. 267-276, 2022.
- [12] N. Nemutlu and S. Kir, "Validated determination of meloxicam in tablets by using UV spectrophotometry," *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, no. 1, pp. 13-24, 2004.

Development of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of meloxicam in ME-HP β CD inclusion complexes and nanoparticulate systems containing ME-HP β CD complexes

Nguyen Thi Mai, Tran Thi Truc Thanh, Phung Duc Truyen

ABSTRACT

Background: Meloxicam (ME) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with potent analgesic and anti-inflammatory effects, commonly used in the treatment of musculoskeletal and joint disorders. To support the development of new pharmaceutical formulations containing ME, a quantitative analytical procedure was established for determining ME in the ME-HP β CD inclusion complex and in nanoparticle systems containing this complex. **Materials and methods:** The quantification of ME in the ME-HP β CD complex and in nanoparticle systems containing the complex was performed using UV-Vis spectrophotometry. **Results and Discussion:** The developed method demonstrated good system suitability with $RSD (\%) = 0.08 < 2\%$, along with high specificity and linearity within the concentration range of 5 - 25 $\mu\text{g/mL}$. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were determined to be 0.1709 $\mu\text{g/mL}$ and 0.5177 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The method showed high precision, with $RSD = 1.7138\%$ ($< 2\%$) for the ME-HP β CD complex and $RSD = 1.5056\%$ ($< 2\%$) for the nanoparticle system containing the complex. Accuracy values were within the acceptable range of 90 - 110%. **Conclusion:** The developed UV-Vis spectrophotometric method is reliable and applicable for the quantification of free ME, the ME-HP β CD inclusion complex, and nanoparticle formulations containing this complex in pharmaceutical research and development.

Keywords: Meloxicam, ME-HP β CD, UV-Vis spectrophotometry, RSD, nanoparticles

Received: 07/10/2025

Revised: 26/12/2025

Accepted for publication: 29/12/2025