

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ GEL MELOXICAM VỚI ĐỘ HÒA TAN VÀ TÍNH THẤM CAO

● Phùng Đức Truyền* ● Trần Anh Vũ ● Nguyễn Thị Ánh Nguyệt ● Nguyễn Thị Mai
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Meloxicam (ME) là thuốc kháng viêm non steroid (NSAIDs) có tác dụng kháng viêm mạnh nhưng độ tan thấp, sinh khả dụng kém. Tạo phức giữa ME với 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (2HP β CD) hòa tan trong nước giúp nâng cao sinh khả dụng của ME trong dạng bào chế gel. **Mục tiêu nghiên cứu:** Điều chế và đánh giá sự hình thành phức ME-2HP β CD. Xây dựng qui trình và công thức bào chế gel ME. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tạo phức ME với 2HP β CD bằng 2 phương pháp nghiền ướt, đồng dung môi và tiến hành đánh giá độ hòa tan, độ tan, phân tích phổ IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ của phức ME-2HP β CD. Thăm dò, xây dựng qui trình và điều chế gel ME. **Kết quả và bàn luận:** Tạo phức ME-2HP β CD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi độ hòa tan 89.10% ở 60 phút so với 11.87% của ME. Độ tan của phức ME-2HP β CD tăng 124,84 so với ME nguyên liệu. Phân tích phổ IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ của phức ME-2HP β CD cho thấy có sự tương tác tạo phức rõ rệt giữa meloxicam và 2HP β CD. Xây dựng được qui trình và điều chế gel ME với độ hòa tan và tính thấm cao. **Kết luận:** Đã điều chế phức ME-2HP β CD và phân tích phổ IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$, pha hòa tan, đánh giá độ hòa tan, độ tan cho thấy phức ME-2HP β CD cho độ hòa tan 89.10% ở 60 phút tăng 124,84 so với ME nguyên liệu. Chứng minh được 2HP β CD có tác dụng làm gia tăng tính thấm của ME và xây dựng được công thức và qui trình điều chế gel ME.

Từ khóa: ME, 2HP β CD, phức, IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$

PREPARATION PROCESS FOR ME GEL THAT HAS HIGH SOLUBILITY AND PERMEABILITY

● Phung Duc Truyen ● Tran Anh Vu ● Nguyen Thi Anh Nguyet ● Nguyen Thi Mai

ABSTRACT

Background: Meloxicam (ME) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) with strong anti-inflammatory effects but low solubility and poor bioavailability. Complexation of ME with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (2HP β CD) enhances the bioavailability of ME in gel form. **Objectives:** Prepare and evaluate the formation of ME-2HP β CD complex. Develop process and formula for ME gel. **Materials and method:** Prepared ME complex with 2HP β CD by two methods: wet grinding, co-solvent; and conducting evaluation of solubility, analysis of IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ spectrum on ME-2HP β CD complex. **Investigating, developing the process and formula for ME gel.** **Results and discussions:** Prepared ME-2HP β CD complex by co-solvent method dissolves 89.10% at 60 min compared to 11.87% of ME. The solubility of the ME-2HP β CD complex increased by 124.84 compared to the raw ME. Analysis of the IR, DSC, $^1\text{H-NMR}$ spectrum on ME-2HP β CD complex revealed a pronounced complex forming interaction between meloxicam and 2HP β CD. Established the formula and preparation process for ME gel that has high solubility and

* Tác giả liên hệ: TS. Phùng Đức Truyền, Email: phungductruyen@gmail.com

(Ngày nhận bài: 20/10/2022; Ngày nhận bản sửa: 06/11/2022; Ngày duyệt đăng: 16/11/2022)

permeability. Conclusion: Preparation of ME-2HP β CD complex and analysis of IR, DSC, ¹H-NMR spectrum, solubility phase, evaluation of solubility showed that ME-2HP β CD complex that gave 89.10% solubility at 60 min increased by 124.84 compared to raw ME. 2HP β CD has been shown to increase the permeability of ME. ME gel formulation and process have been developed.

Keywords: meloxicam (ME), 2HP β CD, phức (complex), IR, DSC, ¹H- NMR

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Meloxicam (ME) là thuốc kháng viêm non steroid (NSAIDs) thuộc họ oxycam, ức chế chọn lọc COX-2, có tác dụng kháng viêm mạnh. Meloxicam hầu như không tan trong nước (độ tan 0,012 mg/ml ở 25°C) [1] nên điều chế các dạng thuốc với meloxicam có sinh khả dụng bị hạn chế. Một trong những phương pháp giúp tăng độ tan của meloxicam trong nước đồng thời giúp meloxicam ở dạng bào chế gel thân nước vẫn thấm được vào trong da là tạo phức với 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (2HP β CD). 2HP β CD là dẫn xuất hydroxyalkyl của β -cyclodextrin có độ tan trong nước cao (75%), có bề mặt ngoài thân nước và khoang bên trong kỵ nước có khả năng tạo phức với ME [2-3]. Phức ME-2HP β CD hòa tan trong nước giúp nâng cao sinh khả dụng của ME trong các dạng bào chế. Đề tài “Nghiên cứu điều chế gel meloxicam với độ hoà tan và tính thấm cao” đã được thực hiện với các mục tiêu:

1. Điều chế và đánh giá sự hình thành phức ME-2HP β CD.
2. Xây dựng và đánh giá lựa chọn công thức bào chế gel ME
3. Xây dựng quy trình bào chế gel meloxicam

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu: Meloxicam TCCS Technodrugs -Ấn độ, 2HP β CD Eur. Ph/USP- Roquette (Pháp), alcohol, máy khuấy từ có điều nhiệt Stuart CB162-Anh, máy thử độ hòa tan Erweka DT-700-Đức, máy cô quay Büchi R210S-Thụy sỹ, tủ sấy chân không Jeiotech OV-12/TRP-6-Hàn Quốc, máy quang phổ hồng ngoại Shimadzu FTIR-8201PC-Nhật, máy quang phổ UV-Vis Shimadzu UV-1800-Nhật, máy phân tích nhiệt vi sai Mettler Toledo STARe SW-Thụy sỹ, máy cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) Bruker AC 500-Đức.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng quy trình định lượng

Tính đặc hiệu

Pha ME, 2HP β CD, phức ME-2HP β CD trong dung dịch đệm phosphat pH 6,5 có nồng độ bằng nhau trong khoảng 10-20 g/mL. Tiến hành quét phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 200 - 400 nm. Ghi nhận đỉnh hấp thụ trên 3 phổ đồ [4].

Độ tuyến tính

Pha dung dịch ME chuẩn trong đệm phosphat pH 6,5 có nồng độ khoảng 50 μ g/mL. Từ dung dịch này pha các mẫu có nồng độ trong khoảng 1-30 μ g/mL. Đo độ hấp thụ phổ UV-Vis của các mẫu ở bước sóng 364 nm. Xác định phương trình hồi quy tuyến tính và hệ số tương quan.

2.2.2. Xác định ảnh hưởng của 2HP β CD đến độ tan của ME:

Pha hòa tan: Cho một lượng dư ME (0,4 g) vào 20 mL các dung dịch 2HP β CD có nồng độ tăng dần từ 0-48 mmol, khuấy đều trong 24 giờ, lọc hỗn hợp trên qua màng lọc 0,45 μ m, pha loãng bằng đệm phosphat pH 6,5 đến nồng độ thích hợp, lọc lại qua lọc 0,45 μ m, đo phổ UV-Vis ở bước sóng 364 nm. Dữ liệu pha hòa tan được thể hiện bằng đồ thị để đánh giá sự ảnh hưởng của 2HP β CD đến khả năng hòa tan của ME.

Xác định tỷ lệ tạo phức giữa ME và 2HP β CD.

Tỷ lệ tạo phức giữa ME và 2HP β CD được tính từ sơ đồ pha hòa tan.

2.2.3. Điều chế phức ME-2HP β CD

Phương pháp nghiên cứu: Cân ME và 2HP β CD theo tỷ lệ mol 1:1 cho vào cối sứ, trộn đều trong 15 phút, thêm dung môi còn: nước (1:1) vào tạo thành bột nhão, nghiền trộn trong 60 phút. Sấy hỗn hợp ở 60°C đến khối lượng không đổi.

Phương pháp đồng dung môi: Cho ME vào cồn 96^o, đun nóng đến 60°C, khuấy đều, nhỏ từ từ nước amoniac vào tới khi ME tan hoàn toàn. Cho dung dịch 2HP β CD trong cồn từ từ vào, khuấy hồi lưu trong 6 giờ, cô quay thu hồi dung môi. Cẩn sấy ở 60°C, áp suất giảm đến khối lượng không đổi.

2.2.4. Đánh giá phức ME-2HP β CD

Độ hòa tan

Độ hòa tan của ME nguyên liệu và phức ME-2HP β CD được thực hiện với máy thử độ hòa tan kiểu cánh khuấy. Môi trường: 900 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,5, tốc độ khuấy: 50 vòng/phút, nhiệt độ: 37 \pm 0,5°C.

Tiến hành: Rắc đều 50 mg ME nguyên liệu hoặc bột phức ME-2HP β CD chứa lượng ME tương ứng lên bề mặt môi trường. Rút ra 10 mL mẫu ở các thời điểm 5, 15, 30, 45 và 60 phút. Lọc ngay qua lọc 0,45 μ m và bổ sung lại bằng 10 mL đệm phosphat pH 6,5. Pha loãng mẫu đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,5 (nếu cần), đo độ hấp thụ ở bước sóng 364 nm. Phần trăm (%) ME hòa tan vào môi trường tại các thời điểm được tính theo đường tuyến tính ME đã xây dựng.

Độ tan

Cho một lượng dư ME hoặc phức ME-2HP β CD chứa lượng ME tương ứng vào các bình nón nút mài chứa 20 ml nước cất. Lắc trong 24 giờ, lọc qua màng lọc 0,45 μ m, pha loãng đến nồng độ thích hợp bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,5. Đo độ hấp thụ ME nguyên liệu và ME trong phức ME-2HP β CD ở bước sóng 364 nm. Xác định độ tan trong nước của ME nguyên liệu và ME trong phức ME-2HP β CD.

Đo và phân tích phổ của phức ME-2HP β CD: IR, DSC, ¹H-NMR[5].

2.2.5. Đánh giá lựa chọn công thức và xây dựng qui trình bào chế gel ME

Chúng minh vai trò tăng tính thấm của 2HP β CD đối với ME trong 5 công thức gel ME thăm dò được thiết kế theo Bảng 1.

Chỉ tiêu đánh giá: sự giải phóng hoạt chất qua màng cellulose acetat (CA) 0,45 μ m và qua màng cellulose acetat bão hòa isopropyl myristat (CA-IPM).

Thử nghiệm sự giải phóng hoạt chất

Khoang cho: 0,5 g gel ME

Khoang nhận: 21 ml dung dịch đệm phosphat 6,5, nhiệt độ 37 \pm 0,5 °C tốc độ khuấy từ II.

Màng khuếch tán: màng CA 0,45 μ m; màng CA-IPM; diện tích bề mặt khuếch tán là 3,8 cm²

Lấy mẫu sau 30 phút. Định lượng hoạt chất bằng phương pháp đo UV. Mỗi công thức gel được tiến hành trên 2 loại màng, trên mỗi loại màng thí nghiệm được lập lại 3 lần, lấy kết quả trung bình.

Thăm dò công thức

Công thức gel ME được khảo sát theo hướng lựa chọn tá dược để gia tăng sự giải phóng hoạt chất sau đó thể chất của gel được cải thiện.

Tá dược tạo gel được chọn khảo sát là carbopol 940 vì tính phổ biến, có thể tạo gel ở nồng độ thấp và quy trình gây trương nở đơn giản. ME và 2HP β CD được sử dụng ở tỉ lệ 1:1 vì khi tỉ lệ ME:

2HP β CD = 1:2 thì hệ ME-2HP β CD có độ tan và tính thấm qua da đều giảm.

Bảng 1. Các công thức thăm dò vai trò tăng tính thấm của 2HP β CD đối với ME

Thành phần (%)	A	B	C	D	E
ME	0.5	-	0.5	0.5	0.5
Hệ ME-HP β CD	-	2.79	-	-	-
Carbopol	0.6	1.2	0.6	0.6	0.6
Triethanolamin	1.2	-	1.2	1.2	1.2
Propylen glycol	-	-	30	30	30
Ethanol	-	-	30	30	30
Menthol	-	-	5	-	-
Limonen	-	-	-	5	5
Thymol	-	-	-	-	-
Nước cất	97.7	95.4	32.7	32.7	32.7

Đánh giá lựa chọn công thức

Thử nghiệm độ giải phóng hoạt chất qua màng. Có 2 loại màng được sử dụng: màng cellulose acetat (CA) và màng cellulose acetat bão hòa isopropyl myristat (CA-IPM). Màng CA 0,45 μ m sử dụng thuộc hãng Sartorius (Đức) đảm bảo về đồng nhất về bề dày, mật độ lỗ xốp trên màng. Đối với màng CA-IPM, vì isopropyl myristat (IPM) được tẩm thêm vào màng nên để đảm bảo tính đồng nhất của màng, tỉ lệ phần trăm IPM lưu giữ trên màng cần phải được đánh giá.

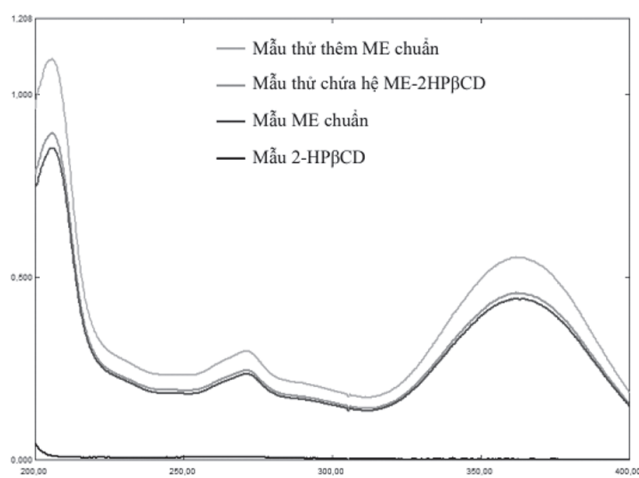
Công thức được chọn là công thức có khả năng giải phóng hoạt chất qua màng cao nhất.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Xây dựng qui trình định lượng

Tính đặc hiệu

Dung dịch mẫu trắng chứa 2HP β CD hầu như không hấp thụ trong vùng bước sóng 200-400 nm, dung dịch mẫu chuẩn và mẫu thử đều có đỉnh hấp thụ tại bước sóng 364 ± 1 nm, Phương pháp UV-Vis định lượng ME trong phức ME-2HP β CD đạt độ đặc hiệu.



Hình 1. Phổ UV-Vis trong môi trường đệm phospat pH 6,5 của: 2-HP β CD, ME chuẩn, mẫu thử chứa hệ ME-2HP β CD, mẫu thử thêm ME chuẩn

Độ tuyến tính

Phương trình hồi qui tuyến tính $y=0,0541x+ 0,0436$ với $R^2 = 0,9998$

$F = 31951,39 > F\alpha = 5,99$ phương trình tương thích.

$t\alpha = 2,45 < t\text{ stat} = 8,56$ hệ số B_0 có ý nghĩa.

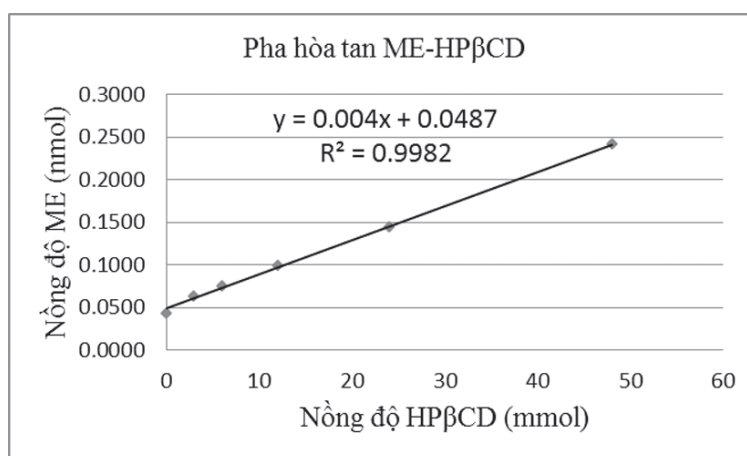
$t\alpha = 2,45 < t\text{ stat} = 178,75$ hệ số B có ý nghĩa.

3.2. Xác định ảnh hưởng của 2HPβCD đến độ tan của ME

Pha hòa tan:

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ 2HPβCD với nồng độ ME

Nồng độ 2HPβCD (mmol)	0	3	6	12	24	48
Nồng độ ME (mmol)	0,0434	0,0630	0,0748	0,0996	0,1440	0,2409



Hình 2. Đồ thị biểu diễn pha hòa tan của ME theo 2HPβCD

Đồ thị pha hòa tan của ME trong dung dịch 2HPβCD ở khoảng nồng độ của dung dịch 2HPβCD từ 0 mM đến 48 mmol cho đồ thị loại AL, sự gia tăng độ tan của ME tuyến tính với sự gia tăng nồng độ của 2HPβCD ($R^2 = 0,9982$).

Xác định tỷ lệ tạo phức giữa 2HPβCD và ME:

Dựa vào đồ thị pha hòa tan, tương quan giữa nồng độ ME và 2HPβCD với hệ số hồi qui $R^2 = 0,9982$ có thể tính tỷ lệ tạo phức ME:2HPβCD là 1:1.

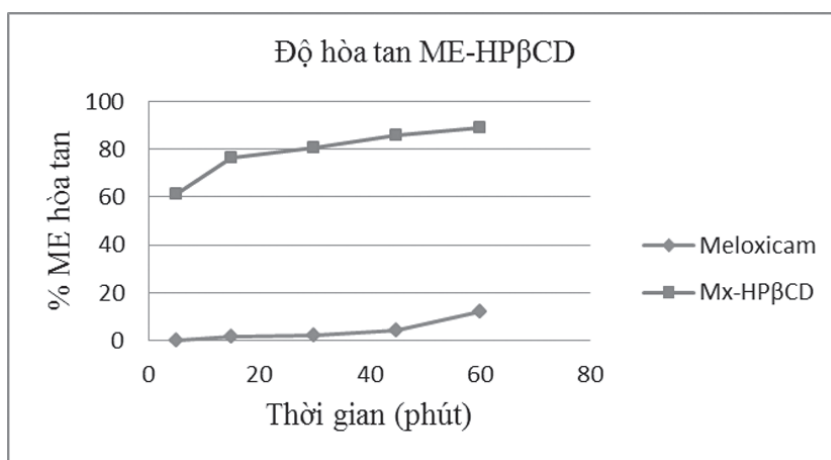
3.3. Điều chế phức ME-2HPβCD: Bằng phương pháp nghiền ướt và đồng dung môi với tỷ lệ ME:2HPβCD 1:1.

3.4. Đánh giá phức ME-2HPβCD

Độ hòa tan

Bảng 3. Độ hòa tan (%) của ME nguyên liệu và ME trong phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi

Thời điểm (phút)	Độ hòa tan (%)				
	5	15	30	45	60
ME	0	1.23	1.79	3.82	11.87
ME-2HPβCD	61.03	76.69	80.63	85.95	89.10



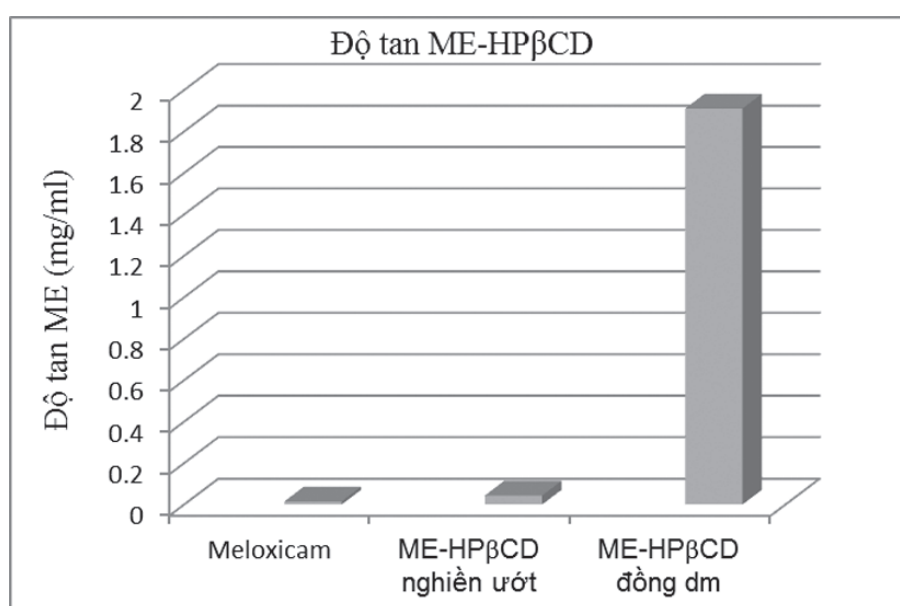
Hình 3. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của ME nguyên liệu và ME trong phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi.

Phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi làm tăng độ hòa tan của ME, trong 15 phút tỷ lệ ME hòa tan đạt 76.69% trong khi độ hòa tan của ME nguyên liệu sau 15 phút không đáng kể (1.23%).

Độ tan

Bảng 4. Độ tan của ME nguyên liệu, ME trong phức ME-2HPβCD nghiền ước và đồng dung môi.

Mẫu	Độ tan (mg/mL)	Hiệu quả tăng độ tan (lần)
ME nguyên liệu	0,0153	
ME trong phức ME-2HPβCD nghiền ước	0,0436	2,85
ME trong phức ME-2HPβCD đồng dung môi	1,9101	124,84

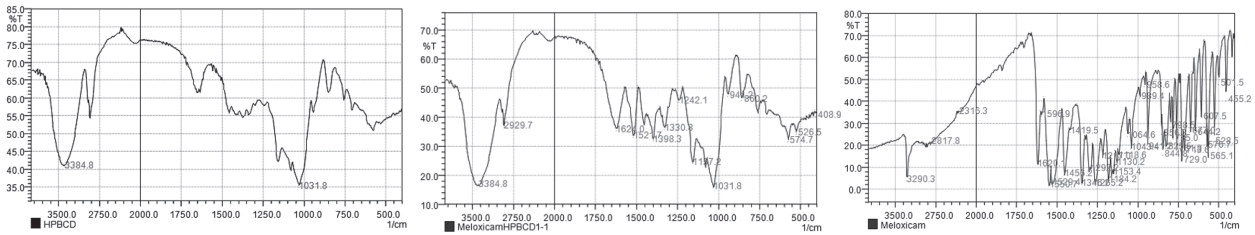


Hình 4. Độ tan ME nguyên liệu, ME trong phức nghiền ước và phức đồng dung môi.

Phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi làm tăng độ tan của ME lên 124,84 lần.

Đo và phân tích phổ của phức ME-2HPβCD

Phổ hồng ngoại (IR)



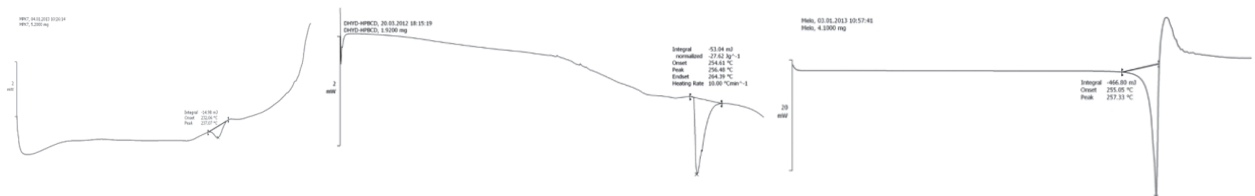
Hình 5. Phổ IR của ME, 2HPβCD và phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi.

Phổ IR của ME có các đỉnh đặc trưng ở số sóng 3290,3 cm⁻¹ (dao động hóa trị của nhóm chức amid bậc hai -CONH-); 1620,1cm⁻¹ (CONH); 1550,7 và 1529,4 cm⁻¹ (dao động biến dạng của liên kết N-H),

Phổ IR của 2HPβCD có dải hấp thụ nổi bật ở số sóng 3384,8 cm⁻¹ (dao động hóa trị của nhóm chức O-H); 2929,7 cm⁻¹ (dao động hóa trị của nhóm chức C-H); 1184,2 cm⁻¹, 1153,4 cm⁻¹, 1130,2 cm⁻¹, 1118,6 cm⁻¹, 1064,6 cm⁻¹ và 1043,4 cm⁻¹ (dao động biến dạng của liên kết C-H, C-O),

Phổ IR của phức ME-2HPβCD điều chế bằng phương pháp đồng dung môi ở tỷ lệ mol 1:1 có đỉnh đặc trưng của dao động hóa trị của liên kết N-H trong nhóm chức amid tại số sóng 3290,3 cm⁻¹ bị mất đi. Ngoài ra, các đỉnh hấp thụ xuất hiện trong khoảng số sóng 1650 - 910 cm⁻¹ hầu hết bị biến đổi về số sóng và cường độ bị giảm so với phổ IR của ME, Điều đó chứng tỏ có sự tương tác giữa ME và 2HPβCD.

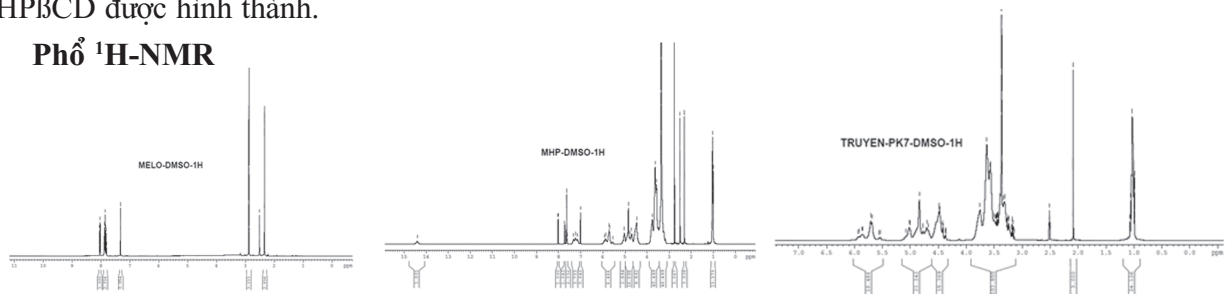
Phổ DSC



Hình 6. Phổ DSC của ME, 2HPβCD và phức ME-2HPβCD.

DSC của ME có 1 đỉnh thu nhiệt ở 257,33^oC tương đương với điểm nóng chảy của nó kèm theo là một đỉnh tỏa nhiệt cho thấy sau khi tan chảy ME phân hủy. 2HPβCD có 1 đỉnh thu nhiệt ở 256,48^oC tương đương với điểm nóng chảy. Phức ME-2HPβCD có sự biến mất của đỉnh tỏa nhiệt đặc trưng của ME, đỉnh thu nhiệt ở 237,07^oC mở rộng và giảm cường độ mạnh cho thấy phức ME-2HPβCD được hình thành.

Phổ ¹H-NMR



Hình 7. Phổ ¹H-NMR của ME, 2HPβCD và phức ME-2HPβCD đo trong D₂O.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của ME trong phức có sự giảm cường độ đỉnh ở khoảng 7,324 đến 8,029 ppm chứng tỏ có sự sắp xếp lại trật tự không gian của các nguyên tử trong khoang, chứng minh cho sự hình thành phức giữa ME và 2HB β CD.

3.5. Đánh giá lựa chọn công thức và xây dựng quy trình bào chế gel ME

3.5.1. Đánh giá lựa chọn công thức:

Kết quả giải phóng hoạt chất qua màng CA và màng CA-IPM sau 30 phút của 5 công thức A, B, C, D, E được trình bày trong Bảng 5 và Bảng 6.

Bảng 5. Tỷ lệ ME phóng thích qua màng CA của 5 công thức A, B, C, D, E

Tỷ lệ ME giải phóng từ 0,5 g gel sau 30 phút (%) (n = 3)					
Mẫu	A	B	C	D	E
1	6,47	43,12	23,55	15,87	23,09
2	6,24	39,24	20,99	16,33	19,36
3	4,22	38,69	22,23	16,57	20,14
Trung bình	5,65	40,35	22,26	16,26	20,86

Bảng 6. Tỷ lệ ME phóng thích qua màng CA-IPM của 5 công thức A, B, C, D, E

Mẫu	Tỷ lệ ME giải phóng từ 0,5 g gel sau 30 phút (%) (n = 3)				
	A	B	C	D	E
1	1.08	4.37	1.11	0.53	0.6
2	0.8	4.65	1.23	0.58	0.6
3	1.26	4.12	0.95	0.43	0.95
Trung bình	1.05	4.38	1.1	0.51	0.72

Kết quả thống kê cho thấy L% có giá trị trung bình là 158.71% và độ lệch chuẩn tương đối là 0.04% (RSD% <2%). Các màng CA-IPM đạt được tính đồng nhất về tỷ lệ IPM giữ trên màng.

Dùng phép kiểm ANOVA một yếu tố cho thấy tỷ lệ ME giải phóng từ 0,5 g gel sau 30 phút qua màng CA 0,45 μm khác nhau có ý nghĩa thống kê với $\alpha = 0,05$ ($F = 183,0762 > F_{\text{crit}} = 3,47805$).

Công thức B cho kết quả tỷ lệ ME giải phóng từ 0,5 g gel sau 30 phút qua màng CA và màng CA-IPM cao nhất. Kết quả trên cho thấy cùng một lượng ME nhưng phức ME-2HP β CD cho khả năng giải phóng hoạt chất từ gel cao hơn hẳn và tác dụng tăng thấm của 2HP β CD tốt hơn hẳn so với sự kết hợp giữa 5% terpen với hỗn hợp ethanol: propylen glycol: nước (1:1:1). Do đó, công thức B được lựa chọn làm công thức cơ bản để tiếp tục xây dựng công thức gel ME hoàn chỉnh.

Cải thiện thể chất của gel ME

Kết quả thử nghiệm độ đàn mỏng của gel điều chế từ các công thức B3, B4, B5 được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7. Độ đàn mỏng của gel bào chế từ công thức B3, B4, B5 và Salonpas® gel

Công thức	Diện tích tán ra (n = 3)				
	S ₀	S ₂	S ₅₀	S ₁₀₀₋₁	S ₁₀₀₋₂
B3	24,63	47,79	46,57	49,02	50,27
B4	22,62	32,84	35,26	37,03	38,12
B5	22,06	31,18	32,84	33,53	33,53
Salonpas®	17,61	25,82	29,55	32,51	34,57

Kết quả so sánh cho thấy thể chất của gel phụ thuộc vào nồng độ carbopol 940. Khi tăng nồng độ carbopol 940 thì độ đàn mỏng giảm. Dựa vào Bảng 6, sự biến thiên độ đàn mỏng của gel ở công thức B3, B4 có cùng xu hướng với Salonpas® gel. Mặc dù cả 2 công thức này đều cho gel có độ đàn mỏng cao hơn so với Salonpas® gel nhưng nếu tăng nồng độ carbopol 940 lên 0.7% (công thức B5) thì sự biến thiên độ đàn mỏng của gel công thức B5 không giống với Salonpas® gel và nhìn chung độ đàn mỏng vẫn còn cao hơn so với Salonpas® gel. Ở công thức B5, gel có xu hướng ít biến đổi độ đàn mỏng (giá trị độ đàn mỏng gần như không đổi sau thời điểm S₅₀). Do đó, chọn tỷ lệ carbopol là 0.65% (công thức B4). Vậy gel ME có công thức hoàn chỉnh như Bảng 8:

Bảng 8. Công thức gel Meloxicam

Thành phần	Lượng (g)	Thành phần	Lượng (g)
Phức ME-2HPβCD	2,79	Menthol	0,04
Carbopol	0,65	Nipagin M	0,10
Triethanolamin	1,3	Nước cất	75,12
Propylen glycol	20		

3.5.2. Xây dựng quy trình bào chế gel meloxicam

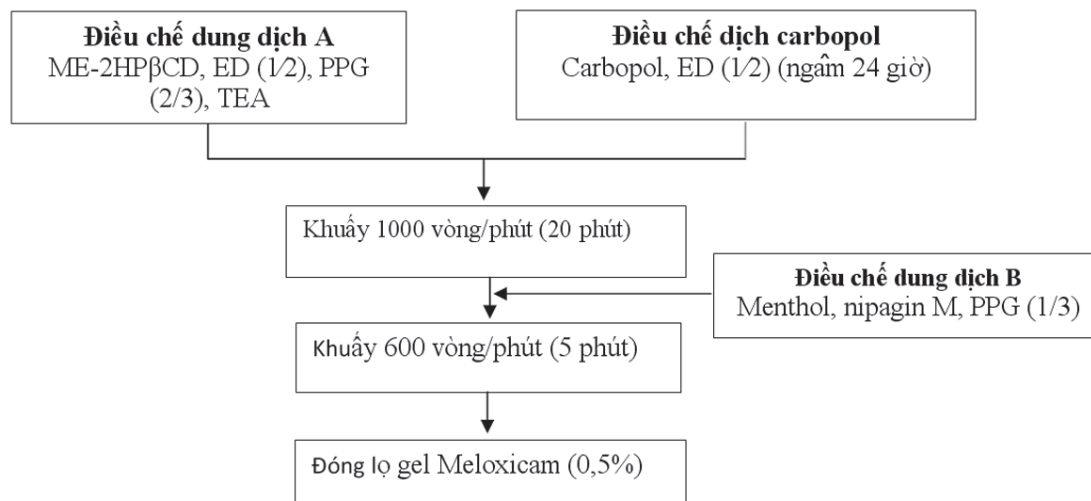
Với thành phần công thức như Bảng 8, gel ME được bào chế theo quy trình sau:

- Dùng khoảng 1/2 lượng nước cất để ngâm carbopol cho trương nở hoàn toàn (khoảng 24 giờ).
- Hòa tan phức ME-2HPβCD vào dung dịch gồm: 1/2 lượng nước cất còn lại, 2/3 lượng propylen glycol, triethanolamin. Đun nóng ở 70°C, khuấy đều thu được dung dịch (A).
- Hòa tan menthol và nipagin M vào 1/3 lượng propylen glycol còn lại để thu được dung dịch (B).
- Cho dung dịch (A) vào dịch carbopol 940 đã ngâm ở trên, khuấy với tốc độ 1000 vòng/phút trong 20 phút. Sau đó, cho dung dịch (B) vào và khuấy tiếp với tốc độ 600 vòng/phút trong 5 phút.

Quy trình điều chế được tóm tắt ở Hình 7.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xây dựng được công thức và qui trình điều chế gel ME với thành phần tá dược đơn giản nhất mà vẫn đảm bảo các chỉ tiêu về tính thẩm và thể chất. Nghiên cứu đã điều chế phức ME-2HPβCD bằng phương pháp đồng dung môi độ hòa tan 89.10% ở 60 phút trong khi ME chỉ có 11.87%. Độ tan của phức ME-HPβCD tăng 124,84 so với ME nguyên liệu. Nghiên cứu chứng minh 2HPβCD có tác dụng làm gia tăng tính thẩm của ME và hiệu quả tăng thẩm của 2HPβCD cao hơn so với sự kết hợp giữa terpen 5% với hỗn hợp ethanol: propylen glycol: nước (1:1:1).



Hình 8. Lưu đồ quy trình bào chế gel meloxicam

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Buchi N. Nalluri, K.P.R. Chowdary, K.V.R. Murthy, V. Satyanarayana, A.R. Hayman and G. Becket, "Inclusion Complexation and Dissolution Properties of Nimesulide and Meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin Binary Systems", *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 53, pp.103-110, 2005.
- [2] Lajos Szente, Jo'zsef Szejtli, "Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development", *Advanced Drug Delivery Reviews* 36, pp.17-28, 1999.
- [3] 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.
- [4] Aiman A. Obaidat, Rasha A. Khanfar, Mohammad N. Khawam, "The effect of β -cyclodextrin on the solubility and dissolution rate of meloxicam and investigation of the driving force for complexation using molecular modeling", *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 63, pp.273-279, 2009.
- [5] Chin Weng Yong, Clive Washington and William Smith, "Structural Behaviour of 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin in Water: Molecular Dynamics Simulation Studies", *Pharmaceutical Research* 25 (5), pp.1092-1099, 2008.