

Nghiên cứu bào chế Pellet Meloxicam tác dụng kéo dài bằng kỹ thuật bao màng

Nguyễn Hồng Trang¹, Hồ Hoàng Nhân¹, Nguyễn Đăng Thùy Anh¹, Ngô Thị Thu Thúy¹,
Phan Thị Giang¹, Lê Hoàng Hào^{1*}

(1) Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Meloxicam là dược chất thuộc nhóm chống viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng chống viêm, giảm đau khá mạnh nhưng có nhiều tác dụng phụ như gây viêm loét đường tiêu hóa. Pellet meloxicam tác dụng kéo dài có nhiều ưu điểm như giảm số lần thuốc sử dụng trong ngày, giải phóng thuốc hằng định theo thời gian từ đó hạn chế tối thiểu tác phụ ở đường tiêu hóa. Nghiên cứu được tiến hành nhằm xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet meloxicam đồng thời đánh giá các đặc tính lý hóa của pellet bào chế được. **Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu:** Meloxicam, HPMC E5, Ethyl cellulose đã được sử dụng trong nghiên cứu. Pellet meloxicam được bào chế bằng phương pháp bồi dần dược chất lên pellet trơ và tiếp tục bao kéo dài bằng Ethyl cellulose N7 (EC N7). **Kết quả:** Công thức pellet sử dụng EC N7 với vai trò bao tác dụng kéo dài theo động học bậc 0, có hình thức đều đẹp, kích thước trong khoảng 0,7 - 1 mm, hàm lượng dược chất $2,38\% \pm 0,11\%$ (w/w) với khả năng giải phóng dược chất theo mô hình động học bậc 0. **Kết luận:** Nghiên cứu đã bào chế thành công pellet meloxicam tác dụng kéo dài với việc ứng dụng kỹ thuật bao gồm giai đoạn bồi dần dược chất lên pellet trơ và giai đoạn bao kéo dài bằng tá dược kiểm soát giải phóng.

Từ khóa: Meloxicam, pellet, kỹ thuật bao.

Formulating extended-release Meloxicam Pellets using the membrane coating technique

Nguyen Hong Trang¹, Ho Hoang Nhan¹, Nguyen Dang Thuy Anh¹, Ngo Thi Thu Thuy¹,
Phan Thi Giang¹, Le Hoang Hao^{1*}

(1) Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Meloxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with potent anti-inflammatory and analgesic effects but is associated with various side effects such as inducing gastrointestinal ulcers. Extended-release meloxicam pellets offer several advantages, including reducing the frequency of daily medication intake and providing sustained drug release over time, thereby minimizing gastrointestinal side effects. The study was conducted to formulate and develop the manufacturing process for meloxicam pellets, while simultaneously evaluating the physicochemical properties of the formulated pellets. **Materials and methods:** Meloxicam, HPMC E5, and Ethyl Cellulose N7 were used in the study. Meloxicam pellets were formulated using the layering technique, initially depositing the drug onto inert pellets and subsequently extending the coating with Ethyl Cellulose N7. **Results:** The pellet formula utilizes EC N7 with the role of providing extended-release kinetics following zero-order kinetics. The pellets exhibit uniform and attractive appearance, with dimensions ranging from 0.7 - 1 mm. The drug content is $2.38\% \pm 0.11\%$ (w/w), demonstrating the ability to release the drug according to a zero-order kinetic model. **Conclusions:** The study successfully formulated extended-release meloxicam pellets using a coating technique that involved a gradual deposition phase of the drug onto inert pellets, followed by an extended coating phase using a controlled-release excipient.

Keywords: Meloxicam, pellet, coating technology.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh xương khớp là một bệnh phổ biến với tỷ lệ mắc tương đối cao. Bệnh có ảnh hưởng đến sức khỏe, gây bất tiện trong sinh hoạt của bệnh nhân. Dù đã có nhiều loại thuốc mới nhưng nhóm thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) vẫn không thể thiếu trong phác đồ điều trị với tác dụng giảm đau, chống viêm. Tuy nhiên, các thuốc trong nhóm này thường gây ra nhiều tác dụng không mong muốn trong đường tiêu hóa, nguyên nhân có liên quan đến tác dụng ức chế cả enzym COX-1 và COX-2 [1]. Chính vì vậy, việc sử dụng các NSAID thuộc nhóm ức chế chọn lọc COX-2 đang ngày càng được quan tâm. Trong nhóm này, meloxicam là một NSAID được chứng minh bởi hội viêm khớp Canada là giảm đáng kể tác dụng phụ trong đường tiêu hóa. Việc bào chế dưới dạng pellet tác dụng kéo dài giúp cải thiện sinh khả dụng của meloxicam, hạn chế tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, giảm số lần dùng thuốc của người bệnh, kiểm soát giải phóng dược chất hơn so với chế phẩm thông thường

Có nhiều phương pháp khác nhau để bào chế pellet như đun-tạo cầu, bồi dần, đông tụ,... trong đó, pellet bào chế bằng phương pháp bồi dần bằng thiết bị thích hợp có những ưu điểm hơn so với phương pháp đun tạo cầu như đồng nhất về kích thước và tính chất bề mặt cao. Các tính chất này rất thích hợp với các pellet có hàm lượng dược chất nhỏ và sẽ bao bằng các màng có chức năng khác nhau. Vì vậy đây là phương pháp phù hợp để bào chế pellet Meloxicam tác dụng kéo dài

Hiện nay, Meloxicam chủ yếu sản xuất các dạng bào chế viên nén thông thường mà chưa có nhiều sản phẩm sản xuất thuốc dạng pellet tác dụng kéo dài. Xuất phát từ thực tế này, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu bào chế pellet chứa meloxicam tác dụng kéo dài”** với mục tiêu:

1. Xây dựng công thức bào chế pellet meloxicam bằng kỹ thuật bao.
2. Đánh giá một số đặc tính của pellet Meloxicam tác dụng kéo dài.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Meloxicam (Trung Quốc, hàm lượng 99,9%), Meloxicam chuẩn (Số lô QT0890423 - hàm lượng 99,7%, Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh), HPMC E5 (Trung Quốc), EC N7 (Trung Quốc), PVP K30 (Trung Quốc), Ethanol (Việt Nam). Pellet trợ được tài trợ từ hãng Colorcon (Anh).

2.2. Thiết bị

Máy khuấy từ MS7 (Hoa Kỳ), máy đo pH sension PH3 HACH (Tây Ban Nha), cân phân tích HR-250AZ (Hàn Quốc), máy đo quang phổ UV-Vis JascoV-530 (Nhật), Nồi bao truyền thống BY 500 (Trung Quốc), máy đo độ hòa tan UDT-804 (Đức), máy khuấy từ gia nhiệt AccuPlate (Mỹ) và một số dụng cụ, thiết bị bào chế, phân tích khác,...

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Bào chế pellet meloxicam:

Bào chế pellet meloxicam theo phương pháp bồi dần với các thành phần như trong bảng 1:

Bảng 1. Thành phần của các công thức chứa pellet meloxicam

Công thức	F1	F2	F3
Loại pellet trợ (µm)	710 - 850	710 - 850	710 - 850
Khối lượng pellet bao	20 g	20 g	20 g
Meloxicam	3 g	3 g	3 g
PVP K30	2,1 g	2,1 g	2,1 g
Talc	0,6 g	0,6 g	0,6 g
NaLS	0,6 g	0,6 g	0,6 g
Ethanol 90°	200 ml	100 ml	-
Nước cất	-	100 ml	200 ml

Chuẩn bị dịch bồi dần: Phân tán PVP K30, Talc, NaLS vào dung môi tương ứng (bảng 1) và khuấy từ ở 4000 vòng/phút đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Thêm meloxicam vào dung dịch đã chuẩn bị và tiếp tục khuấy ở 2000 vòng/phút cho đến khi tạo dung dịch đồng nhất. Dịch bồi phải được khuấy trộn đều bằng máy khuấy từ trong suốt quá trình bồi dần, để đảm bảo dược chất phân bố đều trong suốt quá trình bồi.

Tiến hành bồi dần: Quá trình bồi dần được thực hiện trên nồi bao truyền thống được cải tiến với các thông số của quá trình bồi dần bao gồm: Nhiệt độ khí vào: 70°C; Đường kính vòi phun: 1,2 mm; Tốc độ phun dịch: 1,0 ml/phút; sau khi hết dịch sấy pellet tiếp trong 15 phút.

Bao tác dụng kéo dài đối với pellet meloxicam:

Pellet sau khi bồi được chất được tiếp tục bao kéo dài với EC. Thành phần dịch bao được trình bày trong bảng 2:

Bảng 2. Thành phần dịch bao kéo dài

Thành phần	F4	F5	F6
EC	3,4 g	3,4 g	3,4 g
Talc	1,5 g	1,5 g	1,5 g
TiO ₂	-	0,495 g	0,495 g
HPMC E5	0,945 g	0,945 g	0,945 g
PEG 400	0,25 g	0,25 g	-
Triethyl citrat	-	-	0,25 g
H ₂ O	vđ	vđ	vđ
Ethanol 90°	80 ml	80 ml	80 ml

Chuẩn bị dịch bao: Phân tán EC, TiO₂, chất hóa dẻo vào ethanol. Khuấy từ ở tốc độ 4000 vòng/phút cho đến khi được phân tán hoàn toàn. Hòa tan HPMC E5 trong một lượng nước vừa đủ sau đó cho vào hỗn dịch bao. Lọc qua rây 125 μ m. Dịch bao phải được khuấy trộn đều trong suốt quá trình bao, để đảm bảo hỗn dịch bao đồng đều trong suốt quá trình bao kéo dài.

Tiến hành bao màng: Quá trình bao kéo dài được thực hiện trên nôi bao truyền thống được cải tiến với các thông số của quá trình bao màng bao gồm: Nhiệt độ khí vào: 70°C; Đường kính vòi phun: 1,2 mm; Tốc độ phun dịch: 1,0 ml/phút, sau khi hết dịch bao tiếp tục sấy pellet trong 15 phút. Pellet sau khi bao xong được đựng trong lọ thủy tinh kín, tối màu, có hút ẩm bảo quản nhiệt độ phòng.

Phương pháp đánh giá một số đặc tính của pellet meloxicam:

Xây dựng đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ và nồng độ của dung dịch meloxicam:

Pha dung dịch meloxicam với các nồng độ 2, 4, 6, 8, 10, 12 μ g/ml trong dung dịch đệm phosphate pH 7,4. Đo mật độ quang của các dung dịch tại bước sóng hấp thụ cực đại 278nm. Xây dựng đường tuyến tính biểu thị mối liên quan giữa mật độ quang và nồng độ meloxicam.

Định lượng meloxicam trong pellet

Lấy một lượng pellet và tiến hành nghiền mịn, sau đó lấy một lượng bột có chứa meloxicam tương ứng là 7,5 mg cho vào bình định mức 100 ml. Thêm vào bình định mức khoảng 75 ml dung dịch đệm phosphate pH 7,4, sau đó tiến hành siêu âm trong vòng 15 phút. Tiếp tục cho dung dịch đệm phosphate pH 7,4 cho tới vạch 100 ml, tiến hành lọc, pha loãng 10 lần bằng dung dịch đệm phosphate pH 7,4. Tiến hành quét phổ hấp thụ cực đại từ bước sóng 400

nm đến 200 nm. Từ phương trình đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ (A) và nồng độ (C) của dung dịch meloxicam chuẩn, xác định nồng độ meloxicam.

Khả năng giải phóng dược chất từ pellet meloxicam tác dụng kéo dài

Các mẫu chứa lượng pellet tương ứng khoảng 7,5 mg meloxicam được đóng vào nang số 0 sử dụng trong thí nghiệm giải phóng dược chất. Thí nghiệm được tiến hành trên thiết bị hòa tan kiểu giỏ quay; tốc độ quay 50 vòng/phút; nhiệt độ môi trường hòa tan là $37 \pm 0,5$ °C, môi trường thử hòa tan là đệm phosphate pH 7,4

Tiến hành lấy mẫu tại thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ bằng cách hút chính xác 10 ml môi trường hòa tan. Lọc và pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphate pH 7,4 và quét phổ hấp thụ cực đại và xác định hàm lượng meloxicam giải phóng từng thời điểm.

Bảng 3. Yêu cầu nhằm xây dựng mô hình giải phóng dược chất theo động học bậc 0

% giải phóng dược chất sau 2 giờ	15 - 25%
% giải phóng dược chất sau 4 giờ	35 - 45%
% giải phóng dược chất sau 6 giờ	55 - 65%
% giải phóng dược chất sau 8 giờ	75 - 100%

Mô hình động học giải phóng dược chất

Dữ liệu giải phóng dược chất được đưa vào các mô hình toán học khác nhau nhằm làm rõ hơn cơ chế giải phóng dược chất. Hệ số AIC (Akaike information criterion) cũng được sử dụng để lựa chọn mô hình giải phóng phù hợp [2]. Với cùng một tập dữ liệu giải phóng, mô hình có giá trị AIC nhỏ nhất được xem là mô hình phù hợp nhất. AIC được tính theo công thức sau:

$$AIC = n \times \ln(WSSR) + 2 \times p$$

Trong đó: n: Số điểm dữ liệu giải phóng; p: Số tham số của mô hình; WSSR: Tổng bình phương phần dư có trọng số.

Hệ số AIC được sử dụng để kiểm tra khả năng áp dụng của các mô hình giải phóng. Các giá trị AIC và các hệ số khác như k, n,... trong các mô hình này được tính toán dựa vào phần mềm Splus 8.0 để mô hình hóa và so sánh các dữ kiện hòa tan.

Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược:

Nghiên cứu tương tác dược chất và tá dược bằng phổ hồng ngoại được ghi trên máy đo hồng ngoại biến đổi với dải bước sóng 4000 - 500cm⁻¹. Các mẫu lần lượt (dược chất, tá dược, hỗn hợp vật lý, pellet bào chế) được nghiền mịn, trộn mẫu thật đồng đều với KBr theo tỉ lệ tương ứng rồi ép thành các viên mỏng hầu như trong suốt. Sau đó, viên mỏng được đưa vào máy đo phổ hồng ngoại.

Đánh giá hình thái cấu trúc pellet:

Cấu trúc bề mặt của pellet được quan sát thông qua hình ảnh được chụp bởi kính hiển vi điện tử quét (SEM). Trước khi đo, tiến hành phủ lên bề mặt pellet lớp mỏng chất dẫn điện như Platin. Rồi điều chỉnh vi trường, tiêu cự thích hợp để quan sát mẫu bằng kính hiển vi điện tử quét Hitachi S-4800 (Nhật).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phương trình đường tuyến tính của nồng độ meloxicam và mật độ quang

Tiến hành xây dựng phương trình đường chuẩn thể hiện sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ và nồng độ của dung dịch meloxicam chuẩn (với dãy nồng độ từ 2 - 14 µg/ml) thu được phương trình $y = 0,0579x + 0,002$.

Nhận xét: Hệ số hồi quy tuyến tính thu được $R^2 = 0,9995$ chứng tỏ có sự tương quan tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ. Khoảng tuyến tính này phù hợp để xác định hàm lượng meloxicam trong các mẫu thử.

3.2. Xây dựng công thức bào chế pellet meloxicam

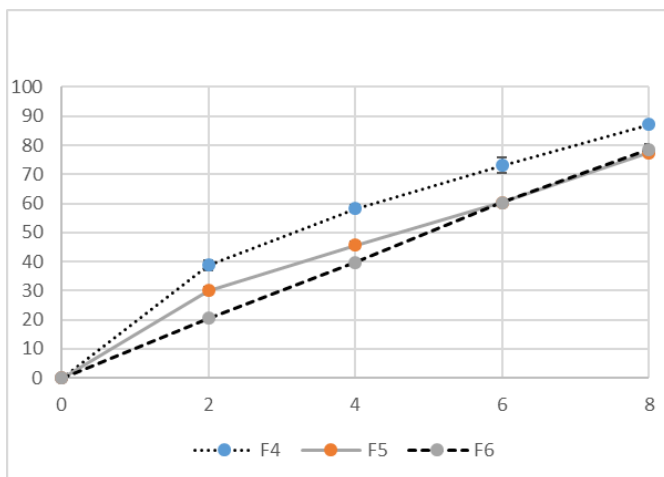
Hàm lượng dược chất trong pellet:

Tiến hành phun dược chất lên pellet trơn ở công thức khác nhau F1, F2, F3 cho thấy ở công thức F2, F3 thời gian phun dịch kéo dài. Ở công thức F3 (100% dung môi là nước) hoặc công thức F2 (50% dung môi là nước) thì các mẫu pellet bị dính cục lại thành khối, nguyên nhân do nhiệt độ sấy pellet khoảng 70-80°C không đủ làm nước bay hơi nên các pellet nhân có xu hướng dính nhau do chưa kịp khô, ngoài ra đầu súng phun cũng bị tắt trong quá trình phun. Do đó nghiên cứu quyết định sử dụng ethanol làm dung môi trong quá trình phun dược chất. Việc sử dụng ethanol làm dung môi giúp cho thời gian phun dịch ngắn hơn, khoảng 200 phút cho mỗi mẻ.

Mẫu pellet bao dược chất với meloxicam sau khi phun dịch nhân trong 200 phút thì lấy mẫu định lượng để xác định hàm lượng meloxicam trong pellet. Kết quả hàm lượng meloxicam trong pellet là $23,22 \pm 2,22$ mg/1g pellet. Điều này tương ứng với việc tăng khối lượng pellet lên 2,32% sau quá trình bao dược chất.

3.3. Đánh giá lựa chọn công thức bao kéo dài

Pellet sau khi bao kéo dài ở các công thức F4, F5, F6 được đóng nang số 0 với hàm lượng dược chất khoảng 7,5 mg meloxicam/ nang. Tiến hành thử hòa tan pellet bao kéo dài ở các công thức F4, F5, F6, kết quả thu được được trình bày trong hình bên dưới



Hình 1. Kết quả đồ thị giải phóng hòa tan

Các công thức F4, F5, F6 cho đồ thị giải phóng hòa tan kéo dài. Công thức F6 sử dụng Triethyl citrat làm chất ổn định cho kết quả giải phóng hòa tan hằng định theo thời gian.

Động học giải phòng dược chất

Bảng 4. Mô hình động học giải phóng từ dữ liệu độ hòa tan của pellet chứa meloxicam

Mô hình	Phương trình sau khi khớp	n	Phương sai	p	AIC
Bậc 0	$Q_t = 1,05 + 9,74 \cdot t$ Bậc tự do 2	4	0,66 ²	2	0,67
Higuchi	$Q_t = -39,67 + 41,16 \cdot t^{1/2}$ Bậc tự do 2	4	2,89 ²	2	12,49
Bậc 1	$Q_t = 100 \cdot (1 - e^{0,15 \cdot t})$ Bậc tự do 3	4	6,71 ²	1	17,22
Weibull	$Q_t = 100 \cdot (1 - e^{-0,073 \cdot t^{1,43}})$ Bậc tự do 2	4	2,81 ²	2	12,26

Trong đó, n là số điểm dữ liệu giải phóng và p là số tham số mô hình.

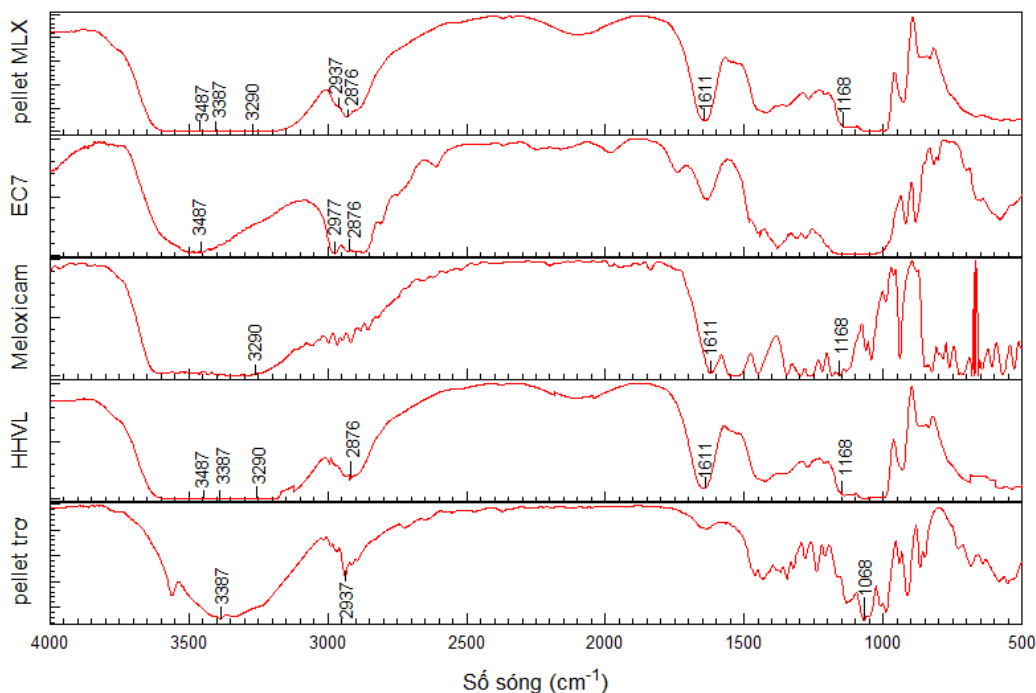
3.4. Đánh giá một số tính chất của pellet meloxicam

Định lượng:

Tiến hành định lượng thu được hàm lượng meloxicam so với tổng khối lượng là 2,38% ± 0,11% (w/w).

Đánh giá tương tác giữa dược chất và tá dược:

Tiến hành đánh giá tương tác lý hóa thông qua phổ hồng ngoại, kết quả thu được ở hình 2.



Hình 2. Phổ hồng ngoại của Meloxicam, EC, hỗn hợp vật lý (HHLV)

pellet trơ và pellet Meloxicam

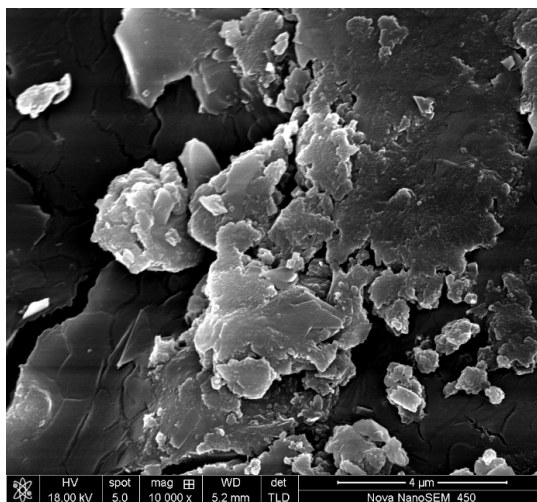
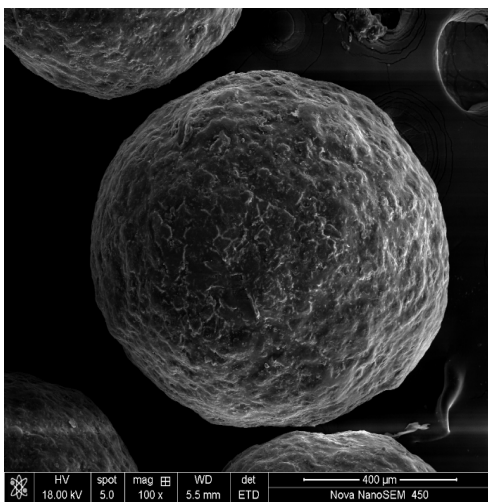
Nhận xét: dựa vào hình trên cho thấy số sóng đặc trưng của meloxicam là 3290 cm⁻¹ (N-H amin), 1611 cm⁻¹ (C=N), 1168 cm⁻¹ (S=O). Số sóng đặc trưng của EC là 3487 cm⁻¹ (OH), 2977 cm⁻¹ và 2876 cm⁻¹ (C-H). Pellet trơ (nhân đường) có số sóng đặc trưng là 3387 cm⁻¹ (OH), 2937 cm⁻¹ (CH), 1068 cm⁻¹ (C-O ether). So sánh với phổ hồng ngoại của dược chất và EC, pellet trơ thì

mẫu sản phẩm có đều có các pic đặc trưng trên. So sánh phổ hồng ngoại của pellet meloxicam với HHLV thì khá tương đồng chứng tỏ không có sự ảnh hưởng đáng kể của các yếu tố trong quá trình bào chế pellet.

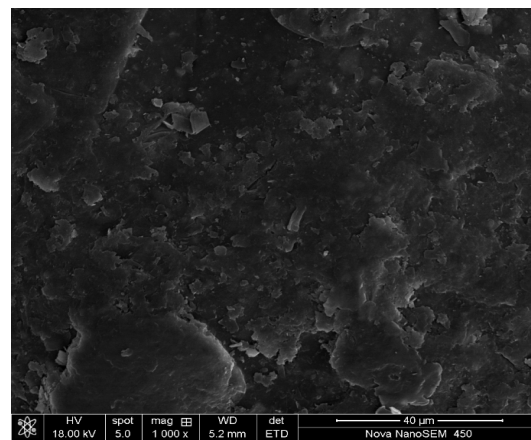
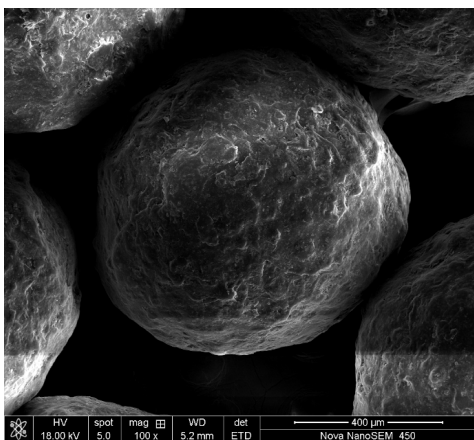
Xác định hình thái và đặc tính bề mặt của pellet:

Hình thái và đặc tính bề mặt của pellet sau khi bồi dẫn và sau khi bao màng được quan sát bởi SEM. Kết quả thu được ở hình 6

A



B



Hình 3. Hình ảnh chụp SEM pellet Meloxicam

[A] sau khi bồi được chất, [B] sau khi bao kéo dài

Nhận xét: Các pellet sau khi bồi dần được chất có dạng gần như hình cầu, bề mặt khá thô ráp, được chất phân bố khá đồng đều trên pellet, không có tình trạng nứt vỡ. Trong khi đó, các pellet sau khi bao kéo dài có dạng cầu nhiều hơn và bề mặt nhẵn hơn, không có tình trạng thủng màng bao.

4. BÀN LUẬN

EC N7 là polyme không tan trong nước đóng vai trò chính trong việc tạo lớp màng bao không tan nhằm mục đích kéo dài thời gian giải phóng thuốc và kiểm soát quá trình giải phóng thuốc hằng định [3]. Chính vì vậy đề tài lựa chọn EC N7 làm polymer tác dụng kéo dài để bao gói được chất Meloxicam.

Triethyl citrat là chất ổn định có đặc tính không tan trong nước nên khi sử dụng Triethyl citrat thay thế PEG 400 thì với bản chất sơ nước góp phần tăng cản trở nước khuếch tán qua lại hai bên màng bao. Điều này giúp kiểm soát quá trình giải phóng được chất meloxicam tốt hơn khi sử dụng PEG 400 làm chất ổn định. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Zhu và cộng sự khi sử dụng Triethyl citrat làm chất ổn định trong bao kiểm soát giải phóng [4].

Ngoài ra, khi đánh giá mô hình động học giải

phóng dựa vào kết quả độ hòa tan thì mô hình động học bậc 0 mô tả chính xác nhất với giá trị AIC thu được nhỏ nhất. Mô hình động học bậc 0 giúp giải kiểm soát quá trình giải phóng thuốc với tốc độ giải phóng thuốc hằng định theo thời gian tại vị trí tác động nghĩa là có bao nhiêu lượng thuốc đã được thải trừ thì sẽ có bấy nhiêu lượng thuốc tương ứng được giải phóng ra từ dạng bào chế nhằm ổn định nồng độ thuốc theo thời gian. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Sandeep và cộng sự khi sử dụng Triethyl citrat làm chất ổn định trong bao kiểm soát giải phóng [5].

Phân tích phổ hồng ngoại của các mẫu cho thấy phổ của pellet meloxicam bao gồm các đỉnh đặc trưng của meloxicam như 3290 cm^{-1} (N-H amin), 1611 cm^{-1} (C=N), 1168 cm^{-1} (S=O) và các đỉnh đặc trưng của EC 3487 cm^{-1} (OH), 2977 cm^{-1} và 2876 cm^{-1}

(C-H) và pellet trơn (nhân đường) như 3387 cm^{-1} (OH), 2937 cm^{-1} (CH), 1068 cm^{-1} (C-O ether). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Todoran và cộng sự [6].

Hình thái pellet sau khi bao màng thì cầu đều hơn, không có tình trạng thủng màng bao khác với trước khi bao màng là bề mặt thô ráp, có các tinh thể Meloxicam bám vào bên ngoài. Sản phẩm pellet của đề tài tạo ra bước đầu đã đáp ứng với tiêu chuẩn chất lượng cần thiết để có tiềm năng ứng dụng trong sản xuất.

5. KẾT LUẬN

Đã bào chế được pellet meloxicam bằng phương

pháp bồi dần và bao màng bằng EC N7 tác dụng kéo dài. Pellet thu được có hình dạng cầu đều, không có nứt bề mặt màng bao, hàm lượng meloxicam so với tổng khối lượng là $2,38\% \pm 0,11\%$ (w/w), thử hòa tan trong điều kiện môi trường đệm pH 7,4 thì giải phóng được chất kéo dài theo mô hình động học bậc 0. Như vậy, với việc ứng dụng kỹ thuật bao màng pellet đã góp phần cải thiện sinh khả dụng *in vitro* của meloxicam, tránh tác động của meloxicam trên đường tiêu hóa. Đây là một giải pháp mang tính khả thi cao trong việc nâng cấp quy mô để có thể ứng dụng trong sản xuất dược phẩm trong các nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khalil NY, Aldosari KF. Meloxicam. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. 45: Elsevier; 2020. p. 159-97.
2. Macheras P, Iliadis A. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: homogeneous and heterogeneous approaches: Springer; 2016.
3. Hosseini A, Körber M, Bodmeier R. Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile. International journal of pharmaceutics. 2013;457(2):503-9.
4. Zhu Y, Mehta KA, McGinity JW. Influence of plasticizer level on the drug release from sustained release film coated and hot-melt extruded dosage forms. Pharmaceutical development and technology. 2006;11(3):285-94.
5. Kaur S, Sivasankaran S, Wambolt E, Jonnalagadda S. Determinants of zero-order release kinetics from acetaminophen-layered Suglet® pellets, Wurster-coated with plasticized Aquacoat® ECD (ethyl cellulose dispersion). International Journal of Pharmaceutics. 2020;573:118873.
6. Todoran N, Antonoaea P, Rusu A, Ciurba A, Birsan M, Redai E. DSC and FT-IR analysis for the formulation of dermal films with meloxicam in bioadhesive polymeric matrices. Rev Chim (Bucharest). 2018;69(12):3692-7.