

Tối ưu hóa công thức viên nén nổi trong dạ dày clarithromycin 500 mg

Cao Thị Thanh Thảo^{1,*}, Nguyễn Ngọc Thanh Phương¹, Trần Văn Thành^{1,*}, Hoàng Minh Châu², Nguyễn Ngọc Khôi¹



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh

Liên hệ

Cao Thị Thanh Thảo, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Email: cttthao@ump.edu.vn

Liên hệ

Trần Văn Thành, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 20-12-2022
- Ngày chấp nhận: 28-4-2023
- Ngày đăng: 30-6-2023

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v4i1.547>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu là tối ưu hóa công thức viên nén nổi trong dạ dày chứa clarithromycin 500 mg (CLA). CLA là kháng sinh thuộc nhóm macrolid, được chỉ định điều trị viêm xoang, viêm họng, viêm phổi, viêm phế quản cấp và mạn tính, đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Công thức được xây dựng nhằm kéo dài thời gian nổi trong dạ dày, để có thể tăng độ hấp thu thuốc. Các tá dược là các polymer như hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) nhằm kiểm soát được sự phóng thích thuốc. Ngoài ra, natri bicarbonate (NaHCO_3) được sử dụng trong dược phẩm làm nguồn carbon dioxide trong viên sủi bọt – là tạo khí CO_2 giúp viên có thể nổi và giảm tính kích ứng. Các tiến nghiên cứu thực hiện để đánh giá là không có sự tương tác giữa các thành phần cấu thành trong công thức. Nghiên cứu *in vitro* về thời gian nổi và độ hòa tan từ mô hình công thức, kết quả công thức tối ưu với thành phần HPMC K100M, HPMC K15M và NaHCO_3 ở các tỷ lệ phù hợp lần lượt là 22%; 12,5% và 14,7% trên nồng độ CLA. Các công thức được thiết kế dựa trên các thuật toán bởi phần mềm như Design -Expert và BCPharsoft OTP. Kết quả nghiên cứu có tiềm thời nổi là 8,53 – 9,34 giờ, và phần trăm phóng thích thuốc trong 12 giờ lần lượt là dưới 25% (sau 2 giờ), 20-40% (sau 4 giờ), trên 80% (sau 12 giờ). Phương pháp phân tích để xác định và định lượng CLA là sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và quang phổ hồng ngoại (FTIR).

Từ khoá: thuốc nổi trong dạ dày, clarithromycin, HPMC, NaHCO_3

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ thống thuốc phóng thích với mục đích chính để đạt được nồng độ thuốc trong cơ thể cho hiệu quả điều trị, đặc biệt đối với những thuốc cần tác động tại chỗ tại dạ dày cũng như thuốc cần được sự hấp thu phần lớn tại ruột non¹. Trong tất cả dạng bào chế thì thuốc có đường dùng là uống thường dễ tiếp cận và chấp nhận của bệnh nhân, tuy nhiên, thuốc có độ hấp thu kém bởi có thời gian lưu trú trong dạ dày tương đối ngắn và đây cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến thuốc hấp thu không đầy đủ cũng như tác động tại chỗ trong dạ dày kém. Do đó, để khắc phục nhược điểm này bằng một cách tiếp cận mới là phát triển hệ thống thuốc nổi trong dạ dày (FDDS), cho mục đích kéo dài được thời gian lưu giữ thuốc trong dạ dày, thật vậy, từ đó có thể cải thiện được sinh khả dụng của thuốc.^{2,3}

FDDS dựa trên nguyên lý cân bằng thủy động lực được mô tả đầu tiên bởi Davis (1968), đây là dạng thuốc có tỷ trọng riêng thấp hơn dịch dạ dày và do đó vẫn nổi trong dạ dày mà không ảnh hưởng đến tốc độ làm rỗng dạ dày trong một thời gian dài². Trong khi hệ thống nổi trên chất chứa trong dạ dày, thuốc được phóng thích từ từ khỏi hệ thống với tốc độ mong

muốn. Sau khi phóng thích thuốc, hệ thống còn lại được làm rỗng khỏi dạ dày. Điều này dẫn đến gia tăng GRT và kiểm soát tốt hơn các biến động về nồng độ thuốc trong huyết tương trong một số trường hợp.²

CLA được lựa chọn làm hoạt chất trong mô hình nghiên cứu, là kháng sinh nhóm macrolid có nguồn gốc từ erythromycin, dùng trong điều trị viêm phổi, bệnh bạch hầu, giai đoạn đầu của ho gà, cũng như nhiễm khuẩn cơ hội và CLA được sử dụng hiệu quả trong phác đồ điều trị *H.pylori*. Hiện tại, CLA trên thị trường có 2 dạng bào chế là phóng thích tức thời và phóng thích kéo dài.

Các tá dược là các polymer được lựa chọn để nghiên cứu là HPMC K100M và HPMC K15M được dùng như là một tá dược mang để kiểm soát sự phóng thích hoạt chất. Ngoài ra, NaHCO_3 được sử dụng như một chất giúp viên có thể kéo dài được thời gian lưu giữ tại dạ dày⁴.

NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU

Tất cả các nguyên liệu và hóa chất sử dụng đều đạt tiêu chuẩn được dụng được cung cấp bởi nhà máy sản xuất đạt tiêu chuẩn thực hành sản xuất (GMP).

Trích dẫn bài báo này: Thảo C T T, Phương N N T, Thành T V, Châu H M, Khôi N N. **Tối ưu hóa công thức viên nén nổi trong dạ dày clarithromycin 500 mg.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 4(1):567-577.

Clarithromycin (Jejiang - Trung Quốc), HPMC K100M, HPMC K15M, Opadry® II, yellow (Colorcon Asia Pvt Ltd, Mỹ), PVP-30 (BASF Ltd, Ấn Độ) natri bicarbonate (S.D. Fine Chem. Ltd, Mumbai), magnesium stearate (Loba Chem. Ltd. Mumbai), Talc (S.D. Fine Chem. Ltd, Mumbai), Avicel pH 101 (Taiwan - Ấn Độ).

Trang thiết bị sử dụng trong điều chế và kiểm nghiệm: UV-Visible Spectrophotometer (model UV - 1700) (Shimzdu Corp, Nhật), Máy độ hòa tan USP Type II (Electolab, Ấn Độ), Máy dập viên (Cadmach Machinery Co. Pvt. Ltd), FT-IR Spectrophotometer FT-IR 200 (Tensor 27), đo pH (Elico India), HPLC (Waters), Cột sắc ký lỏng Gemini C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 μ m) (Phenomenex, Mỹ).

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp kiểm nghiệm

Tiến hành định lượng CLA bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với Pha động: Hỗn hợp của methanol (TT) và dung dịch kali dihydrophosphat 0,067 M (13:7), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), tỷ lệ dung môi nếu cần. Phương pháp thực hiện theo USP 40, Phương pháp đã được thẩm định.

Chuẩn bị dung dịch thử, dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải: chính xác khoảng 625 μ g/ml. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 50 ml bằng pha động, trộn đều. Với các điều kiện sắc ký: Cột: Gemini C18 (5 μ g x 4,6mm); Nhiệt độ duy trì ở khoảng 50^oC; Bước sóng phát hiện: 210 nm; Tốc độ dòng: 1.0 ml/min; Thể tích tiêm: 20 ml/phút. Quy định: Hàm lượng CLA phải nằm trong khoảng 90% - 110% hàm lượng ghi trên nhãn.

Phương pháp bào chế

Tất cả các công thức được điều chế bằng phương pháp xát hạt ướt. Viên có đặc điểm là viên nén bao phim hình bầu dục, có màu vàng, đường kính viên 18 mm, độ cứng viên được thực hiện khảo sát từ tiến nghiên cứu với độ cứng khoảng 100-120 N, khối lượng trung bình viên 850 mg \pm 10%. Số lượng mỗi lô nghiên cứu là 1,000 viên, tính chất viên kiểm tra (n = 6). Viên được chuẩn bị gồm 6 giai đoạn là: chuẩn bị nguyên liệu dụng cụ (1), pha chế (2), dập viên (3), bao phim (4), đóng gói cấp 1 (ép vỉ) (5) và đóng gói cấp 2 (6).

Mô tả quy trình bào chế viên nén CLA 500 mg

Xử lý nguyên liệu: Cân các thành phần, tất cả rây qua rây 0,5 mm, CLA qua rây 1,0 mm. Pha tá dược, cho tiếp PVP K30 vào khuấy cho đến khi tan hoàn toàn. Trộn bột khô: Trộn CLA, HPMC với avicel pH 101

theo nguyên tắc đồng lượng, rây qua rây 1,0 mm (1). Trộn ướt: Cho tá dược dính từ từ vào máy trộn tốc độ 900 vòng/phút đến khi khối bột đồng nhất. Xát hạt và sửa hạt: xát hạt qua lưới 1 mm sấy ở nhiệt độ 45^oC khoảng 15 – 25 phút, kiểm soát độ ẩm của hạt < 1%, sửa hạt khô qua lưới 1,0 mm và cuối cùng là trộn hoàn tất.

Mô tả quy trình bao phim viên nén CLA 500 mg

Chuẩn bị lượng dịch bao với mục tiêu tăng khối lượng viên sau khi bao là 3%, hàm lượng chất rắn là 10%. Công thức và thành phần dịch bao bao gồm: Opadry® II, yellow 10%; Cồn 96% chiếm 15% % và RO là 75%. Phân tán Opadry® II với dịch bao đã chuẩn bị bằng cánh khuấy, tốc độ quay 200 vòng/phút. Sử dụng đầu phun: LB 20; lỗ phun: 1,8 mm; cài đặt nhiệt độ gió vào từ 60 - 70^oC, cửa gió ra ở vị trí từ 2 – 3, áp suất súng phun từ 4-5 at và sấy nóng viên trong thời gian khoảng 5 phút ở tốc độ nổi bao 1 vòng/ phút.

TIẾN NGHIÊN CỨU

Tiến nghiên cứu là bước đầu tiên trong quá trình phát triển hợp lý các dạng bào chế của một dược chất. Các đặc tính vật lý và hóa học của dược chất riêng lẻ và khi được kết hợp với các tá dược cũng được thực hiện nhằm đảm bảo dạng bào chế ổn định, hiệu quả và an toàn.

Do đó, các nghiên cứu trước khi bào chế đã được thực hiện trên các mẫu thuốc thu được cho các nghiên cứu về trạng thái và khả năng tương thích như:

Điểm nóng chảy: CLA được xác định bằng phương pháp mao mạch mở, nhận dạng thuốc⁵ bằng phân tích phổ hấp thụ hồng ngoại và được so sánh với phổ IR chuẩn đối chứng của CLA. **Khả năng tương thích⁵:** Khả năng tương thích giữa thuốc và polyme trong điều kiện thí nghiệm là điều kiện tiên quyết quan trọng trước khi bào chế. Tính không tương thích giữa thuốc và tá dược có thể làm thay đổi độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc, do đó ảnh hưởng đến tính an toàn và/hoặc hiệu quả của thuốc. Nghiên cứu về khả năng tương thích giữa thuốc-tá dược là một quá trình quan trọng trong phát triển dạng bào chế rắn ổn định. Thử nghiệm khả năng tương thích giữa thuốc-tá dược ở giai đoạn đầu giúp lựa chọn tá dược làm tăng khả năng phát triển dạng bào chế ổn định. Phương pháp: Phổ IR của thuốc và hỗn hợp thuốc-tá dược được ghi nhận, CLA được dính tính bằng phương pháp quang phổ hồng ngoại để đánh giá nguyên liệu và thành phẩm so với phổ chuẩn CLA bán cạnh lập đường cong hiệu chuẩn tiêu chuẩn của CLA.

Bảng 1: Mô hình công thức

Công thức	X ₁ (mg)	X ₂ (mg)	X ₃ (mg)
N1	65	120	51
N2	65	120	102
N3	125	120	76
N4	95	120	102
N5	125	40	102
N6	95	40	51
N7	65	40	76
N8	95	120	51
N9	125	80	102
N10	65	80	51
N11	125	120	76
N12	125	80	51
N13	95	80	76
N14	125	40	51

X₁, X₂, X₃: là các biến độc lập lần lượt là hàm lượng HPMC K100M, HPMC K15M và NaHCO₃

Thiết kế mô hình công thức

Mô hình công thức

Phát triển thuốc với sự trợ giúp của vi tính (Computer – Aided Drug Development) là một ứng dụng đã đem lại nhiều thuận lợi trong việc nghiên cứu và phát triển thuốc, thiết kế mô hình công thức sử dụng phần mềm Design-Expert của Anh được trình bày Bảng 1. Kết quả mô hình công thức tiến hành đánh giá sự ảnh hưởng của các tá dược lên tính chất của sản phẩm như thời gian nổi, nồng độ thuốc phóng thích theo thời gian (2 giờ, 4 giờ và 12 giờ) bằng phần mềm BCPhar-solv và tối ưu hóa công thức. Cuối cùng số liệu được phân tích bằng phép thống kê (ANOVA).

Xây dựng các chỉ tiêu đánh giá viên nổi trong dạ dày CLA 500 mg

Các đặc tính lý hóa, độ hòa tan *in vitro*, thời gian nổi *in vitro* và động học phóng thích thuốc.

Đặc tính lý hóa viên nổi trong dạ dày CLA 500 mg

Đánh giá độ cứng và đồng đều khối lượng viên.

Đánh giá thời gian nổi *in vitro*

Mô hình đánh giá gồm 2 mô hình:

- Viên được cho vào 1 cốc thủy tinh đã chuẩn bị sẵn 100 ml HCl 0.1N.

- Viên được cho vào các cốc trong thiết bị thử độ hòa tan (cánh khuấy) với tốc độ của cánh khuấy 50 vòng/phút ở nhiệt độ: 37 °C ± 0,5 °C và môi trường thử là 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N.

Thời gian được ghi nhận là tiềm thời nổi (FLT) có nghĩa là thời gian viên bắt đầu nổi lên trên bề mặt dung dịch. Và thời gian nổi (TFT) nghĩa là tổng thời gian viên nổi lên trên bề mặt cho đến khi viên chìm xuống.

Độ hòa tan *in vitro*

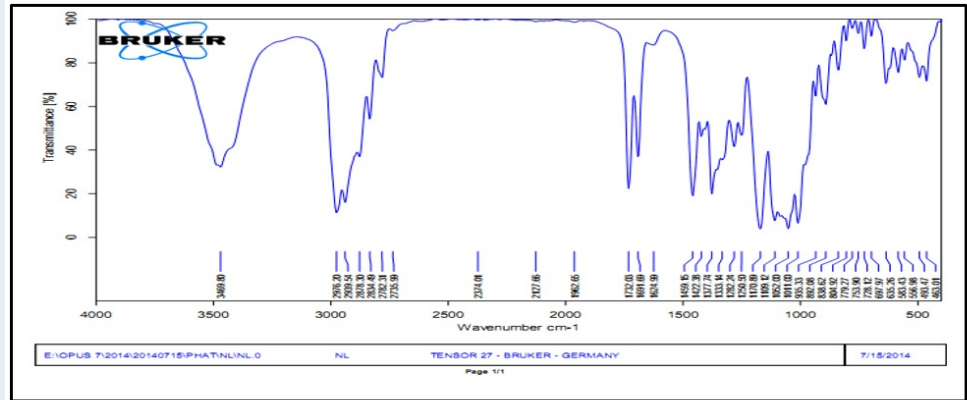
Nồng độ thuốc được phóng thích theo thời gian được thử nghiệm trên thiết bị là máy thử độ hòa tan, kiểu cánh khuấy ở nhiệt độ 37 °C ± 0,5 °C; tốc độ vòng khuấy là 50 vòng/phút; thời gian lấy mẫu là 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 12 giờ trong môi trường thử nghiệm với 900 ml dung dịch acid hydrochlorid 0,1 N. Mẫu được xử lý như trong quy trình định lượng bằng phương pháp HPLC và tính toán kết quả.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

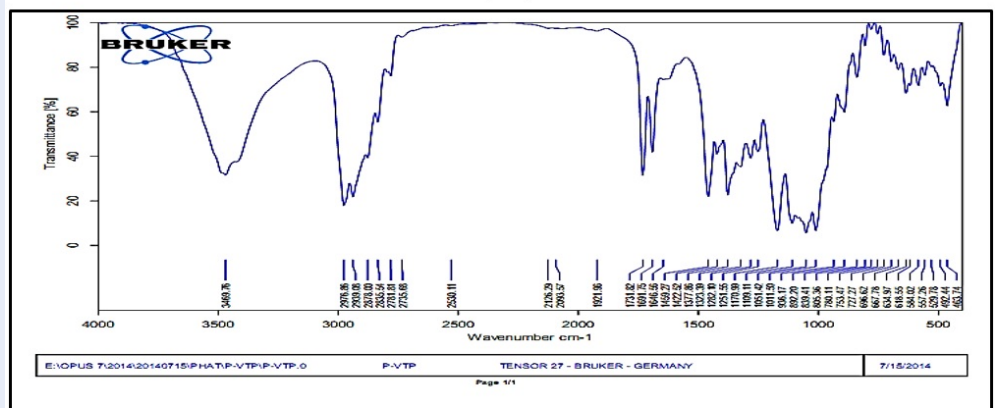
Phân tích kiểm nghiệm

Kết quả định tính CLA trong nguyên liệu và viên thành phẩm

CLA được định tính bằng phương pháp quang phổ hồng ngoại để đánh giá nguyên liệu và thành phẩm so với phổ chuẩn CLA, kết quả được trình bày Hình 1.



(A)



(B)

Hình 1: Phổ IR của CLA nguyên liệu (A) và thành phẩm (B)

Kết quả thẩm định quy trình định lượng CLA bằng phương pháp HPLC

Định lượng CLA trong phương pháp thử độ hòa tan được thẩm định bằng HPLC, kết quả đường tuyến tính được trình bày trong Hình 2. Phương pháp định lượng được thẩm định đạt về các chỉ tiêu tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ chính xác, độ lặp lại. Kết quả thẩm định quy trình được trình bày trong nghiên cứu tiếp theo.

Đánh giá các chỉ tiêu thành phẩm viên nổi trong dạ dày CLA 500 mg

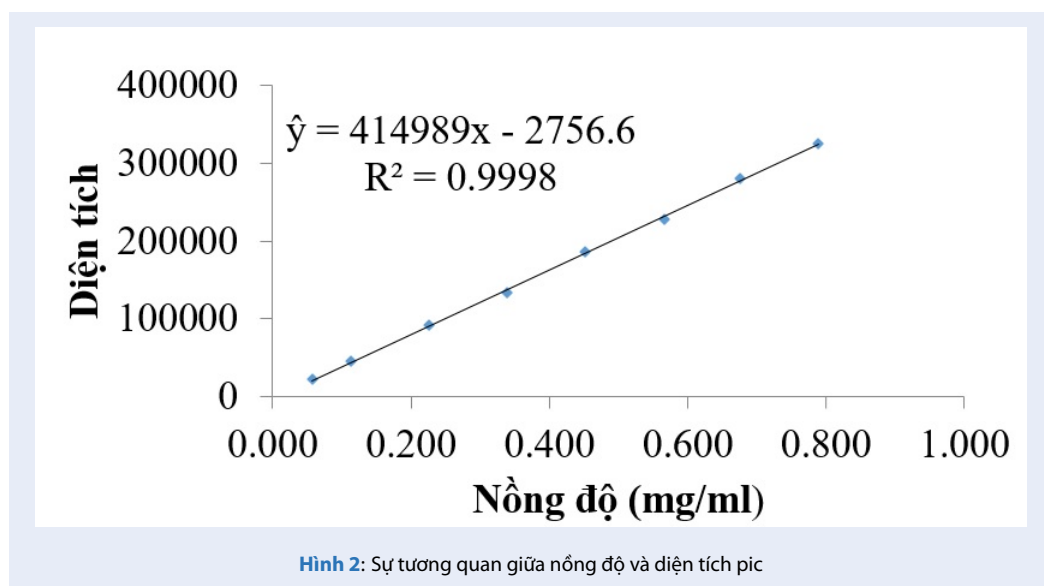
Đánh giá đặc tính lý hóa

Kết quả khảo sát đặc tính lý hóa của 14 công thức được trình bày trong Bảng 2. Kết quả cho thấy độ cứng của viên phù hợp để tạo viên là trong khoảng 100 – 120 N.

Đường kính của viên nằm trong khoảng là 18,0 – 18,4 mm. Khối lượng viên đạt trong khoảng tiêu chuẩn chất lượng của viên nén $850 \pm 5\%$ (mg/viên nén)⁶.

Kết quả thời gian nổi in vitro

Kết quả nghiên cứu thời gian nổi của viên trong môi trường dạ dày bao gồm tiềm thời nổi và tổng thời gian nổi được trình bày Bảng 3. Ghi nhận thời gian nổi được quan sát và kết quả cho thấy với mô hình (i) là mô hình không có tác động của cánh khuấy và tĩnh thì FLT trung bình 46,21 giây, với mô hình (ii) thì tiềm thời nổi trung bình là 61,78 giây. Tuy nhiên, TFT thì hầu như giống nhau giữa các công thức tất cả đều từ 8 giờ trở lên. Từ kết quả cho thấy viên có tiềm thời nổi càng ngắn thì thời gian nổi của viên càng dài. Điều này cho thấy, NaHCO_3 có ảnh hưởng đến thời gian nổi của viên bằng cách tạo ra khí CO_2 khi viên



Bảng 2: Các đặc tính lý hóa của 14 công thức

Công thức	Các đặc tính lý hóa viên			
	Độ cứng (N)	Đường kính (mm)	Khối lượng (mg)	Hàm lượng (%)
N1	100 ± 8,52	18,1 – 18,2	850 ± 21,3	98,94 ± 1,35
N2	100 ± 5,43	18,1 – 18,2	850 ± 17,5	97,76 ± 0,57
N3	100 ± 10,02	18,1 – 18,2	850 ± 20,0	98,36 ± 1,25
N4	100 ± 9,45	18,1 – 18,2	850 ± 25,1	98,96 ± 2,07
N5	100 ± 7,66	18,0 – 18,2	850 ± 12,5	100,05 ± 1,23
N6	100 ± 9,72	18,3 – 18,4	850 ± 16,8	100,12 ± 0,98
N7	100 ± 10,10	18,2 – 18,3	850 ± 15,8	99,56 ± 1,45
N8	100 ± 9,24	18,0 – 18,2	850 ± 10,7	98,78 ± 1,78
N9	100 ± 8,89	18,0 – 18,2	850 ± 11,8	98,98 ± 2,23
N10	100 ± 10,08	18,3 – 18,4	850 ± 18,2	99,67 ± 0,40
N11	100 ± 8,25	18,0 – 18,2	850 ± 15,3	100,25 ± 1,24
N12	100 ± 9,03	18,0 – 18,2	850 ± 11,8	97,79 ± 1,12
N13	100 ± 10,12	18,0 – 18,2	850 ± 13,5	100,05 ± 0,91
N14	100 ± 7,68	18,1 – 18,3	850 ± 20,2	99,82 ± 1,57

tiếp xúc với môi trường HCL 0.1N. Kết quả làm viên trương phồng và được bảo vệ tốt bởi lớp gel bị hydrat hóa của các polymer, điều này dẫn đến độ xốp của viên sẽ giảm và viên sẽ có xu hướng nổi lên trong môi trường thử hòa tan.

Dựa vào kết quả đạt được cho thấy tỷ lệ polymer tăng thì tiềm thời nổi giảm và ngược lại. Lý do là bởi polymer làm hạn chế khả năng hút/thấm môi trường vào lõi matrix của thuốc. TFC tăng khi tỷ lệ của polymer tăng và làm tăng khả năng trương nở của viên cũng làm thời gian nổi của viên tăng lên.

Kết quả thử độ hòa tan in vitro viên nổi trong dạ dày CLA 500 mg

Kết quả thử độ hòa tan *in vitro* được ghi nhận ở các thời điểm là 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ và 12 giờ. Trong thử độ hòa tan cũng đánh giá tổng thời gian nổi của viên. Kết quả được trình bày Bảng 4. Kết quả được làm đầu vào cho phần mềm BCPharsolf OTP để đánh giá các yếu tố đầu vào là các HPMC và NaHCO₃ ảnh hưởng đến yếu tố đầu ra là các giá trị y.

Các khoảng tiêu chuẩn y chưa có chuyên Dược Điển hay Chuyên luận nào cho viên nổi trong dạ dày, chỉ có hướng dẫn trong USP 40 cho tiêu chuẩn CLA phóng thích kéo dài tại các thời điểm. Do đó, viên CLA nổi trong dạ dày dựa trên Dược Điển Mỹ và tỷ lệ phần trăm phóng thích và thời gian nổi của viên từ tham khảo của các kết quả nghiên cứu được công bố⁷.

Đánh giá sự ảnh hưởng của tá dược lên tính chất thành phẩm

Kết quả có sự ảnh hưởng của các tá dược đến tính chất thành phẩm được trình bày trong Hình 3 và Bảng 5. Kết quả làm tiến để cho các yếu tố ràng buộc y trong tối ưu hóa để lựa chọn công thức phù hợp nhất. Kết quả thử nghiệm tối ưu hóa được trình bày trong Bảng 6.

Kết quả đánh giá đặc tính lý hóa và thời gian nổi của công thức tối ưu

Kết quả đánh giá công thức tối ưu được bào chế lặp lại 3 lô (A1-1, A1-2, A1-3) được trình bày trong Bảng 7 và Bảng 8.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu viên nén nổi trong dạ dày chứa CLA 500 mg là một dạng bào chế mới với đặc tính của viên là kéo dài thời gian nổi trong dạ dày và kiểm soát được sự phóng thích thuốc trong 12 giờ. Kết quả này chỉ ra rằng hệ thống phân phối thuốc nổi hoặc hệ thống cân bằng thủy động có tỷ trọng riêng thấp hơn dịch dạ dày và do đó vẫn nổi trong dạ dày trong một

thời gian dài mà không ảnh hưởng đến tốc độ làm rỗng dạ dày. Trong khi hệ thống nổi trên chất chứa trong dạ dày, thuốc được phóng thích từ từ khỏi hệ thống với tốc độ mong muốn. Sau khi phóng thích thuốc, hệ thống còn lại được làm trống khỏi dạ dày. Điều này dẫn đến tăng thời gian lưu lại trong dạ dày và kiểm soát tốt hơn biến động nồng độ thuốc trong huyết tương. Phát triển các hệ thống phóng thích có kiểm soát qua đường uống là một thách thức đối với các nhà khoa học về lập công thức vì có thể không có khả năng kiểm soát và định vị hệ thống trong vùng mục tiêu của đường tiêu hóa.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cũng đã tối ưu hóa tỷ lệ các polymer là HPMC K100M, HPMC K15M và Na₂CO₃ ở các tỷ lệ phù hợp lần lượt là 22%, 12,5% và 14,7% dựa trên nồng độ CLA 500 mg và đáp ứng mục tiêu về tiềm thời nổi là 8,53 – 9,34 giờ và phần trăm phóng thích thuốc trong 12 giờ lần lượt là dưới 25% (sau 2 giờ), 20-40% (sau 4 giờ), trên 80% (sau 12 giờ). Các công thức được thiết kế dựa trên các thuật toán bởi phần mềm như Design -Expert và BCPharsolf OTP đạt độ lặp lại của công thức tối ưu. Phương pháp phân tích dùng để xác định và định lượng CLA là sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và quang phổ hồng ngoại (FTIR).

Tác giả nhận định rằng kết quả nghiên cứu này là một cách tiếp cận mới, phương pháp phân tích đánh giá phù hợp, là nền tảng vững chắc cho các nghiên cứu tiếp theo như trong nghiên cứu *in vivo* trên cơ thể sống.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

CLA Clarithromycin: Clarithromycin
HPLC High-performance liquid chromatography:
Sắc ký lỏng hiệu năng cao
GDDS Gastroretentive drug delivery system: Hệ thống thuốc phóng thích trong dạ dày
FDDS Floating drug delivery system: Hệ thống phóng thích thuốc nổi
FLT Floating lag time: Tiềm thời nổi
TFT Total floating time: Thời gian nổi

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu công bố này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Thiết kế nghiên cứu: Cao Thị Thanh Thảo, Hoàng Minh Châu, Nguyễn Ngọc Khôi, Trần Văn Thành
Thực nghiệm: Cao Thị Thanh Thảo, Nguyễn Ngọc Thanh Phương

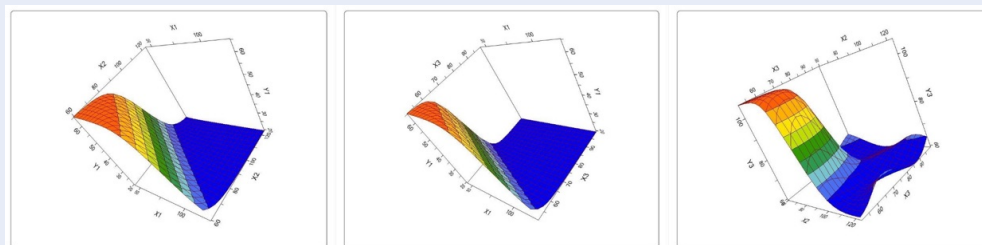
Phương pháp thực hiện: Cao Thị Thanh Thảo, Hoàng Minh Châu, Nguyễn Ngọc Khôi, Trần Văn Thành

Bảng 3: Kết quả đánh giá thời gian nổi *in vitro* viên nổi trong dạ dày CLA 500 mg

Công thức	Đặc tính nổi		Đặc tính nổi	
	Mô hình (1)	Mô hình (2)	Mô hình (1)	Mô hình (2)
	Tiêm thời nổi (giây)	Thời gian nổi (giờ)	Tiêm thời nổi (giây)	Thời gian nổi (giờ)
N1	52	> 8,0	67	> 8,5
N2	48	>10,0	55	>8,0
N3	42	>10,30	48	>8,0
N4	36	>12,0	45	>9,0
N5	47	>8,45	62	>10,0
N6	55	>10,30	67	>9,0
N7	38	>11,0	50	>8,45
N8	45	>8,50	60	>8,0
N9	47	>10,0	58	>9,5
N10	53	>10,30	62	>10,0
N11	39	>11,30	54	>11,0
N12	48	>12,0	60	>12,0
N13	52	>8,45	132	>8,0
N14	45	>12,0	45	>12,0

*1: Mô hình thử thời gian nổi trên cốc thủy tinh, tĩnh, thể tích 100 ml/phút

*2: Mô hình thử trên thiết bị độ hòa tan, cánh khuấy, tốc độ 50 vòng/phút, thể tích 900 ml



Hình 3: Mối liên quan nhân quả

Soạn bản thảo và hiệu chỉnh: Trần Văn Thành, Cao Thị Thanh Thảo

Tất cả tác giả đã đọc và đồng ý xuất bản bài nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dubhe J, Verma N. Floating drug delivery system: a review, International Journal Pharmaceutical Science. Res. 4, 2013, pp. 2893-2899.
- Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. J Control Release, 2000;63:235-259; PMID: 10601721. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00204-7).
- Chandel A, Chauhan K, Parashar B, Kumar H, Arora S. Floating drug delivery system: A better approach. International Current Pharmaceutical Journal 2012, 1(5): 110-118; Available from: <https://doi.org/10.3329/icpj.v1i5.10283>.
- Mohan M, Vijaya S. Development, and evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of atenolol. International Journal of Pharmaceutical and chemical Science 2012. 1(2): 867-876.
- Verma RK, Garg S. Selection of excipients for extended-release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. J Pharm Biomed Anal 2005, 38: 633-44 ; PMID: 15967291. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.02.026>.
- Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. NXB Y học, Hà Nội. 2018;1:848.
- Muralidhar N, Chandra SRG, Prabhakar RV. Formulation and evaluation of gastroretentive Dosage form of Clarithromycin. AAPS PharmSciTech 2008, 9(1): 231 ; PMID: 18446486. Available from: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9038-8>.

Bảng 4: Kết quả mô hình thử nghiệm 14 công thức

Công thức	X ₁	X ₂	X ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
N1	65	120	51	22,51	32,57	76,89	7,30
N2	65	120	102	24,78	36,79	81,89	12,00
N3	125	120	76	13,37	28,98	53,67	11,30
N4	95	120	102	20,56	47,89	83,76	8,00
N5	125	40	102	23,65	40,79	64,23	11,00
N6	95	40	51	46,46	76,43	99,54	8,40
N7	65	40	76	19,3	37,15	61,33	10,30
N8	95	120	51	17,62	31,89	64,94	7,35
N9	125	80	102	13,65	45,56	70,35	10,20
N10	65	80	51	66,63	91,64	107,74	7,50
N11	125	120	76	12,8	30,08	55,7	8,30
N12	125	80	51	24,78	42,17	75,89	9,20
N13	95	80	76	22,7	37,97	69,8	8,30
N14	125	40	51	18,87	33,89	60,07	9,00

Ghi chú và điều kiện tối ưu hóa:

$65 \leq X_1 \leq 125$: Lượng HPMC K100M (mg);

$40 \leq X_2 \leq 120$: Lượng HPMC K15M (mg);

$51 \leq X_3 \leq 102$: Lượng NaHCO₃ (mg).

y₁: Phần trăm GPHC sau 2 giờ ($y_1 \leq 25\%$).

y₂: Phần trăm GPHC sau 4 giờ ($20\% \leq y_2 \leq 40\%$).

y₃: Phần trăm GPHC sau 12 giờ ($y_3 \geq 80\%$).

y₄: Thời gian nổi (giờ) ($y_4 \geq 8$).

Bảng 5: Phân tích xu hướng mối liên quan nhân quả

	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	
x ₁	+	+	+	+	90,32%
x ₂	+	+	+	+	90,34%
x ₃	+	+	+	+	96,11%

Bảng 6: Kết quả tối ưu hóa công thức

STT	Tên nguyên liệu	Công thức tối ưu 1 viên (mg)
<i>Thành phần công thức lô tối ưu</i>		
1	Clarithromycin	500
2	HPMC K100M	109,6
3	HPMC K15M	62,1
4	NaHCO ₃	73,5
5	PVP K30	15
6	Talc	30
7	Magnesium stearate	27
8	Avicel pH 101	32,8
TỔNG VIÊN NHÂN		850
<i>Thành phần dịch bao phim (khối lượng thực tế bù hao hụt 10%)</i>		
9	Opadry® II, yellow	26,8 ml
10	Cồn 96%*	40,2 ml
11	RO (ml) *	200,8 ml
TỔNG VIÊN BAO PHIM		876,8 ml

Bảng 7: Độ cứng và độ đồng đều khối lượng của 3 lô tối ưu hóa

STT viên	Độ cứng			Khối lượng		
	A1-1	A1-2	A1-3	A1-1	A1-2	A1-3
1	113	115	112	846	852	839
2	112	116	114	840	848	840
3	113	115	115	834	851	835
4	115	111	109	850	855	837
5	114	117	113	852	841	848
6	114	108	113	865	860	852
7	109	115	116	838	865	850
8	112	112	115	850	849	840
9	113	118	117	852	850	836
10	107	114	125	859	850	820
11	111	113	110	848	843	825
12	110	116	109	868	861	850
13	109	115	115	830	853	860
14	112	117	113	855	860	843
15	112	113	113	863	845	835
16	111	108	116	870	838	839
17	108	112	111	862	841	830
18	113	114	112	858	846	842
19	112	110	116	850	852	845
20	113	112	114	841	848	836
TB	111,65	113,55	113,9	851,55	850,07	839,35
RSD%	1,89	2,50	3,07	1,32	0,91	1,24

Bảng 8: Kết quả thời gian nổi lô tối ưu

STT	Thời gian nổi (giờ)		
	A1-1	A1-2	A1-3
1	9,35	8,45	8,55
2	9,21	9,02	8,50
3	9,27	8,55	8,43
4	9,42	9,23	8,59
5	9,35	9,21	9,03
6	9,44	9,08	8,57
TB	9,34	9,32	8,53

Optimisation of a floating tablet containing clarithromycin 500 mg

Cao Thi Thanh Thao^{1,*}, Nguyen Ngoc Thanh Phuong¹, Tran Van Thanh^{1,*}, Hoang Minh Chau²,
Nguyen Ngoc Khoi¹



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹University of Medicine and Pharmacy
University of Ho Chi Minh City

²Ho Chi Minh City University of
Technology - HUTECH

Correspondence

Cao Thi Thanh Thao, University of
Medicine and Pharmacy University of Ho
Chi Minh City

Email: ctthao@ump.edu.vn

Correspondence

Tran Van Thanh, University of Medicine
and Pharmacy University of Ho Chi Minh
City

Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

History

- Received: 20-12-2022
- Accepted: 28-4-2023
- Published: 30-6-2023

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjhs.v4i1.547>



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

The purpose of the research is to optimize the formulation of a gastric floating drug delivery system of clarithromycin 500 mg (CLA). CLA is a macrolide antibiotic, indicated in the treatment of sinusitis, pharyngitis, pneumonia, acute and chronic bronchitis, especially in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The formulation design is retained in the stomach for prolonging the floating time to improve bioavailability, drug absorption. The excipients include polymers such as hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) to control drug release. Besides, sodium bicarbonate is generally used in pharmaceuticals as a source of carbon dioxide in effervescent tablets – has been used as a gas-forming agent in floating to prolong floating time and reducing gastric irritation. Preformulating testing is not the interaction between the ingredients together. *In vitro* floating time and *in vitro* dissolution studies were carried out that the results of the best formulation with HPMC K100M, HPMC K15M and NaHCO₃ are 22%; 12.5% và 14.7% based on concentrate of CLA. The formulations were designed by Design - Expert and BCPharsolf OTP. The result of research showed that the floating time is approximately 8.53 – 9.34 hours and drug release for 12 hours, respectively 25% (after 2 hours), 20 – 40% (after 4 hours) and over 80% (12 hours). The analytical method for determination and quantification of CLA such as high-performance liquid chromatography (HPLC) and Fourier transform infrared FTIR.

Key words: floating tablet, clarithromycin, HPMC, NaHCO₃

Cite this article : Thao C T T, Phuong N N T, Thanh T V, Chau H M, Khoi N N. **Optimisation of a floating tablet containing clarithromycin 500 mg.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2023, 4(1):567-577.