

Phương pháp đánh giá *in vivo* 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 ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường ĐH Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Cao Thị Thanh Thảo, Trường ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: cttthao@ump.edu.vn

Liên hệ

Trần Văn Thành, Trường ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: tranvanthanh@ump.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 20-12-2022
- Ngày chấp nhận: 28-4-2023
- Ngày đăng: 15-5-2023

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v4i1.548>



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

Hệ thống phân phối thuốc nổi trong dạ dày (FDDS) CLA 500mg (CLA) được thiết kế mục tiêu có kéo dài lưu giữ thuốc trong dạ dày và kiểm soát sự phóng thích thuốc theo thời gian. Tuy nhiên, quá trình phát triển viên FDDS bị cản trở bởi một số khó khăn về sinh lý như không kiểm soát và định vị FDDS trong đường tiêu hóa do tính chất thay đổi của quá trình làm rỗng dạ dày. CLA được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng ở dạng nguyên vẹn đạt khoảng 55% với thời gian bán thải tương đối ngắn khoảng 5 - 7 giờ khi uống liều 500 mg. Do đó, nghiên cứu này để cập việc xác định thời gian lưu giữ CLA trong dạ dày *in vivo* trên cơ thể sống là Chó ta, bởi về mặt giải phẫu học có cấu trúc về kích thước đường tiêu hóa khá giống với mô hình trên người. Kỹ thuật xác định CLA bằng kỹ thuật chụp X quang ở thời điểm trước và sau khi uống thuốc cho đến khi không còn thấy hình ảnh viên trong dạ dày. Ngoài ra, ghi nhận nồng độ CLA trong huyết tương Chó thử nghiệm bằng Phương pháp HPLC với đầu dò LCMS IT-TOF. Kết quả nghiên cứu viên FDDS với CLA có thời gian lưu giữ trong dạ dày là 3,5 – 4,5 giờ. Và nhóm thử đạt nồng độ cao nhất ở thời điểm 6 giờ và 8 giờ (lần lượt là $1964,00 \pm 104,25$ ng/ml và $1203,00 \pm 191,68$ ng/ml); còn ở nhóm chứng nồng độ thuốc trong huyết tương cao nhất ở thời điểm 2,5 -3 giờ (tương ứng là $1169,88 \pm 109,42$ ng/ml và $1982,63 \pm 266,48$ ng/ml).

Từ khoá: Thuốc nổi trong dạ dày, thời gian nổi *in vivo*, clarithromycin, Chó ta, X quang

ĐẶT VẤN ĐỀ

Có nhiều phương pháp để theo dõi thời gian thuốc lưu giữ trong dạ dày^{1,2} bằng cách ghi nhận hình ảnh thuốc như bằng phương pháp như xạ hình (Scintigraphy), chụp cộng hưởng từ (MRI)³ hay X quang⁴. X- Quang là một loại bức xạ năng lượng cao, đây là phương pháp đáng tin cậy và cho kết quả về hình ảnh có độ phân giải khá rõ nét, là phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong y khoa để tạo hình ảnh bộ phận bên trong cơ thể. Phương pháp được hoạt động dựa trên nguyên lý dùng chất có tính chất cản quang như bari sulfat, đây là một muối kim loại nặng không hòa tan trong nước và trong dung môi hữu cơ, rất ít tan trong acid và hydroxyd kiềm. Bari sulfat là một chất trợ về tác dụng dược lý, thuốc đóng vai trò một chất cản quang, nghĩa là hấp thu tia X mạnh hơn nhiều so với các mô xung quanh. Do đó, CLA phát triển FDDS⁵ với các rào cản của dạng bào chế, nhưng nghiên cứu có cách tiếp cận để kéo dài thời gian lưu giữ thuốc được chứng minh bằng cách xác định hình ảnh viên với phương pháp X-quang được lựa chọn trong nghiên cứu.

Bên cạnh đó, nồng độ thuốc CLA³ trong huyết tương được đánh giá để ghi nhận so sánh giữa 2 dạng bào

chế như có đặc tính nổi trong dạ dày và không có đặc tính nổi có khác biệt nào với thời gian không. Khi để cập đến phương pháp thích hợp để định lượng CLA thì phương pháp LCMS IT-TOF được thực hiện bởi Phương pháp có độ đặc hiệu cao, đạt tuyến tính và độ đúng của phương pháp đã được thẩm định. Nghiên cứu này sẽ ghi nhận nồng độ tối đa trong huyết tương của thuốc (Cmax), thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (Tmax) trên đối tượng động vật sống là Chó ta⁶. Kết quả sẽ đánh giá mối liên quan giữa dạng bào chế và nồng độ thuốc trong huyết tương.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu nghiên cứu

Tất cả các nguyên liệu, hóa chất và trang thiết bị sử dụng đều đạt tiêu chuẩn trong dược dụng và trong kiểm nghiệm, được cung cấp bởi nhà máy sản xuất đạt chuẩn và cơ quan đáng tin cậy.

Clarithromycin (Jejiang - Trung Quốc), công thức viên nén bao phim nổi trong dạ dày, Chó ta trưởng thành, giống đực (Việt nam), khỏe mạnh, cân nặng 11,2-12,9 kg được nuôi dưỡng trong điều kiện chế độ

Trích dẫn bài báo này: Thảo C T T, Phương N N T, Thành T V, Châu H M, Khôi N N. **Phương pháp đánh giá *in vivo* viên nén nổi trong dạ dày Clarithromycin 500 mg.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 4(1):535-543.

ăn uống đầy đủ và có kiểm soát. UV-Visible Spectrophotometer (model UV – 1700) (Shimadzu Corp, Nhật), FT-IR Spectrophotometer FT-IR 200, Máy ly tâm lạnh (Hettich Mikro 220R, Trung Quốc), Vortex (TalBoys, Trung Quốc), Tủ đông -20 °C (Alaska, Mỹ), Tủ lạnh 2-8 °C (LG, Trung Quốc), Cột sắc ký lỏng Gemini C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 μm) (Phenomenex, Mỹ). Nơi nghiên cứu: Khoa Dược Đại Học Y Dược Tp. HCM; Viện kiểm nghiệm thuốc TP. Hồ Chí Minh và Trung tâm bệnh xá Đại học Y Dược Tp. Cần Thơ.

Phương pháp nghiên cứu

Công thức tối ưu và mô hình thử nghiệm

Công thức tối ưu được thực hiện dựa trên công thức cơ bản được lựa chọn của tác giả được dùng để thiết kế cho mô hình thử nghiệm thời gian nổi trên đối tượng thử nghiệm là Chó ta⁶ được trình bày trong Bảng 1. Viên thử nghiệm và viên đối chứng được tạo viên bằng phương pháp xát hạt ướt và bao phim với khối lượng viên trung bình (mg) $850 \pm 5\%$ /viên, đường kính viên 18 mm.

Viên thành phẩm tiến hành nghiên cứu *in vivo* trên đối tượng thử nghiệm là Chó ta, giống đực, số lượng thử nghiệm là 8 con. Mô hình và điều kiện thử nghiệm được trình bày trong Bảng 2.

Cách uống thuốc: Thuốc được cho Chó uống bằng cách dùng dụng cụ đặt vào phần sau của lưỡi để thuốc không bị vỡ hoặc bị Chó nhai trước khi thuốc được nuốt. Sau đó, cho uống ngay với 250 ml nước.

Quy trình chụp X quang: Chuẩn bị phim trang thiết bị, cài đặt hệ thống và phim, bật công tắc máy và điều chỉnh đèn phát tia. Đặt chó thử nghiệm nằm trên bàn cố định (casset), vị trí cần chụp nằm giữa nguồn phát tia X và bàn cố định. Cố định con vật bằng cách cột, tiến hành chụp và ghi nhận hình ảnh trước khi uống, sau khi uống ở mỗi thời điểm cho đến khi không còn thấy hình ảnh viên trong dạ dày.

Kết quả số liệu được ghi nhận và đánh giá bằng phần mềm phân tích thống kê.

Mô hình thử nghiệm đánh giá nồng độ của thuốc trong máu

Mô hình công thức thiết kế thử nghiệm được trình bày Bảng 1.

- Lấy mẫu và bảo quản mẫu sinh học. Máu được lấy từ tĩnh mạch Chó ta vào các thời điểm: 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 18,0 và 24 giờ sau khi uống thuốc. Mỗi lần lấy máu khoảng 5 ml cho vào các ống đã có sẵn chất chống đông EDTA, đậy nắp và lắc bằng cách lật ngược ống 3 - 4 lần ngay sau khi cho máu vào,

ly tâm và tách lớp huyết tương, bảo quản huyết tương ở nhiệt độ $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ cho đến khi phân tích.

- Xử lý mẫu và xác định nồng độ CLA trong huyết tương Chó bằng phương pháp LCMS IT-TOF
- Chiết và định lượng CLA trong huyết tương: Nồng độ CLA trong huyết tương của Chó được xác định bằng phương pháp đường chuẩn. Các đường chuẩn được xây dựng mỗi ngày song song với việc định lượng mẫu huyết tương. Xác định các thông số được động học đánh giá C_{max} và T_{max} được ghi nhận trực tiếp từ kết quả phân tích.

Định lượng CLA trong huyết tương chó bằng phương pháp LCMS IT-TOF

- Phương pháp xử lý mẫu:
- Lấy chính xác 0,2 ml huyết tương có chứa CLA cho vào ống nghiệm, thêm 10 μL dung dịch chuẩn nội roxithromycin nồng độ 20 μg/mL trong methanol, thêm 10 μL NaOH 0,1N, lắc 10 giây. Chiết 2 lần với hỗn hợp dung môi n-hexan – n-butanol (98:2), gộp dịch chiết và bốc hơi dung môi tới cân bằng khí nitơ. Hòa cần trong 200 μL methanol, lắc xoáy 60 giây, siêu âm 5 phút, lọc qua lọc 0,22 μm.
- Đường chuẩn:
- Pha các mẫu chuẩn clarithromycin ở các nồng độ chính xác khoảng 0,02 μg/mL, 0,05 μg/mL, 0,2 μg/mL, 1 μg/mL, 3 μg/mL, 5 μg/mL, 8 μg/mL và 10 μg/mL trong huyết tương, xử lý các mẫu theo phương pháp trên.
- Tiến hành chạy sắc ký, ghi lại tín hiệu đáp ứng. Vẽ đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa nồng độ hoạt chất và tỉ số diện tích đỉnh CLA/roxithromycin đo được mẫu chuẩn (Roxithromycin được dùng làm chất chuẩn nội do roxithromycin có cấu trúc tương tự với CLA chất cần xác định nhưng đáp ứng được không quá tương tự để hai peak của hai chất không bị trùng lặp lên nhau) và nằm trong khoảng thời gian lưu không quá lâu hoặc quá sớm so với thời gian lưu của CLA.
- Mẫu thử:
- Tiến hành xử lý và phân tích các mẫu theo phương pháp trên, ghi lại tín hiệu đáp ứng. Từ tỉ số diện tích đỉnh CLA/roxithromycin của mẫu thử, dựa vào phương trình hồi qui tuyến tính, tính nồng độ CLA trong mẫu thử.

Bảng 1: Công thức và mô hình thiết kế để tạo viên trong thử nghiệm thời gian nổi *in vivo*⁶

STT	Tên nguyên liệu	Viên nổi CLA 500 mg (Nhóm thử nghiệm 1)/viên	Viên không có đặc tính nổi CLA 500 mg (Nhóm đối chứng)
1	Clarithromycin (mg)	500	500
2	HPMC K100M (mg)	109,6	109,6
3	HPMC K15M (mg)	62,1	62,1
4	NaHCO ₃ (mg)	73,5	73,5
5	Bari sulfat (mg)	10	10
5	PVP K30 (mg)	15	15
6	Talc (mg)	30	30
7	Magnesi stearate (mg)	27	27
8	Avicel pH 101 vđ (mg)	850	850

Bảng 2: Mô hình công thức thiết kế thử nghiệm *in vivo*

Thông tin	Nhóm chứng	Nhóm thử nghiệm
Chất cản quang		Bari sulfat
Thuốc thử nghiệm	Không chứa NaHCO ₃	Có NaHCO ₃
Số lượng thử	08	08
Tình trạng ăn		Nhịn ăn 12 giờ
Dùng thuốc tiền mê	Dung dịch tiêm, Acepromazine maleate 20 mg Liều dùng: 1 ml/20 kg, sau khi cho uống thuốc nghiên cứu	
Tư thế chụp	Nằm nghiêng trái	
Phương pháp chụp	X – quang	
Thời gian chụp	0,15,30,45,60,90,120,150,180,240,270,285, 300 phút	

KẾT QUẢ - THẢO LUẬN

Kết quả xây dựng quy trình đánh giá thời gian nổi *in vivo*

Kết quả ghi nhận thời gian lưu giữ thuốc tại dạ dày và hình ảnh viên (n=8) nhóm chứng trước và sau khi sử dụng viên không có thành phần làm viên nổi. Kết quả được trình bày trong Bảng 3 và ghi nhận rằng 08 Chó ta của nhóm chứng có kết quả về thời gian CLA lưu giữ tại dạ dày là 15 – 30 phút, trong đó, 6 con của nhóm chứng chỉ ở dạ dày là 15 phút, trong khi chỉ có 2 con Chó chứng số 5 và số 6 là 30 phút.

Tuy nhiên, kết quả ghi nhận thời gian lưu giữ thuốc tại dạ dày và hình ảnh viên được thực hiện trên 08 Chó ta của nhóm thử trước và sau khi sử dụng viên có thành phần làm viên nổi. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Từ kết quả X quang, thời gian tồn lưu thuốc ở dạ dày của nhóm thử nghiệm trong khoảng 195 phút đến 270









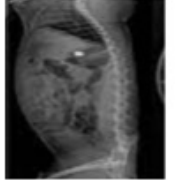

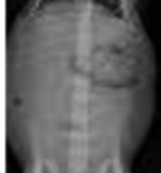



phút, với thời gian trung bình là $234,38 \pm 32,99$ phút. Vậy trung bình viên thuốc nếu có chất tạo cơ chế nổi trong dạ dày thì có khả năng lưu giữ tại dạ dày từ 3,5 - 4,5 giờ. Đối với nhóm chứng, thời gian tồn lưu thuốc ở dạ dày chỉ trong khoảng 15 – 30 phút, trung bình là $18,75 \pm 6,94$ phút. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Hình ảnh X quang cho thấy ngay sau khi uống thuốc, viên thuốc đang nằm gần tại lỗ môn vị. Và sau mỗi thời điểm ghi nhận, trung bình 5/8 con thuốc được lưu giữ tại dạ dày ở 255 phút, và 3/8 con là ở 195 phút. Vậy trung bình viên thuốc nếu có chất tạo cơ chế nổi trong dạ dày thì có khả năng lưu giữ tại dạ dày không ít hơn 4 giờ. Đây cũng là một kết quả có ý nghĩa khi bào chế ra dạng thuốc có đặc tính nổi trong dạ dày như CLA vì thời gian lưu của thuốc đối chứng ở trạng thái đối chỉ khoảng 15 - 30 phút, kết quả này cũng là phù hợp cho đặc tính thuốc chỉ lưu giữ ở dạ dày không quá 2 giờ.

Bảng 3: Thời gian thuốc lưu giữ tại dạ dày nhóm thử (n = 8)

Nhóm thử	Thời gian đánh giá (phút)													
	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 1	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 2	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 3	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 4	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 5	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 6	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 7	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300
Chó thử số 8	15	30	60	90	120	150	180	195	210	240	255	270	285	300

* Kết quả ghi nhận hình ảnh viên được lưu trữ trong dạ dày theo thời gian bằng Phương pháp X-quang của nhóm chứng và nhóm thử. Kết quả được trình bày ở Hình 1.

Thời điểm	Nhóm thử nghiệm	Nhóm chứng		
Rỗng			120 phút	
15 phút			150 phút	
30 phút			180 phút	
60 phút			195 phút	
90 phút			210	

Hình 1: Hình ảnh thuốc lưu giữ trong dạ dày của 2 nhóm (Chó số 1) trước và sau khi uống thuốc theo thời gian

Kết quả đánh giá nồng độ thuốc trong huyết tương.

Phương pháp phân tích CLA bằng LCMS IT-TOF

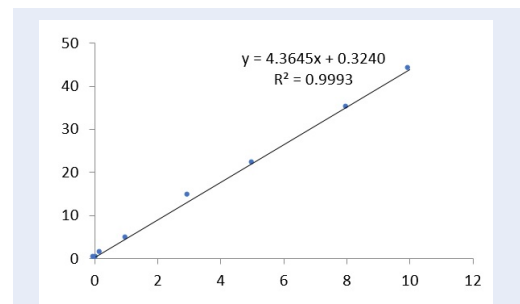
Tính tương thích hệ thống, tính tuyến tính được trình bày Bảng 4 và Bảng 5.

Phương pháp có tính hệ thống và tính tuyến tính. Tính tuyến tính được biểu thị Hình 2.

Kết quả định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương

Nồng độ thuốc trong huyết tương được định lượng trực tiếp và dựa trên đường chuẩn để tính toán, kết quả được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6 cho ta thấy nồng độ thuốc trong huyết tương ở nhóm thử nghiệm đạt nồng độ cao nhất ở thời điểm 6 giờ và 8 giờ (lần lượt là 1964,00 ± 104,25 ng/ml



Hình 2: Tính tuyến tính CLA trong huyết tương

và 1203,00 ± 191,68 ng/ml); còn ở nhóm chứng nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh ở thời điểm 2,5 -3 giờ (tương ứng là 1169,88 ± 109,42 ng/ml và 1982,63 ± 266,48 ng/ml). So sánh về nồng độ thuốc trong

Bảng 4: Tính tương thích hệ thống

Mẫu	AS		IS		Tỷ lệ AS/IS	
	tR	Diện tích	tR	Diện tích	tR	Diện tích
1	3.37	16226002	3.87	616841	0.87	26.30
2	3.38	16670812	3.88	600662	0.87	27.75
3	3.37	16002933	3.89	647651	0.87	24.71
4	3.38	17473268	3.88	647300	0.87	26.99
5	3.36	16644349	3.85	639263	0.87	26.04
6	3.36	16319313	3.87	636610	0.87	25.63
Giá trị trung bình	3.37	16556113	3.87	631388	0.87	26.24
SD (%):	0.27	3.12	0.36	2.97	0.29	4.04

*AS: Clarithromycin, IS: Roxithromycin

Bảng 5: Tính tuyến tính

Mẫu	Nồng độ	Diện tích		Tỷ số
		AS	IS	
Zero		0	853930	0
S1	0.02	130946	1325138	0.0988
S2	0.05	234330	910728	0.2573
S3	0.20	1228649	1194682	1.0284
S4	1.00	3647701	750269	4.8619
S5	3.00	13804970	955477	14.4483
S6	5.00	21810653	990190	22.0268
S7	8.00	25892225	740748	34.9543
S8	10.00	37431726	851952	43.9364

huyết tương ở 2 nhóm thì cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm với $p < 0,001$, ngoại trừ 2 thời điểm là 0,25 giờ và 24 giờ được trình bày trong Hình 2.

Hình 3 cho thấy ở giai đoạn đầu từ 0 giờ đến 3 giờ đầu sau uống thuốc, nồng độ thuốc trong máu ở nhóm chứng tăng nhanh hơn so với nhóm dùng viên nổi. Tuy nhiên ở giai đoạn sau từ 6 giờ đến 24 giờ, thì ngược lại nồng độ thuốc trong máu ở nhóm chứng cũng giảm nhanh hơn so với nhóm dùng viên nổi.

Kết quả khảo sát sơ bộ cho thấy Cmax của nhóm chứng là 3 giờ, trong khi ở nhóm thử Cmax là 6 giờ và sau đó nồng độ thuốc trong máu giảm dần.

Từ kết quả nghiên cứu trên cho nhận định, nhóm đối chứng đạt nồng độ thuốc cao hơn gần 70% ở thời điểm 3 giờ và gần tương đương nhau ở điểm 4 giờ, tuy nhiên với nhóm đối chứng có hàm lượng đang giảm mạnh

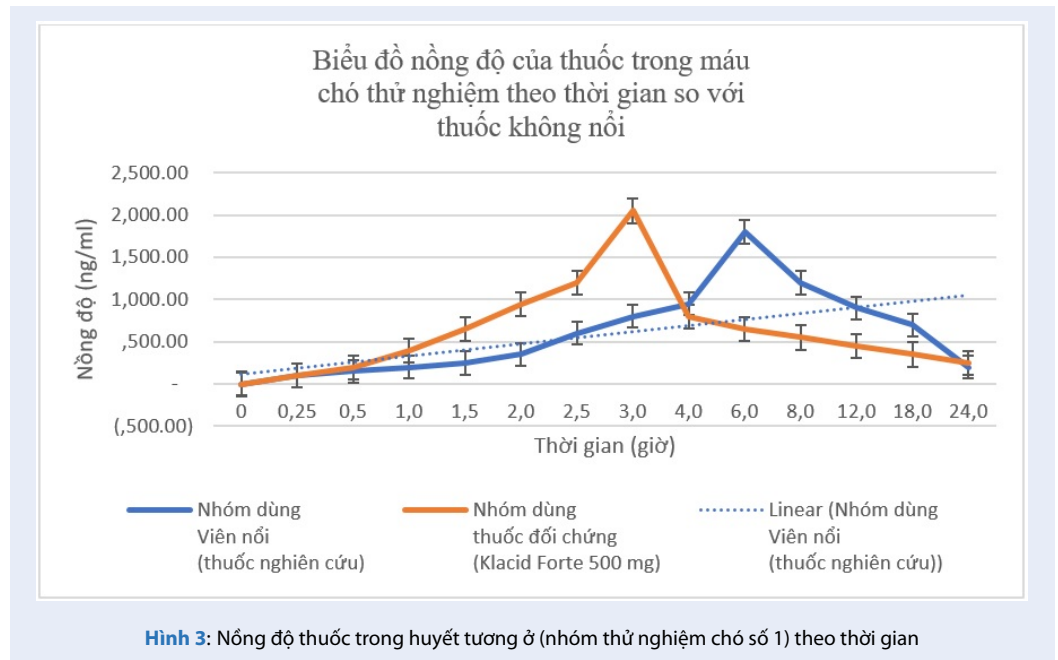
và trong khi nhóm thử nghiệm có xu hướng ngược lại để đạt đỉnh cực đại ở 6 giờ. Từ 6 giờ, nồng độ thuốc của nhóm thử nghiệm bắt đầu giảm nhưng vẫn cao hơn khoảng 60% so với nhóm chứng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được mô hình thử *in vivo* trên đối tượng là Chó ta, ghi nhận hình ảnh thuốc lưu giữ tại dạ dày của Chó bằng phương pháp chụp X-quang. Thời gian lưu giữ thuốc trong dạ dày viên nổi trong dạ dày CLA là từ 3.5 – 4.5 giờ. Bên cạnh đó, nồng độ thuốc trên huyết tương Chó bằng phương pháp HPLC với đầu dò LCMS IT-TOF có tính đặc hiệu và tính tuyến tính, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa nồng độ thuốc trong huyết tương chó của nhóm thuốc thử với nhóm chứng, kết quả là nhóm thử đạt nồng độ cao nhất ở thời điểm 6 giờ và 8 giờ

Bảng 6: Nồng độ thuốc trong huyết tương nhóm chứng và nhóm thử (n=8)

Thời gian (giờ)	Nồng độ (ng/ml)		P
	Nhóm thử nghiệm	Nhóm Chứng	
0	-	-	-
0,25	100,00 ± 18,97	99,25 ± 17,77	> 0,05
0,5	150,50 ± 22,99	200,13 ± 30,65	< 0,001
1,0	200,50 ± 31,95	394,13 ± 57,60	< 0,001
1,5	250,50 ± 28,16	657,13 ± 63,00	< 0,001
2,0	351,13 ± 32,04	937,63 ± 65,82	< 0,001
2,5	615,00 ± 65,35	1169,88 ± 109,42	< 0,001
3,0	776,00 ± 63,46	1982,63 ± 266,48	< 0,001
4,0	964,75 ± 73,61	813,25 ± 76,14	< 0,001
6,0	1964,00 ± 104,25	642,88 ± 75,33	< 0,001
8,0	1203,00 ± 191,68	567,00 ± 80,60	< 0,001
12,0	870,75 ± 79,29	450,75 ± 71,60	< 0,001
18,0	702,25 ± 64,08	346,00 ± 60,91	< 0,001
24,0	217,13 ± 12,64	248,00 ± 44,24	> 0,05



(lần lượt là $1964,00 \pm 104,25$ ng/ml và $1203,00 \pm 191,68$ ng/ml); ở nhóm chứng nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh ở thời điểm 2,5 -3 giờ (tương ứng là $1169,88 \pm 109,42$ ng/ml và $1982,63 \pm 266,48$ ng/ml).

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

CLA: Clarithromycin

GI: Đường tiêu hóa (Gastrointestinal)

MRI: Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (Magnetic Resonance Imaging)

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High-performance liquid chromatography)

LCMS IT- TOF: Sắc ký lỏng phối hợp phổ phân giải cao (Liquid chromatography Mass Spectrometry Ion trap- time of flight)

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, Minh Châu Hoàng, Nguyễn Ngọc Khôi, Trần Văn Thành
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

1. Chu S, Deaton R, Cavanaugh J. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1147-50; PMID: 1387301. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.1147>.
2. Patel A, Modasiya M, Shah D, Patel V. Development and In Vivo Floating Behavior of Verapamil HCl Intragastric Floating Tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(1):310-5; PMID: 19296224. Available from: <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9210-9>.
3. Dược Điển Việt Nam 5. Bộ Y Tế. 2022;.
4. Dios P. Influence of Braium sulfat X - ray imaging contrast material on properties of floating drug delivery tablets. *European journal of pharmaceutical Press.* 2016;.
5. Arora S, Ali J, Ahuja A, et al. Floating drug delivery system: a review. *AAPS PharmSciTech.* 2005;6(3):E372-90; PMID: 16353995. Available from: <https://doi.org/10.1208/pt060347>.
6. Ali J, Arora S, Ahuja A, Babbar AK, Sharma RK, Khar RK, et al. Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin; In vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;67:196-201; PMID: 17270409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.12.015>.