

RESEARCH ON THE PREPARATION OF CLARITHROMYCIN 500 MG FLOATING TABLETS

Huynh Thi My Duyen*, Le Thi Minh Ngoc

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 10/10/2023	Nowadays, the percentage of stomach ulcers has been increasing in the world. One of the leading causes of the above disease is <i>Helicobacter pylori</i> infection, which is a type of bacteria living in the mucosa and submucosa of the stomach and duodenum. Therefore, to improve treatment effectiveness, in addition to its potency, the active ingredient must stay in the stomach for a long time to penetrate deeply into the mucosa. Clarithromycin is included in <i>H. pylori</i> treatment regimens. However, the disadvantage of clarithromycin is its low oral bioavailability and short half-life, so it must be used many times a day, causing adverse effects for the patient. The floating tablet which is one of the novel dosage forms is currently being researched, especially with active ingredients acting in the stomach with a short half-life such as clarithromycin. BCPharsoft software was used to optimize the floating tablet formula to meet prescribed quality standards. The optimal formula included clarithromycin (500 mg), HPMC K15M (120.18 mg), HPMC K4M (12.02 mg), NaHCO ₃ (100 mg), citric acid (61.7 mg), PVP K30 (15 mg), magnesium stearate (12.4 mg), Talc (6.2 mg), silicon dioxide (3.7 mg), and Avicel PH 102 (ad. 1.000 mg). The floating tablet had a lag time of less than 180 seconds, a floating time of over 12 hours, and met the dissolution criteria at the times. This result is the premise for further studies to gradually produce products for the market.
Revised: 14/5/2024	
Published: 17/5/2024	
KEYWORDS	
Clarithromycin	
Floating tablets	
Lag time	
Floating time	
HPMC K15	
HPMC K4M	
BCPharsoft	

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NÉN NỔI CLARITHROMYCIN 500 MG

Huỳnh Thị Mỹ Duyên*, Lê Thị Minh Ngọc

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 10/10/2023	Tỷ lệ bệnh viêm loét dạ dày ngày một tăng cao trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh lý trên là do bị nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> , đây là loại vi khuẩn sống ở niêm mạc và lớp dưới niêm mạc dạ dày - tá tràng. Do đó để tăng hiệu quả điều trị, thuốc cần lưu lại dạ dày trong thời gian lâu để thấm sâu vào niêm mạc. Clarithromycin được đưa vào các phát đồ điều trị <i>H. pylori</i> , tuy nhiên clarithromycin có thời gian bán thải ngắn nên phải sử dụng nhiều lần trong ngày, gây ra những tác dụng ngoại ý cho bệnh nhân. Thuốc nổi là một trong những dạng bào chế mới, đang được quan tâm nghiên cứu nhằm tăng thời gian lưu thuốc tại dạ dày. Sử dụng phần mềm BCPharsoft để tối ưu hóa công thức viên nén nổi đạt tiêu chuẩn chất lượng theo quy định. Công thức tối ưu gồm clarithromycin (500 mg), HPMC K15M (120,18 mg), HPMC K4M (12,02 mg), NaHCO ₃ (100 mg), acid citric (61,7 mg), PVP K30 (15 mg), magnesi stearat (12,4 mg), talc (6,2 mg), silicodioxid (3,7 mg), Avicel PH 102 vđ (1.000 mg) có tiềm thời nổi dưới 180 giây, thời gian nổi trên 12 giờ, đạt độ tan ở các thời điểm. Kết quả này là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo, từng bước sản xuất sản phẩm ra thị trường.
Ngày hoàn thiện: 14/5/2024	
Ngày đăng: 17/5/2024	
TỪ KHÓA	
Clarithromycin	
Viên nén nổi	
Tiềm thời	
Thời gian nổi	
HPMC K15	
HPMC K4M	
BCPharsoft	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.8953>

* Corresponding author. Email: htmduyen@ctump.edu.vn

1. Giới thiệu

Một số nghiên cứu cho thấy, có khoảng 70% dân số nước ta nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* [1]. Đây là một loại vi khuẩn sống ở niêm mạc và lớp dưới niêm mạc dạ dày - tá tràng, vi khuẩn này làm thoái hóa lớp nhầy bảo vệ niêm mạc, làm tổn thương và biến đổi các tế bào niêm mạc dạ dày, dần dần dẫn đến mất chức năng của các tế bào này và phát sinh ung thư [2].

Clarithromycin là một trong những kháng sinh được ưu tiên sử dụng trong phác đồ điều trị bệnh lý viêm loét dạ dày - tá tràng do *Helicobacter pylori* với đặc tính bền vững trong môi trường acid [3]. Clarithromycin khi uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng của clarithromycin dạng nguyên vẹn chỉ đạt khoảng 55%, thời gian bán thải của clarithromycin tương đối ngắn là 3-4 và 5-6 giờ khi người bệnh uống 250 mg clarithromycin, 5-7 giờ và 7-9 giờ khi người bệnh uống liều 500 mg [4]. Do đó, để có được hiệu quả tiêu diệt *Helicobacter pylori* tốt thì người bệnh phải dùng thuốc liều cao và nhiều lần trong ngày dẫn đến người bệnh sẽ dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng ngoại ý của clarithromycin như rối loạn tiêu hóa, rối loạn chức năng gan thận, ảnh hưởng đến thính giác.

Ngày nay, với sự phát triển của ngành dược đã cho ra đời nhiều dạng bào chế mới giúp tăng sinh khả dụng của thuốc, trong đó có dạng thuốc nổi, là dạng thuốc có tỷ trọng thấp hơn dịch dạ dày ($\approx 1,004 \text{ g/cm}^3$) nên có khả năng nổi trong dạ dày mà không bị tác động bởi tốc độ làm rỗng dạ dày trong thời gian dài. Với nhiều ưu điểm như tăng cường tác dụng tại chỗ của thuốc tại dạ dày, kéo dài thời gian lưu của thuốc tại dạ dày thích hợp cho các hoạt chất điều trị tại dạ dày và có thời gian bán thải ngắn [5], [6], nhiều hoạt chất đã được nghiên cứu dạng bào chế thuốc nổi như famotidin [7], metformin [8], clarithromycin [9]-[12]...

Tuy nhiên, các nghiên cứu về clarithromycin thực hiện với hàm lượng 250 mg hoặc đa phần chưa vận dụng phần mềm để xác định công thức tối ưu nhất với độ giải phóng hoạt chất tại các thời điểm theo quy định của Dược điển Mỹ [13]. Vì vậy, nghiên cứu này thực hiện với mục tiêu sử dụng phần mềm tối ưu hóa để xác định được công thức tối ưu nhất giúp sử dụng tá dược phối hợp một cách hợp lý nhất, rút ngắn thời gian nghiên cứu nhưng đảm bảo viên đạt các chỉ tiêu đặc trưng của viên nén nổi, đặc biệt đảm bảo được mức độ giải phóng hoạt chất sau từng khoảng thời gian theo quy định giúp duy trì nồng độ thuốc trong trị liệu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu:

Hoạt chất clarithromycin độ tinh khiết 99% xuất xứ từ Trung Quốc. Clarithromycin chuẩn được cung cấp từ viện kiểm nghiệm thuốc TP. HCM (hàm lượng 98,2% tính trên nguyên trạng). Tá dược HPMC K15M, HPMC K4M, Avicel PH 102, silicodioxid (Đài Loan); magnesi stearat, Talc, natri bicarbonat, acid citric (Trung Quốc); các hóa chất dùng trong phân tích đạt tiêu chuẩn chất lượng theo quy định.

2.2. Thiết bị:

Máy dập viên Rimek 12 chày (Ấn Độ), máy quang phổ UV-VIS Jasco V-730 (Nhật), máy thử độ cứng Pharmatest PTB, máy thử độ mài mòn Pharmatest PTF E, máy thử độ hòa tan Pharmatest PTWS 120D, cân điện tử Kern ABS 220-4 (Đức).

2.3. Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén nổi clarithromycin 500 mg

Dự kiến công thức bào chế được trình bày trong Bảng 1, với x_1 , x_2 là hai biến độc lập, trong đó x_1 : hàm lượng acid citric, x_2 : hàm lượng polyme; các thành phần còn lại cố định.

Bào chế các công thức trên bằng phương pháp dập trực tiếp với quy trình: (1) Nghiền và rây qua rây 0,35 mm; (2) trộn bột kếp ban đầu gồm clarithromycin, hỗn hợp HPMC, natri bicarbonat, Avicel; (3) tiếp tục cho magnesi stearat, Talc, silicodioxid và acid citric vào trộn đến khi đồng nhất; (4) kiểm nghiệm bán thành phẩm; (5) dập viên trên máy dập viên xoay tròn với chày thuận,

mặt khum rộng 8,5 mm và dài 19 mm, độ cứng khoảng 10 kP, khối lượng 1.000 mg; (6) kiểm tra các biến phụ thuộc bao gồm $\bar{Y}_1, \bar{Y}_2, \bar{Y}_{3,4,5,6,7}$ như sau:

Bảng 1. Tỷ lệ phần trăm các thành phần công thức dự kiến cho 1 viên

Thành phần (%) / Công thức	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9
Clarithromycin					50				
Hỗn hợp HPMC K15M và 4M (10:1)	8	8	8	15	15	15	20	20	20
Acid citric	2	5	7	2	5	7	2	5	7
Natribicarbonat					10				
Magie stearat					1,24				
Talc					0,62				
Silicondioxid					0,37				
Avicel 102					vd 100%				

Tiềm thời ($\bar{Y}_1$): Là thời gian để viên nổi lên hoàn toàn sau khi tiếp xúc với dung dịch acid HCl có pH 1.2. Thử trong cốc có mỏ với khoảng 100 mL dung dịch. Quan sát ghi nhận thời gian để viên nổi lên hoàn toàn [5]. Yêu cầu: < 180 giây.

Thời gian nổi ($\bar{Y}_2$): Quan sát trong quá trình thử độ hòa tan. Yêu cầu: > 12h [5].

% giải phóng hoạt chất ($\bar{Y}_{3,4,5,6,7}$): Ở các thời điểm 1h, 2h, 4h, 8h, 12h. Thử nghiệm được tiến hành bằng máy thử độ hòa tan Pharmatest PTWS 120D kiểu cánh khuấy tốc độ 50 vòng/phút, sử dụng 1.000 mL dung dịch HCl 0.1N; nhiệt độ $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Lấy mẫu ở các thời điểm 1h, 2h, 4h, 8h, 12h. Mỗi thời điểm hút chính xác 10 mL mẫu thử lọc qua màng lọc 0,45 μm . Sau đó hút chính xác 1 mL dung dịch trên cho vào bình định mức 10 mL (nồng độ dung dịch khoảng 50 ppm), thêm 2 mL dung dịch Na_2CO_3 20%, thêm 2 mL thuốc thử F (thuốc thử F là thuốc thử Folin ciocalteu đã được pha với nước cất theo tỉ lệ 1:2), bổ sung HCl 0.1 N vừa đủ 10 mL, chuyển qua ống nghiệm để trong gói giấy đen tránh ánh sáng. Dùng mẫu trắng là hỗn hợp gồm 2 mL HCl 0.1 N, 2 mL thuốc thử F, 2 mL dung dịch Na_2CO_3 20%. Đo độ hấp thụ của dung dịch bằng máy quang phổ UV-VIS Jasco V-730 ở bước sóng λ_{max} là 762 nm, từ đó tính % giải phóng hoạt chất theo thời gian [14].

Yêu cầu: Độ hòa tan được xây dựng dựa trên yêu cầu về thử độ hòa tan của viên phóng thích kéo dài theo USP43 với $\bar{y}_3$: $\leq 15\%$, $\bar{y}_4$: 10-30%, $\bar{y}_5$: 35-55%, $\bar{y}_6$: $\geq 80\%$, $\bar{y}_7$: $\geq 90\%$ [13].

Tối ưu hóa công thức viên nén nổi: Kết quả biến phụ thuộc dùng làm dữ liệu đầu vào cho phần mềm tối ưu hóa BCPharSoft OPT. Sau đó thực hiện trên 03 lô (mỗi lô 1.000 viên) để kiểm chứng công thức tối ưu.

2.4. Kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của viên nén nổi clarithromycin 500 mg

Hình thức viên: Viên nén hình tròn, màu trắng, đều, thành viên lành lặn.

Định tính: Mẫu thử có phổ UV-VIS và đỉnh hấp thụ cực đại trùng khớp với mẫu chuẩn.

Định lượng: Bằng phương pháp quang phổ UV-VIS tại bước sóng 762 nm. Hàm lượng viên phải đạt từ 90-110% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Độ đồng đều khối lượng: Thử theo hướng dẫn Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V) đối với thuốc viên nén [15]. Yêu cầu: 1.000 mg $\pm$ 5%.

Độ cứng: Viên có độ cứng 10 ± 1 kP.

Độ mài mòn của viên: Cân khối lượng 20 viên cho vào máy đo độ mài mòn. Cho máy quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Yêu cầu % độ mài mòn < 2%, được tính theo công thức:

$$\%F = \{1 - (W/W_0)\} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó: F: Độ mài mòn; W: Khối lượng 20 viên sau khi thử độ mài mòn trong 4 phút; W_0 : Khối lượng 20 viên ban đầu trước khi thử.

Tiềm thời, thời gian nổi, độ hòa tan: Thử như trên.

3. Kết quả và bàn luận

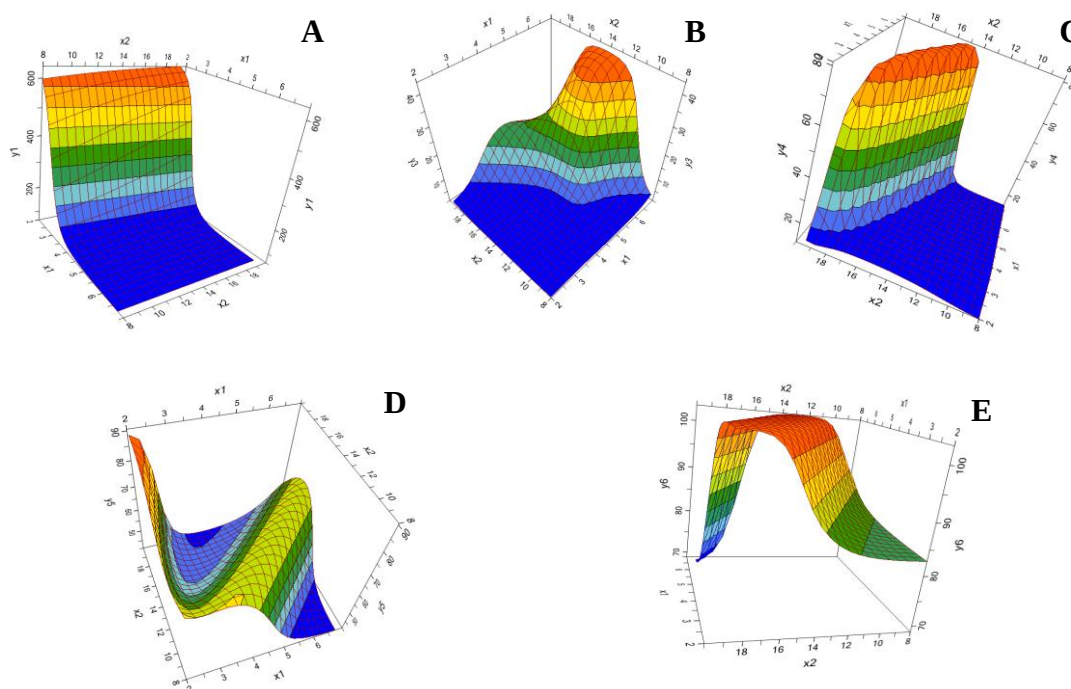
3.1. Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén nổi clarithromycin 500 mg

Kết quả kiểm nghiệm các thông số của công thức thiết kế được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả kiểm nghiệm các công thức đã thiết kế

Thông số	Tỉ lệ acid citric	Tỉ lệ hỗn hợp HPMC	Tiềm thời (giây)	Thời gian nổi (giờ)	% GPHG sau 1 giờ	% GPHG sau 2 giờ	% GPHG sau 4 giờ	% GPHG sau 8 giờ	% GPHG sau 12 giờ
Ký hiệu	x_1	x_2	$\bar{y}_1$	$\bar{y}_2$	$\bar{y}_3$	$\bar{y}_4$	$\bar{y}_5$	$\bar{y}_6$	$\bar{y}_7$
Điều kiện			<180s	>12h	≤15%	10%-30%	35%-55%	≥80%	≥90%
CT1	2	8	600	16,2	0,91	10,29	75,58	82,99	90,89
CT2	5	8	70	13,2	1,7	12,39	47,37	84,11	90,36
CT3	7	8	56	13	7,63	14,6	40,41	90,99	98,15
CT4	2	15	601	17	0,51	17,33	80,28	90,66	94,45
CT5	5	15	62	14	17,5	29,16	62,78	70,11	91,43
CT6	7	15	60	13,7	43,58	81,52	65,68	101,78	102,16
CT7	2	20	664	17,33	2,88	14,2	91,13	103,32	103,37
CT8	5	20	74	14,8	16,18	37,5	46,3	77,38	93,46
CT9	7	20	67	12,5	10,06	31,19	45,44	68,12	95,56

Nhận xét: Các dữ liệu thu được từ 9 công thức trên cho thấy tất cả công thức đều thỏa mãn yêu cầu của biến $\bar{y}_2$ và $\bar{y}_7$ nên $\bar{y}_2$ và $\bar{y}_7$ sẽ không đưa vào tối ưu hóa, các biến còn lại được giữ lại làm dữ liệu đầu vào để tối ưu hóa bằng phần mềm, kết quả được trình bày ở Hình 1 và Bảng 3.



Hình 1. Ảnh hưởng của các biến độc lập x_1 , x_2 lên các biến phụ thuộc

$\bar{y}_1$ (A), $\bar{y}_3$ (B), $\bar{y}_4$ (C), $\bar{y}_5$ (D), $\bar{y}_6$ (E)

Xét các quy luật nhân quả của các biến độc lập lên độ biến thiên của các biến phụ thuộc cho thấy:

- Khi nồng độ acid citric (x_1) tăng từ 3-7%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) tăng dần từ 8-20% thì tiềm thời của viên (y_1) là tốt nhất (Hình 1A).

- Khi nồng độ acid citric (x_1) giảm dần từ 3 xuống 2%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) giảm dần từ 20 xuống 8% và nồng độ acid citric (x_1) giảm dần từ 7 xuống 2%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) giảm dần từ 12 xuống 8% thì khả năng giải phóng hoạt chất của viên sau một giờ (y_2) sẽ thấp hơn 15% (Hình 1B).

- Khi nồng độ acid citric (x_1) giảm dần từ 7 xuống 2%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) nằm trong khoảng từ 12 đến 13% thì khả năng giải phóng hoạt chất của viên sau hai giờ (y_2) sẽ nằm trong khoảng 10-30% (Hình 1C).

- Khi nồng độ acid citric (x_1) nằm trong khoảng từ 3 đến 4,5%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) nằm trong khoảng từ 18 đến 20% và nồng độ acid citric (x_1) nằm trong khoảng từ 5 đến 7%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) nằm trong khoảng từ 8 đến 13% thì khả năng giải phóng hoạt chất của viên sau bốn giờ (y_2) sẽ nằm trong khoảng 35-55% (Hình 1D).

- Khi nồng độ acid citric (x_1) nằm trong khoảng từ 2 đến 5% và 6-7%, nồng độ hỗn hợp HPMC (x_2) giảm dần từ 16 đến 8% thì khả năng giải phóng hoạt chất của viên sau tám giờ (y_2) sẽ trên 80% (Hình 1E).

Điều kiện tối ưu hóa:

Ràng buộc (đối với biến X_i): không có.

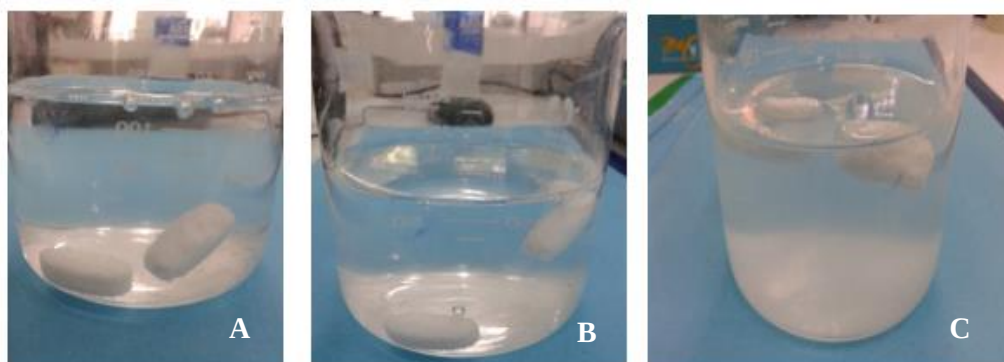
Hàm mục tiêu (đối với biến Y_i): Y_1 : <180 phút (hàm Down); Y_3 < 15% (hàm Down), Y_4 : 10-30% (Flat tent), Y_5 : 35-55% (Flat tent); Y_6 : > 80% (hàm Up).

Phần mềm BC PharSoft OPT cho công thức dự đoán như sau: x_1 : 6,17%; x_2 : 12,32%; thông số tính chất dự đoán trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thực nghiệm 03 lô và kết quả dự đoán

Tính chất	Thực nghiệm			Trung bình 03 lô	Dự đoán
	Lô 1	Lô 2	Lô 3		
$\bar{y}_1$ (giây)	63,07	61,98	62,32	62,46	62,16
$\bar{y}_3$ (%)	15,03	15,28	14,85	15,05	14,91
$\bar{y}_4$ (%)	28,97	29,46	30,53	29,65	29,62
$\bar{y}_5$ (%)	50,48	49,94	50,43	50,28	50,21
$\bar{y}_6$ (%)	92,32	91,98	93,06	92,45	92,59

Nhận xét: So sánh tính chất 3 lô thực nghiệm và giá trị dự đoán bằng ANOVA 2 yếu tố không lặp, cho kết quả $F = 1,16 < F_{crit} = 3,49$ nên chấp nhận H_0 , kết quả thực nghiệm thu được phù hợp với kết quả dự đoán bằng phần mềm BCPharSoft OPT.



Hình 2. Quá trình tiềm thời nổi của viên (A: viên vừa cho vào cốc, B: viên nổi, C: viên nổi lên hoàn toàn)

3.2. Kiểm nghiệm một số chỉ tiêu chất lượng của thành phẩm viên nén nổi clarithromycin 500 mg

Kết quả kiểm tra chất lượng của thành phẩm viên nén nổi clarithromycin 500 mg được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả đánh giá chất lượng 03 lô thành phẩm viên nén nổi

Chỉ tiêu	Mức chất lượng	Kết quả		
		Lô 1	Lô 2	Lô 3
Hình thức viên	Viên nén hình thuôn, màu trắng, đều, thành viên lành lặn	Đạt	Đạt	Đạt
Định tính	Mẫu thử có phổ UV-Vis và đỉnh hấp thu cực đại trùng với mẫu chuẩn	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng	Hàm lượng clarithromycin phải đạt từ 90,0-110,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn	Đạt (102,6%)	Đạt (100,9%)	Đạt (101,7%)
Độ đồng đều khối lượng	1.000 mg $\pm$ 5%	Đạt (996,8 mg)	Đạt (1002,2 mg)	Đạt (999,8 mg)
Độ cứng trung bình	10 $\pm$ 1 kP	Đạt (10,3 kP)	Đạt (9,98 kP)	Đạt (10,11 kP)
Độ mài mòn	$\leq$ 2%	Đạt (0,1%)	Đạt (0%)	Đạt (0%)
Tiềm thời (giây)	< 180 giây	63,07	61,98	62,32
Thời gian nổi (giờ)	> 12h	14,22	13,99	14,01
Độ hòa tan tại 1h	$\leq$ 15%	15,03	15,28	14,85
Độ hòa tan tại 2h	10%-30%	28,97	29,46	30,53
Độ hòa tan tại 4h	35%-55%	50,48	49,94	50,43
Độ hòa tan tại 8h	$\geq$ 80%	92,32	91,98	93,06
Độ hòa tan tại 12h	$\geq$ 90%	96,12	95,94	96,23

Nhận xét: Các lô thuốc đều đạt các yêu cầu chất lượng của một viên nén nổi.

Viên nén nổi được bào chế theo cơ chế sủi bọt khí vì phương pháp này đơn giản, dễ thực hiện, đồng thời cũng giúp viên dễ đạt yêu cầu chất lượng của thuốc nổi. Hai thành phần quan trọng nhất trong công thức viên đó chính là tá dược tạo khí và tá dược tạo khung bắt giữ khí.

Hỗn hợp HPMC K15M và HPMC K4M với tỉ lệ 10:1 được sử dụng làm tá dược tạo khung vì HPMC K15M là tá dược polymer thân nước có độ nhớt cao hơn giúp duy trì khung bền vững, HPMC K4M có độ nhớt thấp hơn để giúp hoạt chất dễ giải phóng ở giai đoạn đầu. Xét về thành phần công thức và cách thức bào chế cho thấy ngoài vai trò bắt giữ khí thì polyme còn đóng vai trò kéo dài thời gian giải phóng hoạt chất tương tự như viên tác dụng kéo dài theo cơ chế khung matrix. Do đó, nghiên cứu dựa vào chuyên luận viên nén clarithromycin tác dụng kéo dài trong USP 43 [13] để xây dựng tiêu chuẩn giải phóng hoạt chất nhằm đảm bảo nồng độ thuốc đạt yêu cầu trị liệu, đồng thời giảm sự bán thải của hoạt chất khi giải phóng hoạt chất ở ạt sau khi uống.

Có nhiều loại tá dược tạo khí có thể sử dụng, theo Raju D.B và cộng sự (2010) khi nghiên cứu viên nổi metformin HCl đã khảo sát sự ảnh hưởng của bốn loại tá dược tạo khí CaCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 ở cùng nồng độ. Kết quả sau khảo sát nhận thấy NaHCO_3 là tá dược tạo khí cho viên có khả năng nổi tốt nhất với tiềm thời nổi là 3 phút [8]. Do đó, nghiên cứu chọn NaHCO_3 làm tá dược tạo khí, đồng thời khảo sát lượng acid citric phối hợp vào sao cho đảm bảo lượng khí tạo ra đủ để viên có tiềm thời ngắn nhưng phải duy trì được thời gian nổi > 12 giờ. Thực nghiệm khảo sát cho thấy với cùng một lượng HPMC phối hợp với lượng ít acid citric tiềm thời kéo dài có trường hợp lên đến một giờ, khi dùng acid citric tăng lên thì viên nổi nhanh chóng. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong nghiên cứu của Jaimini M và cộng sự (2007) khi bào chế viên nén nổi famotidin [7], tuy nhiên nếu dùng quá nhiều acid citric thì khung matrix không bền, viên dễ bị rã.

Các thông số tối ưu và kết quả dự đoán được thực hiện bởi phần mềm BCPharSoft OPT, cho các kết quả R^2 luyện và R^2 thử đều lớn hơn 0,9 nên mô hình dự đoán được xây dựng từ phần mềm BCPharSoft OPT là rất tốt. Mô hình này có thể được sử dụng làm cơ sở để khảo sát liên quan nhân quả, tối ưu hóa và dự đoán các biến phụ thuộc.

Kết quả khảo sát 09 công thức được đưa vào phần mềm tối ưu, qua thực nghiệm kiểm chứng 03 lô cho kết quả dự đoán và thực nghiệm các giá trị $\bar{y}_1, \bar{y}_3, \bar{y}_4, \bar{y}_5, \bar{y}_6$ khác biệt không có ý nghĩa, công thức tối ưu của viên có ý nghĩa quan trọng trong việc xác lập mối tương quan giữa công thức bào chế và chất lượng sản phẩm, giúp người nghiên cứu sử dụng tá dược tối ưu nhất trong công thức bào chế.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã xác định được công thức viên nén nổi tối ưu gồm clarithromycin (500 mg), HPMC K15M (120,18 mg), HPMC K4M (12,02 mg), NaHCO₃ (100 mg), acid citric (61,7 mg), PVP K30 (15 mg), magnesi stearat (12,4 mg), Talc (6,2 mg), silicodioxid (3,7 mg), Avicel PH 102 vd (1.000 mg). Viên đạt chỉ tiêu quy định chung của viên nén và các chỉ tiêu đặc trưng của viên nén nổi.

Lời cảm ơn

Xin chân thành gởi lời cảm ơn quý đồng nghiệp, các bạn học viên thực hiện đề tài nghiên cứu khoa học tại Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược, Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã hỗ trợ nhóm tác giả thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] Ministry of Health Portal, "About 70% of Vietnamese people are infected with bacteria that can cause stomach cancer," 2017. [Online]. Available: https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/khoang-70-nguoi-viet-nam-nhiem-loai-vi-khuan-co-the-gay-ung-thu-da-day. [Accessed Aug. 15, 2023].
- [2] P. Malfertheiner *et al.*, "Helicobacter pylori infection," *Nature reviews disease primers* 9, vol. 19, pp. 1-24, 2023.
- [3] W. D. Chey *et al.*, "ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 112, no. 2, pp. 212-239, 2017.
- [4] MIMS company information, *MIMS ANNUAL 2017/2018*, Medical Publishing House, 2018, pp. 187-189.
- [5] V. Bhardwaj and S. L. N. Harikumar, "Floating drug delivery system: A review," *Pharmacophore*, vol. 4, no. 1, pp. 26-38, 2013.
- [6] M. Kumar *et al.*, "Floating drug delivery system: A innovative approach," *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, vol. 2, no. 6, pp. 117-123, 2012.
- [7] M. Jaimini, A. C. Rana, and Y. S. Tanwar, "Formulation and evaluation of famotidine floating tablets," *Current drug delivery*, vol. 4, no. 1, pp. 51-55, 2007.
- [8] D. B. Raju, R. Sreenivas, and M. M. Varma, "Formulation and evaluation of floating drug delivery system of metformin hydrochloride," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 2, no. 2, pp. 274-278, 2010.
- [9] S. Dehdari *et al.*, "Formulation of floating tablet of clarithromycin," *Biosciences Biotechnology Research Asia*, vol. 10, no. 2, pp. 861-866, 2013.
- [10] S. Ramu *et al.*, "Formulation and evaluation of gastroretentive clarithromycin floating tablets," *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, vol. 5, no. 4, pp. 883-895, 2015.
- [11] S. P. Manojkumar *et al.*, "Formulation, optimization and evaluation of floating tablets clarithromycin," *Int J Pharm Pharm Sci*, vol. 7, no. 5, pp. 320-326, 2014.
- [12] T. Ugurlu *et al.*, "Optimization and evaluation of clarithromycin floating tablets using experimental mixture design," *Acta Poloniae Pharmaceutica*, vol. 71 no. 2, pp. 311-321, 2014.
- [13] United State Pharmacopoeia, USP 43, 2020.
- [14] J. V. Rao, Y. S. Rao, T. K. Murthy, and D. G. Sankar, "Spectrophotometric estimation of clarithromycin in pharmaceutical formulations," *Asian J Chem*, vol. 14, no. 2, pp. 647-650, 2002.
- [15] Ministry of Health, *National Pharmacopoeia of Vietnam V*, Hanoi, 2018.