

## Nghiên cứu bào chế vi cầu kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa metronidazole

Lê Thị Thanh Ngọc<sup>1\*</sup>, Hà Xuân Kiệt<sup>1</sup>, Nguyễn Hồng Trang<sup>1</sup>  
(1) Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Metronidazole (MZ) là thuốc được sử dụng phối hợp trong điều trị loét dạ dày với mục đích tiêu diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP). Tuy nhiên, do thời gian cư trú ở dạ dày ngắn, thuốc được chuyển nhanh vào ruột mà không giải phóng đáng kể tại niêm mạc dạ dày, đòi hỏi dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Nhằm lưu giữ thuốc lâu hơn ở dạ dày, giúp tăng tác dụng điều trị, giảm số lần dùng thuốc, nghiên cứu có mục tiêu là xây dựng công thức, quy trình bào chế vi cầu kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa MZ và đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng sản phẩm bào chế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** MZ có nguồn gốc từ Trung Quốc) và một số hóa chất, nguyên liệu khác được sử dụng. Vi cầu chứa MZ được bào chế bằng phương pháp tạo gel qua tương tác ion (ionic gelation) thông qua trên việc khảo sát các yếu tố thuộc công thức và quy trình, đồng thời đánh giá chất lượng sản phẩm bào chế. **Kết quả:** Vi cầu chứa MZ bao gồm các thành phần: MZ 0,575%, NaHCO<sub>3</sub> 0,6%, Natri alginate 1,6%, Carbopol 934P 0,3%, HPMC K100M 0,4% và các tá dược khác. Vi cầu đã được đánh giá các chỉ tiêu đặc trưng như cảm quan, hiệu suất vi cầu hóa, kết dính *in vitro*, khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro*. **Kết luận:** Đã nghiên cứu bào chế được vi cầu kiểm soát giải kết dính niêm mạc chứa MZ.

**Từ khóa:** Metronidazole, vi cầu, kết dính niêm mạc.

## Preparation of mucoadhesive microspheres for the controlled gastric release of metronidazole

Le Thi Thanh Ngoc<sup>1\*</sup>, Ha Xuan Kiet<sup>1</sup>, Nguyen Hong Trang<sup>1</sup>  
(1) Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

### Abstract

**Background:** Metronidazole (MZ) is a drug used in combination in the treatment of stomach ulcers with the aim of destroying *Helicobacter pylori* (HP). However, due to the short period of residence in the stomach, the drug is quickly transferred into the intestine without significant release to the gastric mucosa, requiring the drug to be administered several times a day. In order to store the drug for a longer time in the stomach, enhance the therapeutic efficacy, reduce the number of medications, the aim of this study is to formulate mucoadhesive microspheres for the controlled gastric release of MZ and to evaluate some quality properties of the prepared products. **Research Methods:** MZ was from China,.... Microspheres were prepared by ionic gelation method based on investigating the elements of the formula and the process, and at the same time, microspheres were characterized. **Results:** Microspheres formulation includes MZ 0.575%, NaHCO<sub>3</sub> 0.6%, Sodium Alginate 1.6%, Carbopol 934P 0.3%, HPMC K100M 0.4% and other excipients. Microspheres properties were evaluated in typical terms of appearance, entrapment efficiency, *in vitro* adhesion, *in vitro* drug release. **Conclusion:** The study has been successful in preparing and characterizing mucoadhesive microspheres for the controlled gastric release of MZ.

**Keywords:** Metronidazole, microspheres, mucoadhesive.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Helicobacter pylori* (HP) là vi khuẩn gây bệnh liên quan đến đường tiêu hóa như viêm, loét và ung thư biểu mô dạ dày của hơn 50% dân số thế giới [1, 2]. Metronidazole (MZ) là một chất kháng khuẩn nitroimidazole có hiệu quả chống lại nhiều loại vi khuẩn kỵ khí, thường được sử dụng phối hợp trong

các phác đồ điều trị viêm loét dạ dày với mục đích tiêu diệt vi khuẩn HP. Tuy nhiên điều trị nhiễm trùng dạ dày tại chỗ bằng dạng bào chế quy ước hiệu quả không cao do thời gian lưu trú tại dạ dày ngắn, thuốc được chuyển nhanh vào ruột mà không giải phóng đáng kể đến vị trí niêm mạc dạ dày, đòi hỏi dùng thuốc nhiều lần trong ngày. Do đó, bào chế dạng vi

cầu kiểm soát giải phóng theo cơ chế kết dính niêm mạc có khả năng lưu giữ được chất lâu hơn ở dạ dày, giúp tăng tác dụng điều trị của dược chất và giảm số lần dùng thuốc, rất thuận tiện cho người bệnh. Qua đó, dạng bào chế trung gian này tạo tiền đề để tiến hành nghiên cứu tiếp theo tạo thành dạng bào chế hoàn chỉnh như viên nén, viên nang. Với những lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu bào chế vi cầu kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa MZ” với hai mục tiêu sau:

- Xây dựng công thức và quy trình bào chế vi cầu kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa MZ.

- Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm bào chế.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nguyên liệu: Metronidazole nguồn gốc Trung Quốc, hàm lượng 99,6%, Số lô: 0182008254 và các tá dược: Natri alginate,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , HPMC K100M, Carbopol 934P, Eudragit L100, Eudragit S100... đạt tiêu chuẩn dược dụng.

- Thiết bị: máy đo độ hòa tan UDT-804, máy quang phổ UV Vis Jasco V-630, máy khuấy từ gia nhiệt, máy khuấy từ Tabof, tủ ẩm Memmert, tủ sấy Memmert, cân phân tích HR-250AZ, cốc, đĩa thủy tinh.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Phương pháp xây dựng công thức

Dựa vào việc tham khảo các nghiên cứu trong nước và quốc tế, nghiên cứu lựa chọn các tá dược và tỷ lệ các tá dược để xây dựng sơ bộ công thức ban đầu. Sau đó khảo sát các tỷ lệ dược chất: polyme tạo vi cầu, khảo sát tỷ lệ các tá dược kết dính niêm mạc natri alginate, Carbopol 934P và các loại tá dược kiểm soát giải phóng dựa vào việc đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi cầu như cảm quan, hiệu suất vi cầu hóa, khả năng kết dính *in vitro*, khả năng kiểm soát giải phóng dược chất *in vitro*.

#### 2.2.2. Phương pháp xây dựng quy trình bào chế

Bào chế vi cầu chứa MZ bằng phương pháp tạo gel qua tương tác ion. Phương pháp này dựa trên sự tạo thành các liên kết các nhóm carboxylat của polyme (alginate) với sự có mặt của các ion hóa trị 2 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) để tạo thành các hạt vi cầu. Chuẩn bị dung dịch dược chất, phân tán các polyme cho trương nở, rồi nhỏ giọt qua một bơm tiêm vào dung dịch nước của cation đa hóa trị ( $\text{CaCl}_2$ ). Các giọt sẽ đông rắn thành vi cầu, sau đó gạn, rửa bằng nước cất và sấy khô sản phẩm [3]. Xây dựng quy trình bào chế cho sản phẩm thông qua khảo sát kích cỡ đầu kim và thời gian ngâm vi cầu. Lựa chọn điều kiện để hiệu suất vi cầu hóa cao nhất.

### 2.2.3. Phương pháp đánh giá chất lượng sản phẩm bào chế

Đánh giá một số tiêu chuẩn chất lượng cho sản phẩm bao gồm các chỉ tiêu sau: cảm quan, định lượng, hiệu suất tạo vi cầu (H%), hiệu suất vi cầu hóa (EE%), khả năng kết dính *in vitro*, khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro*.

- Cảm quan: hình cầu, đồng đều, màu sắc đồng nhất.

- Định lượng: phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis tại bước sóng 277nm [4, 5].

- Hiệu suất tạo ra vi cầu:  $H\% = \frac{P_o}{P} \times 100\%$  với  $P_o$  là lượng sản phẩm vi cầu thực tế (g),  $P$  là lượng nguyên liệu ban đầu (g)

- Hiệu suất vi cầu hóa:  $EE\% = \frac{C_o}{C} \times 100\%$  với  $C_o$  là hàm lượng MZ trong vi cầu thực tế (%),  $C$  là hàm lượng MZ trong vi cầu lý thuyết (%)

- Khả năng kết dính *in vitro*: Dạ dày lợn được cắt thành miếng 10 x 15 cm và rửa sạch với 50ml nước muối sinh lý. Một trăm hạt của mỗi công thức được rải đều trên bề mặt niêm mạc dạ dày và sau đó được đặt trong một tủ ẩm duy trì ở 37°C. Sau 20 phút, niêm mạc được đưa ra ngoài và cố định trên giá đỡ một góc 45°. Sau đó, rửa dạ dày bằng dịch SGF (Simulated gastric fluid - Dịch dạ dày mô phỏng) trong 5 phút với tốc độ 300 ml/phút. Tính tỷ lệ hạt còn lại trên bề mặt niêm mạc dạ dày [6].

- Khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro*: Sử dụng thiết bị hòa tan (loại giỏ quay). Dịch SGF được sử dụng làm môi trường hòa tan và mỗi bình hòa tan chứa 500 ml SGF. Lượng vi cầu tương đương với 10mg MZ được đặt bên trong giỏ quay với tốc độ 50 vòng/phút, duy trì ở nhiệt độ  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Một lượng 10 ml được rút ra trong khoảng thời gian hàng giờ đến 8 giờ và thể tích được thay thế bằng 10 ml môi trường mới. Các nồng độ MZ được xác định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 277 nm [7].

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu: so sánh 2 giá trị trung bình t-test, so sánh 2 đồ thị dựa vào giá trị  $f_2$  bằng cách sử dụng phần mềm Excel.

Xác định hệ số tương đồng  $f_2$  (similar factor) theo công thức sau:

$$f_1 = \frac{\sum [R_t - T_t]}{\sum R_t} \times 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \text{Log} \left[ \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2}} \times 100 \right]$$

Trong đó:  $R_t$  và  $T_t$  lần lượt là phần trăm giải phóng tích lũy tại mỗi trong n điểm đã chọn của thuốc đối chứng và thuốc thử.

Nếu hệ số  $f_2$  lớn hơn hoặc bằng 50, hai đồ thị giải phóng dược chất *in vitro* khác nhau không có ý nghĩa thống kê [8].

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Nghiên cứu xây dựng công thức vi cầu chứa Metronidazole kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa Metronidazole

##### 3.1.1. Khảo sát xây dựng công thức ban đầu:

Sau khi khảo sát các nghiên cứu về vi cầu chứa các dược chất khác nhau, lựa chọn một số thành phần cho công thức dự kiến như sau:

- + Hoạt chất: Metronidazole.
- + Tá dược tạo vi cầu, kết dính niêm mạc dạ dày: Natri alginate.

+ Tá dược tạo khí CO<sub>2</sub>: NaHCO<sub>3</sub> 0,6%.

+ Môi trường đông tụ: CaCl<sub>2</sub> 5%, CH<sub>3</sub>COOH 10%.

Khảo sát tỷ lệ dược chất: polyme tạo vi cầu, loại và tỷ lệ tá dược kết dính niêm mạc, loại và tỷ lệ tá dược kiểm soát giải phóng.

##### 3.1.2. Khảo sát các tỷ lệ dược chất: polyme tạo vi cầu chứa Metronidazole:

Cố định polyme tạo vi cầu là natri alginate 1,2%, tiến hành khảo sát tỷ lệ dược chất: polyme từ 1:1-1:5.

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát tỷ lệ dược chất: polyme

<div>Công thức</div> <div>Thành phần (%)</div>	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
Tỷ lệ dược chất: polyme	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5
Hiệu suất vi cầu hóa (EE%)	15,11 ± 1,23	25,43 ± 1,44	37,34 ± 1,12	51,37 ± 1,39	43,56 ± 1,26

Nhận xét:

Khảo sát tỷ lệ dược chất: polyme từ 1:1 đến 1:5 (CT1-5) thì đều tạo vi cầu có dạng hình cầu, hiệu suất vi cầu hóa chưa cao. CT4 có hiệu suất vi cầu hóa cao nhất (EE 51,37±1,39%) nên được chọn cho nghiên cứu tiếp theo.

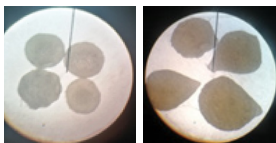
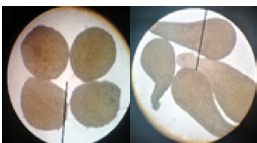
##### 3.1.3. Khảo sát tỷ lệ tá dược kết dính niêm mạc:

Cố định tỷ lệ dược chất:polyme 1:4, tiến hành khảo sát các tá dược với các tỷ lệ sau:

**Bảng 2.** Kết quả khảo tỷ lệ natri alginate và Carbopol 934P

<div>Công thức</div> <div>Thành phần (%)</div>	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11	CT12
Natri alginate	0,8	1,2	1,6	2	1,6	1,6	1,6
Carbopol 934P	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5
H%	92,43 ± 2,17	89,14 ± 1,91	85,83 ± 1,84	71,15 ± 2,22	84,83 ± 1,84	82,14 ± 1,65	69,31 ± 1,53
EE%	42,41 ± 1,11	51,37 ± 1,39	62,15 ± 1,32	60,51 ± 0,96	67,15 ± 1,32	77,52 ± 1,13	79,86 ± 1,44
Khả năng kết dính <i>in vitro</i>	39,67 ± 0,58	48,00 ± 1,00	59,67 ± 0,58	64,33 ± 1,15	68,67 ± 0,58	75,67 ± 0,58	77 ± 1,00

Hình dạng  
(KHVĐT tỉ lệ 1:40)

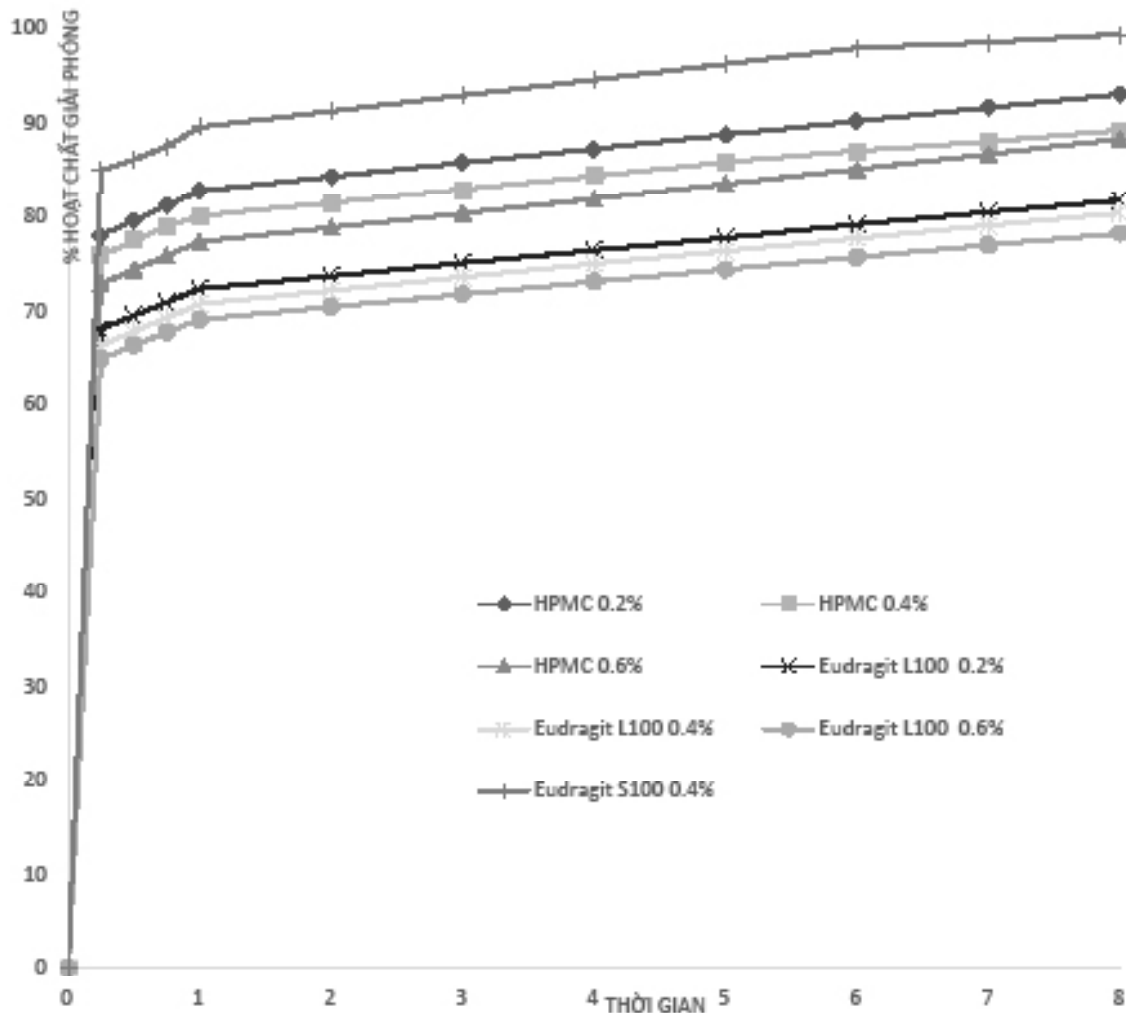


Nhận xét:

Khi tăng tỷ lệ natri alginate từ nồng độ 0,8 - 2% thì khả năng kết dính *in vitro* tăng nhưng hiệu suất tạo vi cầu giảm. EE% tăng khi tỉ lệ natri alginate tăng từ nồng độ 0,8% lên 1,6% nhưng khi tăng đến nồng độ 2% thì EE% giảm và hình dạng vi cầu càng kéo đuôi nên chọn CT8 để tiếp tục khảo sát có phối hợp thêm Carbopol 934P. Khi tăng tỷ lệ Carbopol 934P từ 0,1 - 0,5% thì khả năng kết dính sinh học tăng, hiệu suất vi cầu hóa tăng. CT12 (Carbopol 0,5%) có khả năng kết dính và EE cao nhất nhưng không đáng kể so với CT11, hơn nữa vi cầu ở CT12 có hình dạng kéo đuôi và hiệu suất tạo vi cầu thấp nhất nên chọn CT11 để tiếp tục khảo sát.

### 3.1.4. Khảo sát các loại tá dược kiểm soát giải phóng:

Cố định tỷ lệ dược chất:polyme 1:4, natri alginate 1,6% và Carbopol 934P 0,3%, tiến hành khảo sát các tá dược kiểm soát giải phóng với các tỷ lệ sau:



**Hình 1.** Đồ thị biểu diễn tỷ lệ giải phóng hoạt chất *in vitro* của các công thức được khảo sát

**Nhận xét:** CT13 chứa Eudragit S100 0,4% giải phóng nhanh nhất trong các mẫu vi cầu trong suốt 8h. CT14 chứa Eudragit L100 0,4% và CT15 chứa HPMC K100M 0,4% có khả năng kiểm soát giải phóng tốt, giải phóng chậm hơn có ý nghĩa thống kê so với Eudragit S100 (tương ứng với giá trị  $f_2 = 35,58$  và  $49,53 < 50$ ), tỷ lệ giải phóng sau 8h ( $> 70\%$ ) ngoài ra đồ thị giải phóng dược chất của CT14, CT15 khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $f_2 = 51,59 > 50$ ). Vì vậy, hai tá dược Eudragit L100 và HPMC K100M được chọn để tiếp tục khảo sát ở các nồng độ khác. CT18,15,19 chứa HPMC K100M tương ứng với các nồng độ 0,2%, 0,4%, 0,6% có hiệu suất vi cầu hóa cao vượt trội hơn so với các CT16,14,17 chứa Eudragit L100 ứng với các nồng độ 0,2%, 0,4%,

0,6% nên HPMC K100M là tá dược kiểm soát giải phóng được lựa chọn cho công thức bào chế. Khi tăng nồng độ polyme HPMC K100M thì tốc độ giải phóng dược chất chậm, tỷ lệ giải phóng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê (tương ứng với giá trị  $f_2 = 80,76$  và  $74,33 > 50$ ). Vi cầu ở nồng độ 0,6% có hình dạng bị kéo đuôi, hiệu suất vi cầu hóa tăng từ 0,2% - 0,4% nhưng giảm từ 0,4%-0,6%. Do đó CT15 (HPMC K100M 0,4%) được lựa chọn là công thức cuối cùng. Như vậy thành phần công thức được lựa chọn để bào chế vi cầu kiểm soát giải kết dính niêm mạc chứa MZ là: MZ 0,575%,  $\text{NaHCO}_3$  0,6%, natri alginate 1,6%, Carbopol 934P 0,3%, HPMC K100M 0,4%,  $\text{CaCl}_2$  5%,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  10%, nước cất vừa đủ 100 ml.

### 3.2. Nghiên cứu quy trình bào chế vi cầu chứa Metronidazole

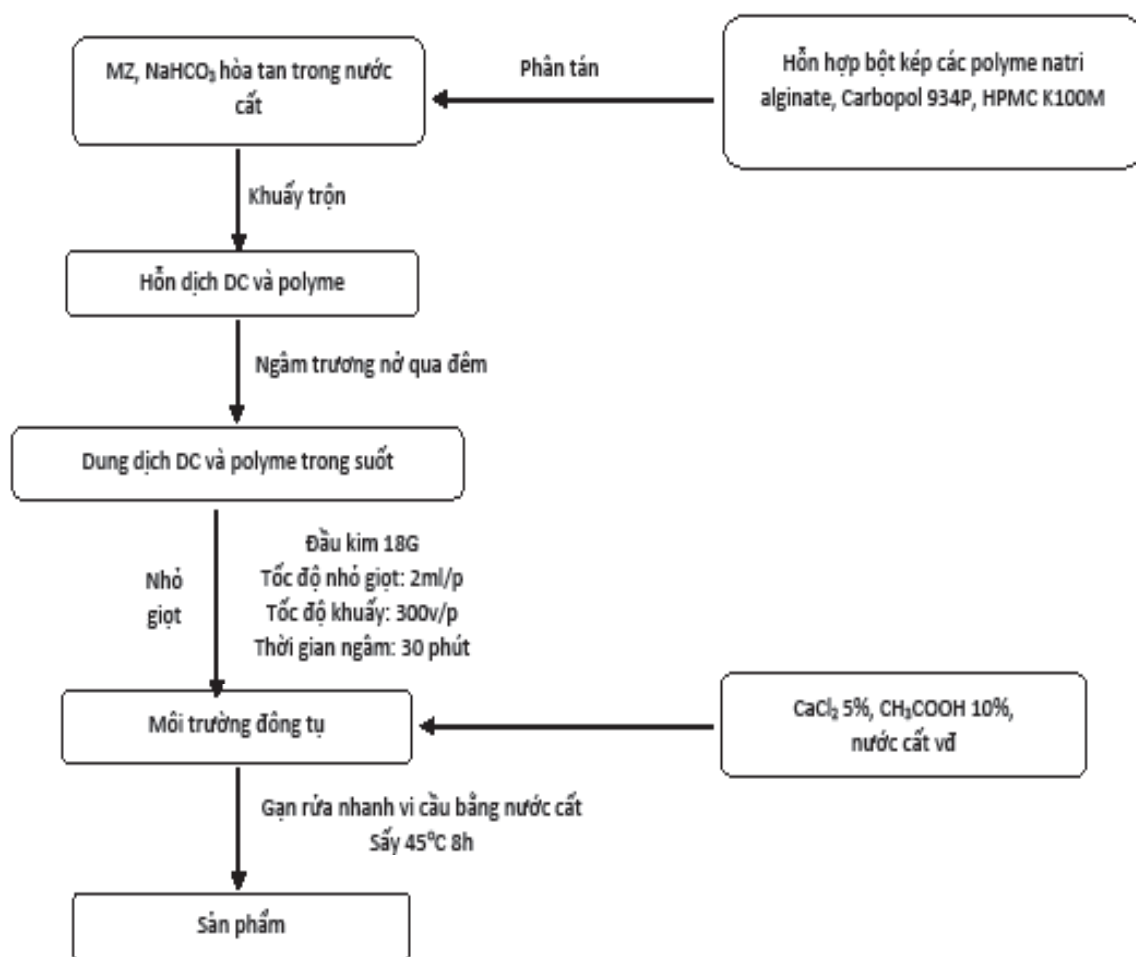
#### 3.2.1. Khảo sát kích cỡ đầu kim và thời gian ngâm vi cầu

**Bảng 4.** Kết quả khảo sát kích cỡ đầu kim và thời gian ngâm vi cầu chứa MZ

CT	CT15a	CT15b	CT15c	CT15d	CT15e
Kích cỡ đầu kim	26G	22G	18G	18G	18G
Thời gian ngâm (phút)	60	60	60	30	120
Nhận xét EE%	56,42 ± 1,31	65,14 ± 1,28	75,34 ± 1,13	81,36 ± 1,08	51,33 ± 1,42

Nhận xét: Quy trình bào chế CT15d với kích cỡ đầu kim 18G và thời gian ngâm vi cầu là 30 phút cho hiệu suất vi cầu hóa cao nhất (EE% 81,36 ± 1,08).

#### 3.2.2. Quy trình bào chế vi cầu chứa Metronidazole lựa chọn:

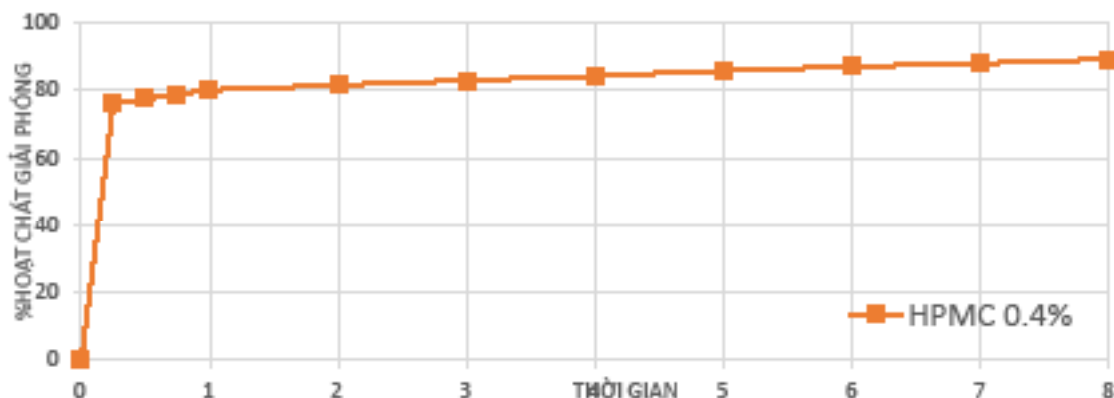


**Hình 2.** Quy trình bào chế vi cầu chứa MZ lựa chọn

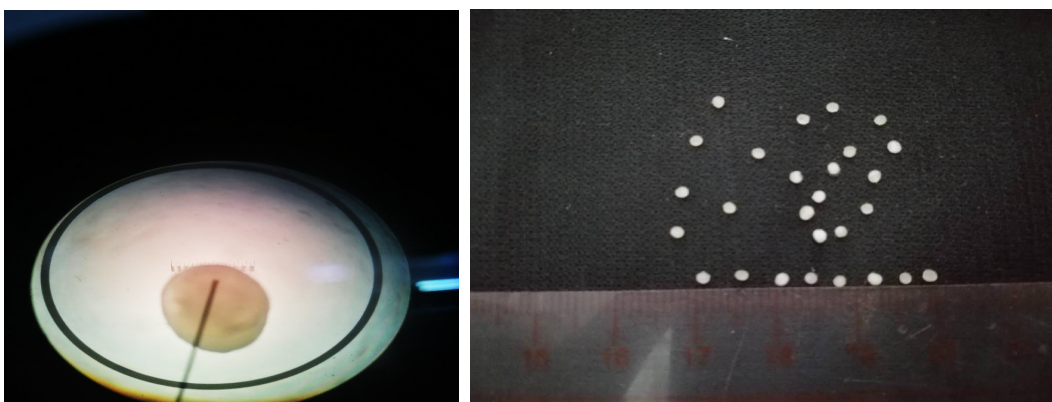
#### 3.3. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi cầu chứa Metronidazole

Dựa trên tiêu chuẩn của một số tài liệu, tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi cầu chứa MZ đã lựa chọn (CT15d):

- Cảm quan: vi cầu có hình cầu, đồng đều, màu sắc đồng nhất.
- Hiệu suất vi cầu hóa (EE%): 81,36 ± 1,08%
- Khả năng kết dính *in vitro*: 81,33 ± 0,58%
- Khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro*: duy trì giải phóng hơn 8h (> 85%)



Hình 3. Đồ thị biểu diễn khả năng giải phóng hoạt chất *in vitro* của công thức lựa chọn



Hình 4. Sản phẩm vi cầu nghiên cứu chứa metronidazole trên hình hiển vi điện tử tỉ lệ 1:40 và thực tế

#### 4. BÀN LUẬN

Với định hướng bào chế vi cầu nhằm lưu giữ thuốc lâu hơn ở dạ dày, giúp tăng tác dụng điều trị, giảm số lần dùng thuốc, đề tài hướng đến việc tạo ra được công thức vi cầu có khả năng kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc với phương pháp bào chế đơn giản, chi phí thấp, tạo tiền đề để tiến hành nghiên cứu tiếp theo tạo ra dạng bào chế hoàn chỉnh như viên nang, viên nén.

Khảo sát các nghiên cứu về vi cầu kết dính sinh học cho thấy các nghiên cứu này thường dùng tá dược tạo vi cầu và kết dính niêm mạc dạ dày là natri alginate. Natri alginate được sử dụng trong phương pháp tạo gel qua tương tác ion nhờ khả năng tạo gel không tan trong nước với các cation đa hóa trị (phổ biến là  $\text{Ca}^{2+}$ ), đây là phản ứng của thành phần oligogluronic của các nhóm carboxyl với ion  $\text{Ca}^{2+}$  tạo thành vi cầu. Ngoài ra, natri alginate còn có khả năng kết dính niêm mạc tốt [3, 4]. Vì vậy, nghiên cứu đã lựa chọn tá dược này để xây dựng công thức sơ bộ ban đầu. Ngoài khả năng kết dính niêm mạc, vi cầu

có khả năng nổi cũng giúp dạng bào chế này tăng khả năng lưu của thuốc ở dạ dày. Vì vậy qua nghiên cứu khảo sát sơ bộ,  $\text{NaHCO}_3$  0,6% giúp vi cầu có khả năng nổi 100% sau 8h qua thử nghiệm nổi *in vitro* và tạo ra được vi cầu có hình thức đẹp nên được thêm vào thành phần công thức ban đầu.

Tiếp theo, nghiên cứu tiến hành khảo sát tỷ lệ dược chất và polyme natri alginate bằng cách thay đổi lượng dược chất phối hợp với polyme từ 1:1 - 1:5 (CT1-5) với mục đích tìm ra công thức vi cầu có hàm lượng và hiệu suất vi cầu hóa cao nhất. Kết quả cho thấy tỷ lệ 1:4 (CT4) là tốt nhất ( $\text{EE } 51,37 \pm 1,39\%$ ). Nghiên cứu của Pavani Spiram và cộng sự (2013) cũng cho kết quả EE cao nhất (67,8%) với tỷ lệ dược chất:polyme là 1:4 trong các tỷ lệ khảo sát [9].

Tá dược kết dính sinh học là một thành phần quan trọng giúp vi cầu kết dính trực tiếp trên niêm mạc dạ dày. Qua tìm hiểu các tài liệu tham khảo, nghiên cứu chọn natri alginate và Carbopol là các tá dược kết dính sinh học để thử nghiệm. Kết quả cho thấy khả năng kết dính *in vitro* tăng khi tăng nồng độ natri



alginate từ 0,8% - 2% (CT6-9). Điều này có thể do các polyme khi tiếp xúc với môi trường dịch dạ dày mô phỏng cho phép dung môi thâm nhập vào lớp polyme tạo ra gel nhớt và tăng tính bám dính sinh học; bên cạnh đó khi tiếp xúc với môi trường, bề mặt vi cầu xảy ra sự hydrat hóa và tính liên kết sinh học tăng lên do sự ion hóa của nhóm acid carboxyl và các nhóm chức khác trong polyme [10]. Hiệu suất vi cầu hóa tăng khi tăng nồng độ natri alginate từ 0,8% - 1,6% nhưng giảm khi tăng nồng độ natri alginate từ 1,6% - 2%. Do đó, chọn nồng độ 1,6% (CT8) để tiếp tục khảo sát sự kết hợp với Carbopol 934P. Kết quả cho thấy khi tăng nồng độ Carbopol 934P từ 0,1 - 0,5% (CT10-12) thì khả năng kết dính sinh học và hiệu suất vi cầu hóa tăng nhưng hiệu suất tạo vi cầu giảm do dung dịch được chất và polyme quá nhớt bám dính dụng cụ nên làm hao hụt trong quá trình bào chế. Hơn nữa, ở nồng độ Carbopol 0,5%, vi cầu biến dạng vì dung dịch được chất và polyme quá đậm đặc làm vi cầu bị kéo đuôi, không giữ được hình dạng vi cầu. Vì vậy, nghiên cứu đã chọn CT11 với natri alginate 1,6% và Carbopol 934P 0,3% để tiếp tục khảo sát.

Qua tham khảo các nghiên cứu về các tá dược kiểm soát giải phóng hay sử dụng để bào chế vi cầu, nghiên cứu tiến hành khảo sát khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro* với các tá dược như Eudragit S100, Eudragit L100, HPMC K100M. Các tá dược Eudragit S100, Eudragit L100 mặc dù hòa tan ở pH > 6 nhưng được khảo sát để xem có thể giúp thuốc giải phóng từ từ ở dạ dày do giữ được chất và làm dược chất khuếch tán dần ra khỏi vi cầu không [4]. Kết quả khảo sát cho thấy các vi cầu chứa HPMC K100M (CT18,15,19) ứng với các nồng độ 0,2%, 0,4%, 0,6% giải phóng gần 80% trong giờ đầu tiên và duy trì giải phóng đến gần 90% sau 8h, kết quả này phù hợp với đồ thị giải phóng nghiên cứu vi cầu kiểm soát giải phóng nổi-kết dính sinh học chứa Amoxicillin để diệt HP của Teerawat Sahasathian và cộng sự 2010 [6]. Ngoài ra, vi cầu chứa HPMC K100M có hiệu suất vi cầu hóa cao. Do đó, HPMC K100M là tá dược kiểm

soát giải phóng được lựa chọn. Nồng độ 0,4% tạo vi cầu hình tròn đều, không bị kéo đuôi như nồng độ 0,6% và EE% cao nhất ( $78,34 \pm 1,13\%$ ) nên được lựa chọn là công thức cuối cùng.

**Nghiên cứu đã tiến hành xây dựng quy định quy trình bào chế bằng cách lựa chọn phương pháp tạo gel qua tương tác ion vì phương pháp phù hợp với quy mô phòng thí nghiệm hiện tại, đơn giản, dễ thực hiện, chi phí thấp.** Qua tham khảo các nghiên cứu khác, nghiên cứu đã cố định các yếu tố như tốc độ khuấy, tốc độ nhỏ giọt và thời gian sấy. Sau đó, tiến hành khảo sát kích cỡ đầu kim và thời gian ngâm vi cầu, kết quả cho thấy kích cỡ đầu kim càng lớn thì hàm lượng và hiệu suất vi cầu hóa càng tăng nhưng kích cỡ lớn quá thì vi cầu có kích thước lớn, không đảm bảo kích thước micromet. Do đó, chọn kích cỡ 18G là kích cỡ đầu kim dùng để bào chế vi cầu. Mặt khác, khi khảo sát thời gian ngâm vi cầu thì vi cầu được ngâm trong 30 phút có hiệu suất vi cầu hóa cao nhất. Điều này có thể do thời gian ngâm càng lâu dẫn đến hàm lượng và hiệu suất vi cầu hóa rất thấp. Vì vậy, chọn CT15d với thông số kích cỡ đầu kim 18G và thời gian ngâm vi cầu 30 phút để xây dựng quy trình bào chế vi cầu chứa MZ.

Nghiên cứu đã đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi cầu như cảm quan, hiệu suất vi cầu hóa, khả năng kết dính *in vitro*, khả năng kiểm soát giải phóng *in vitro*. Đặc biệt kết quả hiệu suất vi cầu hóa ( $EE\ 81,36 \pm 1,08\%$ ), khả năng kết dính *in vitro* ( $81,33 \pm 0,58\%$ ) là tương đối tốt hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Lutful Amin Md. và cộng sự (2016) với EE% tốt nhất là 76,30% và khả năng kết dính *in vitro* cao nhất là 61,21% [4].

## 5. KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng được công thức và quy trình bào chế vi cầu kiểm soát giải phóng kết dính niêm mạc chứa MZ đồng thời cũng đã đánh giá được một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm bào chế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2017 19(1): 1-5.
2. Laurens H., Jasmine R., Betyna B. Predictive Effect of Helicobacter pylori in Gastric Carcinoma Development: Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Medicines* 2021 8(1): 1-17.
3. Patil P., Chavanke D. A review on ionotropic gelation method: novel approach for controlled gastroretentive

gelispheres. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012 4(4): 27-32.

4. Amin M.L., Ahmed T., Mannan M.A. Development of floating-mucoadhesive microsphere for site specific release of metronidazole. *Advanced pharmaceutical bulletin* 2016 6(2): 195-200.

5. Nohemann L., Almeida M.P., Ferrari P.C. Floating ability and drug release evaluation of gastroretentive microparticles system containing metronidazole obtained

by spray drying. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 2017 53(1): 1-13.

6. Sahasathian T., Praphairaksit N., Muangsin N. Mucoadhesive and floating chitosan-coated alginate beads for the controlled gastric release of amoxicillin. Arch Pharm Res. 2010 33(6): 889-899.

7. Ishak R. A., Awad G. A., Mortada N. D. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded alginate beads as local anti-Helicobacter pylori therapy. Journal of controlled release

2007 119(2): 207-214.

8. US-FDA. Guidance for industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997: 18.

9. Sriram P., Kamlekar D., Hazari S. Preparation and in vitro evaluation of chitosan microspheres of Eplerenone. Int J Pharm Pharm Sci. 2013 5(3): 226-229.

10. Chakraborty S. et al. Preparation, in vitro and in vivo evaluation of algino-pectinate bioadhesive microspheres: An investigation of the effects of polymers using multiple comparison analysis. Acta Pharm. 2010 60(3): 255-266.