

XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ THUỐC ĐẠN AZITHROMYCIN 100 MG

Huyền Thị Mỹ Duyên, Lê Thị Minh Ngọc*
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
*Email: htmduyen@ctump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Azithromycin (AZI) là một kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn mạnh với các chủng vi khuẩn gây bệnh trên đường hô hấp tuy nhiên độ tan trong nước kém nên sinh khả dụng thấp và vị rất đắng nên không thích hợp dạng bào chế đường uống đặc biệt là đối với trẻ em, thuốc đạn là dạng thuốc nhanh chóng được hấp thu vào tuần hoàn qua hệ thống tĩnh mạch trực tràng, đồng thời khắc phục được vị đắng của hoạt chất khi sử dụng bằng đường uống. **Mục tiêu nghiên cứu:** xây dựng được quy trình định lượng azithromycin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, xác định công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg dưới sự hỗ trợ của phần mềm thiết kế và tối ưu hóa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** hoạt chất azithromycin dihydrat, các tá dược nền sử dụng trong bào chế thuốc đạn, nghiên cứu thực nghiệm trên các công thức thiết kế để

từ đó xác định được công thức tốt nhất. **Kết quả:** đã xây dựng được quy trình định lượng azithromycin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao và công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg gồm azithromycin dihydrat (104,81 mg), PEG 4000 (740,54 mg), PEG 400 (587,13 mg), glycerin (639,37 mg), sáp ong (106,15 mg), Tween 80 (22 mg). **Kết luận:** thuốc đạn azithromycin 100 mg được nghiên cứu trên nền hệ tá dược PEG kết hợp với glycerin và tá dược thân dầu, tạo ra thuốc đạn có cấu trúc kiểu nhũ tương. Thành phẩm không tách lớp, nhiệt độ nóng chảy khoảng 48 °C và độ hòa tan trên in vitro đạt 49,5 % ở thời điểm lấy mẫu 30 phút.

Từ khóa: Azithromycin, thuốc đạn, nhiệt nóng chảy.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF FORMULATION OF SUPPOSITORY CONTAINING AZITHROMYCIN 100 MG

Huynh Thi My Duyen, Le Thi Minh Ngoc
Cantho University of Medicine and Pharmacy*

Background: Azithromycin (AZI) is an antibiotic with strong antibacterial activity against bacteria causing diseases in the respiratory tract. However, its solubility in water is poor, so the bioavailability is low. Furthermore, its taste is extremely bitter, making it unsuitable for oral dosage forms, especially for children. A suppository is a drug form that helps substances increase the absorption into the circulation through the rectal venous system and helps to overcome active ingredients' bitter tastes appearing when administered orally. **Objectives:** research on a process to quantify azithromycin by the high-performance liquid chromatography method. Development of the formulation of the suppository containing azithromycin 100 mg with the support of software for designing and optimizing. **Materials and research method:** azithromycin dihydrate, excipients, and experimental research on designed formulations. **Results:** a procedure for quantifying azithromycin by the high-performance liquid chromatography method has been established. The formulation of the suppository containing azithromycin 100 mg consisted of azithromycin dihydrate (104.81 mg), PEG 4000 (740.54 mg), PEG 400 (587.13 mg), glycerin (639.37 mg), beeswax (106.15 mg), and tween 80 (22 mg). **Conclusion:** the suppository containing azithromycin 100 mg had the base of a combination of PEGs, glycerin, and lipophilic excipients, which produces an emulsion-like structure. The finished product had no phase separation and had a melting point of about 48 °C. Also, the percentage of its in vitro solubility was 49.5 % at 30 minutes.

Keywords: Azithromycin, suppository, melting point, HPLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm khuẩn đường hô hấp như viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa, viêm phổi cộng đồng là những bệnh phổ biến ở trẻ em và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cao [10]. Azithromycin (AZI) là một kháng sinh bán tổng hợp của nhóm macrolid có hoạt tính kháng khuẩn mạnh với các chủng vi khuẩn gây bệnh trên đường hô hấp, được chấp thuận sử dụng cho trẻ em trên 6 tháng tuổi [5]. Tuy nhiên, azithromycin có độ tan trong nước kém nên sinh khả dụng theo đường uống thấp [3]. Trên thị trường đã có một số dạng bào chế dùng cho trẻ em như hỗn dịch, thuốc bột, thuốc cốm, các dạng bào chế này vừa có sinh khả dụng thấp vừa kém phù hợp cho trẻ em bởi vị rất đắng của azithromycin.

Thuốc đạn là dạng thuốc rắn dùng để đặt vào trực tràng, có sinh khả dụng tương đương với đường tiêm bắp, thích hợp cho các hoạt chất có vị đắng, phù hợp cho đối tượng trẻ em tuy nhiên dạng bào chế thuốc đạn có hạn chế là khó bảo quản ở những vùng có nhiệt độ cao đặc biệt là khí hậu ở những nước nhiệt đới như Việt Nam, nhiệt độ có lúc lên đến 40 °C [9].

Hiện tại, thuốc đạn azithromycin chưa được nghiên cứu và phát triển nhiều, từ thực trạng trên nghiên cứu “Xây dựng công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg” được thực hiện với mong muốn bào chế được dạng bào chế mới là thuốc đạn chứa azithromycin có thể chất tốt đáp ứng được với điều kiện khí hậu tại Việt Nam. Nghiên cứu thực hiện với mục tiêu sau:

- 1) Xây dựng và thẩm định qui trình định lượng azithromycin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.
- 2) Xây dựng công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hoạt chất azithromycin dihydrate: xuất xứ Ấn Độ, đạt tiêu chuẩn dược dụng. Tá dược PEG 4000, PEG 400, glycerin, sáp ong, Tween 80: xuất xứ Trung Quốc, đạt tiêu chuẩn dược dụng. Azithromycin chuẩn: viện kiểm nghiệm TP.HCM, các hóa chất dùng trong phân tích đạt tiêu chuẩn chất lượng theo quy định.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng và thẩm định qui trình định lượng azithromycin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

Dung dịch chuẩn đối chiếu: cân chính xác khoảng 10 mg azithromycin chuẩn cho vào bình định mức 10 mL. Thêm methanol đến vạch, đánh siêu âm trong 15 phút.

Dung dịch mẫu giả định: cân chính xác khoảng một lượng azithromycin dihydrat tương ứng 10 mg azithromycin và lượng tá dược vào bình định mức 50 mL, thêm nước cất đến vạch, đánh siêu âm trong 15 phút. Lọc bỏ khoảng 10 mL dịch lọc ban đầu, hút chính xác 5 mL cho vào bình định mức 10 mL, thêm methanol đến vạch, lắc đều.

Thăm dò điều kiện sắc kí tối ưu

Dựa vào cấu trúc và tính chất của azithromycin: tiến hành khảo sát với chế độ rửa giải đẳng dòng (isocratic), điều kiện sắc kí dự kiến như sau [8]:

- Hệ thống máy HPLC Hitachi L-2000, DAD L-2455.
- Pha tĩnh: cột Phenomenex Lunar RP C8 (250 mm x 4,6 mm, 5 μ m).
- Thể tích tiêm mẫu: 20 μ L.
- Tốc độ dòng: 1 mL/phút
- Nhiệt độ cột: nhiệt độ phòng
- Bước sóng phát hiện: khảo sát ở bước sóng 210 nm, 215 nm, 220 nm, 225 nm.
- Hệ dung môi pha động: metanol: nước được điều chỉnh đến pH 8,04 bằng NH₃ (80 : 20) được sử dụng thăm dò khởi đầu.

Tính tương thích hệ thống; tính đặc hiệu; Tính tuyến tính và miền giá trị; Độ chính xác, Độ đúng: thực hiện theo hướng dẫn và quy định ICH [6].

2.2.2. Xây dựng công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg

Qui trình bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg

- Vệ sinh khuôn thuốc đạn bằng ethanol 90 %. Làm lạnh khuôn.
- Xác định hệ số thay thế của tá dược, tính toán lượng tá dược.
- Cân PEG 4000, PEG 400, glycerin cho vào chén sứ, đun chảy ở 55 oC. Cân - azithromycin cho vào, khuấy đều (1)
- Cân sáp ong, Tween 80 vào chén sứ, đun chảy ở 65 oC trên bếp cách thủy (2).
- Cho từ từ (2) vào (1), khuấy đến khi đồng nhất.

- Lấy chén sứ khỏi bếp cách thủy, tiếp tục khuấy đến gần nhiệt độ đông đặc. Đổ viên cao hơn bề mặt khoảng 2 mm, để thuốc đông đặc ở nhiệt độ phòng, cắt bỏ phần thuốc thừa, sau đó cho vào tủ lạnh. Lấy thuốc ra khỏi khuôn.

Xây dựng và tối ưu hóa công thức:

Thiết kế mô hình công thức thuốc đạn bằng phần mềm Design Expert 11.0 theo mô hình D-Optimal với:

Bảng 1. Tỷ lệ các thành phần trong xây dựng mô hình công thức

Thành phần	Tỷ lệ phần trăm (%)
PEG 4000 (x ₁)	25 – 35%
PEG 400 (x ₂)	20 – 30%
Glycerin (x ₃)	30 – 40%
Sáp ong (x ₄)	5 – 10%

Các công thức được bào chế và đánh giá các thông số: khả năng tách lớp (\bar{y}_1), nhiệt độ nóng chảy (\bar{y}_2), độ hòa tan (\bar{y}_3).

Phương pháp đánh giá khả năng tách lớp: thuốc đạn được điều chế và để ổn định trong khoảng 2 giờ. Cắt đôi viên thuốc theo chiều dọc. Quan sát sự tách lớp bằng mắt thường.

Yêu cầu: không tách lớp

Phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy: sử dụng phương pháp mao quản hở (open capillary method) được mô tả trong dược điển châu Âu (EP) [2].

Mẫu được điều chế, khi gần đến nhiệt độ đông đặc, sử dụng 5 mao quản có chiều dài 75 mm, đường kính trong 1 mm nhúng vào. Cho mẫu dâng lên trong cột mao quản khoảng 10 mm. Đặt mao quản thẳng đứng ở nhiệt độ 2-8 °C trong 2 giờ.

Đánh dấu vị trí cột mẫu. Mao quản được gắn vào nhiệt kế điện tử sao cho đầu của nhiệt kế gần cột mẫu. Hệ thống này được đặt trong 1 cốc, cách đáy cốc 1 cm. Cho nước vào cốc đến chiều cao 5 cm. Đặt cốc đo vào bếp cách thủy sao cho mực nước bên ngoài cao hơn bên trong 1 cm. Điều chỉnh bếp cách thủy sao cho nhiệt độ nước trong cốc tăng lên đều đặn với tốc độ 1 °C/2 phút. Quan sát và ghi nhận kết quả khi cột mẫu bắt đầu dâng lên khỏi vạch đánh dấu. Yêu cầu: càng thấp càng tốt

Phương pháp đo độ hòa tan: tiến hành đo độ hòa tan bằng máy đo độ hòa tan sử dụng cánh khuấy với các thông số được thiết lập như sau: Thể tích dung dịch đệm pH 7,4 ± 0,1; 900 mL. Nhiệt độ: 37 ± 0,5 °C. Tốc độ cánh khuấy: 100 rpm.

Sau khoảng thời gian 30 phút, hút chính xác 5 mL dung dịch mẫu đồng thời bổ sung lượng dung dịch đệm tương đương. Mẫu được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Yêu cầu: càng cao càng tốt.

Sau khi có kết quả của các công thức sẽ làm dữ liệu đầu vào cho phần mềm tối ưu hóa BCPharSoft OPT. Sau đó thực hiện trên 03 lô (mỗi lô 100 viên) để kiểm chứng công thức tối ưu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng và thẩm định qui trình định lượng azithromycin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

Điều kiện sắc ký tối ưu

- Hệ thống máy HPLC Hitachi L-2000, DAD L-2455.
- Pha tĩnh: cột Phenomenex Lunar RP C8 (250 mm x 4,6 mm, 5 μm).
- Thể tích tiêm mẫu: 20 μL.

- Tốc độ dòng: 1 mL/phút
- Nhiệt độ cột: nhiệt độ phòng (25 °C)
- Bước sóng phát hiện: 215 nm
- Hệ pha động: ACN : MeOH : nước được điều chỉnh đến pH 8,04 bằng dung dịch NH₃ (37,5 : 55 : 7,5)

Tính tương thích hệ thống

Bảng 2. Tính tương thích hệ thống trên mẫu chuẩn

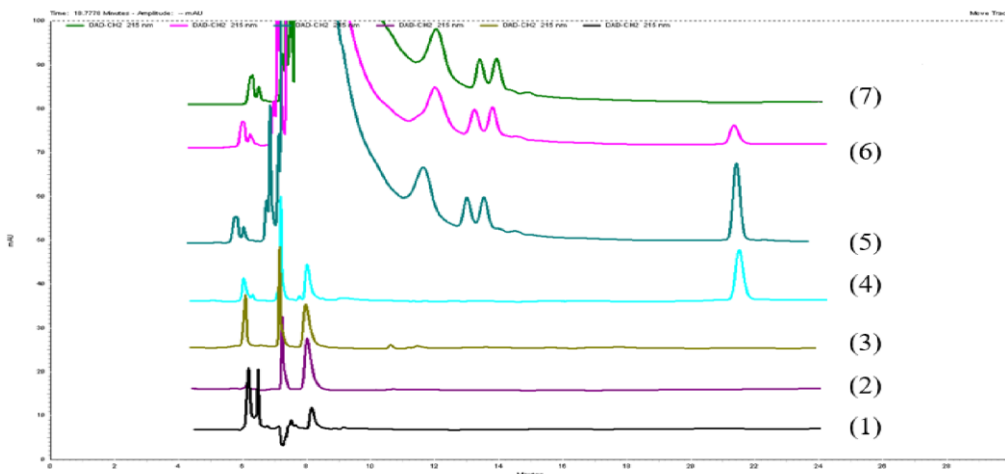
Thông số khảo sát	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6	RSD (%)
Thời gian lưu	15,467	15,465	15,470	15,501	15,467	15,495	0,104
Diện tích đỉnh	878611	909517	861841	889402	880772	870151	1,878
Hệ số bất đối	1,141	1,134	1,132	1,144	1,137	1,136	0,392
Số đĩa lý thuyết	15598	15502	15632	15516	15436	15410	0,562

Bảng 3. Tính tương thích hệ thống trên mẫu thử

Thông số khảo sát	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6	RSD (%)
Thời gian lưu	15,452	15,469	15,470	15,440	15,502	15,489	0,148
Diện tích đỉnh	455256	453111	440762	435930	441258	439231	1,792
Hệ số bất đối	1,172	1,170	1,169	1,175	1,165	1,171	0,284
Độ phân giải	1,69	1,71	1,68	1,65	1,73	1,69	1,604
Số đĩa lý thuyết	12506	12458	12926	12685	12470	12523	1,443

Nhận xét: điều kiện sắc kí được xây dựng tương thích hệ thống trong phân tích sắc kí áp dụng để định lượng azithromycin trong thuốc đạn.

Tính đặc hiệu



Hình 1. Sắc kí đồ chồng phổ mẫu trắng (7), mẫu thử (6), mẫu thử thêm chuẩn (5), mẫu chuẩn (4), pha động (3), dung môi pha mẫu (2), đệm (1)

Nhận xét: thời gian lưu của pic AZI trong mẫu thử tương ứng với mẫu chuẩn, đồng thời pha động, mẫu trắng, dung môi pha mẫu, dung dịch đệm không có các pic trùng với pic của mẫu chuẩn. Quy trình phân tích đạt tính đặc hiệu.

Tính tuyến tính, miền giá trị

Đường hồi quy mẫu thử: $y = 3057x - 32861$ ($R^2 = 0,999$)

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 46/2022

Đường hồi quy của mẫu thử đo độ hòa tan: $y = 3003x + 19657$ ($R^2 = 0,999$)

Nhận xét: $R^2 = 0,999 > 0,99$ trong khoảng nồng độ 400-1400 ppm và 30-120 ppm.

Quy trình đạt tính tuyến tính.

Độ chính xác

Bảng 4. Kết quả thẩm định độ chính xác

Mẫu	Diện tích đỉnh (mAu)	Nồng độ (ppm)	$\bar{X} = 922,67$ $SD = 3,08$ $RSD = 0,33 \%$ $n = 6, f = 5$ $t = 2,571$ $e = 3,23$ $919,44 \leq \mu \leq 925,90$
1	2779401	920	
2	2782350	921	
3	2792361	924	
4	2778930	920	
5	2788016	923	
6	2804739	928	

Nhận xét: $RSD = 0,33 \% < 2 \%$. Quy trình đạt độ chính xác.

Độ đúng

Bảng 5. Kết quả thẩm định độ đúng

Lần đo	Lượng chuẩn thêm vào (%)	Lượng chuẩn thêm vào ($\mu\text{g/ml}$)	Lượng chuẩn tìm lại được	Tỷ lệ phục hồi (%)	Tỷ lệ phục hồi trung bình (%)
1	80%	800	778,21	97,28	98,70
2	80%	800	785,04	98,13	
3	80%	800	805,42	100,68	
1	100%	1000	953,41	95,34	97,08
2	100%	1000	982,25	98,23	
3	100%	1000	976,73	97,67	
1	120%	1200	1225,38	102,12	100,03
2	120%	1200	1174,52	98,88	
3	120%	1200	1189,09	99,09	
Trung bình					98,60

Nhận xét: tỷ lệ hồi phục ở các mẫu thêm chuẩn với lượng 80%, 100%, 120% đều nằm trong khoảng 95% – 105%. Quy trình định lượng đạt độ đúng.

3.2. Xây dựng công thức bào chế thuốc đạn azithromycin 100 mg

Bảng 6. Mô hình thí nghiệm và kết quả thực nghiệm

Stt	x_1	x_2	x_3	x_4	\bar{y}_1	\bar{y}_2	\bar{y}_3
1	29,455	25,667	39,878	5	Không	47,1	40
2	25	30	35	10	Không	46,7	34
3	25	30	40	5	Không	46,1	35
4	30	20	40	10	Có	47,6	43
5	30	20	40	10	Có	47,7	42
6	31,5	30	30	8,5	Không	48,3	44
7	35	25	30	10	Không	48,9	47
8	29,361	27,198	33,442	10	Không	47,5	38
9	34,502	23,692	36,806	5	Không	48,3	45
10	33,071	24,396	33,973	8,561	Không	48,5	44
11	35	20	40	5	Không	47,9	48
12	35	30	30	5	Không	48,3	50
13	35	30	30	5	Không	48,3	49

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 46/2022

Stt	x_1	x_2	x_3	x_4	\bar{y}_1	\bar{y}_2	\bar{y}_3
14	31,622	27,689	35,689	5	Không	48,0	44
15	31,5	30	30	8,5	Không	48,2	43
16	25	26,55	40	8,45	Không	46,4	42
17	29,179	24,163	37,339	9,319	Không	47,3	36
18	25	30	40	5	Không	46,2	36
19	35	25	30	10	Không	48,8	48
20	35	20	36,269	8,731	Không	48,6	46

Các thông số tối ưu và kết quả dự đoán được thực hiện bởi phần mềm BCPharSoft OPT cho công thức dự đoán như sau:

Thông số tối ưu	Tính chất dự đoán
x_1 : 35,72 %	\bar{y}_1 : không
x_2 : 28,32 %	\bar{y}_2 : 48,17 (°C)
x_3 : 30,84 %	\bar{y}_3 : 49,75 (%)
x_4 : 5,12 %	

Bảng 7. Kết quả thực nghiệm 03 lô và kết quả dự đoán

Tính chất sản phẩm	Kết quả thực nghiệm				Kết quả dự đoán
	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Trung bình	
\bar{y}_1	không	Không	không	không	không
\bar{y}_2	47,9	47,9	47,8	47,87	48,17
\bar{y}_3	48,5	49,2	49,7	49,13	49,75

Nhận xét: so sánh giá trị trung bình thực nghiệm và giá trị dự đoán bằng T-test. Kết quả $t_m < t_l$ nên kết quả thực nghiệm thu được phù hợp với kết quả dự đoán bằng phần mềm BCPharSoft OPT.

Vậy công thức bào chế 01 viên thuốc đạn azithromycin gồm: Azithromycin dihydrat (104,81 mg), PEG 4000 (740,54 mg), PEG 400 (587,13 mg), Glycerin (639,37 mg), Sáp ong (106,15 mg), Tween (22 mg).

IV. BÀN LUẬN

Một số tài liệu nghiên cứu cho thấy AZI có cực đại hấp thu ở bước sóng 206,1 nm. Tuy nhiên, ở bước sóng này, việc phát hiện AZI sẽ bị ảnh hưởng bởi dung môi do hầu hết các dung môi sử dụng đều hấp thu ở bước sóng thấp. Vì vậy bước sóng 215 nm được sử dụng để phát hiện AZI. Kết quả cho thấy, việc định lượng AZI đạt tính chọn lọc và độ nhạy cần thiết. Hà Diệu Ly và cộng sự cũng đã định lượng AZI trong viên nén bao phim Azithral ở bước sóng 215 nm [1], bước sóng này cũng được Happiness Mollel sử dụng định lượng AZI trong thuốc đạn. Quy trình định lượng AZI 100 mg trong chế phẩm thuốc đạn bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định đạt các chỉ tiêu của một quy trình định lượng, có thể ứng dụng để định lượng AZI.

Theo nghiên cứu của Happiness Mollel [4] về khả năng giải phóng hoạt chất AZI của tá dược Witepsol trong chế phẩm thuốc đạn, thì mức độ giải phóng hoạt chất của nhóm tá dược này là rất thấp. Happiness Mollel đồng thời cũng đưa ra dữ liệu chứng tỏ sự giải phóng AZI của tá dược PEG thu được là khá cao. Những dữ liệu của Mollel cũng cho thấy khả năng giải phóng hoạt chất của PEG trọng lượng phân tử thấp có phần cao hơn PEG trọng lượng phân tử cao. Đồng thời với việc gia tăng khả năng giải phóng hoạt chất khi giảm trọng

lượng phân tử của PEG là sự giảm độ cứng của chế phẩm thu được. Từ đó cho thấy việc sử dụng PEG làm tá dược nền cho thuốc đạn AZI là lựa chọn thích hợp để tạo dạng thuốc có sinh khả dụng cao trên *in vitro*. Ngoài ra, với điều kiện khí hậu nóng ở Việt Nam thì tá dược PEG tỏ ra phù hợp hơn các dạng tá dược thân dầu. Tuy nhiên, hệ tá dược PEG tồn tại một số nhược điểm như độ cứng cao, giòn, dễ nứt khi đổ khuôn, có tính hút nước mạnh dễ gây kích ứng niêm mạc gây khó chịu cho người sử dụng. Vì vậy, phối hợp thêm glycerin và sáp ong vào công thức với mục tiêu khắc phục những nhược điểm này. Kết quả thu được cho thấy khi tăng tỉ lệ glycerin thì nhiệt độ nóng chảy của thuốc đạn giảm đáng kể.

Do chế phẩm tồn tại đồng thời pha nước và dầu nên việc đánh giá khả năng tách lớp là cần thiết. Kết quả đánh giá chế phẩm cho thấy thuốc đạn AZI giữ được độ đồng nhất, không tách lớp. Để đánh giá khả năng giải phóng hoạt chất của chế phẩm, chỉ tiêu độ hòa tan được lựa chọn cho việc xây dựng mô hình thử độ hòa tan như đã trình bày không phản ánh được đúng thực tế quá trình giải phóng hoạt chất dưới điều kiện sinh lý do lượng dịch thử độ hòa tan lớn hơn rất nhiều lần lượng dịch trực tràng. Thuốc đạn AZI có cấu trúc nhũ tương do đó sẽ giải phóng hoạt chất theo cơ chế vừa nóng chảy ở thân nhiệt vừa hút niêm dịch. Vì vậy, một thông số khác cũng được sử dụng để tối ưu hóa là nhiệt độ nóng chảy. Nhiệt độ nóng chảy thể hiện phản ứng của thuốc đạn ở nhiệt độ cơ thể, ngoài ra nó còn liên quan mật thiết đến độ cứng của thuốc đạn. Dưới tác động của sự co bóp trực tràng và nhiệt độ cơ thể 37 °C, thuốc đạn có nhiệt độ nóng chảy thấp sẽ trở nên mềm nhanh hơn và được dàn mỏng tiếp xúc với dịch trực tràng do đó khả năng giải phóng hoạt chất sẽ tăng, đồng thời ít gây khó chịu cho người sử dụng.

Khả năng giải phóng hoạt chất của các công thức đã thiết kế kém hơn so với dữ liệu thực nghiệm của Mollel trên hệ tá dược PEG. Kết quả này có thể giải thích do sáp ong được đưa vào công thức. Sự giảm khả năng giải phóng hoạt chất khi thêm các tá dược sáp vào thuốc đạn với tá dược nền PEG đã được báo cáo bởi Sharif Mohammad Shaheen trên hoạt chất Naproxen [7]. Trong nghiên cứu này, tác giả muốn khắc phục các nhược điểm của PEG nên sự giảm khả năng giải phóng hoạt chất có thể chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Đã tìm được điều kiện sắc ký tối ưu, các thông số thẩm định đều đạt theo quy định; đã xây dựng được công thức thuốc đạn azithromycin 100 mg tối ưu trên nền hệ tá dược PEG, thành phẩm có độ hòa tan trên *in vitro* 49,5 % ở thời điểm lấy mẫu 30 phút, không tách lớp và nhiệt độ nóng chảy khoảng 48 °C thích hợp bảo quản ở điều kiện khí hậu tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Diệu Ly, Dương Công Minh, Nguyễn Thị Duyên, Võ Thị Hoàng Yến (2002), “Định lượng Azithromycin trong viên bao phim Azithral bằng phương pháp HPLC với detector UV trên cột pha đảo”, *Tạp chí kiểm nghiệm thuốc*, tập 3 (9), 10-12.
2. European Pharmacopoeia Commission (2008), *European Pharmacopoeia*, 32-34.
3. Gandhi, R., et al (2002), Characterization of Azithromycin hydrates, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), pp. 175-184.
4. Happiness Mollel (2006), *Development and assessment of Azithromycin paediatric suppository formulations*, Faculty of Pharmacy, Rodes university, Grahamstown, South Africa.
5. Harris, M., et al (2011), British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, *Thorax*, 66(2), pp. ii1-ii23.
6. ICH (2005), *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*.

7. Shaheen SM., et al (2005), Application of a few Waxy materials on the realease of Naproxen from Polyethylen glycol based suppositories, *Pakistan Journal of Biological Science*, 8(12), pp.1685-1689.
 8. Zubata, P., et al (2002), A new HPLC method for azithromycin quantitation, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27(5), pp. 833-836.
 9. <http://kttvqg.gov.vn/du-bao-107/chuyen-gia-khi-tuong--nhiet-do-se-cao-ky-luc-trong-thang-tam-10022.html> (ngày truy cập: 3/11/2021).
 10. <https://hoihohapvietnam.org/detail>. (ngày truy cập: 25/1/2022).
(Ngày nhận bài: 16/11/2021 – Ngày duyệt đăng: 26/01/2022)
-