



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0002308

(51)⁷ **A61K 9/00; A61P 31/00; A61P 1/00**

(13) **Y**

(21) 2-2019-00597

(22) 18/07/2017

(67) 1-2017-02755

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/01/2019 370A

(76) **CAO THỊ THANH THẢO (VN)**

701/1 Trần Xuân Soạn, phường Tân Hưng, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh

(74) Công ty TNHH Dương và Đồng sự (DUONG & PARTNERS CO.,LTD.)

(54) **CHẾ PHẨM THUỐC DÙNG ĐỂ UỐNG NỘI TRONG DẠ DÀY CHỨA
CLARITHROMYCIN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm dùng để uống, cụ thể hơn chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin có hàm lượng từ 250mg đến 500 mg. Chế phẩm này bao gồm hoạt chất Clarithromycin có hàm lượng 250mg - 500mg và các tá dược bao gồm: tá dược tạo khung matrix kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, tá dược tạo khí như natri hydrocarbonate 5% đến 10%, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên và các tá dược khác như tá dược trơn bóng: talc và magnesi stearat, tá dược độn: acivel pH 101 ludipress, PVP với tiêu chuẩn của chế phẩm về tiềm thời nổi của chế phẩm trong dạ dày không quá 5 phút, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 12 giờ sau khi uống chế phẩm. Giải pháp hữu ích còn đề cập đến phương pháp bảo chế chế phẩm này bằng phương pháp đập trực tiếp hoặc xát hạt ướt.

Lĩnh vực kỹ thuật đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến chế phẩm thuốc dùng để uống, cụ thể hơn chế phẩm dùng để uống này chứa Clarithromycin có hàm lượng từ 250mg đến 500 mg nổi trong dạ dày. Giải pháp hữu ích cũng đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Trên đường tiêu hóa, Clarithromycin là kháng sinh trong phác đồ điều trị Helicobacter Pylori (H.P). Mục tiêu của thuốc là phải tiêu diệt vi khuẩn H.P. Tuy nhiên, vi khuẩn này nằm sâu trong lớp nhầy bảo vệ niêm mạc dạ dày. Kháng sinh Clarithromycin nhạy cảm trên lâm sàng, ở dạng bào chế thông thường tỏ ra không hiệu quả trong việc tiếp cận vi khuẩn H.P, không tiêu diệt được vi khuẩn triệt để, bệnh nhân tái phát loét nhiều lần, tăng sự đề kháng kháng sinh.

Clarithromycin ở dạng điều chế thông thường có thời gian lưu giữ thuốc tại dạ dày rất ngắn, nồng độ trị liệu của thuốc không tới được lớp màng nhầy để diệt trừ vi khuẩn. Thuốc muốn đạt tối đa hóa hiệu quả điều trị, kháng sinh phải thấm sâu vào lớp nhầy tiêu hóa, tối thiểu sự dao động nồng độ thuốc trong huyết tương, tăng cường sinh khả dụng và khá bền vững trong môi trường axit dạ dày.

Vì vậy, có một nhu cầu thiết yếu là bào chế chế phẩm thuốc có thời gian lưu giữ thuốc lâu trong dạ dày hay nói cách khác là kéo dài được thời gian phóng thích hoạt chất trong dạ dày.

Chế phẩm thuốc chứa Clarithromycin của công ty Abbot là Klacid Forte được giới thiệu là sản phẩm dùng trong điều trị chuyên biệt trong diệt trừ HP, nhưng ở dạng bào chế viên nén bao phim. Theo tài liệu công bố của công ty Abbot, viên Klacid Forte chứng minh trong khoảng thời gian 30 phút viên sẽ phóng thích hoạt chất từ 80% trở lên nhằm giúp viên tăng được nồng độ trị liệu tại nơi hấp thu. Điều đó cho thấy hạn chế của thuốc là thuốc chỉ lưu giữ tại dạ dày ở một thời gian ngắn, chưa đáp ứng phù hợp với đặc tính của vi khuẩn HP là nằm sâu trong lớp nhầy niêm mạc dạ dày, hoặc các bệnh lý cần thuốc lưu giữ lâu tại dạ dày.

[Tài liệu 1] Bằng độc quyền sáng chế số US 4,777,033 ngày 11/10/1988 đã đề cập tới chế phẩm sử dụng qua đường uống có thời gian phóng thích kéo dài. Cụ thể, chế phẩm này bao gồm một ete alkyl cellulose mạch thấp, polyacrylic axit hoặc muối dược dụng của nó, hoạt chất cùng với chất tạo bọt. Cơ chế của việc làm nổi chế phẩm để kéo dài thời gian lưu giữ chế phẩm trong dạ dày là chất tạo bọt sẽ phản ứng với dịch dạ dày sau đó CO₂ được sinh ra làm trương nở chất mang dược dụng do đó làm chế phẩm nổi trong dạ dày.

[Tài liệu 2] Bằng độc quyền sáng chế US 5651985 cấp ngày 29/07/1997 đề cập đến chế phẩm có thể kéo dài thời gian lưu giữ trong dạ dày. Cụ thể chế phẩm chứa hỗn hợp của polyvinyl-lactam và polyacrylat, có đặc điểm trương nở mạnh trong môi trường nước của dạ dày và kéo dài thời gian lưu trữ trong dạ dày. Thời gian này còn được kéo dài thêm nhờ việc bổ sung hỗn hợp sinh khí, khí sinh ra làm giảm tỷ trọng của chế phẩm do đó làm chế phẩm nổi trong dạ dày.

[Tài liệu 3] Công bố quốc tế đơn sáng chế số WO/2001/010419 ngày 15/02/2001 đề cập tới hệ thống phóng thích thuốc uống có tính năng kéo dài thời gian lưu trữ trong dạ dày bao gồm khung xốp trợ gồm ít nhất một hoạt chất, đường, chất sinh khí và chất phụ trợ được dùng.

[Tài liệu 4] Công bố quốc tế đơn sáng chế số WO/2000/015198 ngày 23/03/2000 đề cập đến chế phẩm thuốc trong dạng viên nén hoặc viên con nhộng điều khiển được việc phóng thích hoạt chất tăng hiệu quả điều trị. Cụ thể, chế phẩm bao gồm hoạt chất, chất sinh khí, chất trương nở, chất tạo nhót và polyme tạo gel. Chất tạo nhót và chất tạo gel sẽ hình thành khung gel ngậm nước giữ lại khí làm cho viên nén hoặc viên nhộng nổi trong dạ dày do đó kéo dài thời gian lưu trữ trong dạ dày, kết quả là kéo dài thời gian phóng thích hoạt chất.

Các tài liệu từ 1 tới 4 đều đề cập tới chế phẩm thuốc có khả năng nổi trong dạ dày kéo dài thời gian phóng thích hoạt chất trong dạ dày tăng hiệu quả điều trị thông qua việc sinh khí làm trương nở chất mang hoạt chất do đó làm chế phẩm nổi lên phía trên trong dạ dày và vì thế có thể kéo dài thời gian phóng thích hoạt chất trong dạ dày. Tuy nhiên, tất cả các chế phẩm này trong bản mô tả trong danh sách các hoạt chất được liệt kê đều không đề cập đến hoạt chất Clarithromycin. Thêm vào đó, cơ chế làm nổi này khá phức tạp và với công nghệ này khó làm tăng hàm lượng hoạt chất (trong khi liều hiệu quả của hoạt chất Clarithromycin thường rơi vào khoảng 200mg-400mg) do đó phải tăng số lần sử dụng lên vì vậy bệnh nhân khó có thể tuân theo phác đồ điều trị một cách dễ dàng. Theo nhận định được nêu trong bản công bố sáng chế số JP2015-0020971.

Công bố đơn sáng chế số JP2015-0020971 đề cập đến chế phẩm chứa Clarithromycin có thể nổi trong dạ dày và kéo dài thời gian phóng thích hoạt chất trong dạ dày. Tuy nhiên, cơ chế làm nổi chế phẩm trong dạ dày không sử dụng chất tạo bọt hay bất kỳ chất phụ gia nào khác, mà chỉ sử dụng tinh thể Clarithromycin và một chất mang dược dụng. Cụ thể, chế phẩm sẽ sử dụng tinh thể Clarithromycin loại O hoặc loại I và một chất mang dược dụng. Khi dung dịch bên ngoài tiếp xúc, có sự dịch chuyển pha của tinh thể Clarithromycin loại I thành tinh thể loại IV là Clarithromycin monohydrat. Khi việc tiếp xúc dung dịch này ở bề mặt chế phẩm thì nó sẽ hình thành các tinh thể hình kim. Đó là màng bao phủ các vi tinh thể hình thành trên bề mặt chế phẩm. Do màng này được tạo ra tức thời nên khí trong viên thuốc được giữ lại và ngăn chặn dung dịch xâm nhập vào chế phẩm. Nó làm trọng lực của chế phẩm nhẹ hơn do đó duy trì được việc chế phẩm nổi trong thời gian dài. Do cơ chế nổi

chế phẩm là khác với các chế phẩm đã đề cập trong các tài liệu nêu trên nên để tăng cao hiệu quả nổi thì trong quá trình sản xuất tạo hình phải chú trọng tới áp suất khi tạo hình chế phẩm để cải thiện các lỗ rỗng trong chế phẩm tăng việc giữ khí bên trong. Dựa trên cơ chế này có thể thấy rằng khó có thể kiểm soát một cách ổn định việc tạo màng tinh thể như đã đề cập ở trên khi Clarithromycin loại I chuyển pha thành loại IV khi được tiếp xúc với dung dịch bên ngoài chế phẩm do đó điều này cũng sẽ làm đặc tính nổi và thời gian phóng thích của thuốc không ổn định. Thêm vào đó, quá trình sản xuất trong thực tế cần tuân thủ nghiêm ngặt áp lực nén tạo hình chế phẩm để tạo các lỗ rỗng trong chế phẩm để có thể giữ khí bên trong chế phẩm tăng hiệu quả nổi của chế phẩm.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Do đó, mục đích của giải pháp hữu ích là khắc phục các vấn đề đã được đề cập ở trên. Cụ thể, mục đích của giải pháp hữu ích là tạo ra chế phẩm thuốc có đặc tính nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có hàm lượng điều trị hiệu quả trong chế phẩm đồng thời kiểm soát và tăng thời gian lưu chế phẩm trong dạ dày để nâng cao hiệu quả điều trị của kháng sinh Clarithromycin đối với các bệnh lý liên quan đến đường tiêu hóa, đặc biệt trong diệt trừ *Helicobacter Pylori*.

Giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm dùng để uống nổi trong dạ dày chứa clarithromycin có hàm lượng 250mg đến 500mg có khả năng tối thiểu sự dao động nồng độ thuốc trong huyết tương, tăng khả năng điều trị và khá bền vững trong môi trường axit dạ dày, có tác dụng diệt khuẩn phổ rộng và hiệu quả trong nhiễm trùng đường hô hấp.

Cụ thể hơn, giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm chứa hoạt chất clarithromycin có hàm lượng 250mg – 500mg và các tá dược bao gồm: tá dược tạo khung matrix kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, tá dược tạo khí như natri hydrocarbonate 5% đến 10%, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên và các tá dược khác như tá dược trơn bóng: talc và magnesi stearat, tá dược độn: acivel pH 101 ludipress, PVP.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm chứa hoạt chất Clarithromycin, trong đó tiêu chuẩn của chế phẩm về tiềm thời nổi của chế phẩm trong dạ dày không quá 5 phút, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 12 giờ sau khi uống chế phẩm.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích còn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa hoạt chất Clarithromycin có hàm lượng 250mg-500mg bằng phương pháp dập trực tiếp.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích còn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa hoạt chất Clarithromycin có hàm lượng 250mg-500mg bằng phương pháp xát hạt ướt.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích đề xuất chế phẩm thuốc dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin có hàm lượng 250mg – 500mg và các tá dược bao gồm: tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, tá dược tạo khí như natri hydrocarbonate 5% đến 10%, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên và các tá dược khác.

Chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin là thành phần hoạt chất chính với hàm lượng 250mg-500mg, đạt được nồng độ trị liệu của thuốc.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và chứa ít nhất một polyme trương nở như là hydroxypropyl methylcellulose, tốt hơn là được chọn từ các HPMC15cpc (hay K15M), HPMC K4M, HPMC K100M, trong đó hydroxypropyl methylcellulose là một ete cellulose không ion được sản xuất từ cellulose tự nhiên, là tá dược ảnh hưởng đến khả năng giải phóng và hấp thu dược chất trong cơ thể.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và polyme trương nở bao gồm sự kết hợp của 3 hydroxypropyl methylcellulose HPMC15cpc, HPMC K4M, HPMC K100M với hàm lượng chiếm từ 5% đến 25% trên khối lượng viên.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và chứa HPMC 15cpc, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 6% đến 15% trên khối lượng viên.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và HPMC K4M, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 12% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 4% đến 8% trên khối lượng viên.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và chứa HPMC K100M, khi được làm tá dược duy nhất được đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 11% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng 3% đến 8% trên khối lượng viên.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích, chế phẩm dùng để uống nội trong dạ dày chứa Clarithromycin và natri hydrocarbonat được đưa vào công thức làm tá dược duy nhất với lượng nằm trong khoảng 5% đến 10% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng 3% đến 6% trên khối lượng viên. Đây được coi là hàm lượng thích hợp cho việc phóng thích hoạt chất trong chế phẩm. Khi natri hydrocacbonat

được sử dụng làm tá dược sulfat duy nhất nếu hàm lượng thấp hơn 5% thì chế phẩm sẽ không đạt được đặc tính nổi trong dạ dày, hàm lượng cao hơn 10% sẽ ảnh hưởng đến hàm lượng hoạt chất được phóng thích trong dạ dày, chế phẩm thuốc sẽ không đạt được hiệu quả điều trị.

Trong dạng chế phẩm thuốc này, hoạt chất được phân tán đồng nhất trong polyme có khả năng trương nở. Bằng sự phối hợp thêm tá dược sulfat bột như carbonat, bicarbonate, v.v... tạo khả năng nổi cho hệ thống nhờ phản ứng sinh khí CO₂. Khi tá dược sulfat tiếp xúc với axit dịch vị sẽ sinh ra khí CO₂. Khí CO₂ tạo ra bị giữ lại trong khung gel trương nở làm giảm tỉ trọng của thuốc xuống nhỏ hơn tỉ trọng của dịch dạ dày làm chế phẩm thuốc nổi lên trên không bị dịch dạ dày tác động. Do đó, sẽ kéo dài thời gian hoạt chất Clarithromycin hòa tan đạt được mục đích đề ra của giải pháp hữu ích, cụ thể chế phẩm thuốc có đặc tính nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có hàm lượng điều trị hiệu quả trong chế phẩm đồng thời kiểm soát và tăng thời gian lưu chế phẩm trong dạ dày để nâng cao hiệu quả điều trị của kháng sinh Clarithromycin đối với các bệnh lý liên quan đến đường tiêu hóa, đặc biệt trong diệt trừ *Helicobacter Pylori*.

Hàm lượng của polyme trương nở, hydroxypropyl methylcellulose HPMC15cpc, HPMC K4M, HPMC K100M và tá dược sulfat sẽ ảnh hưởng đến sự phóng thích hàm lượng hoạt chất clarithromycin trong dạ dày. Điều này sẽ được thể hiện rõ hơn trong phần các ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích. Các chế phẩm đạt được kết quả thỏa đáng với tiềm thời nổi ngắn, thời gian nổi và sự kiểm soát phóng thích hoạt chất đến 12 giờ.

Giải pháp hữu ích đề xuất phương án bào chế chế phẩm dùng để uống nổi trong dạ dày theo phương pháp dập trực tiếp, cụ thể qua các công đoạn như sau:

- (a) rây nguyên liệu, tá dược qua rây 0,5 mm và cân từng chất;
- (b) trộn sơ bộ hỗn hợp 10 phút clarithromycin với hàm lượng 250mg-500mg với polyme trương nở hydroxypropyl methylcellulose HPMC15cpc, HPMC K4M, HPMC K100M với hàm lượng 25%-50% trên khối lượng viên, tá dược sulfat natri hydrocarbonate 5% đến 10% trên khối lượng viên, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên thành hỗn hợp đồng nhất;
- (c) trộn đều hỗn hợp bột trên với các tá dược còn lại trong 5 phút;
- (d) dập viên với máy dập tam sai;
- (e) bao phim bằng cách phân tán lượng bột Opadry II hoặc HPMC trong nước;
- (f) khuấy đều hỗn dịch bằng cách khuấy chân vịt trong 40 phút, cho hết lượng còn vào hỗn dịch đang khuấy, khuấy đều hỗn dịch;

(g) dùng hỗn dịch thu được ở trên tiến hành bao phim viên nhân.

Theo một phương án khác, giải pháp hữu ích đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm dùng để uống nổi trong dạ dày theo phương pháp xát hạt ướt (tạo hạt ẩm), qua các công đoạn như sau:

- (a) chuẩn bị các nguyên liệu bao gồm clarithromycin với hàm lượng 250mg-500mg với polyme trương nở hydroxypropyl methylcellulose HPMC15cpc, HPMC K4M, HPMC K100M với hàm lượng 25%-50% trên khối lượng viên, tá dược sử dụng bột natri hydrocarbonate 5% đến 10% trên khối lượng viên, axit xitric từ 3% đến 8%;
- (b) cân trộn nguyên liệu (nếu cần thiết có thể cho thêm tá dược dính phù hợp);
- (c) làm ẩm hỗn hợp bột;
- (d) xát hạt;
- (e) sửa hạt ướt;
- (f) sấy hạt;
- (g) sửa hạt khô;
- (h) trộn tá dược trơn;
- (i) tạo hạt;
- (k) dập viên.

Sau khi được bào chế, chế phẩm được đánh giá về hình dạng viên, đường kính và độ dày, độ cứng, độ mài mòn, khối lượng trung bình, độ đồng đều hàm lượng, chỉ số trương nở, thử nghiệm về tính nổi, *in - vitro* thử nghiệm độ hòa tan, *in- vitro* giải phóng hoạt chất và nghiên cứu độ ổn định ngắn hạn.

Trong thông số nén, tất cả các chế phẩm viên nén được tìm thấy đều có hình tròn dài và không vết nứt. Độ dày của viên nén thể hiện sự đồng đều khối lượng trong quá trình dập. Độ dày phụ thuộc vào kích thước chày (đường kính 18 mm) và khối lượng của một viên. Hàm lượng thuốc được tìm thấy đồng đều trong tất cả công thức và công thức đạt độ cứng và độ mài mòn thể hiện tính cơ học tốt trong phát triển công thức. Khối lượng của tất cả công thức được tìm thấy trong giới hạn được điền.

Thử nghiệm *in-vitro* (trong phòng thí nghiệm), sự nổi của viên được gây ra bởi natri bicacbonat và axit xitric mà không ảnh hưởng đến khung matrix (khung xốp trợ) được tạo bởi polyme trương nở với tiềm thời nổi ngắn hơn 180 giây và thời gian nổi lên đến 12 giờ.

Thử nghiệm *in-vitro*, các thông số độ hòa tan của các công thức clarithromycin được kiểm soát trong một khoảng thời gian 12 giờ. Các dữ liệu về giải phóng hoạt chất đã được khám phá cho các loại cơ chế phóng thích theo sau. Sự phù hợp tốt nhất với các hệ số tương quan R2 cao nhất đã được thể hiện bởi cả hai mô hình (bậc 0 và Peppas) theo sau là mô hình Higuchi cho thấy sự phóng thích thuốc thông qua cơ chế khuếch tán không theo định luật Fick. Tuy nhiên, như được chỉ ra bởi các giá trị của R2 cả hai mô hình (Peppas và bậc 0) theo sau bởi mô hình Higuchi được tìm thấy hiệu quả trong việc mô tả sự giải phóng Clarithromycin trong viên nổi.

Thử nghiệm *in - vivo* (trên cơ thể sống), khả năng nổi của viên Clarithromycin được thực hiện bằng phương pháp chụp X quang ở các khoảng thời gian khác nhau sau khi uống viên Clarithromycin có chứa Barium sulfat. Hoạt động của viên Clarithromycin trong dạ dày chó được quan sát bằng kỹ thuật chụp hình X quang. Các viên Clarithromycin thấy trong dạ dày chó đến 5h (n= 3) cho thấy xác nhận sự nổi trong dạ dày.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg và các tá dược: tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) với lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, tá dược tạo khí như NaHCO₃ 5% đến 10% hoặc axit xitric 3% đến 8% trên khối lượng viên và các tá dược khác được bào chế theo phương pháp dập thẳng như sau: Rây nguyên liệu, tá dược qua rây 0,5 mm và cân từng chất. Trộn sơ bộ hỗn hợp 10 phút Clarithromycin với HPMC, NaHCO₃ thành hỗn hợp đồng nhất. Trộn đều hỗn hợp bột trên với các tá dược còn lại trong 5 phút. Dập viên với máy dập tâm sai. Sau đó tiến hành bao phim bằng cách phân tán lượng bột Opadry II hoặc HPMC trong nước. Khuấy đều hỗn dịch bằng cách khuấy chân vịt trong 40 phút, cho hết lượng còn vào hỗn dịch đang khuấy, khuấy đều hỗn dịch. Dùng hỗn dịch này tiến hành bao phim viên nhân. Viên bao phim thu được tiến hành khảo sát các tiêu chuẩn của viên. Trong đó, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 95 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37 °C, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút lớn nhất là 8,5% - 15%, 2 giờ là 20% – 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 2:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg và các tá dược: tá dược tạo khí như NaHCO₃ 5% đến 10% hoặc axit xitric 3% đến 8%, tá dược dính như PVP với lượng từ 2% đến 5% trên khối lượng viên và các tá dược khác được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Độ cứng của viên là 108-117N, tiềm thời nổi là

71 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37 °C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 13,28%, 2 giờ là 33 % và 12 giờ là 96,95%.

Ví dụ 3:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg và các tá dược: tá dược tạo khí như NaHCO₃ 5% đến 10% hoặc axit xitric 3% đến 8%, tá dược độn Avicel pH 101 từ 15 – 20% trên khối lượng viên và các tá dược khác được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Độ cứng của viên là 109 -115N, tiềm thời nổi từ 54 – 73 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 13,85%; 2 giờ là 25,89 % và 12 giờ là 95%.

Ví dụ 4:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg và các tá dược: tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) với lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, tá dược đa năng ludipress (dính và độn) với lượng từ 10 đến 15% trên khối lượng viên và tá dược khác được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Độ cứng của viên từ 100 – 120N, tiềm thời nổi là 107 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 12,52%, 2 giờ là 31,21% và 12 giờ là 98,62%.

Ví dụ 5:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg và các tá dược: tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) với lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên (trong đó HPMC K100M tăng thêm 5% so với ví dụ 1, 2, 3) và các tá dược khác được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Độ cứng của viên từ 100 – 120N, tiềm thời nổi là 124 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 6,78%, 2 giờ là 18,06% và 12 giờ là 88,35%.

Ví dụ 6:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg trong đó HPMC 15cpc, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 6% đến 15% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Khi chỉ có HPMC 15cpc làm tá dược duy nhất, độ cứng của viên 100 - 120N, Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 7% - 14%, 2 giờ là 14%-16,5% và 12 giờ: 54%-62%. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 95 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là $\leq 15\%$, 2 giờ là 20% – 35% và 12 giờ là $> 85\%$.

Ví dụ 7:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg trong đó HPMC K4M, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 12% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 4% đến 8% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Khi chỉ có HPMC K4M làm tá dược duy nhất, độ cứng của viên 100 -120N, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 4,5% - 8%, 2 giờ là 11%-14% và 12 giờ là 58% - 75%. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 95 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là $\leq 15\%$, 2 giờ là 20% – 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 8:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg, trong đó Natri hydrocarbonate được đưa vào công thức làm tá dược duy nhất với lượng nằm trong khoảng 5% đến 10% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng 3% đến 6% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Khi chỉ có NaHCO₃ làm tá dược duy nhất, độ cứng của viên 100 -120N, thời gian nổi 105 giây. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 70 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ trong khoảng 15% – 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 9:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg, trong đó axit xitric được đưa vào công thức làm tá dược sủi với tá dược sủi khác với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 6% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 1. Độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 70 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ là 15% – 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 10:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 500 mg, được bào chế theo phương pháp dập thẳng như mô tả trong ví dụ 1, và theo phương pháp xát hạt ướt. Độ cứng viên: 100-120N (dập thẳng), 200-220N (xát hạt ướt), tiềm thời nổi là 95 giây (dập thẳng), 38 giây (xát hạt ướt) được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó tiêu chuẩn cơ sở % độ giải phóng hoạt chất của phương pháp dập thẳng ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ trong khoảng 15% – 35% và 12 giờ là trên 85%, với phương pháp xát hạt ướt thì 1 giờ trong khoảng 10% - 20%, 4 giờ khoảng 25%-45% và 12 giờ là trên 75%.

Ví dụ 11:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg và các tá dược: tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) với lượng từ 5% đến 35% trên khối lượng viên, tá dược tạo khí như NaHCO₃ 5% đến 10% hoặc axit xitric 3% đến 8% trên khối lượng viên và các tá dược khác được bào chế theo phương pháp dập thẳng như sau: Rây nguyên liệu, tá dược qua rây 0,5 mm và cân từng chất. Trộn sơ bộ hỗn hợp 10 phút clarithromycin với HPMC, NaHCO₃ thành hỗn hợp đồng nhất. Trộn đều hỗn hợp bột trên với các tá dược còn lại trong 5 phút. Dập viên với máy dập tâm sai. Sau đó tiến hành bao phim bằng cách phân tán lượng bột Opadry II hoặc HPMC trong nước. Khuấy đều hỗn dịch bằng cách khuấy chân vịt trong 40 phút, cho hết lượng còn vào hỗn dịch đang khuấy, khuấy đều hỗn dịch. Dùng hỗn dịch này tiến hành bao phim viên nhân. Viên bao phim thu được tiến hành khảo sát các tiêu chuẩn của viên. Trong đó, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 75 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ là 15% – 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 12:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg và các tá dược: tá dược tạo khí như NaHCO_3 5% đến 10% hoặc axit xitric 3% đến 8%, tá dược dính như PVP với lượng từ 2% đến 5% trên khối lượng viên và các tá dược khác được bào chế như mô tả trong ví dụ 11. Độ cứng của viên là 108-117N, tiềm thời nổi là 71 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 11,28%, 2 giờ là 32,73 %, 12 giờ là trên 94,35%.

Ví dụ 13:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg trong đó HPMC 15cpc, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 6% đến 15% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 11. Khi chỉ có HPMC 15cpc làm tá dược duy nhất, độ cứng của viên 100 - 120N, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 24 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 7,5%, 2 giờ trong khoảng 12% - 16% và 12 giờ trong khoảng 42,5% - 54%. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 - 120N, tiềm thời nổi là 58 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ là 15 - 35% và 12 giờ là trên 85%.

Ví dụ 14:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg trong đó HPMC K4M, khi được làm tá dược duy nhất đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 12% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 4% đến 8% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 11. Khi chỉ có HPMC K4M làm tá dược duy nhất, độ cứng của viên 100 -120N, lượng Clathrimocyn hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 24 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút là 6,5%, 2 giờ là 10,8% - 15,5% và 12 giờ trong khoảng 40% - 51%. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 - 120N, tiềm thời nổi là 65 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ trong khoảng 15% - 35% và 12 giờ trên 85%.

Ví dụ 15:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg, trong đó Natri hydrocarbonate được đưa vào công thức làm tá dược sủi duy nhất với lượng nằm trong khoảng 5% đến 10% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng 3% đến 6% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 11. Khi chỉ có NaHCO_3 làm tá dược sủi duy nhất, độ cứng của viên 100 -120N, tiềm thời nổi 75 giây. Trong khi đó, khi kết hợp với các tá dược khác, độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 65 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất 15%, 2 giờ trong khoảng 15% – 35% và 12 giờ trên 85%.

Ví dụ 16:

Chế phẩm thuốc dùng để uống nổi trong dạ dày chứa Clarithromycin có mặt với hàm lượng 250 mg, trong đó axit xitric được đưa vào công thức làm tá dược sủi với tá dược sủi khác với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 6% trên khối lượng viên được bào chế như mô tả trong ví dụ 11. Độ cứng viên là 100 – 120N, tiềm thời nổi là 60 giây được thực hiện trong môi trường HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, lượng Clarithromycin hòa tan được kiểm soát ở ít nhất 3 thời điểm trong khoảng thời gian 30 phút đến 12 giờ sau khi uống thuốc, trong đó % độ giải phóng hoạt chất ở 30 phút cao nhất là 15%, 2 giờ trong khoảng 15% – 35% và 12 giờ trên 85%.

Trong thực tế, nghiên cứu đánh giá dược động học của thuốc và khả năng nổi của chế phẩm Clarithromycin trong dạ dày được tiến hành trên chó và quan sát 24 giờ. Liều như bào chế ở ví dụ 1 được chọn để nghiên cứu. 12 con chó lai giống đực khỏe mạnh nặng từ 11,2 đến 12,9 kg chia thành 2 nhóm.

Nhóm 1 (đánh giá khả năng nổi): bao gồm 4 con được cho nhịn ăn qua đêm, không tiếp xúc với thức ăn ít nhất 12 giờ, nhưng chúng được tự do uống nước. Trong suốt quá trình thí nghiệm, chúng được đặt trong 1 thiết bị kiểm chế, để duy trì thể đứng bình thường nhưng không gây xáo trộn.

Thuốc viên nổi có chứa barisulfat (thay 10% Clarithromycin bằng BaSO_4) được cho uống bằng cách đặt vào phần sau của lưỡi chó để chúng không bị vỡ hoặc bị nhai trước khi nuốt. Sau đó cho chúng uống với 250 ml nước ngay lập tức. Chó được thực hiện trong một tư thế đứng hoặc nằm nghiêng. Tại thời điểm khác nhau (30 phút, 1 giờ, 2, 4, 6, 8, 12, 24 giờ), tiến hành chụp X quang chó và một phim X quang dạ dày rỗng của chó trước khi uống thuốc. Khoảng cách từ nguồn nguồn X quang và chó không đổi trong tất cả hình chụp do đó sự quan sát di động của viên nổi Clarithromycin được dễ dàng và đồng thời các thông số trên máy X-quang được giữ không đổi trong suốt quá trình thử nghiệm.

Nhóm 2 (đánh giá dược động học): bao gồm 8 con được cho nhịn ăn qua đêm, không tiếp

xúc với thức ăn ít nhất 12 giờ, nhưng được tự do uống nước. Chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 4 con. Một nhóm được cho uống các viên nổi chứa 500 mg Clarithromycin một lần một ngày và một nhóm khác uống viên thương mại chứa Clarithromycin 500 mg. Đối với nhóm thử nghiệm, mẫu máu (khoảng 2 ml) được thu thập từ tĩnh mạch chân trước và được đặt trong ống ly tâm heparin vào các thời điểm 30 phút, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 và 24 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với nhóm chó dùng thuốc đối chứng, các mẫu máu tương tự đã được thực hiện trước và sau đó 30 phút, 1, 2, 4, 6, 8, 10, và 12 giờ sau mỗi liều. Xử lý mẫu máu để tách huyết tương bằng cách ly tâm trong 10 phút với 4000 rpm, sau đó lấy dịch huyết tương ở lớp trên và bảo quản ở -20°C cho đến khi mang đi phân tích.

Thể trọng, lượng tiêu thụ thức ăn, lượng tiêu thụ nước, bao gồm việc thăm định chung và các nghiên cứu sinh hóa như đếm tế bào máu, bạch cầu axit, SGOT & SGPT, bilirubin huyết thanh, ure huyết thanh và creatinin huyết thanh được kiểm tra thường xuyên.

Không có sự khác biệt đáng kể về sự tăng trưởng hoặc thể trọng cuối đạt được trong các nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng. Lượng thức ăn tiêu thụ cho thấy không có thay đổi về sự thèm ăn. Lượng nước tiêu thụ cũng không có khác biệt đáng kể đối với động vật thử nghiệm so với nhóm đối chứng. Độ nhanh nhẹn của các động vật là bình thường và không có các đặc điểm rõ ràng về sự kích thích hoặc trầm cảm được nhận thấy.

Các mức glucoza huyết thanh, cholesterol huyết thanh, GOT huyết thanh, GPT huyết thanh hoặc ure huyết thanh đo được ở chó không cho thấy bị thay đổi đáng kể trong nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng. Các mức creatinin huyết thanh cũng không thay đổi trong bất kỳ nhóm nào. Kiểm tra tiền sử bệnh tất cả cơ quan và kiểm tra bằng kính hiển vi gan, thận, phổi và tim không có bất kỳ sự thay đổi rõ ràng nào. Các tá dược dùng trong các chế phẩm này không gây ra bất kỳ tác động độc nào cho các động vật đã được nghiên cứu.

Nghiên cứu này khuyến cáo rằng việc điều trị bằng chế phẩm viên nổi chứa Clarithromycin không có độc tính so với đối chứng âm tính.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm thuốc dùng để uống nội trong dạ dày chứa:
hoạt chất Clarithromycin có hàm lượng 250 mg đến 500 mg,
và các tá dược:
tá dược kiểm soát sự phóng thích Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 15cpc, K4M, K100M) lượng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên,
tá dược tạo khí như natri hydrocarbonate 5% đến 10%, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên,
và các tá dược khác như ludipress, PVP.
2. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm 1, trong đó các HPMC được chọn là các HPMC 15cpc (hay K15M), HPMC K4M, HPMC K100M với lượng chiếm từ 5% đến 25% trên khối lượng viên.
3. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó chế phẩm chứa một hoặc nhiều loại HPMC khác nhau được dùng để kết hợp, nhằm kiểm soát sự phóng thích hoạt chất của thuốc.
4. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó HPMC 15cpc, khi được làm tá dược duy nhất được đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 6% đến 15% trên khối lượng viên.
5. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó HPMC K4M, khi được làm tá dược duy nhất được đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 12% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 4% đến 8% trên khối lượng viên.
6. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó HPMC K100M, khi được làm tá dược duy nhất được đưa vào công thức với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 11% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng từ 3% đến 8% trên khối lượng viên.
7. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó natri hydrocarbonate được đưa vào công thức làm tá dược sử dụng duy nhất với lượng nằm trong khoảng 5% đến 10% trên khối lượng viên, và khi được sử dụng chung với tá dược khác trong khoảng 3% đến 6% trên khối lượng viên.

8. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó axit xitric được đưa vào công thức làm tá dược sủi với tá dược sủi khác với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 6% trên khối lượng viên.
9. Chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 được thực hiện tạo viên bằng phương pháp dập trực tiếp hoặc phương pháp xát hạt ướt.
10. Phương pháp bào chế chế phẩm thuốc dùng để uống theo điểm 9, trong đó nguyên liệu bao gồm Clarithromycin có hàm lượng 250mg-500mg, tá dược kiểm soát sự phóng thích thuốc được chọn từ HPMC 15cpc, HPMC K4M, HPMC K100M chiếm 5%-25% trên khối lượng viên, chất tạo khí sủi bọt được chọn từ natri hydrocarbonat 5% đến 10%, axit xitric từ 3% đến 8% trên khối lượng viên, và các tá dược thích hợp khác.