



# Đánh giá sinh khả dụng *in vivo* của famotidine từ vật liệu mạng lưới 3D-nano-cellulose nạp famotidine được tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong một số môi trường nuôi cấy

Nguyễn Xuân Thành

Viện Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2

Nhận ngày 20 tháng 6 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 07 tháng 11 năm 2018; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 12 năm 2018

**Tóm tắt:** Mạng lưới cấu trúc 3D-nano-cellulose (M3NC) có nhiều ứng dụng trong lĩnh vực y sinh và các hệ thống phân phối thuốc tiên tiến. Vật liệu M3NC tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong môi trường chuẩn (M3NC-MTC), nước dừa (M3NC-MTD) và nước vo gạo (M3NC-MTG) được nạp famotidine bằng phương pháp hấp thụ thu được các M3NC vận tải thuốc để khảo sát sinh khả dụng *in vivo* của thuốc. Nghiên cứu sinh khả dụng của vật liệu M3NC nạp famotidine được thực hiện trên thỏ và định lượng famotidine trong mẫu huyết tương bằng phương pháp HPLC. Kết quả cho thấy các loại vật liệu M3NC nạp famotidine có thể tạo hệ vận tải thuốc giải phóng kéo dài, trong đó thời gian giải phóng kéo dài của vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine và M3NC-MTD nạp famotidine cao hơn vật liệu M3NC-MTG nạp famotidine. Sinh khả dụng *in vivo* của vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine là 172%, M3NC-MTD nạp famotidine là 159%, M3NC-MTG nạp famotidine là 131% so với viên nén famotidine trên thị trường. Các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đã làm tăng sinh khả dụng của famotidine so với viên nén famotidine thương mại.

**Từ khóa:** *Acetobacter xylinum*, famotidine, giải phóng kéo dài, mạng lưới 3D-nano-cellulose (M3NC), sinh khả dụng *in vivo*.

## 1. Mở đầu

Famotidine là một trong số các loại thuốc đường tiêu hóa dùng qua đường tiêm hoặc uống, hòa tan được trong axit, rất ít tan trong nước. Thuốc có tác dụng làm giảm tiết dịch vị nhờ cơ chế đối kháng với histamine tại thụ thể  $H_2$  ở các vách tế bào niêm mạc dạ dày, làm

giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl của dịch vị, làm lành các vết loét dạ dày,... Tuy nhiên, sinh khả dụng của famotidine thấp (khoảng 40 – 45%) đã làm giảm tác dụng dược lý của nó [1]. Các nghiên cứu hiện nay tập trung cải thiện công thức và quy trình bào chế nhằm tạo chế phẩm có độ hòa tan cao, cải thiện sinh khả dụng của thuốc [1, 2]. Mạng lưới 3D-nano-cellulose (M3NC) được tạo ra bởi vi khuẩn *Acetobacter xylinum* (*A. xylinum*) có cấu trúc hóa học rất giống cellulose của thực vật nhưng có một số tính chất hóa lý đặc biệt như đường kính sợi

\* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-912478845.

Email: [nguyentuanh@hpu2.edu.vn](mailto:nguyentuanh@hpu2.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4103>

nhỏ (cỡ nanomet), độ tinh khiết cao, độ polymer hóa lớn, độ bền cơ học và khả năng thấm hút nước cao,... Vì vậy, vật liệu M3NC được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực công nghệ. Trong lĩnh vực y học, M3NC được nghiên cứu dùng làm tá dược, mặt nạ dưỡng da, mạch máu nhân tạo, màng sinh học trị bỏng và đặc biệt sử dụng làm hệ vận tải và phân phối thuốc [3]. Huang và các cộng sự đã sử dụng M3NC được lên men từ môi trường chuẩn (Hestrin – Schramm [9]) dùng cho vận tải và phân phối berberine *in vitro* [4]. Kết quả nghiên cứu khác cho thấy M3NC được lên men từ môi trường chuẩn có tiềm năng làm hệ vận tải và phân phối thuốc qua đường uống [3]. Satishbabu và các cộng sự đánh giá hệ thống giải phóng thuốc chậm của famotidine dựa trên dầu gan cá thu kết hợp với hạt calcium alginate [5]. Anraku và các cộng sự đã nghiên cứu giải phóng chậm của famotidine từ viên nén: chitosan/sulfobutyl ether  $\beta$  – cyclodextrin composites [6]. Zhu và các cộng sự đã nghiên cứu thiết kế hệ thống phân phối thuốc làm tăng sinh khả dụng của famotidine trên chuột cống [1]. Maday và các cộng sự đã đánh giá chức năng axit của carboxymethyl – beta – cyclodextrin trong việc cải thiện sự ổn định hóa học, sinh khả dụng đường uống và hương vị đắng của famotidine [7]. Fahmy và các cộng sự đã đánh giá tỉ lệ giải phóng thuốc famotidine thông qua xây dựng viên liquisolid trên cả *in vitro* và *in vivo* [8]. Vật liệu M3NC có khả năng hấp thụ và giải phóng thuốc khác nhau khi được tạo ra từ *A. xylinum* trong các loại môi trường dinh dưỡng khác nhau như: môi trường chuẩn (MTC) [3, 4, 9, 10, 11], nước dừa (MTD) [11, 12, 13], nước vo gạo (MTG) [11, 12, 13],... Nghiên cứu này nhằm đánh giá sinh khả dụng *in vivo* của famotidine từ vật liệu M3NC nạp famotidine được tạo ra từ *A. xylinum* trong môi trường chuẩn (MTC), nước dừa (MTD) và nước vo gạo (MTG).

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Hóa chất và trang thiết bị

Vật liệu và hóa chất: Famotidine 99,5% (Sigma - Mỹ); viên nén famotidine (FAMSYN-20, Haryana - Ấn Độ); cao nấm men (Mỹ); pepton (European Union); methanol, acetonitril, natri acetat trihydrat, triethylamin, acid acetic băng,... (Merck); các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn dùng trong sắc ký và phân tích.

Trang thiết bị: Cân phân tích (Sartorius, Thụy Sĩ); khuấy từ gia nhiệt (IKA, Đức); máy lắc tròn tốc độ chậm (Orbital Shakergallenkump, Anh); máy lắc (Lab companion, SKF-2075, Hàn Quốc); tủ sấy, tủ ẩm (Binder, Đức); buồng cấy vô trùng (Haraeus); nồi hấp khử trùng (HV-110/HIRAIAMA, Nhật Bản); máy sắc ký lỏng (Acquity UPLC HClass, kết hợp khối phổ Xevo TQD, Waters, Mỹ); thiết bị lắc (xor Vortex ZX3, Velp Scientifica, Mỹ); thiết bị lắc xoay ngang (Reciprocating Shaking 3006, GFL, Đức); thiết bị bốc hơi dung môi ở áp suất giảm (Centrivap solvent system, Labconco, Mỹ); tủ lạnh sâu (MDF 236, Sanyo, Nhật).

### 2.2. Chủng vi khuẩn, môi trường nuôi cấy và động vật thí nghiệm

Chủng vi khuẩn: Vi khuẩn *Acetobacter xylinum* được phân lập và nuôi cấy tại phòng sạch Vi sinh – Động vật, Viện Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng - Trường ĐHQG Hà Nội 2.

Môi trường nuôi cấy [9, 10, 11]: Môi trường chuẩn (MTC) gồm glucose (20 g), pepton (5 g), diamoni photphat (2,7 g), cao nấm men (5 g), acid citric (1,15 g), nước cất 2 lần (1000 mL); môi trường nước dừa già (MTD) gồm glucose (20 g), pepton (10 g), diamoni photphat (0,5 g), amoni sulfat (0,5 g), nước dừa già (1000 mL); môi trường nước vo gạo (MTG) gồm glucose (20 g), pepton (10 g), diamoni photphat (0,5 g), amoni sulfat (0,5 g), nước vo gạo (1000 mL).

Động vật thí nghiệm: Thỏ trắng khỏe mạnh, khối lượng khoảng 2,5-2,7 kg, 3-3,5 tháng tuổi, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được cung cấp từ

Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Thỏ được cho thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất một tuần và cho nhịn đói 12 giờ, chỉ uống nước trước khi thí nghiệm.

### 2.3. Tạo vật liệu M3NC nạp famotidine dùng đánh giá sinh khả dụng *in vivo*

Lên men thu M3NC từ 3 môi trường theo 6 bước [11]: Chuẩn bị môi trường; Hấp khử trùng môi trường ở 113 °C trong 15 phút; Lấy môi trường ra khử trùng bằng tia UV trong 15 phút rồi để nguội; Bổ sung 10% dịch giống và lắc cho giống phân bố đều trong dung dịch; Chuyển dịch sang dụng cụ nuôi cấy theo kích thước nghiên cứu (buồng nuôi cấy tế bào 24 giếng d1,5 cm), dùng gạc vô trùng bịt miệng dụng cụ, đặt tĩnh trong 10-14 ngày ở 28 °C; Thu vật liệu M3NC thô và xử lý tinh sạch M3NC trước khi nạp thuốc. Vật liệu M3NC có đường kính 1,5 cm với độ dày 1 cm được nạp famotidine theo điều kiện tối ưu trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi [10, 11].

### 2.4. Nghiên cứu sinh khả dụng *in vivo* của famotidine giải phóng từ M3NC nạp thuốc

Thiết kế thí nghiệm: 12 thỏ thí nghiệm được chia thành 04 nhóm (n = 3 cho mỗi nhóm). Mỗi thỏ cho uống 01 viên chế phẩm hoặc 01 viên nén với liều đơn có nồng độ 20 mg/thỏ: nhóm 1 (viên nén famotidine thương mại), nhóm 2 (chế phẩm M3NC-MTC nạp thuốc), nhóm 3 (chế phẩm M3NC-MTD nạp thuốc), nhóm 4 (chế phẩm M3NC-MTG nạp thuốc).

Phương pháp lấy mẫu: Sau khi cho thỏ dùng thuốc lần lượt lấy mẫu máu thỏ vào thời gian trước khi dùng thuốc (mẫu trắng không có dược chất), sau đó lấy máu lần lượt từ 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau dùng thuốc [14]. Chọn tĩnh mạch thích hợp, máu được lấy ở sau tai thỏ. Dùng mũi kim đã sát khuẩn trích tĩnh mạch sau tai thỏ, hứng máu vào ống nghiệm có chứa sẵn chất chống đông máu (EDTA). Ngay sau khi lấy, mỗi mẫu máu được lắc nhẹ nhàng để đảm bảo trộn hoàn toàn với các thuốc chống đông máu và ngay lập tức ly tâm ở 5000 rpm trong 10 phút ở 4 °C để

tách huyết tương. Huyết tương (plasma) nổi sẽ được chuyển sang ống sạch và tiến hành phân tích [14].

Định lượng famotidine trong huyết tương thỏ bằng phương pháp HPLC: Khảo sát điều kiện sắc ký, quy trình xử lý mẫu và thẩm định phương pháp phân tích được thực hiện theo kết quả nghiên cứu trước đây của chúng tôi [15]. Chúng tôi đã khảo sát, tối ưu hóa các điều kiện sắc ký và lựa chọn được các điều kiện như sau: Cột là cột thép không gỉ C18 (15 cm x 4,6 cm, 5 μm); Tốc độ: 1,2 mL/phút; Detector: 275 nm; Nhiệt độ: 40 °C; Thể tích tiêm: 50 μL; Pha động: Đệm pH 6,0 (Hoà tan 13,6 g natri acetat trihydrat trong 750 mL nước. Thêm 1 mL triethylamin, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng, pha loãng với nước đến 1000 mL) – acetonitril = 90:10. Quy trình xử lý mẫu: Hút 1 mL huyết tương thỏ tại các thời điểm nghiên cứu (ly tâm khoảng 3 mL máu thỏ 7000 vòng/phút trong 10 phút thu lấy dịch nổi) vào 1 mL methanol, trộn đều. Ly tâm 7000 vòng/phút trong 10 phút thu dịch nổi, tiêm 50 μL vào hệ thống HPLC.

### 2.5. Các thông số đánh giá sinh khả dụng *in vivo*

Nồng độ cực đại ( $C_{max}$ ), thời gian đạt nồng độ cực đại ( $T_{max}$ ), diện tích dưới đường cong (AUC), thời gian bán hủy của thuốc ( $t_{1/2}$ ).

$$SKD_{\text{tương đối}} = \frac{AUC_{\text{thu}} \times D_{\text{chuan}}}{AUC_{\text{chuan}} \times D_{\text{thu}}} \times 100 \quad (1).$$

Trong công thức 1:  $AUC_{\text{thu}}$  là diện tích dưới đường cong của thuốc thử;  $AUC_{\text{chuan}}$  là diện tích dưới đường cong của thuốc đối chiếu;  $D_{\text{thu}}$  là liều sử dụng của thuốc thử;  $D_{\text{chuan}}$  là liều sử dụng của thuốc đối chiếu. Nếu chế phẩm thử có  $SKD = 80 - 125\%$  so với chế phẩm đối chiếu sẽ được coi là tương đương sinh học với chế phẩm đối chiếu [16].

### 2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích, xử lý thông qua phần mềm Microsoft Excel 2010 và được biểu diễn dưới dạng “số trung bình ± độ lệch chuẩn”. Kiểm định giả thiết về giá trị trung bình của hai mẫu bằng cách sử dụng test thống kê. Những

khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ . Các thông số dược động học được tính toán, xử lý bằng chương trình bổ sung cho phân tích dữ liệu trong Microsoft Excel (PKSolver) [17].

### 3. Kết quả và bàn luận

Quy trình phân tích famotidine trong huyết tương thỏ đã được chúng tôi xây dựng và công bố [15] bao gồm phương pháp xử lý mẫu và phương pháp phân tích bằng HPLC. Qua khảo sát, chúng tôi đã chọn được dung môi pha mẫu là methanol, các điều kiện phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao phù hợp về cột, pha động, detector, tốc độ dòng, thể tích tiêm mẫu cho phép phân tích famotidine trong huyết tương thỏ

với giới hạn phát hiện nhỏ 0,0644  $\mu\text{g/mL}$  và giới hạn định lượng là 0,212  $\mu\text{g/mL}$  [15].

Quy trình định lượng famotidine trong huyết tương thỏ đã được thẩm định về tính đặc hiệu, độ tuyến tính, khoảng xác định, giới hạn xác định, giới hạn định lượng, độ đúng, độ lặp lại, độ chính xác trung gian. Các kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp phù hợp để định lượng famotidine trong huyết tương thỏ [15].

Các mẫu huyết tương thỏ thu được sau khi cho uống 3 loại vật liệu M3NC nạp famotidine và viên nén famotidine với cùng nồng độ 20 mg/thỏ [18, 19] được xử lý và định lượng theo phương pháp mô tả trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi [15]. Kết quả xác định nồng độ famotidine trong huyết tương thỏ sau khi uống 3 loại vật liệu M3NC nạp thuốc và viên nén famotidine được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ famotidine trong huyết tương thỏ sau khi uống 3 loại vật liệu M3NC nạp famotidine và viên nén famotidine thương mại cùng nồng độ 20 mg/thỏ ( $n = 3$ )

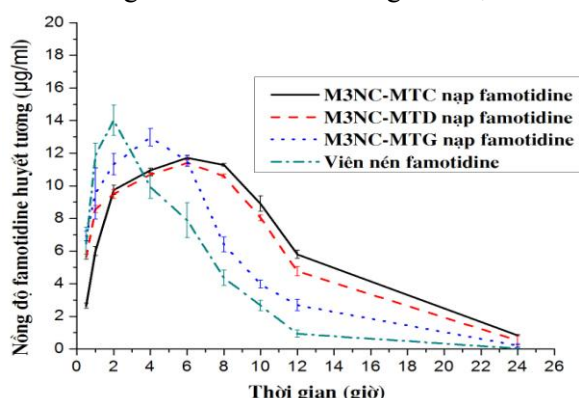
Thời gian (giờ)	M3NC-MTC nạp famotidine ( $\mu\text{g/mL}$ )	M3NC-MTD nạp famotidine ( $\mu\text{g/mL}$ )	M3NC-MTG nạp famotidine ( $\mu\text{g/mL}$ )	Viên nén ( $\mu\text{g/mL}$ )
0,5	$2,641 \pm 0,154$	$5,641 \pm 0,154$	$6,917 \pm 0,292$	$6,479 \pm 0,979$
1	$6,006 \pm 0,278$	$8,567 \pm 0,220$	$9,520 \pm 1,565$	$11,860 \pm 0,760$
2	$9,751 \pm 0,286$	$9,504 \pm 0,279$	$11,318 \pm 0,656$	$14,015 \pm 0,933$
4	$10,946 \pm 0,146$	$10,687 \pm 0,082$	$12,972 \pm 0,526$	$9,931 \pm 0,711$
6	$11,723 \pm 0,138$	$11,410 \pm 0,190$	$11,518 \pm 0,332$	$7,887 \pm 1,068$
8	$11,274 \pm 0,086$	$10,604 \pm 0,102$	$6,410 \pm 0,456$	$4,364 \pm 0,463$
10	$8,906 \pm 0,465$	$8,037 \pm 0,182$	$3,974 \pm 0,245$	$2,666 \pm 0,319$
12	$5,804 \pm 0,244$	$4,761 \pm 0,288$	$2,689 \pm 0,343$	$0,933 \pm 0,218$
24	$0,834 \pm 0,047$	$0,517 \pm 0,277$	$0,207 \pm 0,103$	$0,031 \pm 0,006$

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy, vào các thời điểm khảo sát đầu, nồng độ famotidine trong huyết tương thỏ tăng chậm ở thỏ uống M3NC-MTC nạp famotidine hoặc M3NC-MTD nạp famotidine, nhưng tăng nhanh ở thỏ uống M3NC-MTG nạp famotidine hoặc viên nén famotidine thương mại. Ở đa số các thời

điểm, nồng độ famotidine trong huyết tương thỏ uống các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đều cao hơn khi thỏ uống viên nén famotidine thương mại.

Để có thể minh họa rõ hơn sự khác nhau về nồng độ famotidine trong huyết tương giữa 4 nhóm thỏ, các số liệu được biểu diễn dưới dạng

đường cong nồng độ famotidine trung bình theo thời gian được thể hiện trên Hình 1.



Hình 1. Biểu diễn nồng độ famotidine trong huyết tương thô theo thời gian.

Bảng 2. Thông số dược động học trung bình của 3 loại M3NC nạp famotidine và viên nén famotidine thương mại

Thông số	Đơn vị	M3NC-MTC nạp famotidine	M3NC-MTD nạp famotidine	M3NC-MTG nạp famotidine	Viên nén
$T_{max}$	giờ	6	6	4	2
$C_{max}$	µg/mL	11,72	11,41	12,97	14,02
$t_{1/2}$	giờ	4,21	3,64	3,27	2,24
$AUC_{0-t}$	giờ.µg/mL	152,44	142,82	119,12	91,19
$AUC_{0-\infty}$	giờ.µg/mL	157,51	145,53	120,09	91,29

Các thông số liên quan đến hấp thụ thuốc qua đường uống trên các nhóm thử uống các loại vật liệu M3NC nạp famotidine và viên nén famotidine thương mại được trình bày ở Bảng 2.

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: các nhóm thử uống M3NC-MTC nạp famotidine, M3NC-MTD nạp famotidine, M3NC-MTG nạp famotidine và viên nén famotidine thương mại đạt được  $C_{max}$  sau lần lượt là 6, 6, 4, 2 giờ, chứng tỏ, famotidine trong viên nén thương mại được hấp thụ nhanh hơn so với famotidine được nạp trong các loại vật liệu M3NC. Nồng độ thuốc cực đại trong huyết tương trên thử uống các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đều thấp hơn so với thử uống viên nén famotidine thương mại. Thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) và giá trị

diện tích dưới đường cong (AUC) của các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đều cao hơn so với viên nén famotidine thương mại.  $T_{max}$  của M3NC-MTC nạp famotidine và M3NC-MTD nạp famotidine cao hơn M3NC-MTG nạp famotidine, và viên nén famotidine thương mại có  $T_{max}$  nhỏ nhất. Như vậy, các loại vật liệu M3NC nạp famotidine có thể giúp thuốc giải phóng kéo dài, trong đó thời gian giải phóng kéo dài của vật liệu M3NC-MTC và M3NC-MTD nạp famotidine cao hơn M3NC-MTG nạp famotidine. Sinh khả dụng *in vivo* của vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine là 172%, M3NC-MTD nạp famotidine là 159%, M3NC-MTG nạp famotidine là 131% so với viên nén famotidine trên thị trường. Các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đã giúp cải thiện sinh

khả dụng của famotidine so với viên nén famotidine thương mại. Kết quả nghiên cứu của Jha và cộng sự [18] cho thấy các công thức vi nhũ tương nạp famotidine sau khi sử dụng qua đường uống được thực hiện trên thỏ cho kết quả về khả năng xuyên thấu thuốc qua thành ruột và  $C_{max}$  cao hơn thuốc tinh khiết; sinh khả dụng tăng của famotidine được nạp vào hệ vi nhũ tương có thể là do tính xuyên thấu thuốc qua thành ruột tăng. Nghiên cứu sinh khả dụng *in vivo* của các công thức vi cầu nổi nạp famotidine được Mishra và cộng sự [19] thực hiện trên thỏ;  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  và AUC được tính toán và xác nhận rằng công thức vi cầu nổi nạp famotidine giúp phân phối thuốc được kiểm soát và cải thiện sinh khả dụng đường uống.

### Kết luận

Các loại vật liệu M3NC nạp famotidine có thể tạo hệ vận tải thuốc giải phóng kéo dài, trong đó thời gian giải phóng kéo dài của vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine và M3NC-MTD nạp famotidine cao hơn vật liệu M3NC-MTG nạp famotidine. Sinh khả dụng *in vivo* của vật liệu M3NC-MTC nạp famotidine là 172%, M3NC-MTD nạp famotidine là 159%, M3NC-MTG nạp famotidine là 131% so với viên nén famotidine trên thị trường. Các loại vật liệu M3NC nạp famotidine đã làm tăng sinh khả dụng của famotidine so với viên nén famotidine thương mại.

### Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn thành viên và cộng tác viên của nhóm nghiên cứu Kỹ thuật sinh y dược học (BIPERG) thuộc Viện Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng – Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2 đã tham gia một phần trong đề tài.

### Tài liệu tham khảo

- [1] X. Zhu, X. Qi, Z. Wu, Z. Zhang, J. Xing, X. Li, Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitables for improving the oral bioavailability of famotidine in rats, *Drug Delivery* 21 (2014) 459.
- [2] Lê Thị Phương Thảo, Lê Vĩnh Bảo, Nguyễn Thiện Hải, Nghiên cứu xây dựng công thức và bào chế viên nén famotidine 40 mg, *Tạp chí Y học TP. HCM* 18 (2014) 72.
- [3] M. Badshah, H. Ullah, S. A. Khan, J. K. Park, T. Khan, Preparation, characterization and *in-vitro* evaluation of bacterial cellulose matrices for oral drug delivery, *Cellulose* 24 (2017) 5041.
- [4] L. Huang, X. Chen, X. T. Nguyen, H. Tang, L. Zhang, G. Yang, Nano-cellulose 3D-networks as controlled-release drug carriers, *Journal of Materials Chemistry B (Materials for biology and medicine)* 1 (2013) 2976.
- [5] B. K. Satishbabu, R. Shurtinag, V. R. Sandeep, Formulation and evaluation of floating drug delivery system of famotidine”, *Indian J. Pharm. Sci* 72 (2010) 738.
- [6] M. Anraku, A. Hiraga, D. Iohara, J. D. Pipkin, K. Uekama, Slow-release of famotidine from tables consisting of chitosan/sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin composites, *Int. J. Pharm* 487 (2015) 142.
- [7] F. M. Maday, K. A. Khaled, K. Yamasaki, D. Iohara, K. Taguchi, M. Anraku, M. Otagiri, Evaluation of carboxymethyl-beta-cyclodextrin with acid function: improvement of chemical stability, oral bioavailability and bitter taste of famotidine, *Int. J. Pharm* 397 (2010) 1.
- [8] R. H. Fahmy, M. A. Kassem, Enhancement of famotidine dissolutionrate through liquisolid tablets formulation: *In vitro* and *In vivo* evaluation, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 69 (2008) 993.
- [9] S. Hestrin, M. Schramm, Synthesis of cellulose by *Acetobacter xylinum* (2. Preparation of freeze-dried cells capable of polymerizing glucose to cellulose), *Biochem J.* 58 (1954) 345.
- [10] Phan Thị Huyền Vy, Bùi Minh Thy, Phùng Thị Kim Huệ, Nguyễn Xuân Thành, Triệu Nguyễn Trung, Tối ưu hóa hiệu suất nạp thuốc famotidin của vật liệu cellulose vi khuẩn lên men từ dịch trà xanh theo phương pháp đáp ứng bề mặt và mô hình Box-Behnken, *Tạp chí Dược học* 501 (2018) 3.
- [11] Nguyễn Xuân Thành, Đánh giá sự hấp thụ famotidine của cellulose được tạo ra từ *Acetobacter xylinum* trong một số môi trường

- nuôi cấy, Tạp chí Khoa học và Công nghệ (Chuyên san Khoa học Nông nghiệp – Lâm nghiệp – Y dược) - Đại học Thái Nguyên 180 (2018) 199.
- [12] Nguyễn Xuân Thành, Nghiên cứu một số đặc tính của mạng lưới 3D-nano-cellulose nạp curcumin được sản xuất từ vi khuẩn *Acetobacter xylinum*, Tạp chí Khoa học và Công nghệ (Chuyên san Khoa học Nông nghiệp – Lâm nghiệp – Y dược) - Đại học Thái Nguyên 184 (2018) 83.
- [13] Nguyễn Xuân Thành, Đánh giá sự giải phóng curcumin của vật liệu cellulose vi khuẩn nạp curcumin định hướng dùng qua đường uống, Tạp chí Khoa học và Công nghệ (Chuyên san Khoa học Nông nghiệp – Lâm nghiệp – Y dược) - Đại học Thái Nguyên 184 (2018) 17.
- [14] X. T. Nguyen, L. Huang, L. Liu, A. M. E. Abdalla, M. Gauthier, and G. Yang, Chitosan-coated nano-liposomes for the oral delivery of berberine hydrochloride, *Journal of Materials Chemistry B (Materials for biology and medicine)* 2 (2014) 7149.
- [15] Phan Thị Huyền Vy, Bùi Minh Thy, Phùng Thị Kim Huệ, Nguyễn Xuân Thành, Triệu Nguyên Trung, Thẩm định phương pháp phân tích định lượng famotidine trong huyết tương thỏ, Tạp chí Y học Thực hành 1 (2018) 46.
- [16] Trần Thị Thu Hằng, Dược động học lâm sàng, Nhà xuất bản Phương Đông, Hà Nội, 2009.
- [17] Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, S. Xie, PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel, *Comput Methods Programs Biomed* 99 (2010) 306.
- [18] S. K. Jha, R. Karki, V. D. Puttegowda, D. Harinarayana, *In Vitro* Intestinal Permeability Studies and Pharmacokinetic Evaluation of Famotidine Microemulsion for Oral Delivery, *International Scholarly Research Notices* (2014) <http://dx.doi.org/10.1155/2014/452051>.
- [19] V. Mishra, R. Kaur, Formulation and pharmacokinetic study of famotidine loaded floating microballoons, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4 (2012) 511.

## Evaluation of the *In vivo* Bioavailability of Famotidine Loaded 3D-nano-cellulose Networks Produced by *Acetobacter xylinum* in Some Culture Media

Nguyen Xuan Thanh

*Institute of Scientific Research and Applications (ISA), Hanoi Pedagogical University 2 (HPU2)*

**Abstract:** 3D-nano-cellulose networks (3DNC) material has various applications in the biomedical fields and advanced drug delivery systems. 3DNC materials produced from *Acetobacter xylinum* in standard medium (3DNC-STM), coconut medium (3DNC-COM) and rice medium (3DNC-RIM) were loaded with famotidine by absorption method to obtain famotidine-containing 3DNC to investigate the *in vivo* bioavailability. The results showed that famotidine loaded 3DNCs can produce prolonged release drug delivery, where the extended release time of famotidine loaded 3DNC-STM and famotidine loaded 3DNC-COM is higher than famotidine loaded 3DNC-RIM. The *in vivo* bioavailability of famotidine loaded 3DNC-STM was 172%, famotidine loaded 3DNC-COM was 159%, famotidine loaded 3DNC-RIM was 131% versus famotidine tablet on the market. Famotidine loaded 3DNC materials increased the bioavailability of famotidine compared to commercial famotidine tablet.

**Keywords:** *Acetobacter xylinum*, *in vivo* bioavailability, famotidine, prolonged release, 3D-nano-cellulose networks (3DNC)