



Original Article

# Effects of Citric Acid and Sodium Alginate on the Stability and Dissolution of Clarithromycin Extended-Release Tablet

Tran Ngoc Bao<sup>1</sup>, Do Ha Phuong<sup>1</sup>, Nguyen Thi Dieu<sup>1</sup>,  
Bui Thi Duyen<sup>2</sup>, Nguyen Ngoc Chien<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Hai Duong Central College of Pharmacy, 324 Nguyen Luong Bang, Hai Duong, Vietnam

Received 9 June 2023

Revised 14 July 2023; Accepted 10 September 2023

**Abstract:** The pharmacokinetics of clarithromycin (CLR) conventional tablets ( $T_{1/2}$ : 5-7 h) demand 2 or 3 doses per day, which is inconvenient for patients. Therefore, a sustained-release CLR tablet is necessary. Based on Klacid MR tablets (AbbVie) composed of citric acid and sodium alginate (Na-ALG), we developed a 24-hour extended-release CLR tablet. Although citric acid had a significant effect on the CLR release profile, the incompatibility of citric acid and CLR was reported (via FT-IR and stability study). Based on the function of Na-ALG in controlling the release and reducing the incompatibility of citric acid and CLR, a process (CLR and citric acid were granulated separately) was proposed. The final tablet formulation showed 1-month stability and dissolution similarity to standard tablets in pH 6.8 medium ( $f_2 > 50$ ).

**Keywords:** Clarithromycin, extended-release, incompatibility, citric acid, alginate sodium.

\* Corresponding author.

E-mail address: [chiennn@hup.edu.vn](mailto:chiennn@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4528>

# Ảnh hưởng của acid citric và natri alginat đến độ ổn định và độ hòa tan của viên nén clarithromycin giải phóng kéo dài

Trần Ngọc Bảo<sup>1</sup>, Đỗ Hà Phương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Diệu<sup>1</sup>,  
Bùi Thị Duyên<sup>2</sup>, Nguyễn Ngọc Chiến<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương, 324 Nguyễn Lương Bằng, Hải Dương, Việt Nam

Nhận ngày 9 tháng 6 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 7 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2023

**Tóm tắt:** Viên nén thường clarithromycin (CLR) có thời gian bán thải ngắn ( $T_{1/2}$ : 5-7 giờ), yêu cầu bệnh nhân uống 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, do đó gây bất tiện cho người sử dụng. Vì vậy, bào chế viên nén CLR giải phóng kéo dài (GPKD) là yêu cầu có tính thực tiễn. Dựa trên viên Klacid MR (AbbVie) có thành phần là acid citric và natri alginate (Na-ALG), chúng tôi đã phát triển viên nén CLR GPKD 24 giờ. Kết quả cho thấy acid citric có ảnh hưởng đáng kể đến độ hòa tan CLR, tuy nhiên nghiên cứu này phát hiện tương kỵ giữa acid citric và CLR (thông qua phổ hồng ngoại FT-IR và kết quả nghiên cứu độ ổn định). Tá dược Na-ALG có vai trò quan trọng trong kiểm soát giải phóng và giảm tương kỵ acid citric và CLR; từ đó chúng tôi đề xuất quy trình bào chế viên nén (dựa trên việc tạo hạt riêng CLR và citric). Công thức viên nén cuối cùng cho thấy cải thiện độ ổn định, có độ hòa tan tương đương với viên đối chiếu trong môi trường pH 6,8 ( $f_2 > 50$ ).

**Từ khóa:** Clarithromycin, GPKD, tương kỵ, acid citric, natri alginat.

## 1. Mở đầu

Clarithromycin (CLR) là kháng sinh macrolid bán tổng hợp có độ tan trong nước thấp (0,33 mg/L) và phụ thuộc pH, dẫn đến sinh khả dụng đường uống thấp [1, 2]. Mặt khác, vì CLR chuyển hóa lần đầu ở gan mạnh, có thời gian bán thải ngắn (khoảng 5-7 giờ với liều uống 500 mg), viên nén quy ước CLR phải sử dụng ở mức liều hai đến ba lần một ngày [1, 2]. Do đó, biệt dược Klacid<sup>®</sup>MR (viên nén CLR 500 GPKD, AbbVie Srl, Italia) được phát triển. Viên Klacid có thành phần tá dược như acid citric, natri alginate (Na-ALG), và calci alginat. Để mô phỏng biệt dược gốc, viên nén GPKD clarithromycin 500 mg

được nghiên cứu phát triển dựa trên hệ cốt Na-ALG (có tính kiềm) phối hợp acid citric (tác nhân acid) nhằm kiểm soát giải phóng đến 24 giờ.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu

Clarithromycin (Án Độ, USP 41), acid citric và natri alginat (Na-ALG, 40 cps, 1%, Trung Quốc, USP 30- NF 25), Avicel PH102 (Đài Loan, EP 9), lactose monohydrat (Mỹ, USP43/BP9), natri lauryl sulfat (NaLS, Án Độ, CP2015), magnesi stearat (MgSt, Đức, USP43), titan dioxyd (TiO<sub>2</sub>, CH Séc, EP9), polyethylen

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: chiennn@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4528>

glycol (PEG, Đức, BP9/DĐVN5), viên đối chiếu Klacid MR (số lô: 1126437, hạn sử dụng: 04/12/2022, Abbvie Srl).

## 2.2. Thiết bị nghiên cứu

Máy thử độ hoà tan Pharma-test (Đức), máy đo quang UV-VIS Optima SP-3000 nano (Nhật), máy dập viên quay tròn 8 chày SHAKTI (Ấn Độ), máy bao phim mini Caleva (Anh), máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Agilent 1260 infinity (Nhật).

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Đánh giá tương tác tương kỵ

Nghiên cứu độ ổn định CLR trong các môi trường pH khác nhau: chuẩn bị dung dịch chứa CLR (0,25 mg/mL) trong 3 môi trường pH (pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8). Tiến hành đánh giá khả năng phân hủy của CLR trong 3 môi trường.

Nghiên cứu tương tác dược chất - tá dược: trộn đồng thời CLR với lần lượt các tá dược theo tỷ lệ 1 : 1 (kl/kl, Bảng 1). Hỗn hợp trộn thu được bảo quản trong lọ thủy tinh kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ  $40 \pm 2$  °C, độ ẩm  $75 \pm 5$  %. Các mẫu được đánh giá: i) Hình thức (cảm quan): và ii) Kiểm tra hàm lượng CLR (trong trường hợp không nhận thấy sự thay đổi về hình thức).

### 2.3.2. Phương pháp bào chế viên nhân CLR 500 mg (n = 30 viên)

Tạo hạt chung: nghiền, rây (qua rây 180  $\mu$ m) các thành phần CLR (500 mg/viên), Na-ALG - acid citric (thay đổi theo Bảng 2), lactose (vừa đủ khối lượng 1 viên 980 mg). Trộn bột kép và nhào ẩm với dung dịch PVP K30 10% trong EtOH 80%, xát hạt khối ẩm qua rây 850  $\mu$ m, sấy hạt bằng tủ sấy tĩnh (40 °C, 3 giờ) đến khi đạt hàm ẩm 2-4%. Sửa hạt (rây 850  $\mu$ m), trộn đều với NaLS (15 mg), MgSt (10 mg), talc (20 mg). Cóm hạt sau khi trộn tá dược trộn được dập viên trên máy dập viên quay tròn (Shakti, Ấn độ) với các thông số: khối lượng viên 980 mg, chày lõm, đường kính 18x8 mm, độ cứng 14-18 Kp.

Tạo hạt riêng: tiến hành nhào ẩm riêng biệt 02 hỗn hợp: i) CLR, Na-ALG; và ii) acid citric, lactose. Tiến hành tương tự như trên, sau khi sấy

hạt, hai loại hạt thu được trộn khô với tá dược trộn trước khi dập viên. Viên được bảo quản trong lọ thủy tinh kín, tránh ánh sáng.

Phương pháp bao bảo vệ: phối hợp HPMC E6 (6,14 %), PEG 6000 (1,39 %), acid boric (0,6%), TiO<sub>2</sub> (2,47 %), chất màu Quinoline Yellow Aluminium Lake E104b vào hệ dung môi EtOH: nước (2:1). Lọc dịch bao thu được qua rây 0,15 mm và khuấy từ liên tục trong quá trình bao. Thông số bao: khối lượng 50 g/m<sup>2</sup>, thời gió (fan): 100%, nhiệt độ khí vào: 55 °C, nhiệt độ sản phẩm  $30 \pm 5$  °C tốc độ cấp dịch:  $10 \pm 5$  mL/ph. Bảo quản viên trong lọ thủy tinh kín, tránh ánh sáng trong 24 giờ trước khi kiểm nghiệm.

### 2.3.3. Các phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng cốm và viên

Phân tích phổ hồng ngoại (FT-IR): để đánh giá tương kỵ, mẫu cốm sau khi bào chế được bảo quản điều kiện 40 °C hàm ẩm 75% trong 24 giờ. Mẫu bột thu được trộn đều với kali bromid (1:10, kl:kl), dập thành viên mỏng, phổ FTIR được trình bày trong dải số sóng từ 500 đến 4000 cm<sup>-1</sup> (FT-IR 6700, Jasco, Nhật Bản).

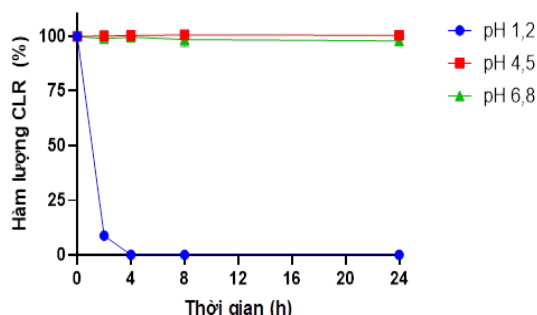
Định lượng CLR: tham khảo Dược điển Mỹ USP 41 – NF 36 [3], định lượng CLR bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC): cột sắc ký Hypersil BDS C18 (5  $\mu$ m; 150 x 4,6 mm), 50 °C, tốc độ dòng: 1,0 ml/phút, thể tích tiêm: 5  $\mu$ l, detector UV ở bước sóng 210 nm. Pha động: hỗn hợp methanol : dung dịch đệm KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M (65 : 35). Điều chỉnh bằng acid phosphoric đặc đến pH 4,0.

Độ hòa tan (n = 6): tham khảo Dược điển Mỹ USP 41 – NF 36 [3]: thiết bị thử tự động kiểu cánh khuấy (75 vòng/phút), sử dụng “sinker”. Môi trường: dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (thể tích: 900 ml, nhiệt độ:  $37 \pm 0,5$  °C). Theo FDA, hệ số tương đồng  $f_2 \geq 50\%$  thì có thể coi hai đồ thị giải phóng là tương đồng [4].

Phương pháp xử lý số liệu: kết quả và đồ thị được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ( $\pm$  độ lệch chuẩn). Phổ FT-IR được trình bày bằng phần mềm Origin 8.9.1 (Origin Lab, MA, Mỹ).

### 3. Kết quả nghiên cứu

#### 3.1. Kết quả độ ổn định CLR trong các pH khác nhau



Hình 1. Độ ổn định của CLR trong các pH thử hòa tan.

CLR là hoạt chất có độ ổn định phụ thuộc vào pH của môi trường (Hình 1). Trong môi trường HCl pH 1,2, CLR bị thủy phân ngay từ những giờ đầu tiên (trên 90% CLR phân hủy sau 2 giờ, và phân hủy hoàn toàn sau 4 giờ). Trong 2 môi trường có pH cao hơn (4,5 và 6,8), CLR ổn

định về hàm lượng (% hàm lượng thay đổi không đáng kể sau 24 giờ,  $p < 0,05$ ). Điều này có ý nghĩa trong bào chế và kiểm nghiệm; trong đó, không tiến hành thử hòa tan viên nén CLR ở môi trường pH 1,2.

#### 3.2. Kết quả tương tác- tương kỵ

Tham khảo thành phần công thức Klacid MR, tiến hành trộn CLR với từng tá dược thành phần (1:1, kl:kl), bảo quản ở 40 °C, RH 75%. Tại  $t = 0$ , các mẫu tương đồng về mặt hình thức (hỗn hợp bột trắng, khô toí).

Kết quả cho thấy tá dược độn Lactose, tá dược dính HPMC, tá dược có tính kiềm (Na-ALG) không ảnh hưởng đến độ ổn định của CLR. Tuy nhiên, acid citric và dạng muối Na citrat có ảnh hưởng đến độ ổn định của CLR. Bột hỗn hợp vật lý CLR và acid citric đổi màu, thay đổi thể chất (lỏng); tiến hành định lượng HPLC cho thấy % CLR trong hỗn hợp với acid citric và Na-citrat còn 50% và 77,8%. Như vậy, tương kỵ giữa CLR và citric (citrat) đặt ra các vấn đề trong quá trình bào chế viên generic dựa theo công thức viên chuẩn Klacid MR, Abbvie.

Bảng 1. Ảnh hưởng của một số tá dược viên nhân đến độ ổn định của CLR

TT	Thời gian	Hình thức (cảm quan)				Nhận xét	% CLR (1 tháng)
		1 ngày	3 ngày	7 ngày	1 tháng		
1	Lactose	V	V	V	V	Đạt	
2	Acid citric	Vàng	Vàng	Đen	Đen	X	50,03
3	Natri citrate	V	Vón cục	Vàng	Đen	X	77,83
4	Natri alginate (Na-ALG)	V	V	V	V	Đạt	
5	HPMC-E6	V	V	V	V	Đạt	
6	Mg stearate	V	V	V	V	Đạt	
7	Talc	V	V	V	V	Đạt	

“V”: bột trắng, khô toí; “X”: Không đạt

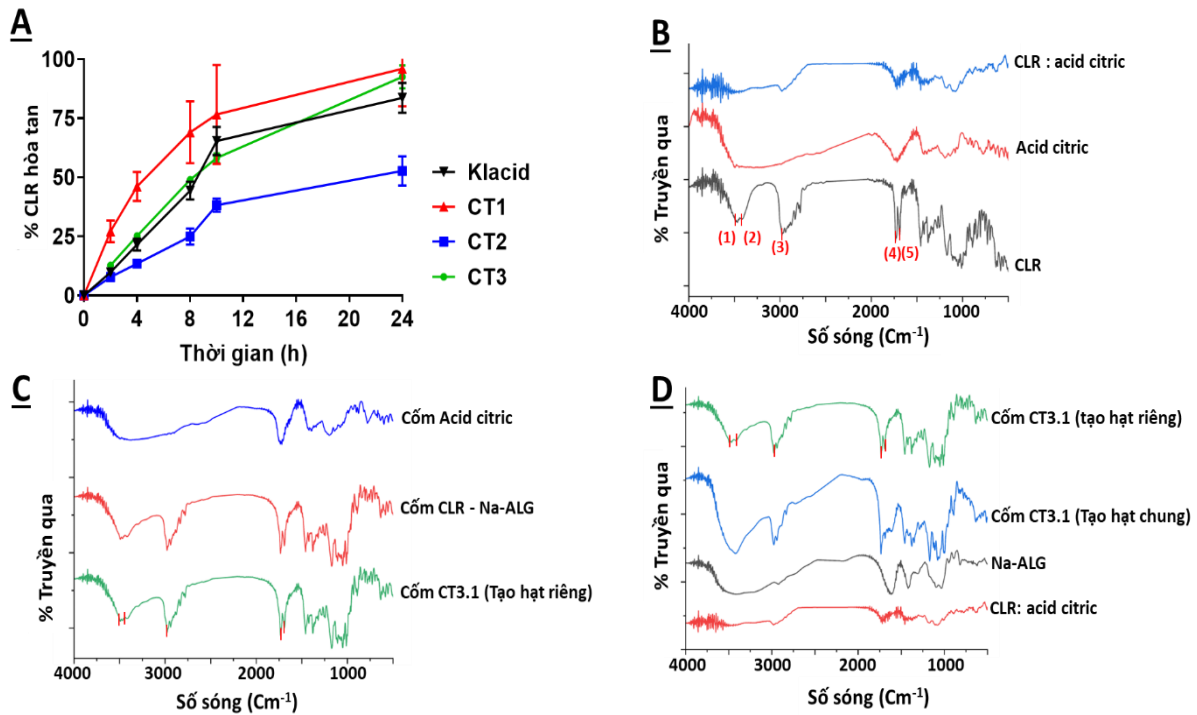
#### 3.3. Đánh giá ảnh hưởng của acid citric và natri alginate đến đồ thị hòa tan của

Tiến hành bào chế viên nén theo công thức Bảng 2, kết quả thử hòa tan viên nhân (Hình 2A) ở môi trường đệm phosphat pH 6,8 cho thấy: acid citric ảnh hưởng đến đồ thị hòa tan của viên nén CLR. Sử dụng acid citric (128 mg/viên,

CT1) làm tăng độ hòa tan dược chất từ viên nén. Thay 1 phần a.citric thành Na-citrat làm chậm giải phóng dược chất từ viên nén (CT2,  $f_2$ : 31%). Phối hợp Na-ALG và acid citric (CT3) tạo ra công thức tương đương viên đối chiếu Klacid ( $f_2$ : 53,80%), đặc biệt CLR hòa tan sau 24 giờ đạt trên 80%. Công thức CT3 có thể sử dụng để nghiên cứu các yếu tố quy trình.

Bảng 2. Thành phần (mg) công thức khảo sát

	CT1	CT2	CT3
Acid citric	128	89	128
Na citrate	0	39	0
Na-Alg	0	0	200
$f_2$ (%)	43,35	31,72	53,80



Hình 2. (A) Ảnh hưởng của acid citric và Na-ALG đến độ hòa tan viên nén CLR GPKD, (B) FT-IR của CLR, acid citric, và hỗn hợp CLR: acid citric, (C) FT-IR của các cốm CT3.1 theo phương pháp tạo hạt riêng, (D) FT-IR của cốm CT3.1 tạo hạt chung và tạo hạt riêng.

Bảng 3. Khảo sát pp bào chế và độ ổn định sơ bộ

Mẫu viên bào chế	Phương pháp bào chế	Cảm quan cốm ở 40 °C		Khả năng chịu nén	$f_2$	Ghi chú
		3 ngày	7 ngày			
CT3	Tạo hạt chung	Trắng*	Lẫn màu*	Có	53,80	
CT3.1	Tạo hạt riêng*	Trắng	Trắng	Có	64,83	Chọn
CT3.2	Dập thẳng	Trắng	Trắng	Không**		
CT4	Tạo hạt chung	Nâu	Nâu	Có	47,84	
CT4.1	Tạo hạt riêng	Lẫn màu*	Nâu	Có	41,44	
CT4.2	Dập thẳng	Trắng	Trắng	Không**		

\*: bột trắng, nhưng sau 3 ngày xuất hiện một vài lốm đốm màu nâu, khó phát hiện.

\*\* : không hình thành cấu trúc viên khi tiến hành dập viên.

### 3.4. Kết quả ảnh hưởng của yếu tố quy trình đến độ ổn định viên nén CLR

#### 3.4.1. Phương pháp bào chế và độ ổn định 7 ngày

Tiến hành bào chế theo CT3 và CT4 (Bảng 3, CT4 có thành phần tương tự CT3 nhưng không chứa ALG), Bảng 3 cho thấy tương tác giữa CLR với acid citric trong quá trình tạo hạt ướt có thể ảnh hưởng đến hình thức của cốm (CT3 và CT4). Các biện pháp làm giảm tiếp xúc CLR và acid citric đều cho cốm ổn định, không bị đổi màu (CT3.1, CT3.2, CT4.1, CT4.2). Tiến hành thử hòa tan CT3.1 có giá trị  $f_2 = 64,83\%$  và sau 24 giờ giải phóng được  $80,52\%$ . Trong khi CT4.1 (có cùng phương pháp bào chế nhưng không phối hợp natri alginate) thì  $f_2 = 41,44\%$  và sau 24 giờ chỉ giải phóng được  $53,80\%$ .

#### 3.4.2. Đánh giá ảnh hưởng của yếu tố quy trình đến độ ổn định viên nén CLR qua FT-IR

Theo Hình 2B, phổ IR của CLR có các dải (band) và đỉnh (peak) đặc trưng: (1) và (2) liên kết O-H alcol ( $3430$  &  $3478$   $\text{cm}^{-1}$ ), (3) liên kết CH sp<sup>3</sup> của nhóm CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> ( $2981$   $\text{cm}^{-1}$ ), (4) và (5) liên kết của nhóm carbonyl ceton và lacton ( $1679$  &  $1735$   $\text{cm}^{-1}$ ), đặc trưng của CLR. Hình 2B ghi nhận tương tự xuất hiện trong mẫu hỗn hợp CLR-acid citric: không thấy đỉnh pic hoặc dải của OH (ở khoảng  $3000$   $\text{cm}^{-1}$ ); không xuất hiện đỉnh (4) và (5) riêng lẻ. Kết quả thu được khẳng định xảy ra tương tự CLR – acid citric, có thể dự đoán tương tự liên quan đến tương tác acid-base hoặc phản ứng phá vỡ vòng lacton của CLR. Kết quả này phù hợp với kết quả thử tương tự và định lượng CLR sau 1 tháng bảo quản.

Tạo hạt theo 2 phương pháp, kết quả phân tích phổ FT-IR được trình bày trong Hình 2C và 2D. Khi thêm Na-ALG vào công thức (Hình 2C và 2D), phổ IR có dải rộng ở khu vực  $3000$   $\text{cm}^{-1}$  đặc trưng cho gốc OH của Na-ALG. Trong đó, phổ IR của cốm CT3.1 (tạo hạt riêng) cho thấy bên cạnh dải rộng  $3000$   $\text{cm}^{-1}$  đặc trưng của ALG, vẫn thấy rõ các đỉnh đặc trưng (5 đỉnh) của CLR trong công thức tạo hạt riêng. Như vậy, Na-ALG làm giảm tương tác acid – base của CLR và acid

citric. Kết quả này trùng hợp và phù hợp với kết quả thu được về theo dõi độ ổn định trong quá trình tạo hạt.

#### 3.4.3. Theo dõi độ ổn định của viên nén

Tiến hành dập viên, đánh giá độ ổn định của CT3.1 ở điều kiện thực, bảo quản trong lọ thủy tinh kín, tránh ánh sáng nhiệt độ phòng. Kết quả cho thấy, sau 4 tuần bảo quản ở điều kiện thường, viên CT3.1 không có sự thay đổi về hình thức và sự thay đổi về hàm lượng CLR ( $100,3\%$  ở thời điểm  $t = 0$  và  $100,1\%$  ở thời điểm  $t = 4$  tuần), % CLR giải phóng trong môi trường đệm pH 6,8 không đáng kể. Giá trị  $f_2$  của CT5.1 sau 4 tuần so với CT5.1 tại thời điểm  $t = 0$  là  $85,31\%$ .

### 3.5. Đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng của cốm viên nén CLR 500 mg giải phóng kéo dài

Tiến hành bào chế viên nén theo công thức và quy trình của CT3.1 ở quy mô 1000 viên/mẻ, đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng cho cốm và viên nén CLR 500 mg, kết quả thu được trình bày trong Bảng 4.

## 4. Bàn luận

Theo kết quả độ hòa tan, kết hợp acid citric làm tăng độ hòa tan của CLR [5]. Tuy nhiên, nghiên cứu này ghi nhận tương tác của acid citric với CLR thông qua phổ IR và theo dõi độ ổn định. Nghiên cứu này cũng cho thấy vai trò của Na-ALG, đây là tá dược kiểm soát giải phóng có tính kiềm, giúp làm giảm ảnh hưởng của acid citric đến CLR, khắc phục được tình trạng CLR kém bền khi tiếp xúc với tác nhân acid trong công thức. Dựa trên nguyên tắc ngăn cản tương tác giữa CLR và acid citric, quy trình bào chế viên CLR GPKD được đề xuất dựa trên việc tạo hạt riêng biệt 2 thành phần. Thực tế, hướng đi này đã kéo dài tuổi thọ-tăng độ ổn định của cả cốm và viên nén chứa CLR-citric. Tuy nhiên, kết quả độ ổn định thực tế cần phải theo dõi thêm. Để giảm tương tự triệt để, có thể tiến hành bao riêng các hạt acid citric và CLR bằng lớp bao lót, giúp ngăn cản sự tiếp xúc của CLR và acid citric. Mặt khác, phản ứng giữa gốc acid carboxylic và

CLR có bản chất là acid-base, do đó, cần giảm thiểu hàm ẩm môi trường, kiểm soát hàm ẩm cốm-hạt và sử dụng bao bì chống ẩm cho sản phẩm.

Bảng 4. Kết quả đánh giá và đề xuất một số chỉ tiêu chất lượng của cốm và viên nén

Chi tiêu	Kết quả đánh giá		Chi tiêu đề xuất	
	Cốm (i) CLR & ALG	Cốm (ii) acid citric	Cốm (i) CLR & ALG	Cốm (ii) acid citric
Độ ẩm (%)	3,53 ± 0,11	2,53 ± 0,46	2-4	2-4
Chỉ số Carr	16,67 ± 1,89	13,51 ± 1,58	14-18	11-15
Phổ IR cốm 2 thành phần	5 đỉnh đặc trưng của CLR: 3430, 3478, 2981, 1679, 1735 cm <sup>-1</sup>		5 đỉnh đặc trưng của CLR	
Kết quả và chỉ tiêu chất lượng cho viên nén				
Chi tiêu	Kết quả đánh giá		Chi tiêu đề xuất	
	Viên hình trụ lồi, màu nâu nhạt, cứng, chắc; bề mặt bóng đẹp, không bị bong mặt.		Viên hình trụ lồi, màu nâu nhạt, cứng, chắc; bề mặt bóng đẹp, không bị bong mặt.	
Độ cứng	17,5 ± 0,3 kP		16-18 kP	
Độ đồng đều khối lượng	982,0 ± 4,2 mg		980,0 ± 5%	
Độ hòa tan	2 giờ: 10,30 ± 1,10% 8 giờ: 44,71 ± 1,58% 24 giờ: 80,52 ± 0,88%		2 giờ: ≤ 15% 8 giờ: 40 – 50% 24 giờ: ≥ 75%	

## 5. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên nén clarithromycin 500 mg GPKD 24 giờ dựa trên phối hợp hệ cốt Na-ALG và acid citric.

## Tài liệu tham khảo

- [1] VNDF Committee, Vietnamese National Drug Formulary, Medical Publishing House, Hanoi, pp. 404-406, 2018 (in Vietnamese).
- [2] R. Ashok, R. Rajeev, P. Manoj, Clarithromycin Formulations Having Improved Bioavailability, Google Patents. US20050163857A1, 2005.
- [3] Convention United States Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia 41-National Formulary 36 (USP 41 - NF36), US, 2018, pp. 975-983.
- [4] R. O. Manani, K. O. Abuga, H. K. Chepkwony, Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya, Sci Pharm, Vol. 85, No. 2, 2017, pp. 20, <https://doi.org/10.3390/scipharm85020020>.
- [5] I. Koki, T. Kei, N. Shuji, I. Yasunori, I. Shigeru, Effect of Gel Formation on the Dissolution Behavior of Clarithromycin Tablets, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 521, No. 1-2, 2017, pp. 33-39, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.065>.