

ống tủy của các răng hàm lớn thứ hai hàm dưới nói chung mà không đưa ra tỷ lệ các loại hình thái ống tủy ở các răng có chân dạng chữ C, do vậy chúng tôi không có số liệu để so sánh về hình thái hệ thống ống tủy.

Ladeira và Cs [4], sử dụng phim chụp cắt lớp để đánh giá hình thái ống tủy ở răng hàm lớn thứ hai hàm dưới của người Brazil. Kết quả cho thấy, 62 trong tổng số 406 răng được nghiên cứu có ống tủy dạng chữ C. Trong đó, 11 răng có 1 ống tủy (chiếm tỷ lệ 17,7%), 23 răng có 2 ống tủy (chiếm tỷ lệ 37,1%), 27 răng có 3 ống tủy (chiếm tỷ lệ 43,5%) và chỉ thấy 1 răng có 4 ống tủy (chiếm tỷ lệ 1,6%). Nghiên cứu cũng đưa ra kết quả về hướng chiều cong của ống tủy chữ C, theo đó, 69,4% các trường hợp có phần cong ống tủy chữ C hướng ra ngoài và 30,6% các trường hợp còn lại hướng về phía lưỡi.

V. KẾT LUẬN

Răng hàm lớn thứ hai hàm dưới có chân dạng chữ C ở người Việt là răng có đặc điểm giải phẫu phức tạp, đa dạng về hình thái và có số lượng ống tủy khá cao.

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ HỆ PHÂN TÁN RẮN CHỨA ACECLOFENAC ĐỂ TĂNG TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng được công thức bào chế và đánh giá được một số đặc tính lý hóa của hệ phân tán rắn (HPTR) aceclofenac (ACE). **Phương pháp nghiên cứu:** Bào chế HPTR ACE bằng phương pháp đun chảy và bốc hơi dung môi. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược làm chất mang: PEG 4000, PEG 6000 và PVP K30 tới đặc tính của hệ phân tán rắn thu được. **Kết quả:** HPTR chứa chất mang PVP K30 với tỷ lệ 1:7 (so với được chất) cải thiện được độ tan và độ hòa tan của ACE lớn nhất. Độ tan tăng gấp 9,89 lần so với nguyên liệu. Trong khi đó, độ hòa tan tăng gấp 4,53 lần tại thời điểm 120 phút. Kết quả phổ X-ray, quét độ nhiệt DSC và chụp SEM cho thấy: Aceclofenac tồn tại phần lớn ở dạng vô định hình. **Kết luận:** đã bào chế được HPTR ACE theo phương pháp bốc hơi dung môi và đánh giá được một số đặc tính của HPTR bào chế được.

Từ khóa: Aceclofenac, PEG 4000, PEG 6000, PVP K30, hệ phân tán rắn.

*Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Bạch

Email: bachqy@yahoo.com

Ngày nhận bài: 06/1/2018

Ngày phản biện khoa học: 29/1/2018

Ngày duyệt bài 8/3/2018

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chu Thị Trâm Anh (2009), Nhận xét hình thái ống tủy và đánh giá kết quả điều trị tủy răng hàm lớn thứ hai hàm dưới**, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, tr.49-65.
2. **Lê Thị Hương (2010), Nghiên cứu hình thái răng và hệ thống ống tủy răng số 5, số 7 để xuất ứng dụng trong điều trị nội nha**, Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Bộ Quốc phòng, tr.19-102.
3. **Demirbuga S., Sekerci A.E., et al. (2013), Use of cone-beam computed tomography to evaluate root and canal morphology of mandibular first and second molars in Turkish individuals. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 18, pp.e737-744.**
4. **Ladeira D.B., Cruz A.D., et al. (2014), Prevalence of C-shaped root canal in a Brazilian subpopulation: a cone-beam computed tomography analysis, Braz Oral Res. 28, pp.39-45.**
5. **Sert S., Aslanalp V., et al. (2004), Investigation of the root canal configurations of mandibular permanent teeth in the Turkish population, International Endodontic Journal, 37(7), pp.494-499.**
6. **Vetucci F.J. (1984), Root canal anatomy of the human permanent teeth, Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology, 58, pp.589-599.**
7. **Zhang R., Wang H., et al. (2011), Use of cone-beam computed tomography to evaluate root and canal morphology of mandibular molars in Chinese individuals, International Endodontic Journal, 44, pp.990-999.**

Nguyễn Văn Bạch*, Nguyễn Thị Hồng Vân*

SUMMARY

RESEARCH ON THE MANUFACTURE OF ACECLOFENAC SOLID DISPERSION TO INCREASE ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITIES

Objectives: Develop and evaluate some physicochemical properties of Aceclofenac solid dispersions. Methods: Aceclofenac solid dispersions were prepared by 2 methods: melting and solvent evaporation. The effects of the excipients as carriers: PEG 4000, PEG 6000 and PVP K30 on the characteristics of the solid dispersion system were evaluated. **Results:** Evaluation by dissolution test showed the obtained improved the solubility and dissolution rate of ACE, and the formula with ACE:PVP K30 (1:7) prepared by solvent evaporation method showed the best solubility and dissolution rate, exceeding 9.89 times and 4.53 times at 120 minutes, respectively. X-ray, DSC and SEM showed that Aceclofenac existed mostly in amorphous form. **Conclusion:** The formulation and properties of Aceclofenac solid dispersions were established.

Keywords: Aceclofenac, PEG 4000, PEG 6000, PVP K30, Solid dispersion.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Aceclofenac là một thuốc chống viêm thế hệ mới không steroid, có tác dụng chống viêm và

giảm đau trong các cơn đau như: Viêm cột sống dính khớp, viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp. Do độ tan của Aceclofenac trong nước thấp và tốc độ tan nhỏ hơn tốc độ hấp thu, làm hạn chế sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống. Aceclofenac hòa tan kém trong dung dịch nước và hệ đệm có pH từ 1,2 – 7,5 dẫn đến hạn chế độ hòa tan giải phóng được chất [2].

Ngày nay, có rất nhiều phương pháp để cải thiện độ tan của thuốc kém tan trong nước. Trong đó, hệ phân tán rắn là một kỹ thuật được áp dụng thành công nhất cho hiệu quả kinh tế và thuận lợi trong bảo chế. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu cải thiện độ tan và tốc độ hòa tan của Aceclofenac bằng kỹ thuật tạo hệ phân tán rắn.

II. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Nguyên liệu: Aceclofenac chuẩn (Viện kiểm nghiệm TPHCM- ISO/IEC17025), Aceclofenac (Mỹ - BP 2011), PEG 6000 (Đức - USP 23), PEG 4000 (Đức - USP 23), PVP K30 (Trung Quốc - BP 2003), Acetonitril, Orthophosphoric, Methanol, một số dung môi, hóa chất khác đạt tiêu chuẩn phân tích.

2.2. Thiết bị: Máy thử độ hòa tan SR8 plus Handson research (Mỹ), máy quang phổ LABOMED UV-VIS Spectro UVD 2960 (Mỹ), máy đo quang phổ hồng ngoại IR: FTIR Affinity - 1S, Shimadzu (Nhật), thiết bị nhiễu xạ tia X D8 BRUCKER ADVANCE (Đức), kính hiển vi điện tử quét S-4800 (Nhật), máy phân tích nhiệt vi sai DSC 131, Setaram (Pháp), các dụng cụ thí nghiệm khác đạt tiêu chuẩn phân tích và bảo chế.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế hệ phân tán rắn
Tiến hành bào chế hệ phân tán rắn Aceclofenac theo 2 phương pháp:

- **Phương pháp đun chảy:** Cân khoảng 5,00 g Aceclofenac và chất mang (PEG 4000, PEG 6000) theo các tỷ lệ 1:1; 1:3; 1:5 và 1:7. Đun cách thủy chất mang cho nóng chảy hoàn toàn. Thêm Aceclofenac, vừa đun vừa khuấy ở nhiệt độ khoảng 70°C cho đến khi tan hết, thu được dung dịch trong suốt. Làm lạnh nhanh bằng nước đá. Đồng thời, khuấy liên tục cho tới khi thu được hỗn hợp đồng đặc. Để ổn định trong bình hút ẩm trong 24 giờ. Sau đó, nghiền nhỏ và rây qua rây 0,315 mm.

- **Phương pháp bốc hơi dung môi:** Cân khoảng 5,00 g Aceclofenac và chất mang (PEG 4000, PEG 6000, PVP K30) theo tỷ lệ 1:1; 1:3; 1:5; 1:7. Hòa tan được chất và chất mang trong 100 ml ethanol 96% (hoặc Dicloromethan) trên máy

khấy từ cho tới khi thu được dịch đồng nhất. Nâng nhiệt độ của máy khuấy từ lên 60-70°C để bốc hơi dung môi hoàn toàn tới khi thu được khối dẻo. Sấy khô trong tủ sấy ở nhiệt độ 40 - 50°C cho tới khi độ ẩm nhỏ hơn 1%. Để hỗn hợp ổn định trong bình hút ẩm trong 24 giờ. Nghiền nhỏ và rây qua rây 0,315mm.

2.3.2. Phương pháp đánh giá một số đặc tính của HPTR ACE

Phương pháp đánh giá độ tan của Aceclofenac: Cho một lượng dư Aceclofenac vào bình nón chứa 20 ml môi trường (nước cất, HCl 0,1N hoặc dung dịch đệm phosphat pH 6,8). Các mẫu được lắc siêu âm trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và lắc ngang trong 24 giờ ở $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Lọc qua giấy lọc Whatmann và sử dụng phương pháp quang phổ UV Vis để định lượng được chất trong môi trường hòa tan [3].

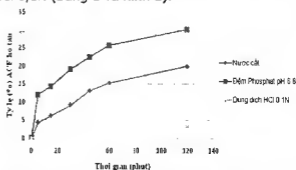
- **Phương pháp đánh giá độ hòa tan của Aceclofenac nguyên liệu và trong HPTR:** Thiết bị: máy đo độ hòa tan kiểu cánh khuấy. Tốc độ khuấy: 50 vòng/ phút. Nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Môi trường hòa tan: 900ml nước cất hoặc dung dịch đệm phosphat pH 6,8 hoặc HCl 0,1N. Thời điểm lấy mẫu: 5, 15, 30, 45, 60 và 120 phút. Lượng Aceclofenac giải phóng được xác định bằng phương pháp đo quang ở λ_{max} . Dựa vào nồng độ dung dịch chuẩn để tính nồng độ Aceclofenac được giải phóng. Mẫu trắng là môi trường hòa tan [4].

- **Phương pháp đánh giá đặc tính của HPTR:** Phổ X-Ray, phổ IR, nhiệt vi sai (DSC), chụp SEM.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả khảo sát độ tan và độ hòa tan của aceclofenac

*Đo độ tan và độ hòa tan của ACE trong cả 3 môi trường nước cất, đệm Phosphat pH 6,8 và HCl 0,1N (Bảng 1 và hình 1).



Hình 1. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của ACE trong 3 môi trường

Kết quả cho thấy: Độ tan của ACE trong đệm phosphat pH 6,8 là cao nhất, thấp nhất là trong dung dịch HCl 0,1N. Kết quả này hoàn toàn phù

hợp với tác giả *Furqan A. M.* và CS [3]. Độ hòa tan của ACE trong môi trường nước cất tại thời điểm 120 phút là 19,94 %. Trong khi đó, độ hòa tan của ACE trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 và môi trường dung dịch HCl 0,1N lần lượt là 30,17% và 3,60%. Như vậy, với môi trường HCl 0,1N, hầu như ACE không tan, đệm phosphat pH 6,8 tương đối dễ tan hơn so với trong nước cất. Như vậy, ở cả 3 môi trường khảo sát, thì sự hòa tan của ACE là tương đối kém. Để thuận tiện cho quá trình đo độ tan và độ hòa tan HPTR sau này, chúng tôi chọn môi trường hòa tan là nước cất.

Bảng 1: Kết quả đo độ tan của ACE trong 3 môi trường (n=6, X ±SD)

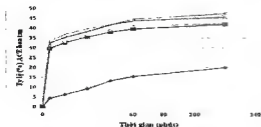
Độ tan (mg/ml)		
Nước cất	Đệm Phosphat pH 6,8	HCl 0,1N
0,0730 ± 0,0014	6,5233 ± 0,0935	0,0170 ± 0,0003

3.2. Kết quả bào chế hệ phân tán rắn ACE

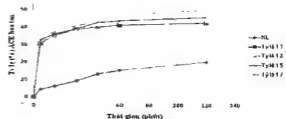
**Khảo sát ảnh hưởng của PEG 4000, PEG 6000 bằng phương pháp đun chảy:* Tiến hành bào chế HPTR ACE với chất mang PEG 4000 và PEG 6000 theo các tỉ lệ xác định 1:1, 1:3, 1:5, 1:7 bằng phương pháp đun chảy. Kết quả đánh giá độ tan và độ hòa tan của từ các HPTR (Bảng 2 và ở hình 2):

Bảng 2: Độ tan của ACE từ HPTR với chất mang PEG 4000, PEG 6000 bằng phương pháp đun chảy (n=6, X ±SD)

Tiêu chí	NL	HPTR							
		ACE : PEG 4000				ACE : PEG 6000			
		1:1	1:3	1:5	1:7	1:1	1:3	1:5	1:7
Độ tan (mg/ml)	0,0730± 0,0014	0,1261± 0,0025	0,2711± 0,0052	0,4150± 0,0072	0,448± 0,0097	0,1470± 0,0029	0,2981± 0,0060	0,4360± 0,0046	0,496± 0,0083
So với NL(lần)		1,73	3,71	5,68	6,14	2,01	4,08	5,97	6,81



(A)



(B)

Hình 2. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của ACE từ HPTR với PEG 4000 (A) và với PEG 6000 (B)

Kết quả cho thấy: Độ tan của ACE trong HPTR với chất mang PEG 4000, PEG 6000 tăng lên so với độ tan nguyên liệu và tăng dần từ tỷ lệ 1:1, 1:3, 1:5 tới 1:7. Với tỷ lệ 1:7, HPTR PEG6000 có độ tan lớn nhất, tăng gấp 6,81 lần so với nguyên liệu. Độ hòa tan của ACE đã được cải thiện rõ rệt so với dạng nguyên liệu khi bào chế HPTR của ACE với chất mang là PEG 4000 và PEG 6000 bằng phương pháp đun chảy. Trong đó, HPTR với chất mang là PEG 6000 cải thiện độ hòa tan tốt hơn HPTR với chất mang là PEG 4000. Sau

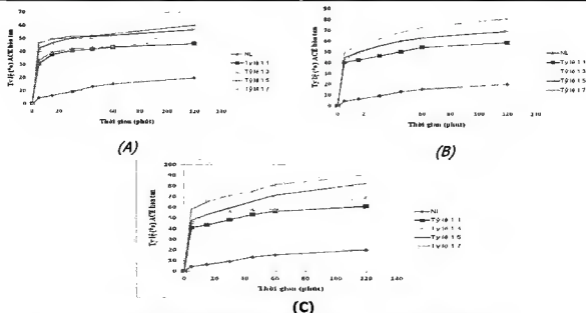
120 phút, ở tỉ lệ 1:7, từ HPTR với chất mang là PEG 4000, độ hòa tan của ACE tăng gấp 2,37 lần so với nguyên liệu, còn với chất mang là PEG 6000, độ hòa tan đã tăng lên gấp 2,48 lần.

**Khảo sát ảnh hưởng của PVP K30, PEG 4000, PEG 6000 bằng phương pháp bốc hơi dung môi:* Tiến hành bào chế HPTR của ACE với chất mang PEG 4000, PEG 6000 và PVP K30 ở các tỉ lệ 1:1; 1:3; 1:5; 1:7 được bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi. Kết quả đánh giá độ tan, độ hòa tan của ACE từ các HPTR (Bảng 3 và hình 3).

Bảng 3. Độ tan của ACE từ HPTR với chất mang PEG 4000, PEG 6000 và PVP K30 (n=6, X ±SD)

Tiêu chí	NL	HPTR											
		ACE : PEG 4000				ACE : PEG 6000				ACE : PVP K30			
		1:1	1:3	1:5	1:7	1:1	1:3	1:5	1:7	1:1	1:3	1:5	1:7
Độ tan (mg/)	0,073 ± 0±0,0	0,2180 ±	0,3289 ±	0,4794 ±	0,5471 ±	0,2683 ±	0,3979 ±	0,5364 ±	0,6172 ±	0,2308 ±	0,3519 ±	0,5865 ±	0,722 ±

(ml)	0,14	0,0038	0,0057	0,0077	0,0065	0,0054	0,0077	0,0050	0,0107	0,0034	0,0070	0,0141	0,0079
Số sánh với NL (lần)		2,99	4,51	6,57	7,49	3,68	5,45	7,35	8,46	3,16	4,82	8,03	9,89



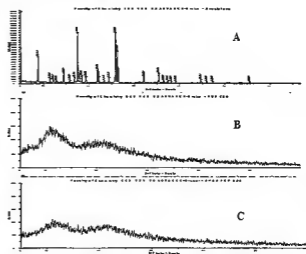
Hình 3. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của ACE từ HPTR với PEG 4000 (A), PEG 6000 (B) và PVP K30 (C)

Kết quả cho thấy: Độ tan của ACE từ HPTR bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi tăng hơn so với độ tan nguyên liệu và tăng dần từ tỷ lệ 1:1, 1:3, 1:5 tới 1:7. Với tỷ lệ 1:7, HPTR của PVP K30 có độ tan tăng gấp 9,86 lần so với ACE nguyên liệu. Do đó chọn chất mang là PVP K30 tỷ lệ 1:7 để bào chế HPTR chứa ACE.

3.3. Kết quả đánh giá một số tính chất của HPTR chứa ACE

Nhận xét: Hình ảnh phổ cho thấy ACE nguyên liệu tồn tại ở dạng kết tinh còn PVP K30 không có đỉnh pic đặc trưng nên ở dạng vô định hình, HPTR tạo thành cho các đỉnh nhiễu xạ gần giống với PVP K30, không thấy xuất hiện các đỉnh nhiễu xạ hẹp và nhọn của ACE nguyên liệu ở HPTR chứng tỏ ACE trong HPTR các phân tử được chất đã chuyển sang dạng vô định hình. Điều đó cũng chứng minh rằng HPTR của ACE và PVP K30 lại có thể cải thiện được độ tan của dược chất. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Furqan A. M. và các cộng sự [3].

*Kết quả đánh giá bằng phương pháp nhiễu xạ tia X (Hình 4).



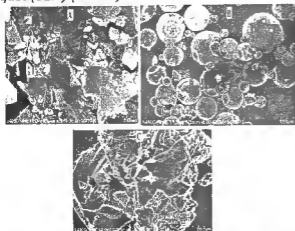
Hình 4. Phổ nhiễu xạ tia X của ACE (A), PVP K30 (B) và HPTR ACE (C)

*Kết quả đánh giá bằng quang phổ phổ hồng ngoại: Kết quả phổ IR cho thấy phổ của ACE nguyên liệu tương đồng với phổ HPTR. Điều này chỉ ra rằng không có sự tương tác giữa các thành phần nguyên liệu với chất mang trong HPTR.

*Kết quả đánh giá phân tích nhiệt (DSC): Giản đồ nhiệt của ACE cho thấy có một pic thu

nhệt ở khoảng 165°C tương ứng với nhiệt độ nóng chảy của ACE. Trên giản đồ nhiệt của PVP K30, không thấy xuất hiện pic có đỉnh cao, nhọn mà chỉ thấy một pic thu nhiệt rộng từ 50°C - 150°C. Ở HPTR, không còn thấy xuất hiện pic thu nhiệt của ACE. Điều này chứng tỏ, HPTR có cấu trúc đồng nhất và ACE chuyển sang dạng vô định hình.

**Kết quả đánh giá bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) (Hình 5).*



Hình 5. Ảnh chụp kính hiển vi điện tử quét của ACE (A), PVP K30 (B) và HPTR (C)

Nhận xét: Ảnh chụp kính hiển vi điện tử cho thấy ACE tồn tại ở dạng tinh thể hình que, PVP K30 là chất vô định hình có dạng hình cầu, HPTR bào chế được không còn xuất hiện các tinh thể

hình que của ACE. Chứng minh rằng PVP K30 đã tạo lớp vỏ thân nước bên ngoài bao quanh ACE.

IV. KẾT LUẬN

Đã nghiên cứu bào chế được HPTR ACE theo phương pháp nóng chảy và phương pháp bốc hơi dung môi. Kết quả khảo sát lựa chọn chất mang và tỷ lệ chất mang để làm tăng độ tan của ACE trong HPTR cho thấy: HPTR chứa chất mang PVP K30 với tỷ lệ 1:7 (so với ACE) cải thiện được độ tan và độ hòa tan lớn nhất. Độ tan tăng gấp 9,89 lần so với nguyên liệu và độ hòa tan tăng gấp 4,53 lần tại thời điểm 120 phút. Kết quả nghiên cứu từ phổ X-ray, IR, giản đồ nhiệt DSC và chụp SEM cho thấy: ACE trong HPTR tồn tại phần lớn ở dạng vô định hình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Elisma S., Douw G. M., Philippus L. W., Johannes P. V. (2002), "Characterization of the complexes of furosemide with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and sulfobutyl ether-7- β -cyclodextrin", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 16 (4-5), pp 247-253.
2. Francés C., Veiga M. D., Español O. M., Cadorniga R. (1991), "Preparation, characterization and dissolution of ciprofloxacin/PEG 6000 binary systems", *Int. J. Pharm.*, 77, pp. 193-198.
3. Furqan A. M., et al (2011), "Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique", *Powder Technology*, 207(1-3), pp. 47-54.
4. Ramana B.V., et al (2013), "Dissolution Rate Enhancement of Aceclofenac By Solid Dispersion Technique", *Sch. Acad. J. Pharm.*, 2(2), pp. 113-118.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM NỒNG ĐỘ DOPAMINE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN RỐI LOẠN CẢM XÚC LƯỢNG CỰC GIAI ĐOẠN HƯNG CẢM

Nguyễn Mạnh Phát*, Ngô Ngọc Tân**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rối loạn cảm xúc lưỡng cực là rối loạn tâm thần được đặc trưng bằng một hay nhiều giai đoạn hưng cảm, bệnh nguyên chưa rõ ràng, tuy nhiên, vai trò của chất dẫn truyền thần kinh dopamine được quan tâm nghiên cứu nhiều trong những năm gần đây. **Mục tiêu:** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và phân tích kết quả định lượng dopamine huyết tương ở

bệnh nhân rối loạn cảm xúc lưỡng cực giai đoạn hưng cảm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang kết hợp phỏng vấn hồi cứu tiền sử 62 bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn cảm xúc lưỡng cực giai đoạn hưng cảm điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1 trong khoảng thời gian từ tháng 7/2015 đến tháng 12/2017. Tiêu chuẩn chẩn đoán ICD-10. **Kết quả:** Tư duy nhanh, hoang tưởng tư cao và hoang tưởng bị hại là các rối loạn tư duy phổ biến gặp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Tăng khí sắc (91,94%) và cảm xúc căng thẳng (48,39%) có sự khác biệt với các rối loạn cảm xúc khác ($p < 0,001$). Điểm hưng cảm theo thang YMRS giảm rõ rệt sau khi điều trị với $p < 0,001$. Nồng độ Dopamin huyết tương giảm rõ rệt sau điều trị với $p < 0,001$.

Từ khóa: Rối loạn cảm xúc lưỡng cực, giai đoạn hưng cảm, nồng độ dopamine huyết tương.

**Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1*

***Bệnh viện Quân y 103*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mạnh Phát

Email: bshuy2003@yahoo.com

Ngày nhận bài: 1/2/2018

Ngày phản biện khoa học: 28/2/2018

Ngày duyệt bài: 14/3/2018