

48,3% trường hợp có đường nứt gãy và có khí trong đốt sống[7]. Jung-Hoon Lee nghiên cứu trên 137 bệnh nhân thấy có 51,9% xẹp hình chêm, 15,8% xẹp phẳng, 32,3% xẹp hình chữ V.

Như vậy, tổn thương XĐS hình chêm và mức độ vừa là hay gặp hơn cả trong nhóm nghiên cứu. Điều này có thể giải thích được như sau: cấu trúc bè xương ở phía trước của thân đốt sống yếu hơn ở phía sau, trong khi đó trọng tâm của cơ thể lại rơi ở phía trước cột sống, do đó phần trước của thân đốt sống chịu lực nhiều hơn phần sau.

#### ❖Chiều cao và góc xẹp thân đốt sống:

Chúng tôi tiến hành đo chiều cao và góc xẹp đốt sống trên phim X-quang. Kết quả nghiên cứu thu được chiều cao tường trước, tường giữa và tường sau lần lượt là  $17,93 \pm 4,56$ ,  $16,89 \pm 4,12$  và  $24,46 \pm 3,85$ mm. Các chỉ số góc xẹp thân đốt, góc Cobb và góc gù cột sống có kết quả lần lượt là  $13,58 \pm 5,23$ ;  $10,93 \pm 4,81$  và  $7,34 \pm 3,26$  độ.

Trần Trung Kiên và CS (2022) chiều cao tường trước, tường giữa và tường sau lần lượt là 19,41; 22,89 và 27,48mm, bên cạnh đó các góc xẹp đốt sống, góc Cobb và góc gù cột sống lần lượt là 18,92; 15,48 và 8,89 độ [7]. Hoàng Gia Du góc xẹp thân đốt, góc Cobb, góc gù cột sống trước khi tiến hành bơm xi măng lần lượt là  $12,5^\circ \pm 4,2^\circ$ ;  $10,7^\circ \pm 4,1^\circ$  và  $7,4^\circ \pm 3,5^\circ$ [8]. Theo Nguyễn Thị Khôi và CS góc Cobb trước khi tiến hành bơm xi măng là  $14,4^\circ \pm 9,1$  và chiều cao tường trước, tường giữa và tường sau trước can thiệp lần lượt là  $18,5 \pm 4,3$ mm,  $16,7 \pm 4,3$ mm,  $25,0 \pm 5,2$ mm[9]. Sở dĩ có sự khác nhau giữa các kết quả nghiên cứu do phụ thuộc vào độ tuổi, thể trạng và nguyên nhân gây xẹp đốt sống của đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, tất cả các BN đều bị XĐS do loãng xương với phần lớn BN trên 70 tuổi.

#### V. KẾT LUẬN

- Phần lớn BN bị xẹp 1 đốt sống, chiếm 72,55%.
- Vị trí xẹp đốt sống hay gặp nhất là ở L1, chiếm 39,39%.
- Đa số các đốt sống xẹp mức độ vừa (51,51%), hình chêm (59,09%) và đều có phù tủy xương trên cộng hưởng tử (100%).
- Phình và thoát vị đĩa đệm là tổn thương kết hợp hay gặp nhất ở BN xẹp đốt sống thắt lưng do loãng xương, chiếm 64,71%.
- Chiều cao tường trước, tường giữa và tường sau lần lượt là  $17,93 \pm 4,56$ ,  $16,89 \pm 4,12$  và  $24,46 \pm 3,85$  mm.
- Các chỉ số góc xẹp thân đốt, góc Cobb và góc gù cột sống lần lượt là  $13,58 \pm 5,23$ ;  $10,93 \pm 4,81$  và  $7,34 \pm 3,26$  độ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thế Điệp và cộng sự (2023) Đánh giá kết quả điều trị xẹp thân đốt sống do loãng xương bằng bơm xi măng sinh học có bóng tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình., Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế., Số 90/2023.
2. Jan Van Meirhaeghe, Steven Boonen, et al. (2013) A randomized trial of balloon kyphoplasty and nonsurgical management for treating acute vertebral compression fractures. Spine Journal., 38(12), 971-983.
3. Huỳnh Ngọc Phương Thanh và CS (2022) Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân gãy lún đốt sống thắt lưng do loãng xương tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Kiên Giang năm 2021-2022. Tạp chí y dược học Cần Thơ., Số 53/2022.
4. Stoffel M., Wolf I., Ringel F., et al. (2007) Treatment of painful osteoporotic compression and burst fractures using kyphoplasty: a prospective observational design. J Neurosurg Spine., 6(4), 313-319.

## ĐIỀU CHẾ HỆ NANO SILICA CHỨA IBUPROFEN CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG VIÊM BẰNG PHƯƠNG PHÁP NHIỆT ẨM

Trần Lê Tuyết Châu<sup>1</sup>, Dương Phước An<sup>1</sup>, Trần Phi Hoàng Yến<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

Hệ nano silica cấu trúc mao quản trung bình (MSNs) là một loại vật liệu có tính chất bề mặt tương đối đặc biệt và được ứng dụng vào lĩnh vực y sinh với mục đích trị liệu hướng mục tiêu, phân phối thuốc...

Một số phương pháp tổng hợp hệ MSNs gồm nhiệt ẩm, sol – gel, Stöber cải tiến... Hệ phân phối thuốc kích thước hàng nanomet đã được áp dụng trên một số hoạt chất kháng viêm. Việc sử dụng thuốc kháng viêm hiệu quả giúp giảm liều lượng thuốc và cải thiện hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu này, việc điều chế hệ nano silica chứa ibuprofen – một hoạt chất kháng viêm hướng đến ứng dụng y học nano trong điều trị các bệnh viêm nhiễm. Một số yếu tố được khảo sát gồm tỉ lệ mol CTAB/TEOS, tỉ lệ mol NaOH/TEOS, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng giữa các cơ chất dựa trên phương pháp nhiệt ẩm; từ đó điều chế được hệ MSNs có kích thước trung bình dao động khoảng

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trần Lê Tuyết Châu

Email: tuyetchau@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2024

Ngày duyệt bài: 16.9.2024

734,35 nm, thế zeta khoảng -37 mV, diện tích bề mặt khoảng 941 m<sup>2</sup>/g, đường kính mao quản xấp xỉ 3,2 nm. Hệ sau khi tải ibuprofen đạt hiệu suất bắt giữ hoạt chất khoảng 32% và hiệu suất tải hoạt chất khoảng 14%. **Từ khóa:** Nano silica, phương pháp nhiệt ẩm, ibuprofen, kháng viêm.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF IBUPROFEN-LOADED SILICA NANOPARTICLES BY HYDROTHERMAL METHOD FOR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) have shown applications in a wide range of clinical applications including drug delivery, gene-transfection, and multimodal imaging due to their unique surface properties. There are some techniques for fabricating MSNs including hydrothermal method, sol – gel method, Stöber method... Nanoparticle-mediated drug delivery systems have been used in anti-inflammatory therapies. Efficient delivery of anti-inflammatory drugs can reduce medical dosage and improve therapeutic effect. This study was investigated on some reaction conditions such as the CTAB/TEOS molar ratio, the NaOH/TEOS molar ratio, temperature of the reaction, temperature of the reaction. MSNs were prepared by the hydrothermal method. The results revealed the successful preparation of MSNs with mean size from 193 nm to 734.35 nm, negatively charge of -37 mV, surface area of 941 m<sup>2</sup>/g. The MSNs-loaded ibuprofen had 14% loading efficacy, and 32% entrapment efficiency. **Key words:** silica nanoparticles, hydrothermal method, ibuprofen, anti-inflammation.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ nano silica cấu trúc mao quản trung bình (MSNs) có tính bền cả về mặt hoá học lẫn nhiệt động học, tính tương thích sinh học cao, bề mặt bên ngoài và bên trong mao quản có thể được biến đổi giúp kiểm soát sự phóng thích hoạt chất [1, 2]. Một số phương pháp tổng hợp hệ nano silica, trong đó phương pháp nhiệt ẩm có ưu điểm nổi bật khi cho phép điều chế được các tiểu phân MSNs có độ trật tự cao [3, 4]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích xây dựng quy trình tổng hợp MSNs trong điều kiện phù hợp để có thể nâng cỡ lô trong công nghệ sản xuất vật liệu và tải hoạt chất kháng viêm là ibuprofen.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Nguyên liệu.

Hexadecyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) của Sigma Aldrich (Hoa Kỳ), Natri hydroxyd của Natural High-Technology Cooperation (Trung Quốc), Tetraethylortho silicate (TEOS) của Sigma Aldrich (Hoa Kỳ), Ethanol tuyệt đối của Chemsol (Việt Nam).

### 2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.1. Quy trình điều chế MSNs bằng phương pháp nhiệt ẩm

Bước 1: Pha dung dịch kiềm: 120 mL nước

cất hai lần được điều chỉnh pH bằng dung dịch NaOH 2,0 M sao cho tỉ lệ mol NaOH/ TEOS là x; đun cách thủy đến t°C. Hoà tan một lượng CTAB trong dung dịch kiềm (sao cho tỉ lệ mol CTAB/ TEOS là y) và khuấy liên tục trong 30 phút với tốc độ 260 rpm. Tiếp tục nhỏ từng giọt đến hết lượng TEOS với tốc độ khoảng 200 µL/ phút và tiếp tục khuấy trong n giờ.

Bước 2: Hỗn hợp sau phản ứng được làm nguội ở nhiệt độ phòng, sau đó li tâm ở tốc độ 11354xg trong 20 phút, thu lấy cặn. Cặn sau li tâm được rửa sạch với 120 mL nước cất hai lần (x 3 lần) và 120 mL hỗn hợp cồn-nước (50:50, x 3 lần).

Bước 4: Bán thành phẩm sau khi rửa được để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Sau đó, tiến hành vô cơ hoá trong lò nung với chương trình nhiệt tăng trung bình 3°C/ phút đến m°C. Ổn định ở nhiệt độ trong h giờ. Làm nguội mẫu MSNs sau khi được vô cơ hoá trong điều kiện chân không.

Bước 5: MSNs được bảo quản trong bình hút ẩm và đánh giá các tính chất liên quan.

**2.2 Khảo sát tỉ lệ mol NaOH TEOS.** Dung dịch NaOH 2M được sử dụng tạo môi trường kiềm có pH ≥ 10,5 để hòa tan TEOS. Tiến hành khảo sát tỉ lệ mol NaOH/TEOS ở hai mức 0,21 tương ứng với pH 12,0 (CT=0,21) và mức 0,31 tương ứng với pH 12,8 (CT=0,31).

Các thông số cố định gồm: nhiệt độ phản ứng 80°C, thời gian phản ứng 2 giờ và điều kiện vô cơ hóa là 540°C trong 4 giờ.

2.1.2. Khảo sát tỉ lệ mol CTAB/TEOS. Tỉ lệ mol CTAB/TEOS ảnh hưởng trực tiếp đến sự hình thành cấu trúc "mesopore" và các tính chất của mẫu MSNs, tiến hành khảo sát tỉ lệ mol CTAB/TEOS với bốn mức 0,06; 0,12; 0,24 và 0,36 tương ứng các mẫu CT=0,06; CT=0,12; CT=0,24 và CT=0,36.

Các thông số cố định gồm: tỉ lệ mol NaOH/ TEOS được chọn ở thí nghiệm (1), nhiệt độ phản ứng 80°C, thời gian phản ứng 2 giờ và điều kiện vô cơ hóa là 540 °C trong 4 giờ.

**2.3. Khảo sát nhiệt độ phản ứng.** Nhiệt độ 80°C (CT = 80) thường được ưu tiên lựa chọn trong các nghiên cứu. Tuy nhiên để có thêm dữ liệu, tiến hành khảo sát mức nhiệt độ 60°C (CT = 60).

Các thông số cố định gồm: tỉ lệ mol NaOH/TEOS được chọn ở thí nghiệm (1), tỉ lệ mol CTAB/TEOS được chọn ở thí nghiệm (2), thời gian phản ứng 2 giờ và điều kiện vô cơ hóa là 540°C trong 4 giờ.

**2.4. Khảo sát thời gian phản ứng.** Nghiên cứu khảo sát quy trình tổng hợp với thời

gian phản ứng ở hai mức là 2 giờ và 3 giờ (CT – 2; CT – 3).

Các thông số cố định gồm: các tỉ lệ mol tương ứng được chọn ở thí nghiệm (1), (2), điều kiện vô cơ hóa là 540°C trong 4 giờ.

**2.5. Khảo sát điều kiện vô cơ hóa.** Bán thành phẩm được rửa sạch với 120 mL nước cất (x 3 lần) và 120 mL hỗn hợp cồn – nước (50:50) x (3 lần). Sau đó tiến hành vô cơ hóa với nhiệt độ khảo sát lần lượt là 250°C và 540°C trong thời gian 4, 5, 6 giờ (CT–250/4; CT–250/5; CT–250/6; CT–540/4; CT–540/5; CT–540/6).

(6) Đánh giá các bán thành phẩm và giá mang MSNs

Đánh giá khả năng phản ứng: Hỗn hợp sau khi phản ứng xuất hiện kết tủa màu trắng và thu được cặn sau li tâm được xem là có xảy ra phản ứng. Các hiện tượng khác (nếu có) không gây cản trở quá trình tổng hợp. Đánh giá hiệu suất tổng hợp: Sau khi vô cơ hóa, tính toán hiệu suất dựa trên khối lượng MSNs thực tế so với khối lượng lí thuyết theo công thức sau:

$$m_{LT} = \frac{m_{TEOS}}{M_{TEOS}} \times M_{SiO_2} H(\%) = \frac{m_{TT}}{m_{LT}} \times 100$$

Trong đó,  $m_{LT}$  (g): Khối lượng bán thành phẩm tính theo lí thuyết

$m_{TT}$  (g): Khối lượng bán thành phẩm thực tế

$m_{TEOS}$  (g): Khối lượng TEOS sử dụng

$M_{TEOS}$  (g/ mol): Phân tử khối TEOS (208,33 g/ mol)

$M_{SiO_2}$  (g/ mol): Phân tử khối một monomer (60,083 g/ mol)

H (%): Hiệu suất tổng hợp

Đánh giá kích thước trung bình tiểu phân (KTTB): Trước khi đo KTTB mẫu thử được xử lí bằng cách làm lạnh nhanh và li tâm ngay sau khi tổng hợp, lấy một phần cặn và tái phân tán vào 1,5 mL nước cất hai lần thu được dịch A và tiến hành đo KTTB bằng thiết bị Zetasizer.

Đánh giá thể zêta: Trước khi đo thể zêta, các mẫu nghiên cứu được chuẩn bị tương tự như khi đo KTTB nhưng với dung môi pha mẫu là NaCl 1 mM bằng thiết bị Zetasizer.

Đánh giá cấu trúc: Phân tán mẫu MSNs vào ethanol và siêu âm trong 30 phút. Sau đó, một giọt hỗn dịch được nhỏ trên lưới carbon TEM và mẫu được chụp ở các độ phóng đại với tỉ lệ xích là 500 nm, 200 nm, 100 nm, 50 nm và 20 nm, ở hiệu điện thế 100 kV.

Đánh giá độ xốp: Độ xốp của MSNs được đánh giá thông qua diện tích bề mặt riêng bằng phương pháp hấp phụ khí Nitơ (BET).

$$D = \frac{4V}{A}$$

Trong đó, D (nm): Đường kính mao quản

V (cm<sup>3</sup>/ g): Thể tích mao quản

A (m<sup>2</sup>/ g): Diện tích bề mặt riêng

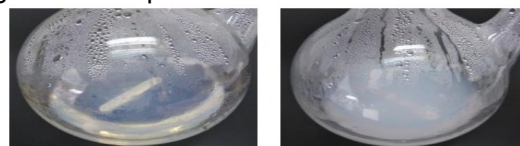
**2.2. Khảo sát quá trình tải ibuprofen vào MSNs.** Chọn phương pháp ngâm để tải ibuprofen vào MSNs, khảo sát hai yếu tố gồm thời gian tải hoạt chất (0 giờ đến 96 giờ) và nồng độ dung dịch hoạt chất; các yếu tố cố định gồm thiết bị (máy khuấy từ), tốc độ khuấy 300 rpm và dung môi ethanol 96%. Đánh giá hiệu suất tải hoạt chất và hiệu suất bắt giữ hoạt chất.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Về quy trình điều chế MSNs bằng phương pháp nhiệt ẩm

##### 3.1.1. Khảo sát tỉ lệ mol NaOH/ TEOS.

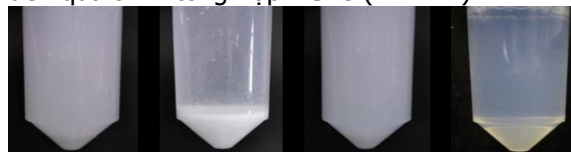
Mẫu CT–0,21 (pH 12,0) có hiệu suất tổng hợp thấp, hầu như không thu được mẫu rắn sau li tâm; trong khi mẫu CT–0,31 (pH 12,8) thu được hiệu suất cao hơn (khoảng 60%). Hiệu suất tổng hợp phụ thuộc vào sự li giải TEOS trong môi trường nước [5]. Thử nghiệm cho thấy TEOS li giải kém ở pH trung tính và tăng dần về phía 2 cực. Vì vậy, trong cùng một điều kiện nghiên cứu ở mẫu CT–0,31 phản ứng sẽ xảy ra tốt hơn so với mẫu CT–0,21 (Hình 1). Vì vậy tỉ lệ mol NaOH/ TEOS được lựa chọn là 0,31 cho các nghiên cứu tiếp theo.



**Hình 1.** (A) Mẫu CT – 0,21 và (B) Mẫu CT – 0,31

##### 3.1.2. Khảo sát tỉ lệ mol CTAB/ TEOS

Tỉ lệ mol CTAB/ TEOS ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình tổng hợp MSNs (**Hình 2**).

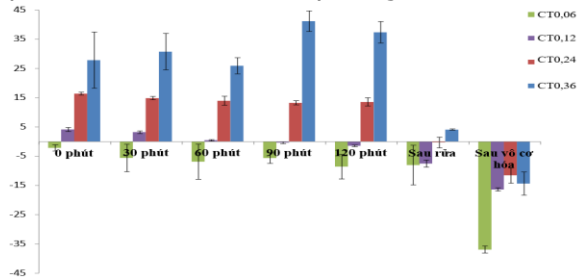


**Hình 2.** Cảm quan của mẫu (A) CT–0,06; (B) CT–0,12; (C) CT–0,24 và (D) CT–0,36 sau phản ứng

Mẫu **CT–0,36** hình thành hệ MSNs dạng keo (do sự dư thừa CTAB) làm cho hỗn hợp sau phản ứng có độ trong cao, bền vững ở điều kiện thường và chỉ tách lớp một phần khi li tâm [6]. Đồng thời, ở tỉ lệ mol 0,36 thì hệ MSNs có thể bị gel hóa, gây khó khăn cho các giai đoạn tiếp theo.

Kết quả đo thể zêta của các mẫu trong quá

trình tổng hợp và sau khi xử lý thu bán thành phẩm MSNs được trình bày trong **Hình 3**.



**Hình 3.** Biểu đồ thế zêta của các mẫu trong quá trình tổng hợp và bán thành phẩm MSNs

Trong quá trình phản ứng, tỉ lệ mol CTAB/TEOS tăng thì giá trị thế zeta tăng. Mẫu **CT-0,36** do thừa CTAB nên ion CTA<sup>+</sup> sẽ hấp phụ lên bề mặt tiểu phân (mạng lưới polymer silica tích điện âm). Đến một mức độ nhất định, các tiểu phân tích điện dương sẽ tương tác tạo nên hệ bền theo cơ chế tĩnh điện và thế zeta luôn dương. Sau khi vô cơ hóa, thế zeta của mẫu **CT-0,12**; **CT-0,24** và **CT-0,36** khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng so với mẫu **CT-0,06** thì sự khác biệt có ý nghĩa (-36,95 mV). Vậy mẫu CT-0,36 không được tiếp tục nghiên cứu.

Kết quả KTTB tiểu phân của 03 mẫu gồm CT-0,06; CT-0,12 và CT-0,24 được trình bày trong **Bảng 1**.

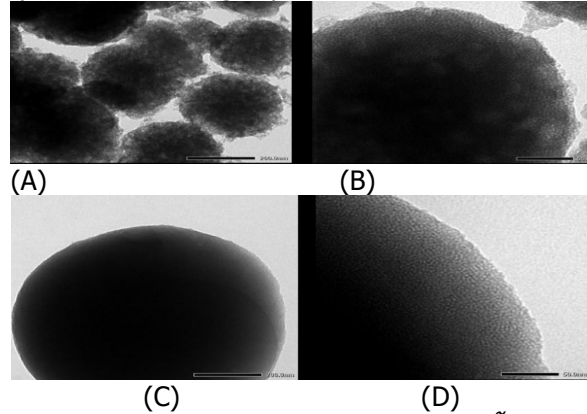
**Bảng 1.** Kết quả phân tích KTTB, PdI, hiệu suất tổng hợp của các mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu	CT-0,06	CT-0,12	CT-0,24
KTTB (nm)	218,45 ± 23,41	734,35 ± 26,93	193,20 ± 17,40
PdI	0,329 ± 0,040	0,454 ± 0,061	0,239 ± 0,049
Hiệu suất tổng hợp (%)	46,59 ± 2,85	73,11 ± 7,71	70,68 ± 7,90

Khi tỉ lệ mol CTAB/TEOS tăng từ 0,06 đến 0,12 thì KTTB tăng; có nghĩa là khi tăng tỉ lệ mol CTAB từ mức thấp đến mức đủ thì tỉ lệ tiểu phân rắn hình thành cũng tăng, dẫn đến tăng mức độ va chạm giữa các tiểu phân, tăng khả năng ngưng kết trong mẫu **CT-0,12** vì vậy KTTB tăng. Phản ứng li giải TEOS là phản ứng thuận nghịch, do một phần monomer silica này bị ester hóa trở lại thành TEOS; do đó, khi lượng CTAB thêm vào đến dư (**CT-0,24**) cũng không cải thiện hiệu suất tổng hợp. Do đó, mẫu **CT-0,06** không được tiếp tục nghiên cứu.

Hình ảnh mẫu **CT-0,12** và **CT-0,24** dưới kính hiển vi điện tử truyền qua (tỉ lệ xích 200 nm và 50 nm) ở **Hình 4** cho thấy cả hai mẫu tiểu phân đều có dạng hình cầu, KTTB trong thang nanomet. Đồng thời, từ **Hình 4A – 4D** cho thấy

cấu trúc của cả hai mẫu đều chứa các kênh mao quản là các lỗ rỗng xếp cạnh nhau.



**Hình 4.** Kết quả chụp TEM của các mẫu thử (A và B) CT-0,24 và (C và D) CT-0,12

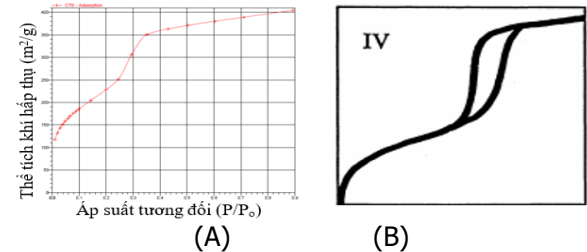
Kết quả phân tích bề mặt riêng của **CT-0,12** và **CT-0,24** được trình bày trong **Bảng 2** và **Hình 5**.

**Bảng 2.** Kết quả đánh giá diện tích bề mặt riêng của CT-0,12 và CT-0,24

Mẫu nghiên cứu	CT-0,12	CT-0,24
Diện tích bề mặt riêng (m <sup>2</sup> /g)	941,3816*	702,3223*
Đường kính mao quản (nm)	3,1935	3,5587
Thể tích mao quản (cm <sup>3</sup> /g)	0,2621	0,1945

\*p < 0,05

Khi dùng lượng dư vừa phải CTAB (mẫu **CT-0,24**) không gây hiện tượng gel hóa nhưng trong quá trình hình thành MSNs chính lượng CTAB dư đã làm cho phần lõi của khung silica phồng to hơn so với mẫu **CT-0,12**. Do đó, khi vô cơ hóa loại CTAB, mẫu **CT-0,24** có đường kính mao quản lớn hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Valtsifer (2009). Vậy mẫu **CT-0,12** có tỉ lệ mol CTAB/TEOS là **0,12** sẽ được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo vì có diện tích bề mặt lớn (**Hình 5**).



**Hình 5.** Đường đẳng nhiệt hấp phụ (A) CT-0,12 và (B) Dạng IV theo IUPAC

**3.1.3. Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng.** Kết quả khảo sát nhiệt độ phản ứng dựa trên hiệu suất tổng hợp được trình bày

trong Bảng 3.

**Bảng 3. Kết quả khảo sát nhiệt độ phản ứng dựa trên hiệu suất tổng hợp MSNs**

Mẫu nghiên cứu	CT – 60	CT – 80
Hiệu suất tổng hợp (%)	55,21 ± 0,2*	73,11 ± 7,7*

\*p < 0,05

Khi tăng nhiệt độ, chuyển động Brown tăng và thúc đẩy khả năng phản ứng. Như vậy, **nhiệt độ phản ứng** được chọn là **80 °C** vẫn kiểm soát được quá trình tổng hợp.

**3.1.4. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng.** Kết quả khảo sát thời gian phản ứng dựa trên hiệu suất tổng hợp được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4. Kết quả khảo sát nhiệt độ phản ứng dựa trên hiệu suất tổng hợp MSNs**

Mẫu nghiên cứu	CT – 2	CT – 3
Hiệu suất tổng hợp (%)	73,11 ± 7,71	71,66 ± 0,14

Kết quả cho thấy hiệu suất tổng hợp giữa 2 giờ và 3 giờ khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Do đó, lựa chọn thời gian phản ứng là 2 giờ vì quá trình diễn ra phản ứng chỉ đa phần phụ thuộc vào pH để tăng tốc độ li giải TEOS nên từ sau khoảng 100 phút trở đi lượng sản phẩm sinh ra khác biệt không có ý nghĩa.

**3.1.5. Khảo sát điều kiện vô cơ hóa.** Kết quả khảo sát điều kiện vô cơ hóa được thực hiện trên mẫu thử có tỉ lệ mol NaOH/ TEOS là 0,31; tỉ lệ mol CTAB/ TEOS là 0,12 và các thông số quy trình lần lượt là nhiệt độ phản ứng 80 °C; thời gian phản ứng là 2 giờ được trình bày trong Bảng 5.

**Bảng 5. Kết quả khảo sát điều kiện vô cơ hóa**

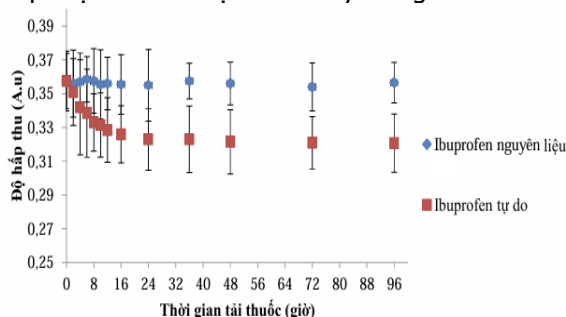
Mẫu nghiên cứu	CT- 250/ 4	CT- 250/ 5	CT- 250/ 6	CT- 540/ 4	CT- 540/ 5	CT- 540/ 6
Thế zeta (mV)	-2,065 ± 0,997	-1,095 ± 0,912	-0,246 ± 1,137	16,400 ± 0,566	17,400 ± 1,414	16,000 ± 2,263

Kết quả đánh giá thế zeta của MSNs cho thấy nhiệt độ 250 °C vẫn chưa đủ để loại bỏ lượng CTAB hấp phụ trên bề mặt tiểu phân rắn. Ngược lại ở 540 °C cho kết quả thế zeta âm hơn đã cho thấy khả năng loại bỏ CTAB tốt hơn.

Ở mỗi nhiệt độ vô cơ hóa, thời gian nung tăng từ 4 – 6 giờ, thế zeta thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Do đó **điều kiện vô cơ hóa** được lựa chọn với **nhiệt độ 540 °C** trong **4 giờ**.

**3.2. Về quá trình tải ibuprofen vào hệ MSNs.** Kết quả khảo sát độ hấp thụ tại bước sóng 263 nm của các mẫu pha loãng 250 lần từ

dung dịch ibuprofen nguyên liệu (nồng độ 65 mg/mL) và dung dịch ibuprofen tự do ở các thời điểm tải thuốc bằng phương pháp quang phổ hấp thụ UV-Vis được trình bày trong Hình 6.



**Hình 6. Biểu đồ thể hiện độ hấp thụ tử ngoại của dung dịch ibuprofen nguyên liệu và dung dịch ibuprofen tự do tại các thời điểm tải hoạt chất vào giá mang MSNs**

Tại thời điểm 24 giờ, quá trình tải thuốc đã bắt đầu đạt đến cân bằng trong điều kiện thí nghiệm. Vì vậy lựa chọn thời gian ngâm để tải thuốc là 24 giờ.

Quy trình định lượng ibuprofen bằng phương pháp HPLC đã được thẩm định với điều kiện tiến hành sắc ký như sau:

Máy sắc ký: HPLC Hewlett Packard series 1050.

Cột: Phenomenex UltracarbTM 5 µm ODS, C18- 150 x 4,6 mm, Số series 262875-2.

Đầu dò: PDA.

Bước sóng phát hiện: 220 nm.

Pha động: Nước (0,1% acid formic)/Acetonitrile (50:50).

Dung môi pha mẫu: Acetonitrile.

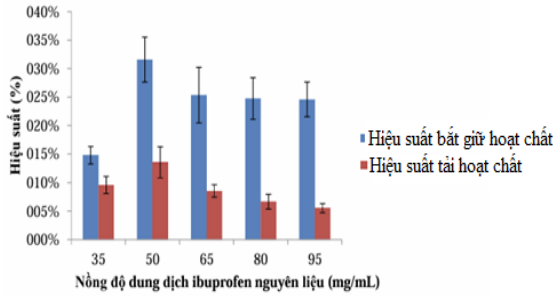
Tốc độ dòng: 1,2 mL/phút.

Thể tích tiêm mẫu: 10 µL

Quy trình thẩm định đạt tính tương thích hệ thống (các thông số thời gian lưu, diện tích đỉnh, hệ số đối xứng, số đĩa lý thuyết đều có RSD < 2%); độ đặc hiệu; tính tuyến tính ( $y = 10,187x + 67,466$ ,  $R^2 = 0,9995$ ); độ đúng (tỉ lệ phục hồi trung bình nằm trong khoảng giới hạn 98,0-102,0%,  $RSD \leq 2,0\%$ ); độ lặp lại ( $RSD = 1,60\% < 2\%$ ).

Các mẫu pha loãng 500 lần từ dung dịch ibuprofen nguyên liệu (các nồng độ 35, 50, 65, 80 và 95 mg/mL) và dung dịch ibuprofen tự do sau thời gian tải 24 giờ vào MSNs được định lượng bằng HPLC. Từ kết quả trung bình của 3 lần thí nghiệm, hiệu suất tải hoạt chất và hiệu suất bắt giữ hoạt chất tương ứng với từng nồng độ ibuprofen nguyên liệu được tính toán và trình bày trong Hình 7.





**Hình 7.** Biểu đồ khảo sát ảnh hưởng của dung dịch ibuprofen nguyên liệu lên hiệu suất tải hoạt chất và hiệu suất bắt giữ hoạt chất

Nồng độ dung dịch ibuprofen phù hợp nhất là 50 mg/mL. Khi nồng độ đậm đặc hơn, hiệu suất tải thuốc lẫn hiệu suất bắt giữ đều giảm.

## V. KẾT LUẬN

Quy trình tổng hợp hệ MSNs được triển khai với các thông số gồm: tỉ lệ mol NaOH/ TEOS 0,31; tỉ lệ mol CTAB/ TEOS 0,12; nhiệt độ phản ứng 80 °C, thời gian phản ứng 2 giờ và điều kiện vô cơ hóa là 540°C trong 4 giờ. Kết quả thu được hệ MSNs với tỉ lệ TEOS/ NaOH/ CTAB/ H<sub>2</sub>O lần lượt là 1:0,31:0,12:600 có hiệu suất tổng hợp đạt 73,11 ± 7,71%, KTTB 734,35 ± 26,93 nm (PdI = 0,454 ± 0,061), thế zêta -36,95 ± 0,566 mV, diện tích bề mặt khoảng 941,38 m<sup>2</sup>/g. Mẫu MSNs tải ibuprofen đạt hiệu suất bắt giữ hoạt

chất ibuprofen khoảng 32% và hiệu suất tải hoạt chất khoảng 14%. Nghiên cứu này là tiền đề cho các thử nghiệm tối ưu hóa phương pháp tổng hợp và xây dựng công thức bào chế hệ MSNs chứa hoạt chất kháng viêm hướng đến ứng dụng y học nano trong điều trị các bệnh viêm nhiễm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gulians V, Carreon M, Lin Y.** Ordered mesoporous and macroporous inorganic films and membranes. *Journal of Membrane Science*. 2004;235(1):53-72.
- Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D.** Mesoporous materials for drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*. 2007;46(40):7548-7558.
- Kresge C, Leonowicz M, Roth W, Vartuli J, Beck J.** Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*. 1992;359(6397):710-712.
- Zhao D, Wan Y, Zhou W.** Ordered mesoporous materials. John Wiley & Sons. 2012.
- Cihlář J.** Hydrolysis and polycondensation of ethyl silicates. 1. Effect of pH and catalyst on the hydrolysis and polycondensation of tetraethoxysilane (TEOS). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering aspects*. 1993;70(3):239-251.
- Yamada H, Urata C, Aoyama Y, Osada S, Yamauchi Y, Kuroda K.** Preparation of colloidal mesoporous silica nanoparticles with different diameters and their unique degradation behavior in static aqueous systems. *Chemistry of Materials*. 2012;24(8):1462-1471.

## TỶ LỆ TRIỆU CHỨNG ĐƯỜNG TIÊU HÓA THEO ĐIỂM GSRS VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN THẬN NHÂN TẠO CHU KÌ

Lưu Thị Minh Huệ<sup>1</sup>, Đào Việt Hằng<sup>1,2</sup>, Đỗ Gia Tuyền<sup>3</sup>,  
Nghiêm Trung Dũng<sup>3</sup>, Nguyễn Hữu Dũng<sup>3</sup>, Đặng Thị Việt Hà<sup>2,3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Các rối loạn ở bệnh thận mạn (BTM) có thể gây nên các biểu hiện tiêu hóa. Nghiên cứu có mục tiêu đánh giá tỉ lệ triệu chứng đường tiêu hóa dựa trên thang điểm GSRS và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân BTM đang điều trị thận nhân tạo chu kì (TNTCK). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang thu tuyển các bệnh nhân điều trị TNTCK trên 3 tháng tại Trung tâm Thận tiết niệu & Lọc máu –

Bệnh viện Bạch Mai từ 10/2023 – 5/2024. Điểm GSRS, điểm sức khỏe tâm thần (SKTT), sức khỏe thể chất (SKTC) và các xét nghiệm cận lâm sàng được thu thập. **Kết quả:** Nghiên cứu thu tuyển 151 bệnh nhân, tuổi trung bình 55,06 ± 14,01. 80,1% bệnh nhân có ít nhất một triệu chứng đường tiêu hóa. Tỉ lệ các nhóm triệu chứng trào ngược, đau bụng, khó tiêu, tiêu chảy và táo bón lần lượt là 36,4%, 47,7%, 52,3%, 39,7% và 41,1%. Các đặc điểm cận lâm sàng, ngoại trừ nồng độ canxi toàn phần không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có triệu chứng đường tiêu hóa. Điểm SKTC có mối liên quan nghịch với điểm GSRS (B = -0,32, p = 0,005). **Kết luận:** 80,1% bệnh nhân TNTCK có triệu chứng đường tiêu hóa. Sức khỏe tâm thần có mối liên quan nghịch với điểm triệu chứng đường tiêu hóa của bệnh nhân. **Từ khóa:** triệu chứng đường tiêu hóa, điểm GSRS, thận nhân tạo chu kì

<sup>1</sup>Viện nghiên cứu và đào tạo Tiêu hóa, Gan mật

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trung tâm Thận tiết niệu và Lọc máu, Bv Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Việt Hà

Email: dangvietha1968@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2024

Ngày duyệt bài: 17.9.2024

### SUMMARY

### THE PREVALENCE OF GASTROINTESTINAL