

- 2. Graham Beastall (2020)** Phòng xét nghiệm tham chiếu là gì? Building up a Reference Laboratories Network in Viet Nam': 30 July 2020, Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm 10 năm thành lập - hội nhập - phát triển thực hiện 316 TTg nâng cao chất lượng xét nghiệm và hội thảo bộ y tế - quốc tế mô hình hệ thống phòng xét nghiệm tham chiếu, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh,
- 3. Cục Quản lý Khám chữa bệnh (2020)** Sơ kết kết quả đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học thực hiện QĐ số 316/QĐ-TTG, Hội thảo sơ kết " Công bố kết quả đánh giá mức chất lượng Phòng Xét Nghiệm Y học, Tình hình triển khai liên thông kết quả xét nghiệm tại các bệnh viện, Thành phố Hồ Chí Minh,
- 4. A. Baldan, Adriaan M. H. van der Veen, Daniela Prauß, Angelika Recknagel, N. Boley, Steve Evans, et al. (2001)** "Economy of proficiency testing: reference versus consensus values". Accreditation and Quality Assurance, 6 (4), 164-167.
- 5. International Standard Organization (2015)** ISO 13528 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. Switzerland.
- 6. Clara Morales, Ramón Giraldo (2020)** "Reference versus consensus values in proficiency testing of clinical chemistry: a statistical comparison based on laboratories results in Colombia". Accreditation and Quality Assurance, 25 (2), 99-105.
- 7. F. Braga, M. Panteghini (2014)** "Verification of in vitro medical diagnostics (IVD) metrological traceability: responsibilities and strategies". Clin Chim Acta, 432, 55-61.
- 8. N. W. Tietz (1994)** "Accuracy in clinical chemistry-- does anybody care?". Clin Chem, 40 (6), 859-61.

## NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VI NANG METRONIDAZOL HƯỚNG GIẢI PHÓNG TẠI ĐẠI TRÀNG

Phạm Văn Hùng<sup>1</sup>, Mai Đức Anh<sup>2</sup>, Đặng Anh Quân<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thanh Tùng<sup>1</sup>, Hoàng Thị Ánh Nhật<sup>1</sup>, Bùi Trung Hiếu<sup>1</sup>,  
Đỗ Bảo Nam<sup>1</sup>, Đỗ Thị Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Duyên<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xây dựng được công thức bào chế nhân vi nang metronidazol (MTZ) và khảo sát được ảnh hưởng của màng bao đa lớp hướng giải phóng tại đại tràng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nhân vi nang MTZ được bào chế bằng phương pháp tách pha đồng tụ, sau đó được bao màng để kiểm soát giải phóng MTZ. **Kết quả:** Vi nang bào chế được đã hạn chế sự giải phóng MTZ tại môi trường pH 1,2 và 7,4 (mô phỏng các đoạn trên của đường tiêu hóa) và giữ được tỷ lệ MTZ cao giải phóng tại môi trường pH 6,8 (mô phỏng đại tràng).

**Từ khóa:** metronidazol (MTZ), vi nang, tách pha đồng tụ, màng bao đa lớp, giải phóng tại đại tràng.

### SUMMARY

#### FORMULATION AND PREPARATION OF METRONIDAZOLE COLON-TARGETED MICROCAPSULES

**Objectives:** To develop a formulation for metronidazole (MTZ) microcapsules and investigate the influence of the multilayered coating system intending to release the drug in the colon. **Methods:** MTZ microcapsules were prepared by coagulation method and then coated by the film coating method.

**Results:** The final microcapsules limited MTZ released during the first five hours at pH 1.2 and 7.4 (simulating the upper gastrointestinal tract) and yielded a high rate of MTZ release at pH 6.8 (simulating the colon environment).

**Keywords:** metronidazole (MTZ), microcapsules, coagulation method, multilayered coating, colon-targeted.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Metronidazol (MTZ) là thuốc được ưu tiên sử dụng trong điều trị lỵ amip cấp tính do Entamoeba histolytica gây bệnh ở đại tràng, thuốc chủ yếu được hấp thu ở đoạn trên của ống tiêu hóa [3], khiến người bệnh phải dùng thuốc với liều cao để đạt được nồng độ thuốc cần thiết tại đại tràng, do đó có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc. Vì vậy, việc nghiên cứu phát triển dạng bào chế có khả năng tập trung nồng độ cao MTZ tại đại tràng là cần thiết.

Trên thế giới, đã có nghiên cứu về dạng thuốc chứa MTZ giải phóng tại đại tràng như: vi nang, vi cầu, pellet, viên nén [3]... Tại Việt Nam, cũng có một số nghiên cứu về dạng bào chế chứa MTZ giải phóng tại đại tràng như: viên nén bao bồi sử dụng pectin [5]... Trong các dạng bào chế, vi nang là dạng có tiềm năng trong việc đưa thuốc đến đại tràng do nhiều ưu điểm như: kích thước nhỏ, dễ đi qua đoạn trên của ống tiêu hóa, các tiểu phân có dạng hình cầu hoặc gần cầu nên thuận lợi cho quá trình bao màng kiểm soát giải phóng (KSGP)... Từ những thông tin trên,

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội,

<sup>2</sup>Công ty Cổ phần Dược phẩm Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Duyên

Email: duyennnt@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2022

Ngày duyệt bài: 29.4.2022

ngiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Xây dựng được công thức bào chế nhân vi nang MTZ bằng phương pháp tách pha đồng tụ và khảo sát được ảnh hưởng của màng bao đa lớp hướng giải phóng tại đại tràng.

## II. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Nguyên liệu.** MTZ, natri alginat (medium viscosity) (ALG), calci clorid dihydrat, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E5, E6, polyethylen glycol 6000, talc (Trung Quốc), tinh bột sắn (Việt Nam), Ethocel Standard 7 premium (EC 7) (Mỹ), Eudragit S100, dibutyl phthalat, triethyl citrat (Đức) và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học.

**2.2. Thiết bị.** Máy khuấy từ Wisestir MSH-20A (Đức), bơm nhu động Petre Gas Ausrustung (Đức), tủ sấy Memmert (Đức), máy đo độ ẩm Ohaus (Đức), máy bao tăng sôi Diosna Mini-Lab (Đức), kính hiển vi soi nổi Leica EZ4 (Đức), kính hiển vi đo kích thước Haloos Caliper (Tây Ban Nha), máy thử độ hòa tan Erweka DT600 (Đức), máy quang phổ UV-VIS Hitachi U-5100 (Nhật Bản) và các dụng cụ, thiết bị thí nghiệm thường quy khác.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Phương pháp bào chế

\*Phương pháp bào chế nhân vi nang. Sử dụng phương pháp tách pha đồng tụ, công thức cơ bản gồm: Hỗn hợp nhỏ giọt: MTZ, ALG, tá dược độn (nếu có), nước tinh khiết; môi trường độ tụ: CaCl<sub>2</sub>, nước tinh khiết [2], [3]. Quy trình: Hòa tan ALG trong nước tinh khiết. Phân tán đều hoặc hòa tan MTZ trong gel ALG. Hòa tan CaCl<sub>2</sub> trong nước tinh khiết. Nhỏ giọt hỗn hợp ALG-MTZ vào dung dịch CaCl<sub>2</sub> qua pipet (đường kính đầu pipet: 1 mm, tốc độ nhỏ: 5 mL/phút). Để yên nhân vi nang trong dung dịch CaCl<sub>2</sub> trong 10 phút. Lọc thu nhân vi nang, rửa bằng nước cất để loại CaCl<sub>2</sub> bám trên bề mặt, sấy nhân vi nang ở 50-55°C đến độ ẩm không quá 3%.

\*Phương pháp bao màng đa lớp định hướng giải phóng tại đại tràng

- *Phương pháp bao màng kiểm soát giải phóng.* Dịch bao KSGP cho mỗi mẻ 50 g nhân vi nang gồm: EC 7: 7,0 g; HPMC E5: khảo sát lượng dùng; DBP: 1,5 g; talc: 9,3 g; nước tinh khiết: 16,5 mL; ethanol 96%: 200,0 mL. Pha chế dịch bao: Hòa tan EC 7, phân tán HPMC E5 trong 150 mL ethanol 96%. Thêm nước để hòa tan HPMC E5. Hòa tan DBP trong dung dịch polyme. Dùng ethanol 96% còn lại kéo talc vào dịch polyme, khuấy để tạo hỗn dịch đồng nhất. Lọc hỗn dịch qua rây số 125. Bao phim trên thiết bị

tăng sôi: Cho nhân vi nang vào buồng bao, sấy 10 phút ở 45°C, bao phim với thông số: lưu lượng khí vào: mức 90%; nhiệt độ buồng bao: 39-40°C; tốc độ phun dịch: 2,5 mL/phút; áp suất khí nén: 1,5 bar. Sau khi hết dịch bao, sấy vi nang trong buồng bao 15 phút, rồi cho vào túi nhôm, hàn kín. Ủ vi nang ở 60°C trong 24 giờ.

- *Phương pháp bao màng bao tan ở ruột.* Dịch bao tan ở ruột cho mỗi mẻ 50 g vi nang đã bao màng KSGP gồm: Eudragit S100: 4,0 g; TEC: 0,8 g; talc: 2,0 g; ethanol 80%: 150,0 mL. Pha chế dịch bao: Hòa tan Eudragit S100 và TEC trong 100 mL ethanol 80%. Dùng ethanol 80% còn lại kéo talc vào cốc chứa polyme, khuấy để tạo hỗn dịch đồng nhất. Lọc hỗn dịch qua rây số 125. Bao phim trên thiết bị tăng sôi, nhiệt độ buồng bao: 37,0-37,5°C, các thông số còn lại tương tự quá trình bao màng KSGP.

#### 2.3.2. Phương pháp đánh giá

\**Định lượng MTZ trong vi nang.* Sử dụng phương pháp đo độ hấp thụ tử ngoại [3], [4], [6]. Mẫu thử: Cân một lượng chính xác khoảng 100,0 mg vi nang cho vào bình định mức 100mL. Thêm 60mL đệm phosphat pH 7,4, để nhân vi nang trương nở hoàn toàn trong 24 giờ. Bổ sung đệm phosphat pH 7,4 đến vạch, lắc đều. Lọc dịch qua giấy lọc, bỏ 20 mL dịch lọc đầu, pha loãng đến nồng độ khoảng 10 µg/mL bằng đệm phosphat pH 7,4. Mẫu chuẩn: hòa tan MTZ chuẩn trong đệm phosphat pH 7,4 và pha loãng đến nồng độ chính xác khoảng 10 µg/mL bằng cùng dung môi. Mẫu trắng: đệm phosphat pH 7,4. Đo và so sánh mật độ quang của mẫu thử và mẫu chuẩn ở bước sóng 320 nm, từ đó tính được hàm lượng MTZ trong vi nang.

\**Hiệu suất vi nang hóa.* Hiệu suất vi nang hóa (HSVNH) được tính theo công thức:  $H = \frac{m_{ss} \cdot HL}{m_{bd}} \cdot 100$  (%). Trong đó: H: Hiệu suất vi nang hóa (%); m<sub>ss</sub>: Tổng khối lượng vi nang sau sấy (mg); m<sub>bd</sub>: Tổng lượng MTZ ban đầu đã sử dụng (mg); HL: Hàm lượng MTZ trong vi nang (%) [6].

\**Độ dày màng bao (đối với vi nang đã bao).* Độ dày màng bao được tính theo công thức:  $T = (X_1/X_2 - 1) \cdot 100$  (%). Trong đó: T: Độ dày màng bao, tức là tỷ lệ khối lượng của màng bao so với nhân bao (%); X<sub>1</sub>: Hàm lượng dược chất trong vi nang trước khi bao (%); X<sub>2</sub>: Hàm lượng dược chất trong vi nang sau bao (%).

\**Độ hòa tan in vitro.* Sử dụng thiết bị thử hòa tan kiểu cánh khuấy với điều kiện: Môi trường thử: 2 giờ đầu: 900 mL dung dịch HCl pH 1,2; 3 giờ tiếp theo: 900 mL đệm phosphat pH 7,4; 3 giờ cuối: 900 mL đệm phosphat pH 6,8. Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút. Nhiệt độ môi trường:

37±0,5°C. Lấy mẫu tại thời điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 giờ [1], [2]. Tiến hành: Lấy một lượng vi nang tương đương khoảng 100 mg MTZ cho vào cốc thử đã được điều nhiệt tới 37±0,5°C. Lấy mẫu 10 mL tại các thời điểm đã nêu, bù thể tích bằng môi trường tương ứng. Tại thời điểm 2 giờ và 5 giờ, gạn bỏ hết dung dịch thử trong cốc, cho môi trường thử tương ứng tiếp theo đã điều nhiệt vào và tiếp tục thử. Mẫu môi trường hòa tan được lọc qua giấy lọc, pha loãng đến nồng độ thích hợp rồi đo độ hấp thụ ở các bước sóng 277nm (môi trường pH 1,2), 320nm (môi trường pH 7,4), 319 nm (môi trường pH 6,8), so sánh với mẫu chuẩn pha trong môi trường tương ứng để tính lượng MTZ đã hòa tan tại mỗi thời điểm.

\*Ngoài ra vi nang còn được đánh giá tính chất (hình thức), kích thước, độ ẩm, tỷ trọng biểu kiến.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Xây dựng công thức bào chế nhân vi nang metronidazol bằng phương pháp tách

**Bảng 1. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ tinh bột và tỷ lệ metronidazol**

CT*	Tỷ lệ ALG (% kl/tt)	Tỷ lệ CaCl <sub>2</sub> (% kl/tt)	Tỷ lệ tinh bột (% kl/tt)	Tỷ lệ MTZ (% kl/tt)
1	2	2	0	1
2	2	2	2	1
3	2	2	4	1
4	2	2	6	1
5	2	2	10	1
6	2	2	6	2
7	2	2	6	3
8	2	2	6	4

**Ghi chú:** Nước tinh khiết để hòa tan/phân tán các thành phần tạo hỗn hợp nhỏ giọt: 30 mL; nước tinh khiết tạo môi trường đông tụ: 60 mL.

**Bảng 2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ tinh bột và tỷ lệ metronidazol**

CT	HSVNH (%)	Hàm lượng (%)	Hình thức nhân vi nang sau sấy
1	28,4 ± 0,7	8,9 ± 0,3	Đet dạng đĩa
2	31,1 ± 1,4	7,3 ± 0,6	Đet dạng đĩa
3	30,3 ± 0,5	5,2 ± 0,1	Gân cầu, bề mặt nhẵn
4	30,6 ± 0,6	3,4 ± 0,1	Cầu, đều, bề mặt nhẵn
5	31,3 ± 1,1	1,7 ± 0,4	Cầu, đều, bề mặt nhẵn
6	39,4 ± 1,0	8,7 ± 0,3	Cầu, đều, bề mặt nhẵn
7	45,7 ± 0,9	14,5 ± 0,3	Cầu, đều, bề mặt nhẵn
8	57,3 ± 1,4	19,7 ± 0,8	Cầu, đều, bề mặt có nhiều tua dạng tinh thể

**3.1.1. Ảnh hưởng của tá dược độn tinh bột sẵn (CT1 đến CT5).** Qua khảo sát sơ bộ, hình thức nhân vi nang chưa đạt yêu cầu, có thể gây khó khăn cho giai đoạn bao phim, việc sử dụng tá dược độn để tạo khung cấu trúc bền vững hơn cho vi nang có thể cải thiện tình trạng trên. Khi tăng dần lượng tinh bột, hình thức nhân vi nang được cải thiện. Nguyên nhân là do tinh bột không tan trong nước, khi phối hợp vào gel ALG sẽ làm đặc cấu trúc của nhân vi nang, vì vậy

**pha đông tụ.** Qua khảo sát sơ bộ, tỷ lệ các thành phần cơ bản để bào chế nhân vi nang MTZ chọn được gồm: nồng độ ALG: 2 (% kl/tt), nồng độ CaCl<sub>2</sub>: 2 (% kl/tt), nồng độ MTZ trong hỗn hợp nhỏ giọt: 1 (% kl/tt). Vi nang bào chế theo công thức này cho HSVNH: 28,4±0,7 %, hàm lượng dược chất: 8,9±0,3 %, vi nang không cầu đều mà đet dạng đĩa (hình 1).



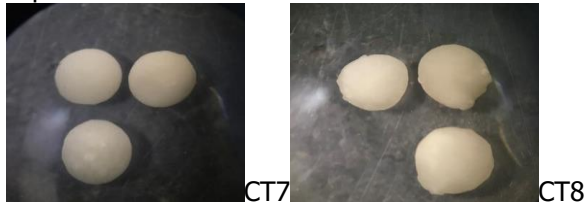
**Hình 1. Hình ảnh vi nang bào chế theo CT1 trên kính hiển vi soi nổi**

Tiếp tục khảo sát ảnh hưởng của các tá dược độn và tỷ lệ dược chất đến các đặc tính của vi nang qua các công thức ở bảng 1, kết quả đánh giá các mẫu vi nang tương ứng được trình bày ở bảng 2.

sau khi sấy vi nang vẫn giữ được độ cầu nhất định. Ngoài ra, HSVNH tăng lên một chút, có thể tinh bột không tan đã cản trở sự khuếch tán MTZ ra môi trường đông tụ. Tuy nhiên, hàm lượng dược chất giảm khá nhiều khi thêm tá dược độn. Vì vậy, sử dụng tinh bột với nồng độ 6% (CT4) là phù hợp nhất trong các công thức đã được khảo sát.

**3.1.2. Ảnh hưởng của tỷ lệ dược chất (CT4, 6, 7, 8).** Khi tăng dần tỉ lệ MTZ, HSVNH và hàm lượng dược chất trong vi nang tăng đáng

kể, có thể do MTZ chỉ có độ tan nhất định trong gel ALG, khi đạt đến trạng thái bão hòa, lượng MTZ còn lại tồn tại ở dạng tiểu phân rắn, lượng MTZ không tan này khó thoát khỏi mạng lưới liên kết chéo của nhân vi nang, từ đó làm tăng HSVNH. Khi tiếp tục tăng tỉ lệ MTZ đến 3%, bắt đầu có sự xuất hiện của dạng tinh thể ở bề mặt của một vài nhân vi nang. Khi tỉ lệ là 4%, tất cả bề mặt vi nang xuất hiện nhiều hơn (hình 2). Hiện tượng này có thể do sự kết tinh lại của MTZ sau khi sấy và có thể khiến màng bao sau khi bao phim kém đồng nhất, kém ổn định, có nguy cơ gây giải phóng dược chất ồ ạt. Từ các nhận định trên, công thức CT7 có tỉ lệ MTZ là 3% đảm bảo được các tiêu chí về HSVNH, hàm lượng dược chất trong vi nang và hình thức vi nang (hình 2) được chọn để tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.



**Hình 2. Hình ảnh vi nang bào chế theo CT7 và CT8 trên kính hiển vi soi nổi**

**3.1.3. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của nhân vi nang.** Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng khác của nhân vi nang bào chế từ CT7, kết quả được thể hiện ở bảng 3.

**Bảng 3. Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của nhân vi nang**

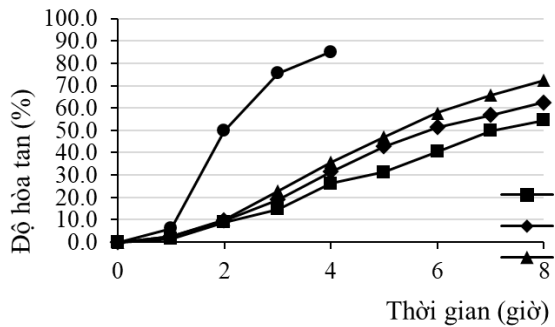
Chỉ tiêu	Kết quả
Hình thức	Màu trắng hơi vàng, hình cầu hoặc gần cầu, bề mặt nhẵn
Kích thước (mm, TB±SD, n=20)	1,82 ± 0,08
Độ ẩm (% , TB±SD, n=3)	1,66 ± 0,03
Tỷ trọng biểu kiến (g/mL, TB±SD, n=3)	0,92 ± 0,03
Hàm lượng dược chất (% , TB±SD, n=3)	14,50 ± 0,30
Độ hòa tan (% , TB±SD, n=3)	1 giờ: 98,30 ± 1,30 2 giờ: 98,90 ± 2,00

Kết quả thử độ hòa tan cho thấy MTZ giải phóng nhanh ra khỏi nhân vi nang ở môi trường pH 1,2, sau 1 giờ gần như đã hòa tan hết lượng dược chất trong nhân vi nang. MTZ có tính base yếu, trong môi trường acid pH 1,2, độ tan của MTZ cao gấp 6-7 lần trong nước, do đó càng làm tăng tốc độ hòa tan của MTZ [7]. Như vậy, độ hòa tan của nhân vi nang chưa phù hợp với định

hướng giải phóng dược chất tại đại tràng.

**3.2. Khảo sát ảnh hưởng của hệ màng bao đa lớp đến sự giải phóng dược chất từ vi nang MTZ**

**3.2.1. Khảo sát công thức màng bao kiểm soát giải phóng.** Tiến hành bao màng KSGP cho vi nang với mục đích làm giảm tốc độ giải phóng dược chất trong môi trường pH 1,2 và 7,4, nhưng vẫn đảm bảo đủ lượng dược chất giải phóng ở môi trường pH 6,8. Trong màng bao KSGP, HPMC E5 có khả năng tạo kênh khuếch tán giúp điều hòa tốc độ giải phóng dược chất. Ảnh hưởng của HPMC E5 tới độ hòa tan của vi nang được khảo sát qua các công thức B1, B2, B3, B4 với lượng HPMC E5 trong công thức bao lần lượt là 1,16; 1,75; 2,03; 2,32 g. Độ dày của lớp màng bao KSGP khoảng 11,4%. Kết quả độ hòa tan của các mẫu vi nang được thể hiện ở hình 3.

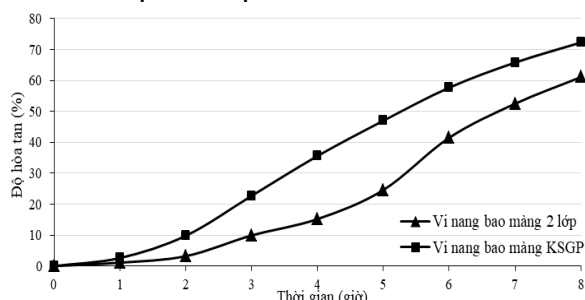


**Hình 3. Độ hòa tan in vitro của vi nang bao màng KSGP theo công thức B1, B2, B3, B4**

Lớp màng bao KSGP có khả năng làm chậm tốc độ giải phóng dược chất từ vi nang, qua đó làm giảm độ hòa tan ở hai môi trường pH 1,2 và 7,4. Vi nang bao màng công thức B1 với lượng HPMC E5 ít nhất có tốc độ giải phóng dược chất chậm nhất, độ hòa tan tại thời điểm cuối khá thấp, chỉ 54,4%. Tăng dần lượng HPMC E5, độ hòa tan tăng dần do tạo được nhiều kênh khuếch tán hơn. Khi tăng lượng HPMC E5 từ 2,03 g đến 2,32 g (công thức B3, B4), độ hòa tan tăng lên đáng kể ngay từ những thời điểm đầu. Vi nang B4 sau 2 giờ đã giải phóng gần 50% lượng dược chất, sau 4 giờ lượng dược chất đã giải phóng trên 80%. Từ các kết quả trên, mẫu vi nang B3 với khả năng KSGP khá tốt trong 5 giờ đầu (ở môi trường pH 1,2 và 7,4), đồng thời lượng dược chất giải phóng sau 8 giờ thử là cao nhất (so với vi nang B1, B2), được lựa chọn để phát triển tiếp.

**3.2.2. Đánh giá ảnh hưởng của lớp màng bao tan ở ruột.** Vai trò của lớp màng bao tan ở ruột là làm giảm độ hòa tan trong 2 giờ đầu ở môi trường pH 1,2. Bao màng bao tan ở ruột cho

vi nang đã bao KSGP công thức B3, kết quả độ hòa tan được thể hiện ở hình 4.



**Hình 4. Độ hòa tan in vitro của vi nang khi bao thêm lớp màng bao tan ở ruột**

Như vậy lớp màng bao tan ở ruột đã giảm độ hòa tan trong 2 giờ đầu ở pH 1,2 (dưới 4,0%), ít hơn so với chỉ bao màng KSGP. Khi chuyển môi trường pH 7,4, tốc độ giải phóng tăng lên do Eudragit S100 ở lớp ngoài cùng bị hòa tan, làm tăng sự tiếp xúc của môi trường với lớp màng bao KSGP, khi đó giải phóng dược chất lại tương tự khi chỉ bao màng KSGP. Kết quả thu được sau 5 giờ, lượng dược chất giải phóng là 24,6% và sau 8 giờ, tổng lượng dược chất giải phóng là 61,1%. Hiện nay, chưa có tiêu chuẩn thống nhất về điều kiện thử hòa tan in vitro cho vi nang MTZ hướng giải phóng tại đại tràng. Nhìn chung, tiêu chuẩn mà các nghiên cứu hướng tới thường là: độ hòa tan sau 2 giờ đầu ở môi trường pH 1,2 nhỏ hơn 10%, sau 5 giờ ở môi trường giả dịch ruột non từ 20-30% và ở thời điểm cuối trong môi trường dịch đại tràng lớn hơn 70% [3], [4]. Như vậy, nghiên cứu này đã đạt yêu cầu về độ hòa tan ở môi trường pH 1,2 và 7,4, độ hòa tan

sau 3 giờ cuối ở pH 6,8 cũng khá cao (61,1%). Các nghiên cứu về sinh dược học cho thấy thời gian lưu của vật chất ở đại tràng có thể lên tới  $30,7 \pm 3,0$  giờ ở nam và  $38,3 \pm 2,9$  giờ ở nữ [1], các dạng bào chế đa tiểu phân như pellet giải phóng kéo dài cũng có dạng giải phóng đến 24 giờ, như vậy, sau khi đến được môi trường đại tràng, vi nang còn có thể được lưu giữ trong thời gian rất dài, lượng dược chất chưa giải phóng như trong nghiên cứu này là 38,9% sẽ tiếp tục giải phóng tại đích tác dụng.

**3.2.3. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi nang sau bao khi bao màng bao đa lớp.** Bào chế 3 mẻ vi nang, quy mô khoảng 100 g nhân vi nang/mẻ theo công thức nhân vi nang và công thức hệ màng bao hai lớp đã chọn, đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của vi nang, kết quả được trình bày ở bảng 4, bảng 5 và hình 5.

**Bảng 4. Một số chỉ tiêu chất lượng của vi nang bao màng bao đa lớp**

Chỉ tiêu	Kết quả
Hình thức	Màu trắng, hình cầu, bề mặt bóng, nhẵn
Kích thước (mm, TB±SD, n=20)	$2,04 \pm 0,07$
Hàm ẩm (% , TB±SD, n=3)	$1,48 \pm 0,07$
Tỷ trọng biểu kiến (g/mL, TB±SD, n=3)	$0,87 \pm 0,02$
Hàm lượng dược chất (% , TB±SD, n=3)	$11,7 \pm 0,2$
Độ dày màng bao (% , TB±SD, n=3)	$15,6 \pm 1,3$

**Bảng 5. Độ hòa tan của vi nang bao màng bao đa lớp được chọn (% , TB±SD, n=3)**

Thời gian (giờ)	1	2	3	4	5	6	7	8
Độ hòa tan	1,07 ±0,15	3,23 ±0,25	9,93 ±0,90	15,13 ±1,00	24,03 ±1,45	41,90 ±1,65	52,73 ±2,70	61,80 ±3,40



**Hình 5. Hình ảnh vi nang bao màng bao kiểm soát giải phóng theo công thức B3 (a, b) và vi nang bao màng bao tan ở ruột (c, d) trên kính hiển vi soi nổi**

**V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức bào chế nhân vi nang MTZ bằng phương pháp tách pha đồng tụ sử dụng ALG, đồng thời đã khảo sát được ảnh hưởng của lớp màng bao đa lớp hướng

giải phóng tại đại tràng, hệ màng bao đa lớp được xây dựng để giảm mức độ giải phóng MTZ khỏi vi nang trong các môi trường mô phỏng các đoạn trên của ống tiêu hóa và đưa được lượng dược chất cao đến môi trường mô phỏng đại tràng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thu Quỳnh (2017), Nghiên cứu bào chế và đánh giá viên metronidazol giải phóng tại đại tràng, Luận án tiến sĩ dược học, Trường đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
2. Trần Thị Kim Anh (2019), Nghiên cứu bào chế vi nang berberin clorid hướng giải phóng tại đại tràng, Luận văn thạc sĩ Dược học, Trường đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
3. Ankur V., Shweta J. (2014), "Metronidazole loaded eudragit coated alginate beads for colon targeting", International Journal of Pharmaceuticals And Health Care Research, 2(2), pp. 81-86.
4. Harish G., Abeda A. (2012), "Preparation and in-vitro evaluation of chitosan-alginate microcapsules for colon targeted drug delivery of metronidazole", Journal of Chemical and Pharmaceutical sciences, 5(3), pp. 117-123.
5. Nguyen T. T., Pham T. M. H, Nguyen T. H. (2016), "Pectin/HPMC dry powder coating formulations for colon specific targeting tablets of metronidazole", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 33, pp. 19-27.
6. Oluwatoyin A. O., Aderemi A. A. (2017), "Formulation of floating metronidazole microspheres using cassava starch (Manihot esculenta) as polymer", Journal of Pharmaceutical Investigation, 47(1), pp. 445-451.
7. Yunqi W. et al (2004), "Stability of metronidazole, tetracycline HCl and famotidine alone and in combination", International Journal of Pharmaceutics, 290(1), pp. 1-13.

## TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG, THIẾU MÁU VÀ THIẾU VI CHẤT DINH DƯỠNG PHỤ NỮ DÂN TỘC THÁI TẠI TỈNH SƠN LA, NĂM 2018

Nguyễn Song Tú<sup>1</sup>, Hoàng Nguyễn Phương Linh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thúy Anh<sup>1</sup>, Hồ Thị Thín<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

Tình trạng dinh dưỡng và thiếu vi chất dinh dưỡng ở phụ nữ tuổi sinh đẻ vùng nghèo, vùng đồng bào dân tộc thiểu số là vấn đề cần quan tâm. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 700 phụ nữ 15 – 35 tuổi dân tộc Thái tại các xã nghèo tỉnh Sơn La đã được triển khai nhằm mô tả thực trạng dinh dưỡng, thiếu máu và thiếu vi chất dinh dưỡng. Kết quả cho thấy, chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là 152,7cm; tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi ở đối tượng 15-19 tuổi là 25,9% và thiếu năng lượng trường diễn (CED) ở phụ nữ ≥ 20 tuổi là 12,8%; Nồng độ hemoglobin trung bình là 128,3g/L; kẽm huyết thanh là 9,6μmol/l và retinol huyết thanh là 1,20μmol/L. Tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ dân tộc Thái là 26,9%; thiếu máu do thiếu sắt 4,7% và 22,2% thiếu máu không do thiếu sắt; dự trữ sắt cạn kiệt là 12,6%; 87,1% thiếu kẽm. Tình trạng thiếu máu và thiếu kẽm là vấn đề cần ưu tiên can thiệp, đồng thời cần nghiên cứu sâu hơn tìm hiểu các nguyên nhân khác của thiếu máu ở phụ nữ dân tộc Thái.

**Từ khoá:** Dinh dưỡng; thiếu máu; thiếu vi chất dinh dưỡng; phụ nữ tuổi sinh đẻ; dân tộc Thái.

## SUMMARY

### NUTRITIONAL STATUS, ANEMIA AND MICRONUTRIENT DEFICIENCY AMONG THAI WOMEN IN SON LA PROVINCE, 2018

Nutritional status and micronutrient deficiency in

women of childbearing age in poor areas and ethnic minority areas are concerned. A cross-sectional descriptive study on 700 Thai women aged 15-35 years old in poor communes was conducted in Son La province to describe nutritional status, anemia, and micronutrient deficiencies. The results showed that the mean height of the study subjects was 152.7cm; the prevalence of stunting in women aged 15-19 years olds was 25.9% and chronic energy deficiency (CED) in women aged ≥ 20 years old was 12.8%; The mean hemoglobin concentration was 128.3 g/L; serum zinc was 9.6 μmol/l and serum retinol were 1.20 μmol/L. The prevalence of anemia in Thai women was 26.9%; iron deficiency anemia was 4.7% and 22.2% non-iron deficiency anemia; depleted iron reserves were 12.6%; 87.1% zinc deficiency. Anemia and zinc deficiency status are issues that need to be prioritized for intervention, and further research is needed to explore other causes of anemia in Thai women.

**Keywords:** Nutrition; anemia; micronutrient deficiency; women of childbearing age; Thai ethnicity

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu năng lượng trường diễn ở bà mẹ có thể là nguyên nhân dẫn đến suy dinh dưỡng (SDD) bào thai và cân nặng sơ sinh thấp và SDD trong giai đoạn dưới 2 tuổi ở trẻ. Ở Việt Nam, theo Viện Dinh dưỡng tỷ lệ thiếu năng lượng trường diễn (CED) ở phụ nữ tuổi sinh đẻ (PNTSD) đã giảm 18,0% năm 2009 và 13,4% năm 2015 [1]; Tình trạng CED có sự khác biệt giữa các vùng, miền, nhất là giữa thành thị, đồng bằng với miền núi và vùng dân tộc thiểu số. Tỷ lệ CED ở PNTSD vùng nông thôn 17,9%; miền núi 14,9% và thành thị 13,7% [1]; CED của PNTSD tại vùng dân tộc thiểu số miền núi phía Bắc vẫn là vấn đề

<sup>1</sup>Viện Dinh dưỡng Quốc gia, Hà Nội

<sup>2</sup>Công ty TNHH Lavichem, Vĩnh Phúc

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Song Tú

Email: nguyensongtu@yahoo.com

Ngày nhận bài: 1.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.4.2022

Ngày duyệt bài: 29.4.2022