

được sử dụng có thể tư vấn bằng điện thoại qua Ứng dụng hỗ trợ nên NB không cần phải chờ đợi lâu ở bệnh viện để được tư vấn mà có thể hỏi các thông tin về thuốc khi ở nhà. Nghiên cứu cứu trên thế giới đã chứng minh sự can thiệp của nhân viên y tế tác động tích cực lên sự tuân thủ sử dụng thuốc của NB. Nghiên cứu ở Canada năm 2014 về tác động của dược sĩ trong việc quản lý NBTHA, nhóm can thiệp có tỷ lệ tuân thủ tăng cao hơn so với nhóm chứng (15% vs 2,2%) (7). Một nghiên cứu ở Nepal phỏng vấn 332 NBTHA cho thấy nhóm có sự tư vấn của dược sĩ có tỷ lệ tuân thủ cao hơn nhóm chứng (86,15% vs 13,86%) (8). Chương trình CTHSDT cũng ghi nhận tác động tích cực của Dược sĩ trong việc giúp tăng tỷ lệ NB tuân thủ sử dụng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Chương trình can thiệp hướng dẫn sử dụng thuốc cho NBTHA tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai bước đầu đạt được một số hiệu quả nhất định, tạo tiền đề cho việc tiếp tục triển khai và áp dụng chương trình này tại Bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thái Khoa Bảo Châu (2016)**. Nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc trong điều trị tăng huyết áp tại Bệnh viện trường đại học Y Dược Huế. Tạp chí Y Dược Huế số 32, trang 76-84.
2. **Nguyễn Thị Thủy (2018)**. Khảo sát kiến thức về

bệnh tăng huyết áp của bệnh nhân tăng huyết áp điều trị nội trú tại bệnh viện quân y 103 năm 2017. Tạp chí Y Dược học quân sự, số 1, năm 2018, trang 29-35.

3. **Ashp (1997)**. Medication Therapy and Patient Care: Organization and Delivery of Services-Guidelines ASHP Guidelines on Pharmacist-Conducted Patient Education and Counseling. American Journal of Health-System Pharmacy, vol. 54, No. 4, pp. 340-342.
4. **Emilio Márquez-Contreras (2006)**. Efficacy of a Home Blood Pressure Monitoring Programme on Therapeutic Compliance in Hypertension: The EAPACUM-HTA Study. Journal of hypertension, Vol 24, pp 169-175.
5. **Jean-Pierre Fina Lubaki (2009)**. Reasons for noncompliance among patients with hypertension at Vanga Hospital, Bandundu Province, Democratic Republic of Congo: A qualitative study. African Journal of Primary Health Care & Family Medicine, Vol 1, pp 1-5
6. **Morisky D.E., et al. (2008)**. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. The Journal of Clinical Hypertension, 10 (5), pp. 348-354.
7. **Pharmacists Association and GreenShield Canada (2014)**. Impact of Community Pharmacist Interventions in Hypertension Management on Patient Outcomes: A Randomized Controlled Trial Final Project Report. British Journal of Clinical Pharmacology, 78 (6), pp 1238-1247.
8. **Sumitra Shrestha (2019)**. Impact of Pharmacist Counselling on Medication Adherence among Elderly Patients on Antihypertensive Therapy in a Tertiary Care Hospital of Nepal. European Journal of medical Sciences, Vol 1, Jul-Dec 2019.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG CHỨA ESOMEPRAZOL 20MG DẠNG HẠT BAO TAN TRONG RUỘT

Nguyễn Thị Linh Tuyền*, Phan Lê Hoài Ân*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế viên nang chứa esomeprazol dạng hạt bao tan trong ruột. **Đối tượng và phương pháp:** Đối tượng nghiên cứu là esomeprazol với polymer Eudragit[®] L30D-55. Khảo sát lớp bao mang hoạt chất (tỷ lệ cồn: nước, khối lượng PEG 6000, khối lượng talc, hàm lượng chất khô), khảo sát lớp bao cách ly (tỷ lệ cồn: nước, khối lượng PEG 6000, hàm lượng chất khô), khảo sát lớp bao tan trong ruột (khối lượng TiO₂, độ tăng trọng lớp bao tan trong ruột) đến quá trình tạo hạt nhằm xác định độ hoà tan của hạt trong môi trường acid HCl 0,1N trong 2 giờ là không quá 10% và trong môi trường đệm phosphat pH 6,8

trong 30 phút không nhỏ hơn 80%. **Kết quả:** ở lớp bao mang hoạt chất có tỷ lệ cồn: nước là 3:1, khối lượng PEG 6000 là 2,1g, khối lượng talc là 2,1g, hàm lượng chất khô là 8%. Ở lớp bao cách ly có tỷ lệ cồn: nước là 3:1, khối lượng PEG 6000 là 1,2g, hàm lượng chất khô là 6%. Ở lớp bao tan trong ruột có khối lượng TiO₂ là 1g, độ tăng trọng của lớp bao tan trong ruột là 30%. **Kết luận:** đã bào chế viên nang chứa esomeprazol dạng hạt bao tan trong ruột đạt tiêu chuẩn của USP43.

Từ khóa: Esomeprazol, Eudragit[®] L30D-55, hạt.

SUMMARY

FORMULATION OF ESOMEPRAZOLE 20MG DELAYED RELEASE PELLETS CONTAINED CAPSULES

Objectives: Preparation of capsules containing esomeprazole delayed release pellet. **Materials and methods:** The materials were esomeprazole with polymer Eudragit[®]L30D-55. Survey the active coating layer (alcohol: water ratio, PEG 6000 weight, talc

*Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Linh Tuyền

Email: ntlituyen@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 1/3/2021

Ngày phản biện khoa học: 28/3/2021

Ngày duyệt bài: 25/4/2021

weight, dry matter content), survey the insulation layer (alcohol: water ratio, PEG 6000 weight, dry matter content), survey the soluble layer in the intestine (TiO₂ weight, the weight gain of the intestinal layer) to the pellet process to determine the solubility in hydrochloric acid 0,1N in 2 hours was more than 10% and in phosphate buffer medium pH 6.8 for 30 minutes not less than 80%. **Results:** In the active coating layer, the alcohol: water ratio was 3:1, the weight of PEG 6000 was 2,1g, the weight of talc was 2,1g and the dry matter content was 8%. In the insulating layer, the alcohol: water ratio was 3:1, the weight of PEG 6000 was 1,2g and the dry matter content was 6%. In the intestinal soluble coating with TiO₂ weight of 1g, the weight gain of the intestinal soluble coating was 30%. **Conclusion:** Has prepared capsules containing esomeprazole delayed release pellets form to meet the standards of USP43.

Keywords: Esomeprazole, Eudragit® L30D-55, pellets.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Esomeprazol là thuốc ức chế bơm proton được sử dụng rộng rãi nhất trong các phác đồ điều trị viêm loét dạ dày tá tràng mang lại hiệu quả cao.

Esomeprazol là chất kém tan trong nước và kém ổn định dưới tác động của ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm, đặc biệt là trong môi trường acid dạ dày^[1], đây chính là vấn đề gây trở ngại lớn

nhất cho các nhà bào chế. Chính vì lý do trên “Nghiên cứu bào chế viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột” được đề xuất để khắc phục những nhược điểm trên và làm cho chế phẩm có độ ổn định cao^[3]. Vì vậy nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu bào chế viên nang chứa esomeprazol dạng hạt bao tan trong ruột đạt tiêu chuẩn kiểm nghiệm theo USP43.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

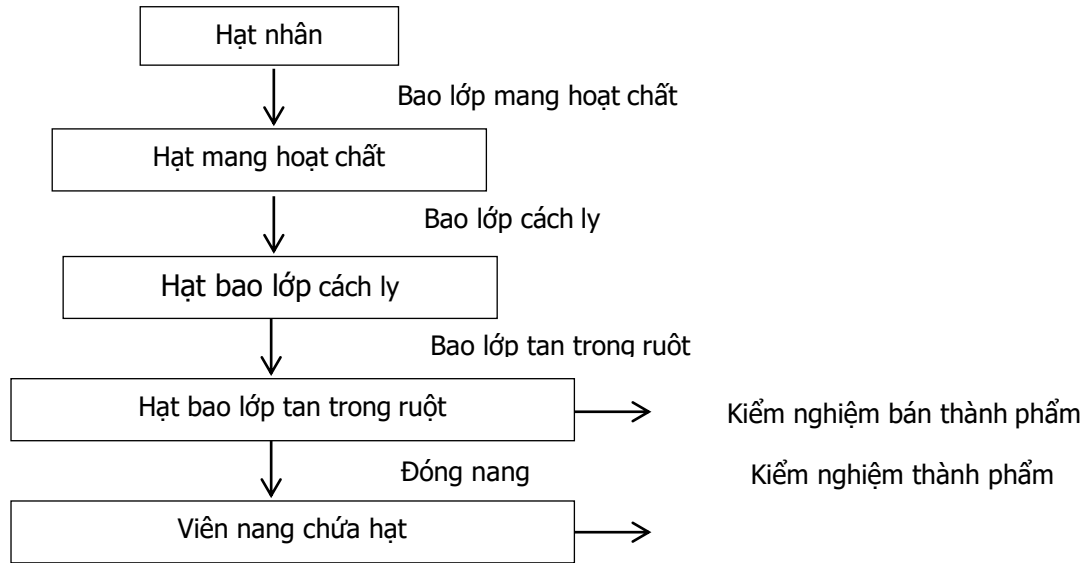
2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu. Nguyên liệu chính sử dụng trong nghiên cứu là esomeprazol đạt tiêu chuẩn USP43 và Eudragit®L30D-55 đạt tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Thiết bị nghiên cứu. Máy sấy tầng sôi (Mini Glatt), máy đo tốc độ chảy (Erweka GTL), máy đo độ hòa tan (Pharmatest), máy đo tỷ trọng biểu kiến (Pharmatest).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình bào chế. Quy trình bào chế viên nang esomeprazol 20 mg dạng hạt bao tan trong ruột trải qua các quá trình được tóm tắt ở sơ đồ Hình 1.



Hình 1. Quy trình bào chế viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột

Sau mỗi giai đoạn bao khảo sát lớp mang hoạt chất, lớp cách ly và lớp bao tan trong ruột, tiến hành tính hiệu suất bao và kiểm tra độ hoà tan của hạt trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau:

Xác định hiệu suất bao bằng công thức:

$$H = \frac{m}{M} \cdot 100\%$$

Trong đó: H: hiệu suất bao hạt (%)

m: khối lượng hạt tăng lên sau bao (g)

M: khối lượng chất khô trong dịch bao (g)

Xác định độ hoà tan trong môi trường acid HCl 0,1N

Thiết bị: cánh khuấy. Tốc độ quay: 100 vòng/phút. Môi trường hoà tan: 300ml dung dịch HCl 0,1N. Thời gian hoà tan: 2 giờ. Nhiệt độ môi

trường hoà tan: 37 ± 0,5°C.

Mẫu chuẩn: Dung dịch esomeprazol pha trong đệm phosphat pH 6,8 với nồng độ 20µg/ml.

Mẫu thử: Cân chính xác lượng hạt có chứa khoảng 20 mg esomeprazol cho vào môi trường hoà tan. Sau 2 giờ, lọc toàn bộ dịch hoà tan qua rây 125µm, giữ lại lượng hạt trên rây. Lấy lượng hạt trên đem đi định lượng esomeprazol còn lại. Từ đó tính được lượng dược chất đã hoà tan trong acid sau 2 giờ. Cho lượng hạt sau khi thử hoà tan trong môi trường acid vào bình định mức 10ml, thêm khoảng 7ml MeOH, lắc siêu âm khoảng 15 phút. Thêm MeOH vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 1ml dung dịch này cho vào bình định mức 100ml, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc lấy dịch lọc, bỏ 20ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ của dịch lọc tại bước sóng 301nm.

Mẫu trắng: Dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Phần trăm esomeprazol giải phóng ở thời điểm 2 giờ được tính theo công thức:

$$\%GPHC = \left(1 - \frac{D_t \cdot C_c}{m \cdot X \cdot D_c}\right) \cdot 100\%$$

Trong đó: %GPHC: giải phóng hoạt chất (%)

X: hàm lượng esomeprazol trong hạt

m: khối lượng hạt đem cân

C_c: nồng độ dung dịch chuẩn (µg/ml)

D_t: mật độ quang dung dịch thử

D_c: mật độ quang dung dịch chuẩn

Xác định độ hoà tan trong môi trường đệm phosphat pH 6,8

Thiết bị: cánh khuấy. Tốc độ quay: 100 vòng/phút. Môi trường hoà tan: 1000ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Thời gian hoà tan: 30 phút. Nhiệt độ môi trường hoà tan: 37 ± 0,5°C.

Mẫu chuẩn: dung dịch esomeprazol pha trong đệm phosphat pH 6,8 với nồng độ 20 µg/ml.

Mẫu thử: cân chính xác lượng hạt có chứa khoảng 20 mg esomeprazol cho vào môi trường đệm phosphat pH 6,8. Sau thời gian 30 phút, rút dịch lọc đem đo quang ở bước sóng λ_{max}.

Mẫu trắng: dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Phần trăm esomeprazol giải phóng ở thời điểm 2 giờ được tính theo công thức:

$$\%GPHC = \frac{D_t \cdot C_c}{m \cdot X \cdot D_c} \cdot 100\%$$

Trong đó: %GPHC: giải phóng hoạt chất (%)

X: hàm lượng esomeprazol trong hạt

m: khối lượng hạt đem cân

C_c: nồng độ dung dịch chuẩn (µg/ml)

D_t: mật độ quang dung dịch thử

D_c: mật độ quang dung dịch chuẩn

Khảo sát lớp bao mang hoạt chất

Thành phần công thức dịch bao mang hoạt chất được trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Thành phần lớp bao mang hoạt chất

Thành phần	Khối lượng (g)	Vai trò
Esomeprazol magnesi	3,5	Hoạt chất
HPMC E6	3,5	Tá dược dính
PEG 6000	Khảo sát	Chất hoá dẻo
MgO	3,85	Ổn định hoạt chất
Talc	Khảo sát	Chống dính
Tween 80	0,18	Ổn định dịch bao
Hỗn hợp cồn: nước	Khảo sát	Dung môi

Pha chế dịch bao: hoà tan HPMC E6, PEG 6000 và tween 80 vào hỗn hợp cồn: nước được (1). Cho từ từ bột talc, MgO, esomeprazol vào (1), khuấy đều trên máy khuấy từ với tốc độ 300 vòng/phút đến khi đồng nhất, lọc qua rây 125µm thu được dịch bao mang hoạt chất. Dịch bao được khuấy đều liên tục trong suốt quá trình bao để đảm bảo các chất rắn được phân bố đồng nhất trong hỗn dịch.

Mỗi mẻ bao sử dụng 30g hạt trơ kích thước 600-710µm. Tiến hành bao lớp mang hoạt chất lên hạt trơ bằng phương pháp bồi dần bằng hỗn dịch trên máy sấy tầng sôi Mini Glatt với các thông số bao ở bảng 2.

Bảng 2. Thông số quá trình bao lớp mang hoạt chất

Thông số	Giá trị
Tốc độ thổi khí	30-35 m ³ /h
Nhiệt độ thổi khí	50°C
Nhiệt độ mẻ	42°C
Đường kính ống dẫn	1,5mm
Đường kính vòi phun	0,7mm
Áp suất vòi phun	1,1bar
Tần suất xả lọc	1 phút/lần
Tốc độ phun dịch	1,3 ml/phút

Sau khi hết dịch tiếp tục sấy hạt ở 45°C trong 15 phút. Hạt sau khi sấy được lấy ra bảo quản ở lọ thủy tinh màu nâu, kín.

Khảo sát thành phần công thức dịch bao mang hoạt chất gồm:

X₁: tỷ lệ cồn : nước (1:1, 2:1, 3:1, 4:1); X_{1T}: tỷ lệ cồn : nước tối ưu

X₂: khối lượng PEG 6000 (0,7g; 1,4g; 2,1g; 2,8g; 3,5g); X_{2T}: khối lượng PEG 6000 tối ưu

X₃: khối lượng talc (0,35g; 0,70g; 1,40g; 2,10g; 2,80g); X_{3T}: khối lượng talc tối ưu

X₄: hàm lượng chất khô (6%, 8%, 10%)

Thành phần công thức dịch bao lớp mang hoạt chất được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Thành phần công thức dịch bao lớp mang hoạt chất

CT	X1	X2	X3	X4	CT	X1	X2	X3	X4
CT1	1:1	2,10	1,40	8	CT8	X _{1T}	3,50	1,40	8
CT2	2:1	2,10	1,40	8	CT9	X _{1T}	X _{2T}	0,35	8
CT3	3:1	2,10	1,40	8	CT10	X _{1T}	X _{2T}	0,70	8
CT4	4:1	2,10	1,40	8	CT11	X _{1T}	X _{2T}	2,10	8
CT5	X _{1T}	0,70	1,40	8	CT12	X _{1T}	X _{2T}	2,80	8
CT6	X _{1T}	1,40	1,40	8	CT13	X _{1T}	X _{2T}	X _{3T}	10
CT7	X _{1T}	2,80	1,40	8	CT14	X _{1T}	X _{2T}	X _{3T}	6

Yêu cầu: Hiệu suất bao là cao nhất và độ hoà tan trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 ở 30 phút không nhỏ hơn 80%.

Khảo sát lớp bao cách ly. Thành phần công thức dịch bao cách ly được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Thành phần dịch bao cách ly

Thành phần	Khối lượng (g)	Vai trò
HPMC E6	3,00	Polymer
PEG 6000	Khảo sát	Chất hoá dẻo
MgO	0,32	Chất kiềm
Talc	0,37	Chống dính
TiO ₂	0,25	Tạo độ đục
Tween 80	0,06	Ổn định dịch bao
Hỗn hợp EtOH: H ₂ O	Khảo sát	Dung môi

Pha chế dịch bao: hoà tan HPMC E6, PEG6000 và tween 80 trong hỗn hợp cồn: nước

Bảng 5. Thành phần các công thức dịch bao cách ly

CT	Y ₁	Y ₂	Y ₃	CT	Y ₁	Y ₂	Y ₃
CT15	1:1	0,9	6	CT19	Y _{1T}	0,6	6
CT16	2:1	0,9	6	CT20	Y _{1T}	1,2	6
CT17	3:1	0,9	6	CT21	Y _{1T}	Y _{2T}	7
CT18	Y _{1T}	0,3	6	CT22	Y _{1T}	Y _{2T}	5

Yêu cầu: Hiệu suất bao là cao nhất và độ hoà tan trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 ở 30 phút không nhỏ hơn 80%.

Khảo sát lớp bao tan trong ruột

Thành phần công thức dịch bao tan trong ruột được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Thành phần dịch bao tan trong ruột

Thành phần	Khối lượng (g)	Vai trò
Hỗn dịch Eudragit® L30D-55	80	Polymer tan trong ruột
PEG 6000	2,4	Chất hoá dẻo
TiO ₂	Khảo sát	Chất tạo độ đục
Tween 80	0,4	Ổn định dịch bao
Nước	vỡ	Dung môi

Pha chế dịch bao: Hoà tan hoàn toàn PEG 6000 trong nước. Cho dung dịch này từ từ vào cốc chứa hỗn dịch Eudragit® L30D-55 và khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút trong 5 phút được (3). Cho từ từ bột

được (2). Cho từ từ bột TiO₂, MgO, talc vào (2) khuấy đều trên máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút đến khi đồng nhất, lọc qua rây 125µm thu được dịch bao cách ly. Dịch bao được khuấy đều liên tục trong suốt quá trình bao để đảm bảo các chất rắn được phân bố đồng nhất trong hỗn dịch.

Tiến hành bao lớp bao cách ly lên hạt mang hoạt chất bằng phương pháp bồi dần hỗn dịch trên máy sấy tầng sôi Mini Glatt với các thông số bao như ở bảng 2. Sau khi hết dịch tiếp tục sấy hạt ở 45°C trong 15 phút. Hạt sau khi sấy được lấy ra bảo quản ở lọ thủy tinh nâu, kín. Khảo sát thành phần công thức dịch bao cách ly gồm:

Y₁: tỷ lệ cồn: nước (1:1, 2:1, 3:1); Y_{1T}: tỷ lệ cồn : nước tối ưu

Y₂: khối lượng PEG 6000 (0,3g; 0,6g; 0,9g; 1,2g); Y_{2T}: khối lượng PEG 6000 tối ưu

Y₃: hàm lượng chất khô (5%, 6%, 7%)

TiO₂ vào (3) và khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút đến khi đồng nhất, lọc qua rây 125µm được dịch bao tan trong ruột. Dịch bao được khuấy đều liên tục trong suốt quá trình bao để đảm bảo các chất rắn được phân bố đồng nhất trong hỗn dịch.

Tiến hành bao lớp bao tan trong ruột lên hạt bao lót chất bằng phương pháp bồi dần hỗn dịch trên máy sấy tầng sôi Mini Glatt với các thông số bao như ở bảng 2. Sau khi hết dịch tiếp tục sấy hạt ở 45°C trong 15 phút. Hạt sau khi sấy được lấy ra bảo quản ở lọ thủy tinh nâu, kín.

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến độ hoà tan của hạt trong môi trường HCl 0,1N và môi trường đệm phosphat pH6,8 gồm:

Z₁: khối lượng TiO₂ (0g, 1g, 2g, 3g). Z_{1T}: khối lượng TiO₂ tối ưu (g)

Z₂: độ tăng trọng của lớp bao tan trong ruột (20%, 25%, 30%, 35%, 40%)

Bảng 7. Thành phần các công thức dịch bao tan trong ruột

CT	Z ₁	Z ₂	CT	Z ₁	Z ₂
CT23	0	25	CT27	Z _{1T}	20
CT24	1	25	CT28	Z _{1T}	30
CT25	2	25	CT29	Z _{1T}	35
CT26	3	25	CT30	Z _{1T}	40

Yêu cầu: Độ hoà tan của hạt trong môi trường HCl 0,1N trong 2 giờ thấp nhất và trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 trong 30 phút không nhỏ hơn 80%.

Bảng 8. Kết quả khảo sát thành phần lớp bao mang hoạt chất

CT	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	a	b	CT	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	a	b
CT1	1:1	2,10	1,40	8	-	-	CT8	3:1	3,50	1,40	8	-	-
CT2	2:1	2,10	1,40	8	71	94,7	CT9	3:1	2,10	0,35	8	-	-
CT3	3:1	2,10	1,40	8	85	94,2	CT10	3:1	2,10	0,70	8	71	92,1
CT4	4:1	2,10	1,40	8	79	93,8	CT11	3:1	2,10	2,10	8	86	94,8
CT5	3:1	0,70	1,40	8	65	91,1	CT12	3:1	2,10	2,80	8	80	95,3
CT6	3:1	1,40	1,40	8	71	92,8	CT13	3:1	2,10	2,10	10	68	93,9
CT7	3:1	2,80	1,40	8	84	93,8	CT14	3:1	2,10	2,10	6	83	95,0

Với -: không ghi nhận được kết quả; X₁: tỷ lệ cồn: nước; X₂: khối lượng PEG 6000 (g); X₃: khối lượng talc (g); X₄: hàm lượng chất khô (%); a: hiệu suất bao (%); b: độ hoà tan của hạt trong đệm phosphat pH 6,8 trong 30 phút (%).

Nhận xét: Về ảnh hưởng của tỷ lệ cồn: nước ở các CT1, CT2, CT3, CT4 cho thấy CT3 cho hiệu suất bao cao nhất (85%), đồng thời độ hoà tan đạt (94,2% > 80%). Vậy chọn tỷ lệ cồn: nước = 3:1. Ở CT3, CT5, CT6, CT7, CT8 cho thấy CT3 cho hiệu suất cao nhất (85%), độ hoà tan đạt

Hạt sau khi bao lớp bao tan trong ruột sẽ được tiến hành kiểm nghiệm bán thành phẩm với các chỉ tiêu như sau: tỷ trọng biểu kiến, độ mài mòn, độ ẩm, tốc độ chảy.

Hạt sẽ được đóng nang vào cỡ nang số 1 và kiểm nghiệm viên nang chứa esomeprazol 20 mg dạng hạt bao tan trong ruột theo tiêu chuẩn của USP43^[4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát lớp bao mang hoạt chất. Kết quả khảo sát thành phần lớp bao mang hoạt chất được trình bày ở bảng 8.

(94,2% > 80%), nên chọn khối lượng PEG 6000 bằng 2,10g để bào chế. Ở CT3, CT9, CT10, CT11, CT12 thì CT11 có hiệu suất bao cao nhất (86%), độ hoà tan đạt (94,8% > 80%), nên khối lượng talc được chọn là 2,10g. Ở CT11, CT13, CT14 cho thấy CT11 có hiệu suất bao cao nhất (86%), đồng thời độ hoà tan đạt (94,8% > 80%), nên hàm lượng chất khô được chọn là 8%.

Khảo sát lớp bao cách ly. Kết quả khảo sát thành phần dịch bao cách ly được trình bày trong bảng 9

Bảng 9. Kết quả khảo sát thành phần công thức dịch bao cách ly

CT	Y ₁	Y ₂	Y ₃	a	b	CT	Y ₁	Y ₂	Y ₃	a	b
CT15	1:1	0,9	6	72	86,2	CT19	3:1	0,6	6	79	85,8
CT16	2:1	0,9	6	76	85,7	CT20	3:1	1,2	6	87	87,2
CT17	3:1	0,9	6	83	86,7	CT21	3:1	1,2	7	76	83,3
CT18	3:1	0,3	6	75	85,2	CT22	3:1	1,2	5	85	86,8

Với Y₁: tỷ lệ cồn: nước; Y₂: khối lượng PEG 6000 (g); Y₃: hàm lượng chất khô (%); a: hiệu suất bao (%); b: độ hoà tan của hạt trong đệm phosphat pH 6,8 trong 30 phút (%)

Nhận xét: Từ kết quả CT15, CT16, CT17 cho thấy CT17 cho hiệu suất bao cao nhất (83%), đồng thời độ hoà tan đạt (86,7% > 80%), vì thế tỷ lệ cồn: nước được chọn là 3:1. Ở CT17, CT18, CT19, CT20 cho thấy CT20 cho hiệu suất bao

cao nhất (87%), độ hoà tan đạt (87,2% > 80%), nên khối lượng PEG 6000 được chọn là 1,2g. Ở CT20, CT21, CT22 cho hiệu suất bao cao nhất (87%) và độ hoà tan đạt (87,2% > 80%), nên hàm lượng chất khô được chọn là 6%.

Khảo sát lớp bao tan trong ruột. Kết quả khảo sát thành phần công thức lớp bao tan trong ruột trình bày ở bảng 10.

Bảng 10. Kết quả khảo sát thành phần công thức dịch bao tan trong ruột

CT	Z ₁	Z ₂	c	b	CT	Z ₁	Z ₂	c	b
CT23	0	25	16	71,2	CT27	1	20	19,2	91,1
CT24	1	25	11,4	82,3	CT28	1	30	8,7	81,8
CT25	2	25	15,8	74,2	CT29	1	35	6,7	79,2
CT26	3	25	18,2	75,5	CT30	1	40	5,2	73,9

Với Z₁: khối lượng TiO₂ trong công thức (g); Z₂: độ tăng trọng của lớp bao tan trong ruột (%); c: độ hoà tan của hạt trong môi trường acid HCl 0,1N trong 2 giờ (%); b: độ hoà tan của hạt trong đệm phosphat pH 6,8 trong 30 phút (%)

Nhận xét: Từ kết quả CT23, CT24, CT25, CT26 cho thấy CT24 cho độ hoà tan của hạt trong môi trường acid HCl 0,1N thấp nhất và độ hoà tan của hạt trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 cao nhất, nên chọn khối lượng TiO₂ là 1g. Ở CT24, CT27, CT28, CT29, CT30 cho thấy CT28 cho độ hoà tan của hạt trong môi trường acid HCl 0,1N đạt (8,7% < 10%) và độ hoà tan của hạt trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 đạt (81,8% > 80%). Do đó, chọn độ tăng trọng của lớp bao tan trong ruột là 30%.

Thành phần công thức viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột được trình bày ở bảng 11.

Bảng 11. Thành phần công thức viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột

	Thành phần	Khối lượng(g)
Lớp bao mang hoạt chất	Esomeprazol magnesi	3,19
	Sugarsphere 600-710µm	30
	MgO	3,31
	HPMC E6	3,00
	PEG 6000	1,81
	Talc	1,81
Lớp bao cách ly	Tween 80	0,15
	HPMC E6	2,61
	PEG 6000	1,04
	MgO	0,28
	Talc	0,32
Lớp bao tan trong ruột	TiO ₂	0,22
	Tween 80	0,05
	Eudragit® L30D-55	12,86
	PEG 6000	1,28
	TiO ₂	0,54
	Tween	0,75

Viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột đều đạt các chỉ tiêu kiểm nghiệm như cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ hoà tan, định tính, định lượng theo tiêu chuẩn USP43.

IV. BÀN LUẬN

Các dung môi thường được sử dụng trong quá trình bồi dần bằng hỗn dịch thường là aceton, methanol, isopropanol hoặc sự kết hợp các dung môi. Tuy nhiên, để giảm nguy cơ hạt bị dính trong quá trình bồi, sử dụng dung môi có chi phí thấp và hạn chế nguy cơ cháy nổ, chúng tôi quyết định chọn hỗn hợp ethanol và nước. Nước là dung môi hoà tan tốt các tá dược HPMC

E6, PEG 6000, Tween 80 lại có chi phí thấp. Tuy nhiên, một số nhược điểm của nước là tạo dịch nhớt với HPMC E6, PEG 6000 và tạo bọt bền khi có mặt cùng với Tween 80, khả năng hoà tan hoạt chất kém, khả năng bay hơi kém. Ethanol có ưu điểm là dung môi hoà tan tốt các polymer và tạo dịch có độ nhớt thấp, phá bọt và hoà tan hoạt chất tốt hơn so với nước nhưng đắt tiền, dễ bay hơi, dễ cháy nổ. Chính vì vậy, ethanol được sử dụng kết hợp với nước theo các tỷ lệ để làm dung môi pha dịch bao mang hoạt chất và dịch bao cách ly^[2].

Hiệu suất bao thay đổi có thể giải thích là do tăng tỷ lệ tá dược dính thì số cầu nối giữa các chuỗi phân tử polymer để kết nối các tiểu phân tăng lên, do đó giúp chất rắn bám trên bề mặt nhân tốt hơn. Nhưng nếu tiếp tục tăng tỷ lệ tá dược dính đến một mức nào đó số cầu nối đã đủ lượng chất rắn bám vào bề mặt hạt nên hiệu suất không tăng nữa. Ngoài ra, nếu tỷ lệ tá dược dính tăng quá cao làm tăng độ nhớt dịch bao, giảm tốc độ bay hơi dẫn đến các hạt tiếp xúc, dính vào nhau gây hiện tượng dính chùm, đóng cục và bám vào thiết bị (CT8). PEG 6000 đóng vai trò vừa là tá dược dính vừa là chất hoá dẻo, là polymer tan rất tốt trong nước giúp giải phóng nhanh hoạt chất. Khi tăng tỷ lệ PEG 6000 thì độ hoà tan tăng, điều này phù hợp với nghiên cứu của Yongmei Xie cho rằng PEG 6000 có khả năng tăng cường độ tan của muối esomeprazol^[5]. Nhưng khi tăng PEG 6000 lên nữa thì độ hoà tan lại giảm đi một ít, điều này có thể giải thích là do khi đo hoà tan trong môi trường đệm pH 6,8 các hạt có tính bám dính cao nên sẽ tập trung và kết tụ thành khối nên giữ lại hoạt chất bên trong lâu hơn là công thức có lượng tá dược dính thấp.

Khi sử dụng lượng talc quá thấp thì không đủ khả năng chống kết dính các hạt trong khi bao, gây nên hiện tượng dính chùm và đóng cục. Nếu tăng lượng talc các giọt dịch bao bám lên hạt tạo bề mặt gồ ghề hơn, tăng diện tích tiếp xúc với khối khí nên hạt nhanh khô. Đồng thời talc đóng vai trò cầu nối trung gian gắn kết các chuỗi phân tử polymer, làm chất rắn bám tốt trên bề mặt hạt, nhưng lượng talc tăng đến một mức nào đó trong công thức thì tạo đủ số lượng cầu nối nên nếu tăng lên thì hiệu suất lại giảm.

Hàm lượng chất khô là một yếu tố chính ảnh hưởng đến quá trình bao. Khi hàm lượng chất khô lớn tức dịch bao có độ đậm đặc cao, súng phun có thể bị nghẹt không những vậy, lượng polymer trong dịch cũng tăng lên làm tăng độ nhớt của dịch bao, gây hiện tượng dính hạt khi phun^[2].

Ngoài thành phần công thức, độ tăng trọng của lớp bao tan trong ruột là một trong những yếu tố quan trọng nhất giúp hạt kháng lại môi trường acid. Độ tăng trọng lớp bao càng tăng, khả năng kháng acid càng tốt nên độ giải phóng hoạt chất hoạt chất trong môi trường acid HCl 0,1N giảm. Tuy nhiên khả năng giải phóng hoạt chất trong môi trường đệm pH 6,8 cũng giảm theo. Do đó, độ dày lớp bao tan trong ruột 30% là đạt yêu cầu.

V. KẾT LUẬN

Đã bào chế được viên nang chứa esomeprazol 20mg dạng hạt bao tan trong ruột đạt các tiêu chuẩn kiểm nghiệm của USP43.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chemical Medicines Monographs 3 Expert Committee (2016)**, "Esomeprazole Magnesium Delayed-Release Capsules", pp.1-4.
2. **Shu-Ling Kan et al (2014)**, "Preparation and in vitro/in vivo evaluation of esomeprazole magnesium modified release", Informa healthcare, pp.1-8.
3. **Singh Deep Hussan et al (2012)**, "A review on recent advances of enteric coating", IOSR Journal of Pharmacy, vol 2, pp.05-11.
4. **USP43-NF38 (2019)**, The United States Pharmacopiedial Convention.
5. **Yongmei Xie, Ping Xie (2008)**, "Preparation of esomeprazole zinc solid dispersion and study on its pharmacokinetics", pp.53-57.

SỐ LƯỢNG ỐNG TỦY CHÂN RĂNG CỦA RĂNG CỐI LỚN THỨ NHẤT HÀM DƯỚI TRÊN CONEBEAM CT TRONG ĐIỀU TRỊ NHA KHOA

Huỳnh Kim Khang¹, Phạm Văn Khoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đây là nghiên cứu khảo sát trên phim ConeBeam CT nhằm xác định số ống tủy của răng cối lớn (RCL) thứ nhất hàm dưới ở người Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên 166 bệnh nhân chụp phim CBCT theo chỉ định của bác sĩ tại Trung tâm CT nha khoa Nguyễn Trãi, Thành Phố Hồ Chí Minh, trong thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2015 đến tháng 6/2016. Phim CBCT được chụp bằng máy chụp phim Picasso Trio (Ewoo Vatech, Korea) với các điều kiện và tư thế chuẩn của bệnh nhân cho chụp phim. Hình ảnh CBCT thu thập từ trung tâm CT đạt tiêu chuẩn chọn mẫu được quan sát trên máy tính màn hình phẳng 14 inches, độ phân giải 1366 x 768 pixel với phần mềm EzImplant CD viewer. Ghi nhận vị trí răng (răng 36 và răng 46), khảo sát số lượng ống tủy của răng cối lớn thứ nhất hàm dưới trên hình ảnh CBCT: trong mặt phẳng ngang (Axial), di chuyển các lát cắt trên thiết diện ngang của ống tủy từ sàn tủy đến chóp. Quan sát theo thiết diện ngang ở những mức sau: miệng ống tủy, phần ba giữa chân răng, phần ba chóp chân răng. Quan sát ống tủy của từng chân răng của răng cối lớn thứ nhất hàm dưới theo ba mặt phẳng. Xác định số lượng ống tủy. **Kết quả:** Tỷ lệ RCL thứ nhất hàm dưới có hai ống tủy, ba ống tủy, bốn ống tủy, lần lượt là 4,5%, 66,8% và 28,9%. Sự phân bố này khác biệt không có ý nghĩa theo giới tính và theo vị trí. **Kết luận:** Tỷ lệ RCL thứ nhất hàm dưới trên CONEBEAM CT có ba ống tủy

chiếm đa số

Từ khóa: Ống tủy chân răng, răng cối lớn thứ nhất hàm dưới, ConeBeam CT.

Viết tắt: RCL1: răng cối lớn thứ nhất; CBCT: ConeBeam CT

SUMMARY

THE NUMBER OF THE ROOT CANALS OF THE FIRST LOWER MOLARS ON CONEBEAM CT IN DENTAL TREATMENT

Objectives: The aim of the study is to determine the number of the root canals of the first lower molars in Vietnamese on ConeBeam CT. **Subjects and methods:** The study was conducted on 166 patients who had exposed using CBCT indicated by dentists in Nguyen Trai Dental CT Central, HoChiMinh City, from October 2015 to June 2016. The CBCT digital images were captures using Picasso Trio (Ewoo Vatech, Korea) with the standard conditions and postures of patients. CBCT digital images were displayed on the 14 inches flat monitor, at 1366 x 768 pixel resolution with EzImplant CD viewer software. The positions of the first lower molars were recorded. The number of root canals of the first lower molars was examined by moving cross-sectional slices from the pulpal floor to the apex. The orifices, middle thirds, apical thirds of the canals of the first lower molar was observed and the root canals of each root of the first lower molars were observed in three planes **Results:** The prevalences of two, three, four root canals of the first lower molars were 4.5%, 66.8% and 28.9% respectively. There were not significant differences about sex and positions. **Conclusion:** The prevalences of three root canals of the first lower molars accounts for the largest portion.

Key words: Root canals, first lower molar, ConeBeam CT.

¹Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Kim Khang

Email: kimkhanghuynh@yahoo.com

Ngày nhận bài: 8/3/2021

Ngày phản biện khoa học: 4/4/2021

Ngày duyệt bài: 2/5/2021