

- Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108, 9 (số 1), pp. 82-87.
6. **Celikyay, Koner, Celikyay, et al. (2013)**. "Frequency and imaging findings of variations in human aortic arch anatomy based on multidetector computed tomography data". Clin Imaging, 37(6), pp. 1011-9.
7. **Evangelista Arturo, Isselbacher Eric M., Bossone Eduardo, Gleason Thomas G., Eusanio Marco Di, et al. (2018)**, "Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection". Circulation, 137 (17), pp. 1846-1860.
8. **Viscomi S.G. (2008)**, "Chapter 5: Computed tomography", in: J.S. Conselli, S.A.Lemaire, Aortic Arch Surgery, Blackwell, West Sussex-UK, pp. 39-57.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG TỪ BÀI THUỐC LỤC VỊ HOÀN

Nguyễn Đăng Thoại¹, Nguyễn Mạnh Huy¹, Khuru Mỹ Lệ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế Lục vị hoàn ở dạng thuốc viên nang để chuẩn hóa liều dùng và thuận tiện khi sử dụng. **Đối tượng và phương pháp:** Chế biến nguyên liệu bằng phương pháp nấu cao hoặc xay bột. Công thức viên nang cứng được xây dựng và chọn lựa dựa vào độ ẩm, tỷ trọng biểu kiến và độ trơn chảy của khối bột đóng nang và các thiết bị tương ứng. **Kết quả:** Đã bào chế được viên nang lục vị với liều dùng quy định là 3 viên/lần, ngày uống 2 lần. Kết quả định tính cho thấy viên nang lục vị hoàn có phản ứng dương tính với các thuốc thử ứng với thành phần dược liệu và trên sắc ký đồ có các vết cùng giá trị R_f và cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Viên đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng, độ rã theo quy định của viên nang. **Kết luận:** Viên nang chứa cao lục vị hoàn đã được bào chế đạt yêu cầu về chất lượng của viên nang, có tác dụng bồi bổ khí huyết, dùng điều trị hỗ trợ cho người đau lưng, nhức mỏi đầu gối, hoa mắt, chóng mặt, sử dụng thuận tiện.

Từ khóa: Lục vị hoàn, bồi bổ khí huyết, đau lưng, nhức mỏi đầu gối, hoa mắt.

SUMMARY

PREPARATION OF CAPSULE CONTAINING EXTRACT FROM SIX TYPES OF MEDICINAL HERBS

Objectives: To prepare Luc vi hoan in capsule form to standardize dosage and convenient to use. **Materials and methods:** The herb was extracted by hot water or ground into powder. Moisture, density and smoothness of the powder were analyzed to select hard capsule formulations. **Results:** Luc vi capsules were prepared with an equivalent dose of 3 capsules/time, twice a day. Starch was added to form one capsule. As a result, capsules had a positive reaction to the reagents. On the chromatogram, there were traces of the same R_f value and the same color as those on the chromatogram of reference medicinal herbs. Luc vi hoan capsules meet the requirements of mass uniformity and disintegration prescribed in Vietnamese pharmacopoeia. **Conclusions:** Luc vi

hoan capsules were prepared and the quality was investigated. It has the effect of nourishing blood, supporting treatment for people with back pain, knee pain, dizziness. Besides, capsule form is convenient for patients.

Keywords: Luc vi hoan, nourishing blood, back pain, knee pain, dizziness.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lục vị hoàn là bài thuốc nổi tiếng của y học cổ truyền Việt Nam, có trong bộ sách Hải Thượng y tông tâm lĩnh của Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác. Trải qua hàng trăm năm, Lục vị hoàn được xem là một trong những bài thuốc căn bản của Đông y có giá trị cao trong chữa bệnh. Ngày nay, Lục vị hoàn có tên trong Danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế ban hành vào năm 2018. Bài thuốc Lục vị hoàn gồm các vị thuốc: Thục địa, sơn thù, sơn dược, mẫu đơn, trạch tả, phục linh được bào chế dưới dạng viên hoàn cứng, đóng chai. Để góp phần chuẩn hóa liều dùng và tạo sự tiện dụng cho người bệnh trong đời sống hiện đại ngày nay, chúng tôi nghiên cứu hiện đại hóa bài thuốc Lục vị hoàn ở dạng viên nang cứng với số viên tối thiểu của liều sử dụng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu. Các dược liệu được sấy khô ở 50°C. Tất cả các dược liệu đều đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

- Thục địa (*Rehmania glutinosa* Libosch). Bộ phận dùng: Rễ (*Radix Rehmanniae glutinosae praeparata*)

- Sơn thù (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc). Bộ phận dùng: Quả (*Fructus Corni officinalis*)

- Hoài sơn (củ mài, sơn dược) (*Dioscorea persimilis* Prain et Burk). Bộ phận dùng: Rễ củ (*Tuber Dioscoreae persimilis*)

- Mẫu đơn bì (*Paeonia suffruticosa* Andr). Bộ phận dùng: Vỏ rễ (*Cortex Paeoniae suffruticosae*)

- Trạch tả (*Alisma plantago-aquatica* L. var. *orientale* Samuels). Bộ phận dùng: Rễ củ (*Rhizoma Alismatis*)

¹¹ Trường ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đăng Thoại

Email: thoaind@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 2/1/2021

Ngày phản biện khoa học: 7/2/2021

Ngày duyệt bài: 3/3/2021

- Phục linh (Poria cocos Wolf). Bộ phận dùng: Toàn bộ nấm (Poria)

2.1.2. Dụng cụ, trang thiết bị, hóa chất

- Máy trộn RT-70.
- Máy đo tỷ trọng bột JV 200i (Copley – Anh).
- Máy đo tốc độ chảy BEP2 (Copley – Anh).
- Máy đóng nang thủ công: CN-100CL, khuôn 100 lỗ.
- Tủ sấy Memmert.
- Rây 2 mm.

- Cân phân tích Shimadzu.

- Bần mỏng silica gel F₂₅₄ tráng sẵn (Merck, Đức).
- Hóa chất, dung môi đạt tiêu chuẩn quy định.
- Một số dụng cụ thí nghiệm thông thường khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Công thức pha chế. Tiến hành xây dựng công thức khối thuốc khoảng 500 mg. Hàm lượng cao và bột dược liệu được quy về độ ẩm 0%. Thành phần công thức và tỉ lệ của viên nang lục vị hoàn được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức điều chế viên nang lục vị hoàn

Thành phần (1 viên, mg)	Công thức 1	Công thức 2	Công thức 3	Công thức 4	Công thức 5
Cao khô thực địa	96	96	96	96	96
Cao khô sơn thù	48	48	48	48	48
Bột hoài sơn	48	48	48	48	48
Bột mẫu đơn bì	36	36	36	36	36
Cao khô Trạch tả	36	36	36	36	36
Bột phục linh	36	36	36	36	36
Tinh bột	160	70	60	50	0
Avicel	0	90	100	110	160
Talc	20	20	20	20	20

2.2.2. Chế biến nguyên liệu

- **Xay bột:** Hoài sơn: 60g; Phục linh: 45g; Đơn bì: 100g

+ Dược liệu được rửa sạch, sấy khô đến độ ẩm khoảng 7%.

+ Trộn đều 3 dược liệu.

+ Xay thành bột mịn bằng máy xay RT-70.

- Nấu cao

Các dược liệu: thực địa, sơn thù, trạch tả được chế biến bằng phương pháp nấu cao.

- Rửa sạch các dược liệu.

- Cho dược liệu vào nồi, đổ nước vào ngập dược liệu.

- Nấu thành 3 đợt

+ Đợt 1. Đun sôi trong 3 giờ, thu dịch chiết 1

+ Đợt 2. Đun sôi trong 2 giờ, thu dịch chiết 2

+ Đợt 3. Đun sôi trong 1 giờ, thu dịch chiết 3

- Gộp 3 đợt dịch chiết, lọc qua vải phin, cô cách thủy đến khi cao còn 30% ẩm.

2.2.3. Bào chế viên nang cứng. Quy trình bào chế viên nang tô mộc, qua các bước sau:

- Vệ sinh dụng cụ pha chế bằng cồn 96.

- Cân cao, bột dược liệu, tinh bột, avicel.

- Cho nguyên liệu vào máy xay RT-70, đập kín nắp.

- Nhào trộn.

- Xát hạt qua rây 2 mm.

- Sấy khô trong tủ sấy.

- Sừa hạt qua rây 1 mm.

- Trộn hoàn tất với talc.

2.2.4. Khảo sát tính chất của khối bột

đóng nang. Sau khi trộn, tiến hành khảo sát đặc tính của các khối bột tạo ra từ 5 công thức qua các chỉ tiêu:

Độ ẩm: Thực hiện trong tủ sấy với các thông số:

- Lượng cân: 1g

- Nhiệt độ sấy: 105°C

- Yêu cầu: độ ẩm < 5%

Tỷ trọng biểu kiến: Bằng máy đo tỷ trọng.

- Tính toán theo công thức: $P = M/V$

- P: Tỷ trọng biểu kiến của hạt

- M: Khối lượng của hạt

- V: Thể tích biểu kiến của hạt

Độ chảy: Thực hiện bằng máy đo tốc độ chảy

- Lượng hạt mỗi lần thử là 50 - 100g

Tốc độ chảy = khối lượng hạt (g)/thời gian chảy hết khối hạt (s)

2.2.5. Kiểm nghiệm viên nang lục vị hoàn

Độ đồng đều khối lượng. Lấy 20 viên nang lục vị hoàn, thử độ đồng đều khối lượng của viên nang lục vị hoàn theo phương pháp 2, Phụ lục 11.3, DDVN V.

Yêu cầu: chênh lệch khối lượng của từng viên nang so với khối lượng trung bình là $\pm 7,5\%$.

Độ rã. Lấy 6 viên nang lục vị hoàn, thử độ rã của viên nang lục vị hoàn theo Phụ lục 11.6, DDVN V.

Yêu cầu: Cả 6 viên thử nghiệm đều rã. Nếu có 1 đến 2 viên không rã, lặp lại phép thử với 12 viên khác. Mẫu thử đạt yêu cầu nếu không dưới 16 trong số 18 viên thử rã.

Định tính. Định tính bằng sắc ký lớp mỏng

- Định tính hoài sơn

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4, ĐĐVN V). Bột dược liệu được thay bằng bột đóng nang.

Yêu cầu: Dưới ánh sáng thường hoặc ánh sáng tử ngoại 365 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

- Định tính sơn thù

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4, ĐĐVN V). Bột dược liệu được thay bằng bột đóng nang.

Yêu cầu: Dưới ánh sáng ban ngày, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải xuất hiện vết màu đỏ tím có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết có huỳnh quang màu vàng cam có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng. Xác định hàm lượng cao tan trong cồn 70% của dược liệu hoài sơn, sơn thù.

Tiến hành theo Phụ lục 12.10, ĐĐVN V.

Yêu cầu: Hàm lượng này không dưới 100 mg cao cho 1 viên nang (quy về 0% ẩm).

Bảo quản. Viên nang được đóng chai, đậy

Bảng 3. Tính chất của khối bột đóng nang

Tính chất	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
Độ ẩm (%)	6,10± 2,4%	5,35± 4,1%	4,89± 3,9%	4,61± 3,5%	4,58± 3,7%
Tỷ trọng biểu kiến (g/ml)	0,42± 3,1%	0,51± 3,7%	0,80± 1,5%	0,79± 4,6%	0,76± 1,1%
Độ chảy (g/s)	1,23± 4,3%	3,29± 4,8%	9,56± 2,7%	8,13± 1,8%	7,04± 2,6%

Chọn công thức 3 để tiếp tục nghiên cứu vì có độ ẩm phù hợp và độ chảy tốt hơn các công thức còn lại.

3.3. Quy trình bào chế

Quy trình bào chế viên nang lục vị hoàn lô 1.000 viên qua các bước sau:

- Vệ sinh dụng cụ pha chế bằng cồn 96%.
- Cân cao, bột dược liệu, tinh bột, avicel với lượng đủ 1.000 viên.
- Trộn đều bằng tay, cho nguyên liệu vào máy xay RT-70, đậy kín nắp.
- Nhào trộn trong 2 phút, tạo cốm ướt.
- Xát hạt qua rây 2 mm.
- Sấy khô 6 giờ trong tủ sấy ở 50°C.
- Sửa hạt qua rây 1 mm.
- Sấy tiếp ở 50°C cho đến khi đạt độ ẩm 7%.
- Trộn hoàn tất với talc.
- Đóng nang bằng máy vô nang CN-100CL, khuôn 100 lỗ.

Chọn cỡ nang

- Tỷ trọng bột d_b = 0,80 g/ml

kín. Tránh ánh sáng, nhiệt độ bảo quản không quá 25°C và độ ẩm < 70%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thành phần công thức của viên nang lục vị hoàn. Thành phần công thức của viên nang lục vị hoàn cho lô 1.000 viên được trình bày trong Bảng 2. Hàm lượng cao và bột dược liệu được quy về độ ẩm 0%.

Bảng 2. Thành phần công thức của viên nang lục vị hoàn cho lô 1.000 viên

STT	Thành phần	Công thức cho 1 viên (mg)	Công thức cho 1.000 viên (g)
1	Cao khô thực địa	96	96
2	Cao khô sơn thù	48	48
3	Bột hoài sơn	48	48
4	Bột mầu đơn bì	36	36
5	Cao khô Trạch tả	36	36
6	Bột phục linh	36	36
7	Tinh bột	60	60
8	Avicel	100	100
9	Talc	20	20

3.2. Tính chất của khối bột đóng nang

Tính chất của khối bột của viên nang lục vị hoàn được trình bày trong Bảng 3.

- Khối lượng bột thuốc trong 1 viên là m = 480mg
- Vây thể tích bột = 0,60ml
- Dung tích 0,60 ml gần với dung tích nang số 0 (0,67ml). Do đó, đề tài chọn nang số 0 để đóng nang.

Đóng nang. Đóng nang bằng máy vô nang CN-100CL, khuôn 100 lỗ, hiệu suất đóng nang là 96%. Sau khi đóng nang, nang được đánh bóng và tiến hành kiểm nghiệm.

3.4. Kiểm nghiệm viên nang. Viên nang cứng số 0, một đầu tím, một đầu trắng. Bột thuốc trong nang có màu nâu nhạt, vị đặc trưng.

Đồng đều khối lượng. Khối lượng trung bình của viên nang lục vị hoàn là 484,2 mg ± 3,2%. Tất cả 20 viên đem thử đều có chênh lệch khối lượng so với khối lượng trung bình < 7,5%.

Độ rã. Thời gian rã trung bình là 19,6 phút ± 5% < 30 phút. Tất cả 6 viên đem thử đều đạt yêu cầu về độ rã.

Định tính. Định tính bằng sắc ký lớp mỏng

- Hoà sơn: Sắc ký đồ của dung dịch thử có các vết cùng giá trị R_f và cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

- Sơn thù: Dưới ánh sáng ban ngày, trên sắc ký đồ của dung dịch thử xuất hiện vết màu đỏ tím có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử xuất hiện vết có huỳnh quang màu vàng cam có cùng màu và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng. Hàm lượng cao tan trong cồn 70° là $121\text{mg} \pm 4,5\% > 100 \text{ mg}$ cao cho 1 viên nang (quy về 0% ẩm).

IV. BÀN LUẬN

Với 6 thành phần dược liệu khác nhau, công thức bào chế của lục vị hoàn có sự phối hợp giữa cao chiết và bột dược liệu nhằm tối ưu lượng dược liệu sử dụng.

V. KẾT LUẬN

- Đã xác định tỷ lệ dược liệu dùng nấu cao và xay bột phù hợp.

- Đã chế biến được cao dược liệu, bột mịn dược liệu.

- Xây dựng được công thức và bào chế viên nang lục vị hoàn.

- Kiểm nghiệm viên nang lục vị hoàn đạt yêu cầu về chất lượng của viên nang.

KIẾN NGHỊ

- Tối ưu hóa công thức bào chế viên nang lục vị hoàn.

- Tiêu chuẩn hóa nguyên liệu và thành phẩm dựa trên các phương pháp hiện đại.

- Nghiên cứu độc tính bất thường trên chuột và thử nghiệm lâm sàng.

- Nghiên cứu độ ổn định của chế phẩm.

- Tiến hành sản xuất ở quy mô pilot.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2018). Danh mục thuốc thiết yếu.
2. Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh, Lê Hữu Trác, Hải Thượng Lãn Ông, Nhà xuất bản Y học, 2008, 1 – 17.
3. Lee HyunKyung, Cha Hwa Jun Cha, Poria cocos. Wolf extracts represses pigmentation in vitro and in vivo, Cellular and molecular biology 64 (5), 2018, 80 – 84.
4. Huang Jun, Zhang Yiwei, Gao Qinghan, Yin Lei, Quan Hongfeng, Chen Rong, Fu Xueyan, Lin Dingbo, Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of Cornus officinalis Sieb. et Zucc, Journal of Ethnopharmacology, Vol 213, 2018, 280 – 301.
5. Liu S, Li Y, Yi F, Liu Q, Chen N, He X, He C, Xiao P. Resveratrol oligomers from Paeonia suffruticosa protect mice against cognitive dysfunction by regulating cholinergic, antioxidant and anti-inflammatory pathways. Journal of Ethnopharmacol, Vol 260, 2020.
6. Jin Q, Zhang J, Hou J, Lei M, Liu C, Wang X, Huang Y, Yao S, Hwang BY, Wu W, Guo D. Novel C-17 spirostane-type triterpenoids from Alisma plantago-aquatica with anti-inflammatory activity in Caco-2 cells. Acta Pharmaceutica Sinica B. 9(4), 2019, 809 – 818.

TIẾN TRIỂN CỦA TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN NGỘ ĐỘC CẤP TẠI TRUNG TÂM CHỐNG ĐỘC, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đặng Thị Xuân*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tiến triển của tổn thương thận cấp và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ngộ độc cấp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 73 bệnh nhân ngộ độc cấp có tổn thương thận cấp điều trị tại Trung tâm Chống độc, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2019 đến 7/2020. Các biến số nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, tổn thương thận cấp được chẩn đoán khi khi creatinin máu $\geq 130 \mu\text{mol/l}$ và được chia ra 3 mức

độ nặng theo KDIGO. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương thận tại thời điểm nhập viện mức độ 1 là 24,7%, mức độ 3 là 17,8% và thấp nhất là mức độ 2 là 9,6%; 47,9% bệnh nhân chưa có tổn thương. Có 60,3% bệnh nhân có tổn thương thận nặng lên trong quá trình điều trị. 60,3% bệnh nhân có chức năng thận hồi phục khi ra viện, tỷ lệ hồi phục cao nhất là nhóm tổn thương thận mức độ 1 khi vào viện (100%). Ngộ độc càng nặng (theo thang điểm PSS) thì tỷ lệ tổn thương thận càng nặng. Bệnh nhân sống có tỷ lệ thận hồi phục cao hơn so với nhóm tử vong. **Kết luận:** Mức độ nặng tổn thương thận lúc vào viện ít liên quan với mức độ nặng của tổn thương thận trong quá trình điều trị và tiên lượng hồi phục chức năng thận.

Từ khóa: Ngộ độc cấp, tổn thương thận cấp.

SUMMARY

EVOLUTION OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE POISONING AT POISON

*Trung Tâm Chống Độc - Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Xuân

Email: xuandangthi17@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.3.2021

Ngày duyệt bài: 15.3.2021